

(様式5)

指導教員 承認印	主	副	副
	㊟	㊟	㊟

学 位 （ 博 士 ） 論 文 要 旨

論文提出者	生物システム応用科学府 生物システム応用科学専攻 博士後期課程 _____ 循環生産システム _____ 専修 平成 23 年度入学 氏名 _____ 江田 廉 _____ ㊟				
主指導教員 氏 名	梶田 晃司	副指導教員 氏 名	山田 晃	副指導教員 氏 名	
論文題目	超音波低侵襲治療のための流路中微小気泡の動態制御に関する研究				
論文要旨 (2,000 字程度)					
<p>本論文は、微小気泡を用いた超音波治療実現のため、音波照射による微小気泡の血流内動態制御手法の開発を目指し、微小気泡の凝集、並びに流体中での制御技術について、その方法・実験結果をまとめたものである。</p> <p>微小気泡は超音波造影剤として広く使用されている。これは生体内に投与した微小気泡からの反射波を解析することで生体コントラストを向上させ、微小気泡が存在している血管部や臓器を明確に撮像することができるものである。さらには肝疾患診断の領域において貪食作用が正常組織より劣ることを利用した病変組織検知にも利用可能である。近年では診断目的で利用される超音波造影剤を様々な治療にも利用しようとする研究が盛んに行われており、超音波により微小気泡を振動させることで患部の組織焼結を促進させる温熱療法や、気泡崩壊時の物理的衝撃により薬物や遺伝子の導入効率を向上させるソノポレーションといった治療法が研究されている。しかし、微小気泡の疾患部までの送達は血流任せであり、微小気泡の投与量に対する効率が低いという問題があった。</p> <p>この問題に対し、外部からの超音波照射によって微小気泡の動態を制御し、微小気泡を破壊して遺伝子導入や薬効を引き出す超音波 Drug Delivery System (DDS) の治療法が考案されている。この方法では体外からの超音波照射によって注射による注入位置から治療位置まで微小気泡を効率的に伝送させ、さらに別の超音波照射により目標となる血管壁にバブル製剤を集積させることで、遺伝子および薬剤導入率の向上につなげることができる。</p> <p>これまでに微小気泡を用いた超音波 DDS の実現を目指し、単純な Y 字分岐構造を有する人工血管において、血管の本流から分岐後の派流に向かって押し出すように音波照射することで、微小気泡を所望の経路に誘導する手法が開発されてきた。しかしながら、体の中心から外側に向かって走向する血流に対してはその放射上に素子を配置しなければならず、血管構造が複雑化するに伴い素子配置が煩雑化してしまう問題があった。それを解決するためには従来の音軸方向に作用する力だけでなく、音波ビームの径方向に作用する力を利用する必要があり、その場合にはより高い音圧が必要になる。また、これまで透明媒質の水流中で微小気泡の挙動を光学的に観測してきたが、血液中の気泡動態を観測する手法の開発には至っていない。</p>					

そこで本論文では、超音波照射の音軸方向に作用する力だけでなくビームの径方向に作用する力も利用することで、複雑な構造の血管中での気泡の動態を制御する手法の開発を目的とした。その実現のため微小気泡の凝集現象を利用した動態制御手法を検討した。これは微小気泡に上流であらかじめ超音波を照射して凝集体の形成を行い、その凝集体を制御位置でまとめて制御するといった手法であり、これにより流れに対向した方向でも効率的に微小気泡を制御することが出来る。

まず、効率的な凝集体形成ための音波照射条件の解明を目的とし、静水中微小気泡の凝集体形成実験を行った。気泡の凝集体形成において照射音波の周波数、気泡の共振周波数、気泡濃度を検討し、さらに生体応用を見据え赤血球溶液中の微小気泡に対する凝集体形成評価を行った。その結果、凝集サイズが照射音波の周波数に依存すること、共振周波数の違いにより凝集体の形成時間が異なることを示した。さらに低濃度の赤血球溶液中では気泡の凝集は赤血球濃度に依存しないことを示した。

次に、複雑な血管構造での気泡制御の前準備として、単分岐構造を有する人工血管に対し、複数種類の微小気泡を用いて音場設計による効率的な経路選択を試みた。その結果、標的指向性を付与可能なバブル製剤の制御実現性を示した。さらに、音波を1点に集中させるよりも分散させた場合に効率的に気泡の動態制御を行えるといった、気泡の凝集効果による制御性能向上を確認した。

続いて多段階に分岐する人工血管を用意し、各分岐に対して単一音源を別々に用いる場合と、アレイ型トランスデューサによる複数焦点を形成する場合で気泡の連続経路選択を行った。まず、各分岐点に対し複数音源を用いて多方向から音波を照射した。その結果、連続的に気泡の経路選択ができること、間欠照射を行うことで印加エネルギーを抑制した気泡誘導が可能であることを示した。さらに凝集体形成と経路選択に関して得られた諸条件をもとに、アレイ型トランスデューサによる複数焦点形成を行い、凝集体形成を利用した気泡の連続動態制御を行った。多分岐流路の上流で凝集体形成を行うことで気泡の経路スイッチングなどの所望の制御が可能となり、粘性媒質や標的指向性を付与可能なバブル製剤を用いても同様の制御を実現した。これにより、制御音源の数を削減した気泡の経路選択が可能であることを示した。

最後に実際の生体材料として動物の血液媒質中での気泡制御を検証した。赤血球の存在による光透過性が低下する問題に対し、光学的な観測ではなく超音波エコーで観測する実験系を構築し、単分岐構造の血管における気泡制御を確認した。

超音波照射下の凝集条件の検討と複数焦点形成による気泡の連続経路選択、および生体材料を用いた経路選択を行った以上の結果より、超音波治療実現のための微小気泡の血流内制御可能性が示された。