

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
 准教授：金本 光一 医工学
 准教授：横山 昌幸 DDS，バイオマテリアル

教育・研究概要

I. 急性脳梗塞系統的治療のための分野横断的診断・治療統合化低侵襲システムの開発【先端医療開発特区（スーパー特区）】

治療過程を三期に分け（病院前期，超急性期，急性期），低侵襲的治療技術開発を行い，5年後にはPMDA相談に到達することを目標とする。[救医，神内，神病，分細生研，国循，川崎医大，広南病院，女子医大，帝京大，香川医大，阪大，埼玉医大，KAST，JAAME，日立メディコ，本多電子(株)，田辺三菱(株)，協和発酵キリン(株)，日本シーメンス，アサヒメディカル(株)，(株)モレキュラーイメージングラボとの共同研究]

II. 経頭蓋超音波脳血栓溶解法の安全性に関する研究

1. 正常霊長類と超音波との関係：開発中の経頭蓋標的型低周波超音波脳血栓溶解装置（TCT-LoFUT）を正常カニクイザル及びアカゲザルに用いたところ，最大照射出力条件下でも病理組織学的・免疫化学的に安全であることを確認した。

2. 自家血栓の脳梗塞モデルと超音波との関係：自家血栓を用いた急性脳梗塞カニクイザルモデルにおいても，MRI画像診断学的評価および病理組織学的・免疫化学的評価によってTCT-LoFUTの安全性を確認した。

3. 高血圧自然発症脳卒中易発症モデルと超音波との関係：脳血管系の病的モデルである高血圧自然発症脳卒中易発症ラット（SHR/SP）においても，TCT-LoFUTと同様の超音波条件での病理組織学的安全性を確認した。

4. バブルリポソームによる血栓溶解加速：超音波，バブルリポソーム，rt-PAの三者全てを併用する低周波超音波血栓溶解法は，ウシフィブリン塊を用いた溶解実験において溶解効率が高くて，60秒で有意な加速傾向を示した。[神病，神内，救医，京大，新潟大，帝京大，国循，国循・研，日立メディコ，日立中研，三菱安科研との共同研究]

III. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の実用化研究【JST：独創的シーズ展開事業】

前年より開始したTCT-LoFUTの実用化計画は臨床用1号機の設計・製造を開始し，完成に向け，(株)日立メディコにおいて着実に実行されつつある。治験のためのプロトコル検討委員会も活動を開始し，概ねその内容をまとめつつある。同時に前臨床試験としての基礎的研究を当研究室中心に実施している。

1. 病的脳血管動物モデルによるTCT-LoFUT法の安全性評価：急性脳梗塞患者は脳動脈硬化亢進状態にあることが多いため，高週齢のSHR/SPにrt-PA投与と経頭蓋超音波照射とを併用し，その出血率を中心に検討した。高出血率を示す陳旧性脳梗塞領域においても，TCT-LoFUTと同様の超音波条件がその増悪傾向を示すような有意な結果は認められなかった。

2. 急性脳梗塞病的脳血管モデルによるTCT-LoFUTの安全性評価：超音波照射に対し，脳梗塞状態の神経組織の脆弱化が報告されているので，急性脳梗塞SHR/SPモデルを作成し，臨床治療条件下での安全性を評価している。

3. 頭部固定具の患者適合性の検討：TCT-LoFUT法は，rt-PA静注法適用時間60分の間，超音波を照射し続けるため，超音波プローブを長時間安定に持続固定するための，専用持具が必要である。エアークンプレッサー式のポイントセット持具を開発し，その安定性，操作性，患者負担等々の適合性評価を行った。

4. 超音波脳梗塞診断法の検討：血流停止下の中大脳動脈（MCA）を捕捉するための超音波画像診断基準を検討し，蝶形骨辺縁及び中脳のエコーガイドマークになることを提案した。

5. 中大脳動脈再開通評価法：MCA血流再開通状態の評価法として，ドプラソノグラムによるThrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) 指標が提唱されている。この指標の有効性をTCT-LoFUTの診断機能部分である経頭蓋超音波ドプラ断層法（TC-CFI）を用いて臨床的に評価した。[神病，神内，救医，国循，川崎医大，広南病院，日立メディコとの共同研究]

IV. 相変化型ナノ液滴併用超音波 Drug Delivery System【NEDO：次世代DDS開発事業】

深部癌治療のための相変化型ナノ液滴（PCND）を主体とした超音波DDS治療法を開発中であり，

特にその医学生物学的安全性を検討している。原理は、PCND内に液化PFCを封入し、腫瘍内新生血管から漏出させたところを、超音波で気相化（マイクロバブル化）した後、再び他の種類の超音波で振動・圧壊して治療を行う新イメージング治療法である。その安全性に関し、ラット肝臓を対象に、4段階の病理組織学的カテゴリー化を行った。

V. 脳神経超音波学的臨床研究

1. 椎骨動脈低形成の診断：頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を用い、脳梗塞患者における椎骨動脈低形成の循環動態評価を行った。その結果、血管径より反対側の血流量の方が低形成の程度との関係を鋭敏に反映していた。[神内との共同研究]

2. 超音波造影剤灌流法による脳虚血状態評価：超音波造影剤を静注し、その灌流速度から脳組織内の微小循環状態を評価する研究を行っている。特に脳梗塞患者における動態解析の評価を試みている。[京都武田病院、京都府立医大との共同研究]

VI. 超音波による分子医工学研究

低周波超音波を曝露することにより、筋組織内でのNO産生を見出した。さらに腫瘍においても同様の低周波超音波を曝露することで、NO産生を招来し得ることを電極法にて確認した。そのNO産生メカニズムについて実験的検討を行っている。[DNA研・分細生研との共同研究]

VII. 低周波医療機器DB開発【厚労科研】

低侵襲医療機器の開発・実用化に資するシーズ・ニーズ・リスクに関する国内外の最新情報をDB化している。これをもとに関連のフォーラムを開催し、医工業及び産官学の連携を図っている。[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、学内外からの共同研究者50人程度の方々と研究を展開してきた。研究資金は、NEDO及び企業受託研究費を中心に、総研究費約6,500万円で開催した。前年度に引き続き主要論文数はわずかであったが、有用な各種実験成果とともに順次、論文化される見通しは得られている。

前年度より行ってきた経頭蓋超音波脳血栓溶解法の実用化開発は、日本科学技術振興機構（JST）で展開される事業のもと、日立メディコ㈱を中心に本

格始動しつつある。前臨床試験と並行して、臨床用1号機的设计・製造、治験プロトコル委員会の設置等、大学の基礎的研究に始まり、ゴールとする臨床現場での実用化まで大規模な開発プロセスが進行中である。また外国研究グループとの共同研究や研究者交流も着実に進み、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といえる。

さらに2008年11月には、先端医療開発特区（スーパー特区）の課題として、当研究室が中心となる「急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システム（略称：急性脳梗塞治療特区）」が採択され、多くの研究機関との連携のもとに一大プロジェクトがスタートした。12月には第1回連絡調整会議を開催し、特区の全体像や各研究グループの研究計画等の話し合いが行われた他、2009年には「急性脳梗塞特区通信」発行による特区関係者との情報の共有や、「慈恵大学スーパー特区共同利用実験施設」の開設など、5年計画のプロジェクト推進に向けた取り組み、環境調整がなされている。

教育面では研究室配属として1名の学生を受け入れ、超音波DDSに関する実験を行った。また、本学1号館3階講堂で開催した「第2回低侵襲医療機器実現化フォーラム」では、「超音波DDSの現状と展望」というテーマのもと、多数の参加者とともに有意義な討論の場をもつことができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Manome Y, Furuhashi H, Hashimoto A, Funamizu N, Suzuki R, Ishizawa S, Akiyama N, Kobayashi T, Watanabe M. Application of therapeutic insonation to malignant glioma cells and facilitation by echo-contrast microbubbles of levovist. *Anticancer Res* 2009; 29(1): 235-242.

III. 学会発表

- 1) Mitsumura H, Yogo M, Inoue K, Furuhashi H. Hemodynamic evaluation of vertebral artery hypoplasia by magnetic resonance angiography and ultrasonography. 13th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Genova, May.
- 2) Shimizu J, Fukuda T, Abe T, Ogihara M, Kubota J, Sasaki A, Azuma T, Sasaki K, Shimizu K, Ohishi T, Umemura S, Furuhashi H. Safety evaluation of newly developed transcranial targeting low-frequency ultrasonic thrombolysis system

- (TCT-LoFUT) at 490kHz for macaca monkey's brain. 13th meeting of the European society of neurosonology and cerebral hemodynamics. Genova, June. [Cerebrovasc Dis]
- 3) Zenitani T, Yogo M, Suzuki R, Maruyama K, Furuhashi H. Sonothrombolysis acceleration by bubble liposomes in vitro. 13th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Genova, May.
- 4) Furuhashi H. Dual frequency device for ischemic stroke. 1st International Sonothrombolysis Conference. Mannheim/Heidelberg, July.
- 5) Zenitani T, Ogihara M¹⁾, Kubota J¹⁾(Hitachi), Furuhashi H. Effective threshold of acoustic intensity of ultrasonothrombolysis with middle frequency and continuous waveform. 1st International Sonothrombolysis Conference. Mannheim/Heidelberg, July.
- 6) Mitsumura H, Inoue K, Ogihara M¹⁾, Kubota J¹⁾(Hitachi), Furuhashi H. MRI navigated transcranial sonothrombolysis method using brain virtual sonography system. 1st International Sonothrombolysis Conference. Mannheim/Heidelberg, July.
- 7) Mitsumura H, Inoue K, Ogihara M¹⁾, Aari O¹⁾, Kubota J¹⁾(Hitachi), Furuhashi H. Usefulness of brain virtual sonography for transcranial sonothrombolysis in patients with insufficient echo window. 6th World Stroke Congress. Vienna, Sept.
- 8) Mizuno S, Fukuda T, Furuhashi H, Uchiyama S. Effects of transcranial ultrasonication on the brain of spontaneous hypertensive rats-stroke prone. 6th World Stroke Congress. Vienna, Sept.
- 9) 佐口隆之, 尾上尚志, 浦島充佳, 石橋敏寛, 阿部俊昭, 古幡 博. 低周波経頭蓋超音波を併用した脳血栓溶解療法の有効性と安全性—ラット中大脳動脈梗塞モデルを用いた検討—. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.
- 10) 三村秀毅, 井上聖啓, 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾(日立メディコ), 古幡博. 頭部固定具を使用した TC-CFI による HITS/MES 及び右左シャントの検索—アーム型と多関節型固定具の比較—. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.
- 11) 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の最少有効音響強度. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.
- 12) 遠藤怜子, 馬目佳信, 古幡 博. 超音波照射による腫瘍内 NO 産生. 第47回日本生体医工学学会大会. 神戸, 5月.
- 13) 清水 純¹⁾, 安藤和美, 谷藤泰正, 荻原 誠²⁾, 窪田 純²⁾(日立メディコ), 東 隆¹⁾(日立中研), 荒井あゆみ, 三村秀毅, 井上聖啓, 小川武希, 古幡 博. 標的型経頭蓋中周波超音波血栓溶解装置の開発—血流監視と溶解効果—. 第14回日本脳代謝モニタリング研究会. 東京, 7月.
- 14) 清水 純¹⁾, 福田隆浩, 東 隆¹⁾(日立中研), 佐々木一昭(東京農工大), 荻原 誠²⁾, 窪田 純²⁾, 佐々木明²⁾(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における超音波条件の検討—バースト波による神経病理学的変化—. 第11回日本栓子検出と治療学会. 倉敷, 10月.
- 15) 牧田未央, 日向真子, 福田隆浩, 古幡 博. 経頭蓋超音波血栓溶解療法の病的血管に対する安全性評価—高齢 SHR/SP への rt-PA 投与併用中周波超音波照射に伴う出血率—. 第11回日本栓子検出と治療学会. 倉敷, 10月.
- 16) 荒井あゆみ, 梅原 淳, 三村秀毅, 河野 優, 持尾聡一郎, 古幡 博. 脳梗塞患者の中大脳動脈残存血流に関する超音波指標の検討—主幹部の TIBI 指標と MRA 評価の比較—. 第11回日本栓子検出と治療学会. 倉敷, 10月.
- 17) 古幡 博. 急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発. 日本学術会議 生体医工学フォーラム: スーパー特区で加速する最先端医療技術. 東京, 3月.
- 18) 古幡 博, 銭谷平, 三村秀毅, 井上聖啓, 小川武希, 福田隆浩, 窪田 純, 東 隆, 飯田秀博, 峰松一夫. 超音波血栓溶解療法の臨床可能性—TRUMBI 治験の失敗原因を越えて—. Stroke 2009. 松江, 3月.
- 19) 古幡 博, 牧田未央, 日向真子, 福田隆浩. 背景因子脳動脈硬化充進状態に対する rt-PA 併用経頭蓋超音波血栓溶解療法の出血率評価. Stroke 2009. 松江, 3月.

V. その他

- 1) 渡辺 敏¹⁾, 櫻井靖久(東京女子医大), 古幡 博, 小泉和夫¹⁾(医療機器センター). 平成20年度厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業(ナノメディシン研究) 低侵襲医療機器の実現化を目指した領域横断的な知的基盤の創出と運用に関する研究報告書. 2009.
- 2) 高倉公朋(東京女子医大), 古幡 博, 谷川廣治 (ISO/TC210 国内委員会), 加納 隆(埼玉医大), 笠貫宏(早大), 豊島 健(日本メドトロニック), 野島俊雄(北大). 電波の医療機器等への影響に関する調査研究報告書. 東京: 社団法人電波産業会, 2009.
- 3) 古幡 博. 【脳梗塞急性期治療 t-PA 静注療法】超音波による血栓溶解. 最新医 2008; 63(7): 1476-88.