

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	生体内での4次元超音波音場形成による治療用マイクロバブルの局所的動態制御システムの開発
研究機関・部局・職名	国立大学法人 東京農工大学・大学院 工学研究院・准教授
氏名	榊田 晃司

【研究目的】

現在開発されている超音波を用いた低侵襲治療システムには、マイクロバブルの温熱効果と非温熱効果を利用したものに大別され、前者は造影剤としてのマイクロバブルを振動させてガンや腫瘍を加熱する温熱療法、後者は薬剤を包含したマイクロバブルを患部にて破壊する薬物療法である。特に後者はバブル破壊時に発生する機械的衝撃によって薬物導入効果が高まるため、肝細胞を対象とした遺伝子治療への応用が期待されている。しかしバブルは一旦生体内に注入されると血流と共に拡散するため、通常はカテーテルを用いて患部に近い位置でバブルを放出する必要があるが、カテーテルの接近が困難な部位では血流に任せる以外に送達手段が無く、投薬効率に限界がある。しかもバブルの持続限界は数分～数十分と短く、正常部位で拡散したバブルが消滅した際の薬剤の副作用は計り知れない。また温熱療法においても同様に、正常組織に浸潤したバブルが加熱される問題があると共に注入効率が悪い。そのため生体内でバブルの動態を制御できれば、副作用だけでなくバブル及び薬剤の使用量、更には医療費も格段に抑制した治療システムが実現すると考えられる。

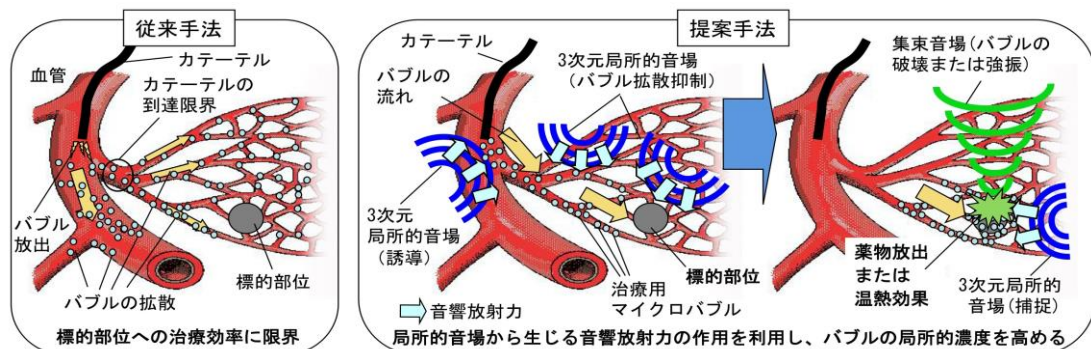
ところで音波はその進行方向に音響放射力と呼ばれる微小な力を発生するが、比重の小さい物体に対しては作用力となることから、これまでにマイクロバブルを進行波によって静水中で凝集させる研究や、定在波によってピンポン球を空気中に浮遊させる研究が報告されている。これらを踏まえて申請者は、超音波による音響放射力が及ぼす空間（超音波音場）を局所的に形成することによって、生体内のマイクロバブルを標的部位まで能動的に誘導制御する新しい治療技術の開発を目指してきた。これまでの実験の結果、複雑な形状の血管であっても、体外から複数の超音波音源を制御して任意の位置に局所的音場を形成することにより、バブルを標的部位へ誘導したり、標的部位で捕捉できる可能性が示唆された。

本研究では、臓器内を走行する血管網の3次元構造を可視化する画像処理システムを構築し、それを基に複数の血管分岐部に『4次元超音波音場』を形成し、生体内のマイクロバブルの動態を制御可能なロボットシステムを開発することを目的とする。4次元超音波音場とは、血流中のマイクロバブルの移動に合わせて3次元空間内の超音波音場を、時間的に変化させることを意味しており、超音波音場の焦点位置が空間的に移動することによってバブルが標的部位まで誘導された上で、温熱・非温熱効果を利用した多様な治療を行う。そのためには、

- I 超音波断層像の画像解析による血管構造の3次元解析
- II 2次元超音波アレイによる4次元超音波音場の形成
- III ロボティクスによる2次元超音波アレイの体表面上位置制御

の3つのサブテーマを個別かつ相互に発展させる必要がある。このように個別のテーマを相互に発展させ、最終的に本題のシステムへ統合する。

以下に従来手法と提案手法を比較する。従来手法では血流に任せるのみであったバブルの送達手段が、提案手法では局所的音場を時間的・空間的に変化させることで血流中に4次元超音波音場を生成し、バブルを標的部位まで誘導している。実用化の段階では、バブルが標的部位に到達したことを確認し、破壊または強振を起こす集束超音波を照射してそれぞれ薬剤放出または温熱効果が生じさせることになる。音波の周波数や音圧等の照射条件はバブルの直径や濃度に依存するため、バブルの動態モニタリングと、体外の音源からバブルの特性に応じた超音波照射により低侵襲治療が実現する。



【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究では

- I 超音波断層像の画像解析による血管構造の3次元解析
- II 2次元超音波アレイによる4次元超音波音場の形成
- III ロボティクスによる2次元超音波アレイの体表面上位置制御

を行うことになっており、3項目が整合的に行われてはじめて本研究の成果が評価できる。まずIの血管構造の解析では、分解能として平均誤差0.53mmが得られたが、これは目標の直径0.5mm程度までの微小血管の3次元形状再構成には不十分な精度であり、カテーテルとの性能比較ができる結果は得られなかった。

IIの音場の形成に関しても、生体中でのバブルの存在確認はできていないので、

その効果がバブルの直径、濃度流量依存的にどのように適切に設定するのかが判明していない。III に関しても 3mm の誤差は本研究で必要な超音波音場形成対して十分な精度であるのかの確認も行われていない。このように本報告は上記 3 項目がお互いに関連しているにもかかわらず、個別的な結果の記載になっているので、これで目的が達成されるのかどうかの評価が困難になっている。また先行研究との差異も明確に記載されていないし、生体実験も実施したにもかかわらず、発表前を理由に、内容を報告書に記載していないことから、適切な研究評価を困難にする研究報告書となっている。

報告書では、研究目的に対する具体的な根拠を示すことによって評価が可能となることから、記載内容及び体裁を整えることが必要不可欠であるため、今後の改善を強く求める。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

超音波による音場を形成することによって、マイクロバブルの移動と消滅を制御し、薬剤の患部への局所デリバリーを実現しようとするものである。血管構造も本研究に対して十分な精度が得られているのか、また人工血管内でバブルの凝集体の制御を可能にした報告があるが、実験条件が明確に記載されていないので、結果の定量的な評価は難しい。最終的には生体を対象とした実験を行うこととなっているが、その何故かその結果に対しては報告を拒んでいる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

現在のところ、生体システムにおける実験結果が存在しないので、先進性・優位性の評価のしようがない。生体における実証に入る前の段階でも、ブレークスルーと言えるような定量的結果の報告もない。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

研究目的が達成されれば、波及効果は大きいと思われる。しかし現段階では関連分野や社会的課題解決の波及効果が期待できる成果は報告されていない。定量的な研究

結果が求められる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われた ・ 行われなかった）

生体を用いた実証実験が可能である段階にあると思われるが、それを後廻しにして研究が進められている。研究の各段階で研究目的を達成できる結果であるかどうかの判断も合わせて行わなければ、所期の目的を達成するための適切な研究実施マネジメントが行われたとは言い難い。

論文発表数、会議の発表数は十分だと思える。これらの論文には定量的な成果が含まれていると思われるので、それを適切にまとめる必要がある。