

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04945

研究課題名(和文) 組織切開・形態学的温存下に切開面周囲に薬液浸潤可能な衝撃波メスの開発

研究課題名(英文) Infiltrative drug delivery by additional application of shock wave on pulsed water jet.

研究代表者

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiko)

東北大学・大学病院・特任准教授

研究者番号：10447162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、研究代表者らが基礎原理を開発し、現在、手術用治療器として産学連携体制で開発を進めているパルスジェットメスに微弱衝撃波を印加することで、従来の切開、剥離作用に加え、手術摘出腔周囲に薬液を浸潤する機能を付加することである。微弱衝撃波が中枢神経系細胞、脳血管に与える影響を模擬モデル、細胞レベルで検討した上で、微弱衝撃波印加下における切開が可能なパルスジェットメスを試作し、非臨床試験(ブタ)脳において、微量ジェットを繰り返し注入することで切開面から最大3mmまで色素液が浸潤していることを組織学的に確認した。その結果、組織学的に液体がmm単位で浸潤する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Water jet dissection has been clinically applied to achieve maximum resection of well-demarcated lesion under preservation of small vessels. However, removal of infiltrated lesion is still challenging. On the other hands, shock waves (SW) changes permeability of membrane transiently. The purpose of present study is to develop pulsed water jet that can infiltrate the liquid from the surface of dissection plane using low overpressure SW which do not cause brain damage.

Pulsed water jet+ SW have been applied in the swine brain after development of prototype of generator. Relationship between energy, frequency, and water amount were evaluated by high speed photography, pressure measurement, and test in phantom model. The histological specimen and intraoperative finding showed the infiltration of pigmented liquid into brain parenchyma without significant damage as deep as 3 mm. Present results showed possibility of injecting drug into brain parenchyma without significant brain damage using SW.

研究分野：医歯薬学

キーワード：薬剤デリバリー 医工連携 ジェットメス 医療機器開発 衝撃波

1. 研究開始当初の背景

衝撃波には細胞膜透過性の一過性亢進、骨成長促進、疼痛制御、血管新生作用をはじめ、多様な生体作用を有しており、生体深部に焦点させることが可能であることから様々な病態に対して非侵襲的治療法として開発が進められている。東北大学流体科学研究所は、国際的衝撃波学際研究拠点として1980年代以降、産学連携体制で結石破碎術、虚血性血管障害に対する血管新生療法、ドラッグデリバリー、さらには派生した技術としてパルスジェットメスの開発を展開してきた。

パルスジェットメスは細血管、神経の温存下に組織を切開、剥離、破碎する手術用治療器であり、臨床研究でも従来の手術用治療器と比較した有用性を報告してきた。その一方で、境界が不明瞭な病変では病変浸潤部からの局所再発を含めた制御に限界がある。衝撃波により血管、細胞膜の透過性が変化する作用に注目し、明らかな組織学的損傷を生じない微弱衝撃波を印加することでジェットメスによる病変摘出に加えて摘出腔周囲の病変制御を行う、との発想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、研究代表者らが基礎原理を開発し、現在、手術用治療器として産学連携体制で開発を進めているパルスジェットメスに微弱衝撃波を印加することで、従来の切開、剥離作用に加え、手術摘出腔周囲に薬剤を浸潤する機能を付加することである。微弱衝撃波の中樞神経系への影響を検討した後、非臨床(動物実験)で概念実証(proof of concept: POC)の確立を目指す。

具体的には、(1) 微弱衝撃波が中樞神経系に与える影響を動物生体～細胞レベルで電気生理学的、病理組織学的に明らかにする、(2) 微弱衝撃波印加下における中樞神経系(脳)の切開可能な機器を試作し、従来の血管温存下の組織切開に薬剤浸潤効果が付加できることを、動物実験による非臨床レベルで概念実証(POC)を確立する。

3. 研究の方法

(1) 微弱衝撃波が中樞神経系に与える影響(東北大学病院: 中川 川口)

(2) 微弱衝撃波印加下における中樞神経系(脳)の切開可能なパルスジェットメス試作(東北大学流体科学研究所: 大谷 東京大学: 中川) 高速度撮影を用いた可視化実験は中川(桂)が、模擬モデル、生体への衝撃波照射の可視化、圧測定、理論解析は大谷が担当。

(3) 従来の血管温存下の組織切開に薬剤浸潤効果が付加できることを、動物実験による非臨床レベルで概念実証(POC)の確立(東北大学病院: 中川 川口 東北大学流体科学研究所: 大谷) 動物実験はレーザー方式のパルスジェットメスの開発担当者の川口が、機器の試作は中川が担当する。

4. 研究成果

(1) 微弱衝撃波が中樞神経系に与える影響 微弱衝撃波が中樞神経系細胞、脳血管に与える影響を模擬モデル、細胞レベルで検討した。その結果、組織学的に微量ジェットを繰り返し注入することで液体が mm 単位で浸潤する可能性が示唆された。

(2) 微弱衝撃波印加下における中樞神経系(脳)の切開可能なパルスジェットメス試作 微弱衝撃波の印加が可能なパルスジェットメスの試作を行った。その結果、動物実験(ブタ脳)を用いて、実際に浸潤していることを組織学的に確認した。

(3) 従来の血管温存下の組織切開に薬剤浸潤効果が付加できることを、動物実験による非臨床レベルで概念実証(POC)

薬剤浸潤の最適化を非臨床試験で実施、パルスジェットメスで衝撃波による追加損傷を生じることなく、切除面から 3 mm 奥まで液体が浸潤可能、であることに関する概念実証について一定の目途をつけることができた。予備実験で可能性が示唆された従来の衝撃波による一過性血管透過性変化とは異なる浸潤効果の機序解明については引き続き検討を継続する。

本研究課題は、東北大学流体科学研究所で30年以上の医工連携で蓄積してきた衝撃波医療研究を背景に、最先端の生体光学技術を取り入れ、微弱衝撃波により従来の手術用治療器に新たな付加価値を試みる点で独創性と学術的特徴がある。得られた知見は、病変の局所制御を行う新たな選択肢となる可能性だけでなく、様々な疾患に対する横展開と機器開発を含めた産業化に繋がる点においても意義がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計22件)

Nakayashiki A, Kawaguchi T, Nakagawa A, Sato M, Mochizuki F, Endo T, Tominaga T. Water veil effect to control splashing from the pulsed water jet device: Minimization of the potential risk of dissemination using surgical aspirators. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2018 Jan 2. doi: 10.1055/s-0037-1608836. [Epub ahead of print] 査読有

Nakagawa A, Kumabe T, Ogawa Y, Hirano T, Kawaguchi T, Ohtani K, Nakano T, Sato C, Yamada M, Washio T, Arafune T, Tsujita T, Konno A, Satomi S, Takayama K, Tominaga T. Pulsed laser-induced liquid jet: Evolution from shock / bubble interaction to neurosurgical application. *Shock Waves* 27:1-14, 2017 査読有

Nakagawa A, Ohtani K, Armonda R, Tomita H, Sakuma A, Mugikura S, Takayama K, Kushimoto S, Tominaga T. Primary blast-induced traumatic brain injury: lessons from lithotripsy. Shock Waves. November 2017, Volume 27, Issue 6, pp 863-878 査読有

Endo H, Endo T, Nakagawa A, Fujimura M, Tominaga T. Application of actuator-driven pulsed water jet in aneurysmal subarachnoid hemorrhage surgery: its effectiveness for dissection around ruptured aneurysmal walls and subarachnoid clot removal. Neurosurg Rev. 2017 Jul;40(3):485-493. doi: 10.1007/s10143-016-0809-5. Epub 2016 Dec 22. 査読有

Kamiyama Y, Yamashita S, Nakagawa A, Fujii S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, Ito A, Abe T, Tominaga T, Arai Y. The Piezo Actuator-Driven Pulsed Water Jet System for Minimizing Renal Damage after Off-Clamp Laparoscopic Partial Nephrectomy. Tohoku J Exp Med 243: 57-65, doi: 10.1620/tjem.243.57. 2017 査読有

Endo T, Wenting J, Nakagawa A, Endo H, Sagae Y, Iwasaki M, Tominaga T. New Application of Actuator-Driven Pulsed Water Jet for Spinal Cord Dissection: An Experimental Study in Pigs. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2017 Mar;78(2):137-143. doi:10.1055/s-0036-1584919. Epub 2016 Sep 7. 査読有

Suzuki T, Kawamoto S, Nakagawa A, Endo T, Tominaga T, Akiyama M, Adachi O, Kumagai K, Saiki Y. Application of actuator-driven pulsed water jet for coronary artery bypass grafting: assessment in a swine model. J Artif Organs. 2018 Jun;21(2):247-253. doi: 10.1007/s10047-017-1008-z. Epub 2017 Nov 16. 査読有

Karibe H, Hayashi T, Narisawa A, Kameyama M, Nakagawa A, Tominaga T. Clinical Characteristics and Outcome in Elderly Patients with Traumatic Brain Injury: For Establishment of Management Strategy. Neurol Med Chir (Tokyo). 57(8):418-425, doi:10.2176/nmc.st.2017-0058. 2017 査読有

大谷清伸、中川敦寛、中川桂一、小川俊広 . 閉空間内微小爆薬起爆による水中衝撃波発生挙動 . 平成 28 年度衝撃波シンポジウムプロシーディング 2017 査読有

Takahashi Y, Iwasaki M, Nakagawa A, Sato S, Nakasato N, Tominaga T. Predicting Tissue Breaking Strengths in the Epileptic Brain with T2 Relaxometry: Application of Pulsed Water Jet Dissection System for Epilepsy Surgery. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2017 Nov;78(6):561-565. doi: 10.1055/s-0036-1593959. Epub 2016 Nov 30. 査読有

Nakano T, Sato C, Yamada M, Nakagawa A, Yamamoto H, Fujishima F, Tominaga T, Satomi S, Ohuchi N. A laser-induced pulsed water jet for layer-selective submucosal dissection of the esophagus. Laser Ther. 2016 Oct 1;25(3):185-191. 査読有

Nakano T, Sato C, Sakurai T, Kamei T, Nakagawa A, Ohuchi N. Use of water jet instruments in gastrointestinal endoscopy. World J Gastrointest Endosc. 2016 Feb 10;8(3):122-7. doi: 10.4253/wjge.v8.i3.122 査読有

Nakanishi C, Nakano T, Nakagawa A, Sato C, Yamada M, Kawagishi N, Tominaga T, Ohuchi N. Evaluation of a newly developed piezo actuator-driven pulsed water jet system for liver resection in a surviving swine animal model. Biomed Eng Online. 2016; 15: 9. Published online 2016 Jan 25. doi: 10.1186/s12938-016-0126-9 査読有

Kawaguchi T, Nakagawa A, Endo T, Fujimura M, Sonoda Y, Tominaga T. Ventricle wall dissection and vascular preservation with the pulsed water jet device: novel tissue dissector for flexible neuroendoscopic surgery. J Neurosurg. 2016 Mar;124(3):817-22. doi: 10.3171/2015.3.JNS142121. Epub 2015 Sep 25. 査読有

中川敦寛、川口奉洋、遠藤俊毅、小川欣一、山下慎一、荒船龍彦、加藤峰士、鷺尾利克、荒井陽一、富永悌二 . パルスレーザージェットメス：原理開発から臨床

試験まで . レーザー研究 The review of laser engineering : レーザー学会誌 44(3) 165-168, 2016-03 査読有

Nakagawa A, Ogawa Y, Amano K, Ishii Y, Tahara S, Horiguchi K, Kawamata T, Yano S, Arafune T, Washio T, Kuratsu JI, Saeki N, Okada Y, Teramoto A, Tominaga T. Pulsed Laser-induced Liquid Jet System for Treatment of Sellar and Parasellar Tumors: Safety Evaluation. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2015 Nov;76(6):473-82. 査読有

Endo. T, Takahashi Y, Nakagawa A, Niizuma K, Fujimura M, Tominaga T. Use of Actuator-Driven Pulsed Water Jet in Brain and Spinal Cord Cavernous Malformations Resection. Neurosurgery 11 (Suppl 3): 394-403, 2015 査読有

Mata-Mbenba D, Mugikura S, Nakagawa A, Murata T, Kato Y, Tatewaki Y, Li Li, Takase K, Ishii K, Kushimoto S, Tominaga T, Takahashi S. Intraventricular hemorrhage on initial computed tomography as marker of diffuse axonal injury after traumatic brain injury. J Neurotrauma 32(5):359-365, 2015 査読有

中川敦寛, 遠藤敏毅, 川口奉洋, 富永悌二. パルスウォータージェットメスを用いた精密手術用治療器. 精密工学誌 81(4): 293-297, 2015. 査読有

大谷清伸, 中川敦寛, 中川桂一. 生体模擬物質中の衝撃波伝播挙動. M&M2015 火薬学会秋季研究発表会 pp.1-4, 2015 (火薬学会 2015 年度秋季研究発表会「特別賞」特別賞受賞) 査読有

⑳ 大谷清伸, 中川敦寛, 沼田大樹. 模擬モデルを用いた爆風による外傷性脳損傷機序解明に関する数値模擬. M&M2015 材料力学カンファレンスプロシーディング (2015.11.21-23) pp.369-371, 2015 査読有

㉑ 中川敦寛, 遠藤俊毅, 川口奉洋, 富永悌二. パルスウォータージェットメスを用いた精密手術用治療器. 精密工学学会誌 81(4):293-297, 2015 DOI: 10.2493/jjspe.81.293 学会発表 査読有

[学会発表](計12件)

(国際学会依頼講演) Nakagawa A, Ohtani K, Sakuma A, Yagihashi M, Nakanishi C, Karasawa H, Yamashita S, Matsui N, Terui Y, Kudo S, Saito A, Inoue S, Furuya K, Tsujita T, Konno A, Tominaga T. Blast-induced traumatic brain injury: Clinical features, Mechanism, Prevention ACDT, 2017 2017年12月1日 (市ヶ谷)

(国際学会依頼講演) Nakagawa A, Ohtani K, Takayama K, Tominaga T. Mechanisms of Primary Blast-Induced Traumatic Brain Injury: Insights from 30 years of Shock-Wave Research at Tohoku University. The 6th International Symposium on Energetic Materials and their Applications Tohoku University, Nov 6-10, 2017(11月7日) 東北大学 Sakura Hall

(国際学会ポスター) Nakagawa A, Ohtani K, Tominaga T. Mechanism of shock wave propagation within the cell: Experimental model. ICFD 2017 2017(H29)年11月2日 仙台国際センター

(招待講演) Nakagawa A, Ohtani K, Armonda R, Takayama K, Tominaga T. Biological effect of shock waves: Understanding of mechanism of blast-induced traumatic injury to medical application International Symposium on Shock Waves 2017 (名古屋大学豊田講堂) 2017年7月9日-14日 (14日)

(特別講演) 中川敦寛, 富永悌二. 内視鏡分野における医療機器開発: 最近の動向と今後の方向性. 第28回 中部神経内視鏡研究会「新たな神経内視鏡手術の開発と発展」(信州大学 松本) 2017年4月8日

中川敦寛, 工藤大介, 野村亮介, 佐藤武揚, 宮川乃理子, 入野田崇, 川副友, 吉田良太郎, 久志本成樹, 富永悌二. ニーズに基づいた医療機器開発 - 東北大学ベッドサイドソリューションプログラム(インフラ)とバイオデザイン(方法) - 第44回日本救急医学会学術総会 2016年11月19日 新高輪プリンスホテル

中川敦寛, 小川欣一, 遠藤俊毅, 川口奉洋, 齋藤竜太, 藤村幹, 山下慎一, 神山佳展, 中野徹, 中西史, 櫻井直, 國方彦

志、鈴木智之、富永悌二. 最大限の病変
摘出と機能温存の両立を支援するパル
スレーザージェットメス: 薬事承認申請、
市場創出に向けた取り組み. 第37回 日
本レーザー医学会総会 2016年10月
21-22日・旭川グランドホテル 旭川(10
月22日)

Nakagawa A, Ohtani K, Harada N,
Tominaga T. Mechanism of shock wave
propagation within the cell. IFS
Collaborative Research Forum
(AFI-2016), Sendai Kokusai Center,
2016, 10.11

Nakagawa A, Ohtani K, Nakagawa K,
Tominaga T. Mechanism of bTBI:
Evaluation of wave transmission by
shock wave brain injury model. 16th
International Symposium on
Intracranial Pressure (Boston) 2016
年6月28日~7月2日 7月1日 MIT
Boston, MA

Nakagawa A, Karibe H, Kameyama M,
Uenohara H, Yoshida M, Arai M,
Kawaguchi T, Tominaga T. Profile of
traumatic brain injury in Miyagi
prefecture 2013. 16th International
Symposium on Intracranial Pressure
(Boston) 2016年6月28日~7月2日 6
月29日 MIT Boston, MA

Matas D, Mugikura S, Nakagawa A,
Tominaga T. Maxillofacial fractures in
patients with closed head trauma:
prevalence and association with
intracranial lesions (Dr. Daddy
Mata-Mbemba の代行). 16th
International Symposium on
Intracranial Pressure (Boston) 2016
年6月28日~7月2日 6月29日 MIT
Boston, MA

Nakagawa A, Ohtani K, Armonda R,
Tominaga T. Mechanism of bTBI:
Insights from shock wave research.
Japan-US Technical Information
Exchange Forum on Blast Injury (JUFBI
2016)(三王ホテル)2016年6月13日~
16日

〔図書〕(計1件)

(総説) 中川敦寛、大谷清伸、富田博秋、
久志本成樹、Rocco Armonda、富永悌二. Brain
injury, gun shot injury の診断治療. 新
NS NOW シリーズ 14 脳・脊髄外傷の治療
(2018, in press)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiko)
東北大学・大学病院・特任准教授
研究者番号: 10447162

(2) 研究分担者

中川 桂一 (NAKAGAWA, Keiichi)
東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・
講師
研究者番号: 00737926

(2) 研究分担者

川口 奉洋 (KAWAGUCHI, Tomohiro)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 10723447

(2) 研究分担者

大谷 清伸 (OOTANI, Kiyonobu)
東北大学・流体科学研究所・特任准教授
研究者番号: 80536748

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし