

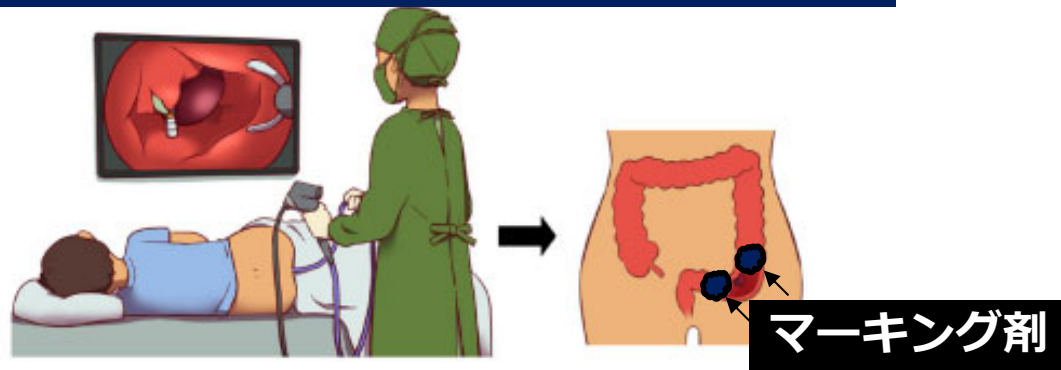
生体組織接着性ポルフィリンを用いた 組織マーキングと光線力学療法への応用

物質・材料研究機構 機能性材料研究拠点
生体組織再生材料グループ
主任研究員 吉富 徹

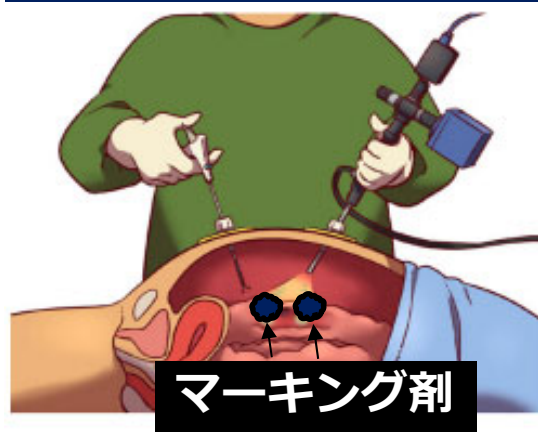
2022年6月16日

腹腔鏡下消化管癌手術における術前マーキング法

1. 内視鏡を用いてマーキング剤を注入



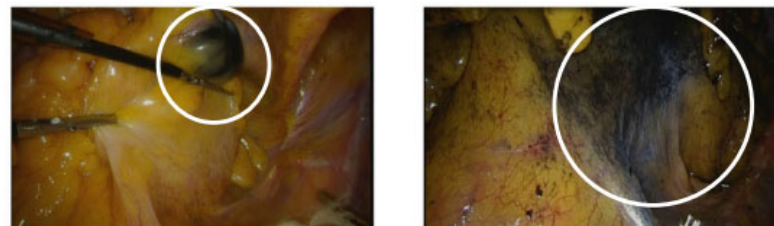
2. マーキングに基づき腫瘍切除



* 肛門に近い直腸の切除手術では、正常な組織をどれだけ残せるかが重要

引用先: Zako et al., Surg Endosc (2016) 30:4153–4159

従来の技術：点墨



引用先: Zako et al., Surg Endosc (2016) 30:4153–4159

問題点：視認性が悪い

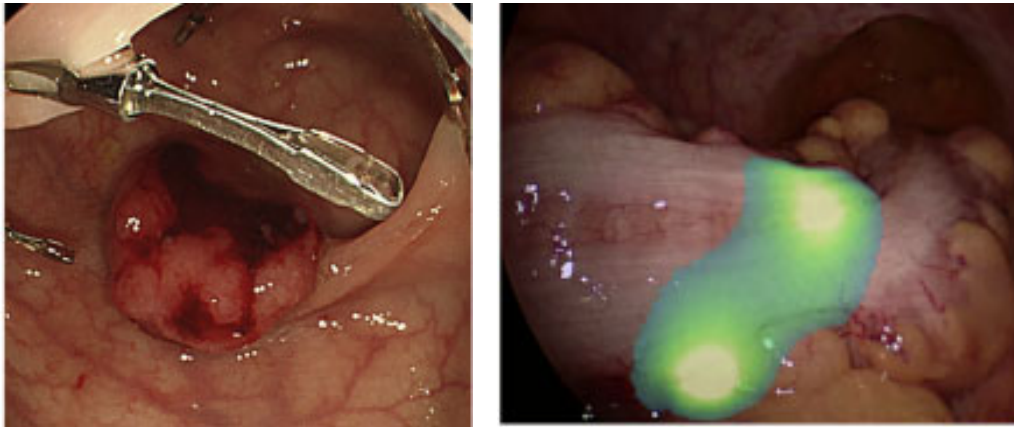
1. 組織の色との判別が困難
2. 拡散
→ 切除領域の増大

理想のマーキング：

1. 蛍光標識
2. 長期間のピンポイントマーキング

近年の研究開発：蛍光クリップ

蛍光クリップ

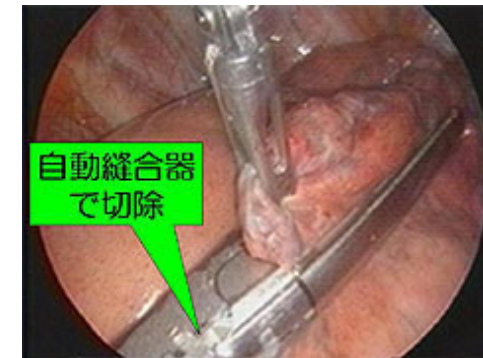


引用先：Narihiro et al., International Journal of Surgery 80 (2020) 74–78

内視鏡を使って、蛍光クリップを粘膜側に留置

蛍光クリップの問題点：

自動縫合器

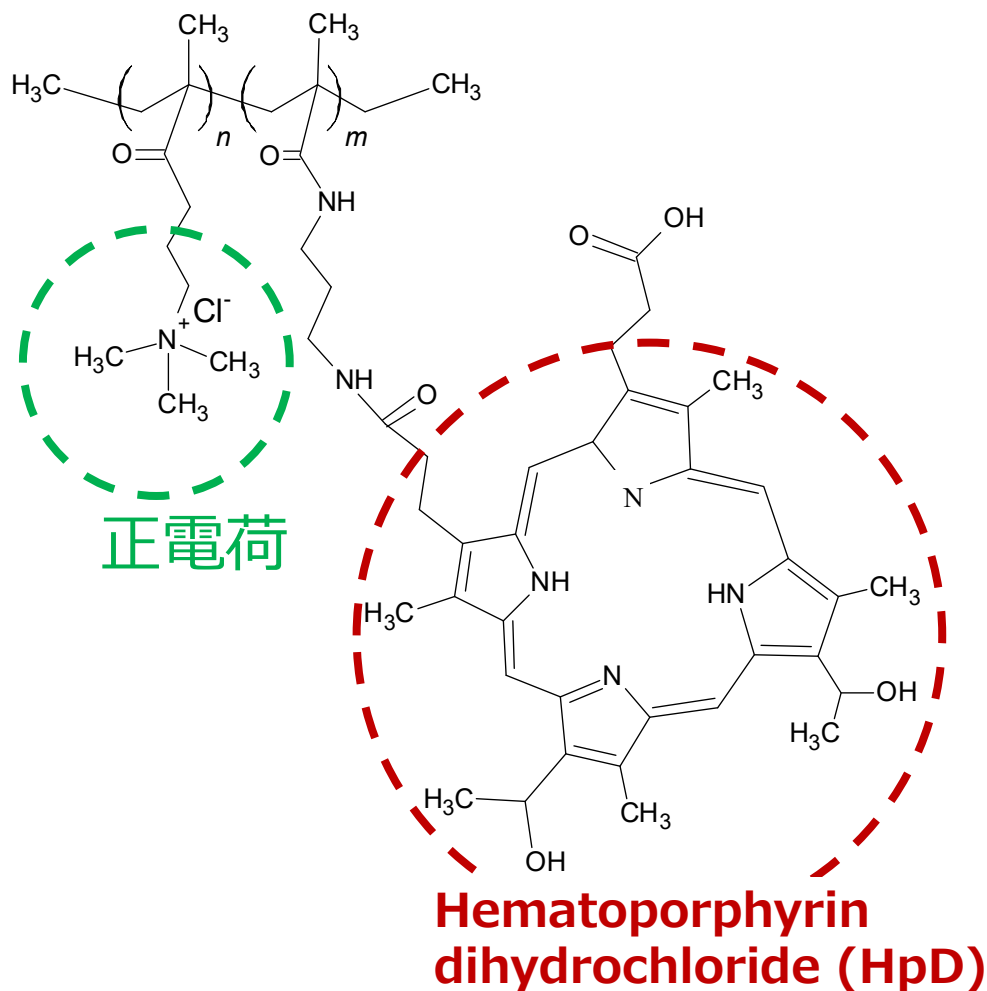


引用先：富山県立中央病院HP

クリップは、自動縫合器で巻き込んでしまうため、好ましくない。

柔らかくて・組織に長期間結合し、強い蛍光を発する材料が、消化管のマーキングに適している

組織接着性ポルフィリン (Adhesive HpD)の開発

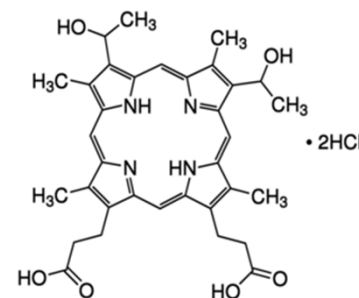


一本の鎖中に多数の正電荷
を有する高分子鎖

A schematic representation of a polymer chain, depicted as a thick black line. Numerous green plus signs ($+$) are distributed along the chain, indicating the presence of positive charges. A red star symbol is placed on the chain, with a blue arrow pointing from it towards the inset box containing the HpD structure.

正電荷

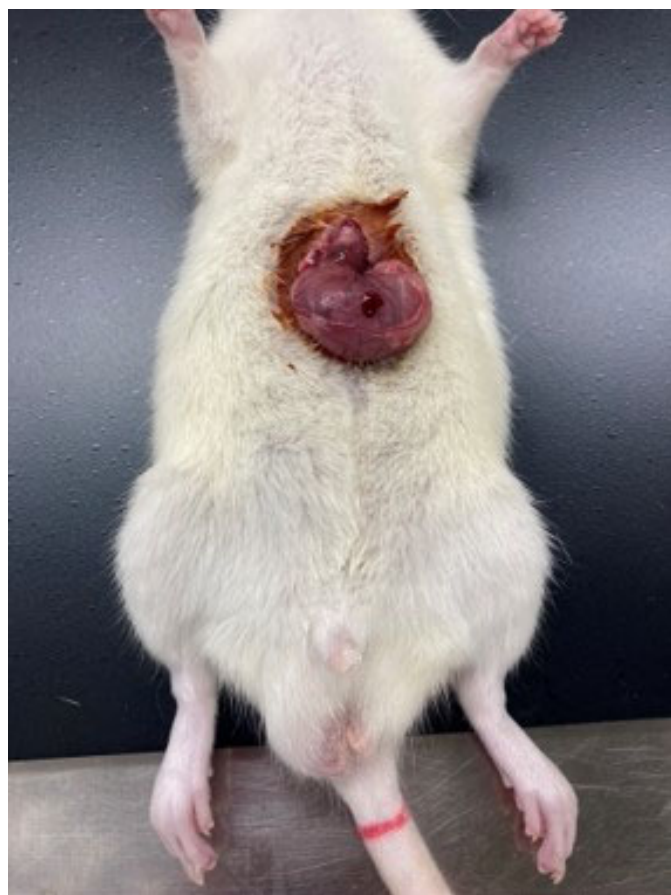
Hematoporphyrin dihydrochloride (HpD)



UV光励起によって赤色蛍光

組織接着性ポルフィリンの局所注射

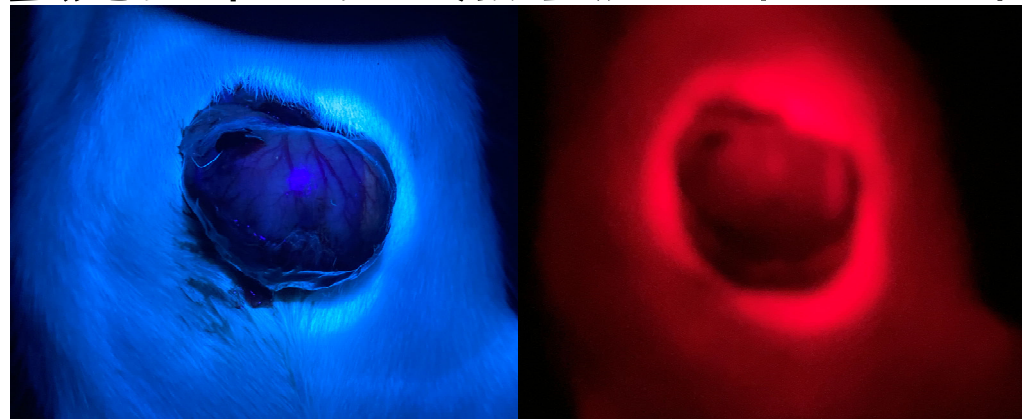
皮膚切開し胃を露出



局注7日後

HpD

蛍光フィルター無 蛍光フィルター有



Adhesive
HpD

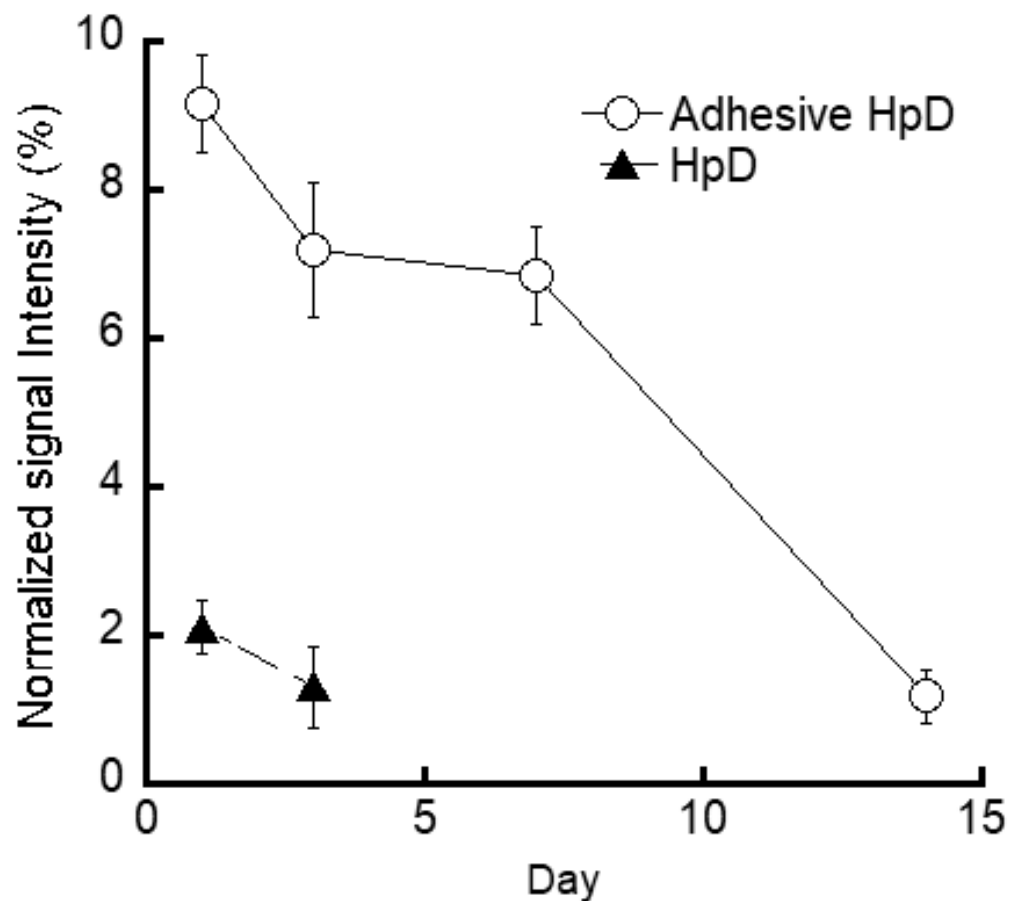
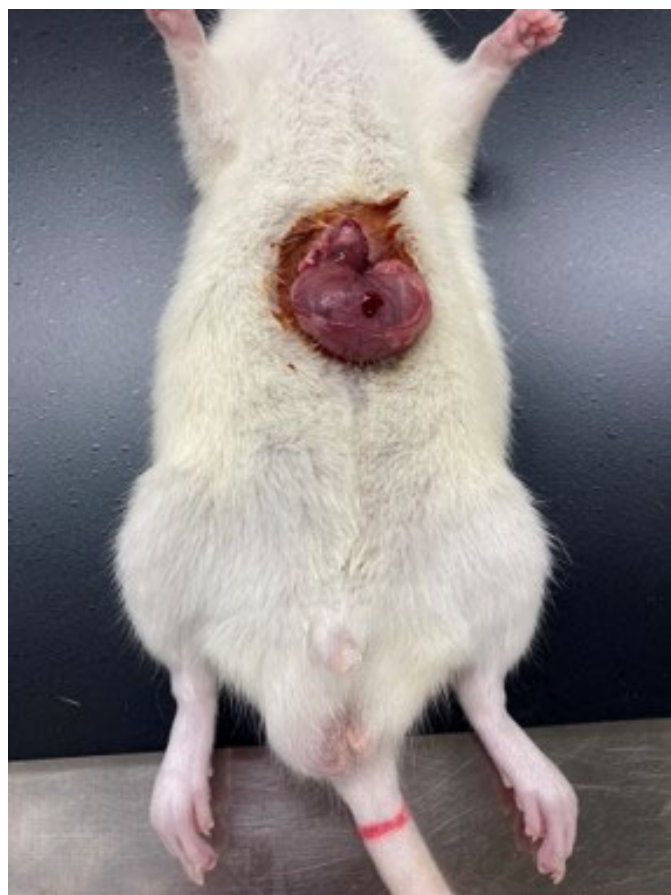
蛍光フィルター無 蛍光フィルター有



ピンポイントマーキング可能

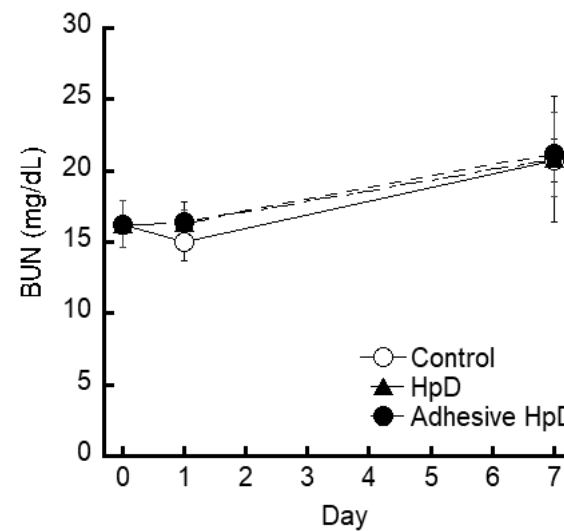
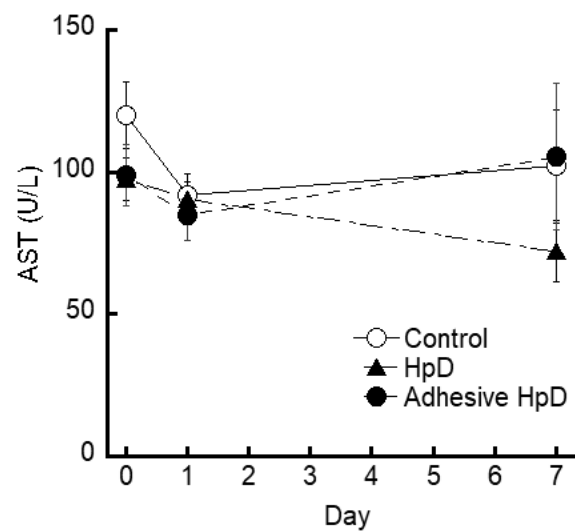
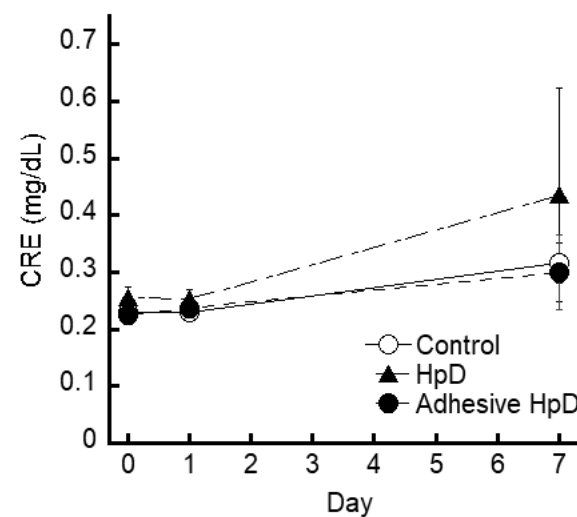
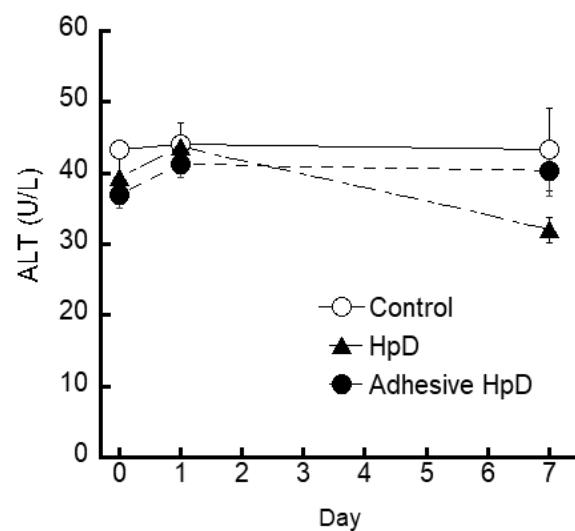
組織接着性ポルフィリンの局所注射

皮膚切開し胃を露出

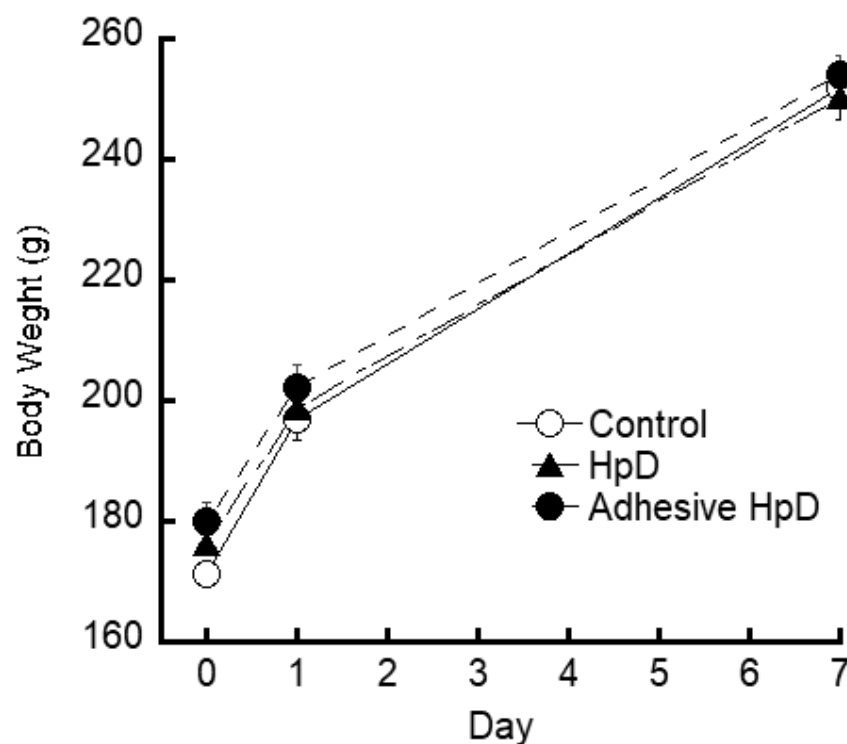


1週間の長期マーキング可能

安全性試験： 血液検査



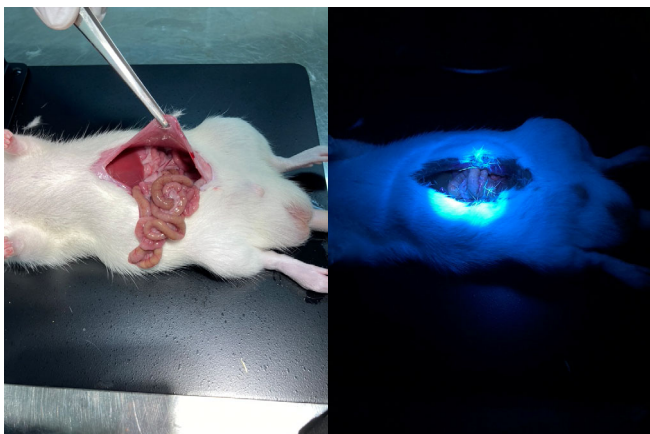
安全性試験： 体重測定



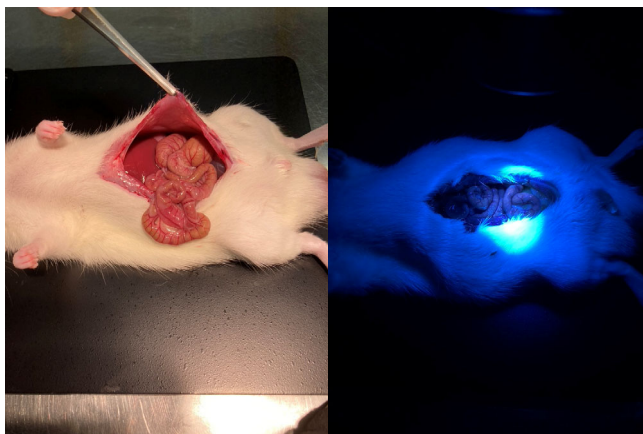
コントロールと比べaHpDは、肝機能・腎機能、体重増加に有意差は認めない。

安全性試験：腹腔投与した後の癒着への影響

HpD



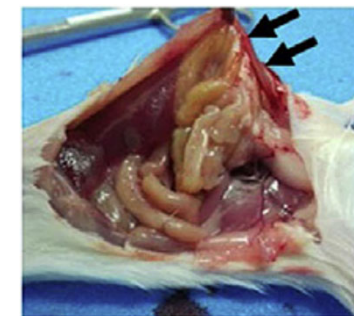
Adhesive HpD



PBS



参考：Talc



H Nakagawa et al. Biomaterials 69 (2015) 165-173

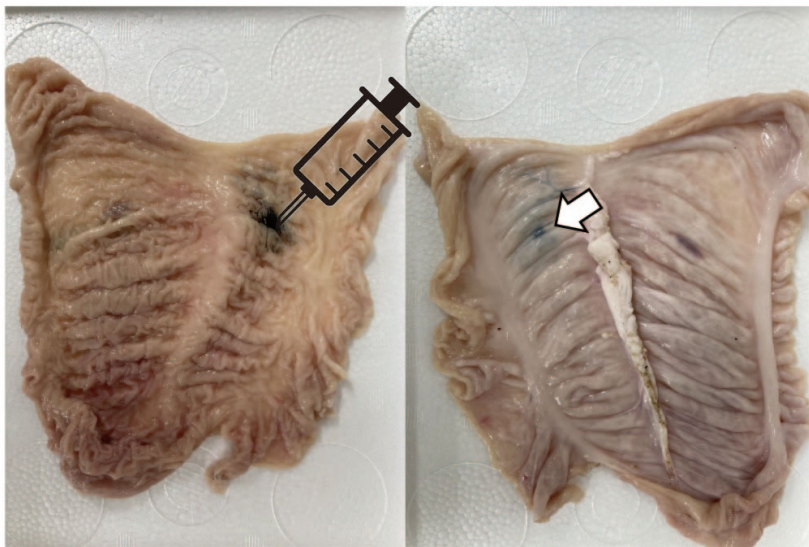
aHpDの腹腔内投与によって腸管や腹膜に癒着は認めなかった。
一週間後、LED照射で蛍光残存は無し。

組織接着性ポルフィリンと点墨の視認比較

点墨

ブタ大腸内腔側から局注

漿膜側から観察（赤：局注部位）

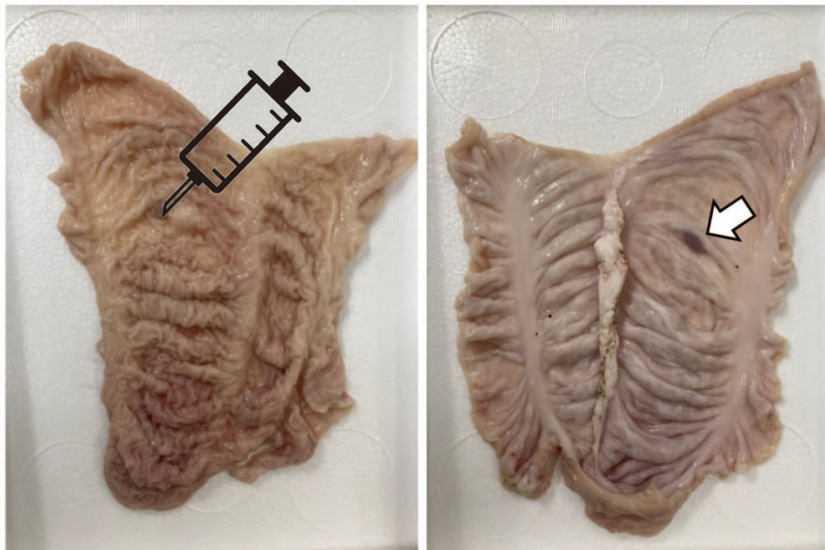


視認が極めて困難

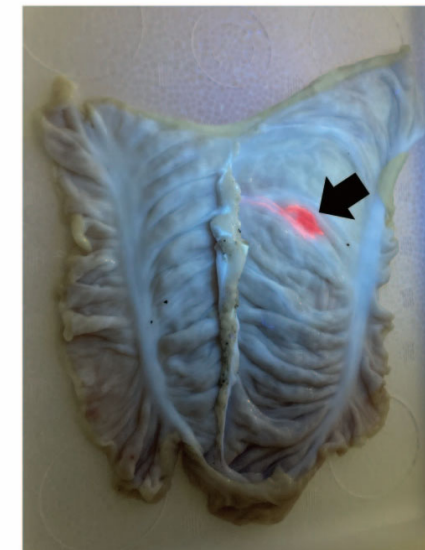
組織接着性ポルフィリン

ブタ大腸内腔側から局注

漿膜側から観察（赤：局注部位）



紫外光(365nm)を照射



蛍光によって、容易に視認可能

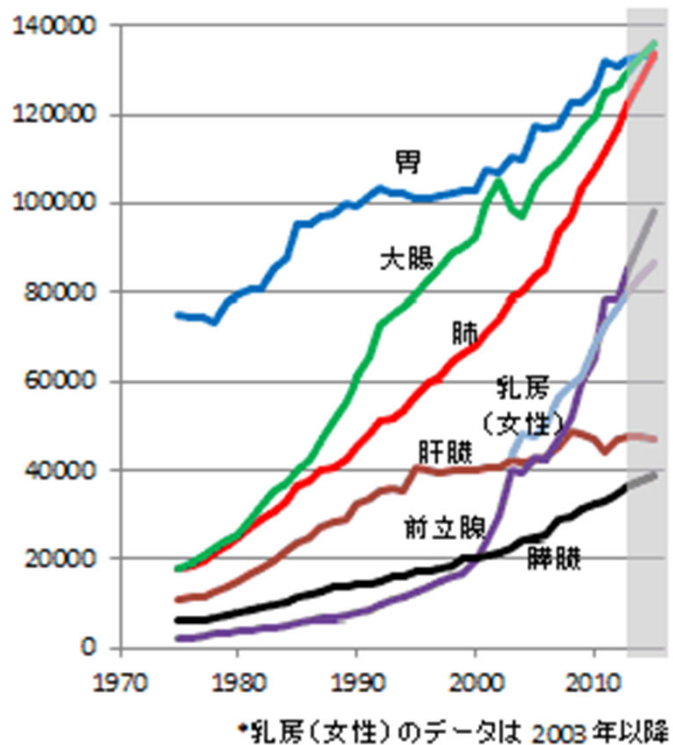
まとめ

現在用いている点墨よりも有用な長期ピンポイント蛍光マーキングを可能とする新規に組織接着型ポルフィリンを開発した。

- ・ 1週間程度の組織マーキングが可能
- ・ 副作用がない
- ・ 臨床現場にも、役に立つ可能性が高い（実用化の可能性あり）

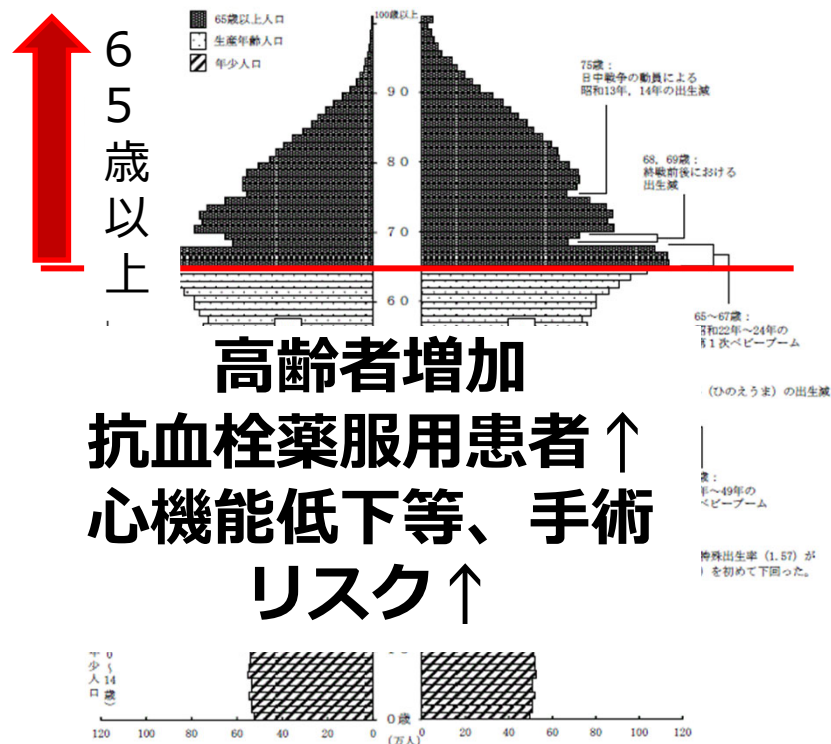
組織接着性ポルフィリンによる局所投与型光線力学療法の開発

がん患者数



国立がん研究センターHPより

人口ピラミッド



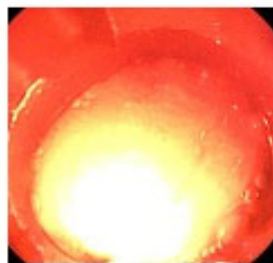
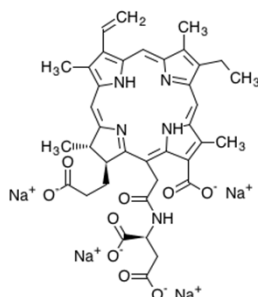
総務省統計局 我が国の人口ピラミッド（平成26年10月1日現在）

非侵襲的な治療法が求められている

光線力学療法（PDT）の流れ



光増感剤の静脈投与



4-6時間後に内視鏡
でレーザー照射



遮光下で入院（1-2週間）



退院後、長袖の服装・帽子・
サングラス・マスク・手袋の
着用（2か月間）

メリット：

- ・ 正常組織への障害が少ない低侵襲な治療法
- ・ 放射線治療のような大型設備が必要ない→どの病院でも治療できる。

デメリット：

- ・ 厳しい遮光制限による患者のQOLの低下

光増感剤の局所投与法の開発

静脈投与



局所投与



全身への薬物の拡散：

大

小

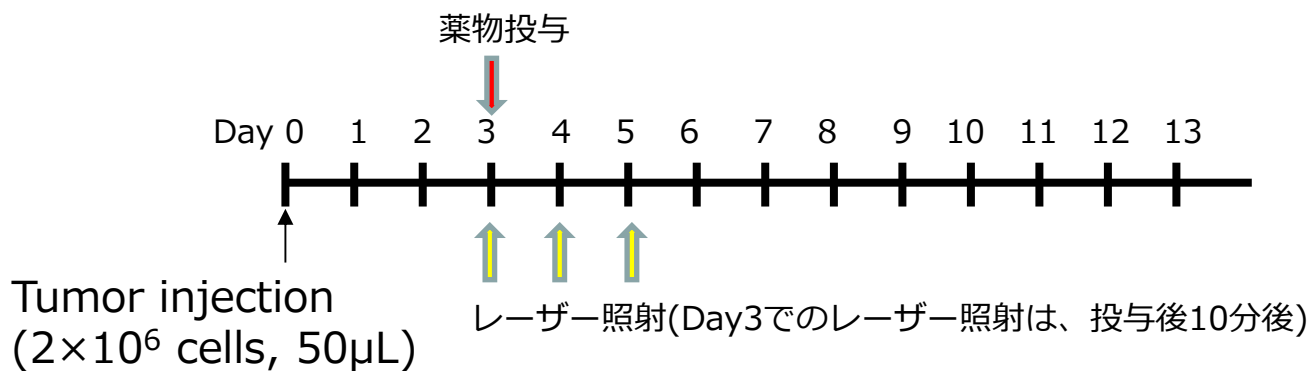


早期退院可能

課題：

局所投与した際に、癌組織への光増感剤の取り込みが不十分

aHpDを用いたPDT



Colon26担癌マウス：背中近くにがん細胞を移植
細胞腫：Colon26 (マウス大腸(結腸)がん)

投与群：

PBS群

HpD群 (200μM, 50μL)

aHpD群 5mg/mL, 200μMのHpD含有, 50μL)

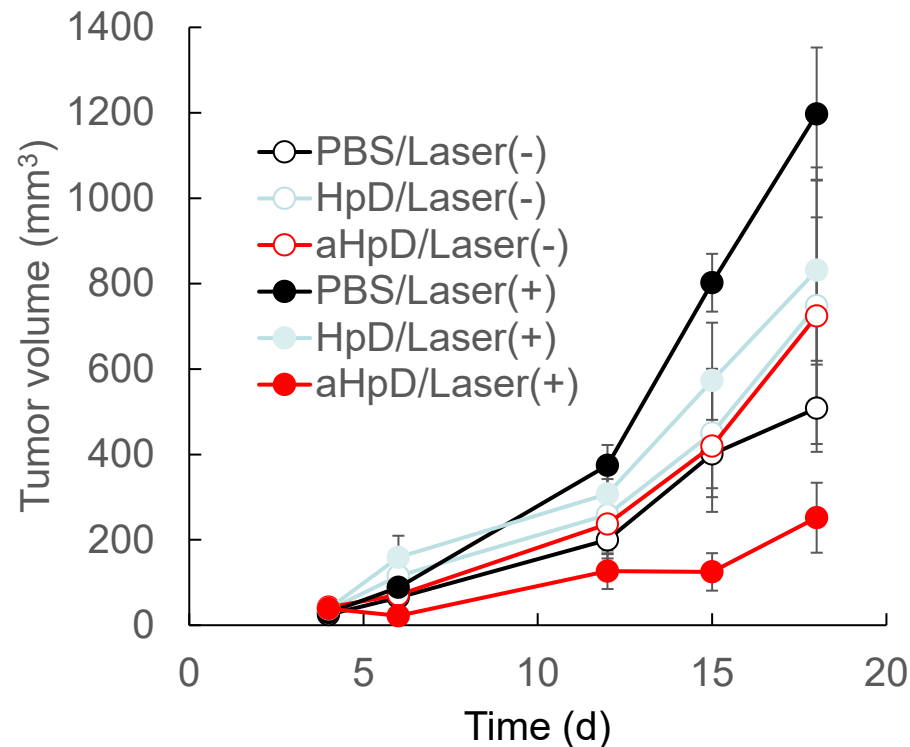
aHpDを用いたPDT

レーザー照射条件：

波長：635nm

強度：900 mW/1.5cm×1.5cm×π = 130 mW/cm²

時間：10 min



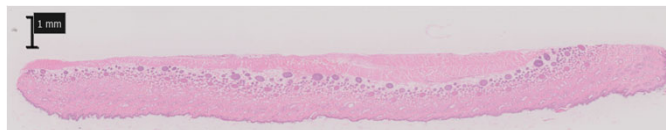
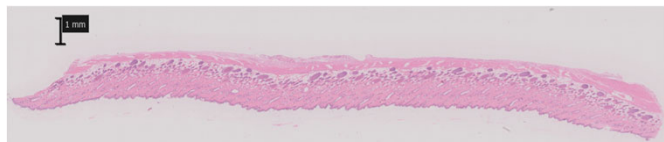
投与後直後にレーザー照射しても、HpDは効果が見られず、
aHpDは抗腫瘍効果を示した。

光線過敏症の回避

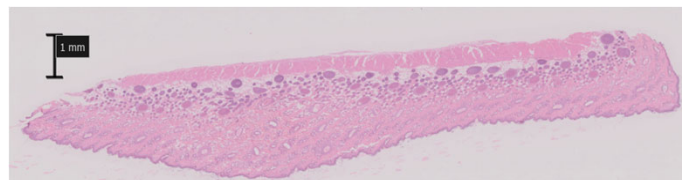
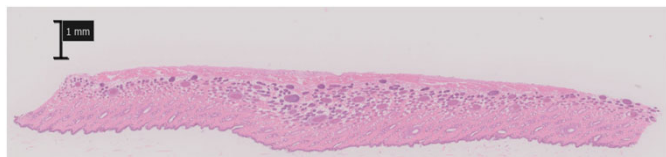
非照射領域

レーザー照射領域

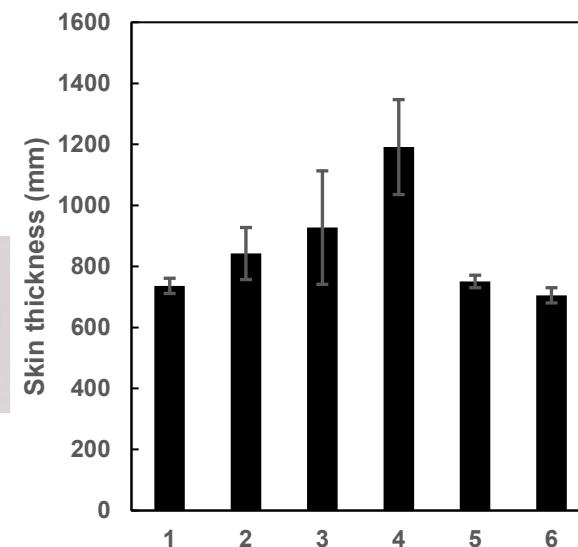
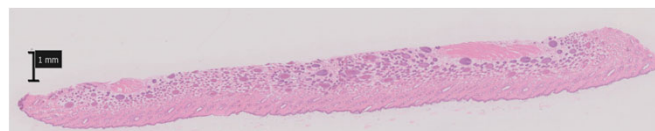
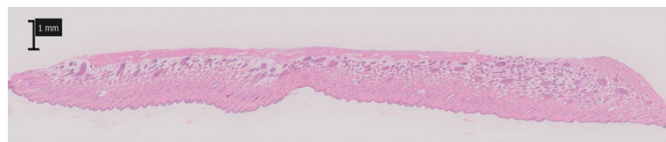
PBS



HpD



aHpD



HpDでは、光線過敏症による皮膚の厚みの増大が見られる。
一方、aHpDは、皮膚の厚みの増大がない。

本技術に関する知的財産権

発明の名称：ポルフィリンを含むカチオンポリマーおよびそれを含む組織マーキング剤、および光増感剤

出願番号：PCT/JP2022/016226

出願人：国立研究開発法人物質・材料研究機構/国立大学法人 筑波大学

**発明者：吉富 徹/陳 国平/川添 直輝/松井 裕史/小松 義希/
古屋 欽司**

企業への期待

- 製薬・医療機器開発企業との共同研究を希望。

お問い合わせ先

国立研究開発法人物質・材料研究機構 外部連携部門 企業連携室

企業様向け総合窓口HP(スマホ対応)

<https://technology-transfer.nims.go.jp/>



企業様向けの相談窓口です。各種お問い合わせ・ご相談などお気軽にご連絡ください。



基礎研究を社会へつなげる

— 企業様向け総合窓口 —

NIMSでは「**使われてこそ材料**」の理念の具現化を目指し、独創性の高い基礎研究に基づいてNIMSの技術を産業界へ橋渡しする活動を行っています。

- ・ ニーズ・シーズマッチングのためにNIMS研究成果を知って頂く「**技術情報循環の場**」(「**NIMSの研究を知る**」へ)
- ・ NIMSの技術を産業界とともに発展させる「**共同研究の場**」(「**NIMSと連携する**」へ)

を設け、特許ライセンスや技術指導、共同研究などを通して実用化に向けて取り組んでいます。

最新研究映像

NIMSの力

最新研究成果を動画でご覧いただけます。視聴するには画像をクリックしてください。

※クリックするとYouTubeへ移動します



NIMSと連携する
装置利用/技術提供(業務実施・技術指導)
/研究試料貸与/実施許諾/共同研究

NIMSの研究を知る
展示会でのポスターデータ等