



Title	Development of computational laser treatment based on multiscale analysis of picosecond laser-skin interactions
Author(s)	下条, 裕
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/91946
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (下条 裕)	
論文題名	Development of computational laser treatment based on multiscale analysis of picosecond laser-skin interactions (ピコ秒レーザー皮膚相互作用のマルチスケール解析に基づくコンピューショナルレーザー治療の開発)
論文内容の要旨 Laser technology has been increasingly used to achieve minimally invasive treatment. The use of picosecond lasers for the treatment of pigmented lesions has been clinically investigated to improve the safety of the conventional nanosecond laser treatments. Despite its promising clinical results, rapid and effective clinical applications have been limited due to the difficulties in quantitative evaluation of the treatment effect. To tackle these problems, this study proposes “a computational laser treatment,” a laser treatment platform for rapid and effective clinical applications of novel laser devices with reproducible and precise laser treatment in the physical world by quantitatively evaluating the treatment effect and designing a treatment protocol that maximizes the treatment outcome in a virtual world. As a specific example, a computational laser treatment using picosecond laser is developed to demonstrate the feasibility of computational clinical trials and the design of numerical indices for setting the irradiation parameters. Chapter 1 provides the background on the utilization of lasers for minimally invasive treatments, summarizes the issues in the clinical application of picosecond lasers, and describes the concept of computational laser treatment. The significance of the proposed platform in preclinical and clinical trials and laser treatments is also presented. Chapter 2 shows the optical properties of Asian epidermis, dermis, and subcutaneous fat measured with a double integrating sphere spectrophotometer and inverse Monte Carlo technique. A light transport model with the measured optical properties provided a quantitative evaluation of optical penetration depth and energy deposition in Asian skin for various combinations of irradiation parameters, which is difficult to measure in clinical studies. Chapter 3 investigates the morphologies of melanosomes irradiated with picosecond laser analyzed by dynamic light scattering and scanning electron microscopy. The results confirmed that the threshold fluences for melanosome disruption were 2.19 and 2.49 J/cm² for 550- and 750-ps laser pulses, respectively. The thresholds obtained allow for the construction of a mathematical model to provide numerical indices for setting the irradiation parameters in computational laser treatment. In Chapter 4, a nonlinear absorption-based analysis of melanin was performed to quantitatively evaluate energy deposition in melanosomes. Nonlinear absorption by melanin was found to have a significant influence on the treatment mechanism. The computational analysis demonstrates that the difference in treatment effect between picosecond and nanosecond lasers can be evaluated, augmenting preclinical and clinical evaluations. Chapter 5 highlights the evaluation of photothermal skin damage caused by a novel picosecond laser device with a computational simulation of light propagation and thermal diffusion in skin. The photothermal damage caused by the novel device was shown to be less than that caused by the approved laser devices. The result of the comparison demonstrates that computational laser treatment can be applied to computational clinical trials for the partial replacement of preclinical and clinical trials. In Chapter 6, incident fluences of picosecond laser were calculated with a mathematical model based on the optical properties of the skin and the disruption threshold fluence. The validity of the calculated fluences was confirmed by comparison with the reported clinical study results. The simulation results demonstrate that computational laser treatment can provide numerical indices for setting distinct irradiation endpoints. Chapter 7 discusses the prospects of the impacts of computational laser treatment on the processes of device development through regulatory evaluation to clinical use in the field of laser medicine. Chapter 8 provides the overall conclusion. The proposed computational laser treatment offers a quantitative and reproducible evaluation method for picosecond laser treatment for the augmentation and partial replacement of preclinical and clinical trials and robust setting of irradiation parameters.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (下 条 裕)		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 教授	栗津 邦男
	副 査 教授	北田 孝典
	副 査 准教授	間 久直

論文審査の結果の要旨

レーザー技術の進展によって、より低侵襲で効率的なレーザー治療の実現が期待される。皮膚色素病変に対するレーザー治療では、安全性や効率を向上する目的で、既存のナノ秒レーザーに対してパルス幅の短いピコ秒レーザーを用いた臨床研究が行われている。しかし、ピコ秒レーザーによる作用過程の定量的理解に基づく、迅速かつ効果的な臨床応用には至っていないのが現状である。本論文では、コンピューティショナルレーザー治療と呼ぶ、サイバー空間にてレーザー治療過程を再現して、治療条件の定量的評価や治療効果を最大化する治療プロトコル設計を行い、リアル空間での前臨床・臨床試験の一部代替や最適なレーザー照射管理を実現する枠組みを提案している。具体例として、ピコ秒レーザー治療を対象とし、コンピューティショナルレーザー治療のための基盤技術となる光作用シミュレータを構築し、光熱作用の観点からの至適な光照射条件の検証や、臨床試験の代替可能性を評価している。

第 1 章では、レーザー治療の現状をピコ秒レーザーの臨床応用を中心にまとめ、コンピューティショナルレーザー治療の前臨床・臨床試験および既存のレーザー治療に対する位置付けを示した上で、研究目的を説明している。

第 2 章では、ピコ秒レーザー光の組織内光伝搬シミュレーションに必要となる、表皮、真皮、皮下脂肪の光学特性値を双積分球光学系と逆モンテカルロ法を用いて測定した結果が述べられている。また、実測した光学特性値を用いた光伝搬シミュレーションを行い、複数の光照射条件での光深達深さや光吸収エネルギーの比較評価結果を示している。

第 3 章では、ピコ秒レーザーを照射した細胞内メラノソームの形態を動的光散乱法と走査型電子顕微鏡で解析し、パルス幅 550ps と 750ps のレーザー光によるメラノソーム破壊の閾値フルエンスをそれぞれ $2.19\text{J}/\text{cm}^2$ と $2.49\text{J}/\text{cm}^2$ に決定している。取得した閾値から、照射条件の設計のための数値モデルを構築している。

第 4 章では、メラニン分子の非線形吸収の観点から、メラノソームの光吸収エネルギーを評価している。メラニンの非線形吸収が治療作用に関与することを示し、ピコ秒レーザーとナノ秒レーザーの治療効果の差異を評価している。

第 5 章では、承認申請機器と仮定したピコ秒レーザー機器と既承認機器による皮膚組織の光熱損傷を、生体内光熱伝搬シミュレーションにより比較した。その結果、両機器での光熱損傷は同等であり、これまでの臨床研究と同様の結果であったことから、コンピューティショナルレーザー治療による臨床試験の設計や一部省略の可能性を示している。

第 6 章では、皮膚光学特性値と破壊閾値フルエンスに基づく数値モデルより、ピコ秒レーザーの入射フルエンスに対する治療効果を計算し、臨床研究結果との比較から計算値の妥当性を確認している。コンピューティショナルレーザー治療により、精緻な光照射エンドポイントを設定するための数値指標を提供できることを実証している。

第 7 章では、コンピューティショナルレーザー治療がレーザー医学分野における機器開発から薬事評価、臨床利用までのプロセスに及ぼす影響の展望を議論している。

第 8 章では、本論文の結論として、コンピューティショナルレーザー治療は、ピコ秒レーザー治療の定量的かつ再現性の高い評価手法を提供し、前臨床・臨床評価の補強や光照射条件のロバストな設定を可能にすることを述べている。

以上のように、本論文はコンピューティショナルレーザー治療というレーザー治療技術の新たな概念を提案し、ピコ秒レーザー皮膚治療への適用により、レーザー機器の迅速かつ低コストな臨床応用に向けた定量的評価手法や光照射条件を設定するための数値指標の設計を実証している。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。