

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26282116

研究課題名（和文）微弱衝撃波を用いた中枢神経系精密治療技術の開発

研究課題名（英文）Low overpressure shock wave for treatment in the deep brain

研究代表者

富永 悌二（TOMINAGA, Teiji）

東北大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：00217548

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、微弱衝撃波が中枢神経系に与える影響を細胞レベルで検討し、脳深部の精密治療技術開発に向け基礎的知見を得ることである。平成26年度は微弱衝撃波が中枢神経系に及ぼす影響を形態学的に検討するとともに、模擬モデルにおいて衝撃波の伝播を高速度撮影ならびに圧測定を用いて解析した。平成27年度は、微弱衝撃波照射装置を試作、模擬モデル、動物モデルを用いた頭蓋内圧測定を行い、許容可能な条件を明らかにし、衝撃波による薬剤送達増強効果に関する実験をブタ開頭後の脳で検討した。平成28年度の実験では、開頭下のブタ脳において、微弱衝撃波印加下において色素がより拡散することことを組織学的に示した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of present study is to clarify the effect of low overpressure shock wave (SW) in the central nervous system and to obtain basic understanding for development of drug delivery system using SW in the deep brain lesion. We first applied low overpressure SW in the animal brain and evaluated histological findings. We also evaluated the wave propagation in the brain phantom using high speed photograph and pressure measurement. We then made prototype for low overpressure SW applicator and applied dye liquid in the porcine brain after craniotomy and showed that application of low overpressure SW enhances the distribution of dye compared to mere injection of small amount liquid.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：衝撃波 低侵襲治療 医工学 医療機器

## 1. 研究開始当初の背景

衝撃波は1980年に尿路結石に対する非侵襲的治療法としてはじめて医療応用された。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することが知られており、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。東北大学では、結石破碎術、難治性の虚血性血管障害に対する血管新生療法、手術用治療器（パルスジェットメス）で衝撃波の基礎研究を製品化、臨床応用に移行させてきた実績を背景に従来、機能局在と血液脳関門が存在するために局所薬剤送達ができなかった中枢神経系に対して、衝撃波の特性を生かし脳深部に的確に送達できる局所薬剤送達法を開発するという発想に至った。微弱衝撃波は未知の作用もあり、本研究の結果、薬剤増強効果だけでなく、さまざまな中枢神経系への作用の解明が期待される。本研究の成果は、既存医療でのアンメットニーズを解決し、将来的に他臓器にも水平展開が見込め、機器開発などの産業化といった波及効果も期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、第一に微弱衝撃波が中枢神経系に与える影響を細胞レベルで検討すること、第二に、微弱衝撃波を用いた脳深部の精密治療技術開発に向け基礎的知見を得ることである。前者は、東北大学流体科学研究所 衝撃波学際研究拠点において申請者らが開発した衝撃波脳損傷モデルを含む実験系で評価を行う。後者は、本研究組織がわが国で初めて臨床応用を開始した脳内対流強化薬剤送達法を基盤とし、微弱衝撃波の印加による薬剤送達増強効果に関して非臨床（動物実験）での概念実証（proof of concept: POC）を確立する。

## 3. 研究の方法

まずは生物光学的・工学的観点も踏まえて

微弱衝撃波が中枢神経系細胞、脳血管に与える影響を細胞レベルで検討する（平成26年度）。具体的には細胞レベル、組織レベルで微弱衝撃波を照射し、血管系への影響を中心に形態学的、病理組織学的に検討した。また、模擬モデルにおいて衝撃波の伝播を高速度撮影ならびに圧測定を用いて解析した。次いで、微弱衝撃波による中枢神経系の薬剤送達増強効果を用いた新規の中枢神経系に対する精密医療技術の開発に向け基礎的知見を得る（平成27年度）。具体的には模擬モデル、動物モデルを用いた頭蓋内圧測定を行い、許容可能な条件を明らかにした後に、衝撃波による薬剤送達増強効果に関する実験をブタ開頭後の脳で検討し、装置の試作を進めた。最終的には動物実験による非臨床レベルでPOCの確立を行う（平成28年度）。具体的には、開頭下のブタ脳において、微弱衝撃波印加下において色素がより拡散することに関する非臨床POCの確立を行った。

## 4. 研究成果

### 微弱衝撃波が中枢神経系に与える影響

組織学的検討：印加過剰圧 10 MPa では、明らかな血管の破綻が認められたが、1 MPa では明らかな組織学的損傷は認められなかった。

模擬モデル実験：微小爆薬起爆衝撃波の頭部モデル干渉挙動の連続影写真では、4  $\mu$ s でゼラチン内へ二重になった衝撃波等の波が伝播し、反射した波はモデル外側のアクリル-空気界面で反射し、膨張波となり、ゼラチン中へ透過して二重の波になっていた。その後、二重の波の背後もアクリル中を往復する波によって複数の波を伴っており、12  $\mu$ s 以降では、ゼラチン内を伝播した複数の波がハイドロフォン先端に到達しており、14  $\mu$ s で対向側アクリル壁まで到達、一部は透過、反射をはじめ、アクリル内を透過した衝撃波がアクリル-空気界面で反射した膨張波によってゼラチン内対向側アクリル壁近傍で負

圧となり細かな気泡が発生していることが確認された。また、反射した波がマイクロフォン先端付近に収束し、リバウンドによる球状の波が発生しており、収束点付近ではマイクロジェットのような尖った形状の気泡が認められた。

モデル内圧力の時間履歴からは、衝撃波の到達によって約 11  $\mu$ s で急峻に立ち上がった後、すぐに 負圧にまで低下し、その後振動していることが明らかとなった。これは可視化におけるゼラチン内を伝わる二重の波とその背後の複数の波に対応している。初めの正のピークで約 16.5MPa、負のピークで約 -4.0MPa であった。これは、対向側壁面で反射した反射衝撃波、および内部に透過した波がアクリル-空気界面で反射した膨張波によるものと考えられ、可視化結果とも一致していた。その一方で、微弱な衝撃波では上記のようなダイナミックな現象の観察は認められず、伝播衝撃波の過剰圧は距離依存性に減衰した。

#### 微弱衝撃波による中枢神経系の薬剤送達増強効果に関する検討

模擬モデル、動物モデルでの頭蓋内圧：生物光学的・工学的観点も踏まえて微弱衝撃波が中枢神経系細胞、脳血管に与える影響をマクロレベルから微小環境での現象解明を行った。頭部モデルとしては、単純な二次元モデル（頭蓋骨を模擬した円筒）内に、脳部を模擬したゼラチンを満たして円柱形状とし、衝撃波は、微小爆薬を起爆し発生する球状衝撃波を用い、PVDF ニードルマイクロフォンを用いてモデル内の圧力変動を測定した。この結果、印加過剰圧 1MPa 以下の衝撃波照射に際しては、明らかな膨張波、ならびに微小環境でマイクロジェットを含めた複雑な動態を引き起こすことはなく、臨床的に問題となる圧変動は認められない可能性が高いことが示唆された。

装置試作:過剰圧が 1 MPa のパルス水流を 100  $\mu$ l/hr 以下で発生させる装置を試作した。

#### 微弱衝撃波印加による脳内拡散の増加

衝撃波による薬剤送達増強効果（ブタ）：ブタを全身麻酔下に開頭、硬膜切開後、脳表くも膜を切開した後に、装置から微量衝撃波を印加したジェットを射出した。その結果 0.1 MPa から 1 MPa まで圧依存性にエバンスブルー拡散体積の増加が認められた。パルス流（30V、0.5 Hz で 5  $\mu$ l/分 4分）で注入した際の組織標本（図 1）。また、パルス頻度に関しては 1-20 Hz で検討し、10 Hz で拡散体

パルス流 5 $\mu$ l/min, 4Min / 30V / 0.5Hz

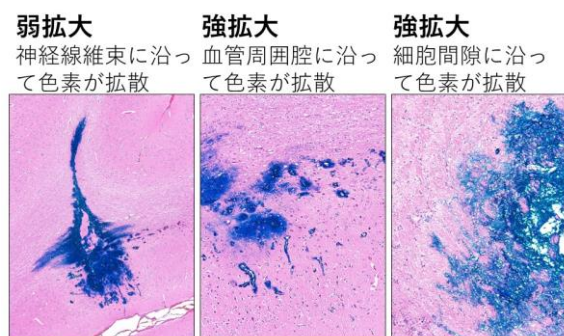


図 1 パルス流で注入後の組織標本

積は最大値を示した。組織学的には微量衝撃波印加による新たな組織学的損傷は認められなかった。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 24 件）

- ① Convection-enhanced delivery of a hydrophilic nitrosourea ameliorates deficits and suppresses tumor growth in experimental spinal cord glioma models. Ogita S, Endo T, Sugiyama S, Saito R, Inoue T, Sumiyoshi A, Nonaka H, Kawashima R, Sonoda Y, Tominaga T. Acta Neurochir (Wien). 2017 May;159(5):939-946. Epub 2017 Feb 28. doi: 10.1007/s00701-017-3123-2. [査読有]
- ② New Application of Actuator-Driven Pulsed Water Jet for Spinal Cord

- Dissection: An Experimental Study in Pigs. Endo T, Wenting J, Nakagawa A, Endo H, Sagae Y, Iwasaki M, Tominaga T. *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]
- ③ Ogita S, Endo T, Sugiyama S, Saito R, Inoue T, Sumiyoshi A, Nonaka H, Kawashima R, Sonoda Y, Tominaga T. Convection-enhanced delivery of a hydrophilic nitrosourea ameliorates deficits and suppresses tumor growth in experimental spinal cord glioma models. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Feb 28. doi:10.1007/s00701-017-3123-2. [Epub head of print] [査読有]
- ④ Convection-enhanced Delivery of Therapeutics for Malignant Gliomas. Saito R, Tominaga T. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jan 15;57(1):8-16. doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0071. Epub 2016 Dec 15. [査読有]
- ⑤ Application of actuator-driven pulsed water jet in aneurysmal subarachnoid hemorrhage surgery: its effectiveness for dissection around ruptured aneurysmal walls and subarachnoid clot removal. Endo H, Endo T, Nakagawa A, Fujimura M, Tominaga T. *Neurosurg Rev*. 2016 Dec 22. doi: 10.1007/s10143-016-0809-5. [Epub ahead of print] [査読有]
- ⑥ Predicting Tissue Breaking Strengths in the Epileptic Brain with T2 Relaxometry: Application of Pulsed Water Jet Dissection System for Epilepsy Surgery. Takahashi Y, Iwasaki M, Nakagawa A, Sato S, Nakasato N, Tominaga T. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2016 Nov 30. DOI:10.1055/s-0036-1593959. [Epub ahead of print] [査読有]
- ⑦ A laser-induced pulsed water jet for layer-selective submucosal dissection of the esophagus. Nakano T, Sato C, Yamada M, Nakagawa A, Yamamoto H, Fujishima F, Tominaga T, Satomi S, Ohuchi N. *Laser Ther*. 2016 Oct 1;25(3):185-191. doi:10.5978/islsm.16-OR-14 [査読有]
- ⑧ Convection-enhanced delivery of SN-38-loaded polymeric micelles (NK012) enables consistent distribution of SN-38 and is effective against rodent intracranial brain tumor models. Zhang R, Saito R, Mano Y, Sumiyoshi A, Kanamori M, Sonoda Y, Kawashima R, Tominaga T. *Drug Deliv*. 2016 Oct;23(8):2780-2786. Epub 2015 Aug 31. URL:https://www.pubfacts.com/fulltext/26330269/Convection-enhanced-delivery-of-SN-38-loaded-polymeric-micelles-NK012-enables-consistent-distribution-of-SN-38-and-is-effective-against-rodent-intracranial-brain-tumor-models [査読有]
- ⑨ Impact of gross total resection in patients with WHO grade III glioma harboring the IDH 1/2 mutation without the 1p/19q co-deletion. Kawaguchi T, Sonoda Y, Shibahara I, Saito R, Kanamori M, Kumabe T, Tominaga T. *J Neurooncol*. 2016 Sep;129(3):505-14. doi: 10.1007/s11060-016-2201-2. Epub 2016 Jul 11. [査読有]
- ⑩ Local convection-enhanced delivery of an anti-CD40 agonistic monoclonal antibody induces antitumor effects in mouse glioma models. Shoji T, Saito R, Chonan M, Shibahara I, Sato A, Kanamori M, Sonoda Y, Kondo T, Ishii N, Tominaga T. *Neuro Oncol*. 2016 Aug;18(8):1120-8. doi: 10.1093/neuonc/now023. Epub 2016 Feb 24. [査読有]
- ⑪ Mano Y, Saito R, Haga Y, Matsunaga T, Zhang R, Chonan M, Haryu S, Shoji T, Sato A, Sonoda Y, Tsuruoka N, Nishiyachi K, Sumiyoshi A, Nonaka H, Kawashima R, Tominaga T. Intraparenchymal ultrasound application and improved distribution of infusate with convection-enhanced delivery in rodent and nonhuman primate brain. *J Neurosurg*. 2016 May;124(5):1490-500. doi: 10.3171/2015.3.JNS142152. [査読有]
- ⑫ Intraparenchymal ultrasound application and improved distribution of infusate with convection-enhanced delivery in rodent and nonhuman primate brain. Mano Y, Saito R, Haga Y, Matsunaga T, Zhang R, Chonan M, Haryu S, Shoji T, Sato A, Sonoda Y, Tsuruoka N, Nishiyachi K, Sumiyoshi A, Nonaka H, Kawashima R, Tominaga T. *J Neurosurg*. 2016 May;124(5):1490-500. doi: 10.3171/2015.3.JNS142152. Epub 2015 Oct 23. [査読有]

- ⑬ Ventricle wall dissection and vascular preservation with the pulsed water jet device: novel tissue dissector for flexible neuroendoscopic surgery. Kawaguchi T, Nakagawa A, Endo T, Fujimura M, Sonoda Y, Tominaga T. J Neurosurg. 2016Mar;124(3):817-22. doi:10.3171/2015.3.JNS142121. [査読有]
- ⑭ 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、鷲尾利克、荒井陽一、冨永悌二. 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 44(3):165-168, 2016-03  
URL:[https://ndlopac.ndl.go.jp/F/?func=find-c&ccl\\_term=001%20%3D%20027214740&adjacent=N&x=0&y=0&con\\_lng=jpn&pds\\_handle=&pds\\_handle=](https://ndlopac.ndl.go.jp/F/?func=find-c&ccl_term=001%20%3D%20027214740&adjacent=N&x=0&y=0&con_lng=jpn&pds_handle=&pds_handle=) [査読有]
- ⑮ Use of water jet instruments in gastrointestinal endoscopy. Nakano T, Sato C, Sakurai T, Kamei T, Nakagawa A, Ohuchi N. World J Gastrointest Endosc. 2016Feb10;8(3):122-7. doi:10.4253/wjg.e.v8.i3.122. [査読有]
- ⑯ Evaluation of a newly developed piezo actuator-driven pulsed water jet system for liver resection in a surviving swine animal model. Nakanishi C, Nakano T, Nakagawa A, Sato C, Yamada M, Kawagishi N, Tominaga T, Ohuchi N. Biomed Eng Online. 2016Jan25;15:9. doi:10.1186/s12938-016-0126-9. [査読有]
- ⑰ Peri-tumoral leakage during intra-tumoral convection-enhanced delivery has implications for efficacy of peri-tumoral infusion before removal of tumor. Yang X, Saito R, Nakamura T, Zhang R, Sonoda Y, Kumabe T, Forsayeth J, Bankiewicz K, Tominaga T. Drug Deliv. 2016;23(3):781-6. doi:10.3109/10717544.2014.914987. Epub 2014 May 28. [査読有]
- ⑱ 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 巻 6 号、473-82. doi:10.1055/s-0034-1396436. [査読有]
- ⑲ 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), 2015. 359-365. doi:10.1089/neu.2014.3453. [査読有]
- ⑳ 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. doi:10.1227/NEU.0000000000000867. [査読有]
- ㉑ 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&M, 2015 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 URL:<http://ci.nii.ac.jp/naid/110010053645> [査読無]
- ㉒ Properties of convective delivery in spinal cord gray matter: laboratory investigation and computational simulations. Endo T, Fujii Y, Sugiyama SI, Zhang R, Ogita S, Funamoto K, Saito R, Tominaga T. J Neurosurg Spine. 2015 Oct 30:1-8. [Epub ahead of print] DOI: 10.3171/2015.5.SPINE141148 [査読有]
- ㉓ 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) DOI、URL 共になし [査読無]
- ㉔ 中川敦寛、遠藤敏毅、川口奉洋、冨永悌二. 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. Doi:10.2493/jjspe.81.293. ;293 [査読有]
- [学会発表] (計 6 件)
- ① 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、冨永悌二. 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: 事業承認申請、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 (10 月 22 日)、旭川グランドホテル (北海道旭川市)

- ② Nakagawa A, Ohtani K, Harada N, Tominaga T. Mechanism of shock wave propagation within the cell. IFS Collaborative Research Forum (AFI-2016)、2016 年 10 月 11 日、Sendai Kokusai Center (宮城県仙台市)
- ③ 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)、Kresge Auditorium(MIT) (USA, Boston)
- ④ Matas D, Mugikura S, Nakagawa A, Tominaga T. Maxillofacial fractures in patients with closed head trauma: prevalence and association with intracranial lesions. 16th International Symposium on Intracranial Pressure (Boston) 2016 年 6 月 28 日～7 月 2 日 (6 月 29 日)、Kresge Auditorium(MIT) (USA, Boston)
- ⑤ Nakagawa A, Ohtani K, Armonda R, Tominaga T. Mechanism of bTBI: Insights from shock wave research. 2016 年 6 月 13 日～16 日、ニュー山王ホテル(東京都港区)
- ⑥ 中川敦寛、今井啓道、麦倉俊司、川口奉洋、工藤大介、Daddy Matas、佐藤顕光、館正弘、久志本成樹、富永悌二。外傷性脳損傷 頭蓋顔面損傷の急性期から慢性期までの至適治療：神経外傷医の観点から。第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会、2016 年 4 月 13 日～15 日、福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

- ① 名称：薬剤噴流生成装置、及び薬剤噴流生成装置の薬剤噴流生成方法  
発明者：中川敦寛、川口奉洋、富永悌二、金田道寛  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：PCT/JP2017/1974  
出願年月日：2017/1/20  
国内外の別：国外

- ② 名称：噴流生成装置、及び噴流生成装置の噴流生成方法  
発明者：中川敦寛、川口奉洋、富永悌二、金田道寛  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：PCT/JP2016/74814  
出願年月日：2016/8/25  
国内外の別：国外
- ③ 名称：噴流生成装置、及び噴流生成装置の噴流生成方法  
発明者：中川敦寛、川口奉洋、富永悌二、金田道寛  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：特許願 2016-009681 号  
出願年月日：2016/1/21  
国内外の別：国内
- ④ 名称：噴流生成装置、および、噴流生成装置の噴流生成方法  
発明者：中川敦寛、富永悌二、金田道寛  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：特許願 2016-503950 号  
出願年月日：2014/12/17  
国内外の別：国内

○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  
富永 悌二 (TOMINAGA, Teiji)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：00217548

(2) 研究分担者  
齋藤 竜太 (SAITO, Ryuta)  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号：10400243

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiko)  
東北大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：10447162

大谷 清伸 (OHTANI, Kiyonobu)  
東北大学・流体科学研究所・助教  
研究者番号：80536748

合田 圭介 (GODA, Keisuke)  
東京大学・大学院理学系研究科・教授  
研究者番号：70518696