

6 情報システム研究部門

教 授 竹 村 俊 哉

准教授 佐藤 俊一

助 教 川 内 聡 子

平成 26 年度研究報告書

研究部門：情報システム研究部門

○研究の目的

大規模災害・テロ等において多発が想定される各種重症外傷患者の救命、さらには社会復帰、QOL（生活の質）の向上を目的とした自衛隊独自の診断・治療技術の開発。

○研究報告の概要

1 研究課題：「低侵襲生体情報計測・治療システムの研究」

（統一研究テーマ：有事・災害時、平時（国際貢献時を含む）ともに有用な研究）

概 要

（1）救命治療を目的とした生体モニタリング技術の開発

研究担当者

川内聡子、佐藤俊一、菅原摩利子、竹村俊哉、齋藤大蔵（外傷研究部門）、阪本敏久（救急部）

【目的】

生体に微弱な光パルスを照射すると、光吸収体（血液など）に吸収されて光音響波（超音波の一種）が発生する。その光音響波を測定することによりその吸収体の深さ分布を画像化する技術を光音響（イメージング）法と言う。本研究は、光音響法に基づく熱傷深度診断技術に関して基礎から臨床への橋渡し研究を推進するとともに、同法に基づいた新しい防衛医学応用を開拓することを目的とする。

【熱傷深度診断に関する橋渡し研究】

2005年に光音響法による熱傷深度診断を提案し、ラット熱傷モデルを用いた実験によりその有効性を示した¹⁾。本法においては、血流遮断が発生する受傷組織下の非受傷組織中の血液吸収に由来する光音響波を検出することにより熱傷深度を求める。その後実用化研究を進め、2013年に臨床用プロトタイプ機を試作し、埼玉医科大学国際医療センターの協力を得て臨床研究を開始した。これまで2症

例の診断を行い、本学においても間もなく臨床研究を開始する予定である。今後症例数を増やして安全性、有効性の確認を行い、多施設による治験に移行する計画である。

【新たなる防衛医学応用の開拓】

血管レベル（直径数 10 ミクロン程度）の画像化が可能な高分解能イメージング技術の開発を進めており²⁾、この技術を感染に強い新しい皮膚移植技術の開発に応用する計画である。重症熱傷の皮膚移植治療においては感染が大きな問題であるが、最近大阪大学の松崎らが開発した血管を含む 3 次元皮膚モデルを適用することにより早期の血管再構築が可能となり³⁾、感染防御性が飛躍的に向上することが期待される。研究の第一段階として行う動物モデルを用いた移植実験において、上記高分解能イメージング技術を血管再構築の *in vivo* 無侵襲リアルタイム評価に活用する。

参考文献

- 1) S. Sato et al., J. Trauma 59, 1450-1456 (2005).
- 2) Y. Tsunoi et al., Jpn. J. Appl. Phys. 53, 126701 (2014).
- 3) M. Matsusaki et al., Advan. Drug Deliv. Rev. 74, 95-103 (2014).

(2) 衝撃波の生体反応と修復メカニズムの解明

研究担当者

川内聡子、佐藤俊一、菅原摩利子、竹村俊哉、岩間由紀子（部隊医学実験隊）、宮居弘輔（部隊医学実験隊）

【背景・目的】

爆風による頭部外傷（bTBI）、なかでも通常の画像診断で異常所見がなくとも、様々な高次脳機能障害を来す mild bTBI（mbTBI）の多発が深刻な問題となっている。一方、軽症の TBI 受傷後、回復前に二度目の衝撃を受けることで症状が重篤化、場合により死に至るセカンドインパクト症候群が注目されている。我々は安全性、再現性、制御性に優れたレーザー誘起衝撃波（laser-induced shock wave: LISW）を用いた mbTBI のメカニズム解明に取り組んでおり、本年度はラット頭部に LISW を複数回適用するモデルを対象に、全身の呼吸循環動態と脳の血行動態にどのような変化が起きるか調べた。

【方法】

麻酔下にラット左前頭部に 1 回目の LISW を適用、15 分後に 2 回目の LISW

を適用し（図 1a）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）の計測および脳の拡散反射分光イメージングを行った。2回の LISW 適用で SpO₂ に異常が起きなかったラットには、1 時間後に 3 回目の LISW を適用した。

【結果および考察】

従来報告したように 1 回の LISW 適用では SpO₂ の異常は見られなかった。しかし 2 回ないし 3 回の LISW を適用すると 6 例全例で遅発性に SpO₂ の急低下を伴う異常変動が見られ、SpO₂ の最小値とその変動時間は、それぞれ 49-85%、7-27 min であった。このうち 1 例は 2 回目の LISW 適用後、脳出血を伴って死亡した（図 1b,c）。この出血は、拡張性脱分極（Spreading depolarization: SD）による血管拡張が引き金になった可能性が推察された。一方、LISW 適用半球では適用回数にかかわらず SD が発生し、エネルギー代謝に影響を及ぼしていると考えられた。SpO₂ に異常が見られたラットで脳浮腫の発生を認めたことから、SpO₂ の異常には脳浮腫に続く頭蓋内圧亢進が原因になっている可能性が推察され、今後より詳細な検討を進める計画である。

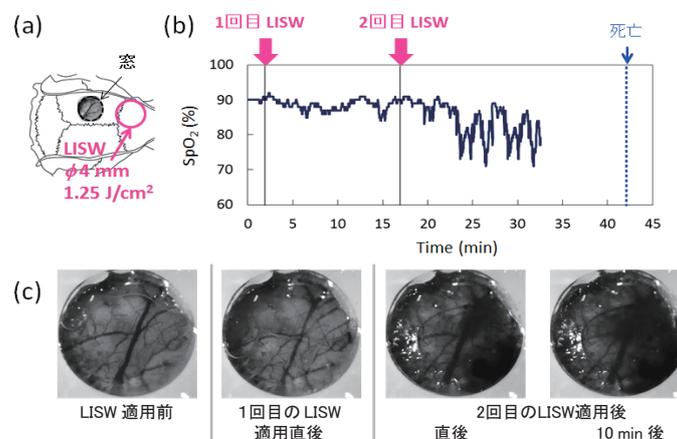


図 1 ラット頭部への LISW 2 回適用実験。(a) LISW 適用位置, (b) SpO₂, (c) 脳表の拡散反射分光画像（520 nm）。

(3) 光を用いた生体除染・感染コントロール技術の開発

研究担当者

川内聡子、佐藤俊一、菅原摩利子、竹村俊哉、相澤和也（開発実験団）

【目的】

現在、人に対する除染法は汚染物質を大量の水で洗い流すのが基本であり、除染効率が低いこと、大量の二次汚染水が発生すること等の問題がある。本研究は、光触媒を用いた高効率で二次汚染物質の少ない生体除染法を開発することを目的

とする。前年度、炭疽菌の擬剤として低病原性芽胞形成菌を対象に *in vitro* において検討を行い、促進酸化法（3% H₂O₂ 水）の併用により有効性が確認された。この結果に基づき、本年度はラット皮膚を対象に *in vivo* において有効性の検証を行った。

【方法】光触媒としてアパタイト配合酸化チタン微粒子を、また光源には波長 326 nm の近紫外 LED アレイ（図 2a）を用いた。剃毛したラット背部皮膚に菌液（*Bacillus atrophaeus*）を塗布し、i) コントロール、ii) 光触媒（照射あり）、iii) 光触媒 +H₂O₂（照射あり）、iv) H₂O₂（照射あり）の 4 条件で殺菌効果を評価した。

【結果】

光触媒 +H₂O₂（照射あり）の条件で有意な殺菌効果が認められた（図 2b）。また HE 染色標本による評価において組織損傷は観察されなかった。これらより、本生体除染法が一定の安全性、有効性を有することが示された。なお H₂O₂（照射あり）の条件でも殺菌効果が認められ、より簡便な除染法として注目される。

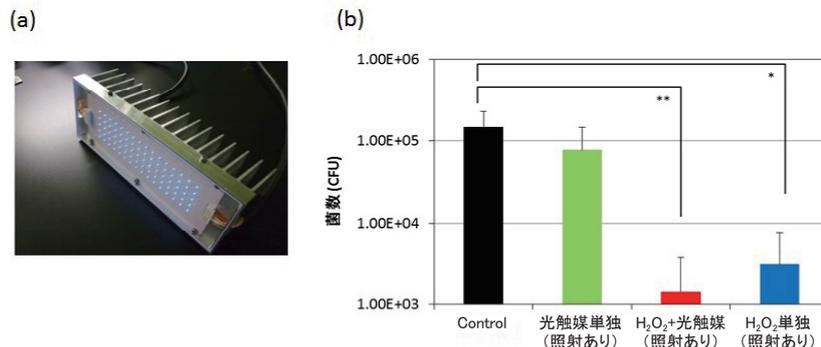


図 2 (a) 照射に用いた LED アレイ。(b) *In vivo* におけるラット皮膚の殺菌効果評価結果 (N=7, Kruskal-Wallis test with Scheffe's post-tests, **: p < 0.005, *: p < 0.05)。

(4) フォトニック分子治療学に基づく重症外傷の再生治療

研究担当者

川内聡子、佐藤俊一、菅原摩利子、竹村俊哉

【目的】

近赤外光を一定条件下で生体組織に照射すると、ミトコンドリアの電子伝達反応が促進されて ATP（アデノシン三リン酸）産生が増加し、神経細胞死が抑制されることが知られている¹⁾。我々はこの光作用を頭部外傷治療に応用することを検討している。頭部外傷を含む中枢神経疾患では、虚血・機械的ストレスにより誘起される拡延性脱分極（spreading depolarization: SD）がエネルギー代謝

異常を加速し、病態悪化に深く関わると考えられている。そこで本年度は、近赤外光照射がSDの発生と神経細胞死を抑制しうるか調べるため、繰り返しSDを発生するラット脳梗塞モデルを対象に検討を行った。

【方法】

麻酔下にラット左中大脳動脈を閉塞し、その後左半球全体に近赤外レーザー光(波長 808 nm、平均パワー密度 160 mW/cm²、パルス繰り返し周波数 100 Hz)を2分間照射した(図3a)。その直後からSDの発生を光散乱イメージングにより観察し、翌日TTC染色により梗塞領域の評価を行った。

【結果および考察】

虚血後90 min間のSDの発生回数は、非光照射群で9.4 ± 5.0回(平均 ± SD、n=5)、合計47回であったのに対し、光照射群では5.8 ± 1.6回(n=5)、合計29回と大幅に減少した(図3b)。TTC染色による梗塞領域も光照射群で縮小する傾向が見られた(図3b)。これらの結果は、近赤外光照射が虚血によるSDの発生と梗塞の形成を抑制する効果を有することを示唆している。今後最適光照射条件につき明らかにするとともに、頭部外傷モデルを対象に検討を進める予定である。

参考文献

- 1) M. R. Hamblin et al., Proc. SPIE 6428, 642802 (2007).

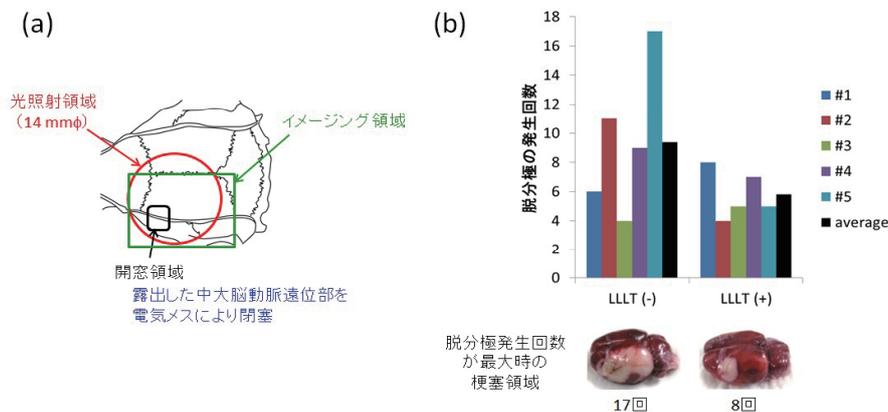


図3 ラット脳梗塞モデルに対する近赤外光照射実験。(a) 血管閉塞部位と光照射領域の模式図、(b) 非光照射群と光照射群における脱分極の発生回数および梗塞領域。

○ 研究業績等

- 1) Ryota Watanabe, Shunichi Sato, Yasuyuki Tsunoi, Satoko Kawauchi, Toshiya Takemura, Mitsuhiro Terakawa: Photoacoustic imaging for transvascular

-
- drug delivery to the rat brain, Proc. SPIE 9305, 930526 (2015).
- 2) Mai Miyaki, Satoko Kawauchi, Wataru Okuda, Hiroshi Nawashiro, Toshiya Takemura, Shunichi Sato, Izumi Nishidate: Multichannel fiber-based diffuse reflectance spectroscopy for the rat brain exposed to a laser-induced shock wave: comparison between ipsi- and contralateral hemispheres, Proc. SPIE 9305, 930523 (2015).
 - 3) Keiichiro Yoshida, Izumi Nishidate, Tomohiro Ishizuka, Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Manabu Sato: Multispectral imaging of absorption and scattering properties of in vivo exposed rat brain using a digital red-green-blue camera, J. Biomed. Opt. 20, 51026 (2015).
 - 4) Izumi Nishidate, Chiharu Mizushima, Keiichiro Yoshida, Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Manabu Sato: In vivo estimation of light scattering and absorption properties of rat brain using a singlereflectance fiber probe during cortical spreading depression, J. Biomed. Opt. 20, 27003 (2015).
 - 5) 佐藤俊一, 川内聡子, 奥田航, 宮木麻衣, 西舘泉, 苗代弘: 衝撃波が脳に与える影響を光で観る, レーザー学会第 467 回研究会報告 (ニューロフォトニクス), 23-29 (2014).
 - 6) 川内聡子, 西舘泉, 苗代弘, 佐藤俊一: 脳梗塞の光学的病態イメージング, レーザー学会第 467 回研究会報告 (ニューロフォトニクス), 17-21 (2014).
 - 7) Takaomi Kurioka, Takeshi Matsunobu, Katsuki Niwa, Atsushi Tamura, Satoko Kawauchi, Yasushi Satoh, Shunichi Sato, Akihiro Shiotani: Characteristics of laser-induced shock wave injury to the inner ear of rats, J. Biomed. Opt. 19, 125001 (2014).
 - 8) Yasuyuki Tsunoi, Shunichi Sato, Ryota Watanabe, Satoko Kawauchi, Hiroshi Ashida, Mitsuhiro Terakawa: Compact acoustic-resolution photoacoustic imaging system with fiber-based illumination, Jpn. J. Appl. Phys. 53, 126701 (2014).
 - 9) Taiichiro Ida, Yasushi Kawaguchi, Satoko Kawauchi, Keiichi Iwaya, Hitoshi Tsuda, Daizoh Saitoh, Shunichi Sato, Toshiaki Iwai: Real-time photoacoustic imaging system for burn diagnosis: J. Biomed. Opt. 19, 086013 (2014).
 - 10) 川内聡子, 西舘泉, 苗代弘, 佐藤俊一: ラット脳梗塞モデルにおける梗塞巣および梗塞周辺脱分極の近赤外拡散反射光イメージング, 日本レーザー医学
-

会誌 35, 125-131 (2014).

- 11) Shunichi Sato, Ken Yoshida, Satoko Kawauchi, Kazue Hosoe, Yusuke Akutsu, Norihiro Fujimoto, Hiroshi Nawashiro, Mitsuhiro Terakawa: Highly site-selective transvascular drug delivery by the use of nanosecond pulsed laser-induced photomechanical waves, J. Control. Release 192, 228-235 (2014).