

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K12107

研究課題名(和文) 癌治療における新生血管成長阻害のためのフレキシブル超音波治療器の開発

研究課題名(英文) Development of a Flexible Ultrasonic Device for Inhibition of Neovascularisation in Cancer Therapy

研究代表者

森田 実 (Morita, Minoru)

山口大学・大学院創成科学研究科・准教授

研究者番号：80510685

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)：癌やリウマチは新生血管の発生により悪化する。本研究では超音波凝固切開装置を細く柔軟にすることで、新生血管を攻撃するデバイスの開発を目指した。研究では超音波振動による発熱をシミュレートする解析法を開発し、血管攻撃に有効な特殊な振動モードを発見した。発見したモードを逆位相振動と名付け試作機を開発し、直径1mm以下への細径化に成功。一般的にデバイスの柔軟化は治療効果の減少を招くが、開発した試作機は接触や曲げに強く柔軟化による出力低下を改善できる可能性が示された。一方、新生血管の除去性能を評価するために凝固性能評価法を開発し、逆位相振動モードを有する超音波メスは凝固性能が向上する結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機械的な振動を用いた切開デバイスは小型化により効果が激減する。本課題は生体からの影響を受け難い縦弾性波を、先端でハサミのような逆位相の振動モードに変換する逆位相振動モードを用いることで、小型でも先端で大きな治療効果を持つ治療デバイスの開発を目指しており、低侵襲治療への展開が期待できる。また、機械的振動による新生血管の凝固レベルが評価できれば、癌治療やリウマチの治療への期待も大きい。

研究成果の概要(英文)：A cancer and rheumatism are worsened by neovascular outbreak. In this study, we aimed to develop a thin and flexible device that attacks neovascular. We developed an analysis method that simulates heat generation due to ultrasonic vibration, and discovered a special vibration mode that is effective for vascular attack. The discovered mode was named opposite-phase vibration, and it was developed a prototype and succeeded in reducing the diameter to 1mm or less. In general, flexibilization of actuators cause lowering of the therapeutic effect, however the developed prototype device was resistant to contact and bending, this suggests that it is suitable for flexible device. A coagulation performance evaluation method was developed for the purpose of evaluating the removal performance of neovascular, and the results showed that the ultrasonic scalpel with the opposite-phase vibration mode improved the coagulation performance.

研究分野：医用システム

キーワード：超音波メス 複合振動 有限要素法 医用機器設計 血管凝固性能評価

1. 研究開始当初の背景

新生血管は癌では栄養確保のために形成され、リウマチではその形成により痛みを生じる。これら新生血管の治療法として関連血管に抑制剤を注入する方法が主流である。しかし、抑制剤の副作用が非常に強いこと、局所への薬剤散布が困難であることが課題である。これらの血管内疾患の治療として、ワイヤ状の振動デバイスを血管内に挿入し物理的に除去する治療が提案されているが、生体内のサイズ制限によりデバイスが小型化し、効果が激減する課題がある。また、デバイス先端は高温になり治療効果が高く、ワイヤ部を低温に維持することで低侵襲が実現されるが、冷却機能を搭載するとデバイスサイズが大きくなる課題がある。

上記の背景から、本研究課題では振動デバイスの先端にエネルギーを集中させるため、ワイヤ先端がハサミ状に振動するデバイスを設計することで、治療効果の増大と発熱効果の先端集中が実現できると考えた。この実現の為に以下の3つの問を抱いた。

- 問1. 複雑な人体血管内で如何にしてデバイスの性能を維持するか
- 問2. 高出力のハサミ型振動を発生させるための設計理論は？
- 問3. 微細振動が新生血管の成長の障害に与える要素は何か？

2. 研究の目的

本研究課題では、上記の問いから血管内に挿入可能な、新生血管を阻害するための高出力な治療デバイスの開発を目的とする。その研究要素として、以下の研究テーマを実施する。

- 研究テーマ1：模擬環境下におけるデバイスの特性評価と性能向上
- 研究テーマ2：治療デバイスの数理モデルの確立および精密加工による最適設計
- 研究テーマ3：微細振動による血管の凝固メカニズムの解明

ハサミ型形状と超音波振動の組合せにより、超音波デバイスを柔軟化できる点が独自の発想である。これまでの超音波治療デバイスは硬性鏡で使用される硬い物が主流であり、柔軟な物は出力が著しく低下する。本デバイスはハサミ型振動の採用により、柔軟であるにも関わらずハサミのように先端で血管切除効果を持ち、超音波メスのように過熱による血管凝固作用を持つ新しい特徴を有す。本課題ではデバイスの設計方法の確立、複雑な血管内でも高出力に駆動できるデバイスの開発を目指しており、今までにない血管内治療用のマイクロセンサ・アクチュエータデバイスへの応用が期待できる。また、機械的振動による血管凝固メカニズムの解明が実現すれば、癌やリウマチ治療への期待も大きい。

3. 研究の方法

本課題は新生血管を阻害する治療デバイスの開発を目指し、ハサミ型振動モードを用いたデバイスの柔軟化、および数理モデル確立と精密加工による高出力化のための最適設計、実際の生体内を模擬した動作実験を行う。作成した試作器を用いることで、実用化を視野に入れたデバイスの性能評価を行うことが出来る。具体的に本課題は以下の手順を踏む。まず、実環境下でのデバイスの動作実験を検討し実用化に必要な柔軟性の検討および問題点の抽出を行う。平行してデバイスの高出力化を目的に数理モデルを確立しデバイス構造の最適化とシミュレーションによる出力の評価を行う。その後デバイスを試作し実験による動作検証を行い数理モデルの妥当性検討および高出力化の検証を行う。最後に得られた結果を元に試作器を作製し実際の血管に対して実験を行い、治療メカニズムの解明を目指す。

4. 研究成果

4-1. 治療デバイスの数理モデルの確立：逆位相振動による発熱効率向上

超音波凝固切開の血管への影響として、摩擦発熱による凝固効果がある⁽¹⁾。凝固により血管は出血することなく切断でき、新生血管の除去に寄与する。逆位相振動による発熱性能向上を確認するために構造 - 接触 - 伝熱解析を連成した FEM シミュレーションモデルを作成した。解析モデルは図4-1-1のように超音波メス先端部分をゴムモデルに押し付けながら振動させることで、メス先端およびゴムに発生する摩擦熱をシミュレーション可能であり、メスの形状の違いによる発熱性能の評価が可能である。

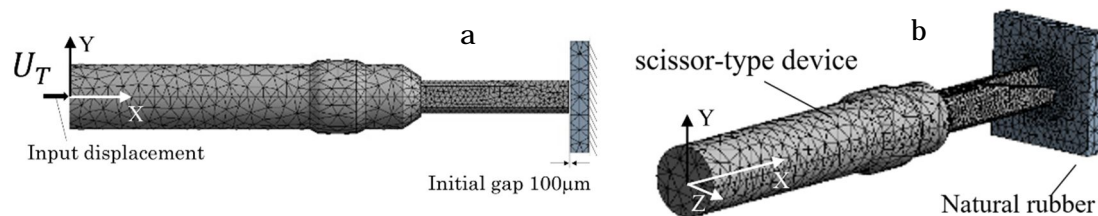


図4-1-1 構造 接触 伝熱の連成解析モデル

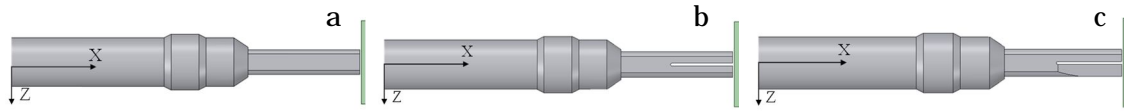


図4 - 1 - 2 解析モデルの種類(a)縦振動モデル(b)縦振動モデルスリットなし(c)逆位相振動モデル

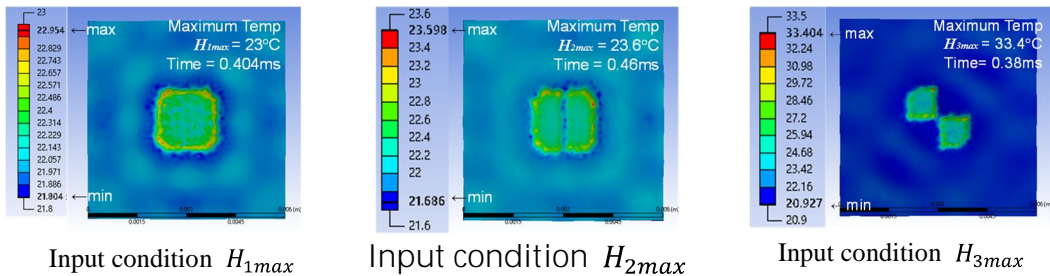


図4 - 1 - 3 発熱解析結果

逆位相振動型メスの発熱性能を比較するために逆位相に振動しない図4 - 1 - 2 (a),(b)のモデルも作成し,解析するとゴムに発生した発熱温度分布は図4 - 1 - 3のようになり,逆位相振動モデルが最も温度が高く,発熱性能の向上が確認された。

4 - 2 . 模擬環境下におけるデバイスの特性評価：逆位相振動の細径化と評価

逆位相振動型デバイスのデメリットとしてスリットを有する構造であるため細径化には高い加工技術が必要となる。そこで本研究では,ワイヤ先端に2枚の梁を平行に張り付ける構造とすることで,簡単な加工で逆位相振動を発生させることを目指した。先行研究で特定した⁽²⁾逆位相振動が励起可能な条件を満たすワイヤ長および梁の長さを決定し,ワイヤの径2.0,1.5,1.0,0.7mmの4種類のデバイスを作成した。また,比較のために先行研究で開発した複合振動モデルも作成した。試作したデバイスの写真を図4 - 2 - 1に示す。また,オリンパスのSONICBEAT トランスデューサ (TD-SB400) にワイヤを接続するためのコネクタを作成した(図4 - 2 - 2)。実験ではワイヤ型デバイスをハンドル内に組込み(図4 - 2 - 3),固定がアクチュエータの動作へ影響しないようにハンドル部分を把持し実験した。

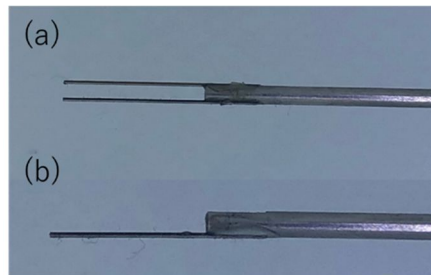


図4 - 2 - 1 梁の先端加工((a)本研究で検討している逆位相モデルと(b)先行研究モデル)



図4 - 2 - 2 先端加工済みワイヤとコネクタの接着



図4 - 2 - 3 組み立て後のワイヤ型超音波デバイス

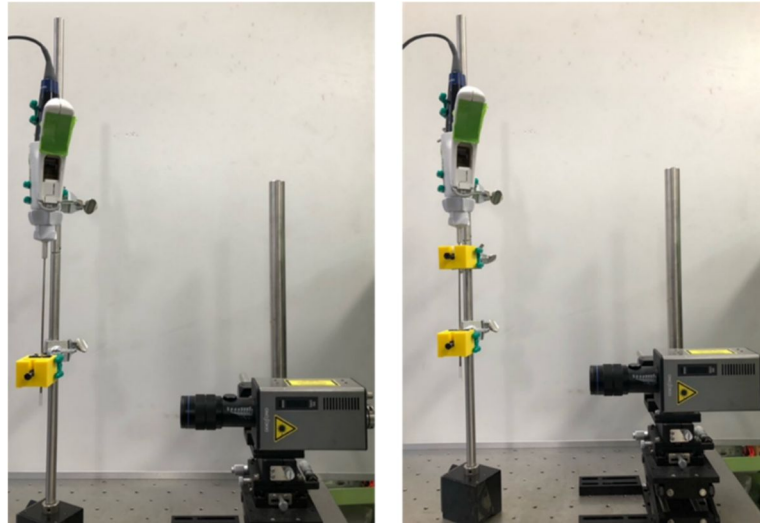


図4 - 2 - 4 接触箇所1か所(左)と接触箇所2か所(右)の実験の様子

実験では逆位相振動型と先行研究の複合振動型において、ワイヤ部に接触がある際の先端振動振幅と振動モードの比較を行った。図4 - 2 - 4は実験の様子であり、ワイヤ部で曲げ振動モードが励起されやすいと予想される点を $0.05 \sim 0.3\text{Nm}$ の力で押し付け実際の接触を再現した。図4 - 2 - 5はレーザードップラー振動計で測定した振動モードの一部であり、シミュレーション結果と比較し、期待した振動モードが発生できていることを確認した。また、接触条件2カ所、押し付け力 $0.3\text{N} \cdot \text{m}$ の結果をあわせてみると、今回開発した逆位相振動型モデルは接触後も振幅が低下しておらず期待した振動が発生しており、接触後の振幅は逆位相モデルのほうが大きい事から接触に強い特性が確認された。

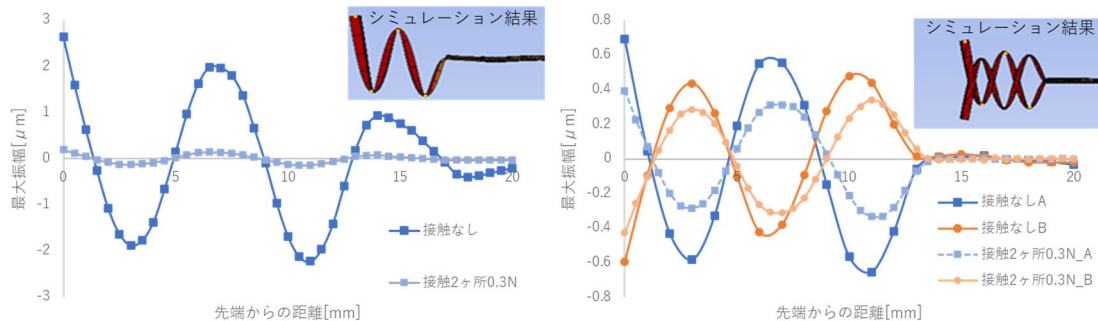


図4 - 2 - 5 直径1mm 約30[kHz]の振動モード計測実験結果（右が今回提案したモデル）

4 - 3 . 血管への影響メカニズムの評価検討

血管の性能評価を目的とした引張試験は検討されている⁽³⁾が、凝固部分に注目した検討は殆どない。逆位相振動が血管に与える影響を評価するために、超音波メスにより凝固した血管の接着性能を評価する方法を検討した。計測法は2種類検討したが、ここではその一つを紹介する。本研究期間内において、超音波メスの安定駆動システムの構築および、直動ステージとクリープメータを用いて血管とメスの押し付け力を一定にコントロールする実験システムを構築した。

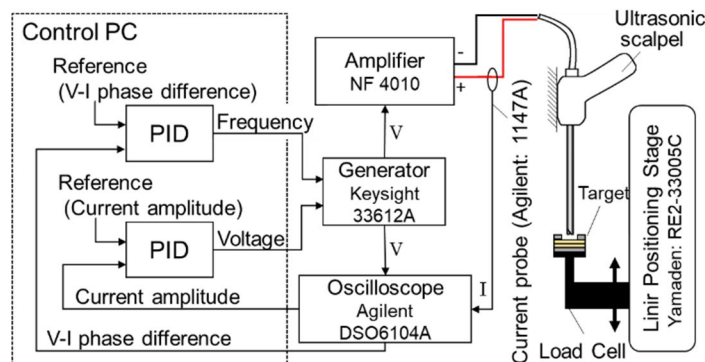


図4 - 3 - 1 凝固切開実験のシステム図

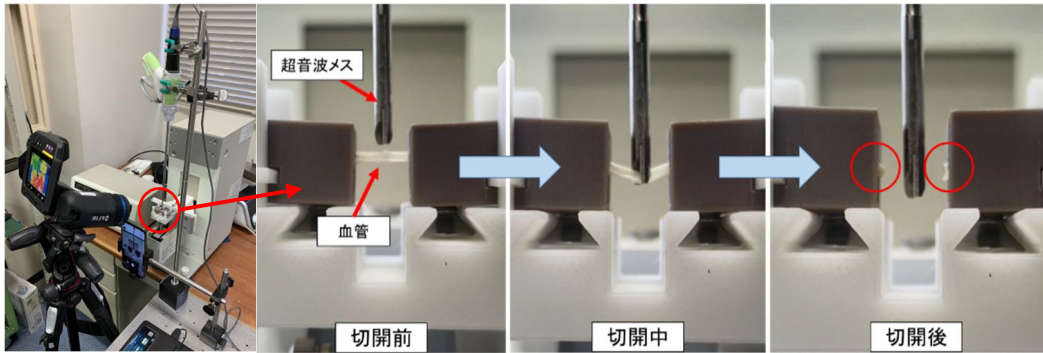


図4 - 3 - 2 凝固切開実験中の超音波メス先端拡大写真

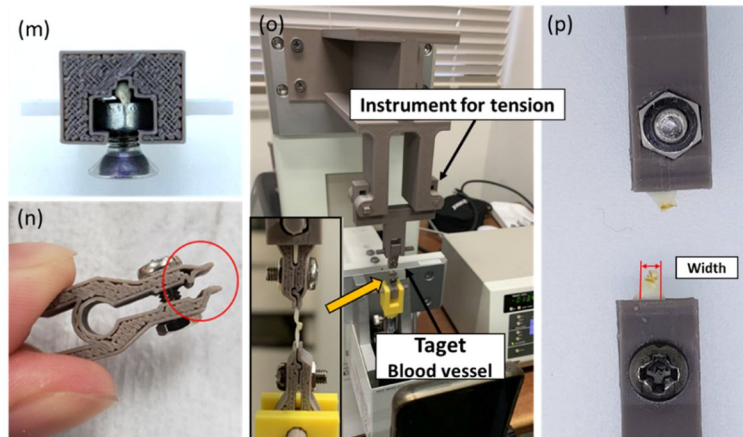


図4 - 3 - 3 引張試験手順

表4 - 3 - 1 各条件における平均値

	サンプル厚さ [mm]	最高温度 []	最高荷重[N]			引張可能回数		切断時間	
			左	右	左右	左	右		
0.1 [mm/s]	1[N]	0.84	210.77	0.411	0.757	0.584	10/10	10/10	0
	2[N]	0.85	205.61	0.53	0.582	0.559	8/10	10/10	0
	3[N]	0.99	223.51	0.667	0.581	0.624	10/10	10/10	0
0.5 [mm/s]	1[N]	0.95	178.46	0.399	0.419	0.41	16/17	17/17	14.338
	2[N]	0.98	200.47	0.434	0.302	0.366	17/19	18/19	10.097
	3[N]	0.89	205.15	0.253	0.25	0.252	8/10	8/10	7.005

実験システムの概略を図4 - 3 - 1に示す．実験は凝固切開と切開後に接着された血管の引張試験の2段階で行った．凝固切開試験は図4 - 3 - 2の写真のように固定した血管に超音波メスを押し付けることで行った．凝固切開後の血管は，図4 - 3 - 3に示す引張試験によりその接着性能を評価した．実験結果を平均したものを表4 - 3 - 1にまとめる．結果から凝固切開およびその性能評価が可能であることを確認した．条件を変更し実験を行い，凝固成功確率において，一般的な縦振動型デバイスより逆位相振動型デバイスの方が良い結果が得られた．また，切開時の押し付け速度の変化で最も大きな性能差が確認され，凝固切開時に押し付け力に加え押し付け速度にも注意する必要性が示唆された．本結果は学界で確認されていない新しい結果であり，今後詳しい評価が必要と考えている．

<引用文献>

- (1). Amaral JF, "Ultrasonic Dissection," End. Surg. 2, pp181-185, (1994)
- (2). Yang J, Morita M, Jiang Z., "Design of a novel scissoring micro-stirrer for blood clot dissolution," Sensors and Actuators A: Physical, 248, pp130-137, (2016)
- (3). D. B. Camasão, D. Mantovani, "The mechanical characterization of blood vessels and their substitutes in the continuous quest for physiological-relevant performances." A critical review, Materials Today Bio, Volume 10, 18 pages, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Morita Minoru, Yang Jingjing, Jiang Zhongwei	4. 巻 -
2. 論文標題 Advances in Endovascular Intervention Using Biomaterials: Study on Heat Efficiency of Scissor-Type Ultrasonic Catheter Device	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2021/5543520	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yuichiro Danda, Minoru Morita, Daisuke Ikki, Zhongwei Jiang	4. 巻 -
2. 論文標題 Study on evaluation method of vascular coagulation performance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Conference on Innovative Application Research and Education	6. 最初と最後の頁 23-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 Hiroki Kinoshita, Zhongwei Jiang, Minoru Morita, Takumi Nunokawa	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of Force-Balance Plate Sensor System for SS-5 Test	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Conference on Innovative Application Research and Education	6. 最初と最後の頁 57-58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 森田実	4. 巻 第72巻 第2号
2. 論文標題 血腫溶解用マイクロ攪拌カテーテルの開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 機械の研究	6. 最初と最後の頁 100-105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Minoru Morita, Reo Miyamoto, Kengo Shimizu and Zhongwei Jiang	4. 巻 Vol.9, Issue 2
2. 論文標題 Viscoelasticity measuring method by FBG equipped stirrer for blood tumors dissolution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Engineering Innovation and Management	6. 最初と最後の頁 9-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Xu Taojin, Jiang Zhongwei, Jeong Jongyeob, Morita Minoru, Xu Hongbin	4. 巻 2019
2. 論文標題 Integrated System for Monitoring Muscular States during Elbow Flexor Resistance Training in Bedridden Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Healthcare Engineering	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/4290957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 MORITA Minoru, YANG Jingjing, FUJIOKA Yasuyoshi, JIANG Zhongwei	4. 巻 12
2. 論文標題 A novel mechanical thrombectomy device based on complex longitudinal-torsional vibration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Advanced Mechanical Design, Systems, and Manufacturing	6. 最初と最後の頁 JAMDSM0086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jamdsm.2018jamdsm0086	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yuichiro Danda, Minoru Morita and Zhongwei Jiang
2. 発表標題 Development a tensile test method to evaluate the performance of vascular coagulation using an opposite phase ultrasonic scalpel
3. 学会等名 International Conference on Innovative Application Research and Education2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Taoda, Minoru Morita and Zhongwei Jiang
2. 発表標題 Design and miniaturization of a wire-type stirrer for thrombolysis using reverse phase vibration
3. 学会等名 International Conference on Innovative Application Research and Education2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichiro Danda, Minoru Morita, Daisuke Ikki, Zhongwei Jiang
2. 発表標題 Study on evaluation method of vascular coagulation performance
3. 学会等名 International Conference on Innovative Application Research and Education2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森田実, 段田祐一郎, 壹岐大輔, 江鐘偉
2. 発表標題 逆位相振動超音波ミスによる血管凝固性能評価法に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会 2020 年度年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 壹岐 大輔, 森田実, 江鐘偉
2. 発表標題 逆位相振動を用いた内視鏡用超音波結石切削デバイスに関する研究
3. 学会等名 日本機械学会九州支部 第74期総会・講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruki Mukaiyama, Minoru Morita and Zhongwei Jiang
2. 発表標題 Study on endoscopic ultrasonic device using opposite phase vibration ~ The relation between pressing force and treatment effect ~
3. 学会等名 International Conference on Innovative Application Research and Education2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田 実, 向山 陽貴, 壹岐 大輔, 江 鐘偉
2. 発表標題 逆位相振動による内視鏡用超音波治療デバイスの柔軟化に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会 2019 年度年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田 実, 田中 将介, 江 鐘偉
2. 発表標題 逆位相振動を用いた超音波メスによる骨・筋組織破壊の実験的検討
3. 学会等名 日本機械学会2018年度年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ziqiang Pu, Minoru Morita, Jingjing Yang, Zhongwei Jiang
2. 発表標題 Study on heat efficiency analysis of scissor-type ultrasonic incision device
3. 学会等名 International Conference on Innovative Application Research and Education2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室の学生が韓国泗川市で行われた国際会議ICIARE & CEDC2019に参加し、論文賞等を受賞
http://mechaweb.mech.yamaguchi-u.ac.jp/education/iciare_cedc2019/
森田准教授の総説が雑誌「機械の研究」に掲載されました
<http://mechaweb.mech.yamaguchi-u.ac.jp/research/paper202002/>

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
---------	---------