

令和 4 年 10 月 31 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02114

研究課題名（和文）ドラッグデリバリー型光温熱薬剤と加温制御機構を駆使した高効率がん治療システム

研究課題名（英文）Highly efficient cancer treatment system combined with a drug-delivery photoabsorbent agent and a temperature-controlled laser system

研究代表者

守本 祐司（Morimoto, Yuji）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・医学教育部医学科専門課程・教授

研究者番号：10449069

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：申請者らは、がん治療法として、ドラッグデリバリーシステム型光吸収薬剤（ICGラクトソーム）と近赤外光照射を組み合わせた光温熱治療システムの開発を進めている。

本課題では、超小型サーモセンサーアレイ搭載腹腔鏡カメラを創製し、温度制御型鏡視下近赤外光レーザー温熱治療システムを開発した。これを用いることにより、同所性肝がん、転移性大腸がんの治療に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドラッグデリバリーシステム型光吸収薬剤を用いた光加温方式の温熱治療において、腫瘍温度の実測モニタリングによって腫瘍縮退を確実に誘導できる医療技術の報告はなく、独創的である。そして本方式は、物理エネルギーを使用する各種がん治療法に比して以下の点で優位である。

局所病変に対してのみ選択的に細胞死を誘導できる 光照射中の腫瘍の実測定によって確実な腫瘍縮退を期待できる 深部病変を治療できる。

研究成果の概要（英文）：The applicants have been developing a novel cancer treatment system combined with a drug delivery system light-absorbing agent (ICG lactosome) and photothermal therapy using near-infrared light irradiation system.

In this project, we have developed a laparoscopic camera with an ultra-compact thermosensor array and a temperature-controlled near-infrared laser thermotherapy system was developed. By using this system, orthotopic liver cancer and metastatic colorectal cancer were successfully treated.

研究分野：医工学

キーワード：光温熱治療

## 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、ドラッグデリバリーシステム (DDS) 型超分子として評価の高い高分子ミセルを用いて、患部選択的な集積性を発揮する DDS 型光応答薬剤を創製し、光線力学療法 (Photodynamic therapy: PDT) あるいは光温熱療法 (Photothermal therapy: PTT) における優れた治療効果を実証してきた。

高分子ミセル型の超分子は、病変へのターゲティングに必要とされるサイズ (20 - 200 nm) に容易に合成でき、さらに外殻を形成するブロック共重合体の高分子鎖の設計自在性により EPR 効果 (注 \* 1) を格段に向上させることが可能で、患部選択的な集積性の発現に大きく寄与する。光応答物質と高分子ミセルを組み合わせ、機能 (作用) 物質の超分子デバイスによる DDS 化により、ダブルターゲティング効果 (DDS と局所光照射) に基づく、確実性と安全性に優れた精密ナビゲーション診断・治療を実現できる可能性が開けてきた。

申請者らは現在、高分子ミセル型 DDS 光応答薬剤を用いた次世代型 PDT, PTT 技術開発を進めているが、腫瘍を縮退に導く施術条件 (薬剤濃度や投与量、光照射強度やエネルギーなど) に設定しても、個体によっては腫瘍増大が見られることがあり、抗腫瘍効果が一定しないことがしばしば観察されることがわかってきた。臨床使用に資する医療技術として昇華させるためにはこの問題を解決して、生体において腫瘍縮退を確実に誘導できることが最重要となるが、申請者らは最近、PTT においてこの問題を解決できる糸口を見出した。それは、PTT 施行最中に腫瘍温度をモニタリングして 43 以上に光加温することである。

上述のように、たとえば光照射強度 ( $\text{mW}/\text{cm}^2$ ) 等の施術条件が同一であっても、抗腫瘍効果は一定しない。ところが、PTT 最中の腫瘍温度の最高到達点を 43 になるように加温すれば、光照射強度 ( $\text{mW}/\text{cm}^2$ ) 条件が異なってさえても、例外なく腫瘍を消失させることができたのである。

\* 1 EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果: がん組織では、正常組織に比べて血管壁の透過性が亢進しており、数十～数百ナノメートルの小孔 (ポア) を有する一方で、リンパ系の構築が未発達であるために、高分子物質が集積し滞留しやすくなる効果。

## 2. 研究の目的

生体に安全な近赤外光エネルギーによって反応する光吸収物質をがん病変選択的に送達する DDS と腫瘍の温度モニタリング機構を搭載した光温熱制御システムを駆使した高効率な内視鏡型がん治療システムを開発して、確実な腫瘍縮退を誘導できる次世代型悪性腫瘍診断・治療技術医療技術を確立するために、本研究では以下に示す検討を行った。

- 2-1. 近赤外光温熱治療における抗腫瘍効果を向上させる要件を明らかにする目的で、次に示す 2 つの項目を検討した。
  - 2-1-1. 照射条件 (照射強度、照射時間) の施術前設定による照射条件で治療することの妥当性をあらためて検証した。
  - 2-1-2. 近赤外光温熱治療においても、腫瘍を一定の温度以上で加温することが抗腫瘍効果の決定因子であることの証明を試みた。
- 2-2-1. ICG ラクトソーム (注 2) と近赤外光との組み合わせによる、腫瘍局在診断と光温熱治療の確立を目指し、神経芽腫の同所性病態モデル動物を作製して検証した。
- 2-2-2. インドシアニングリーン (ICG) を用いた近赤外光温熱治療の有効性をリンパ管内皮細胞およびリンパ管腫の同所性病態モデル動物を用いて検討した。
- 2-3-1. 非接触的に治療が可能なこと、リアルタイムな測温により適切な加温が可能であること、腫瘍を選択的に治療できることの 3 つの要素に加え、低侵襲で体内深部の腫瘍病変に対する新たな温度自動制御式近赤外レーザー温熱治療システムを創製した。
- 2-3-2. 肝細胞がんの同所性病態モデル動物に対して、腹腔鏡下に行う温度自動制御式近赤外レーザー温熱治療システムの有用性を評価した。

なお、

2-1 の研究は防衛医科大学校医学研究科学生であった野村信介博士により主導的に進められ、以下の記述内容は博士論文「担癌モデルマウスを用いた温度制御型光温熱治療の開発とその治療効果の検証」に拠る。

2-2 の研究は東京大学医学系研究科大学院生であった高橋正貴博士により主導的に進められ、以下の記述内容は博士論文「小児悪性腫瘍及びリンパ管腫に対する疾患特性に基づいた光温熱療法の開発」に拠る。

2-3 の研究は防衛医科大学校医学研究科学生であった原田学氏により主導的に進められ、以下の記述内容は博士論文「腹腔鏡下温度制御システムを用いた悪性腫瘍に対する光温熱治療

技術の開発」に拠る。

\*2 ICG ラクトソーム:高分子ミセル構造を有し、高効率に腫瘍に集積する DDS 型の近赤外光吸収薬剤

### 3. 研究の方法

#### 3-1-1. 近赤外光照射条件の施術前設定による照射条件で治療することの妥当性の検証

マウス由来の大腸癌細胞株を Balb/c マウスの右背部に皮内注射しマウス皮内腫瘍モデルを作製した。光照射 48 時間前に ICG ラクトソームを経静脈投与したのち、腫瘍に対して近赤外光照射 (808 nm) を行った。光照射中は非接触型温度計で腫瘍温度を計測した。照射後 21 日目の治療転帰と照射条件との相関について解析した。

#### 3-1-2. 腫瘍を一定の温度以上で加温することが抗腫瘍効果の決定因子であることの証明

はじめに、腫瘍温度を目標到達温度に加温するための機構を有した温度制御型近赤外光照射 (TC-NIR) システムを開発し、2 系統の正常マウスの皮膚に対して近赤外光照射を行い、温度制御能を評価した。

次いで、マウス皮内腫瘍モデルに ICG ラクトソームを投与して、TC-NIR システムを用いて照射し (目標到達温度の設定値: 40、41、42、43 )、その治療効果を検討した。

#### 3-2-1. ICG ラクトソームと近赤外光との組み合わせによる、腫瘍局在診断と光温熱治療: 同所性神経芽腫モデル動物を用いた検討

A/J マウスに発光遺伝子 (Nano lantern) を導入したマウス由来神経芽腫細胞株 (C1300-NL) を左副腎へ移植し、同所性病態モデルマウスを作製した。

ICG ラクトソームの腫瘍内集積における経時的変化: 蛍光イメージングにより腫瘍内の ICG ラクトソーム分布の経時的変化を観察した。

ICG ラクトソームを用いた近赤外光温熱治療: ICG ラクトソーム投与後に近赤外光 (808 nm) 照射を行い治療効果について病理組織的に観察した。

生存期間の計測: (i) コントロール群、(ii) ICG ラクトソーム投与のみの群、(iii) 近赤外光照射のみの群、(iv) ICG ラクトソーム投与 + 近赤外光照射群のそれぞれ生存曲線を作成した。

近赤外光温熱治療中の腫瘍表面温度と腫瘍内部温度との関係: サーマグラフィで腫瘍表面温度を測定し、針状型熱電対で腫瘍内部温度を測定した。

近赤外光温熱による治療深度: 最大治療深度について病理組織学的に計測をおこなった。

腫瘍周囲の隣接臓器への傷害: 腎傷害の有無を組織学的に確認した。

#### 3-2-2. ICG と近赤外光との組み合わせによる光温熱治療: 同所性リンパ管腫モデル動物を用いた検討

リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞 (HL-LEC) への ICG 取り込みと近赤外光照射による光温熱効果の検討: HL-LEC の ICG 取り込みを観察した。そして、ICG を取り込んだ HL-LEC に近赤外光 (808nm) を照射して細胞死の程度を計測した。

リンパ管腫モデルマウスに投与された ICG の動態と近赤外光照射を用いた光温熱効果の検討: HL-LEC の不死化細胞株 (TE) をマウスの皮下へ移植した同所性病態モデルマウス (リンパ管腫皮下モデルマウス) を作成し、ICG を嚢胞内へ直接投与したのち、ICG の嚢胞内集積を可視化した。そして、ICG 投与後に、嚢胞に対して近赤外光を照射して病変部温度を 45 に維持させつつ一定時間照射した。治療効果は病理組織学的に評価した。

#### 3-3-1. 腹腔鏡下に行う温度自動制御式近赤外レーザー温熱治療システムの開発

温度制御型腹腔鏡近赤外レーザー温熱治療 (TC-lapLTT) システムの開発を行った。市販されている腹腔鏡用外径 15 mm のトロッカーに挿入が可能となるように、外径 14 mm の円筒状の筒体を形成し、その内部に、超小型赤外線サーモグラフィセンサ、硬性鏡、光ファイバー鉗子孔を搭載するサーマル内視鏡を創製した。そして、光照射中の照射対象における表面温度を一定に保つことができるよう、サーモグラフィセンサで得られる温度情報をもとにレーザー出力値を制御できる機構を設けた。

TC-lapLTT システムの温度制御の性能検証を生体外および動物生体内で行った。

#### 3-3-2. 同所性肝細胞がんモデル動物を用いた有用性の検証

TC-lapLTT システムを用いた治療効果の検証を行った。

3-3-2-1. 同所性肝がんモデルラットでの検証: ラット由来の肝癌細胞株を SD ラットの肝左葉に被膜下注射し、同所性肝腫瘍モデルラットを作成した。治療群 (n = 5) は腫瘍移植後 1 週間で TC-lapLTT システム下での治療 (設定 70、加温時間 5 分) を行い、対照群

(n = 6) は腹腔鏡観察のみを行った。治療介入後 1 週間で治療効果を検証した。  
3-3-2-2. 転移性大腸がんモデルラットでの検証：ラット由来の大腸癌細胞株を F344 ラットに腹膜下注射し、転移性大腸がんモデルラットを作成した。治療群 (n = 6) は腫瘍移植後 1 週間で TC-lapLTT システム下での治療 (設定 55、加温時間 5 分) を行い、対照群は腹腔鏡観察のみを行った。治療介入後 2 週間で治療効果を検証した。

#### 4. 研究成果

##### 4-1-1. 照射条件の施術前設定による照射条件で治療することの妥当性の検証

治療転帰と照射条件との間に有意な相関はみられなかった。一方、得られたデータを、光照射中の腫瘍温度の観点から再解析したところ、最高到達温度が 43 以上に到達した時には、ほぼ全例で腫瘍が消失していることが判明した。

##### 4-1-2. 腫瘍を一定の温度以上で加温することが抗腫瘍効果の決定因子であることの証明

TC-NIR システム照射によって 2 系統のマウスの正常皮膚を一定の温度範囲内 ( $\pm 0.15$ ) に加温できた。一方、TC-NIR システムを用いずに一定の照射強度 ( $6 \text{ W/cm}^2$ ) で光照射した場合、照射領域の皮膚温度は照射中に 1.5 以上漸増した。すなわち、TC-NIR システム照射により温度変動は 1/10 に抑えることができた。

皮内腫瘍モデルに TC-NIR システム照射した場合も、腫瘍を一定の温度に加温することができた。そして、腫瘍温度を 43 に設定することで腫瘍の消失を誘導できた。

##### 4-2-1. ICG ラクトソームと近赤外光との組み合わせによる、腫瘍局在診断と光温熱治療：同所性神経芽腫モデル動物を用いた検討

ICG ラクトソームの腫瘍内集積における経時的変化：ICG ラクトソームは腫瘍へ選択的に集積した。投与後 3 日目の濃度がもっとも高く、腫瘍内部に均質に分布していた。

ICG ラクトソームを用いた近赤外光温熱治療：近赤外光照射部位の腫瘍は凝固壊死を呈した。

生存期間の計測：ICG ラクトソーム投与後に近赤外光照射を行った第 iv 群の生存期間 (54 日) は、コントロールである第 i 群のそれ (26 日) と比較して有意に延長した。

近赤外光温熱治療中の腫瘍表面温度と腫瘍内部温度との関係：以下に示す 3 通りの条件設定のそれぞれにおいて、腫瘍表面からの腫瘍深部方向の深さ (Dep (mm)) と腫瘍内部温度 ( $T_i$ ) の関係式が得られた。

条件 1：ICG ラクトソームを投与し表面温度を 45 に設定した群 (ICG-lac\_45)

$$T_i = 51.0 - 1.32 \times \text{Dep}$$

条件 2：ICG ラクトソームを投与せず表面温度を 45 に設定した群 (Cont\_45)

$$T_i = 49.9 - 2.05 \times \text{Dep}$$

条件 3：ICG ラクトソームを投与し表面温度を 50 に設定した群 (ICG-lac\_50)

$$T_i = 53.0 - 1.45 \times \text{Dep}$$

上記関係式から腫瘍内部温度が細胞死の起こる目安となる 43 に達する深さはそれぞれ 6.8, 2.9, 6.7 mm であることがわかり、この結果、条件 1 の設定が最も深くまで治療できることがわかった。

近赤外光温熱による治療深度：腫瘍の最大壊死範囲の深さを比較すると第 iv 群、第 iii 群でそれぞれ、 $9.03 \pm 2.73 \text{ mm}$ 、 $3.87 \pm 0.33 \text{ mm}$  となり、有意な差があった。

腫瘍周囲の隣接臓器への傷害：腎障害の発生率は下記ようになった。

- ・条件 1 (ICG-lac\_45) 0%
- ・条件 2 (Cont\_45) 20%
- ・条件 3 (ICG-lac\_50) 38%

以上の結果より、ICG ラクトソームは腫瘍選択的に集積し、局在診断が可能であることが示された。そして、ICG ラクトソーム投与後の光温熱治療によって生存期間を延長でき、局所治療として有用であることがわかった。そのうえ ICG ラクトソームの使用によって治療深度を (ICG ラクトソーム非使用群に比して) 5mm 深くまで誘導できた。近赤外光照射中の腫瘍表面における最高到達温度が 45 の時は腫瘍周囲の隣接臓器 (腎) を傷害しなかった。一方で腫瘍表面の温度を 50 に上げた場合、治癒できた深達長に差はなかったが、腎損傷を認めた。したがって、光温熱中の設定到達温度は、腫瘍における細胞死を誘導可能な 43 を数度超える程度に設定するのが望ましく、必要以上に産熱を与えないことが生体への安全性を高めることにつながることを示唆された。

##### 4-2-2. ICG と近赤外光との組み合わせによる光温熱治療：同所性リンパ管腫モデル動物を用いた検

## 討

リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞(HL-LEC)への ICG 取り込みと近赤外光照射による光温熱効果の検討：リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞(HL-LEC)は ICG を細胞内へ取り込み、近赤外光を照射すると細胞死が誘導された。

リンパ管腫モデルマウスに投与された ICG の動態と近赤外光照射を用いた光温熱効果の検討：リンパ管腫皮下モデルマウスの病変内に ICG を投与すると、ICG は長期間嚢胞内にとどまることが確認できた。ICG を取り込んだ病変に近赤外光を照射すると、一部が凝固壊死を呈し、嚢胞壁表面を裏打ちするリンパ管腫内皮細胞は消失した。また、光温熱前後の腫瘍体積比は、照射 2 週間後の評価で、ICG 投与群は ICG 非投与(コントロール)群に比して有意に減少していた(0.24 vs. 0.97)。また、ICG 非投与群では肉眼的な病変消失例はなかったが、ICG 投与群では 3 例に消失を認めた。

以上の結果より、リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞は ICG を取り込み、近赤外光照射による光温熱で細胞死が誘導された。さらに同所性病態モデル動物を用いた検証によって、ICG を用いた光温熱によりリンパ管腫のサイズを有意に縮小させた。

### 4-3-1. 腹腔鏡下に行う温度自動制御式近赤外レーザー温熱治療システムの開発

生体外でファイバー先端 - 照射対象間の距離を複数回変化させ温度制御能(設定温度 70 )を検証したところ、設定温度に維持可能であった。次に生体内で設定温度 50、維持加温時間 300 秒に設定し、照射中の照射対象表面温度の測定を行ったところ、設定温度に到達してからレーザー出力が停止されるまでの間(277.6 秒)における温度分布は  $50.2 \pm 1.06$  (平均  $\pm$  標準偏差)であった。以上から、TC-lapLTT システムは腹腔内使用においても適切に作動することが確認できた。

### 4-3-2. 同所性肝細胞がんモデル動物を用いた有用性の検証

#### 4-3-2-1. 同所性肝がんモデルラットでの検証：

腫瘍体積は、治療群では対照群と比較して有意に小さかった(治療群の中央値： $1.0 \times 10^2 \text{ mm}^3$ 、対照群の中央値： $9.4 \times 10^2 \text{ mm}^3$ 、 $P = 0.0043$ )。病理組織学的には、治療群では腫瘍部全域で壊死変性が見られ、腫瘍境界と接する正常な肝組織も中央値 1.4 mm (0.6 - 2.6 mm) で熱変性していた。

#### 4-3-2-2. 転移性大腸がんモデルラットでの検証：

腫瘍体積増大率(%)は、治療群において有意に小さく( $p < 0.001$ )治療群の中央値は 43.0%(対照群の中央値：142%)であった。以上から、治療群では腫瘍全域の壊死が起こり、腫瘍の増殖は抑制されたことが示唆された。

## 5. 結論

2-1 の検討結果より、光温熱治療において腫瘍温度を一定温度(43)以上に加温できるよう光照射することが重要であることが示された。また、今回開発した TC-NIR システムを用いた光温熱治療は、安全で確実性の高いがん治療を実現し患者に負担の少ない、新たな治療戦略を展開できるものと考えられた。

2-2 の検討結果より、小児がんである神経芽腫に対しては ICG ラクトソームと近赤外光の組み合わせにより、腫瘍の局在診断と光温熱を動作原理とする治療が可能となり、同所性病態モデル動物の生存期間をコントロールと比べて延長させた。壊死範囲の深達長は 9 mm に達し、周囲隣接臓器への傷害もみられなかった。ICG ラクトソームを用いた近赤外光温熱療法は治療効果と安全性に優れた方法であると考えられた。また、リンパ管腫に対しては、ICG の嚢胞内投与と近赤外光照射により、同所性病態モデル動物のリンパ管腫サイズを有意に縮小させることができ、同病態の治療法としての有用性が示唆された。

2-3 の検討結果により、本研究で目的とした温度自動制御可能な腹腔鏡下近赤外レーザー温熱治療システム(TC-lapLTT)を創製できた。これを用いることにより、同所性肝がん、転移性大腸がんの治療に成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nomura Shinsuke, Arake Masashi, Morimoto Yuji, Tsujimoto Hironori, Miyazaki Hiromi, Saitoh Daizoh, Shinomiya Nariyoshi, Hase Kazuo, Yamamoto Junji, Ueno Hideki	4. 巻 2017
2. 論文標題 Thermal Sensor Circuit Using Thermography for Temperature-Controlled Laser Hyperthermia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Sensors	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2017/3738046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shirota, C., et al	4. 巻 18
2. 論文標題 New Navigation Surgery for Resection of Lymphatic Malformations Using Indocyanine Green Fluorescence Imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Case Rep	6. 最初と最後の頁 529-531
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuda Takumi, Kaibori Masaki, Hishikawa Hidehiko, Nakatake Richi, Okumura Tadayoshi, Ozeki Eiichi, Hara Isao, Morimoto Yuji, Yoshii Kengo, Kon Masanori	4. 巻 12
2. 論文標題 Near-infrared fluorescence imaging and photodynamic therapy with indocyanine green lactosome has antineoplastic effects for hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0183527
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0183527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nomura S, Morimoto Y, Tsujimoto H, Harada M, Saitoh D, Hara I, Ozeki E, Satoh A, Takayama E, Hase K, Kishi Y and Ueno H	4. 巻 10
2. 論文標題 Highly reliable, targeted photothermal cancer therapy combined with thermal dosimetry using a near-infrared absorbent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9765
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-66646-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mutsuki Ohara, Sohta Sanpei, Chanjin Seo, Jun Ohya, Ken Masamune, Hiroshi Nagahashi, Yuji Morimoto, Manabu Harada	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of Thermal Endoscope for Endoscopic Photothermal Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IROS 2020	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Manabu Harada, Yuji Morimoto, Ohara Mutsuki, Jun Ohya, Ken Masamune, Yujiro Itazaki, Takao Sugihara, Hironori Tsujimoto, Yoji Kishi, Hideki Ueno	4. 巻 in press
2. 論文標題 Temperature-controlled laser thermal therapy system using a newly developed laparoscopic system equipped with an ultra-compact thermographic camera	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22908-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計23件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 高橋正貴 守本祐司 檜 顕成 小関英一 原 功 藤代 準 野村信介 佐藤あやの 高山英次 内田広夫
2. 発表標題 インドシアニングリーン内包高分子ミセルを用いた小児悪性固形腫瘍への応用展開
3. 学会等名 第28回日本光線力学学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本直子 野村信介 辻本広紀 小関英一 原功 矢口義久 長谷和生 上野秀樹 守本祐司
2. 発表標題 ドラッグデリバリーシステム型インドシアニンググリーンを用いた光温熱療法
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋正貴 守本祐司 他
2. 発表標題 神経芽腫に対する新規治療法の開発 ~インドシアニングリーン内包生分解性ナノ粒子を用いた光温熱療法~
3. 学会等名 第55回小児外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 守本祐司
2. 発表標題 光線力学治療の最先端
3. 学会等名 LED総合フォーラム2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野村信介 辻本広紀 守本祐司 小関英一 原功 矢口義久 平木修一 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 インドシアニングリーン内包性ナノ粒子を用いた新規腹膜播種蛍光診断
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野村信介 守本祐司 辻本広紀 高畑りさ 堀口寛之 平木修一 宮崎裕美 齋藤大蔵 原功 小関英一 松井裕史 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 Photodynamic therapy using the nanoparticle in the murine experimental peritoneal dissemination model of gastric cancer
3. 学会等名 IGCC2017
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 野村信介 守本祐司 辻本広紀 平木修一 菅澤英一 高畑りさ 堀口寛之 原功 小関英一 四ノ宮成祥 齋藤大蔵 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 ICG内包生分解性ナノ粒子を用いた光温熱療法による臨床応用の可能性
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村信介 守本祐司 辻本広紀 小関英一 原功 菅澤英一 平木修一 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 高分子ミセル化インドシアニングリーンを用いた光線力学療法における光温熱効果に関する検討
3. 学会等名 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村信介 守本祐司 辻本広紀 小関英一 原功 矢口義久 平木修一 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 ドラッグデリバリーシステム型インドシアニンググリーンによる光温熱治療に関する検討
3. 学会等名 日本光線力学学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村信介 辻本広紀 守本祐司 小関英一 原功 菅澤英一 平木修一 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 高分子ミセル化ICGによる光温熱効果に基づいた消化器癌腹膜播種治療の開発
3. 学会等名 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村信介 守本祐司 辻本広紀 小関英一 原功 熊野勲 菅澤英一 矢口義久 梶原由規 平木修一 青笹季史 神藤英二 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 光応答型超分子薬剤による次世代型温熱療法の開発
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村信介 守本祐司 辻本広紀 高畑りさ 堀口寛之 宮崎裕美 齋藤大蔵 原功 小関英一 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 A novel theranostic tool for gastric cancer using ICG lactosome and near-infrared laser
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村信介 辻本広紀 高畑りさ 堀口寛之 熊野 勲 菅澤英一 平木修一 長谷和生 山本順司 上野秀樹
2. 発表標題 新しい腹膜播種治療戦略～インドシアニングリーン内包生分解性ナノ粒子を用いた光温熱療法～
3. 学会等名 JDDW 2 0 1 7
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mutsuki Ohara, Sohta Sanpei, Chanjin Seo, Jun Ohya, Ken Masamune, Hiroshi Nagahashi, Yuji Morimoto, Manabu Harada
2. 発表標題 Development of Thermal Endoscope for Endoscopic Photothermal Therapy
3. 学会等名 IROS 2020 ( (国際学会) )
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田学、守本祐司、辻本広紀、石橋勇介、杉原崇夫、伊藤希、野村信介、岡本耕一、梶原由規、矢口義久、神藤英二、長谷和生、岸庸二、上野秀樹
2. 発表標題 腫瘍選択的集積性を有する近赤外吸収薬剤光増感剤を用いた光温熱療法の有用性に関する検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田学、守本祐司、野村信介、伊藤希、岡本耕一、矢口義久、梶原由規、神藤英二、長谷和生、辻本広紀、上野秀樹
2. 発表標題 近赤外光吸収剤を用いたラット肝細胞癌モデルに対する温度コントロール下の光温熱治療
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masataka Takahashi, Yuji Morimoto, Akinari Hinoki, Eiichi Ozeki, Isao Hara, Jun Fujishiro, Shinsuke Nomura, Ayano Sato, Eiji Takayama, Hiroo Uchida
2. 発表標題 A novel theranostic tool for pediatric malignant tumor using ICG lactosome and near-infrared laser
3. 学会等名 17th International Photodynamic Association World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田学、辻本広紀、伊藤希、野村信介、岡本耕一、梶原由規、矢口義久、神藤英二、長谷和生、守本祐司、上野秀樹
2. 発表標題 肝細胞癌の腫瘍部位同定を目的としたIR783の有用性に関する実験的検討
3. 学会等名 JDDW 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabu Harada, Yuji Morimoto, Shinsuke Nomura, Hironori Tsujimoto, Hideki Ueno
2. 発表標題 Temperature-controlled photothermal therapy for rat hepatocellular carcinoma using a near infrared absorbing agent
3. 学会等名 17th International Photodynamic Association World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinsuke Nomura, Yuji Morimoto, Hironori Tsujimoto, Manabu Harada, Isao Hara, Eiichi Ozeki, Ayano Sato, Kazuo Hase, and Hideki Ueno
2. 発表標題 Targeted photo-therapy using a DDS-type near-infrared photo absorbing agent in colon cancer
3. 学会等名 17th International Photodynamic Association World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabu Harada, Yuji Morimoto, Jun Ohya, Ken Masamune, Yujiro Itazaki, Takao Sugihara, Hironori Tsujimoto, Yoji Kishi, Hideki Ueno
2. 発表標題 Development of a laparoscopic system for laser thermal therapy equipped with an ultra-compact thermographic camera
3. 学会等名 CARS2022 Tokyo (The 36th International Conference on Computer-Assisted Radiology and Surgery) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田学, 守本祐司, 辻本広紀, 板崎勇二郎, 石橋勇輔, 野村信介, 若松高太郎, 菅澤英一, 岸庸二, 上野秀樹
2. 発表標題 ラット肝細胞癌モデルを用いた腹腔鏡下光温熱治療の有用性に関する検討
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Manabu Harada, Yuji Morimoto, Jun Ohya, Ken Masamune, Yujirou Itazaki, Takao Sugihara, Hironori Tsujimoto, Yoji Kishi, Hideki Ueno
2. 発表標題 Laparoscopic laserthermia system using a thermal endoscope that can visualize temperature distribution
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 サーモ内視鏡を有する光温熱治療装置	発明者 内田広夫、守本祐司、野村信介、大谷淳、尾原睦月、正宗	権利者 内田広夫
産業財産権の種類、番号 特許、2020-014371	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	正宗 賢 (MASAMUNE KEN) (00280933)	東京女子医科大学・医学部・教授  (32653)	
研究分担者	野本 貴大 (NOMOTO TAKAHIRO) (00734732)	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教  (12608)	
研究分担者	西山 伸宏 (NISHIYAMA NOBUHIRO) (10372385)	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授  (12608)	
研究分担者	内田 広夫 (UCHIDA HIRO-O) (40275699)	名古屋大学・医学系研究科・教授  (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	辻本 広紀 (TSUJIMOTO HIRONORI)  (80554998)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・医療安全・感染対策部・教授)  (82406)	
研究分担者	檜 顕成 (HINOKI AKINARI)  (90383257)	名古屋大学・医学系研究科・招へい教員  (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関