

医用エンジニアリング研究室

教授：古幡 博 生体医工学，血行力学，超音波診断学，超音波治療学，分子医工学，薬物投与法，医療電磁環境工学

研究概要

I. 脳血管障害の診断・解析・治療統合化システムの開発

脳血管障害治療法として XCT・MRI 画像誘導型の経頭蓋超音波治療法を開発中である。[神内，救急，神病，日立メディコ，日立中研，京大，国立循環器病センターとの共同研究]

1) Brain Virtual Sonography (BVS) の精度向上

ボランティアにて BVS の初期位置合わせ精度を向上させるために独自に位置あわせマーカとアタッチメントを開発した。

2) Transcranial color flow imaging (TC-CFI) の検出率の臨床研究

脳梗塞約 80 例の頭蓋内血管検出率は高齢女性では低かったが，検出良好例では MRA と同等の診断能力であった。

3) 病的脳血管に対する低周波超音波照射の安全性

SHR/SP 脳血管への経頭蓋超音波照射の影響を病理組織学的に評価した。Hsp70 を用いた検討を加え，治療適応域超音波照射の安全性を確認した。

4) 統合化システム実験設備の整備

脳卒中診断・解析・治療統合化システム実験場所として，BVS データ処理室および BVS 実験室を整備した。

5) 超音波プローブ頭部固定具の開発

超音波プローブ頭部固定具を設計製作し，健常ボランティアによってその操作性，固定性を検証し改良を加えた。

II. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の研究

急性脳梗塞の血栓溶解療法に新たな経頭蓋超音波照射法（二周波数法，新マイクロバブル活用法）を開発中。血液脳関門に対する安全性も検討中。

1) Dual Mode 脳血栓溶解法

経頭蓋超音波ドプラ (TCD) 法 (2 MHz) と治療用バースト波 (500 kHz) を交互に発射し，治療と監視を行う新治療技術の有効性を，牛血漿を用いた *in*

vitro 実験で示した。[西安軍医大，Spencer Tech. Inc. との共同研究]

2) 血液脳関門 (BBB) への超音波作用

ラット脳梗塞/再灌流モデル脳へのアルブミン取り込みを生化学的および病理組織学的に評価し，BBB への超音波照射の影響を検討した。

3) リピッドバブルによるフィブリン塊超音波溶解

リポソームとパーフルオロプロパン (PFP) の混入によるリピッドバブル (Lipid Bubble: LB) と低周波超音波 500 kHz の併用により，血栓溶解効果は短時間で促進された。[帝京大・薬学部との共同研究]

III. 超音波 DDS (US-DDS) の研究

薬物投与を標的部位に短時間で行う新たな物理作用を併用する DDS (超音波のビーム集束化法とマイクロバブル誘発キャビテーション法) を開発中。

1) 相変化型ナノ粒子による US-DDS

腫瘍成長能の異なる 2 種類のラット腫瘍モデルを作成し，相変化型ナノ粒子による US-DDS の安全性を評価する系を検討した。[日立中研・東北大・神奈川科学技術アカデミー・京都大・農工大との共同研究]

2) 超音波遺伝子導入

ラット脳に対し，マイクロバブルとプラスミドを注入し，経頭蓋的超音波照射で，その中枢神経系への遺伝子の導入と発現の可能性を示した。[DNA 研究細生部との共同研究]

IV. 超音波組織 nitric oxide (NO) 産生の検討

超音波が細胞膜透過性を制御したり，細胞刺激作用を惹起することに着目した研究を実施中。超音波刺激による NO 産生という新たな分子工学的発見をした。

1) 血管内皮刺激薬による NO 産生測定

薬効によるヒト血管内皮培養細胞からの NO 産生量を電極法を用いて実時間に測定する系を確立した。

2) 筋組織からの NO 産生

ウサギの大腿筋に超音波を照射し，筋組織からの NO の産生を NO メータでリアルタイムに測定する事に成功した。現在その産生メカニズムを検討中である。

V. 経頭蓋造影超音波断層法に基づく脳血管障害診断法の研究

脳梗塞領域を超音波造影剤注入による高調波画像

や組織ドブラ法で評価する新治療法を臨床的に研究
中。[京都武田病院, 府立医大神経内科との共同研究]

VI. イオンビームを用いた新ステントの開発

金属ステントをコラーゲンコーティング後, He^+
イオン照射する事により, 抗凝固剤を殆ど必要とし
ない新しいステントを開発中である。

VII. ナノメディシンデータベースの開発

ナノメディシンの実用化促進のためのインフラ整
備として, ナノ技術関連のシーズとニーズに関する
データベースを開発した。[(財)医療機器センター,
東京女子医大, 三菱総研との共同研究]

VIII. 医療電磁環境の安全確保の研究

電波の医療機器に及ぼす影響に関し, RFID 機器
類と植え込み型心臓ペースメーカの実験結果に基づ
き, 指針の策定を行った。[総務省, 電波産業会, 等々
との共同研究]

「点検・評価」

研究主体の 16 人体制(訪問研究員, 見学者を含む)
で, 学内外との共同研究を多く展開した。厚労科研
補助金を中心に, 本年度は総研究経費約 1 億円強で
運営した。本年度の主要論文数の少ない事が課題で
ある。しかし, 多数の実験成果が出ており, 次年度
は論文件数も多い年になる見込である。

なお, 外国からの研究者の訪問もあり, 国外(ド
イツ, スペイン)との共同研究も着実に進み, テー
マとしては特に経頭蓋超音波脳血栓溶解法に関する
ものが多かった。現在, この経頭蓋超音波治療に関
する世界的拠点の一つになっている。

教育面では臨床実習で学生 3 名を引き受け, 脳神
経超音波領域の研究について, 神経内科の協力の下
に臨床的研究も行うことが出来た。彼等が医療技術
開発と臨床的成果の連携に開眼してくれることを願
う。

なお, 「臨床医学の基礎研究会」を隔月で開催し, 臨
床や, その研究に資する最新医療技術を, 該当分野
の第一人者を招いて講演していただき, 臨床現場へ
の展開や発展に関する意見交換の場を提供する努力
をした。その時々テーマによるが, 幅広い人的関
係が生まれている。

また, 厚労科研推進事業によって, 若手研究者と
して三村秀毅医師をスペインバルセロナの Molina
教授の Stroke Care Unit へ研究研修に派遣した。更
に公開シンポジウム「脳卒中治療における超音波の

役割: 経頭蓋超音波脳梗塞治療法を中心に」を第 9
回栓子検出と治療学会(京都)のサテライトシンポ
ジウムとして京都で開催運営した。我々の行ってい
る研究に対する一般的理解を得るための普及活動と
いう推進事業の目的に合致するものとなった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ogihara M¹⁾, Kubota J¹⁾ (¹Hitachi Medical),
Azuma T (Hitachi), Ando K, Tanihaji Y, Umemu-
ra S (Tohoku Univ), Furuhashi H. Verification of
ultrasonic thrombolysis effect by *in vitro* experi-
ments. Jpn J Appl Phys 2006; 45(5B): 4736-9.
- 2) 中川清隆, 谷藤泰正, 天木嘉清, 松山寛子, 古幡 博,
原田 元¹⁾, 二神成一¹⁾ (¹日本光電工). 東京タワー近傍
医療機関における外来電磁界強度の測定. 医科機械学
2006; 76(3): 83-9.
- 3) 塩沢友規¹⁾, 五味慎太郎²⁾, 古幡 博, 高田宗樹¹⁾, 岩
瀬 敏 (愛知医科大学), 神谷庄範 (国立循環器病セン
ター), 川崎仁志²⁾ (²青山学院大学), 平柳 要¹⁾, 岩崎賢
一¹⁾, 山口喜久¹⁾ (¹日本大学), 谷島一嘉 (佐野短期大
学). 段階的受動起立時の動的脳血流自動調節作用の変
容. Neurosonol 2006; 19(1): 17-24.

II. 総 説

- 1) 窪田 純 (日立メディコ), 古幡 博. 経頭蓋超音波
による脳血栓溶解技術. Med Technol 2006; 34(5):
441-2.
- 2) 古幡 博, 銭谷 平. 血管領域における循環力学的
考え方第 3 回 動脈硬化の血行力学的測定 (その 1)
Vascular Lab 2006; 3(4): 124-7.

III. 学会発表

- 1) 塩貝敏之¹⁾, 池田香織¹⁾, 森坂亜希¹⁾ (¹京都武田病院),
高安奈津子²⁾, 永金義成²⁾, 水野敏樹²⁾, 中川正法²⁾ (²京
都府立医大), 古幡 博. 脳主幹動脈閉塞性病変の経頭
蓋 Power Harmonic Imaging と Doppler Sonogra-
phy による脳血管反応性解析. 第 25 回日本脳神経超音
波学会. 盛岡, 4 月.
- 2) 塩貝敏之¹⁾, 池田香織¹⁾, 森坂亜希¹⁾ (¹京都武田病院),
高安奈津子²⁾, 永金義成²⁾, 水野敏樹²⁾, 中川正法²⁾ (²京
都府立医大), 古幡 博. Power Modulation 法を用い
た経頭蓋脳組織灌流画像: Second Harmonic Imag-
ing との比較. 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4
月.
- 3) 荻原 誠¹⁾, 荒井 修¹⁾, 窪田 純¹⁾, 佐々木明¹⁾ (¹日
立メディコ), 三村秀毅, 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血
栓溶解治療における Brain Virtual Sonography の可
能性. 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4 月.

- 4) 王作軍, 古幡 博, Moehring M¹⁾, Spencer M¹⁾ ('Spencer Technologies). 2 周波数 (2 MHz と 550 kHz) 超音波照射による血栓溶解促進作用 (*in vitro* 血栓モデルでの実験検討). 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4 月.
- 5) 三村秀毅, 井上聖啓, 古幡 博. 脳梗塞における頭蓋外内頸動脈と中大脳動脈の超音波による循環動態評価—Pulsatility Index の比較を中心に—. 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4 月.
- 6) 銭谷 平, 鈴木 亮, 丸山一雄, 古幡 博. リボソームによるリビッドバブルを用いた超音波血栓溶解の研究. 第 79 回日本超音波医学会. 大阪, 5 月.
- 7) Furuhashi H. Development of transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis system. The 11th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Dusseldorf, May.
- 8) Wang Z, Furuhashi H. Evaluation of dual-frequency ultrasonic thrombolysis *in vitro*: A combination method with TCD and low-intensity low-frequency ultrasonication. The 11th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Dusseldorf, May.
- 9) 古幡 博. (公開サテライトシンポジウム) 超音波脳血管障害治療の現状と将来. 第 9 回日本栓子検出と治療学会. 京都, 11 月.
- 10) 水野聡子. (公開サテライトシンポジウム) 脳卒中易発症高血圧自然発症モデルラット脳への経頭蓋超音波照射の影響. 第 9 回日本栓子検出と治療学会. 京都, 11 月.
- 11) 荻原 誠¹⁾, 荒井 修¹⁾, 窪田 純¹⁾, 佐々木明¹⁾ (日立メディコ), 三村秀毅, 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における Brain Virtual Sonography の誤差表. 第 9 回日本栓子検出と治療学会. 京都, 11 月.

V. その他

- 1) 古幡 博. 電波の医療機器等への影響に関する調査研究報告書. 2006.

薬物治療学研究室

教授: 景山 茂 臨床薬理学, 糖尿病, 高血圧, レギュラトリーサイエンス

研究概要

当研究室は 1995 年 7 月に発足した。名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学というと新薬開発のための臨床試験, すなわち治験を中心に扱う分野であるという誤った認識が一部にある。当研究室では, 治験に特に重点を置くのではなく, 内科薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

1) 薬物反応性遺伝子に関するフィールド研究

薬物の効果や副作用発現の有無を事前に知り, 各個人に適切な薬物療法を行うことは 21 世紀の大きなテーマである。このため, ある地域住民を対象とした薬物反応性遺伝子調査に関する準備を他学との共同研究で進めている。薬物代謝酵素 (CYP2C9 および CYP2C19) の遺伝子多型解析は終了した。

2) 降圧薬に関する大規模臨床試験

降圧療法の目的は, 血圧を下げることにより高血圧症の合併症である心血管イベントを減少させることである。しかしながら, 薬の発売の時点では降圧効果は確認されているが, 降圧療法の true endpoint である心血管イベントの抑制は確認されていない。

わが国ではカルシウム拮抗薬の降圧薬としての処方頻度は高く, 約 7 割の高血圧患者に投与されている。しかしながら, 心血管イベントの抑制という true endpoint の確認は欧米を中心にこの数年でようやく確認されたに過ぎない。そこで, 心血管イベントには民族差があるため, 日本人におけるカルシウム拮抗薬といずれの降圧薬との併用が望ましいかを検証する大規模臨床試験 (Optimal Combination of Effective Antihypertensives Study, OCEAN Study) のパイロット試験を終了し, 論文を提出している。

3) 新 GCP と治験に関する活動

新 GCP の施行に伴いわが国の治験を取り巻く環境は一変した。本学でも 1998 年 7 月に附属病院に治験管理室の設置が承認され, 1999 年 2 月に開設された。現在 7 名の治験コーディネーターが, 活動している。治験コーディネーターに対して治験, GCP, 臨床試験, 等の教育活動を行ってきた。これらは治験