

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：22604

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18084

研究課題名（和文）超音波による線維化臓器のコラーゲン選択的治療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of collagen selective treatment of fibrotic organs by 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） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：治療デバイスの試作と動物組織による原理検証が完了し、組織レベルでの検証目標が達成されました。これ以降の動物実験の実施は本研究課題の範囲を逸脱しているため、前年度応募により本研究期間を1年間繰り上げして、2023年度より科研費基盤Bにおいて、後続の研究を進めたいと考えています。研究成果および関連研究は、査読付き論文5報、解説記事2報、国際会議2件、国内学会10件を通じて報告されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、電気工学的手法を用いた低侵襲治療を開発し、線維化治療の新しいアプローチを提供しました。これにより、患者の負担を軽減し、治療効果の向上が期待されます。具体的には、超音波によるキャビテーションや加熱・牽引技術で組織の柔軟性を改善し、機能回復を促進します。また、難治性食道狭窄の治療に応用し、治療デバイスの効果を豚の食道組織で確認しました。これにより、患者の生活の質向上や医療費削減が見込まれます。研究成果は広く報告され、国際特許出願も行われており、技術の普及と進展が期待されます。この研究は線維化治療に革新的な進展をもたらし、多くの患者に貢献する可能性があります。

研究成果の概要（英文）：The prototype of the therapeutic device and verification of the principle in animal tissues have been completed, and the goal of verification at the tissue level has been achieved. Since further animal experiments are beyond the scope of this research project, we would like to move up this research period by one year and proceed with subsequent research under Grant-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) Basic B starting in FY2023, based on the previous year's application. Research results have been reported through 5 refereed papers, 2 commentary articles, 2 international conferences, and 10 domestic conferences.

研究分野：生体医工学

キーワード：線維症 コラーゲン線維 超音波 柔軟化

(1) 研究開始当初の背景

線維症は、慢性的な炎症・組織障害・老化に伴いⅠ型コラーゲンなどの膠原線維が異常に蓄積することで、組織が弾性を失い正常な役割を果たせなくなる疾患群である。肺、心臓、肝臓、腎臓、皮膚など重要な臓器で起こり、先進国における死因の45%と関連がある。これまで病態解析により各種の知見が蓄積されているものの、いまだ線維症の発症メカニズムは不明な点が多く残されており、根本的な治療薬は開発されていない。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。

線維症の組織はコラーゲンの異常蓄積とそれらを繋ぐ架橋により弾性を失い、線維症の肺や肝臓は20～100倍ほどの硬さ(ヤング率)になる。加えて、線維芽細胞は組織の硬さに応答して、線維症を促進するポジティブ・フィードバックが働く。従って、コラーゲンとその架橋を排除し、組織の弾性を回復することが線維症治療には重要である。

(2) 研究の目的

本研究は“超音波キャビテーションによりコラーゲン線維を選択的に壊すことで、組織の弾性を回復すること”を目的とした。申請者は体外から超音波を照射する方法により低侵襲・短時間にコラーゲン線維を機械的に切断し、結果的に線維化組織の柔軟性を回復する方法を提案した。これは従来不可能とされた線維症の根本治療に繋がり、膨大な医療費の抑制効果が期待できる治療法となる。

(3) 研究の方法

気泡拡大による低侵襲性の実現

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り膨張と収縮を繰り返し、最後に圧壊を経て衝撃波を発生する現象である。この衝撃波は局所的に10,000気圧以上と大きく、金属材料の破壊応力を超える。結石破砕や腫瘍破壊を目的とした超音波治療器は、この衝撃波を積極的に利用している一方、線維症の臓器で衝撃波を生成すると線維以外も無差別に破壊してしまう。そこで、本研究は気泡が膨張する際に生じる音響放射力によって、組織のミクロな構造を押し広げる力を加える。この際、細胞は柔軟に形を変形するのに対して、組織の支持材としての役割を持つコラーゲン線維へ強い引張応力が働く。

赤外レーザー光によるコラーゲンの選択的加熱

コラーゲンは、体温付近で絶大な機械強度をもつが、わずかに数度の温度上昇でらせん構造が解けてゼラチン化する特性をもつ(図1上部)。この特性を利用することで、コラーゲンの分解とそれに伴う組織の弾性を回復する事ができると考えた。その方法として、近赤外の波長域には水やヘモグロビンの吸収を避けて、コラーゲン特有の吸収波長が存在するため、この波長を持つパルスレーザー光は生体深さ数cmまで届き、組織に分散しているコラーゲンを選択的に加熱することができる(図1下部)。ナノ秒程度の極短いパルス光を用いることで、熱エネルギーが周辺領域に伝わる前に加熱を終了するため、周辺組織に対する熱の影響が極めて少ない。

総合すると図1のように、コラーゲン特異的な加熱により部分的にゼラチン化した領域を作り、音響放射力による引張応力を加えることで、線維やそれらの結合点を切断し、結果的に線維網が緩み、組織の弾性が回復する事を想定した。

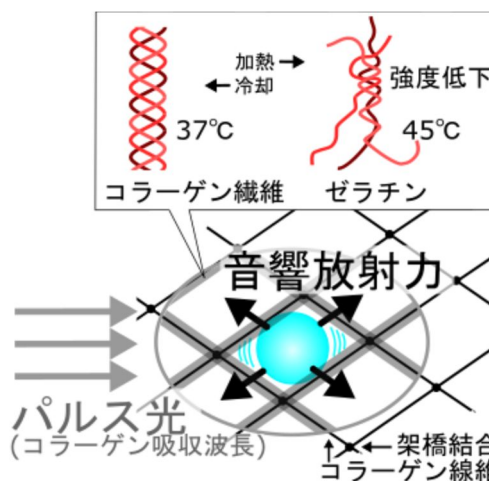


図1. パルス光と気泡膨張による線維破壊

(4) 研究成果

『コラーゲンを温めて加水分解した部分を、超音波の気泡膨張によりミクロに拡張する』ことを試みた。その結果、組織の弾性率は2分の1まで低下し、組織表面を改質する効果を示した。その成果を電気学会誌1報、国際会議1件、国内学会4件として、報告した。

一方、この研究の過程で、『超音波気泡のミクロな拡張ではなく、組織全体を牽引する手法の方が、可動性を妨げる箇所に応力集中するため、より効率的かつシンプルな実験系により組織を拡張できる』という気づきを得た。そして、これを試したところ、線維性組織の弾性率が5分の1まで低下しただけでなく、処置後も元に戻らずした拡張状態が保持されることを突き止めた。この手法を応用することで、線維化により収縮した組織と、その機能が回復する可能性がある。本成果は、英文論文誌2報、国内出願3件(国内)、国際出願1件として報告した。

さらに、市場調査を踏まえ、この新しい手法の対象疾患を良性食道狭窄と定め、原理検証用の

治療デバイスを試作し、ブタの食道組織や線維性組織に対して試験を繰り返した。その結果、従来法と比べて優位に線維性組織が拡張することを示した。

この研究が目指す“線維化臓器に対する治療法の確立”において、組織レベルの原理検証は完了しており、本課題の目標に達したと判断された。また、今後予定する動物実験は、本課題の範囲を逸脱している。そのため、本研究の終了を1年間繰り上げ、他種目への前年度応募を通じて、この先の動物実験に対して審議を受け、科研費申請の採択をもって次のステージに進みたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yagi Ippei, Koike Kazuki, Uchida Satoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Mechanical Changes in Fibrous Tissue Exposed to Non Convergent Ultrasound	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 1482 ~ 1486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tee.23866	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 YAGI Ippei, KOIKE Kazuki, UCHIDA Satoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Synergistic effects of heating and traction during fibrous tissue elongation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 22-00379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jbse.22-00379	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 Yagi Ippei, Koike Kazuki, Kato Eiko, Uchida Satoshi, Kakihana Takaaki, Sunakawa Hironori	4. 巻 na
2. 論文標題 Correlation between Mechanical Properties and Collagen Degeneration in Fibrous Tissue	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/EMBC40787.2023.10341084	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 YAGI Ippei	4. 巻 143
2. 論文標題 超音波治療の技術動向	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of The Institute of Electrical Engineers of Japan	6. 最初と最後の頁 408 ~ 411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejjournal.143.408	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 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 98-99
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 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 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10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 加熱・牽引による線維性組織の柔軟・伸長効果,
3. 学会等名 第54回日本結合組織学会学術大会, 02-2, P37, 2022-6
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木一平, 小池一輝, 内田諭
2. 発表標題 加熱・牽引による線維性組織の柔軟化の検討
3. 学会等名 第 61 回日本生体医工学会大会, 01-2-2-5, 2022-6
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小池一輝, 八木一平, 内田諭
2. 発表標題 808 nm 半導体レーザー加熱による線維性組織の熱変性特性,
3. 学会等名 第 46 回静電気学会全国大会, 8pC-2, 2022-9
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木一平, 小池一輝, 加藤英子, 内田諭, 柿花隆昭, 砂川弘憲
2. 発表標題 線維性組織における機械特性とコラーゲン変性の関係
3. 学会等名 第33回バイオフロンティア講演会, 1C06, 2022-12
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤廉, 加藤英子, 八木一平, 内田諭, 砂川弘憲, 柿花隆昭
2. 発表標題 線維症病変の新規治療技術の検討
3. 学会等名 2023年度静電気学会春期講演会, 2023-3
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小池一輝, 加藤英子, 八木一平, 内田諭
2. 発表標題 局所加熱による線維性組織の機械特性変化
3. 学会等名 2023年度静電気学会春期講演会, 2023-3
4. 発表年 2023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, A-4-3, 2022-3
4. 発表年 2022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 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

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

〔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