

設問3. 今後のカリキュラム開発にあたって、お伺いします。

3.1 今後のカリキュラムで扱って欲しい科目や内容があれば、教えてください。(複数回答可)

<講義>

基礎生物系

- ・発生・再生、RNAi、脳科学
- ・再生医学、iPS、ES、幹細胞、分化、誘導
- ・進化論

基礎医学系

- ・再生医療

臨床医学系

- ・てんかんの脳波の80hzデータの匿名化されたものを正常者とてんかん患者を比較が出来る元データが欲しい。
- ・病態の解説
- ・白血病
- ・PBLの診療科を増やしてほしい。
- ・再生医療、高齢者医療
- ・ドラッグデリバリー、PBL(脳血管疾患)

社会医学系

- ・東北大医学部キャンパスで行っている医学統計学の勉強会動画を、REDEEMのOBも視聴できるようにしてもらえるといい。
- ・混合診療、医薬品の適正使用に関する問題と解決。

医工学系

- ・骨関連の技術分野
- ・再生医療

その他

- ・知的財産、海外の医療情勢
- ・医工の連携での成功例などを聞いてみたいです。
- ・(医療)統計学、臨床研究、治験のシステム
- ・医工学・再生医療における知財戦略(マネジメント)
- ・レギュラトリーサイエンス

<実習>

基礎生物系

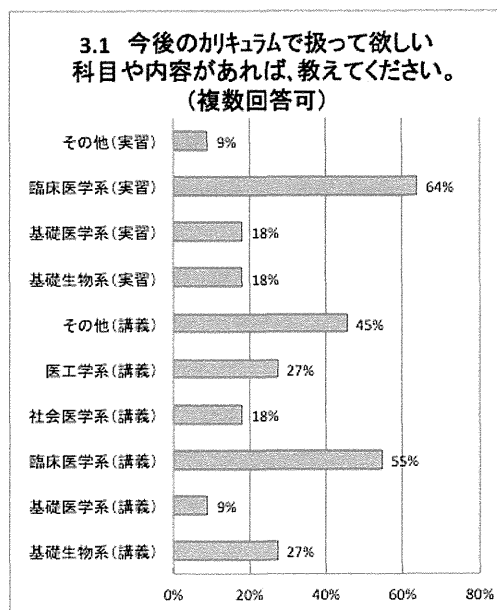
- ・発生、再生の実験
- ・iPS、ES、幹細胞に関する技術。RNA干渉技術、エピジェネティクス関連技術。

基礎医学系

- ・再生医療関連技術、高齢者医療

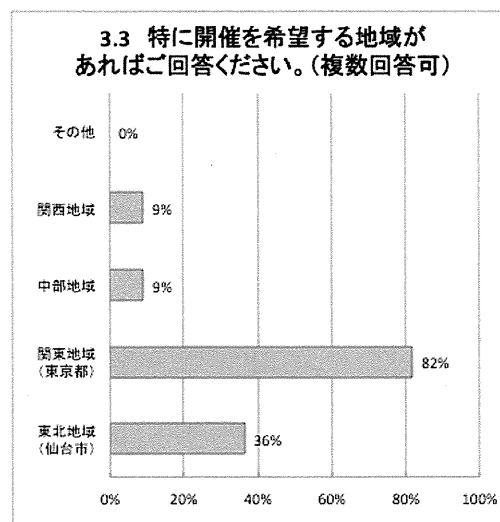
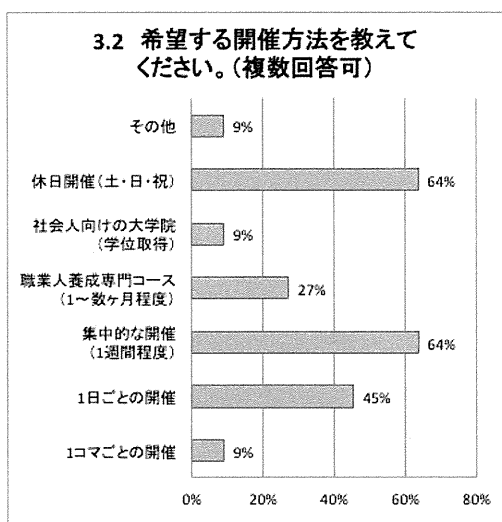
臨床医学系

- ・生体組織診断、MRI、CT、診断
- ・手術ビデオによる解説(可能であれば実際に見学)
- ・エコー診断
- ・フローサイトメトリー
- ・手術室見学
- ・再生医療関連技術、高齢者医療
- ・ドラッグデリバリー、カテーテル手術、CT・MRI撮影



□ その他

- ・医工学、再生医療における特許明細書の書き方。



3.4 今後のカリキュラムについて、ご希望やご提案等があればお聞かせ下さい。

- ・シスメックスなど、臨床検査機器会社の人にも声を掛けて参加してもらえるとよりいいかと思えます。
- ・時折、先生方(臨床医の方を含む)とフリーディスカッションする場があると嬉しいです。お忙しいので難しいと思いますが…
- ・大変充実した内容でした。もっとも良かったと感じたことは、先に書いた通り、先生方との心理的距離が近くなったように(勝手ながら)思えるようになったことと、さらに勉強が必要だと思った。(例えば、手術器械の名称や、主な病名、手術方法など)ありがとうございました。
- ・知財マネジメント(医工学に関わる方向けの)、レギュラトリーサイエンス(医工学に関わる方向けの)もカリキュラムに取り入れて頂けましたら、参加者が、自所属組織において、参加するための理由として主張しやすくなると思います。
- ・PBLを出張講義に取り入れて頂きたい。

Ⅱ. 分担研究報告

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 佐藤 正明（東北大学学際科学フロンティア研究所・所長・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脳動脈瘤の発生機構の解明をめざし、培養血管内皮細胞に血行動態を模擬した流れを負荷する新しい装置を開発し、PBL セミナーの課題を構築した。実験装置は、これまでに報告が無い新しい発想に基づくものであり、脳動脈瘤の発生に流れのせん断応力の空間的勾配が寄与する可能性があることを示唆した。

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。培養内皮細胞に空間的せん断応力勾配を一定にして負荷をかける装置を新たに開発し、脳動脈瘤の発生機構に関して検討した。

C. 研究結果

(ア) 実験試料：ヒト臍帯静脈由来の培養血管内皮細胞を使用した。

(イ) 流れ負荷実験：新たに開発したフローチャンバーは、培養液の流路高さが区間によって徐々に変化し、せん断応力の空間的勾配が一定値をとるように設計された。培養用ディッシュに播種した内皮細胞にフローチャンバーをセットし、流れ負荷実験を実施した。比較のため、負荷するせん断応力が一定となる平行平板型フローチ

ャンバーを用いた実験も併せて実施した。

(ウ) 計測項目：細胞の応答を計測するため、アクチンフィラメント、パキシリン、核、VE-カドヘリンを蛍光染色し、観察した。

(エ) 観察結果：せん断応力の空間的勾配を与えた場合には、内皮細胞は伸長・配向の応答を見せず、かつ細胞周囲のアクチンフィラメントの発達も弱かった。また、細胞が細胞外基質と接着する際の基点となる焦点接着斑に存在するパキシリンは、一定のせん断応力負荷条件では、細胞の上流と下流部位に発現した。一方、空間的勾配を与えた場合には、細胞周囲と内部にほぼ均等に分布した。

D. 考察

脳動脈瘤の好発部位では血液の流れが速く、高いせん断応力が内皮細胞に負荷するとともに空間的な分布に偏りが見られ、大きな空間的勾配を有していることが報告されている。本研究の結果、せん断応力の空間的勾配が存在する場合には、焦点接着斑の構成タンパク質の1つであるパキシリンが細胞内でほぼ均一に分布し、アクチ

ンフィラメントの発達も弱かった。これらのことから、脳動脈瘤の好発部位では、血液の特徴的な流れにより、内皮細胞の応答が弱く、形態変化が起こりにくい状態にある。したがって細胞間の結合が弱く、血液内のコレステロールなどの物質透過性が亢進して血管壁に異常が生じて、瘤形成に至る可能性が示唆された。

E. 結論

脳動脈瘤の形成と血行動態の関係をテーマとしたPBL課題を構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. S. Matsui, M. Sato and S. Deguchi: High extensibility of stress fibers revealed by in vitro micromanipulation with fluorescence imaging. *Biochem Biophys Res Commun* **434**, 444-448, 2013.
- 2) L. Yuan, N. Sakamoto, G-B. Song and M. Sato: High-level shear stress stimulates endothelial differentiation and VEGF secretion by human mesenchymal stem cells. *Cell Mol Bioeng* **6**, 220-229, 2013.
- 3) T. Banjo, J. Grajcarek, D. Yoshino, H. Osada, K.Y. Miyasaka, Y.S. Kida, Y. Ueki, K. Nagayama, K. Kawakami, T. Matsumoto, M. Sato and T. Ogura: Haemodynamically-dependent valvulogenesis of zebrafish heart is mediated by flow-dependent expression of miR-21. *Nature Commun* 10 June, 1-11, 2013.
- 4) D. Yoshino, N. Sakamoto, K. Takahashi, E. Inoue and M. Sato: Development of novel flow chamber to study endothelial cell morphology: Effects of shear flow with uniform spatial gradient on distribution of focal adhesion. *J Biomech Sci Eng* **8**, 233-243, 2013.
- 5) L. Yuan, N. Sakamoto, G-B. Song and M. Sato: Low-level shear stress induces human mesenchymal stem cell migration

through the SDF-1/CXCR4 Axis via MAPK signaling pathways. *Stem Cells Devel* **22**, 2384-2393, 2013.

- 6) A. C. Saito, T. S. Matsui, M. Sato and S. Deguchi: Aligning cells in arbitrary directions on a membrane sheet using locally formed microwrinkles. *Biotech Lett* **36**, 391-396, 2014.

外 7 編

2. 著書

- 1) 佐藤正明 (著者分担): 生物学辞典 (第5版)、岩波書店、2013.
- 2) 佐藤正明 (著者分担): 「バイオメカニクス最前線」、日本機械学会編、共立出版、2013.

3. 学会発表

- 1) 出口真次、松井翼、齋藤明、佐藤正明: 細胞のマクロ形態とナノ構造の力学的制御. 日本バイオレオロジー学会, 2013.
- 2) 藤原佐知子、増子寿弥、近藤洋志、安彦日和、佐藤正明、大橋一正、水野健作: 細胞の力覚応答に関わる Rho-GEF として同定した Solo の機能解析. 第36回日本分子生物学会, 2013.
- 3) 松井翼、佐藤正明、出口真次: ストレスファイバーの構造と機能の理解を目指した成分解析. バイオエンジニアリング講演会, 2014.
- 4) Wenjing Huang, Tsubasa S. Matsui, Masaaki Sato, Shinji Deguchi: On the force-dependent directional disassembly of stress fibers. バイオエンジニアリング講演会, 2014.
- 5) 大橋一正、安彦日和、藤原佐知子、増子寿弥、坂元尚哉、佐藤正明、水野健作: メカニカルストレスによるアクチン骨格再構築における Rho-GEF の機能解析. バイオエンジニアリング講演会, 2014.

外 3 編

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 梅村 晋一郎
(東北大学大学院医工学研究科波動応用ナノ医工学分野・教授)

研究要旨：医工学者が、医師グループとチームを組み、課題解決型テーマについて活動を行った。強力集束超音波（HIFU）による TRAP (twin reversed arterial perfusion) sequence の非観血的子宮内治療を課題とした。超音波強度 4.6kW/cm^2 にて無心体児の体内臍帯血管流入部位の血流遮断に成功した。この活動を通じて、医療現場における課題をどのように捉えて工学技術を応用展開し、解決に結びつけていくかについて理解を深めることができた。

A. 研究目的

医工学者が、医工学に造詣の深い医師グループや医療技術者／エンジニアとチームを組み、課題解決型テーマについて協働して作業／討論する。この活動を通じ、目標とした課題そのものを解決するに留まらず、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。

B. 研究方法

昭和大学医学部産婦人科岡井研究室と協働して、TRAP (twin reversed arterial perfusion) sequence の非観血的子宮内治療をテーマとして選び、梅村研究室にて開発した焦点距離 6cm の超音波イメージングプローブ組み込み型強力集束超音波（HIFU）トランスデューサを用いて、無心体内血流を超音波イメージングガイド下の HIFU 照射によって加熱凝固して遮断する。動物実験による検討結果を踏まえて臨床応用を行う。

C. 研究結果

妊娠 13 週に倫理委員会承認のもと患者の同意を得た後、無心体児の体内臍帯血管流入部位の超音波ガイド下 HIFU 照射による血流遮断を試みた。超音波周波数 1.7MHz 、超音波強度 2.3kW/cm^2 にて 1 回 10s 間の照射を行なったが、超音波観察により血流の減弱をみとめたものの完全な遮断には至らなかった。そこで、妊娠 17 週に超音波強度 4.6kW/cm^2 にて照射したところ血流の遮断に成功した。子宮収縮や破水などの合併症はなかった。妊娠 37 週に PIH および羊水過少が認められたため入院、遅発性一過性徐脈が認められたため帝王切開となった。1,903g 男児、胎盤および臍帯には病理的に HIFU の影響と思われる所見は認められなかった。

D. 考察

血流遮断には、通常、軟部組織を加熱凝固するのに用いられる強度の数倍の超音波強度が必要であることがわかった。このため、照射時間が 10s に近づくと、妊婦が皮膚の熱感を訴えることがあった。そこで、皮膚を冷

却する機能を持った超音波アダプタを現在開発中である。また、血流遮断に必要な超音波エネルギーを本質的に低減するため、キャビテーションを援用する超音波シーケンスをウサギ腎臓血流の対象に開発中である。

E. 結論

TRAP sequence の非観血的子宮内治療を課題とし、医工学者が、医師グループとチームを組み、HIFU 照射によって無心体児の体内臍帯血管流入部位の血流遮断に成功した。現在、適用可能症例をさらに広げるための開発を進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

T. Okai, K. Ichizuka, J. Hasegawa, R. Matsuoka, M. Nakamura, K. Shimodaira, A. Sekizawa, M. Kushima, and S. Umemura "First successful case of non-invasive in-utero treatment of twin reversed arterial perfusion sequence by high-intensity focused ultrasound," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 42, no. 1, pp. 112-114, 2013.

H. Aoki, K. Ichizuka, M. Ichihara, R. Matsuoka, J. Hasegawa, T. Okai, and S. Umemura "Application of high-intensity focused ultrasound for fetal therapy: experimental study using an animal model of lower urinary tract obstruction," *Journal of Medical Ultrasonics*, vol. 40, no. 2, pp. 102-107, 2013.

S. Yoshizawa, J. Yasuda, and S. Umemura "High-speed observation of bubble cloud generation near a rigid wall by second-harmonic superimposed ultrasound," *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 134, no. 2, pp.

1515-1520, 2013.

T. Shishitani, R. Matsuzawa, S. Yoshizawa, and S. Umemura "Changes in backscatter of liver tissue due to thermal coagulation induced by focused ultrasound," *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 134, no. 2, pp. 1724-1730, 2013.

S. Umemura, S. Yoshizawa, R. Takagi, Y. Inaba, and J. Yasuda "Enhancement of Focused Ultrasound Treatment by Acoustically Generated Microbubbles," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 52, no. 7, pp. 07HA02, 2013.

J. Yasuda, A. Asai, S. Yoshizawa, and S. Umemura "Efficient Generation of Cavitation Bubbles in Gel Phantom by Ultrasound Exposure with Negative-Followed by Positive-Peak-Pressure-Emphasized Waves," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 52, no. 7, pp. 07HF11, 2013.

K. Nakamura, A. Asai, H. Ssaki, S. Yoshizawa, and S. Umemura "Large Volume Coagulation Utilizing Multiple Cavitation Clouds Generated by Array Transducer Driven by 32 Channel Drive Circuits," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 52, no. 7, pp. 07HF11, 2013.

2. 著書

なし

3. 学会発表

30 件

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 高橋 明
(東北大学大学院医工学研究科血管再建医工学研究分野・教授)

研究要旨：生体现象として、物理学的な過程であると同時に、生物学的過程である脳動脈瘤について、PBL セミナーとしての課題を構築した。

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

脳動脈瘤の CFD について、実際の臨床症例における問題点、課題を理解するため、具体的な現在進行中のデータベース事例をもとに、その課題、問題点を整理した。この作業を通じて、医工学の側面から臨床医学にどのような方法で、どのような課題についてアプローチが可能かを理解できるように努めた。

D. 考察

脳動脈瘤をはじめとする生体内でおきる病的プロセスは、物理現象であるとともに、生きている個体内部

でおこる生物学的現象である。その中で医工学的なアプローチがどの部分を担うのか、どの部分は無力なのか、を科学的に明らかにすることが求められている。その入り口部分の感覚を理解することが望まれる。

E. 結論

PBL セミナーのテーマとして脳動脈瘤の CFD を中心に課題を構築した。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Narisawa A, Endo T, Sato K, Watanabe M, Takahashi A, Tominaga T.

Spinal dural arteriovenous shunt presenting with intramedullary hemorrhage.

J Neurosurg Spine. 2014 Jan 10.

Sugiyama S, Niizuma K, Nakayama

T, Shimizu H, Endo H, Inoue T, Fujimura M, Ohta M, Takahashi A, Tominaga T.

Relative residence time prolongation in intracranial aneurysms: a possible association with atherosclerosis.

Neurosurgery. 2013
Nov;73(5):767-76.

Haryu S, Endo T, Sato K, Inoue T, Takahashi A, Tominaga T.

Cognard type Vintracranial dural arteriovenous shunt: case reports and literature review with special consideration of the pattern of spinal venous drainage.

Neurosurgery. 2014
Jan;74(1):E135-42; discussion E142.

Endo T, Aizawa-Kohama M, Nagamatsu K, Murakami K, Takahashi A, Tominaga T.

Use of microscope-integrated near-infrared indocyanine green videoangiography in the surgical treatment of intramedullary cavernous malformations: report of 8 cases.

J Neurosurg Spine. 2013
May;18(5):443-9.

Kondo R, Matsumoto Y, Furui E, Itabashi R, Sato S, Yazawa Y, Shimizu H, Fujiwara S, Takahashi A, Tominaga T.

Effect of cilostazol in the treatment of acute ischemic stroke in the lenticulostriate artery territory.
Eur Neurol. 2013;69(2):122-8.

Endo H, Matsumoto Y, Kondo R, Sato K, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Takahashi A, Tominaga T.
Medullary infarction as a poor prognostic factor after internal coil trapping of a ruptured vertebral artery dissection. J Neurosurg. 2013
Jan;118(1):131-9.

2. 著書
無し

3. 学会発表

Stagnant blood flow in intracranial aneurysms:A possible associantion with atherosclerosis.

Akira Takahashi

CMBE2013 (The 3rd.International Conference on Computational & Mathematical Biomedical Engineering)
City University of HongKong,
December 16-18, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
無し

1. 特許取得
無し

2. 実用新案登録
無し

3. その他
無し

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
「統合医療の医工学的評価法の開発」

研究分担者 吉澤 誠（東北大学サイバーサイエンスセンター・教授）

研究要旨：医工連携の実現に向けて、統合医療、特に鍼灸の効果の定量的・客観的評価方法の開発に必要な基本的知識および応用技術を習得させるため、被験者に計測行為を意識させずに、鍼灸の効果を反映する循環系の生理的指標を得るためのビデオカメラの映像信号処置に基づく手法について学習する。また、鍼灸の医師と工学者の知識と経験を相互に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を目的とする。特に統合医療における鍼灸の効果の定量的・客観的評価方法の開発に必要な基本的知識および応用技術を習得させるための医工学的な教育手法について検討する。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。特に、鍼灸の効果の定量的・客観的評価方法の開発に必要な基本的知識および応用技術を習得させるための手法を検討した。

まず、被験者にできるだけ計測行為を意識させないようにするために、通常のカメラで顔や手の動画を撮影し、これを画像処理することにより、顔や手などの2つの脈波信号に相当す

る皮膚表面輝度信号から、心拍間隔ばかりでなく、それらの極小値や瞬時振幅を求めるとともに、脈波伝搬時間の情報に対応する瞬時位相差などを拍毎に抽出する方法を提案した。

C. 研究結果

通常照明環境下フレーム周波数 166 fps で撮影したビデオ映像であっても、鍼刺入に対する過渡的な変化が把握できる可能性があることが確認された。しかし、多くの文献では鍼刺入後に心拍数が減少することが報告されているにもかかわらず、今回の場合、鍼刺入後に心拍数が明白に減少する傾向は認められなかった。

D. 考察

瞬時心拍数の変動、すなわち心拍数変動は、自律神経系活動を反映する指標として有効であるとされている。瞬時心拍数を求めるためには、各拍において心拍間隔を正確に求める必要がある。そのためには、脈波の立ち上が

り時刻や差分の極大時刻などを正確求めなければならない。しかし、高周波雑音を低減すると同時に波形の立ち上がりの急峻さを保つことは容易ではない。今回の結果では、ビデオ信号から得られた顔と手の心拍数間隔が真値に近いことが判明したが、実用化のためには、より精度の高い信号処理方法を開発する必要がある。

E. 結論

本研究では、通常の照明環境下166 fpsで撮影した映像に基づいて、鍼刺入に対する過渡的な変化が把握できる可能性があることが確認された。これによって、将来日常生活においても、特殊なセンサを使用することなしに、鍼刺入の効果が簡単に理解できるようになることが期待される。

F. 健康危険情報

(該当なし)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugita N, Yoshizawa M, Kojima Y, Abe M, Homma N, Seki K, Handa N: Evaluation of motor performances of hemiplegic patients using a virtual cycling wheelchair: an exploratory trial, *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:512965.
- 2) Ichiji K, Homma N, Sakai M, Narita Y, Takai Y, Zhang X, Abe M, Sugita N, Yoshizawa M: A time-varying seasonal autoregressive model-based prediction of respiratory motion for tumor following radiotherapy, *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:390325.

- 3) N. Homma, Y. Takai, H. Endo, K. Ichiji, Y. Narita, X. Zhang, M. Sakai, M. Osanai, M. Abe, N. Sugita, M. Yoshizawa: Markerless Lung Tumor Motion Tracking by Dynamic Decomposition of X-ray Image Intensity, *Journal of Medical Engineering*, Vol. 2013, Article ID 340821, 8 pages, December, 2013.
- 4) Makoto Abe, Makoto Yoshizawa, Norihiro Sugita, Akira Tanaka, Noriyasu Homma, Tomoyuki Yambe, Shin-ichi Nitta: Physiological Evaluation of Visually Induced Motion Sickness Using Independent Component Analysis of Photoplethysmogram, *Advanced Biomedical Engineering*, Vol.2, pp.25-31, May 2013.
- 5) Makoto Abe, Makoto Yoshizawa, Telma Keiko Sugai, Noriyasu Homma, Norihiro Sugita, Kazuo Shimizu, Moe Goto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa: Improving the Detection Algorithm for Life-Threatening Arrhythmias: Implementation in Implantable Cardioverter-Defibrillator, *Electronics and Communications in Japan*, Vol.96, No.12, pp.1-8, December 2013.

2. 著書

- 1) Kei Ichiji, Noriyasu Homma, Masao Sakai, Makoto Abe, Norihiro Sugita, and Makoto Yoshizawa, "A respiratory motion prediction based on time-variant seasonal autoregressive model for real-time image-guided radiotherapy," *Radiotherapy*, in: Tejinder Kataria (ed.), *Frontiers in Radiation Oncology*, In-Tech, ISBN 980-953-307-091-4, 2013, Chapter 5, pp. 73-90 (July, 2013)

3. 学会発表

- 1) Zhang X, Homma N, Abe M, Sugita N, Takai Y, Narita Y, Yoshizawa M: Volume registration based on 3-D

- phase correlation for tumor motion estimation in 4-D CT., Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:5095-8.
- 2) Yambe T, Shiraishi Y, Miura H, Sugita N, Yoshizawa M: Expansion capsules for diet control with artificial organ technology., Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:5739-42.
 - 3) Tanaka A, Moriya A, Yoshizawa M, Shiraishi Y, Yambe T.: Interbeat control of a ventricular assist device for variable pump performance., Tanaka A, Moriya A, Yoshizawa M, Shiraishi Y, Yambe T., Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:5735-8. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610853.
 - 4) X. Zhang, N. Homma, K. Ichiji, Y. Takai, Y. Narita, M. Abe, N. Sugita, M. Yoshizawa, "A Kernel-Based Method for Non-Rigid Tumor Tracking in KV Image Sequence," American Association of Physicists in Medicine 55th Annual Meeting, WE-A-134-3, Indianapolis, IN USA, Aug. 2013
 - 5) X. Zhang, N. Homma, Y. Takai, N. Yuichiro, K. Ichiji, M. Abe, N. Sugita, M. Yoshizawa: "A Kernel-Based Method for Real-Time Markerless Tumor Tracking in Fluoroscopic Image Sequence," SICE Annual Conference 2013, SuCT3.1, Nagoya, Japan, Sep. 2013
 - 6) X. Zhang, N. Homma, K. Ichiji, M. Abe, N. Sugita, M. Yoshizawa: "Moving Object Segmentation in Surveillance Video Based on Adaptive Mixtures," SICE Annual Conference 2013, MoAT10.5, Nagoya, Japan, Sep. 2013
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許出願
 - 1) 発明者：高森哲弥，吉澤 誠，本間経康，杉田典大，阿部 誠，田中 明，発明名称：脈波伝搬速度の測定方法およびシステム並びに撮像装置，特願 2013-47014，出願日：2013年3月8日
 - 2) 発明者：古田律克，吉澤 誠，杉田典大，山家智之，発明名称：情報処理プログラムを記録した記録媒体および情報処理装置，出願番号：米国特許番号 13/861, 599，出願日：2013年4月12日
 2. 特許登録
 - 3) 発明者：吉澤 誠，杉田典大，狩野佑介，山家智之，発明名称：自律神経機能測定装置（特許第 5408751 号），登録日：2013年11月15日
 3. 実用新案登録
(該当なし)
 4. その他
(該当なし)

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 早瀬 敏幸

（東北大学流体科学研究所流動創成研究部門融合計算医工学研究分野・教授）

研究要旨：血管内の血流動態を正確かつ詳細に把握・評価することを目的に、血流の超音波計測と数値解析を一体化した超音波計測融合シミュレーションにより血管内の非定常速度場および圧力場を再現する方法について検討を行った。

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。

B. 研究方法

PBLセミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

血流の超音波計測融合シミュレーションは、超音波計測により得られるドプラ速度に対する誤差を仮想的な体積力として数値シミュレーションにフィードバックしながら計算を行うことにより、血流場をコンピュータ上に再現する手法である。これまでの研究により、超音波計測融合シミュレーションは血管内の血流の速度場および圧力場の再現性につき、定常流については再現可能であることが明らかになったが、現実の非定常血流における圧力の再現性については明らか

ではなかった。

本年度は、超音波計測融合シミュレーションにより非定常血流の圧力場を再現することについて検討を行った。

昨年度に行った理論解析結果の非定常流での妥当性を検証するため、ヒトの胸部大動脈瘤内の3次元非定常流の再現を対象にした数値実験を行った。その結果、フィードバックゲインが大きい範囲で、圧力の再現精度が通常のシミュレーションよりも悪化した。一方、理論解析において提案した手法によりフィードバック信号の圧力への影響を適切に補正することにより、圧力場の誤差が減少し、計算精度が改善したが、その効果は位相によって変化することが明らかとなった。

D. 考察

胸部大動脈瘤内の3次元非定常流の数値実験により、フィードバック信号の作用と圧力場への影響の時間的な変化が明らかになった。特に減速期において大きなフィードバック信号が作用しており、減速期後期と拡張期において圧力補正の効果があることが

わかった。非定常の血流解析における超音波計測融合シミュレーションのフィードバックの作用と、それに伴う圧力場の計算精度の悪化は、拍動の各フェーズ（加速期、減速期、心拡張期）により異なるが、補正を行うことにより改善することが可能である。音波計測融合シミュレーションにおけるフィードバック信号は、速度場の再現精度を改善する一方、圧力場の再現精度を悪化させる可能性があることが明らかとなった。これは、フィードバック信号の発散の値がゼロではない場合、基礎方程式を介して圧力場が変化することが原因である。この圧力場への影響はフィードバック信号を基に推定することが可能であり、適切に補正することにより、圧力場についても良好に再現することが可能になる。このように、圧力場の補正を行う血流の超音波計測融合シミュレーションにより、血流場とそれに起因して血管壁に作用する力（血行力学）を把握することができ、動脈硬化や狭窄、動脈瘤などの循環器系疾患の新しい診断法の確立につながることを期待される。

E. 結論

超音波計測融合シミュレーションによる血流動態の再現をテーマとしたPBL課題を構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Reproduction of Pressure Field in Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Blood Flow,

International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, Vol. 29, No. 7 (2013-7-0) 726-740.

2. 学会発表

- 1) Simultaneous Analysis System for Blood Pressure and Flow Using Photoplethysmography and Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation, Shusaku Sone, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Atsushi Shirai, Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'13), (2013) 1827-1830.
- 2) Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Effects of Time-Varying Feedback Signals on Pressure Field in Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Pulsatile Blood Flow, Proceedings of the 3rd International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (CMBE13), (2013) 295-298.
- 3) Sanga Sakanishi, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Shusaku Sone, Validation of blood vessel geometry reconstruction and of blood flow analysis by ultrasonic-measurement-integrated flow-structure interaction simulation system for small animals, The 15th International Conference on Biomedical Engineering, (2013) 136.
- 4) Takuya Matsumoto, Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, The effect of axial variation of the plane flow rate on two-dimensional ultrasonic-measurement-integrated simulation of blood flow in a common carotid artery, The 15th International Conference on Biomedical Engineering, (2013) 110-111.

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 谷内 一彦（東北大学大学院医学研究科機能薬理学分野・教授）

研究要旨：アルツハイマー型認知症は、認知機能低下、人格の変化を主な症状とする認知症の一種である。日本では、認知症のうちでも脳血管性認知症、レビー小体病と並んで最も多いタイプである。アルツハイマー病（Alzheimer's disease、AD）には、以下の2つのタイプがある。1）家族性アルツハイマー病（Familial AD、FAD）：完全な常染色体優性遺伝を示し、遺伝性アルツハイマー病ともよばれる。2）アルツハイマー型認知症（dementia of Alzheimer type、DAT）：アルツハイマー病の中でほとんどを占める。老年期（60歳以上）に発症する。原因として、遺伝子の産物である特定のタンパク質が何らかの構造異常を生じ、主として β シート構造をとる凝集物（ $A\beta$ とタウ）を形成し、その過程で、新たな異常機能を獲得し、神経細胞死やシナプス機能障害を招く。アルツハイマー病の罹患率は世界中で増え続けており、医療と介護における医工学領域での重要な研究対象でもある。

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。特に最近増加しているアルツハイマー病のPETによる分子イメージングの最近の進歩を理解して、医工連携のための医療・工学技術者Co-education事業に資することを目的とする。

B. 研究方法

最新の研究成果を基にPBLセミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

(ア)症例：87歳男性。毎年、健康診断を欠かさず受診し、健康面での大

きな問題はなかった。80歳を過ぎてから、「昨日に家族で相談して決めたことをよく思い出せない」との症状があった。その後、地図が読めない、さらにその3ヵ月後、毎日通っている道がわからずに迷子になるとの異常に家族が気づく。さらに最近、尿を失禁することが多くなった。

(イ)診断のプロセス：認知機能試験、MRI検査を行い、DSM-IV分類によるAlzheimer型痴呆の診断基準に基づいて診断する。

(ウ)確定診断およびその根拠：死後に剖検を行い脳病理検査を行う。神経病理学的特徴としては、老人斑（アミロイド $A\beta$ 蛋白が蓄積）、神経原線維変化（タウ蛋白）、神経細胞脱落などがある。原因は不明で、ほとんどが孤発性（遺伝性が

ない) であるが、稀に家族性アルツハイマー病ではAPP 遺伝子やプレセニリン 1 遺伝子、プレセニリン 2 遺伝子の異常などが認められる。危険因子として、加齢、遺伝、高血圧・糖尿病・高脂血症、生活習慣などがある。

(エ) 治療：認知機能の障害を改善する薬物としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）とグルタミン酸拮抗薬（メマンチン）があるが、対症療法であり根本治療法の開発（タウ凝集阻害薬や抗体医薬）が期待されている。生活習慣による予防として危険因子として、高血圧・糖尿病・高脂血症の治療がある。生活習慣として、運動、昼寝、学習、ワイン、オリーブオイル、魚介類の接種がある。

(オ) 問題点：髄液検査、PET によるアミロイドイメージングが確定診断に必要であるが、日本では健康保険で認められていない。現在、タウイメージングによる確定診断が注目されている。

D. 考察

根本治療薬や予防薬はまだないが、早期診断による早期介入が重要。また進行した症例では介護が必要で、介護ケアにおける医工学領域研究の貢献が期待されている。

E. 結論

認知症（アルツハイマー病）をテーマとした医工学関連の PBL 課題を構築した。我々は早期・確定診断用 PET 分子プローブとしてタウを特異的に認識する分子プローブをスクリーニングして、基礎的開発試験と臨床試験を行っ

ている (図)。

タウ画像化PET薬剤の開発

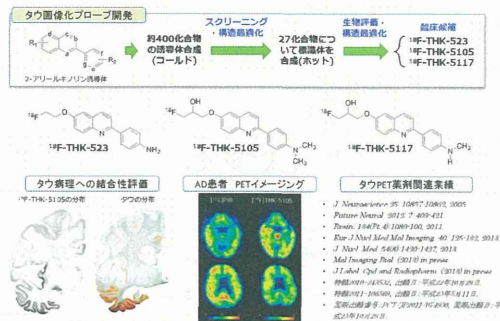


図. 分子イメージングによるタウイメージング

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Ishikawa Y, Arai H, Yanai K, Iwata R, Kudo Y. Synthesis and preliminary evaluation of 2-arylhydroxyquinoline derivatives for tau imaging. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2014 Jan;57(1):18-24.
2. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Use of a Benzimidazole Derivative BF-188 in Fluorescence Multispectral Imaging for Selective Visualization of Tau Protein Fibrils in the Alzheimer's Disease Brain. *Mol Imaging Biol.* 2014 Feb;16(1):19-27.
3. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for non-invasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med.* 2013 Aug;54(8):1420-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：無
2. 実用新案登録：無
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 福島 浩平

（東北大学大学院医工学研究科消化管再建医工学分野・教授）

研究要旨：医療技術者(医師)とエンジニアがそれぞれどのような思考プロセスで課題解決に当たっているのかについて、共通理解を得るために医師側から症例を提示し思考プロセスを開発する PBL 課題を作成した。

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。

(エ) 治療：内科的治療、外科治療の適応、術式、術後の経過観察や治療、予後をどう判断するかについて解説。

(オ) 問題点：各プロセスでの思考過程を提示するとともに、臨床上何が問題となっているか、工学的技術がどうかかわるかを提示した。

B. 研究方法

PBL セミナーのテーマを構築した。

以上のような PBL 課題について検討したが、実際には、日程の関係上胃癌術後に発生した呼吸器疾患 PBL の際に、外科医としてのコメントを述べた。

C. 研究結果

(ア) 症例：22 才男性。某企業の初任者研修時に下痢便、発熱腹痛にて発症した、近医受診。

(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の実際を提示。病歴聴取のポイント、理学所見の取り方（腹部触診、肛門視診）、検査項目（採血、内視鏡検査、X 線検査、他の画像診断）。

(ウ) 確定診断およびその根拠：診断基準について解説、診断基準の意義、問題点、作成過程についても解説。

D. 考察

構築した PBL 症例はクローン病症例であったが、厚生労働省の難病指定を受けた炎症性腸疾患である。病因は不明であり、難治性炎症性腸管障害調査研究班より臨床研究がつづけられている。診断や治療の分野で新規の工学的な技術が直ちに応用できる状況にはないが、臨床上の克服すべき課題や問題点を機器開発の時点から明確にすることは、課題設定や技術開発の効率化に極めて重要である。

E. 結論

クローン病をテーマとした PBL 課題を構築した。

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kazuhiro Watanabe, Iwao Sasaki, Kouhei Fukushima, Kitaro Futami, Hiroki Ikeuchi, Akira Sugita, Riichiro Nezu, Tsunekazu Mizushima, Shingo Kameoka, Masato Kusunoki, Kazuhiko Yoshioka, Yuji Funayama, Mamoru Watanabe, Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease: A multicenter study. J Gastroenterol. 49(2):231-238, 2014

2. 著書

福島浩平、羽根田祥、佐々木巖 大腸全摘術後残存象徴の適応現象について 佐々木巖、杉田 昭、二見喜太郎編 炎症性腸疾患外科治療のすべて MEDICAL VIEW Tokyo 118-121 2013

3. 学会発表

虻川大樹、村山 晶俊、梅林 宏明、阿部 弘、稲垣 徹史、三浦 克志、天江 新太郎、佐藤 智行、中村 恵美、武山 淳二、福島 浩平、武田 弘明、磯部 秀樹ともに大腸全摘に至った重症潰瘍性大腸炎の父子例 第 40 回日本小児栄養消化器肝臓学会（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

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 鎌倉 慎治
(東北大学大学院医工学研究科骨再生医工学分野・教授)

研究要旨：口唇口蓋裂患者の顎裂部治療をテーマとした PBL 課題を構築し、臨床における診査・検査法を解説するとともに、手術療法として第一選択とされる自家骨移植術やそれらの問題点について考察した。併せて自家骨移植に代わり得る医療機器（生体材料）を用いた治療法について詳述した。

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)セミナーにおいて具体的な臨床症例について協働して作業、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

口唇口蓋裂患者の顎裂部骨移植を想定した症例の PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

- (ア) 症例：8才男性。生下時、右口唇口蓋裂を認め、3ヶ月時に口唇形成術、1才6ヶ月時に口蓋形成術施行し経過観察行い、右顎裂部の加療目的に来院。
- (イ) 病態の評価：病歴、問診、口腔内診査、口腔内模型評価、X線学的、血液学的検査。
- (ウ) 手術シミュレーション：手術内容および予後の予測検討。
- (エ) 治療法：手術療法（自家骨移

植）および術後の経過観察における注意点の検討。将来的な医療機器（生体材料）を用いた治療法の検討。

- (オ) 問題点：採取自家骨の量的制限による手術適応制限や自家骨採取による患者の苦痛の増大。

D. 考察

現状では口唇口蓋裂患者の顎裂部の治療に際しては自家骨移植が最も信頼性をおける治療法であると考えられている。しかしながら、採取自家骨の量的制限による手術適応の制限、自家骨採取のため二次手術による患者の苦痛を軽減するために将来的に医療機器（生体材料）の応用が渴望されている。従って、病態の理解に加えて自家骨に代わり得る医療機器の要件を充分理解することで新たな医療機器の創生が期待される。

E. 結論

口唇口蓋裂患者の顎裂部骨移植をテーマとした 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

機能代替材料を用いた骨や歯の修復.
鎌倉慎治. 化学と教育61(11): 2-5, 2013
Kawai T, Echigo S, Matsui K, Tanuma Y,
Takahashi T, Suzuki O, Kamakura S.
First clinical application of octacalcium
phosphate collagen composite in human
bone defect. Tissue Eng Part A: in press,
2014

Matsui A, Matsui K, Handa T, Tanuma Y,
Miura K, Kato Y, Kawai T, Suzuki O,
Kamakura S, Echigo S. The regenerated
bone quality by implantation of octacal-
cium phosphate collagen composites
(OCP/Col) in a canine alveolar cleft mod-
el. Cleft Palate Craniofac J: in press, 2014

2. 著書 なし

3. 学会発表

川井 忠、鎌倉慎治、松井桂子、田沼
裕志、枝松 洋、神田直典、小林司史、
越後成志、鈴木 治、高橋 哲. リン
酸オクタカルシウム・コラーゲン複合
体によるヒト嚢胞摘出腔の骨再生評
価. 第 66 回日本口腔科学会学術集
会・学術大会 (平成 25 年 5 月 22~24
日 : 宇都宮)

Kamakura S, Kawai T, Matsui K,
Tanuma Y, Suzuki O, Echigo S,
Takahashi T. The first clinical trial of oc-
tacalcium phosphate collagen composites
in dental field. The European Chapter
Meeting of the Tissue Engineering &
Regenerative Medicine International So-
ciety (TERMIS-EU 2013) (17 - 20 June,
2013: Istanbul, Turkey)

Kawai T, Kamakura S, Matsui K,
Tanuma Y, Edamatsu H, Kanda N,
Echigo S, Suzuki O, Takahashi T. Clini-
cal application of octacalcium phosphate
collagen composite in human craniofacial

bone defects. 8th International Workshop
on Biomaterials in Interface Science in
conjunction with Innovative Research for
Biosis-Abiosis Intelligent Interface
Summer Seminar 2013 (29-30 August,
2013; Miyagi Zao, Japan)

鎌倉慎治、川井 忠、田沼裕志、松井
桂子、鈴木 治、越後成志、高橋 哲.
抜歯窩・嚢胞腔を対象としたリン酸オ
クタカルシウム・コラーゲン複合体に
よる臨床研究. 第 58 回 (社) 日本口腔
外科学会総会 (平成 25 年 10 月 11 日
~13 日 : 福岡)

川井 忠、鎌倉慎治、松井桂子、田沼
裕志、枝松 洋、神田直典、越後成志、
鈴木 治、高橋 哲. 下顎臼歯部骨欠
損部への OCP/Collagen 埋入を行った 1
例の評価. 第 58 回 (社) 日本口腔科
学会総会 (平成 25 年 10 月 11 日~13 日:
福岡)

枝松 洋、川井 忠、田沼裕志、松井
桂子、鈴木 治、鎌倉慎治、高橋 哲.
OCP/Col を併用した
Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr 合金の骨親和性の
検討. 第 58 回 (社) 日本口腔外科学会
総会 (平成 25 年 10 月 11 日~13 日: 福
岡)

鎌倉慎治、川井 忠、田沼裕志、松井
桂子、鈴木 治、越後成志、高橋 哲.
リン酸オクタカルシウム・コラーゲン
複合体を用いた骨再生療法の臨床研
究. 第 35 回東北骨代謝・骨粗鬆症研
究会 (2014 年 2 月 1 日 : 仙台)

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