

光増感反応の経カテーテル的心房性不整脈治療  
への応用に関する研究

2011 年度

伊藤 亜莉沙

# 主論文要旨

主論文題目：

光増感反応の経カテーテル的心房性不整脈治療への応用に関する研究

(内容の要旨)

本研究の目的は、心房性不整脈に対する新しい非薬物療法として光増感反応を利用した経カテーテル的治療を提案し、治療機構を明らかにする基礎的実験をもとに、本手法に適した光増感反応条件を探索し、大型動物を用いた実験実証を通して理工学的観点からその実現可能性を検討することである。

現行の非薬物療法である高周波カテーテルアブレーションでは、熱的な副作用が問題である。そこで本研究では、光線力学的治療 (Photodynamic therapy; PDT) として現在癌治療に臨床応用されている光化学反応における活性酸素の生成反応 (光増感反応) に注目し、その活性酸素による殺細胞機構を心筋組織の電気伝導ブロックの達成に応用することを提案した。本研究では、励起光に対する吸収係数が高く水溶性の光感受性物質であるタラポルフィンナトリウム (Talaporfin sodium) を採用し、その Q 帯励起光源として発振中心波長 663 ~ 670 nm の半導体レーザー光を用いた。in vitro 細胞実験で、タラポルフィンナトリウムの接触時間を 15 min とし、光感受性物質が細胞外に分布している状態で光増感反応を行うと、イオンチャネルおよび細胞膜の酸化障害による即時的な心筋細胞の電気伝導性消失および細胞壊死が得られることがわかった。この細胞外に光感受性物質が分布する状態を心筋組織内で得るため、in vivo 実験では投薬後から照射までのインターバル時間を数十 min 程度とした。豚心壁を対象に in vivo で心外膜側からレーザー光を照射し、短時間インターバルの光増感反応を行ったところ、厚さ 1 ~ 5 mm の心筋組織に対して即時的な電気伝導性消失および慢性組の貫壁性な組織癒着化が得られた。この実験結果から吸収されたフォトン数に対する光増感反応の心筋組織障害閾値を推定すると  $7.0 \times 10^{17} \sim 1.5 \times 10^{19}$  photons/cm<sup>3</sup> であり、細胞実験結果から推定した光増感反応の障害閾値 ( $6.2 \times 10^{19}$  photons/cm<sup>3</sup>) よりも低かった。光増感反応中の心筋組織表面温度は 48°C 以下、持続時間は 1 min 以内で熱作用による組織障害閾値以下であることから、得られた電気伝導性消失および組織変性は光増感反応で発生した活性酸素の酸化障害によるものと考えられる。試作したレーザーカテーテルを用いて臨床と同様な運用環境にて in vivo で経カテーテル的に短時間インターバルの光増感反応を行い、総合的な運用評価を行った。タラポルフィンナトリウム 2.5 ~ 7.5 mg/kg を豚に静脈内投与 15 min 後にカテーテル先端から心筋組織に対してレーザー光を接触照射し、一点あたり放射照射量 1 kJ/cm<sup>2</sup> にて光増感反応を行い、電気生理学的検査により電気伝導ブロックを実証した。このように経カテーテル的な運用下において、短時間インターバルの光増感反

応により厚さ 1~4 mm の心筋組織に対して即時的な貫壁性の電気伝導ブロックが得られることがわかった。以上本研究では、細胞実験および動物実験を通してタラポルフィンナトリウムを用いた短時間インターバルの光増感反応を本提案手法に適用することを考案し、経カテーテル的な運用下でこの光増感反応による心筋電気伝導ブロックを実証し、心房性不整脈治療への適用可能性を示した。

## SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

### Title

The application of photosensitization reaction to atrial arrhythmia therapy with catheter intervention

### Abstract

The author proposed and designed the application of photosensitization reaction to atrial arrhythmia therapy with catheter intervention, through cell level study and *in vivo* animal study to examine the therapeutic mechanism/condition, and animal study under *in vivo* catheterization to demonstrate the feasibility of the proposed method. To solve the issue of thermal complications in the current radiofrequency catheter ablation, the author proposed the use of a photochemical process mediated cytotoxicity utilized in photosensitization reaction to establish myocardial electrical conduction block. The hydrophilic Talaporfin sodium with high photo-absorption coefficient was employed with a CW diode laser ( $\lambda = 663\text{-}670\text{ nm}$ ) to excite the Q band of the photosensitizer. In the *in vitro* study, the author revealed that the damage of ion channel and cell membrane induced by the photosensitization reaction with extracellularly distributed photosensitizer caused acute electrophysiological cell damage and eventually cell necrosis. The short drug-light interval was adopted for this application to achieve the extracellular photosensitizer distribution *in vivo*. Acute electrical conduction block and chronic tissue scarring, as a result of the short drug-light interval photosensitization reaction, were demonstrated by epicardial laser irradiation to 1-5 mm thick porcine myocardium. The measured tissue temperature during the laser irradiation was up to 48°C within 1 min, which is under the threshold load for thermal injury. To demonstrate the feasibility of this application, the interventional experiments in pigs were conducted using a newly developed laser catheter. About 15 min after the photosensitizer injection of 2.5-7.5 mg/kg, the laser light was irradiated to the myocardium point by point through the laser catheter with the radiant exposure of 1 kJ/cm<sup>2</sup>/point. Acute transmural electrical conduction block in 1-4 mm thick myocardium was determined electrophysiologically. The author concludes that this demonstrated short drug-light interval photosensitization reaction with Talaporfin sodium designed for catheter intervention may be an applicable method for arrhythmia therapy.