

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：22604

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22502

研究課題名（和文）繊維化軟部組織に対する革新的治療法の確立 - 超音波による低侵襲復元化 -

研究課題名（英文）Establishment of an Innovative Treatment for Fibrotic Soft Tissue - Minimally Invasive Reconstruction Using Ultrasound

研究代表者

八木 一平 (yagi, ippei)

東京都立大学・システムデザイン研究科・助教

研究者番号：30884150

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、超音波キャビテーション等により体外・低侵襲な線維症の治療法を提案し、軟部組織の柔軟性を改善する効果を検証することである。そのため、超音波の照射システムを構築し、動物性線維により精製された評価試料を用いて、機械的強度および形態を評価した。およそ120秒ほど超音波キャビテーション中に晒すことで、コラーゲン性材料の様相が大きく変化し、機械的強度はおよそ半減することが確認された。ここで得られた研究成果は解説記事1報、国際会議1件、国内学会4件を通じて報告された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

線維症とは、コラーゲンなどの細胞外マトリックス物質が異常に蓄積し、臓器不全に至る病気である。このような臓器不全は、全世界の死因の約3分の1を占めている。しかし、この病気には根本的な治療薬がないため、非侵襲的な治療戦略の開発が重要である。本研究では、非熱的治療法である非収束超音波照射を用いた線維化組織の軟化法を開発した。定在波でキャビテーションを発生させると、照射時間に依存して線維組織の機械的強度が低下することがわかった。また、超音波キャビテーションによるコラーゲン繊維の破断により、照射後に線維組織の外観が変化した可能性がある。この方法は、広範囲の線維性組織の治療に応用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to propose an minimally invasive treatment for fibrosis using ultrasound cavitation and other methods, and to verify its effectiveness in improving soft tissue flexibility. To this end, an ultrasound irradiation system was constructed and evaluation samples purified by animal fibers were used to evaluate mechanical strength and morphology. It was confirmed that exposure to ultrasonic cavitation for approximately 120 seconds significantly changed the aspect of the collagenous material and reduced its mechanical strength by approximately half. The results of this study were reported in one commentary article, one international conference, and four national conferences.

研究分野：医療機器開発

キーワード：超音波 キャビテーション 線維化 線維症治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

線維化は、慢性的な炎症・組織傷害・老化に伴い、軟部組織がコラーゲン線維に置き換わって修復不可能になる疾患であり、先進国における死因の約 40%と関連があると言われる。これに対して、分子標的薬により硬化因子であるコラーゲンの合成を抑える研究が行われているが、症状の進行を遅らせるにとどまる。進行後は、臓器移植以外に根本的な治療法がない、未解決の医療問題である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、“各組織の線維化に難渋する患者に対して、組織の柔軟性を回復する効果的な治療方法を確立すること”である。これに対して、体外から超音波を照射する手法により低侵襲・短時間にコラーゲン線維を分解し、結果的に疾患組織の柔軟性を回復する方法を提案する。超音波キャビテーションは、液体中の微小な気泡が超音波エネルギーによる膨張と収縮を繰り返して、最後に崩壊して衝撃波が発生する現象である。この衝撃波は局所的に最大 10,000 気圧以上と大きく、金属材料の破壊応力を超える²⁻³⁾。これを軟部組織で発生させることにより、高密度なコラーゲン線維網をミクロに切断し、元の柔軟な組織に回復する事を想定している。

本報では、超音波キャビテーションによる生体材料の形状変化を評価するため、超音波発生装置および光学観測システムを新設し、生体を模擬したコラーゲンシートに対して超音波を照射した後の明視野および SEM 像を取得した。

3. 研究の方法

1) 超音波の発生装置

Fig. 1 のように、超音波発生装置にはボルト締めランジュバン型振動子(本多電子 HEC-45402)を使用し、任意波形発生器により正弦波 40 kHz を、電力増幅器を介して印加した。アクリル製の水槽は、精製水で満たされており、定在波を形成するために、底面にステンレス製の金属板が設置した。キャビテーションの発生を確認するため、振動子と金属板の間にレーザー光を照射し、その散乱光をカメラで撮影した。

2) コラーゲンシートの観察

生体の模擬材料として、牛皮膚から精製されたコラーゲンシート(1 mm 厚)を、精製水に 20 分間浸けた後、超音波を照射した。シートの観察は、すべて真空乾燥を行い、明視野観察を行った後、導電処理のもと SEM(日本電子 JSM-1700F)にて観察した。

4. 研究成果

1) キャビテーションの発生

超音波照射後、振動子と反射板の間にキャビテーションの気泡が観察された(Fig.2)。脱気された水中には、10mm 程度の比較的大きな気泡と、1mm 以下の小さな気泡が数個、連続的に発生しているのが観察された。大きな気泡は、上下 2 層に強い散乱光を持つ放射状の領域が見られた。大小の気泡は、反射板の表面やその近傍にも発生しており、反射板上に置かれた試料の近傍でキャビテーション気泡が発生していることが示唆された。

2) 試料の外観の変化

超音波照射後、コラーゲンシートの外観や表面の様子が変化した(Fig.3)。Fig.3 (a), (b)は、超音波照射前と照射後のサンプルの明視野画像です。Fig.3 (a), (b) はそれぞれ、超音波照射前と照射後のサンプルの明視野画像です。超音波照射後のサンプルは、一様に減肉し薄くなっており、部分的に背景色(黒)が透過するほど薄くなった。Fig.3 (c)および(d)は、超音波照射前および後の電子顕微鏡画像である。超音波照射前の Fig.3 (c)には、帯状の線維が隙間をとって折り重

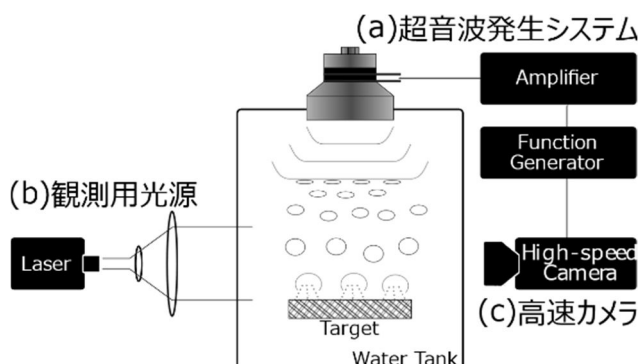


Fig. 1 超音波照射装置と観測システム

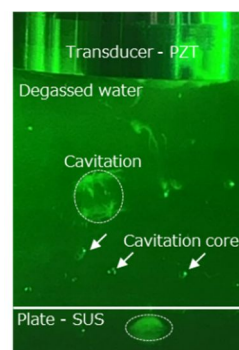


Fig. 2 超音波照射領域の光学写真

なっている。一方、照射後の Fig.3 (d)には、線維の幅が細くなり、密に堆積している様子がわかる。

3) 機械的特性の変化

超音波の照射時間によるコラーゲンシートの機械的特性の変化を得た。未照射のサンプルは、非線形領域と線形領域に分かれている。非線形領域は、フィブリルの巨視的なクリンプ構造が除去され、コラーゲン繊維間のギャップが伸びたことによる。一方、線形領域は、コラーゲンの三重らせんの伸長や、コラーゲン結合の滑りによる構造変化が現れることが知られている。ここでは、結合組織の一般的な材料特性として用いられる、この直線領域の傾きをヤング率としています。また、材料が不可逆的な破壊や破断を起こす強度として、各試料が最大応力を示す点を破断点とした。超音波照射群は、ひずみが15%以下の非線形領域では対照群と概ね一致した。一方、15%以上の領域では、傾きが小さくなり、破断点の応力値も小さくなった。

本研究では、非収束性超音波が線維性組織の硬さを緩和することを示した。超音波素子と反射板の間の定在波によってキャビテーションが発生しました。この超音波では、照射時間に依存して線維性組織の機械的強度が低下した。また、照射前後で線維性組織の外観が変化することが確認された。これらの効果は、超音波キャビテーションによるコラーゲン繊維の損傷に起因するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 八木一平	4. 巻 Vol.45, No.3
2. 論文標題 線維症治療を目指して - 超音波キャピテーションの可能性 -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 静電気学会誌	6. 最初と最後の頁 -
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 Guo Yutong, Yagi Ippei, Uchida Satoshi, Tochikubo Fumiyoshi, Takano Masayo, Wakizaka Yoshikazu, Enjoji Takaharu	4. 巻 141
2. 論文標題 Basic Study of Dielectric Properties of Cancer Cells by Dielectrophoretic Velocimetry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines	6. 最初と最後の頁 108 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.141.108	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 Miyamukai Hideo, Yagi Ippei, Uchida Satoshi, Takano Masayo, Wakizaka Yoshikazu, Enjoji Takaharu	4. 巻 141
2. 論文標題 Basic Verification of Cancer Cell Separation Characteristics in a Dielectrophoretic Device Using a Microcylindrical Electrodes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines	6. 最初と最後の頁 179 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.141.179	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 Guo Yutong, Yagi Ippei, Uchida Satoshi, Tochikubo Fumiyoshi, Takano Masayo, Wakizaka Yoshikazu, Enjoji Takaharu	4. 巻 104
2. 論文標題 Basic study of dielectric properties of cancer cells by dielectrophoretic velocimetry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Electronics and Communications in Japan	6. 最初と最後の頁 e12318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ecj.12318	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 Miyamakai Hideo, Yagi Ippei, Uchida Satoshi, Takano Masayo, Wakizaka Yoshikazu, Enjoji Takaharu	4. 巻 104
2. 論文標題 Basic verification of cancer cell separation characteristics in a dielectrophoretic device using microcylindrical electrodes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Electronics and Communications in Japan	6. 最初と最後の頁 e12328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ecj.12328	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5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 八木一平, 小池一輝, 内田諭
2. 発表標題 超音波キャビテーションによる軟部組織の柔軟化()キャビテーションの発生
3. 学会等名 第43回静電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木一平, 小池一輝, 内田諭
2. 発表標題 超音波キャビテーションによる軟部組織の柔軟化 - ()コラーゲン単材の機械的变化
3. 学会等名 電子情報通信学会総合大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ippei Yagi, Satoshi Uchida
2. 発表標題 Softening connective tissue using ultrasound cavitation
3. 学会等名 20th Annual International Symposium for Therapeutic Ultrasound (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池一輝, 内田諭, 八木一平
2. 発表標題 超音波キャピテーションによる軟部組織の柔軟化()コラーゲン変性の要素検討
3. 学会等名 電子情報通信学会 超音波研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池一輝, 内田諭, 八木一平
2. 発表標題 線維性組織における熱および牽引の相乗効果の検討
3. 学会等名 2022年電子情報通信学会総合大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 超音波と特定波長の照射による軟部組織コラーゲンの選択的分解方法	発明者 八木一平	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-102278	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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