

を構築した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kiyokawa H, Kawase T, Oshima H, Maki A, Kobayashi T. Frequency characteristics of contralateral sound suppression of 40-Hz auditory steady-state response. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 269, 791-797, 2012.

Katori Y, Shibata S, Kawase T, Cho BH, Murakami G. Transient appearance of tyrosine hydroxylase immunoreactive cells in the midline epithelial seam of the human fetal secondary palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 49, 414-424, 2012.

Hasegawa J, Kawase T, Hidaka H, Oshima T, Kobayashi T. Surgical treatment for congenital absence of the oval window with facial nerve anomalies. *Auris Nasus Larynx* 39: 249-255, 2012.

Kiyokawa H, Katori Y, Cho KH, Murakami G, Kawase T, Cho BH. Reconsideration of the autonomic cranial ganglia: an immunohistochemical study of mid-term human fetuses. *The Anatomical Record* 295, 141-149, 2012.

Takata Y, Kawase T, Nakato N, Kanno A and Kobayashi T. Auditory neuropathy with absent brainstem responses may show preserved cortical responses. *Clinical Neurophysiology* 123, 985-982, 2012.

Hasegawa J, Kawase T, Hidaka H, Oshima T, Kobayashi T. Petrous bone cholesteatoma removed by trans-superior semicircular canal approach: long-term hearing results in three cases. *Acta otolaryngologica* 132, 896-902, 2012.

Hidaka H, Miyazaki M, Kawase T, Tobayashi T. Traumatic pneumolabyrinth: air location and hearing outcome. *Otology & Neurotology* 33, 123-131, 2012.

Katori Y, Rodríguez-Vázquez JF, Verdugo-López S, Murakami G, Kawase T, Kobayashi T. Initial stage of fetal development of the pharyngotympanic tube cartilage with special reference to muscle attachments to the tube. *Anat Cell Biol*. 45, 185-192, 2012.

Katori Y, Kawase T, Cho KH, Abe H, Rodríguez-Vázquez JF, Murakami G, Abe S. Pre-styloid compartment of the parapharyngeal space: a histological study using late-stage human fetuses. *Surg Radiol Anat*. 34, 909-920, 2012.

Kawase T, Shibata S, Katori Y, Ohtsuka A, Murakami G, Fujimiya M. Elastic fiber-mediated entheses in the human middle ear. *J Anat*. 221, 331-340, 2012.

Ikeda R, Kobayashi T, Kawase T, Oshima T, Sato T. Risk factors for deterioration of bone conduction hearing in cases of labyrinthine fistula caused by middle ear cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 121, 162-167, 2012.

Katori Y, Kawase T, Ho Cho K, Abe H, Rodríguez-Vázquez JF, Murakami G, Fujimiya M. Suprahyoid neck fascial configuration, especially in the posterior compartment of the parapharyngeal space: A histological study using late-stage

human fetuses. *Clin Anat*. 2012. [Epub ahead of print].

Oda K, Kawase T, Yamauchi D, Hidaka H, Kobayashi T. Electrophysiological mapping of the cochlear nucleus with multi-channel bipolar surface microelectrodes. *Eur Arch Otolaryngol*, 2012. [Epub ahead of print].

Ikari Y, Katori Y, Ohtsuka A, Rodríguez-Vázquez JF, Abe H, Kawase T, Murakami G, Abe SI. Fetal development and variations in the cartilages surrounding the human external acoustic meatus. *Ann Anat*. 2012. [Epub ahead of print].

Oda K, Takanashi Y, Katori Y, Fujimiya M, Murakami G, Kawase T. A ganglion cell cluster along the glossopharyngeal nerve near the human palatine tonsil." in its current form for publication. *Acta Oto-Laryngologica*, 2013 Jan 7. [Epub ahead of print].

Katori Y, Kawamoto A, Cho KH, Ishii K, Abe H, Abe S, Rodríguez-Vázquez JF, Murakami G, Kawase T. Transsphenoidal meningocoele: an anatomical study using human fetuses including report of a case. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013. [Epub ahead of print].

### 2. 学会発表

Kawase T, Oda K, Yamauchi D, Hidaka H, Kobayashi T. Electrophysiological mapping of the cochlear nucleus using the multi-channel surface microelectrodes. 18th International Symposium of Tohoku University Global COE Programme Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, 2012.

Hidaka H, Miyazaki M, Kawase T, Tobayashi T, Pneumolabyrinth Associated with Ear Trauma: Gas Bubble Location and Hearing Outcomes. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, 2012.

Oda K, Kawase T, Takata Y, Hidaka H, Kobayashi T. Masking by Lower-level Broadband Noise Observed in Patients with Auditory Neuropathy. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, 2012.

Miyazaki H, Hasegawa J, Takata Y, Oshima T, Hidaka H, Kawase T, Kobayashi T. Petrous Bone Cholesteatoma Removed by Trans-SSCC Approach: Long-term Hearing Results in Three Cases. 9<sup>th</sup> international conference in cholesteatoma and ear surgery, 2012.

Sato M, Kawase T, Sakamoto S, Suzuki Y, Kobayashi T. Visual benefit in bimodal training with highly distorted speech sound. The 13<sup>th</sup> International Multisensory Research Forum, 2012.

Yamazaki M, Oshima H, Nomura K, Oshima T, Kawase T, Kobayashi T. Ototoxic effect of daptomycin applied to the guinea pig middle ear. Inner Ear Biology, 2012.

Oda K, Kawase T, Takata Y, Miyazaki H, Hidaka H, Kobayashi T. Masking effects in patients with auditory neuropathy -possible involvement of suppression mechanism caused by normal outer hair cell function-. 36 th Association for Research in Otolaryngology, 2013

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 出江 紳一

（東北大学大学院医工学研究科リハビリテーション医工学分野・教授）

研究要旨：リハビリテーション医学・医療の分野で求められる医学・工学の連携について、実際の医療機器開発の現場を通して学習し理解を深めた。特に、脳卒中の後遺症である片麻痺の回復を促進するための医療機器を重点テーマとした。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBLセミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

(ア) 症例：50代男性。脳出血による右片麻痺を残した。通常の運動療法によるリハビリテーションでは回復が困難であった。

(イ) 障害評価のプロセス：通常の臨床的な麻痺の評価に加えて、モーションキャプチャを用いた動作解析を行った。

(ウ) 治療：経頭蓋磁気刺激などの非侵襲的な脳刺激を行った。その結果、運動機能の向上がみられた。

(エ) 問題点：非侵襲的脳刺激は、治療機器として承認されていないため、倫理委員会で承認された研究として介入試験が行われている。

D. 考察

神経の再生は困難であり、脳卒中片麻痺を完全に回復させる治療法はない。通常のリハビリテーション訓練では回復困難な場合でも、非侵襲的脳刺激で運動機能を改善させることができる。けれども治療機器として刺激装置が承認されていないため、100万人以上いる片麻痺者に保険診療の枠内で治療を行うことはできない。脳刺激のガイドラインの作成と治療効果・安全性評価を並行して進める筆方がある。

E. 結論

脳卒中後の片麻痺をテーマとしたPBL課題を構築した。

F. 健康危険情報

無し。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takeuchi N, Oouchida Y, Izumi S.  
Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions.  
Neural Plast.2012

Kudo TA, Kanetaka H, Shimizu Y, Abe T, Mori H, Mori K, Suzuki E, Takagi T, Izumi SI.

Induction of neuritogenesis in PC12 cells by a pulsed electromagnetic field via a MEK-ERK1/2 signaling.

Cell Struct Funct. 2013

Takeuchi N, Izumi S.

Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views.

Stroke Res Treat. 2012

Takeuchi N, Izumi S.

Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches.

Neural Plast. 2012

### 2. 著書

#### 3. 学会発表

鈴木雄大、大内田裕、内野すみ江、鈴木栄三郎、会津直樹、唐志明、長井真弓、出江紳一、反復電気刺激が脳卒中後感覚障害に与える影響,第4回日本ニューロリハビリテーション学会 2013年2月17日

阿部玄治、大内田裕、内野すみ江、鈴木栄三郎、会津直樹、唐志明、長井真弓、出江紳一. 脳卒中患者の運動機能回復に対する最適反復経頭蓋磁気刺激の個人差,第42回臨床神経生理学会学術大会 2012年11月8~10日

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者

長谷川英之（東北大学大学院医工学研究科生体超音波医工学分野・准教授）  
金井 浩（東北大学大学院医工学研究科生体超音波医工学分野・教授）

研究要旨：医工連携により医療機器開発を推進するためには、工学と医学の双方が知識と経験を供出して相互に理解し、協力できる体制を構築することが必要である。本研究ではそのための一助として、超音波診断における超音波イメージングの原理の基礎について理解を深めるための実験システムの構築を行った。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解することを目的としているが、本研究では特に、超音波工学を医療機器開発に応用するにあたり、超音波の基礎について理解するための方法の案出を目指す。

B. 研究方法

臨床で使用されている超音波診断装置は、対象部位や視野深度などに応じて超音波の送受信条件を自動的に最適化するため、使用者が超音波送受信条件を意識することはほとんどないと言っても過言ではない。本研究では、超音波送受信条件が超音波断層像の画質、空間分解能に与える影響について理解するため、超音波送受信条件を使用者側で自由に設定可能なシステムの構築を行った。

C. 研究結果

市販の超音波プローブを用いて超音波の送受信を行えるハードウェアを構築した。本システムでは、超音波送信における開口幅、送信波形などを自由に制御することができる。また、受信時にも開口幅を調整できるほか、受信信号に使用者側でビームフォーミング条件を自由に設定できるため、構築された超音波断層像の送信・受信条件を正確に把握することができる。

D. 考察

使用者が設定した条件で超音波の送信が行えること、また、設定した受信開口で超音波エコーを計測できることを確認した。しかし、受信した超音波信号をもとにビームフォーミングを適用して超音波断層像を実時間で提示することが現在では行えないこと、また、構築した超音波断層像の空間分解能やコントラストなどの情報を超音波送受信条件とともに分かり易く提示するためのユーザーインターフェースなどの開発が必要であ

ることが分かった。今後はこれらについて引き続き研究開発を行う。

## E. 結論

超音波工学，特に超音波イメージングの原理の基礎について理解するためのシステムの研究開発を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Hasegawa H and Kanai H. High frame rate echocardiography with reduced side-lobe level, *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Contr*, 2012

Yamaguchi J, Hasegawa H, and Kanai H. Measurement of displacement and strain in biological tissue generated by ultrasound dual acoustic radiation force, *J Med Ultrasonics*, 2012.

Honjo Y, Hasegawa H, and Kanai H. Optimization of correlation kernel size for accurate estimation of myocardial contraction and relaxation, *Jpn J Appl Phys*, 2012.

Ikeshita K, Hasegawa H, and Kanai H. Improvement in accuracy of ultrasonic measurement of transient change in viscoelasticity of radial arterial wall due to flow-mediated dilation by adaptive low-pass filtering, *Jpn J Appl Phys*, 2012.

Ibrahim N, Hasegawa H, and Kanai H. Detection of boundaries of carotid arterial wall by analyzing ultrasonic RF signals, *Jpn J Appl Phys*, 2012.

Shida H, Hasegawa H, and Kanai H. Evaluation of rate of change in thickness of heart wall by measuring time variation, *Jpn J Appl Phys*, 2012.

Kitamura K, Hasegawa H, and Kanai H. Accurate estimation of carotid luminal surface roughness using ultrasonic radio-frequency echo, *Jpn J Appl Phys*, 2012.

### 2. 著書

Kamakura T and Sugimoto N, ed. *Non-linear Acoustics*, American Institute of Physics, New York, 2012 (Hasegawa H, Yamaguchi J, and Kanai H. Ultrasonic actuation of Biological tissues using dual acoustic radiation force for assessment of elastic properties, pp. 251-254).

### 3. 学会発表

Hasegawa H and Kanai H. Suppression of sidelobe in high frame rate echocardiography using diverging beams, *Medicinteknikdagarna* (October 2-3, 2012, Lund, Sweden).

Takahashi H, Hasegawa H, and Kanai H. Automated identification of the heart wall on echocardiogram throughout a cardiac cycle, *Medicinteknikdagarna* (October 2-3, 2012, Lund, Sweden).

Takahashi H, Hasegawa H, and Kanai H. Automated identification of the heart wall in echocardiographic images throughout a cardiac cycle, *SICE Annual Conference 2012* (August 20-23, 2012, Akita).

Nagai Y, Hasegawa H, and Kanai H. Accurate ultrasonic measurement of luminal surface roughness of carotid artery using arterial longitudinal motion, *EUROPEAN MECHANICS SOCIETY (Euromech 534 Colloquium)* (May 29-31 2012).

Hasegawa H and Kanai H. Ultrasound elasticity imaging of the arterial wall, *EUROPEAN MECHANICS SOCIETY (Euromech 534 Colloquium)* (May 29-31 2012).

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 永富 良一  
(東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野・教授)

研究要旨：PBL 講義のテーマとして運動やスポーツに伴う骨格筋の損傷に関わる問題点を取り上げた。骨格筋損傷は不慣れな運動や筋力トレーニングなどにおいて日常的に起こり、筋力トレーニングの効果は損傷後の再生に依存していることが明らかになっている。しかし暑熱環境での運動などには骨格筋損傷に引き続き、損傷組織が原因として推定される急性腎不全や多臓器不全などが起こる横紋筋融解症に至ることがあり、多臓器の損傷につながる骨格筋損傷の早期検出や予防は重要な課題となっている。骨格筋損傷の評価方法、横紋筋融解症の診断について症例にもとづいて問題点を探っていく。

A. 研究目的

運動やスポーツに伴う骨格筋の損傷に関わる問題点を取り上げた。骨格筋損傷は不慣れな運動や筋力トレーニングなどにおいて日常的に起こり、筋力トレーニングの効果は損傷後の再生に依存していることが明らかになっている。しかし暑熱環境での運動などには骨格筋損傷に引き続き、損傷組織が原因として推定される急性腎不全や多臓器不全などが起こる横紋筋融解症に至ることがあり、多臓器の損傷につながる骨格筋損傷の早期検出や予防方法は未だ確立されておらず、重要な課題となっている。骨格筋損傷の評価方法、横紋筋融解症の診断について症例にもとづいて問題点を参加者の間で共有し議論する。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果(例)

(ア) 症例：22 才男性。某企業の初

任者研修時に実施され体力運動能力測定を実施した翌日に全身の筋肉痛および脱力を訴え、近位受診。血尿を認められ入院。

- (イ) 診断のプロセス：想定される病態の候補。絞り込みのための情報収集（鑑別診断：病歴、問診、検査）。骨格筋圧痛の局在の有無、筋出力の評価（徒手筋力検査）、尿検査、血液検査による炎症反応、骨格筋逸脱酵素等の検索。合併症の指標。
- (ウ) 確定診断およびその根拠（情報収集の結果）：血尿、血中 CK の著しい増加、しかし腎機能、血小板数等に異常はなく、合併症を伴わない横紋筋融解症と判断された。
- (エ) 治療：安静保持および輸液を実施。その後 1 週間にわたっ

て検査値の推移を追跡したが、CK 値は減少、腎機能の悪化はみられず、尿所見も改善したため退院となった。

- (オ) 問題点：結果的には入院は必要なかったかもしれないが、血尿が認められた場合、合併症のリスクがあるかどうか、判断する客観的な指標は確立されていない。

#### D. 考察

横紋筋融解症は、多臓器不全を招く重篤な状態に移行する可能性があるが、単に筋肉痛および血中の筋逸脱酵素の増加、尿中ミオグロビンの陽性可を起すにとどり、ほとんど治療的介入を要しない軽症例も多い。本症例は後者に該当するが、生物学的マーカーあるいは MRI 画像などにより、骨格筋損傷の程度や重症化に結びつく早期指標が確立されることが望まれる。

#### E. 結論

横紋筋融解症をテーマとした PBL 課題を構築した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Momma H, Guo H, Cui Y, Otomo A, Chujo M, and Nagatomi R. Longitudinal changes in the relationship between serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors among apparently healthy middle-aged adults. *Int J Cardiol*, 2012.

- (2) Ouchi E, Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Momma H, Guo H, Chujo M, Otomo A, Cui Y, and Nagatomi R. Frequent alcohol drinking is associated with lower prevalence of self-reported common cold: a retrospective study. *BMC Public Health* 12: 987, 2012.
- (3) Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Momma H, Guo H, Cui Y, Otomo A, Chujo M, and Nagatomi R. Low-fat dairy, but not whole-/high-fat dairy, consumption is related with higher serum adiponectin levels in apparently healthy adults. *Eur J Nutr*, 2012.
- (4) Niu K, Hozawa A, Guo H, Ohmori-Matsuda K, Cui Y, Ebihara S, Nakaya N, Kuriyama S, Tsuboya T, Kakizaki M, Ohru T, Arai H, Tsuji I, and Nagatomi R. C-reactive protein (CRP) is a predictor of high medical-care expenditures in a community-based elderly population aged 70 years and over: the Tsurugaya project. *Arch Gerontol Geriatr* 54: e392-397, 2012.

##### 1. 著書

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 山家 智之

（東北大学大学院医工学研究科人工臓器医工学分野・教授）

研究要旨 人工臓器の実験を介した医者と工学研究者の協同の開発研究により、co-educationの実学を具現化すると同時に相互理解を深める。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBLセミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

- (ア) 症例：53 才男性。某企業の健康診断時に実施された心電図で心房細動指摘。胸痛や呼吸苦等の胸部症状はない。レントゲンではCTR 拡大は認めない
- (イ) 精査のため循環器呼吸器病センター循環器科外来受診。
- (ウ) 診断のプロセス：基礎疾患として心房負荷を起こす疾患（僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、心房中隔欠損症）、甲状腺機能亢進症、虚血性心疾患、心筋症、WPW症候群等がある。これらをルールアウトする必要がある
- (エ) 症状。特に症状を認めず、動悸などもない。
- (オ) 確定診断およびその根拠（情報収集の結果）心電図記録上 f 波を認める絶対性不整脈

(カ) 治療：心房細動のような血栓塞栓症を合併しやすい疾患に対しては、適応がある場合には、アブレーション手術や、メイズ手術などの外科的根治手術が試みられ、洞調率を維持できる。しかしながら、アブレーション手術は、高価なカテーテルを使用し、手術時間も長くかかるので、患者の負担が大きい。

D. 考察

東北大学では、心房表面の冷却による新たな治療を提案し、特許を申請している。この発明には医師、エンジニアの共同作業によってなされたものである。開発目標は「胸腔鏡で装着可能で、発作時に患者が自分で治療できる頻脈発作停止装置」であり、そのために、胸腔鏡挿入システムと、埋め込み型の発作フォーカス電子冷却装置と、患者が自分自身で体外から治療する経皮エネルギー伝送システム開発を行い、動物実験で、その効果を確認し、埋め込み型システムとしての基本性能と安定性、生体毒性試験を行う。最終的には、健康な山羊を用いたフィービリティスタディを行い、臨床前試験を施行して、臨床応用ができる前段階のデータを整えるところまでを目標に置く。

高齢者では心房細動などの頻脈性不整脈の有病率は高く、脳梗塞を合併すると、生命予後はもちろん、罹患後のQOLにも重大な影響をもたらす。

心房細動には、理学療法、薬剤加療、電氣的除細動、カテーテルアブレーションによる治療、及び、開胸手術による治療などが治療のほう方法論の選択肢として試みられるが、残念ながらいずれも奏功せず、心房細動が慢性化

扱肢として試みられるが、残念ながらいずれも奏功せず、心房細動が慢性化する場合も多い。

我々は患者が自分で心房細動の治療を行うことができる電子冷却素子と経皮エネルギー伝送システムを組み合わせた「患者が服の上からでも治療できる頻脈発作治療装置」を發明し、特許を申請し、動物実験にて治療効果を確認しつつある(2006141993)。

本研究では、発作性心房細動や、上室性頻脈発作、そして心室性頻拍などの頻脈性発作に対する新しい治療法の選択肢としての埋め込み型デバイス開発を行い、動物実験でこの効果を確認し、各疾患群における効果を確認した後、慢性耐久性試験を行い、企業化産業化を目指す。

高齢化と同時に世界中で罹患者が増えつつある心房細動のような頻脈発作を患者が自分でコントロールできれば、釈迦愛復帰にも直結し医学的だけでなく社会的にも大きな意義がある。同時に、知的財産権も積極的に申請を行い、海外への知的財産による貿易収支の貢献も視野に置く。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yambe T, et al., New implantable therapeutic device for the control of an atrial fibrillation attack using the Peltier element. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.2012 Aug;2012:5741-4.
- 2) Kashiwa K, Yambe T, et al., Survey of blood pump diaphragm damage in the NIPRO-ventricular assist device. J Artif Organs. 2012 Dec;15(4):341-6.
- 3) Yambe T, et al., Medical responses following the Sendai quake (East Japan earthquake, march 11, 2011). Artif Organs. 2012 Aug;36(8):760-3.
- 4) Okamoto E, Miura H, Shiraiishi Y, Yambe T, et al., A new transcutaneous bidirectional communication for monitoring implanted artificial heart using the human body as a conductive medium. Artif Organs. 2012 Oct;36(10):852-8.
- 5) Takayama S, Yambe T, et al., Development and clinical application of a precise temperature-control

device as an alternate for conventional moxibustion therapy. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:426829.

- 6) Soska V, Yambe T. et al., Cardio-ankle vascular index in heterozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb.2012;19(5):453-61.
- 7) Yamashina Y, Yambe T. et al., Reentrant ventricular outflow tract tachycardia arising from focal scar detected by delayed enhancement magnetic resonance imaging. Pacing Clin Electrophysiol. 2012 Dec;35(12):e349-52.
- 8) Kashiwa K, Yambe T, et al., Left heart bypass support with the Rotaflow Centrifugal Pump® as a bridge to decision and recovery in an adult. J Artif Organs. 2012 Jun;15(2):207-10.
- 9) 柏 公一, 山家 智之, 他, 振動センサーを用いた検知装置で空気駆動式、体外設置型補助人工心臓の駆動状態をモニタリングする新たな方法, 体外循環技術(0912-2664)39巻4号 Page415-421(2012.12)
- 10) 鈴木 一郎, 山家 智之, 他, 起震装置を用いたハードシエル静脈リザーバー気泡発生の検討, 体外循環技術(0912-2664)39巻2号 Page153-158(2012.06)
- 11) 山家 智之, 他, 【自律神経による調節とその破綻】自律神経の破綻と心不全 遠心ポンプ式の全置換型人工心臓の自律神経による制御(解説/特集) 医学のあゆみ(0039-2359)243巻5号 Page485-493(2012.11)
- 12) 住吉 剛忠, 山家 智之, 心房細動に対する心房局所冷却効果の検討(原著論文), ライフサポート(1341-9455)24巻2号 Page86-89(2012.08)
- 13.) 鈴木 一郎, 山家智之, 他, 血行力学的機能に関する新規設計の小児肺動脈弁のbulging sinusの影響の医工学的分析(Engineering analysis of the effects of bulging sinus in a newly designed paediatric pulmonary heart valve on hemodynamic function)(解説)人工臓器(0300-0818)41巻1号 Page59-61(2012.06)
- 14) 松尾 諭志, 山家 智之, 他, 低圧系拍動流循環でのエネルギー損失低減のためのBulging sinusの意義(解説), 人工臓器(0300-0818)41巻1号 Page55-56(2012.06)

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 阿部 高明

（東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野・職名：教授）

研究要旨：腎不全を期す疾患の中でも短期間に著明な高血圧と臓器障害を来す悪性高血圧の診断と治療について学習することで医療技術者に診断と治療のスキルを共有した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

研究結果

(ア) 症例：66 才男性。視力障害があり眼科を受診し眼底の異常と高血圧(210/70mmHg)があり紹介受診となる。

(イ) 診断のプロセス：鑑別診断として悪性高血圧症、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、DIC、血管炎症候群が想定された身体的には激しい頭痛、視力障害、乏尿、浮腫、呼吸困難を訴えた。

(ウ) 確定診断およびその根拠（情報収集の結果）検査所見では心不全所見として胸部 X 線での心拡大、肺うっ血、心電

図上で左室肥大、眼底所見で出血、白斑、乳頭浮腫がみられた。尿所見は血尿を伴って尿蛋白顕著であった。腎機能障害も認めた。

(ア) 治療：血圧の早急なコントロールが必要となるあまり急激に拡張期血圧を 100mmHg 以下に下げると一過性の腎機能増悪がみられる報告もあり注意深く ACE 阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬を用い降圧と腎保護を行った。

(イ) 問題点：生活環境変化と急激な体重増加に伴い増悪した高血圧と糖尿病による悪性高血圧症とネフローゼ症候群、うっ血性心不全の合併症例であった。薬物療法とともに生活・食事指導の継続が重要と考えられた。

C. 考察

ACE阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬が無い時代には悪性高血圧を放置すれば腎不全、心不全、高血圧性脳症などによりそのほとんどは死亡していた。特に腎不全を呈するもの

圧性脳症などによりそのほとんどは死亡していた。特に腎不全を呈するものの予後は悪いがACE阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬等の降圧療法の進歩腎不全の対処を含めた全身管理技術の向上によって急性期の死亡率は劇的に減少した。しかし長期的な管理が再発予防に不可欠である。

#### D. 結論

悪性高血圧をテーマとした PBL 課題を構築した。

#### E. 健康危険情報

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Daisuke Saigusa D., Takahashi M., Kanemitsu Y., Ishida A., Abe T., Yamakuni T., Suzuki N. and Yoshihisa Tomioka Y. Determination of asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine in biological samples of mice using LC/MS/MS. *Am. J. Analytic Chem.* in press.

##### 2. 著書

#### 3. 学会発表

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

特願2012-081581

発明者：阿部高明、中島元夫、高橋究

発明の名称：エリスロポエチン産生促進剤

特願2012-120082

発明者：阿部高明

発明の名称：LST-1及び／又はLST-2によって輸送される化合物

特願2012-258027

発明者：阿部高明

発明の名称：エリスロポエチン産生を促す化合物群

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 大隅 典子  
(東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野・教授)

研究要旨：医工連携の実現に向けて、医師および医工学技術者が、医療診断薬・機器開発のために応用すべき分子細胞生物学の基本を習得させ、これを、医療診断薬・機器の開発等に応用するための基礎とするために、相互にその知識と経験を供出して協力する体制を築くための教育方法を検討した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること目的としているが、特に本分担研究では、ライフサイエンスの基本である分子細胞生物学を医療診断薬・機器等の開発に応用するにあたり、高度に多様化・深化した分子細胞生物学の基本を理解させる方法の案出をめざす。

B. 研究方法

PBLセミナーのテーマを構築した。具体的には、一般の臨床医が高度に多様化・深化した分子細胞生物学を理解するためのプログラムの開発方法について検討した。

C. 研究結果

(ア) 現代生物学の位置づけを、生態学および遺伝学との関係において検討し、その教育方

法を検討した。

(イ) 分子細胞生物学の中心的テーマとして、細胞の構築、遺伝のしくみ、遺伝子発現のしくみ、シグナル伝達、細胞内輸送などの教育方法を検討した。

(ウ) 医療 診断薬・機器等の開発に資するため、最近のトピックとしてiPS細胞の利用などについて取り上げた。

D. 考察

遺伝や遺伝子発現についての理解に関して、目に見えないレベルのものであるために困難が大きいことがわかった。

E. 結論

ライフサイエンスの基本である分子細胞生物学を社会人再教育として扱う場合の教育法確立に関する示唆が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsunekawa, Y., Britto, J.M., Takahashi,

- M., Polleux, F., Tan, S-S. and Osumi, N.: Cyclin D2 in the basal process of neural progenitors is linked to non-equivalent cell fates. *EMBO J*, 31(8), 1879-1892, 2012. (Chosen as "Have you seen?" article)
- 2) Matsumata, M., Sakayori, N., Maekawa, M., Owada, Y., Yoshikawa, T. and Osumi, N.: The Effects of Fabp7 and Fabp5 on Postnatal Hippocampal Neurogenesis in the Mouse. *Stem Cells*. 30(7), 1532-1543, 2012.
- 3) Sakayori, N., Kikkawa, T. and Osumi, N.: Reduced Proliferation and Excess Astrogenesis of *Pax6* Heterozygous Neural Stem/Progenitor Cells. *Neurosci Res.* 74(2), 116-121, 2012.
- 4) Yamanishi, E., Takahashi, M., Saga, Y. and Osumi, N.: Penetration and differentiation of cephalic neural crest-derived cells in the developing mouse telencephalon. *Dev Growth Differ.* 54(9), 785-800, 2012.
- 5) Suzuki, J., Yoshizaki, K., Kobayashi, T., Osumi, N.: Neural Crest-derived Horizontal Basal Cells as Tissue Stem Cells in the Adult Olfactory Epithelium. *Neurosci Res.* 2012. (In press)
- 6) Tsunekawa, T. and Osumi, N.: How to keep proliferative neural stem/progenitor cells: A critical role of asymmetric inheritance of Cyclin D2. *Cell Cycle*. 11(19), 3550-3554, 2012.

## 2. 著書

- 1) 大隅典子: 「心の病」の齧歯類モデルにチャレンジする 実験医学 (増刊) 30(2), 65-71, 2012.
- 2) 大隅典子: なぜ日本人女性PIには子どもが少ないのか? ~生物学的・文化的考察~ 細胞工学 31(5), 600-602, 2012.
- 3) 吉川貴子、大隅典子: 第2部 キーワード解説 神経①神経新生. イラストで徹底理解するシグナル伝達キーワード事典 (山本 雅,

仙波憲太郎, 山梨裕司編) 羊土社 258-265, 2012.

## 3. 学会発表

- 東北大学 第2期 REDEEM 「医療工学技術者創成のための再教育システム」『平成24年度第1回出張講義』(会場: 学術総合センター (東京))
- ・生物学(1)(2), 分子細胞生物学(1)(2) 平成24年4月21日開催
  - ・分子細胞生物学(3)(4) 平成24年6月9日開催
- 『平成24年度第1回集中講義』(会場: 東北大学青葉山キャンパス)
- ・生物学(1)(2), 分子細胞生物学(1)(2) 平成24年7月30日開催
  - ・分子細胞生物学(3)(4) 平成24年7月31日開催
- 生体医工学フォーラム 2012 福島震災復興支援のための医工学フォーラム in Aizu (会場: 會津稽古堂 (会津若松市生涯学習総合センター) 多目的ホール)
- ・演題: 「基礎医学としての生体医工学研究教育の現状について」 平成24年5月14日開催

※学会発表 他15件

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

- ・申請者: 大隅典子
- ・発明の名称: 「(仮) 蝸牛におけるアンチエイジングモデル動物の発明」
- ・発明届出日: 2012年8月8日

### 2. 実用新案登録

特になし。

### 3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 西條 芳文  
(東北大学大学院医工学研究科医用イメージング分野・教授)

研究要旨：肺がん手術後の外来経過観察中に発症した心筋梗塞の症例について、エンジニアに診断の手順、各種診断方法、治療方針を教示するとともに、現状の医学的・社会的問題点について討議することで、医療現場における課題を解決に結びつけていく方法について考察した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBLセミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

- (ア) 症例:78歳 男性 元会社員。  
某年10月、肺がん手術。退院後、自覚症状なく外来経過観察中、翌年3月某日、咳嗽があったが発熱がなかったため自宅で我慢していた。症状出現1週間後に外来予約日だったため受診。
- (イ) 診断のプロセス：まず外来にて医師が行う理学的所見の取り方を解説した。体温 36.7℃、血圧 126/74 mmHg、脈拍：整、92/分、聴診：左心

尖部に Levine 3/6 の収縮期雑音、右湿性ラ音を聴取。ここで、理学的所見が医師の主観に基づく部分が多いことから、どのように客観的に記録するか、どのような医療機器を開発すれば診断に近づくかについて考察させた。

次いで胸部 X 線写真を提示し、肺がん手術後の肺の変化、心不全に伴う胸水の貯留について正常画像と比較しつつ確認した。ここでは X 線写真の自動診断機能について考察させた。

また、採血結果を示し、CPK の軽度上昇はあるが Troponin T は正常値であり、BNP が上昇していることから、想定される病態として、心筋梗塞は急性期ではなく、現時点では心不全が考えられることを示した。

さらに心電図所見を示し、前年10月には正常であったものが、今回の受診時にはⅡ、Ⅲ、aVF で異常 Q 波が形成

されており右冠動脈領域の心筋梗塞が疑われることを示した。

心エコー検査では、右冠動脈領域に相当する左室後壁の収縮性が低下していることが示された。この際に、僧帽弁後尖の逸脱と強い僧帽弁逆流が認められ、心不全の原因となっていることも提示した。

(ウ) 確定診断として、僧帽弁閉鎖不全症があるところに、心筋梗塞が合併したが、急性期を過ぎていたため、緊急の心臓カテーテル検査は行わず、心不全コントロール後に、カテーテル検査を行い、右冠動脈の完全閉塞を認めて確定診断とした。

(エ) 治療：心不全のコントロールとしては利尿剤および血管拡張薬の投与を行い、右冠動脈に対しては、冠動脈インターベンション治療を行った。僧帽弁閉鎖不全症については、僧帽弁形成術を施行すべきところであるが、肺がんの手術後でもあり、全身状態と心不全症状をみながら今後の治療方針を立てていくことにした。

(オ) 問題点：呼吸器疾患と循環器疾患は症状では区別がつかないこともあり、特に患者自身が判断することは難しい。本症例は心筋梗塞の症状が

激烈ではなく、急性期を脱して外来を受診したために、通常の治療経過とはやや異なる臨床経過となった。

#### D. 考察

急性心筋梗塞に対する診断・治療指針はほぼ確立しており、地方においてもほぼ救命可能な疾患になっている。しかし、本症例のように急性期を脱した場合や原疾患がある場合には、治療指針は単純ではない。また、大病院への通院体制も確立されることが望まれる。

#### E. 結論

肺がんの経過観察中に発症した心筋梗塞をテーマとした PBL 課題を構築した。

F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kojima T, Kameyama T, Nakajima H, Khmyrova E, Kurokawa T, Saijo Y. Evaluation of vortex flow in left ventricle by echo-dynamography and phase contrast magnetic resonance angiography. *Conf Proc 34th IEEE Eng Med Biol Soc.* 2676-9, 2012.

##### 2. 著書 なし

##### 3. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得 なし

##### 2. 実用新案登録 なし

##### 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 小玉 哲也  
(東北大学大学院医工学研究科分子デリバリーシステム分野・教授)

研究要旨：

ヒトと同等の大きさを有するリンパ節腫脹マウスを用いたリンパ管経路によるリンパ節転移マウスモデルの開発を目的とする。

A. 研究目的

腫瘍細胞のリンパ節転移は、ヒトのがんに共通した初期症状であり、リンパ管は転移の重要な経路である。リンパ節転移は、ほとんどの癌腫の重篤な予後因子と考えられるが、これまで転移モデルを時間的・空間的に制御した実験用動物モデルの開発は報告されていない。本研究ではヒトのリンパ節と同等の大きさを有するリンパ節腫脹マウスを用いて、リンパ管を介したリンパ節転移モデルを報告する。このマウスモデルは転移の動的な進展を非侵襲的に評価することができる新しい臨床用診断装置の開発に極めて有効である。研究には生後 3-4 ヶ月で全身性リンパ節腫脹を来たす MRL/MpJ-*lpr/lpr* (MRL/*lpr*) を使用した。腋窩リンパ節および腸骨下リンパ節は直径 6-12mm であった。腸骨下リンパ節にルシフェラーゼ発現性腫瘍細胞(KM/Luc-GFP)を接種し、腋窩リンパ節への転移を生体発光イメージング装置ならびに 3 次元造影高周波超音波イメージング法で評価した。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

- (ア) 腸骨下リンパ節から腋窩リンパ節への転移ルートをはっきりさせるために腸骨下リンパ節に ICG を注射し、その流れを生体発光イメージング装置ならびに近赤外線カメラで観察した。ICG は表在性リンパ管を 0.26-2.09 mm/s 速度で流れ、腋窩リンパ節に集積する。リンパ管の流れは ICG の注射速度には依存しないことが示された。
- (イ) 腸骨下リンパ節の輸入リンパ管から腋窩リンパ節への転移有無をはっきりさせるために蛍光色素を腸骨下リンパ節に注射し、その流れを高速度ビデオカメラで観察した。静脈から 200 $\mu$ m 離れて平行に走行するリンパ管に蛍光色素が流れていることが明らかにされた。
- (ウ) リンパ管を介した転移ルートであることを実証するために墨汁を腸骨下リンパ節に注射し、その後、リンパ管を

HE 染色で観察した。墨汁は腸骨下リンパ節と腋窩リンパ節を結ぶ輸入リンパ管を流れることを明らかにした。

- (エ) 生体発光イメージング装置では、腋窩リンパ節への変位は 3-9 日目に確認できるが、他の臓器には腫瘍移植後 14 日目まで観察されなかった。HE 観察では、腋窩リンパ節の辺縁洞に腫瘍細胞が確認された。
- (オ) 全身への転移を確認するために腫瘍移植後 14 日目に他の臓器を摘出して、各臓器のフェラーゼ活性を調べた。転移は主に内側腋窩リンパ節に転移し、わずかに、肝臓あるいは肺に転移する。
- (カ) 腸骨下リンパ節から内側リンパ節に転移する転移因子として注射される細胞の数、注射時間、腸骨下リンパ節の大きさが考えられる。これらの因子と転移率を調べると転移率は細胞数に比例し、腸骨下リンパ節の大きさ、および注射速度に反比例することが明らかになった。
- (キ) 内側腋窩リンパ節への転移進行を 3 次元造影高周波超音波イメージング法で評価した。腋窩リンパ節の血管体積、血管密度は転移進行とともに増加し、転移の評価に血管体積、血管密度が重要な因子になることを明らかにした。

## D. 考察

本研究では、リンパ節へのがん転移の評価に有効な転移マウスモデルを開発した。このモデルはリンパ節転移を定量的に評価するための機器開発に極めて有効である。現在、短軸が 10mm より大きい場合には CT および MRI でリンパ節転移を認識できるが、大きさを基準にする転移診断はしばしば誤診を引き起す。例えば、正常であるが大きさが 10mm を超える場合、あるいはリンパ節が炎症によって肥大する場合には判断することは難しい。本研究では 3 次元造影高周波超音波イメージング法により、血管体積、血管密度がリンパ節転移の診断に重要な因子になることが示された。本研究モデルを使用し、血管体積や血管密度を十分に評価できるような画像診断機器・手法が開発できれば、リンパ節転移の早期診断が可能になるものと考えられる。

## 結論

リンパ節転移モデルの開発をテーマとした PBL 課題を構築した。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

L. Li, S. Mori, M. Sakamoto, S. Takahashi, T. Kodama. Mouse Model of Lymph Node Metastasis via Afferent Lymphatic Vessels for Development of Imaging Modalities. 2013. PloS ONE; 8(2): e55797

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 小野 栄夫（東北大学大学院医学系研究科病理形態学分野・教授）

研究要旨：医工連携を推進するために、工学技術者に病理学実習教育 PBL を実施した。

A. 研究目的

病理医と医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

(ア) 症例：10 才男性。学校検診時に高度蛋白尿を指摘され、近医を受診した。

(イ) 診断のプロセス：診察のポイント。想定される鑑別診断。絞り込みのための情報収集（鑑別診断：病歴、問診、検査、病理所見）

(ウ) 確定診断およびその根拠（情報収集の結果）

(エ) 治療：対症療法として低たんぱく食。血圧管理。安静

(オ) 問題点：腎障害、高血圧性脳症などの合併症

D. 考察

急性糸球体腎炎は小児咽頭炎後に起こる腎障害である。Aβ溶血連鎖球菌感染が引き金となり、菌体への免疫応答により免疫複合体性糸球体腎炎を招来する。特別の治療法はなく、対症療法に限られる。高血圧や腎不全症状が強い症例では脳症や尿毒症への対処が重要となる。

安静臥床と保温：病初期には安静臥床・保温につとめ、腎機能の回復を待って 1~2 ヶ月で離床。その後徐々に普通の生活に戻し、約 1 年間医師の監視下におくように務める。

E. 結論

他にも小児に見られる疾患について PBL セミナーを構築した。

PBL により自主性の涵養と知識の深耕が達成されたと思う（評価までは実施できなかった）。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shirai T, Fujii H, Ono M, Nakamura

Watanabe R, Tajima Y, Takasawa N, Ishii T, Harigae H. A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012 Jul 2;14(4):R157.

2. 著書

なし

3. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

医工連携のための医療・工学技術者 Co-education 事業の構築と実践

研究分担者 田中 徹

（東北大学大学院医工学研究科医用ナノシステム学研究分野・教授）

研究要旨：網膜色素変性症、加齢黄斑変性に対する工学的治療法として人工網膜の研究を行っている。今年度は、小型かつ高解像度の人工網膜を作製する基盤技術の開発に成功した。

A. 研究目的

医師および医療技術者とエンジニアが実習および課題解決型(PBL)セミナーにおいて協働して作業、討論を行うことにより、それぞれの立場で医療現場における課題をどのように考えて解決に結びつけていくかを相互に理解すること。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

厚生労働省が指定する難治性疾患である網膜色素変性症、加齢黄斑変性では、網膜細胞中に存在して光を電気信号に変換する役割を持つ視細胞が変性し、徐々に視力を失う。そのため光電変換素子を用いて光を電気信号に変換し、残存する網膜細胞を刺激電極で電気刺激することにより視覚を再生する人工網膜の研究を行っている。眼球内に人工網膜を埋め込むため、装置の大きさに制約が存在する。本研究では3次元積層技術を用いた人工網膜によって、大きさと解像度のトレードオフを解決している。

D. 考察

3次元積層技術によって、光電変換素子と刺激電流生成回路を積層する。今年度は小型かつ高解像度の人工網膜を作製する基盤技術の開発に成功した。埋め込み用の試作品を早急に完成し、動物実験で効果実証することが望まれる。

E. 結論

人工網膜をテーマとした PBL 課題を構築した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Kang-Wook Lee, Yoshinobu Watanabe, Chikashi Kigure, Takafumi Fukushima, Mitsumasa Koyanagi and Tetsu Tanaka, Pillar-shaped stimulus electrode array for high-efficiency stimulation of fully implantable epiretinal prosthesis, JOURNAL of Micromechanics and Microengineering, Vol.22, No.8