

- 7) Yanai H, Yoshida H, Hirowatari Y, Tomono Y, Tada N. Oxidized low density lipoprotein elevates platelet serotonin release. *Am J Hematol* 2007; 82(7): 686-7.
- 8) 多田紀夫, 吉田 博. メタボリックシンドロームにおけるトリグリセリド-rich リポ蛋白の臨床的意義. *臨病理* 2007; 55(5): 43-6.

IV. 著 書

- 1) 坪田昭人, 成相孝一, 保科定頼, 藤瀬清隆. Wilson 病ラットモデルにおけるラクトフェリンの効果と作用機序. 第2回ラクトフェリンフォーラム実行委員会編. *ラクトフェリン2007: ラクトフェリン研究の新たな展望と応用へのメッセージ*. 東京: 日本医学館, 2007. p. 94-9.

医用エンジニアリング研究室

教授: 古幡 博 分子医工学, 超音波医学
特任准教授: 金本 光一 医工学

教育・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前臨床

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。その実用化に向け、一部は治験の準備を開始した。[神内, 救医, 神病, 日立メディコ, 日立中研, 東北大学, 国立循環器病センター, 新潟大学との共同研究]

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

BVS の初期位置合わせ精度を向上させるための CT, MRI マーカとアタッチメントを開発した。磁場の乱れによる検出誤差の小さいフラット型の磁場発生器を用いた BVS システムは高精度で、臨床適用上問題のないことを確認した。

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

脳梗塞患者に経頭蓋超音波検査を行い、頭蓋内血管の描出率, MRA 所見との対比を行った。TC-CFI による診断は, MRA とほぼ同等の診断能力を有していた。しかし, 高齢女性での頭蓋内血管描出の低さが問題であった。

3) 病的脳血管に対する低周波超音波照射の安全性

SHR/SP における rt-PA 投与下の超音波照射による、頭蓋内出血状態を病理組織学的に評価した。rt-PA 非投与超音波単独照射時より、出血閾値が低くなり、大出血を来す確立がやや高まる傾向が認められた。

4) 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、追加的改良を加えた。

5) 霊長類脳梗塞モデルによる安全性評価

カニクイザル中大脳動脈自家血血栓塞栓モデル 10 頭を用い rt-PA 投与単独群と経頭蓋超音波脳血栓溶解装置 (TCT-LoFUT) 併用群における副作用, すなわち、出血状態を MRI 画像解析および病理組織学的 (塞栓 24 時間後) に評価した。出血率, 出血状態に 2 群間の差異を認めず, TCT-LoFUT の安

全性が確認された。

6) 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。(アルブミン透過率は超音波によって増高し、かつ BBB の組織学的異常は認められなかった。

バブルリポソーム (Bubble Liposomes: BLs) と低周波超音波 (連続波, 500 kHz) の併用による血栓溶解効果加速化を *in vitro* 実験によって検証, BLsrt-PA・超音波活用は治療開始後を 60 秒で有意増加を示し, 他のどの組み合わせ併用法よりも加速作用のあることを示した。[帝京大・薬学部との共同研究]

II. 超音波 Drug Delivery System (US-DDS) の安全性検証

深部癌治療を目標とし, 超音波併用により相変化するナノ液滴を用いた US-DDS の生体組織に対する安全性の病理組織学的評価項目を検討した。更に, 安全性評価のための実験系を確立した。[病理・日立中研・東北大・神奈川科学技術アカデミー・京成大・東京農工大との共同研究]

III. 超音波組織 nitric oxide (NO) 産生の検討

超音波刺激による細胞あるいは組織からの NO 産生動態の実時間的計測を行い, この NO 産生が分子医工学的に及ぼす作用を検討中である。

1) 血管内皮由来 NO 産生動態の計測系の確立

各種薬物刺激を与えた際のヒト正常大動脈血管内皮細胞からの NO 産生量を計測し, 取得データより NO 動態の抽出・解析手法を確立した。

2) 筋組織からの NO 産生

ウサギ大腿内転筋において, 超音波強度依存的に NO 産生量が増高することを報告した。

3) 腫瘍内 NO 産生

ラット大腿皮下腫瘍において, 超音波曝露により NO 産生が促進されることを確認した。産生された NO 濃度が腫瘍組織に及ぼす影響を検討中である。

IV. 低侵襲医療機器データベースの開発

従来のナノメディシンの DB を含む広汎な低侵襲医療機器に関する分野横断的 DB 構築に参画した。シーズ, ニーズ, リスク, フォーラムに関する最新情報を公開中(厚労科研)。[(財)医療機器センター, 東京女子医大, 三菱 UFJ R&C との共同研究]

「点検・評価」

研究主体の 13 人体制(訪問研究員, 見学生を含む)に加え年度末からは准教授(特任)が着任し, 充実した陣容となった。また, 学内外からの共同研究者を含めると約 50 人程度の方々と研究が展開した。研究資金は厚労科研補助金を中心に, 本年度も総研究経費約 1.1 億円強で運営した。本年度の主要論文数 6 編とあまり多くないことが課題である。但し, 殆どの論文は impact factor 2.0 以上の国際学会機関誌に掲載されており, 研究の質はある程度維持された。また, 19 年度は極めて有用な各種実験成果が出ており, 順次論文文化の見通しが得られている。それらの多くは低侵襲超音波治療技術に関するもので, 超音波血栓溶解, 超音波 DDS に関するものが多かった。

特筆すべきこととして, 従来から行ってきた経頭蓋超音波脳血栓溶解法の実用化開発が, 日本科学技術振興機構(JST)の行う事業によって日立メディコ(株)で行われることとなった。7 年計画でゴールは保険収載, 約 7 億円強の規模としており, 大学の基礎的研究から臨床現場で使用可能な開発プロセスがスタートした。

外国研究グループとの共同研究も着実に進み, また, 研究者交流も広がり, 現在, 経頭蓋超音波治療に関する世界的拠点の一つになりつつある。

教育面では研究室配属などへの学生の希望者もなく低調であった。門戸は開いているが, 医学と工学の中間領域に関する興味は無いかもしれないので, 多少積極的な宣伝的活動が学生に対して必要であったかもしれないと反省される。但し, 大学院認定セミナーとしても認められている「臨床医学の基礎研究会」を隔月で開催し, 臨床現場や, 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行ってきた。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, 若手研究者として医師 1 名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「急性脳卒中治療における超音波の役割」を第 33 回日本脳卒中学会の時期に合わせ, 開催都市京都で企画開催し, 多数の参加者を得た。主に厚労科研の研究成果を一般国民向けに広く分かり易く報告し成功裏に終了した。

尚, 「低侵襲医療機器 DB」に関しフォーラムを大学 3 階講堂で開催し, 多数の参加者を得た。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakagawa K, Ishibashi T, Matsushima M, Tanifuji Y, Amaki Y, Furuhashi H. Does long-term continuous transcranial Doppler monitoring require a pause for safer use? *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(1) : 27-34.
- 2) Saguchi T, Onoue H, Urashima M, Ishibashi T, Abe T, Furuhashi H. Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke: neurologic and histologic evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model. *Stroke* 2008; 39(3) : 1007-11.
- 3) Sugita Y, Mizuno S, Nakayama N, Iwaki T, Murakami E (Eikoukagaku), Wang Z, Endoh R, Furuhashi H. Nitric oxide generation directly responds to ultrasound exposure. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(3) : 487-93.
- 4) Wang Z, Moehring MA¹⁾, Voie AH¹⁾ (Spencer Technologies), Furuhashi H. *In vitro* evaluation of dual mode ultrasonic thrombolysis method for transcranial application with an occlusive thrombosis model. *Ultrasound Med Biol* 2007; 34(1) : 96-102.

III. 学会発表

- 1) 古幡 博. 超音波血栓溶解療法の近未来的展望—経頭蓋超音波療法を中心に—. 第10回日本栓子検出と治療学会 (エンボラス学会). 東京, 11月.
- 2) 荒井あゆみ, 三村秀毅, 井上聖啓, 古幡 博. エコートラッキング法による健常・脳梗塞例の β 値比較. 第32回日本超音波検査学会. 東京, 5月.
- 3) Mizuno S (Tokyo Women's Medical University), Fukuda T, Furuhashi H. Effects of transcranial ultrasonication on the brain of spontaneous hypertensive rats—stroke prone. 13th Meeting of the European Society of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Budapest, May.
- 4) 清水 純 (大森赤十字病院), 東 隆 (日立中央研究所), 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾, 佐々木明¹⁾ (日立メディコ), 阿部俊昭, 梅村晋一郎 (東北大), 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の音響工学的検討—霊長類頭蓋骨における超音波減衰測定による安全性—. 第10回日本栓子検出と治療学会 (エンボラス学会). 東京, 11月.
- 5) Mitsumura H, Inoue K, Furuhashi H. Diagnostic accuracy of transcranial color flow imaging against magnetic resonance angiography in

Japanese patients with ischemic stroke. International Stroke Conference 2008. Louisiana, Feb.

- 6) 水野聡子¹⁾, 古幡 博, 内山真一郎¹⁾, 岩田 誠¹⁾ (東京女子医科大学). 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的超音波照射の影響. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 7) 銭谷 平, 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾ (日立メディコ), 寺本 昇²⁾, 林 卓也²⁾, 飯田秀博²⁾ (国立循環器病センター), 古幡 博. 霊長類全血血栓を用いた超音波血栓溶解効果増強評価. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 8) 銭谷 平, 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾ (日立メディコ), 古幡 博. 低周波超音波血栓溶解法における有効最小音響強度. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 9) 三村秀毅, 井上聖啓, 荻原 誠¹⁾, 荒井 修¹⁾, 窪田 純¹⁾ (日立メディコ), 古幡 博. 超音波併用脳血栓溶解療法におけるBrain Virtual Sonographyの有効性. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 10) 古幡 博, 安藤和美, 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾ (日立メディコ), 銭谷 平, 三村秀毅, 清水 純, 谷藤泰正, 小川武希, 井上聖啓. 標的型経頭蓋中周波超音波脳血栓溶解装置の開発—基本性能と有効性 (*in vitro*)—. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 11) 佐口隆之, 尾上尚志, 浦島充佳, 石橋敏寛, 阿部俊昭, 古幡 博. ラット中大脳動脈脳血栓モデルを用いた経頭蓋超音波血栓溶解療法の有効性と安全性の検討. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 12) 清水 純, 東 隆 (日立中央研究所), 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾, 佐々木明¹⁾ (日立メディコ), 阿部俊昭, 梅村晋一郎 (東北大), 古幡 博. 経頭蓋超音波血栓溶解療法の音響工学的検討. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 13) 銭谷 平, 鈴木 亮¹⁾, 丸山一雄¹⁾ (帝京大学), 古幡 博. リピッドバブル誘導超音波キャビテーションによる血栓溶解短時間化に関する研究. 第26回日本脳神経超音波医学会. 横浜, 7月.
- 14) 銭谷 平, 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾ (日立メディコ), 古幡 博. Intensity dependability of thrombolysis by continuous wave in low frequency ultrasound. Neurosonology Conference 2007, 13th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Budapest, May.
- 15) Ogihara M¹⁾, Arai O¹⁾, Kubota J¹⁾, Sasaki A¹⁾ (Hitachi Medical), Mitsumura H, Furuhashi H. Accuracy improvement of brain virtual sonography system for a clinical use. 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, June.