

光テクノロジー応用の最先端心臓カテーテル治療とは

日本発の医工連携が増えることを期待

2015/11/9

近年、医学と工学が連携した医工連携が盛んに行われています。今回は、カテーテルへの光テクノロジーの応用の基礎研究を2つ紹介します。1つは「**光反射バルーンカテーテル**を用いた非侵襲的組織欠損修復」に関する研究、もう1つは「**細胞選択的不整脈アブレーション**を用いた心臓リズムの**光修飾**」に関する研究です。

カテーテルの進歩によって、以前は開胸手術しか手段がなかった心疾患の治療が、開胸することなく行うことが可能となってきました。薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stent : DES) は皆さん良くご存知かと思いますが、最近では「折り紙理論」がカテーテル治療にも応用されています。折り紙理論は、折り紙のコンピューター解析から大きなものを小さくまとめる技術として実用化されており、身近なところでは車のエアバッグに使われています。カテーテルでも、オックスフォード大学の榎林先生が折り紙理論を用いたカテーテルを開発されています。そのように、技術の進歩が著しいカテーテル領域で、最近新しい光テクノロジーを用いた基礎研究が2つScience Translational Medicineに報告されました。

論文

光反射バルーンカテーテルを用いた非侵襲的組織欠損修復

A light reflecting balloon catheter for atraumatic tissue defect repair

Roche ET et al.

[Sci. Transl. Med. 2015;7:306ra149](#)

細胞選択的不整脈アブレーションを用いた心臓リズムの光修飾

Cell-selective arrhythmia ablation for photomodulation of heart rhythm

Avula UMR et al.

[Sci. Transl. Med. 2015;7:311ra172](#)

●光反射バルーンカテーテル

心臓中隔（心房中隔・心室中隔）欠損症は、最も頻度の高い先天性疾患であり、

開胸手術による治療が標準的です。経カテーテルによる金属閉鎖器の装着も行われていますが、心臓傷害、伝導ブロック、血栓形成などの合併症が回避できません。最近、柔軟な生物分解性パッチと疎水性光活性化接着剤（hydrophobic, light-activated adhesive : HLAA）を用いた心臓中隔欠損症の治療の可能性が示唆されました。今回Rocheたちは、前臨床試験の位置づけで大動物を使ってこの治療法の有効性・安全性を検証しています。

図1は光反射バルーンカテーテルの原理を示します。カテーテルは内部・中間・外部の3つのシャフトからなり、内部シャフトに遠位バルーンとパッチ、中間シャフトに近位バルーンが付いており、これらはすべて外部シャフトに収納されます。

遠位バルーン内にはUV照射装置と反射板が内蔵されており、照射されたUVはバルーン内面で反射してパッチ部分に集約され、HLAAを活性化しパッチを装着するのに使われます（図1A）。

図1Bは、カテーテル治療の各ステップでの側面図と遠位バルーン側から見た正面図を示します。欠損孔を通してカテーテルを挿入した後（図1B①）は、内部シャフトからパッチを放出し（図1B②）、次いで遠位バルーンを膨張させシャフト引き抜き、さらに近位バルーンを膨張させることで欠損孔にパッチを密着させます（図1B③）。次いでUVを照射することでパッチを欠損孔に接着させ（図1B④）、カテーテルを全て引き抜くことで手技が終了です（図1B⑤）。

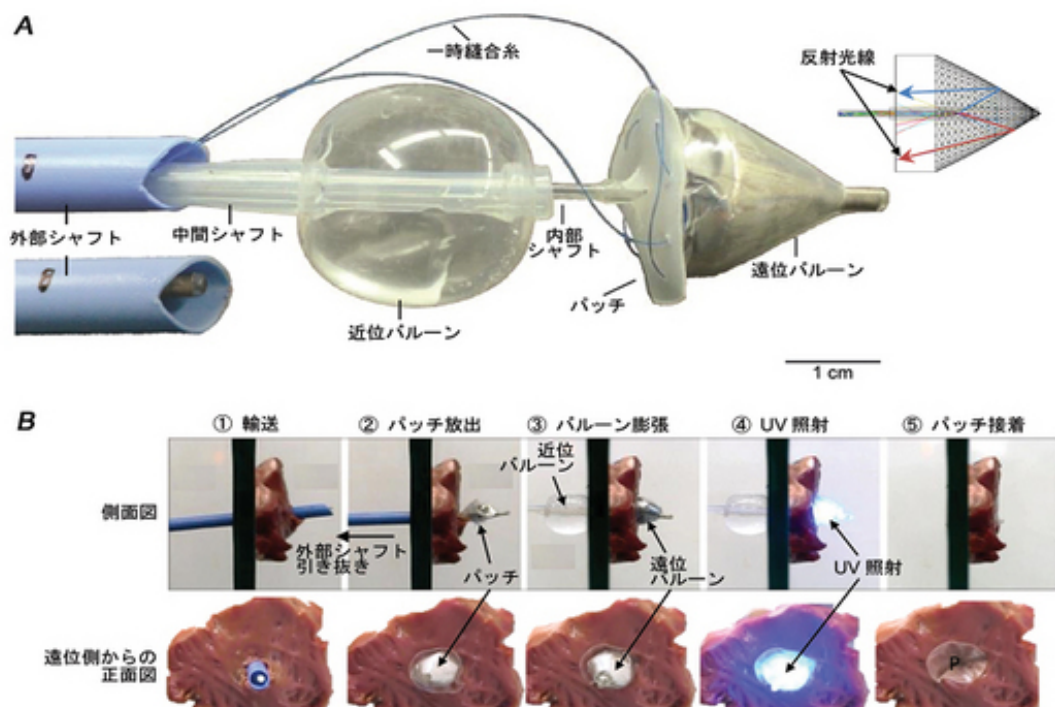


図1 光反射バルーンカテーテルの構造と原理

A, 光反射バルーンカテーテルの構造

B, 光反射バルーンカテーテルによる欠損孔へのパッチ装着の手順。上は側面図、下は遠位バルーン側から見た正面図。

Rocheたちは、ブタの心室中欠損モデルで、光反射バルーンカテーテルの有効性を検討しました（図2）。カテーテル挿入とバルーン膨張などを術中エコーで確認しながら行っており（図2中）、術前にあった左右シャントが術後には消失しています（図2右）。後で行った組織的検討でも、パッチは確実に心筋組織に接着し、炎症も惹起されていないことが確認されています。大動物での有効性、安全性が確認されたので、次はfirst-in-manに進むのでしょうか？

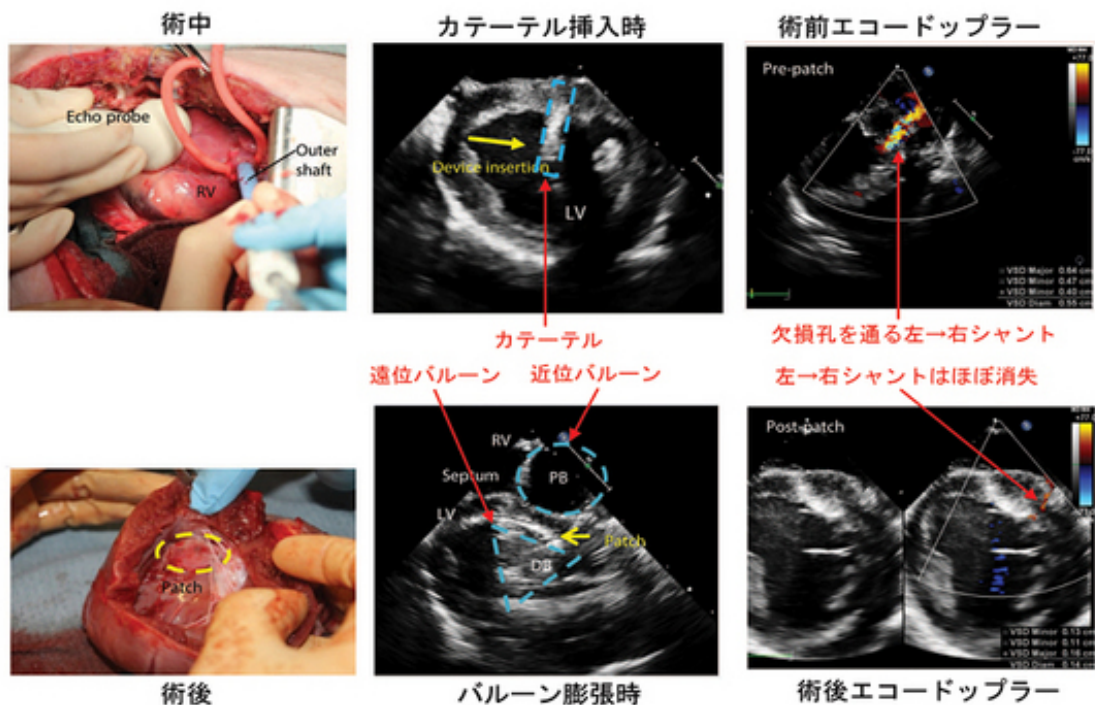


図2 ブタ心室中隔欠損症モデルでの光反射バルーンカテーテルの施行

左；術中・術後の術野。

中：カテーテル手技中の術中エコー。

右：手術前後のドップラーエコー。

●細胞選択的アブレーション

不整脈の治療には、薬物、手術、ペースメーカーデバイスなどに加えて、カテーテルアブレーションが用いられます。カテーテルアブレーションはWPW症候群では第1選択といってもよいくらいに普及していますが、合併症も無視できません。心房食道瘻、肺静脈狭窄、冠動脈傷害などが重篤な合併症です。死滅させたいのは心

筋細胞ですが、これらの合併症は心筋細胞以外の細胞にもアブレーション傷害が及んでしまうことが原因です。

心筋細胞だけを死滅させることができれば、こんな素晴らしいことはありません。

最近、光線力学的治療法（photodynamic therapy : PDT）と呼ばれるレーザーを使った細胞選択的治療法が特に癌治療に応用されています。これは、光増感剤を細胞特異的に取り込ませ、これに光を当て活性酸素などの有害物質を出させて細胞を傷害する方法です。今回Avulaたちは、ポリエチレングリコール（PEG）に光増感剤コリンe6(Ce6)を融合し、さらに心筋細胞選択的にデリバリーするために心臓標的ペプチド（CTP）を融合したナノ粒子（CTP-Ce6-PEG：図3A）を開発しました。心筋細胞と線維芽細胞の共培養でCTP-Ce6-PEGを試すと、心筋細胞だけに取り込まれ（図3B上）、レーザー照射によって心筋細胞だけを死滅させることができます（図3B下、図3C）。

Avulaたちは次に、ラット心房細動モデルでカテーテルアブレーションの有効性・安全性を検討しています。心筋細胞標的化・非標的化レーザー治療いずれでも細胞内電位の振幅は著明に減少します（図4A）。すなわち、心筋細胞死が起きます。心房細動もレーザー照射によって出現なくなります（図4B）。

問題は安全性です。標的化レーザー照射では心筋細胞だけが死滅していますが、非標的化レーザー照射では心筋細胞だけでなく、線維芽細胞、血管内皮細胞もすべて死滅してしまいます（図4C）。術後生存率を見ると、標的化レーザー照射では術後死亡はゼロですが、非標的化レーザー照射では術後死亡は100%です。この安全性は魅力的です。今回の研究で標的化レーザー照射のproof-of-conceptが小動物で得られましたが、臨床応用の前に大動物での前臨床トライアルが行われることでしょう。

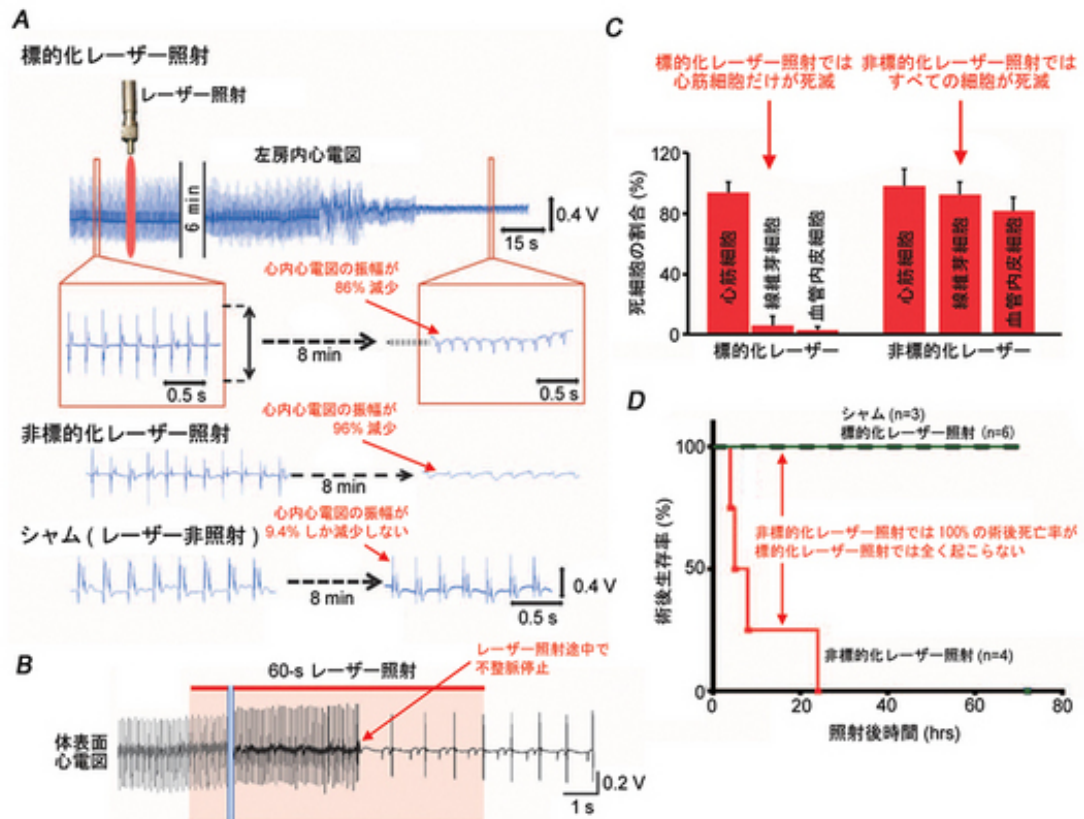


図4. 細胞選択的アブレーションのラットでのin vivo実験

A, 心臓標的化・非標的化レーザー照射によって左房心内電位の振幅が減少する。
B, 標的化レーザー照射によって、心房細動が出現しなくなる。
C, 標的化レーザー照射では心筋細胞特異的に細胞死を誘導できるが、非標的化レーザー照射ではすべての細胞に細胞死が誘導される。
D, 術後死亡率が、非標的化レーザー照射では100%であるが、標的化レーザー照射ではゼロとなる。

●おわりに

今回は、光テクノロジーを利用したカテーテル治療の動物でのproof-of-conceptの2例を紹介しましたが、最近の医工連携の流れは目覚ましいものがあります。2000年に白川英樹先生のノーベル賞受賞対象となった電気伝導性プラスチックも、ナノファイバーにコーティングすることによって、着るだけで心電図が取れるTシャツとなって既に市販されています。まだ薬事法を通っていないので医療応用はできていませんが、スポーツ界ではすでに利用されており、サッカーのカズこと三浦知良選手がこのTシャツを着て練習をしたというニュースもずいぶん前のことだったように思います。ノーベル物理学賞・化学賞を日本人が続けて受賞しているように、日本の化学工学技術は目を見張るものがあります。今後、日本発の医工連携が増えることが期待されます。

