

人工赤血球を利用した血管腫レーザー治療の効果と安全性の研究に関する研究

研究分担者 力久直昭 千葉労災病院形成外科部長

研究要旨

レーザー光はヘモグロビンに吸収され熱エネルギーに変換される。熱が血管壁に伝わり血管内皮が破壊され、最終的に血管が壊死吸収され単純性血管腫が消失する。人工赤血球を静脈投与しヘモグロビンを増やしてから照射すれば治療成績が向上すると考えられ、鶏の肉髯を用いた動物実験でその効果を検証した。実験結果から、照射エネルギーをわずかに強くすることと人工赤血球の投与の相乗効果によって皮膚深部において血管を強く傷害することが可能になることが示された。その理由は、人工赤血球は血管内の中心を流れる生体赤血球に押し出され、血管壁近傍を多く流れるようになる。熱源となるヘモグロビンが破壊対象の血管内皮近傍に分布することが可能になったためと考えられた。

レーザー治療の効きにくい治療抵抗性のPWSの組織学的特徴に、血管が非常に細い 血管が深い 血管が太い 三つの特徴が挙げられる。今までの実験によって、人工赤血球の投与で上記条件の 血管を効果的に障害することが可能であることを動物実験で示すことができた。

A. 研究目的

治療抵抗性の単純性血管腫の治療のため、人工赤血球静脈（HbV）投与と色素レーザー照射を組み合わせた新しい単純性血管腫治療法を開発する。

実験2：人工赤血球（茶色の小胞体）は血管内皮近傍に多く分布した（下図）。

B. 研究方法

実験1：HbV投与群と非投与群の肉髯に（6・7・8 J/cm<sup>2</sup>、10ms）で照射し、組織学的に観察した。基底膜の距離によって血管を浅層群（<20μm）、中層群（20-50 μm、深層群（>50 μm）に分類した。血管損傷の程度について0～3点の評点を設定し各照射条件につき120の血管の採点を行い、血管損傷に与える影響を検討した。

実験2：HbVはヒトヘモグロビンを含み、ヒトヘモグロビン免疫染色で茶色に染色される。レーザー照射後照射前の検体に同免疫染色を行い、血管内のHbVの分布を観察した。

（倫理面への配慮）千葉大学動物実験委員会の審査および承認許可を経て実験をおこなった。



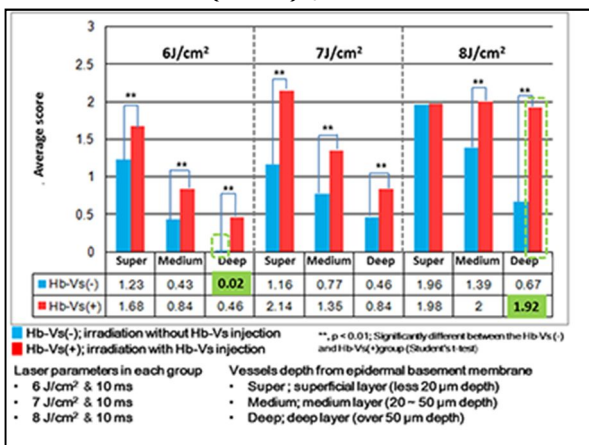
D. 考察

生体に人工赤血球を投与した際の血管内動態をシュミレーションすると下図のように、生体赤血球は血管の中心に集まって流れる（左下および右下）。人工赤血球は赤血球の隙間を埋めるように流れるため、血管壁近傍も流れる（右下）。



C. 研究結果（平成29年度）

実験1：照射エネルギーをわずかに強くすることと人工赤血球の投与の相乗効果によって皮膚深部において血管を強く傷害することが可能になることが示された（下図）。



熱エネルギーは放射・伝導・対流の3つの方法で移動し、生体内では特に伝導と対流が重要である。人工赤血球の投与によって熱が伝導に血管内皮によって伝わるチャンスが非常に増え、また対流による熱移動も両者の距離が非常に近くなるため効率的になると十分予想できる。例えば、ストーブに手をかざせば温かいが、直接触れればそくざにヤケドしてしまう。このような卑近な例からも上記の現象は容易に推測できる。

血管内で自然発生しているヘモグロビンの濃度差を均一にするような人工赤血球の動態によって、

レーザー光が届く範囲であれば深部の血管において今までにない効率で治療が可能になることが示唆された。

#### E . 結論

レーザー治療の効きにくい治療抵抗性単純性血管腫の組織学的特徴に、血管が非常に細い血管が深い 血管が太い 三つの特徴が挙げられる。今までの実験によって、人工赤血球の投与で上記条件の血管を効果的に障害することが可能であることを動物実験で示すことができた。

#### F . 健康危険情報

該当なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

*Plastic Reconstructive Surgery* 2017

Mar;139(3)

Photosensitizer Effects of Artificial Red Cells on Dye Laser Irradiation in an Animal Model Assuming Port-Wine Stain Treatment.

Rikihisa N, Watanabe S, Satoh K, Saito Y,

Sakai H.

*Journal of Functional Biomaterial* 13;8(2)

2017 Apr. Artificial Red Blood Cells as Potential Photosensitizers in Dye Laser

Treatment Against Port-Wine Stains. Rikihisa N, Watanabe S, Saito Y, Sakai H.

*Lasers in Medical Science* 2018 Mar 15

Intravenous injection of artificial red cells and subsequent dye laser irradiation causes deep vessel impairment in an animal model of port-wine stain. Rikihisa N, Tominaga M, Watanabe S, Mitsukawa N, Saito Y, Sakai H.

##### 2. 学会発表

ポスター発表予定

International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2018 May, Amsterdam

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

特許取得について検討中