

工学系からの医療研究へのアプローチ

川島 徳道

環太平洋大学国際科学・教育研究所

(2014年9月20日 受理)

1. はじめに

医工連携とは工学に基づいた医療、医学と工学の融合 (Engineering Based Medicine) である。健康と福祉の目標に向かい、国際競争力を備えた次世代の最先端医療や最先端医療機器を開発するためには、医学と工学さらに薬学を融合した新領域の発展が極めて重要である。現在、経済産業省等が支援している医工連携により、新薬の創生、医療機器の開発、生活支援ロボット等、様々な創造的研究が組織、地域、国境を越えて推進されている。

桐蔭横浜大学 (本学) における医工連携としては、1994年人間科学工学センターが開設され、故稲田祐二教授・西村裕之教授を中心とした生体物性研究室が1986年に設立されたバイオハイブリッド研究会や横浜総合病院との合同研究発表会等を活発に運営していた。1996年には、カワン・スタント元教授 (現早稲田大学) を中心に工学部の材料工学科と制御システム工学科を横断した医用工学コースを開設した。1998年文科省の研究助成制度「学術研究高度化推進事業 (ハイテク・リサーチ・センター整備事業: 癌および遺伝的

難病に対する低侵襲かつ迅速な診断・治療技術とそのための新素材の研究開発)」の採択により、先端医用工学センターが設立された。1999年には工学部の中に医用工学科が開設された。2001年に、文科省の学術フロンティア推進事業 (H12年～16年) (癌の光診断と光治療システム) が採択された。2005年には医用工学部が開設され、生命医工学科と臨床工学科の現体制となった。本学では、このように、この20年間「ヒトに優しい医療の実現」を目標に医工連携研究が推進されている。

現在、超音波の医学への応用は目覚ましく発展し、医療機関において必要不可欠な装置となっている。超音波診断装置は順天堂大学和賀井敏夫名誉教授の発明である。1952年菊池喜充、田中憲二、内田六郎、和賀井敏夫らが「超音波による頭蓋内疾患検出について」文部省試験研究「超音波探傷法の実用化研究」並びに日本音響学会・春季研究発表会) で報告している。

超音波診断装置は画像診断装置の中で最も普及していて、痛みをとまわず、安全性が高く、応用範囲も広いので、今後も更に発展が期待される装置である。更に、治療の分野

においても、集束超音波を利用した癌への温熱療法、血栓溶解、遺伝子治療、アポトーシス誘発など、さまざまな用途に超音波は利用されつつある。また、超音波造影剤であるマイクロバブルの治療への応用も注目されている。

本学における超音波の研究は、奥島基良元教授（元東京工業大学精密工学研究所教授）を中心に行なわれ、既に、1975年に「がんの超音波診断への工学的アプローチ」について報告している。また、奥島らによって開発されたキャビテーション発生時でも音圧が測定できるプローブ型の進行波ゾンデ（ハイドロホン）を用いて、武蔵工業大学井出正男元教授は音圧測定の研究を進め、1961年、大平悦三（武蔵工業大学、本学客員教授）らが行った校正を行って集束超音波ビームの音圧分布を測定した。また、1965年には和賀井らと、このゾンデを用いて各種医用超音波装置の音圧の定量化を試みている。現在、本学での超音波の応用研究は、竹内真一教授、杉本恒美教授、石河陸生講師らに引き継がれている。

次に本学での医工連携の取り組みについて紹介する。

1) 光造形法により作製されたプラスチックモデルを用いた手術シミュレーション

今日、日本における全人口に対する高齢者の割合が20%に達し、急速に高齢化社会を迎えつつある。体力に問題のある高齢者が外科的治療を受ける際、できるだけ短時間で適切な治療を行う必要がある。そのためには十分な手術前準備が必須となる。近年、液状光硬化性樹脂を紫外線レーザーによって一層ずつ硬化させ重ね合わせ、三次元的に自由曲面や複雑な構造体を構築する光造形技術が注目されている。この工法は従来の切削工法では困難であった構造などの作製に適した工法である。

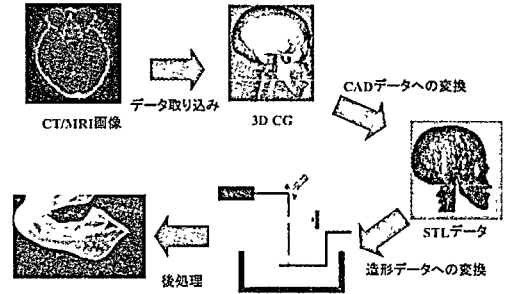


図1 光造形を用いた3Dモデルの作製工程

患者本人のCT・MRIデータから、光造形法を用いて医療用実体モデルが作製され、手術前シミュレーションおよびインフォームドコンセントの資料として用いられている。これら実体モデルは患者本人のデータから作製されるため、他の工法より正確なモデルができる。そのため、より充実した手術前シミュレーションが可能であり、実際の手術時間の短縮化など、適切な治療が可能となる。

我々は横浜総合病院今村栄作医師（本学客員教授）等と光造形実体モデルの術前シミュレーションにおける頭蓋顎顔面手術領域への有効性を検討した。頭蓋顎顔面領域は非常に複雑な多数の骨で構成されているため、従来通りの平面画像では術前の病態把握が困難である。ここでは、顎変形症手術シミュレーション、上顎癌切除後に生じた骨欠損の患者のエピテーゼ作製、および真性嚢状動脈瘤の患者の手術シミュレーションの例を紹介する。

症例1: 22歳女性で顎変形症の上顎骨前方移動術および下顎骨後方移動術における、実体モデルを用いた翼突上顎縫合の接合状態や下歯槽神経の位置確認などのシミュレーションを行った¹⁾。術中の異常出血や術後の下歯槽神経領域知覚低下などの合併症も全く認められず順調な経過をたどっている。

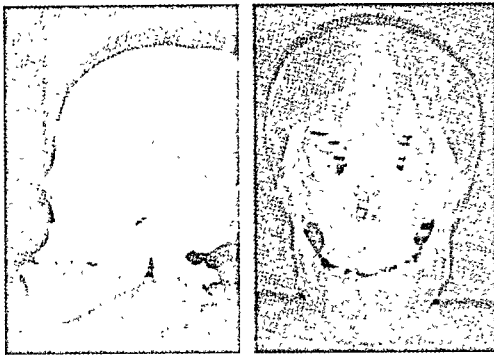


図2 顎変形症患者のCTより作製された3Dモデル

ら蝶形骨に至る後方部の難しい部位の骨切りに対する術前シミュレーションと術中の所見が同じであり、出血量も抑えることができ、手術も順調に行うことが出来た。

症例2: 上顎癌切除後に生じた骨欠損の患者である。右顔面骨欠損症例の患者のCTを撮影し、このデータから欠損を反映した3Dモデルを造形した²⁾。



図3 3Dモデルを用いた手術シミュレーション

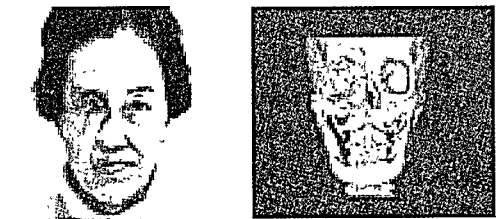
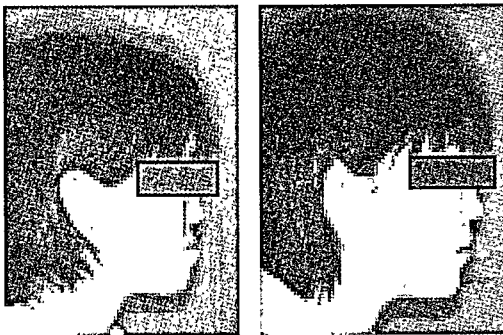


図5 患者の顔面プロフィールとCTイメージ



手術前 手術後

図4 手術前後の顔面プロフィール

頭蓋顎顔面領域のような複雑な手術は、CTなどの2次元的な画像診断では実際の臨床に応用することは非常に困難である。3D画像にしても難症例の手術に対する術前診断としては不十分であると考えられる。インプラント前シミュレーションにおいては残存頬側骨の把握は非常に重要であり、上顎骨前歯部領域においては病態把握は非常に重要と考えられる。また顎骨骨折や顎変形症の症例においても眼窩周囲骨の複雑骨折や、上顎骨か

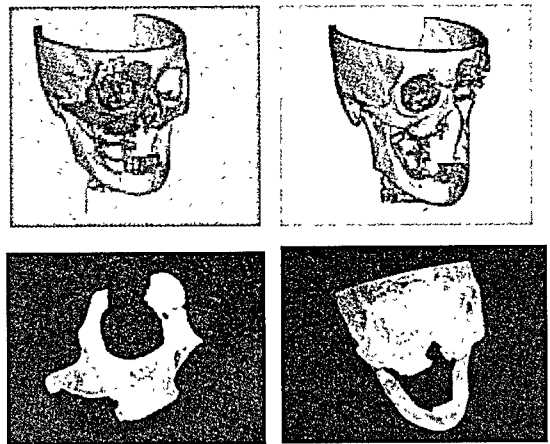


図6 患者のCTイメージから光造形を用いた右側顔面頭蓋欠損の3Dモデルの製造過程

また、CADデータ上において、モデルの中心部(正中矢状面)をy-z平面にて分割した。その後、分割面にて健常側である左側頭蓋の鏡像を作製しブーリアン演算により、仮想的に欠損部の補填物を作製し、モデリングを行った。

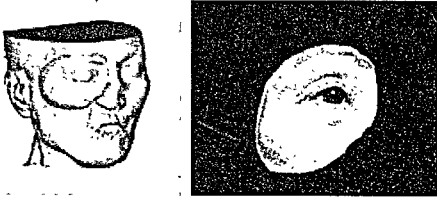


図7 健常側である左側頭蓋の鏡像からブーリアン演算による仮想的に欠損部の補填物の作製

その結果、作製したモデルは欠損部に適合することが確認できた。さらに、光造形による骨欠損部の作製に有用性が認められたため、同症例に対するエピテーゼへの応用を検討した。エピテーゼとは、先天的あるいは腫瘍および外傷の術後に、なんらかの欠損をもつ患者に審美性および機能の回復を目的とした補填として用いられている人工ボディのことである。



図8 補填の有無による患者の顔面プロファイル

同症例のCT画像から閾値を変更し、皮膚表面を抽出し、仮想的に欠損部を補填する3Dデータを作成した。この3Dデータを用いて患部の修復が可能であった。

次に、杏林大学医学部附属病院心臓血管外科の窪田博教授との共同研究で、心臓血管外科分野でのステントグラフトサイズ、留置位置の確認のため、大動脈瘤の光造形実体モデルを作製し、手術シミュレーションに用いた³⁾。

症例3: 65歳男性の真性嚢状動脈瘤の患者で瘤の形状が突出していて危険なタイプであったために手術適応と判断された。



図9 3Dモデルを用いた真性嚢状動脈瘤手術シミュレーション

オープンハート（開心術）によるステントグラフト（人工血管）挿入術において、光造形樹脂モデルは、患者へのインフォームドコンセントおよびステントグラフト挿入位置の決定、ステントグラフト作製時の型あわせ（太さ、長さ）、手術手技のイメージングに非常に有用であった。以上のことから、光造形法を用いた手術シミュレーションは有用であることがわかる。

2) 光線力学診断（Photodynamic Diagnosis, PDD）および治療（Photodynamic Treatment, PDT）

現在、痛みや副作用が少なく、臓器の温存が可能であり、患者の”Quality of Life (QOL)”の向上に有効な医療が求められている。そのため、光・放射線・熱などを用いた新しい診断・治療方法が注目されている。光を用いた診断・治療方法の一つに癌の光線力学診断（PDD）および治療（PDT）がある。

PDDとは、癌細胞に集積にされやすく、単独では細胞毒性を有しない特殊な光感受性物質（あるいは光感受性物質の前駆体物質）を投与して癌組織に選択的に蓄積させ、特定波長の光を照射することによる発光現象を利用した診断である。PDTとは、組織内部での光感受性物質の光化学反応によって生成する活性酸素種あるいはフリーラジカル種を細胞毒として利用して、癌組織のみを選択的に

壊死させる治療方法である。

本法は、1979年に Dougherty らが、乳癌の皮膚転移に対して、ヘマトポルフィリン誘導体 (HpD) を用いて、PDT を始めて以来、数多くの研究がなされている⁴⁵⁾。これまで、国内で認可を受けている PDT 用光感受性物質の HpD は、1ヶ月以上遮光生活を強いられ、副作用の日光皮膚炎の報告例が多いことから、治療・診断後、暗室の生活を余儀なくされた。最近では、第2世代光感受性物質として、レザフィリンが早期肺癌に対して、ビスダインが加齢性黄斑変性症による脈絡膜新生血管に対して、新たに厚生労働省より認可を受け、急速に普及し、光感受性物質の副作用として問題だった光線過敏症は、軽度で済むようになってきている。

また、1990年に Kennedy らが、代謝時間の短い(約3日程度) δ -アミノレブリン酸 (5-ALA) を発表し、局所塗布による基底細胞癌に対して PDT の治療成績が発表された。5-ALA は体内内在物質であり、それ自体には光感受性はなく、ヘム生合成経路におけるポルフィリンの前駆物質である。過剰の 5-ALA が与えられるとプロトポルフィリン IX (PpIX) が細胞内に多量に蓄積される。この PpIX を光感受性物質として利用する。5-ALA は生体内在物質であるため、毒性が低く、代謝が早く副作用が少ない。更に、経口投与が可能で、腫瘍選択性が高いので、現在広く利用されている。

ヒペリシン (Hypericin) は、オトギリソウに含まれる暗赤色のアントラキノン系天然色素である。1941年にベースとマッキニーによって抽出され、1952年にブロックマンによって化学構造が示され、有機的に合成された。ヒペリシンは体に投与されると腫瘍細胞に多く集積することから、腫瘍細胞の標識として用いられている。PDT の光感受性物質としても研究されている⁶⁸⁾。

PDD を行う場合、光感受性物質の吸収波長に相当する 350 ~ 450 nm の光であること、正常組織に悪影響を及ぼさない可視光である

ことが必要である。また PDT において用いられる光は、組織表面や血液成分に吸収されにくい 600 nm 以上の波長を有する必要がある。また、照射中に組織に対して熱傷を起さないことから 600 ~ 800 nm に限定される。

PDT 用ランプ光源装置としては、現在国内で光線力学療法用として、厚生労働省の認証を受けている装置はない。しかし、欧州では薬剤と装置の許認可が別々に行われていることから、既に PDT 用光源装置として、ハロゲンランプ、キセノンランプ、蛍光ランプを用いた治療装置が商品化されている。

メタルハライドランプは高圧水銀蒸気中に種々の金属ハロゲン化物(メタルハライド)を添加した高圧放電ランプである。添加する金属元素が多様を選べるために非常に変化に富んだ放電ランプが得られる。また、PDT 光源の一つに LED がある。点灯寿命が長く、小型・軽量化が可能、発熱量が少ない等の特徴を持っている。

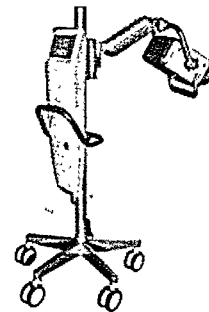


図10 学術フロンティア推進事業の共同研究によりウシオ電気が開発したランプ光源

我々は、Na-Li ランプを装着したファイバ型光源装置を用いて、皮膚癌の一種である日光角化症 8 例に対して PDT を施行し、その有効性を検討した⁹⁾。光感受性物質として 20% 5-ALA 含有軟膏を用いた。1 ~ 7 回の施行で、照射終了後 1 ~ 6 週で皮疹は消失し、有効性が認められた。その結果を図 11 に示す。

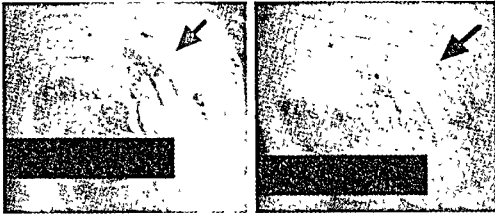


図 11 光角化症に対する治療効果

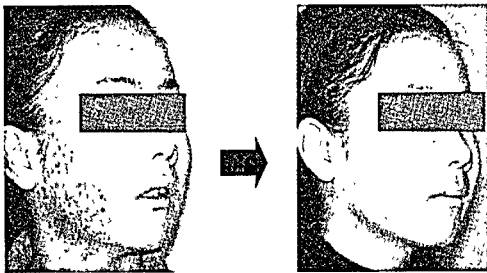


図 12 尋常性ざ瘡に対する治療効果

更に、Na-Li ランプを用いて、尋常性ざ瘡患者 96 人、134 例（顔 83 例、体 51 例、顔と体の両方 38 例を含む）に対して PDT を施行し、その有効性を検討した⁹⁾。光感受性物質は 5-ALA を用いた。その結果、著効 81 例（顔 26 例、体 16 例）であり、合計 123 例において有効性が認められた。その結果を図 12 に示す。

以上、本学における我々の医工連携研究を紹介したが、本学では、直接的な医工連携研究以外にも、多くの学際的な研究が行われており、それらは、広い意味で、医用工学、及び、福祉工学と関連している。

例えば、三浦康弘准教授らのグループは、故杉道夫教授らのグループと共同で、生体模倣の視点から機能性分子薄膜の研究に取り組み、独創的な成果を挙げてきている。その中でも、水面上の単分子膜を固体基板に積層して多層構造を作製するラングミュア・プロジェクト法 (LB 法) を用いて分子薄膜 (LB 膜) を作製し、LB 膜として、世界で最も高い電気伝導度 (室温で 40-80 S/cm) を達成してい

る。この膜は、天然には存在しない合成した分子に基づいており、柔軟性のある分子膜でありながら、金属的な電気伝導特性や超伝導転移を示唆する磁性異常が見られる^{10,11)} さらに、この導電性分子膜は、極めて薄く、軽量で、柔軟であることから、将来、医療分野を含む広い領域で、ウェアラブルデバイスの部材として活用される可能性がある。また、生体分子との親和性も高いため、医療の現場において、酵素、免疫、及び、DNA のセンシングの場としての応用も期待されている。

宮坂力教授らのグループは、有機系の太陽電池の開発で多くの画期的な成果を挙げてきている。有機系の太陽電池は、色素増感太陽電池 (DSSC)、及び、有機薄膜太陽電池 (OPV) に大別され、両者共、無機系の太陽電池には耐久性では劣るものの、設計可能性と意匠性に優れており、注目を集めている。エネルギー問題と環境問題への技術面での貢献は、持続可能で豊かな社会を構築するために、重要であり、当然、高度な医療関連技術の基盤となることは言うまでもない。

宮坂教授のグループは、DSSC の開発で実績を積み重ね、さらに、最近、これまでになかった新しいタイプの太陽電池～有機無機ハイブリッド太陽電池～の開発に成功し、世界的に注目されている。^{12,13)} 宮坂教授らの一連の研究は、医用現場や災害時に必要なウェアラブルデバイスの電源に求められる軽量性と柔軟性を備えており、研究の更なる発展が期待されている。

【文献】

1. Yoshihiro Niikura, Masaki Saito, Eisaku Imamura, Toshio Sato, Yukiyasu Iida, Kiichi Tsuji, Norimichi Kawashima, "Preparation of 3D plastic replica for oral surgery planning with stereo Lithography" Material Technology Vol.24 No.4 256 - 259, 2006

2. Norimichi Kawashima, Masaki Saito, Yoshihiro Niikura, Kenzo Kawasaki, Satoshi Shigehara, Takeshi Tsunekuni, "Preparation of custom-made implant materials using stereo lithography", European Association for Osseointegration (EAO)16th Annual Scientific Meeting 25-27 October 2007, Barcelona, Spain
3. Shimamura J, Kubota H, Endo H, Tsuchiya H, Kawashima N, Sudo K., Three-dimensional replica of a life-sized model of aortic arch aneurysm for preoperative assessments. *Ann Thorac Surg.* 2012 May;93(5):1699-702
4. T.J.Dougherty, G.Lawrence, J.H.Kaufman, D.Boyle, K.R.Weishaupt, A.Goldfarb, *J.Natl. Cancer Inst.*, 1979, 62(2), 231-237.
5. 加藤治文監修、(2002) PDTハンドブックー光線力学的治療のアドバンステクニックー、医学書院。
6. Nobue Nakajima and Norimichi Kawashima, A basic study on Hypericin-PDT in Vitro, *Photodynamic Therapy* (2012) 9, 196-203,
7. Norimichi Kawashima and Nobue Nakajima, Effect of photoactive pigment on photodynamic therapy for cancer cells, *Progress in Organic Coatings, Special Issue FATIPEC 2010 CONGRESS Volume 72, Issues 1-2, September-October 2011, Pages 34-39*
8. Nobue Nakajima and Norimichi Kawashima, Comparison of ATP level in U937 cells in vitro using two different photo-sensitizers in photodynamic therapy. *Proceedings of the SPIE, Volume 7380 (2009).*, pp. 73804G-73804G-10(2009)
9. 木村 誠、古曾部俊之、花田勝美、伊藤嘉恭、平本立躬、東 忠利、徳岡由一、川島 徳道、メタルハライドランプを用いた光線力学診断および療法兼用光源装置、日本レーザー医学会、24(2003)No3, 101-10
10. Yasuhiro F. Miura, Masashi Horikiri, Shinhachiro Saito and Michio Sugi, "Evidence for Superconductivity in Langmuir-Blodgett Films of Ditetradecyldimethylammonium-Au(dmit)₂", *Solid State Commun.*, 113, 603-605, 2000.
11. 三浦康弘、「導電性ラングミュア・プロジェクト膜ー超伝導の可能性ー」、*応用物理*、69, 1434-1438, 2000.
12. Akihiro Kojima, Kenjiro Teshima, Yasuo Shirai, and Tsutomu Miyasaka, "Organometal Halide Perovskites as Visible-Light Sensitizers for Photovoltaic Cells", *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 6050-6051, 2009.
13. 宮坂力、「高効率で進化する有機無機ペロブスカイト太陽電池」、*応用物理*、83, 92-97, 2014.