

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16741

研究課題名（和文）宇宙環境における尿路結石破碎治療の開発にむけた基礎的研究

研究課題名（英文）Basic research for the development of urinary stone fragmentation therapy in the space environment

研究代表者

阪野 里花（Banno, Rika）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：20600753

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：宇宙空間では、骨吸収の亢進に伴い尿中カルシウムの排泄増加によって尿路結石形成リスクが増大する。しかしこれまで宇宙空間での尿路結石に対する外科的治療法が検討されたことはない。本研究の目的は、体外衝撃波結石破碎装置（ESWL）が宇宙空間での尿路結石手術として応用可能であるかを研究するものである。

小型ESWLの開発に向け腱膜炎治療用衝撃波装置を用いた検証を開始したが、同機種に衝撃波収束能力がないこと、また新型コロナウイルス感染症拡大によって機器の国際共同開発が困難となった。このため患者治療用のESWL機器を用いた破碎シミュレーションを構築し、ハイドロフォンによる衝撃波強度測定環境を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

宇宙空間での尿路結石形成リスクとその予防法について、これまで私たちはJAXA/NASAとの共同研究によって一定の成果を得てきた。しかし、今後長期間の宇宙飛行や宇宙移住を想定とした予防法については確立できていない。このため、将来想定される地球外での尿路結石の発症に対し、外科的治療を確立することが必要だという着想に至った。

衝撃波強度の測定環境の構築は、宇宙空間での研究に応用可能となる。また宇宙飛行船・国際宇宙ステーションに搭載可能な小型ESWL機器の開発の成功は、将来の宇宙飛行士の健康に寄与するだけでなく、地上での新しい尿路結石治療法の確立にも貢献するという社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：In the space environment, increased excretion of urinary calcium induces the risk of urinary stone formation by increased bone resorption. However, no surgical treatment for urinary stones in the space has been investigated so far. The purpose of this study is to investigate whether the extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) can be applied as urinary stone surgery in the space.

We started verification using a shock wave device for the treatment of aponeurosis for the development of a small ESWL, but the lack of shock wave convergence capability of this model and the spread of the new coronavirus infection made it difficult to jointly develop the device internationally. Therefore, we constructed a fragmentation simulation using ESWL equipment for real patient treatment and established an environment for shock wave intensity measurement using a hydrophone.

研究分野：尿路結石症

キーワード：尿路結石 ESWL 宇宙空間 オシロスコープ ハイドロフォン モデル結石

1. 研究開始当初の背景

[1]本研究の学術的背景

①宇宙空間における尿路結石形成

尿路結石は、原因物質(シュウ酸やカルシウム)の尿中濃度が増加することで形成される。宇宙空間では、微小重力環境で骨吸収が亢進することで高カルシウム尿症が引き起こされ、尿路結石形成が促進することが知られている¹。尿路結石の疼痛発作は宇宙飛行士の活動を制限するだけでなく、ミッションの失敗や大事故に繋がる可能性があるため、宇宙飛行士の尿路結石予防は宇宙医学の重要な課題である。

②微小重力モデルとしてのベッドレスト試験における結石予防

私たちの教室は、これまで微小重力環境をモデル化した国際共同ベッドレスト試験を NASA, JAXA とともにを行い、骨吸収阻害剤ビスホスホネートが尿路結石を予防する可能性を示してきた²。この成果に基づき、現在では宇宙飛行士の希望に応じてビスホスホネートの投与が行われるようになり、その効果が検証される段階に入った。しかしこれまで、宇宙空間で結石ができてしまった場合の治療法に関して論ぜられたことは一度もない。

③尿路結石治療に対する外科的治療について

尿路結石の治療は、(1)体外衝撃波結石破碎術(ESWL)、(2)尿管鏡下碎石術(TUL)、(3)経皮的碎石術(PNL)に大別される。ESWLは経皮的に入射した衝撃波エネルギーを集約し碎石するものである(図1)。TULやPNLは全身麻酔下に多くの機器・人員を必要とするのに対し、ESWLは1人の術者が無麻酔で行える上、その合併症は非常に軽微である。近年私たちはESWLの破碎効率をさらに向上させるプログラムを開発し、治療成績の改善に寄与してきた³。

図1 ESWL衝撃波発生メカニズム



【参考文献】 1. Cockett AT, et al. J Urol 1962 2. Okada A, et al. Int J Urol 2008 3. Okada A, et al. Urolithiasis 2013

[2]研究課題の核心をなす学術的「問い」

現在、一般臨床ではESWLによる碎石治療が確立しているが、将来宇宙空間で結石が発生した場合にも、碎石できる手段としてESWLが有用であると推察される。しかしこのためには、「ESWLが宇宙空間で地上と同様に碎石可能できるのか」という学術的な問いに着想した。本研究は、私たちが共同開発した compact ESWL を用いて国際宇宙ステーションでのモデル結石破碎実験を行うもので、「初めての宇宙手術」の可能性を探究する。

2. 研究の目的

[1]本研究の目的

宇宙空間では、骨吸収の亢進にともなう尿中カルシウム排泄に増加によって尿結石形成が促進される。近年私たちは、日本宇宙航空研究機構(JAXA)、アメリカ航空宇宙局(NASA)との協同研究によって宇宙飛行士の尿路結石予防法を確立し、現在の宇宙飛行に採用されている。しかし、宇宙空間での尿路結石が発症した場合の外科的治療法が検討されたことはない。そこで本研究の当初の目的は、ESWLの宇宙空間での有効性を証明するため、国際宇宙ステーションにおいてモデル結石の破碎実験を行い、地上実験でのデータと比較することにより、初めての「宇宙手術」の可能性を探究することであった。

[2]本研究の学術的独自性と創造性

名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野は、約30年に渡りに尿路結石の形成機序を研究してきた。その過程で、宇宙飛行士の尿路結石の予防法を JAXA と共同開発し、微小重力環境をモデル化した90日間ベッドレスト試験によって宇宙空間での尿路結石予防法を開発した。さらに現在も、国際宇宙ステーションに長期滞在する宇宙飛行士の結石形成リスクを評価するために、NASA, JAXA と協同研究を進めている。本研究は、このような研究基盤のもとに行われるもので、学術的独自性が極めて高く、さらに将来の長期宇宙滞在に備えた疾病の手術治療を開発する創造性の高いものであり、歴史上初めての「宇宙手術」開発という高い革新性を有する研究でもある。

3. 研究の方法

研究申請時には、以下の3段階の研究を行う予定であった。当初の計画を記載する。

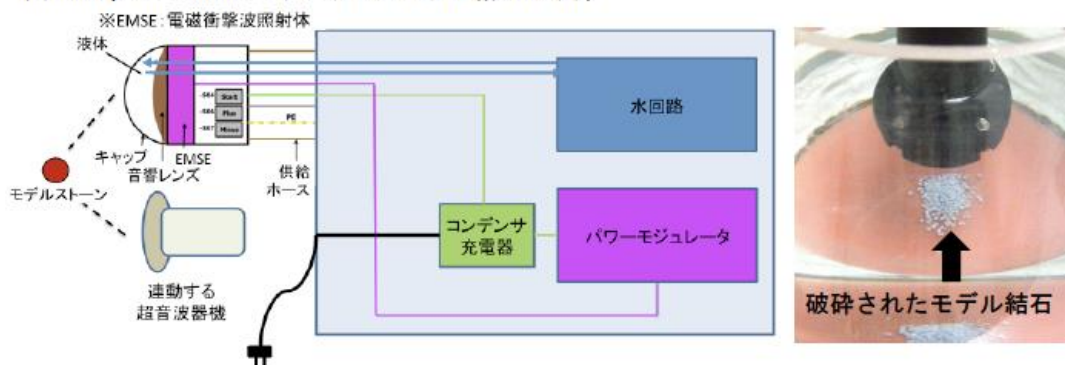
- [1] compact ESWL を用いた碎石シミュレーターの開発と地上実験
- [2] 国際宇宙ステーションでのモデル結石の破碎シミュレーション
- [3] ミニブタモデルを用いた衝撃波による結石破碎効果と腎障害の組織学的検討

[1] compact ESWL を用いた碎石シミュレーターの開発と地上実験

① compact ESWL の共同開発

国際宇宙ステーションに運ぶ ESWL 装置は軽量である必要がある。このためドルニエ・メドテック社(ドイツ・ミュンヘン)との協同研究(連携研究者: Eizenhoefer Harald)で、「compact ESWL」を開発している(図2)。本機は、衝撃波による碎石効果がすでに確認されており、今後宇宙研究への応用を目指している。

図2 compact ESWLのレイアウトとモデル結石の破碎



② 結石破碎実験 (地上実験)

compact ESWL と碎石シミュレーターを結合させ、シミュレーター内のモデル結石の破碎に要する衝撃波の強度・数を基礎データとして収集する。シミュレーターは、宇宙空間での使用を想定し、ポリビニルアルコール(PVA)に包埋したモデル結石を破碎する構造とする。衝撃波の強度・数を多段階に設定し、複数回の実験後、PVA 内部の結石を取り出して破砕片の大きさ・数を計測することによって、地上実験の基礎データとする。このデータを用い、実際に宇宙空間で実施するのに適した衝撃波の強度・数を選び、研究[2]につなげる。

③ 衝撃波測定実験(地上実験)

②で用いたシミュレーターを用い、焦点部での衝撃波強度を水中衝撃波測定装置(ハイドロフォン)で測定する。本実験も結石破碎実験と同様に、宇宙実験の比較対照となるよう、結石破碎実験で選んだ衝撃波強度の定量を行う。以上の基礎データの準備とともに、JAXA 公募の『「きぼう」利用フィジビリティスタディ』に申請し、次年度以降の国際宇宙ステーションでの研究につなげる。

[2] 国際宇宙ステーションでの結石モデル破碎シミュレーション

① 発射前実験(宇宙飛行士へのトレーニング)

ロケット発射前に compact ESWL によるシミュレーターを用いた結石破碎実験・衝撃波測定実験を行うと同時に、JAXA 宇宙飛行士に説明を行う。この際、実験内容と機器操作説明を行い、修得して頂く。

② 微小重力環境実験(「きぼう」実験棟内研究)

「研究[1]」で設定した条件で、compact ESWL によるシミュレーターを用いた碎石実験・衝撃波測定実験を行う。シミュレーターは重量制限の都合上、6 機程度と考えている。特にモデル結石の破碎は、宇宙空間でチャンバー内の碎石片回収は困難であるため、そのまま地球に帰還させる。

③ 飛行後のサンプル・データ回収

compact ESWL、シミュレーターと衝撃波定量データを地球帰還後に回収する。シミュレーター内のポリビニルアルコールを溶解し、内部の碎石片を回収し、顕微鏡を用いて fragment のサイズ・数を正確に測定する。これらデータと地上実験のデータを統計的に解析し、差異のないことを証明する。

[3] ミニブタモデルを用いた衝撃波による結石破碎効果と腎障害の組織学的検討

① ミニブタ腎内へのモデル結石の移植および破碎前データ採取

ミニブタ 2 頭を購入し、そのうち 1 頭に全身麻酔下で片側腎盂内にモデル結石を移植する。またもう 1 頭(対照)は、片側腎盂を切開し、縫合する。結石移植後に採血・採尿を実施し、破碎前データとする。

② ミニブタ腎結石に対する衝撃波照射と破碎後データ採取

研究[1][2]で設定した条件で、全身麻酔下で衝撃波破碎を行った後、血液・尿・両腎組織を採取する。①で採取した血液・尿とともに、生化学・細胞障害マーカー(SOD, 8-OHdG,

MDA)の変化を観察する。右腎盂内から腎結石を取りだし、結石の破碎状況を研究[1][2]の碎石片と比較する。また腎組織の障害を健常腎(左腎)・対照腎(腎盂切開のみの右腎)について、HE染色・免疫染色によって出血範囲・細胞障害(アポトーシスなど含め)を評価する。

以上、①②の研究は、全身麻酔下に一連で行うものであり、動物に対する創痛・衝撃波治療に伴う苦痛は最小限に抑えられるものとする。

4. 研究成果

[1] compact ESWL を用いた碎石シミュレーターの開発と地上実験

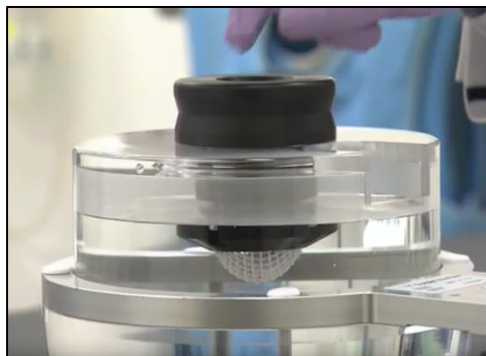
①compact ESWL の共同開発

compact ESWL 機器製造メーカーの開発担当者の意見ならびに Aries の器械特性から、衝撃波を収束させるための音響レンズの開発が先行すべき事案ことであると判明した。これに対し、国外の製造メーカーとの交渉の最中に新型コロナウイルス感染症の流行が始まり、事実上 compact ESWL の開発は頓挫した。

図 3. モデルストーン破碎シミュレーター

②結石破碎実験(地上実験)

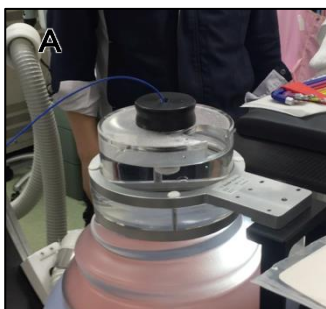
①の状況から、まずは患者治療用の ESWL(体外衝撃波結石破碎)機器 Gemini (Dornier MedTech) の衝撃波調整シミュレーターを用いたモデルストーン(炭酸カルシウム)の破碎実験環境をメーカーへの許諾を受けて構築した(図 3)。



さらに大阪大学などと共同研究プロジェクトを構築し、新たな破碎の指標となる、より尿路結石に近いシュウ酸カルシウムモデル結石を開発しており、今後 ESWL での碎石シミュレーションを行っていく。

続いて、衝撃波強度を測定するため、本助成を受けて購入したオシロスコープを用い、ハイドロフォンによる衝撃波強度の定量化のための環境構築を行った(図 4)。

図 4. 衝撃波強度測定環境 (A 衝撃波測定チャンバー B ハイドロフォン C オシロスコープ)



③衝撃波測定実験(地上実験)

②の環境を用い、臨床用機器 Gemini の衝撃波レベルに応じた基礎データを収集中である。現在、compact ESWL 開発の際に達成すべきデータとして蓄積する。また併行して、新たなシュウ酸カルシウムモデル結石をベースとした碎石シミュレーションを基盤としたデータ収集を行っている。

[2] 国際宇宙ステーションでの結石モデル破碎シミュレーション

[1]基礎データを踏まえたデータが収集できていないため、JAXA 公募の『「きぼう」利用フジビリティスタディ』への申請に到達できていない。今後新型コロナウイルス感染症流行の終息を確認次第、上記共同研究プロジェクトを基盤とした基礎研究の実施ならびに compact ESWL の開発を通じて、宇宙空間での衝撃波測定方法の確立に努める。

[3] ミニプラモデルを用いた衝撃波による結石破碎効果と腎障害の組織学的検討

[2]と同様に、compact ESWL の完成を待って、改めて計画していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okada T, Hamamoto S, Etani T, Naiki T, Sue Y, Banno R, Yamada K, Sakakura T, Yasui T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Complete response of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus and lung metastases after treatment with nivolumab plus ipilimumab.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Cancer Conf J.	6. 最初と最後の頁 88-91
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13691-020-00403-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田 朋記、阪野 里花、山田 健司、坂倉 毅
2. 発表標題 精嚢癌が疑われたBurned out testicular tumorの1例
3. 学会等名 第280回日本泌尿器科学会東海地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 朋記、田口 和己、瀧本 周造、岡田 淳志、阪野 里花、山田 健司、坂倉 毅、安井 孝周
2. 発表標題 腎盂腎炎治療後に実施したTULの検討
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 朋記、須江 保仁、阪野 里花、山田 健司、坂倉 毅、安井 孝周、須田 久雄
2. 発表標題 ニボルマブ・イピリムマブ併用療法によってCRを得た下大静脈腫瘍塞栓を伴う左腎細胞癌の1例
3. 学会等名 第281回日本泌尿器科学会東海地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恵谷 俊紀、内木 拓、野田 祐介、飯田 啓太郎、永井 隆、野崎 哲史、阪野 里花、安藤 亮介、池上 要介、窪田 裕樹、橋本 良博、河合 憲康、安井 孝周
2. 発表標題 行性尿路上皮癌に対するペムプロリズマブ投与の初期経験
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 朋記、須江 保仁、阪野 里花、山田 健司、坂倉 毅、安井 孝周
2. 発表標題 当院におけるニボルマブ・イピリムマブ併用療法の初期使用経験
3. 学会等名 第69回日本泌尿器科学会中部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須江 保仁、阪野 里花、山田 健司、坂倉 毅
2. 発表標題 虫垂癌による膀胱浸潤を来した1例
3. 学会等名 第282回日本泌尿器科学会東海地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------