

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 石川 拓司（東北大学大学院工学研究科生体機能工学分野・教授）

研究要旨：気道上皮の繊毛細胞が作り出す流れを、共焦点マイクロ PIV を用いて計測し、異物を食道へと輸送するクリアランス機能を調べた。その結果、繊毛細胞の分布、配向、波形の不均一さに起因する流れの乱れと、一方向の流れの比を表すペクレ数が7程度となり、分子量の大きな異物を効率よく輸送していることが明らかになった。

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

空気中には様々な粒子(ほこりや病原体)が存在しており、我々は呼吸によって絶えずこうした粒子を体内に取り込んでいる。取り込まれた粒子は気管や気管支に生えた繊毛が作り出す粘液の流れによって体外に排出されているが、クリアランス機能の詳細は不明な点が多い。本研究では、繊毛運動や繊毛運動によって作り出される流れを高解像度で計測し、気管上皮におけるクリアランス機能を細胞スケールで調べた。まず始めに、上皮細胞のアクチンと繊毛のチューブリン

を蛍光染色する事で繊毛細胞の密度を求めた。その結果、繊毛が気管内腔において不均一に分布している事を明らかにした。次に、繊毛先端に蛍光粒子を付着させ、その動きを追跡する事で詳細な繊毛運動の解析を行った。その結果、繊毛打周波数、速度、振幅などの運動特性とそのばらつき、また繊毛運動の同期性について明らかにした。

D. 考察

共焦点 μ -PTV システムを用いて流れの計測を行った結果、流速と流れの乱れは繊毛からの高さが上がるにつれ小さくなるという傾向が見られた。今後の研究においては、繊毛運動が生み出す流れの3次元性を考慮する必要がある。

E. 結論

繊毛運動により細胞表面の流れは乱されるものの、細胞から離れた所では肺側から喉頭側に向かって一様な流れができていく事が明らかとなった。こうした知見は気道上皮のクリア

ランス機能を細胞スケールで理解する上で重要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

A. Takamatsu, T. Ishikawa, K. Shinohara and H. Hamada, Asymmetric rotational stroke in mouse node cilia during left-right determination, *Physical Review E*, 87, 050701(R) (2013)

A. Takamatsu, K. Shinohara, T. Ishikawa and H. Hamada, Hydrodynamic Phase Locking in Mouse Node Cilia, *Physical Review Letters*, 110, 248107 (2013)

T. Yaginuma, M. S. N. Oliveira, R. Lima, T. Ishikawa and T. Yamaguchi, Behavior of red blood cells in a hyperbolic microchannel: the extensional flow effect, *Biomicrofluidics*, 7, 054110 (2013)

H. Kamada, Y. Imai, M. Nakamura, T. Ishikawa and T. Yamaguchi, Computational simulation of thrombus formation regulated by platelet membrane receptors and blood shear, *Microvascular Research*, 89, 95-106 (2013)

J. Ferracci, H. Ueno, K. Numayama-Tsuruta, Y. Imai, T. Yamaguchi, T. Ishikawa, Hydrodynamical entrapment of ciliates at the air-liquid interface, *PLoS One*, 8, e75238 (2013)

K. Kiyota, H. Ueno, K. Numayama-Tsuruta, T. Haga, Y. Imai, T. Yamaguchi and T. Ishikawa, Fluctuation of cilia-generated flow on the surface of tracheal lumen, *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 306, L144-L151 (2014)

T. Ishikawa, T. Shioiri, K. Numayama-Tsuruta, H. Ueno, Y. Imai, T. Yamaguchi, Separation of bacteria using the near-wall drift velocity in a microchannel, *Lab on a Chip*, 14, 1023-1032 (2013)

T. Omori, H. Hosaka, Y. Imai, T. Yamaguchi, T. Ishikawa, Numerical analysis of a red blood cell flowing through a thin micro-pore, *Physical Review E*, in press (2014)

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

武田 元博（東北大学大学院医工学研究科・客員教授）
亀井 尚（東北大学病院移植・再建・内視鏡外科・講師）
中野 徹（東北大学病院移植・再建・内視鏡外科・助教）

研究要旨：医療現場から発信されたニーズを的確に理解しこれを新たな技術開発に進化させることが革新的医療機器の開発には不可欠である。医療機器研究開発担当者（エンジニア）と外科医が共同で、基本的治療手技および鏡視下を含んだ手術手技を大型動物を用いて施行することで、双方の視点から医療の課題とニーズを明らかにし、これを新技術開発に連結することのできる実践的人材を養成する。

A. 研究目的

現在我が国における革新的医療機器の開発における重要な課題の一つに臨床現場のニーズが十分に反映されていないことが挙げられている。医療現場のニーズを医療者側が的確に発信し、同時にそのニーズと技術的課題をエンジニアが理解し、新技術創生開発に連結することが求められている。本研究課題では臨床現場の課題を発信できる医療技術者、臨床現場の課題を理解・発見できるエンジニアの養成を大型動物を用いた手術実習を行うことで革新的医療機器開発に必要な実践的人材の育成を目的とする。

B. 研究方法

1、手術手技、関連技術、および医療技術の歴史的社会的背景を含めてエンジニアに紹介し討議を行う。最先端の手術手技、医療技術を紹介すると同時に既存の技術の限界、課題について討議し、新技術の創生や融合などの発想の手助けにする。

2、ドライラボを用いて鉗子操作、縫

合法、結紮法など外科基本的手技を実際に行い、その目的と方法、課題について理解を深める。

3、大型動物を用いた麻酔実習を行い、生体監視装置の使用法、気道確保の方法、麻酔管理法を理解する。

4、大型動物を用いて外科医の指導のもと手術を行う。麻酔医、術者、助手、スコピストなどの役割を実際にエンジニアが行う。手術実習を通して医療技術の現状と課題を肌で感じるとともに理解を深める。術前、術中、術後の操作を外科医とエンジニアが共同で行うことでコミュニケーションを確保する。

これらの実験は東北大学動物実験専門委員会の許可を得ている。

C. 研究結果

1、手術手技、関連技術、および医療技術の歴史的社会的背景を含めて講義を行い、その後討論を行った。医療者はエンジニアの思考回路にたち、エンジニアは医療者の思考回路にたち、双方が理解できているかをフィード

バックさせた。

2、エンジニアは練習用キットを用いて糸結びと模擬皮膚を用いて縫合の実習を行った。ラップコーチャーを用いて鏡視下の鉗子操作を経験した。2次元での鏡視下視野を体感し、鏡視下で輪ゴムやクリップなどを受け渡すことで内視鏡用鉗子や剪刀の操作を経験した。鏡視下で縫合を行うことで目視下の縫合法との違い、特徴を体感し、その課題の抽出を行った。

3、大型動物（家畜豚、体重 40kg）を用いて全身麻酔を施した。前投薬として鎮静薬を筋肉注射し鎮静を行った。心電図モニターを装着、血管ルートを経豚耳静脈に確保した。気管内挿管チューブ（人用）を用いて経口的気管内挿管を行った。

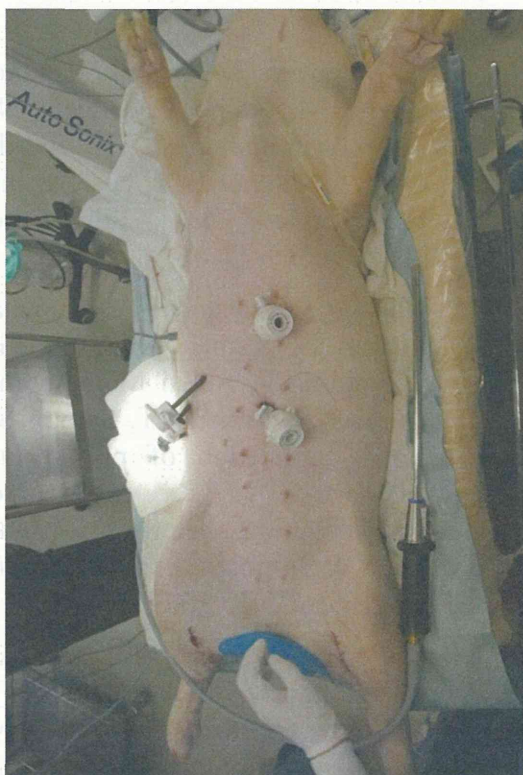


図 1

4、大型動物（家畜豚、体重 40kg）を用いて手術を行った。

- ① 腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。術者、助手、スコピストの役割を実際にエンジニアが行い、これを外科医が指導した。全身麻酔下で豚に腹腔鏡手術用ポートを4か所挿入した（図1）。気腹を行い腹腔鏡下に体腔内を観察し臓器の解剖学的位置関係と腹腔鏡下の視野を理解した。腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した（図2）。胆嚢管、胆嚢動脈を鉗子操作により剥離同定した。胆嚢動脈、胆嚢管をそれぞれクリッピングした。胆嚢床を電気メスあるいはソノサージ超音波切開凝固装置を用いて剥離を行った。切除した胆嚢はエンドキャッチを用いて体外にとりだした。
- ② 開腹術を行った。上腹部正中にて皮膚、筋膜、腹膜といった層構造を理解しながら開腹操作を行った。腹腔内を肉眼的に観察することで鏡視下の視野と連結させ、双方の視野の特徴や違いを理解した。
- ③ 消化管再建術（小腸吻合術）を手縫い法及び機械縫合法で施行し、双方の特徴、メリット、デメリットについて理解を深めた。縫合を行う際に腸管の層構造を理解しながら行った。機械縫合は機能的端端吻合を行った。
- ④ 右胃大網動脈を用いて顕微鏡下血管吻合術を施行した。9-0 ナイロンの糸針を用いて顕微鏡下に血管吻合を行い、腸管吻合との違い、顕微鏡視野の特徴を理解した。
- ⑤ ソノサージ超音波吸引装置を用いて肝切除術を施行した。肝実質をソノサージ超音波吸引装置を用いて切開破碎し残存した脈管構造を認識することで肝臓の臓器としての

3次元構造を理解するとともに残存した脈管を結紮処理、あるいはクリッピングした。

- ⑥ ダイヤモンドティーツーを用いて胸骨縦切開を行った。心嚢を切開し心臓を肉眼的に観察した。

実習が終わったのち、手術に使用した豚に 20%KCL 液を経静脈的に注射し安楽死させた。以上の手術操作はすべてエンジニアが外科医の指導の下に実際に行った。

D. 考察

実習実施前に講義を行うことでエンジニアは手術器についての知識を得ることができた。ドライラボを用いた基本的な手技を事前に習得することで、実際の動物を用いた手術の際に理解と技術の習得の促進に役立った。人の手術とほぼ同じ術式を動物で行うことで、医療現場で生じる課題が再現でき、それを理解し、解決するための議論を行うことができた。一方で文書や写真を用いた講義によるイメージの形成は十分とは言えず今後は動画等をさらに用いた教育資料の充実化や実習中の介入方法に改善の余地があると考えられた。



図 2

E. 結論

エンジニアと外科医が共同で手術実習を行うことは新医療技術創生開発スタッフの養成に有用と思われた。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakano T, Okamoto H, Maruyama S, Ohuchi N. Three-dimensional imaging of a thoracic duct cyst before thoracoscopic surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013 Jun 25.

Nakano T, Go Miyata, Ko Onodera, Ichikawa H, Kamei T, Hoshida T, Kikuchi H, Jingu K, Ohuchi N. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Esophagus* 2014; published on line: 02 Nov. 2013.

Nakano T, Sugawara K, Hirau K, Hirano Y, Hashimoto M, Kaiho T, Ohuchi N. Primary adenocarcinoma of the fourth portion of the duodenum: "A case report and literature review". *Int J Surg Case Rep* 2013;4(7):619-22

Sato C, Nakano T, Nakagawa A, Yamada M, Yamamoto H, Kamei T, Miyata G, Sato A, Fujishima F, Nakai M, Niinomi M, Takayama K, Tominaga T, Satomi S. Experimental application of pulsed laser-induced water jet for endoscopic submucosal dissection: mechanical investigation and preliminary experiment in swine. *Dig Endosc* 2013;25(3):255-63.

Taniyama Y, Nakamura T, Mitamura A, Teshima J, Katsura K, Abe S, Nakano T, Kamei T, Miyata G, Ouchi N. A strategy for supraclavicular lymph node dissection using recurrent laryngeal nerve lymph node status in thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(6):1930-7

Ichikawa H, Miyata G, Miyazaki S, Onodera K, Kamei T, Hoshida T, Kikuchi H, Kanba R, Nakano T, Akaishi T, Satomi S. Esophagectomy using a thoracoscopic approach with an open laparotomic or hand-assisted laparoscopic abdominal stage for esophageal cancer: analysis of survival and prognostic factors in 315 patients. *Ann Surg* 2013;257(5):873-85

Okamoto H, Fujishima F, Nakamura Y, Zuguchi M, Miyata G, Kamei T, Nakano T, Katsura K, Abe S, Taniyama Y, Teshima J, Watanabe M, Sato A, Ohuchi N, Sasano H. Murine double minute 2 and its association with chemoradioresistance of esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2013; 33(4):1463-71

Okamoto H, Fujishima F, Nakamura Y, Zuguchi M, Ozawa Y, Takahashi Y, Miyata G, Kamei T, Nakano T, Taniyama Y, Teshima J, Watanabe M, Sato A, Ohuchi N, Sasano H. Significance of CD133 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11:51

中野 徹, 宮田 剛. 周術期放射線治療や周術期の栄養管理 静脈経腸栄養 2013 28(2); 21-26

2. 著書 無

3. 学会発表

10th International Gastric Cancer Congress ; Gastric tube cancer after radical surgery for esophageal cancer: Nakano T, Miyata G, Kamei T, Abe S, Katsura K, Taniyama Y, Atsushi Mitamura, Teshima J, Ohuchi N,;June 19-22, 2013

35th ESPEN ; Randomized study of different lipid carbohydrate ratio for the enteral nutrition on nitrogen balance after esophagectomy: Nakano T, Miyata G, Kamei T, Naoshima K, Abe S, Katsura K, Taniyama Y, Teshima J, Ohuchi, N, Aug

31 -Sep 4, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 無

2. 実用新案登録 無

3. その他 無

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 神崎 展
(東北大学大学院医工学研究科病態ナノシステム医工学分野・准教授)

研究要旨：

優れた特性を持つ蛍光ナノ材料を用いて、新しい学問体系ともなる分子動態生理学を構築することを試みた。細胞内機能分子を1分子レベルで視覚化追跡可能な顕微鏡システムを構築し、その分子挙動をナノメートルスケールで定量理解することを可能にした。分子動態生理学をテーマとしたPBL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。特に、細胞内機能分子を量子ドットにて特異標識することにより、生細胞内におけるその1分子レベルでの動態解析手法の確立を目的とした。

B. 研究方法

PBLセミナーのテーマを構築した。特に、蛍光特性に極めて優れたナノ材料である量子ドットを利用して、インスリン反応性糖輸送担体 GLUT4 を可視化して、その分子挙動をナノメートルスケールで計測した。

C. 研究結果

独自に構築した共焦点・全反射顕微鏡システムにて、量子ドットで標識された各種機能分子の動態を計測し、さらにその追跡データを数学的に解析することにより、インスリンや運動刺激によって変動する分子動態に関する

重要な知見を得た。

(1) 骨格筋に主に発現している Tbc1d1 は、インスリン単独刺激では不応性を示した。一方、Tbc1d1 は AICAR 処理による擬似的運動刺激に応答して GLUT4 輸送活性を亢進する能力があることを見いだした。

(2) さらに、AICAR にて前処理した場合、Tbc1d1 はインスリン反応性を獲得する能力があることを観察し、Tbc1d1 にはインスリン不応性と反応性の2つの制御モードが存在することを明らかにした。

(3) ヒト超肥満患者より同定された Tbc1d1 変異体(R125W)では、このインスリン反応性獲得機構に障害が生じていることを明らかにした。

D. 結論

量子ドットを用いた分子動態生理学をテーマとした PBL 課題を構築した。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Rützi S, Arous C, Nica AC, Kanzaki M, Halban PA, Bouzakri K. Expression, phosphorylation and function of the Rab-GTPase activating protein TBC1D1 in pancreatic beta-cells. *FEBS Lett.* (2014) 588(1): 15-20.

[2] Nagamine K, Okamoto K, Otani S, Kaji H, Kanzaki M, Nishizawa M. Hydrogel-based bioassay sheets for in vitro evaluation of contraction-dependent metabolic regulation in skeletal muscle cells *Biomaterial Science* (2014) 2: 252-256, 2014

[3] Sasaki S, Kanzaki M, Kaneko T, Highly efficient and minimally invasive transfection using time-controlled irradiation of atmospheric-pressure plasma. *Applied Physics Express* (2014) 7: 026202-1-4

[4] Hatakeyama H, Kanzaki M. Regulatory Mode Shift of Tbc1d1 is Required for insulin-responsive GLUT4 Trafficking Activity. (2013) *Mol. Biol. Cell* 24(6): 809-817

[5] Suzuki Y, Nath Roy C, Promjunyakul W, Hatakeyama H, Gonda K, Imamura J, Vasudevan Pillai J, Ohuchi N, Kanzaki M, Higuchi, H. Single quantum dot tracking reveals that individual multivalent Tatprotein transduction domain stand-alone activates machinery for lateral transport and endocytosis. *Mol. Cell. Biol.* (2013) 33(15): 3036-3049

2. 著書

[1] 神崎 展 微小管アセチル化とエンドサイトーシスが細胞進路を決める。 *実験医学* 1月号 32 (1) :65-66, 2014

[2] 神崎 展 細胞融合にかかわるアクチン制御ナノシステムとその可視化解析。 *実験医学* 7月号 31 (11) :1749-1750, 2013

3. 学会発表

[1] 神崎 展 筋の運動効果とインスリン感受性の亢進 第 26 回バイオエンジニアリング講演会 2014 年 1 月 12 日 (仙台)

[2] Kanzaki M. Muscle Contractile Activity and its Beneficial Effects in Type 2 Diabetes. 10th International Conference on Flow Dynamics. 2013 年 11 月 26 日 (仙台)

[3] Hatakeyama H. and Kanzaki M, 2013 Annual Meeting of the American Society for Cell Biology. Comprehensive viewing of intracellular trafficking activities based on single molecule imaging. Dec. 17, 2013. New Orleans, LO, USA

[4] Kaita S., Shinagawa R., Hatakeyama H. and Kanzaki M, 2013 Annual Meeting of the American Society for Cell Biology. Establishment of intracellular trafficking nanometry in single isolated myofibers. Dec. 17, 2013. New Orleans, LO, USA

[5] Hatakeyama H. and Kanzaki M, FASEB Science Research Conferences -Glucose transport: Gateway for metabolic systems biology. Intracellular trafficking nanometry for quantifying GLUT4 translocation. Jul. 18, 2013. Snowmass Village, CO, USA

[6] Hatakeyama H. and Kanzaki M, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Development of dual-color simultaneous single molecule imaging system for analyzing multiple intracellular trafficking activities. Jul. 4, 2013. Osaka, Japan

[7] Hatakeyama H. and Kanzaki M, 73rd Scientific Session of the American Diabetes Association. Molecular basis of Tbc1d1 for acquiring temporal insulin-responsive ability triggering GLUT4 translocation. Jun. 23, 2013. Chicago, IL, USA

[8] Kaneko T, Sasaki S, Konishi H, Kanzaki M and Kato T, 7th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics, Gas-Liquid Interfacial Plasmas for Gene Transfer System. 2013.3.7-8. Sendai.

[9] 畠山 裕康・神崎 展、Tbc1d1 が示すインスリン不応性およびインスリン応答性 GLUT4 輸送制御とその遷移による「インスリン応答性獲得」の分子基盤、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013 年 5 月 18 日、熊本

G. 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 金高 弘恭

（東北大学大学院歯学研究科 歯学イノベーションリゾンセンター ・ 准教授）

研究要旨：

診断から治療にいたるプロセスを理解するために、歯科領域における顎関節症をテーマとして課題解決型(PBL)セミナーの発表資料を構築した。顎関節症は、顎運動障害、顎関節疼痛、関節雑音の3つを主症状とする顎顔面領域の疾患である。原因としては、ブラキシズム、頬杖、食習慣など生活習慣が複合的に関わっているとされ、加えて心理的ストレスも要因のひとつとされている。顎関節症を発現すると、疼痛や運動障害のため、摂食機能低下が懸念されるため、スプリント療法、薬物療法、理学療法などが行われるが、その評価のためには、顎運動を高精度で測定できるシステムの構築が不可欠であった。本研究では、医師および医療技術者や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、討論するために、高精度生体モーションキャプチャシステムによる動作解析を含めて PBL セミナーのテーマを構築した。

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

高精度生体モーションキャプチャシステムによる動作解析を含めて、PBLセミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

1) 確定診断へのプロセス

症例：29才女性。昨日より、口を

開く際に痛みを感じ開口障害も認められたため、近医受診後、本大学病院を紹介され、当科を受診。想定される病態の候補として次の疾患が考えられた。

骨折、炎症、腫瘍、線維性付着、強直、筋突起過長症など。

症状から考えられるこれらの病態候補から鑑別診断を行った。

2) 鑑別診断のための検査

鑑別診断のために、問診、顎運動解析、筋電図、X線検査、MRI検査を行った。

問診により、顎関節部に疼痛と開口障害が認められること。また、高精度生体モーションキャプチャ

ャシステムでの動作解析により運動障害が認められ、MRI 検査により顎関節の関節円板に前方転位が認められたことから、顎関節症Ⅲb 型と確定診断を行った。

3) 鑑別診断後の治療

疼痛に対しては、解熱鎮痛剤による薬物療法を行い、疼痛緩和後はスプリントによる保存的治療を行った。

4) 病態生理の解説

顎関節症Ⅲb 型は、復位を伴わない関節円板の前方転位により、疼痛および開口障害が認められる。

5) 現在の診療技術の問題点

診療技術の発達により、MRI や CT など画像技術は進歩したが、動作解析に関しては、位置検出精度や検査の煩雑さなど改善すべき問題点がある。

D. 考察

顎関節症は、顎運動障害、顎関節疼痛、関節雑音の3つを主症状とする顎顔面領域の疾患であるが、治療が対症療法を主としているため、治療後の定期的な経過観察が必要とされる。特に顎運動評価に関しては、現在のところ、高精度での顎運動解析が技術的に難しい状況にあるため、今後は新しい技術による顎運動評価システムの確立が望まれている。

E. 結論

顎関節症治療における高精度生体モーションキャプチャシステムによる顎運動解析評価をテーマとした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

- ①Yamauchi K, Takahashi T, Tanaka K, Nogami S, Kaneuji T, Kanetaka H, Miyazaki T, Lethaus B, Kessler P. Self-activated mesh device using shape memory alloy for periosteal expansion osteogenesis. J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 101: 736-42, 2013.
- ②Kudo T, Kanetaka H, Shimizu Y, Abe T, Mori H, Mori K, Suzuki, Takagi T, Izumi S. Induction of neuritogenesis in PC12 cells by a pulsed electromagnetic field via MEK-ERK1/2 signaling. Cell structure and function 38: 15-20, 2013.

2. 著書

なし

3. 学会発表

千葉智章, 藪上信, 小澤哲也, 金高弘恭, 清水良央, 栢修一郎
細長磁性リボンマーカによる位置検出システム. 第37回日本磁気学会学術講演会、2013.09.05, 札幌

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 平野 愛弓

（東北大学大学院医工学研究科ナノバイオ医工学分野・准教授）

研究要旨：医工連携の実現に向けて、創薬の観点から注目されているイオンチャンネルの機能評価と、イオンチャンネルへの副作用評価の効率化に向けての現状と課題について討論を行った。実際に、人工細胞膜を用いたチャンネル電流評価法についても紹介した。

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) イオンチャンネル機能評価系の原理

近年、心筋の電位依存性 K^+ チャンネルの hERG チャンネルが、医薬品の副作用による観点から注目されたことから、イオンチャンネル電流を記録して、チャンネル機能の評価することの重要性が高まっている。本研究では、イオンチャンネルの機能をチャンネル電流の観点から評価する方法についての原理について調べるとともに、チャンネル電流に基づく副作用評価の高効率化について、その現状と課題について討

論を行った。

(イ) イオンチャンネルチップの作製

微細孔を形成した半導体チップを用いて人工細胞膜構造を構築し、その中にイオンチャンネルタンパク質を埋め込むことにより、チャンネル電流計測の実際について紹介した。

D. 考察

現在のイオンチャンネルの機能評価系は、パッチクランプ法に基づいているが、細胞状態の影響を受けやすい等の課題もある。一方、人工脂質二分子膜再構成系は、化学組成を制御した上でのチャンネル電流を評価できる。2つの手法は相補的であるため、今後のチャンネル機能の評価と効率化の確立が望まれる。

E. 結論

人工細胞膜系は、現状ではチャンネル再構成の歩留まり等の課題もあるが、新たなチャンネル機能評価系としての需要は高く、その実現が強く望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Azusa Oshima, Ayumi Hirano-Iwata, Hideki Mozumi, Yutaka Ishinari, Yasuo Kimura, and Michio Niwano, Reconstitution of Human *Ether-a-go-go*-Related Gene Channels in Microfabricated Silicon Chips. *Anal. Chem.*, 85, Issue 9, 4363-4369 (2013).

2. 学会発表

A. Hirano-Iwata, Y. Ishinari, Y. Kimura, and M. Niwano, Microfabricated silicon chips for recording ion channel activities. 2013 MRS Fall Meeting, Boston, December 6, 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 川下 将一
(東北大学大学院医工学研究科医用材料創製工学分野・准教授)

研究要旨：純チタンに水酸化ナトリウム-アンモニア水-加熱処理を施すことにより、同チタンに体液環境下でのアパタイト形成能と可視光下での光触媒活性を付与することができた。このようにして得られたチタンは、可視光の存在する生体外では光触媒活性による抗菌性を示し、生体内では骨結合性を示す、新規な医用材料として有用であると期待される。

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) 純チタンを 5M 水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、1M のアンモニア水で処理し、さらに 600°C で 1 時間加熱処理すると、同チタン表面に少量の窒素がドーピングされたアナターゼ型酸化チタン (TiO_2) が形成した。
- (イ) 上記処理チタンは、ヒトの体液とほぼ等しい無機イオン濃度を有する擬似体液中で 7

日以内にアパタイトを形成し、さらに可視光下でのメチレンブルー分解能（光触媒活性）を示した。

- (ウ) 問題点：現状では、光触媒活性は高くなかった。また、抗菌性は評価できていない。今後、窒素含有量を更に増やす表面処理方法を追究し、抗菌性を評価する必要があると考えられた。

D. 考察

窒素ドーピング TiO_2 は可視光に応答する材料として着目されているが、化学処理によって窒素ドーピング TiO_2 を純チタン表面に形成させた試みは今までにない。また、その骨結合性も明らかでない。

本研究は、水酸化ナトリウム-アンモニア水-加熱処理によれば、可視光の存在する生体外では光触媒活性による抗菌性を示し、生体内では骨結合性を示す、新規なチタン系医用材料が得られる可能性を初めて示したものであり、今後の更なる研究により人工

関節などの表面処理方法として実用化されることが望まれる。

E. 結論

生体外では光触媒活性による抗菌性を示し、生体内では骨結合性を示す医用材料をテーマとした PBL 課題を構築した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawashita M, Matsui N, Miyazaki T, and Kanetaka H. Effect of autoclave and hot water treatments on surface structure and *in vitro* apatite-forming ability of NaOH- and heat-treated bioactive titanium metal. *Mater. Trans.*, 2013.

Kawashita M, Matsui N, T. Miyazaki T, and Kanetaka H. Effect of ammonia or nitric acid treatment on surface structure, *in vitro* apatite formation, and visible-light photocatalytic activity of bioactive titanium metal. *Colloids Surf. B*, 2013.

2. 著書

該当なし

3. 学会発表

川下将一、「がんや骨疾患の治療に貢献する医用材料の設計」、粉体粉末冶金協会平成 25 年度春季大会、2013 年 5 月 27～29 日、早稲田大学国際会議場（特別講演）

横浜優人、川下将一、崔新宇、宮崎敏樹、金高弘恭、「可視光応答型抗菌性窒素ドーパチタン金属の作製とそのアパタイト形成能評価」、第 35 回日本バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀、2013 年 11 月 25～26 日

Kawashita M, Matsui N, T. Miyazaki T, Watanabe T, Cui X.-Y, and Kanetaka H, Development of bioactive titanium metal with visible-light photocatalytic activity. 23rd Annual Meeting of MRS-J, December 9-11, 2013, Yokohama, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

川下将一，“生体インプラントおよびその製造方法”，特願 2013-45704, 2013 年 3 月 7 日出願.

2. 実用新案登録 該当なし

3. 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 村山和隆

（東北大学大学院医工学研究科分子構造解析医工学分野・准教授）

研究要旨：医学的に重要なタンパク質の解析において、質量分析を中心としたアプローチにより、医療現場で用いられる酵素の性質（構造、活性）について検討した。特に細胞外マトリクスに注目してさまざまな物理化学的解析手法を用い、それらの組み合わせにより目的酵素の医学的に重要な性質が解析可能なことを示した。

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。特に本研究ではタンパク質の物理化学的分析が医学の現場でどのように寄与するかに注目している。

B. 研究方法

タンパク質の立体構造解析を含めた物理化学的性質の解析方法と医学との関わりの理解を目指した PBL セミナーのテーマを構築した。

C. 研究結果

(ア)タンパク質の調製・精製

目的酵素の発現・精製は研究の最も初期段階として非常に重要である。適切なタンパク質の調製法について検討した。

(イ) *in vitro* 実験系の構築

酵素の性質評価に向けて、実際の組織消化を行ったが、多くの酵素の評価に適したシステムとするため *in vitro* で評価が可能なように実験系を構築した。

(ウ)物理化学的測定

酵素の性質(例えば基質)を調べるため質量分析を主とした測定を行った。測定サンプルは先に述べた *in vitro* 実験系により調製した。

(エ)測定データの解析

質量分析データの詳細な解析から、医療用酵素について基質の同定を進めた。

D. 考察

酵素の性質評価において、質量分析は非常に有用な物理化学的計測法の1つであることが理解される。

E. 結論

医療用酵素の物理化学的分析をテーマとした PBL 課題を構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugimori D, Ogasawara J, Okuda K, Murayama K. Purification, characterization, molecular cloning, and extracellular production of a novel bacterial glycerophosphocholine cholinophosphodiesterase from *Streptomyces sanglieri*. *J Biosci Bioeng*. 2013, in press.
- 2) Ohbayashi N, Murayama K. Structure and conformational change of collagenase as multi-domain protein. *Seikagaku* 2013, 85, 692-699.
- 3) Fujio A, Murayama K, Yamagata Y, Watanabe K, Imura T, Inagaki A, Ohbayashi N, Shima H, Sekiguchi S, Fujimori K, Igarashi K, Ohuchi N, Satomi S, Goto M. Collagenase H is crucial for isolation of rat pancreatic islets. *Cell Transplant*. 2013, in press.
- 4) Matsumoto Y, Mineta S, Murayama K, Sugimori D. A novel phospholipase B from *Streptomyces* sp. NA684 purification, characterization, gene cloning, extracellular production and prediction of the catalytic residues. *FEBS J*. 2013, 280, 3780-3796.
- 5) Ohbayashi N, Matsumoto T, Shima H, Goto M, Watanabe K, Yamano A, Katoh Y, Igarashi K, Yamagata Y, Murayama K. Solution structure of clostridial collagenase H and its calcium-dependent global conformation change. *Biophys J*. 2013, 104, 1538-1545.

2. 学会発表

- 1) Shuuichi Nakaya, Ami Sotokawauchi, Yohei Kamijyo, Kazutaka Murayama, Kazunari Arima. Glycosylation analysis of Cucumicin, a Subtilisin-Like serine protease from *Cucumis melo* L. using MALDI-QIT-TOF MS. American

Society for Mass Spectrometry, Annual Meeting (Baltimore) 2013年6月

- 2) 吉田 諭, 山形洋平, 村山和隆, 渡邊君子, 猪村武弘, 五十嵐康宏, 稲垣明子, 大橋一夫、大内憲明, 里見進, 後藤昌史: 肝細胞移植に必要な細胞分離用酵素成分の考察 日本組織移植学会(さいたま) 2013年8月
- 3) 後藤昌史, 山形洋平, 村山和隆, 渡邊君子, 前田 浩, 中川香奈子, 猪村武弘, 里見 進: 安全で高性能な膵島分離用酵素剤の開発 第49回日本移植学会(京都) 2013年9月
- 4) Atsushi Fujio, Kazutaka Murayama, Youhei Yamagata, Kimiko Watanabe, Takehiro Imura, Akiko Inagaki, Naomi Ohbayashi, Hiroki Shima, Satoshi Sekiguchi, Keisei Fujimori, Kazuhiko Igarashi, Noriaki Ohuchi, Susumu Satomi, and Masafumi Goto. Collagenase H is crucial for isolation of rat pancreatic islets. 14th World Congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association (Monterey) 2013年9月
- 5) 村山和隆, 渡部 - 松井美紀, 五十嵐和彦: Heme binding region of Bach2 as intrinsically disordered protein 日本生物物理学会(京都) 2013年9月

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

1件

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 太田 信

（東北大学流体科学研究所 生体流動ダイナミクス研究分野・准教授）

研究要旨：血管壁が瘤状に肥大化する病気である脳動脈瘤の治療に血管内治療がある。近年ではフローダイバータステント(FD)と呼ばれる、動脈瘤内の血流を低減させ血栓化を促す医療デバイスが注目を集めている。しかしながら、現状の FD は一様に密なストラットで構成されているため、親血管が血栓で詰まる問題が指摘されている。これに対し、本研究では、血流が親血管から動脈瘤に流入する領域を特定し、内部にストラットを留置することがステント形状設計の上で重要であると示唆した。さらに、ステント形状探索方法として最適化の手法を取り入れ、高多孔率でありながら血流低減効果の高いステントが構築できることを示した。

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) 3次元可視化システムを用いて脳動脈瘤へ流入する血流のみを可視化することで、その血流の特徴が抽出できた。さらに、その血流が存在する領域中にストラットを一本留置するだけで、瘤内へ流入する血流を 26%程度低減できることを見だし、新たなステ

ントデザインの手法を提案した。

(イ) 数値流体解析を行う格子ボルツマン法と、最適化手法の一つである焼きなまし法を組み合わせることで、ステント形状最適化プログラムの開発を行った。本プログラムは、2次元理想形状動脈瘤に対し、ステント形状作成、計算格子生成、流体計算、血流低減効果の評価の一連の過程を自動化することで、形状あるいは計算格子の作成に必要としていた多大な手間と時間を削減することに成功し、自動化プロセスの有効性を見いだすことができた。さらに、一様な分布を持った初期ステント形状からプログラムを実行した結果、動脈瘤への血液流入箇所にストラットが密となる形状が得られたことから、瘤内に流入する流れ構造を検討することで、瘤内の平均流速を減少させるステントスト

ラット形状を構築できる可能性を示せた。

D. 考察

脳動脈瘤用ステントストラットのデザインに対し、血流の観点から形状探索を行う手法を提案するとともに、ステント形状最適化自動化プログラムを開発することで、本手法の妥当性を示すことができた。また、医療従事者に対しても理解しやすい3次元可視化システムの活用法を示すことで、医療従事者との対話を広げる一翼を担ったと考えている

E. 結論

血流低減を目的としたステントデザインを低減すると共に、本自動最適化プログラムは他の医療機器のデザイン開発にも応用できると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yujie Li, Hitomi Anzai, Toshio Nakayama, Yasutomo Shimizu, Yukihisa Miura, Aike Qiao, Makoto Ohta, "Simulation of Hemodynamics in Artery with Aneurysm and Stenosis with Different Geometric Configuration", *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, accepted
- 2) Chaoyang Shi, Masahiro Kojima, Hitomi Anzai, Carlos Tercero, Seiichi Ikeda, Makoto Ohta, Toshio Fukuda, Fumihito Arai, Zoran Najdovski, Makoto Negoro, Keiko Irie, "In-vitro Strain Measurement in Cerebral Aneurysm Models for Cyber-Physical Diagnostic", In-

ternational Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, Vol. 9, Issue 2, 2013, pp. 213-222.

- 3) Hitomi Anzai, Makoto Ohta, Jean-Luc Falcone, Bastien Chopard, "Optimization of flow diverters for cerebral aneurysms", *Journal of Computational Science*, Vol. 3, Issue 1-2, 2012, pp. 1-7.

2. 学会発表

- 1) Hitomi Anzai, Jean-Luc Falcone, Bastien Chopard, Makoto Ohta, "Application of optimization for design of intracranial stent with blood flow reduction as objective function", *World Congress on Structural and Multidisciplinary Optimization*, Orlando, US, May 23, 2013.
- 2) Yuuki Yoshida, Hitomi Anzai, Makoto Ohta, "Optimization of stent design to increase the porosity", *12th Congress World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology*, Buenos Aires, Argentina, Nov. 9, 2013.
- 3) 安西眸, 中山敏男, 太田信, "血流低減を目的とした脳動脈瘤ステントデザインの最適設計", 第62回応用力学講演会, 東京, Mar. 6, 2013.
- 4) Makoto Ohta, Hitomi Anzai, Han Xiaobo, "Optimization of blood flow for intracranial stent", *International Workshop on Flow Dynamics related to Energy, Aerospace and Material Processing*, Stockholm, Sweden, Sep. 10, 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 高瀬 圭（東北大学大学院医学系研究科量子診断学分野・准教授）

研究要旨：課題解決型セミナーの課題として、二次性高血圧を来たす原因として最も頻度の高い原発性アルドステロン症の症例解析を通じて、医工学的デバイスの開発が、診断能、低侵襲治療、および医療経済学的効果に与える影響についての解析を行った。

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

(ア) 症例：37才男性。定期健康診断にて高血圧を指摘された。若年性の高血圧であり、二次性高血圧の可能性が考慮された。

(イ) 診断のプロセス：近医にてレニン/アルドステロン比の採血検査が行われ、原発性アルドステロン症の可能性が考えられた。大学病院を紹介され、両側副腎静脈からの採血により右副腎腺腫からのアルドステロン過剰分泌による原発性アルドステロン

症と確定診断された。副腎静脈サンプリングのカテーテルは医工学技術により開発された静脈モデルをもとに開発されたカテーテルを用いた。

(ウ) 治療：腹腔鏡下に右副腎摘出術が施行され、高血圧の完治が得られた。

(エ) 問題点：近医により原発性アルドステロン症がスクリーニングされることの重要性。より低侵襲な治療開発の必要性。

D. 考察

原発性アルドステロン症は頻度の高い二次性高血圧症であるが、一般医の疾患認識率が低く見過ごされていることの多い疾患である。また、病変の局在診断に必要な副腎静脈サンプリングの手技的難度も問題である。医工学は、より容易にサンプリングを可能とするカテーテル開発及び多数の患者を効率的に治療できるような医工学デバイスの開発を通じて本疾患の診療に貢献できると考える。

E. 結論

原発性アルドステロン症をテーマとした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

-Evaluation of spinal cord ischemia with a retrievable stent graft is useful for determining the type of repair for a case of patch aneurysm. Akasaka J, Takase K, Tabayashi K. Ann Vasc Surg. 2013 Dec 10.

-Characterization of lipid-rich adrenal tumors by FDG PET/CT: Are they hormone-secreting or not? Takanami K, Kaneta T, Morimoto R, Satoh F, Nakamura Y, Takase K, Takahashi S. Ann Nucl Med. 2013 Nov 24.

-Evaluation of radiation-induced myocardial damage using iodine-123 β -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy. Umezawa R, Takase K, Jingu K, Takanami K, Ota H, Kaneta T, Takeda K, Matsushita H, Ariga H, Takahashi S, Yamada S. J Radiat Res. 2013 Sep;54(5):880-9.

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