

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 倉 橋 俊 和

論 文 題 目

Near-infrared indocyanine dye permits real-time characterization of both venous and lymphatic circulation

(近赤外インドシアニン色素は静脈およびリンパ循環のリアルタイム解析を可能にする)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

寺崎 浩子



名古屋大学教授

委員

長 紹 恒 二



名古屋大学教授

委員

吉 森 公 浩



名古屋大学教授

指導教授

平 田 仁



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、新規の水溶性近赤外蛍光色素、di- β -cyclodextrin-binding indocyanine derivative (TK-1)を開発し、その光学特性解析およびラットにおける動態調査を施行した。TK-1は2つの環状糖鎖シクロデキストリン分子が潜在的にTK-1を包接することで、phosphate-buffered saline (pH 7.4)およびヒト全血中で分子会合することなく微小なナノ粒子として存在し、結果として高い水溶性と光学的・化学的安定性を有することを実証した。ラットによる近赤外蛍光イメージングを用いた、TK-1とindocyanine green (ICG)の動態比較では、足底投与されたTK-1の静脈およびリンパ管を介した排泄過程がICGと著しく異なることを示した。TK-1の三次元粒子径は約3nm径未満でICG-血漿蛋白結合粒子の7-22nm径より微小であり、間質に在るナノ粒子の静脈およびリンパ還流が主に粒子径によって異なる制御をうけることが示唆された。TK-1は従来のICGでは成し得なかった静脈とリンパ還流双方を介した物質移動の全容を可視化する、新たな近赤外蛍光イメージングを提供しうる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. TK-1のヒトに対する安全性試験は施行していないが、予備実験でのラット尾静脈単回投与(0.75mg/kg)では有害事象を認めなかった。TK-1は構造内に量子ドットにあるような半金属コアを有さない有機化合物であるため、ICG同様ヒトへの適応も実現可能と考えている。
2. TK-1はICGの蛍光特性を模倣して設計されている一方で、ICGより分子会合しにくいことから、濃度による蛍光強度、蛍光波長への影響を受けにくい利点を有している。ICGよりストークスシフトが小さいものの、従来使用されているICG観察用の蛍光フィルターで効率的に検出できることを示した。
3. 従来、分子量500Da以下の脂溶性物質は血液脳関門を通過しやすいとされる。TK-1の分子量が3,441Daで水溶性の蛍光色素であることから、血液脳関門は通過しないものとする。
4. TK-1は水溶性の微小粒子であるため腎排泄である。実際に、他の動物実験においてTK-1静注後の尿管造影効果を確認している。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	倉橋俊和
試験担当者	主査	寺崎 浩子	長谷 恒之	古森 公浩
	指導教授	平田 仁		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. di-β-cyclodextrin-binding indocyanine derivative(TK-1)の毒性について
2. 近赤外蛍光観察におけるTK-1とindocyanine green(ICG)との相違について
3. TK-1の血液脳関門の通過について
4. TK-1の排泄経路について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、手の外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。