

# ナノ秒パルス光の機械的・音響的作用を用いた 薬剤輸送および薬剤動態観測一体型技術の開発

2015 年度

角 井 泰 之

# 主 論 文 要 旨

報告番号	甲	第	号	氏 名	角井 泰之
主 論 文 題 目 :					
ナノ秒パルス光の機械的・音響的作用を用いた 薬剤輸送および薬剤動態観測一体型技術の開発					
(内容の要旨)					
<p>薬剤療法で所望の治療結果を得るためには、生体内の薬剤分布を制御・観測するシステムの実現が望まれる。特に、これら両機能を同一システムで得られれば、標的部位の薬剤分布を観測しながら、薬剤を望ましい時間に最適な濃度で輸送可能になり、高効率・低副作用の治療を実現しうる。</p> <p>固体材料にパルス光を照射すると、光吸収体で熱弾性波（光音響波）が発生し、同吸収体の深さ分解イメージングが可能である。この光音響イメージング法は、励起光波長の選択により血管と薬剤を可視化できる。一方、一定閾値以上の高パワーパルス光を照射するとプラズマが生成し、その膨張に伴いフォトメカニカル波（PMW: photomechanical wave）が発生する。PMW は血管壁透過性亢進作用を有し、経血管的薬剤輸送に応用可能である。本研究は、光音響波と PMW がともにナノ秒パルス光により発生可能であることに着目し、同一システムによる薬剤輸送と薬剤動態観測、すなわち診断・治療一体型技術の実現を目的とした。本論文は以下の 5 章から成る。</p> <p>第 1 章は序論である。薬剤の輸送経路である血管、そして血液と組織の物質交換について概説し、各種血管観測技術と薬剤輸送技術の研究動向と課題を述べている。そして診断・治療一体化の概念と意義を説明し、本研究の目的と意義を述べている。</p> <p>第 2 章では、薬剤輸送経路である血管のイメージングに向けた光音響イメージング装置の開発について述べている。本研究で採用した音響学的分解能光音響イメージング法に焦点を当てて理論を説明し、開発した小型・軽量の装置の性能をファントムとラット皮膚および皮下組織中の血管のイメージング結果より述べている。</p> <p>第 3 章では、血中の薬剤の運搬体であるアルブミンと結合した模擬薬剤（エバンスブルー）と光音響イメージング法の造影剤かつ光線力学的治療の光感受性薬剤として機能するインドシアニンググリーン内包ナノ薬剤のイメージング結果から、上記の装置により組織中の薬剤のイメージングが可能であることとその有用性を示している。</p> <p>第 4 章では、上記イメージング装置に PMW による薬剤輸送機能を融合させた診断・治療一体型システムについて述べている。同装置によるマウス皮下腫瘍へのエバンスブルーの輸送とその動態観測により、システムの有用性を示している。</p> <p>第 5 章は本研究の結論であり、本研究の成果を総括し、今後の展望を述べている。</p>					

## SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School Integrated Design Engineering	Student Identification Number	First name Surname Yasuyuki TSUNOI
Title Integrated system for drug delivery and pharmacokinetic imaging based on nanosecond pulsed light-induced photomechanical and photoacoustic effect		
Abstract <p>For efficient and side effects-free pharmacological treatment, a drug must be appropriately distributed in the diseased tissue. For this purpose, an integrated system that provides both functions of drug delivery and pharmacokinetic monitoring would be very useful.</p> <p>With low-energy light pulses, chromophores in tissue absorb the light, emitting thermoelastic waves (photoacoustic (PA) waves) through adiabatic expansion. By detecting PA waves, depth-resolved imaging can be made for the chromophores. Photoacoustic imaging can visualize both of endogenous chromophores such as blood vessels and exogenous chromophores such as drug molecules by selecting an excitation wavelength. With high-energy light pulses, on the other hand, plasma can be generated on a material surface and its expansion is accompanied by strong pressure wave (photomechanical wave, PMW). Photomechanical waves can enhance the permeability of blood vessels, which can be used for transvascular drug delivery. Since both PA waves and PMWs can be generated by using nanosecond light pulses, PA imaging and PMW-based transvascular drug delivery can be integrated in one system.</p> <p>In this dissertation, an integrated system that enables targeted transvascular drug delivery by PMWs and PA imaging of the distribution of a drug delivered in the tissue is described. The dissertation consists of five chapters.</p> <p>Chapter 1 presents an overview of transvascular molecular delivery followed by the review of development status of imaging methods for blood vessels and the technical problems. Thereafter, the concept and significance of the integration of diagnostics and therapy are presented to clarify the objective of this study.</p> <p>Chapter 2 describes the principle of PA imaging, focusing on acoustic-resolution PA imaging scheme. A compact PA imaging sensor probe was developed, with which the imaging characteristics were examined by a phantom study and blood vessels in the rat skin and subcutaneous tissue.</p> <p>Chapter 3 presents PA imaging of Evans blue binding with albumin, which transport drugs throughout a body, in rat burned skin and indocyanine green-labeled nanocarrier, as a theranostic agent for PA imaging and photodynamic therapy, in the subcutaneous tumors in mice. The results showed the feasibility and validity of PA imaging for monitor the distribution of the drugs in the tissues.</p> <p>Chapter 4 presents research on the integrated system for PMW-based drug delivery and PA imaging. With the system, Evans blue was delivered to the subcutaneous tumors in mice and distributions of both the blood vessels and the drug were visualized, showing the validity of the system.</p> <p>Chapter 5 is the conclusion of this dissertation. The results of this study and the future perspective are described.</p>		