

The Medical Application of Various
Environmental Stimulations, and Research
Perspectives on Techniques in Bio-Measurement :
Division of Biological Measurement and
Application, Department of Natural Science and
Measurement

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/37007

環境刺激の生体利用と生体計測技術の研究 —自然計測領域生体機能計測研究部門—

清水宣明^{1*}・山田外史¹・田中茂雄¹・仁宮一章²・柿川真紀子¹

2013年11月11日受理, Accepted 11 November 2013

The Medical Application of Various Environmental Stimulations, and Research Perspectives on Techniques in Bio-Measurement —Division of Biological Measurement and Application, Department of Natural Science and Measurement—

Nobuaki SHIMIZU^{1*}, Sotoshi YAMADA¹, Shigeo TANAKA¹, Kazuaki NINOMIYA²
and Makiko KAKIKAWA¹

Abstract

The research division has developed a measurement technique for measuring electromagnetic fields, hazardous chemicals, and noise stresses that humans are exposed to. This technique has contributed to the protection of the environment, the safer management of industrial activity, the creation of new industrial technique, and a healthier way of life for mankind. Moreover, the division has started new research using biotechnological techniques recently.

Key Words: biological measurement, medical applications, magnetic effect, chemical reaction, mechanical effect, biomagnetics

キーワード: 生体機能, 計測, 医療応用, 磁気効果, 化学作用, 機械的作用, バイオマグネティクス

I. はじめに

生体機能計測研究部門のスタッフは, 先のセンターである自然計測応用研究センターの設立時, 工学分野から参画し, センターのミッションを考慮しつつ研究開発を推進してきた。本稿では, これらの研究内容の一部について紹介する。

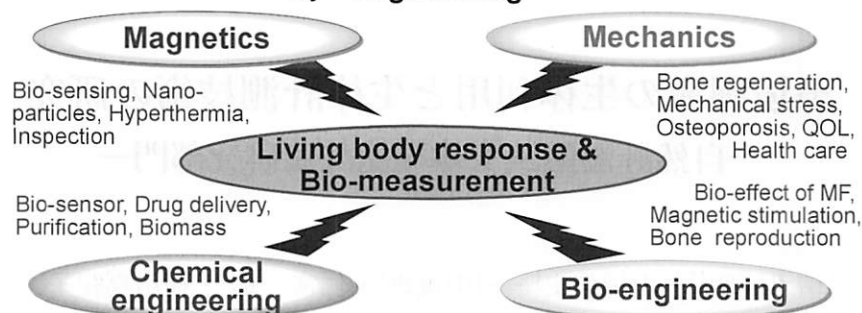
当部門の研究テーマは, 「生体機能」と「計測」のキーワードのもとに図1に示すよう電気, 機械, 化学, 生物工学分野の各研究スキルからの生体機能, その計測法, また医療工学への応用研究に取り組むとともに, 2007年の環日本海域環境研究センターへの改称に伴い, バイオからの環境関連テーマの研究内容も取り入れて研究を進めた。

¹金沢大学環日本海域環境研究センター 自然計測領域生体機能計測研究部門 〒920-1192 石川県金沢市角間町 (Division of Biological Measurement and Application, Department of Natural Science and Measurement, Institute of Nature and Environmental Technology, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa, 920-1192 Japan)

²金沢大学環日本海域環境研究センター 自然計測領域エコテクノロジー研究部門 〒920-1192 石川県金沢市角間町 (Division of Eco-Technology, Department of Natural Science and Measurement, Institute of Nature and Environmental Technology, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa, 920-1192 Japan)

*連絡著者 (Author for correspondence)

Contribution to Measurement & Control in bio & Environmental fields
by “Engineering”



環境刺激と生体応答・計測 ⇒ 環境研究に寄与
Environmental Stimulation and Bio-Measurement
⇒ Contribution to Environmental Research

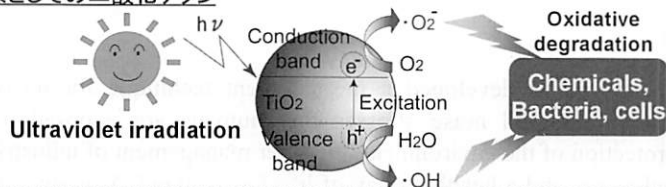
図1 生体機能計測部門の研究領域。

Fig. 1 Research fields in Division of Biological Measurement and Application.

(1) Disinfection system based on TiO_2 /US treatment

TiO_2 : Photocatalyst

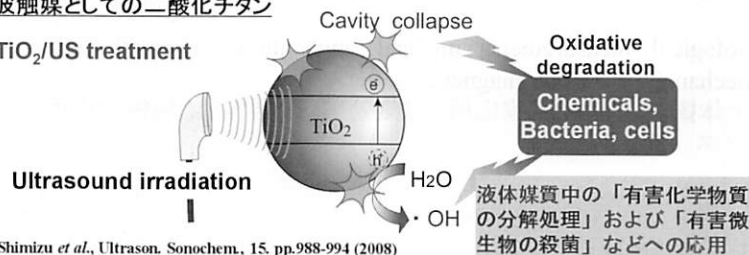
光触媒としての二酸化チタン



TiO_2 : Sonocatalyst

超音波触媒としての二酸化チタン

= TiO_2 /US treatment



Shimizu *et al.*, Ultrason. Sonochem., 15, pp.988-994 (2008)

図2 二酸化チタンと超音波照射を組合せた新規がん細胞の殺傷技術。

Fig. 2 A novel method for injuring cancer cells with combined use of titanium dioxide and ultrasound.

II. 新規な機能性材料の開発とそのヒト健康維持と地球環境保全への応用 一清水宣明・仁宮一章一

遺伝子組換え手法を応用した新規な生体分子や微生物の開発，さらに核酸やタンパク質などの生体分子と無機材料を組み合わせることによる新規な機能性材料の開発を行ない，それら機能性材料を，ヒトの健康維持（がん治療や迅速診断キットの開発など）や，地球環境の保全（環境モニタリングやバイオマ

スエタノールの効率的な生産）へと応用してきた。

1) がん治療に役立つ生体材料の開発 (Ninomiya *et al.*, 2012a, 2014)

光触媒として知られている二酸化チタン (TiO_2) に超音波を照射することにより非常に強い酸化力を持つヒドロキシルラジカルが生成することを見出し，この性質を利用した新しいがん治療法を提案した（図2）。がん細胞を特異的に認識するタンパク質・核酸等の生体分子（正常細胞には結合しない）で TiO_2

ナノ粒子表面を修飾した。これにより、TiO₂ナノ粒子をがん細胞に効率的に集積させた後、超音波照射によってナノ粒子表面からOHラジカルを発生させることで、がんを根絶するシステムを開発した。

2) バイオマスの有効利用 (Ninomiya *et al.*, 2012b, 2013)

稲わらや木材といった廃棄物であるリグノセルロース系バイオマスを原料として、燃料や化成品原料を酵素反応・微生物発酵を通じて効率的に生産する基盤技術を開発した。特に、イオン液体と超音波で処理することにより、リグノセルロース系バイオマス中に含まれる糖の高分子であるセルロースと芳香族系化合物の高分子であるリグニンを効率的に分画し、その両方を高付加価値物質へと変換するリグノセルロース・リファイナリー技術の構築を行った (図3)。

Ⅲ. 磁気による生体計測・環境浄化 ー山田外史ー

1) 磁気センサによる生体計測 (Haraszczuk *et al.*, 2011)

本研究は、独自の磁気センサ構造の発想のもとに数十μmの大きさの磁気抵抗効果素子を300-400μm径、

長さ30mmのセラミック製の針の先端に作製した差動形の磁気センサプローブを実現し、地磁気環境で数10nTオーダーの微小磁気信号の計測を可能にし、医療分野への応用を検討した (図4)。

1-1) 磁性微粒子の医療応用での濃度計測

針状磁気プローブにより、磁気計測による体内などに注入された磁性微粒子の濃度計測がある。磁性微粒子を含む媒質内の磁界の直接計測により、比磁化率 ($\chi^* = 0.001-0.02$) の計測から磁性微粒子の重量濃度範囲 0.05-1.0 wt%を推定することができた。

1-2) 免疫学的検査法への応用

免疫学的検査法の応用を目指した磁性微粒子の複素磁化率の測定の可能性を検証した。本手法は、液相での免疫学的検査法を実現するに必須の技術であり、新規な生体計測への応用を提案した。

2) 磁気アクチュエータによる環境浄化 (Yamada *et al.*, 2013)

液体を微小時間内に断熱圧縮・膨張させると、無数の小さな気泡が発生、崩壊する。この現象をキャビテーションとよばれ、10,000K程度のパルスパワーを発生する。このパルスパワーにより添加された

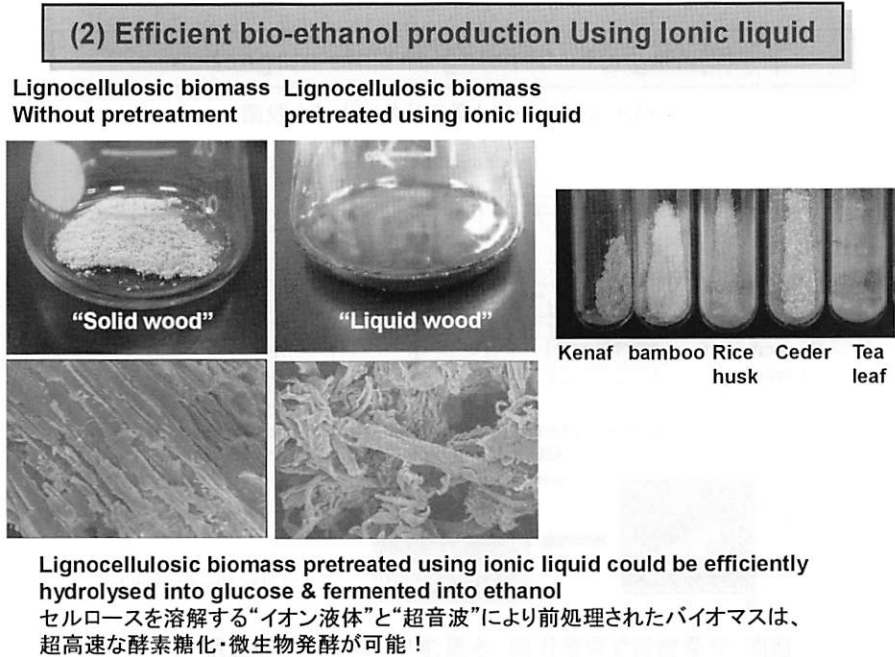


図3 イオン液体と超音波を用いたバイオマス処理.
Fig. 3 Pretreatment of lignocellulosic biomass material using ionic liquid and ultrasound irradiation.

TiO₂の励起によるラジカルにより殺菌作用が発生する。本研究は、キャビテーションを発生するために超磁歪アクチュエータとピストンシリンダーの発生装置を検討するとともに、細菌、ウイルス、さらに菌類の殺菌、不活性化の作用を個体からDNAレベ

ルにわたり検討した（図5）。

自然界の水として川の菌類に対する殺菌評価を行った結果、装置駆動0分の生菌数を100%として、大腸菌を使って同条件で行った結果とも比較して評価した。この結果、同上の処理を行った結果で93%

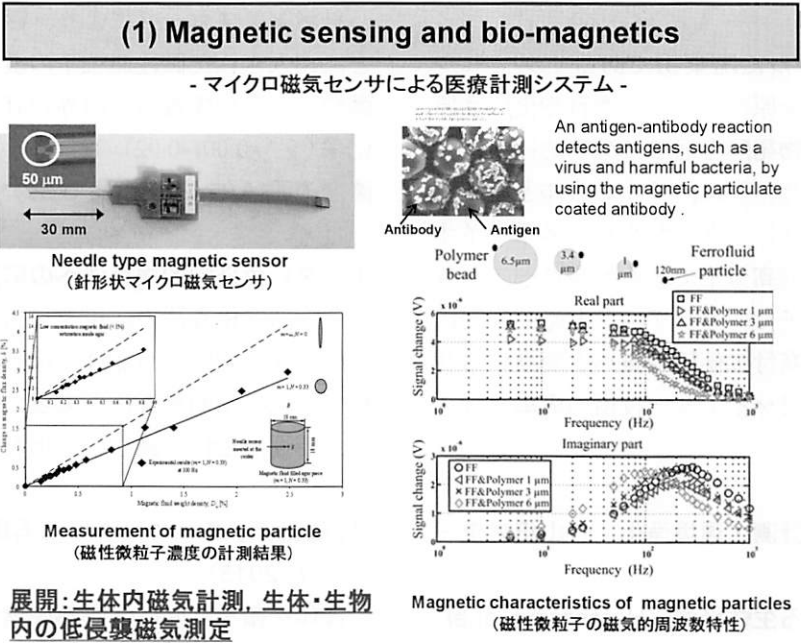


図4 磁気センサとバイオ応用。
Fig. 4 Magnetometric sensor and its bio-application.

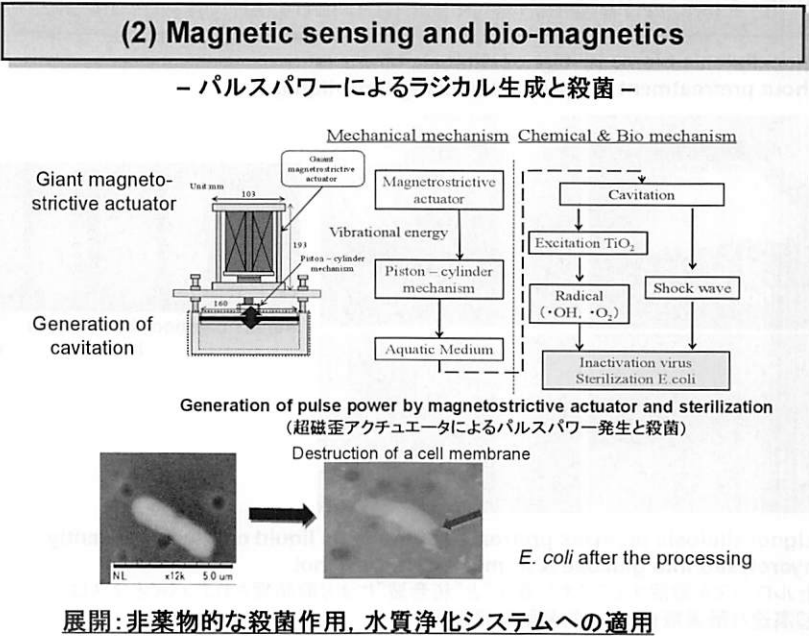


図5 超磁歪アクチュエータによる環境浄化。
Fig. 5 Environmental purification by giant magnetostrictive actuator.

の生菌数の減少がみられたが、キャビテーションのみでの場合では23%の減少しかみられなかったため、TiO₂励起から発生した発生したラジカルによる殺菌効果が大きい結果となった。

IV. 力学刺激による骨形成促進 一田中茂雄一

1) 力学刺激による再生骨の石灰化促進 (Tanaka, 2010, 2012)

骨粗鬆症や事故により骨欠損が生じた場合、その治療のために骨移植や人工骨が利用されてきた。しかしながら、前者では抗原性や感染性などの生体適合性に関する問題が、一方、後者では摩耗やルーズニングといった力学的適合性の問題が存在する。それに対し、患者自身の幹細胞を使い生体外で再生される再生骨はこれらの問題を解決できる可能性を秘めている。しかし、一方で、生体外での骨芽細胞の石灰化能は弱く、十分な剛性と強度を持つ基質が作られない。これまで、分化誘導物質の添加やさまざまな担体素材の開発が行われているが、生体骨並みの石灰化度および力学的強度特性を持つ再生骨は実現できていない。

本研究では、力学刺激を用いて骨芽細胞による石灰化を促し、再生骨の力学的強度特性を生体骨のそ

れと同等レベルに向上させることを目的としている。ラットの間葉系幹細胞から分化させた骨芽細胞を培養担体 (I型コラーゲンスポンジ) へ播種し、培養することで再生骨を作製した (図6右上)。また、力学刺激 (振幅0.2%圧縮ひずみ, 周波数1Hzの正弦波) は、ピエゾ式力学刺激装置により1日1回3分間、培養チャンバー内の再生骨へ与えた (図6左)。1ヶ月の刺激実験の結果、力学刺激を与えることで有意に再生骨の石灰化が促進されることが分かった (図6右下)。

現状ではまだ生体骨並みの石灰化度には達していないが、今後、刺激パターンを検討やより剛性の高い担体素材の選択を通してさらなる再生骨の石灰化促進と力学強度特性の向上を目指す。

2) 電氣的筋刺激による骨形成促進 (萬谷ほか, 2013 ; Tanaka et al., 2008)

骨密度の減少を特徴とする骨粗鬆症は、高齢者の半数が罹患し、軽微な転倒でも骨折が生じる。低い治癒能力のため長期のベッド療養を強いられ、それをきっかけに認知症を発症するケースも多い。薬物や食事による治療では骨粗鬆症の完全治癒は難しく、特に、薬物的治療では副作用が存在することが大きな問題である。このため発症の予防が重要であるが、なかでも運動により骨形成を力学的に刺激する方法

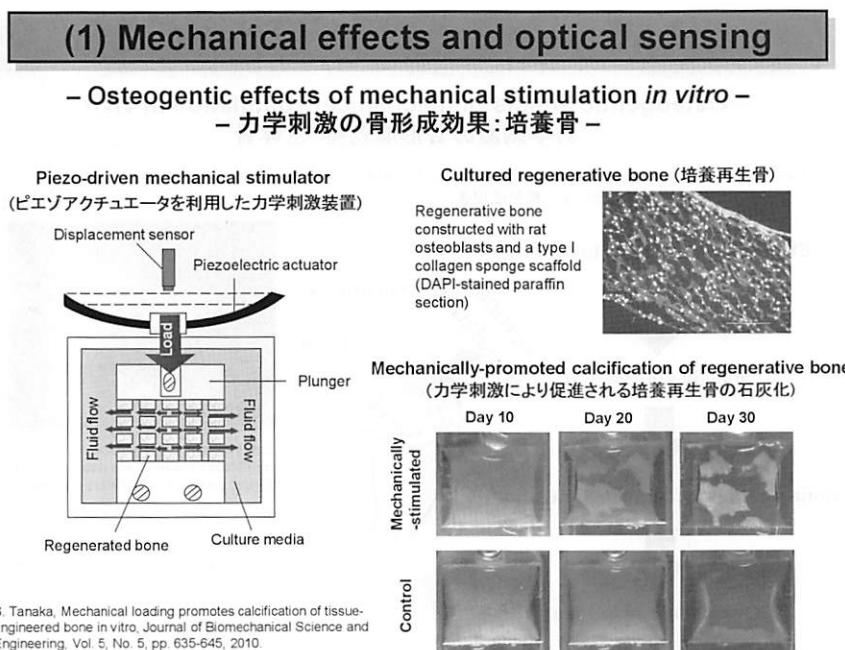


図6 力学刺激による骨芽細胞の石灰化促進.

Fig. 6 Promotion of osteogenic response of osteoblast by mechanical stimulation.

が骨粗鬆症の予防法として有効性が認められている。しかしながら、身体能力の劣る高齢者にとっては転倒・骨折のリスクを高めることに繋がりがねない。そこで我々は、身体運動を伴わない骨の力学刺激法である電氣的筋刺激に着目した。この方法では、電氣刺激より不随意的な筋収縮を発生させ、この筋力により筋と結合している骨を力学的に刺激する（図7）。現在、実験動物としてラットを使い、筋刺激で生じる骨ひずみ分布と骨形成促進効果の関係や刺激パターンによる骨形成効果の変化などを調べ、これにより同法の効果的な運用方法について検討を行っている。

V. 磁場による生体影響 一柿川真紀子一

1) 神経機能への交流磁界影響（前田ほか，2006）

線虫を用いた神経機能解明のための行動解析には、化学物質に対する誘引・忌避行動（走化性）や物理刺激や迷路を用いた記憶の保持・学習などがあり、これらの行動に関与する神経細胞・回路について多くの知見がある。

この線虫を用いて、揮発性物質ジアセチルに対する誘引行動と銅イオン(CuSO_4)に対する忌避行動における交流磁界 (60Hz, 0.5T) 影響評価を行った（図

8）。その結果、誘引・忌避行動ともに非曝露群との有意差が見られ、磁界曝露によりジアセチルへの到達率は13%低下、銅イオンの突破率は34%上昇を示した。また、誘引行動と忌避行動では忌避行動の方がより磁界曝露による影響を受けること、さらに交流磁界曝露後と曝露中では、磁界曝露中の方がより影響することが明らかとなった。線虫のジアセチル、銅イオンの認識および伝達に関与している感覚神経、介在神経、それらの繋がりから、両物質の伝達経路は共通な部分も多いが銅イオンの神経伝達経路における感覚神経細胞ADLやASHは独立していることから、この感覚細胞などは磁界の影響を受けやすいと考えられる。今後はさらに細胞および分子レベルでの解析を行い、交流磁界やそれに伴う渦電流が神経機能に及ぼす影響メカニズムについて解明する必要がある。

2) 骨代謝への交流磁界影響（鈴木ほか，2012）

骨折治療にパルス磁界を用いると治癒促進効果があるなどの報告があるが、骨代謝に磁界がどのように作用しているのかは不明である。そこで、これまで生物多様性部門と共に、キンギョのウロコを用いて骨代謝への交流磁界影響に関する研究を行ってきた。キンギョのウロコは骨芽・破骨細胞が骨基質の

(2) Mechanical effects and optical sensing

– Osteogenic effects of mechanical stimulation *in vivo* – 力学刺激の骨形成効果: 生体骨

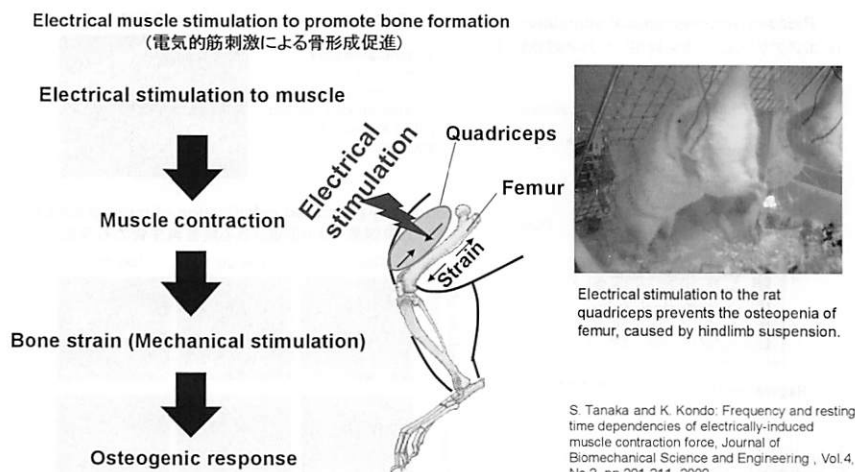


図7 電氣的筋刺激による骨形成促進.

Fig. 7 Promotion of osteogenesis by electrical muscle stimulation.

(1) Biological effects of ELF magnetic fields

– Effects on behavior by exposure to ELF magnetic fields – – 交流磁界の行動への影響評価 –

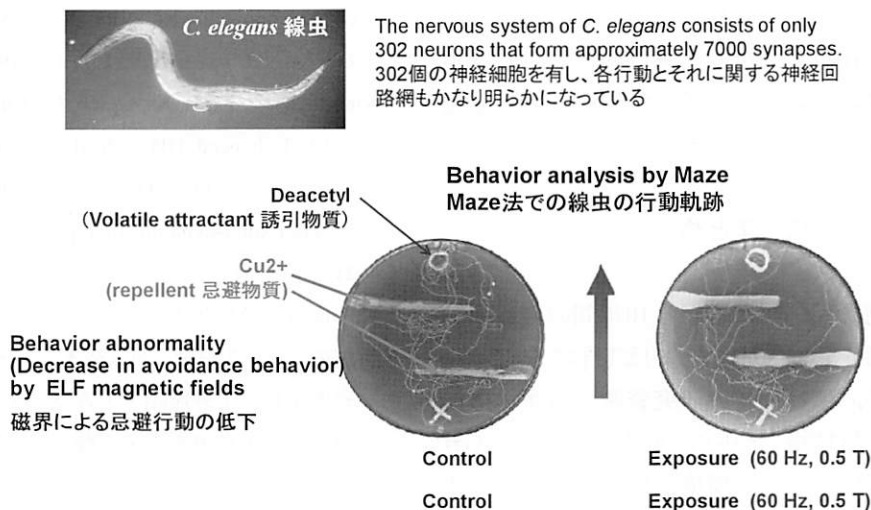


図8 神経機能への交流磁界影響.

Fig. 8 Effects on behavior by exposure to ELF magnetic fields.

(2) Magnetic fields effects for medical application

– Effects on bone metabolism by exposure to magnetic fields – – 骨代謝への磁界影響 –

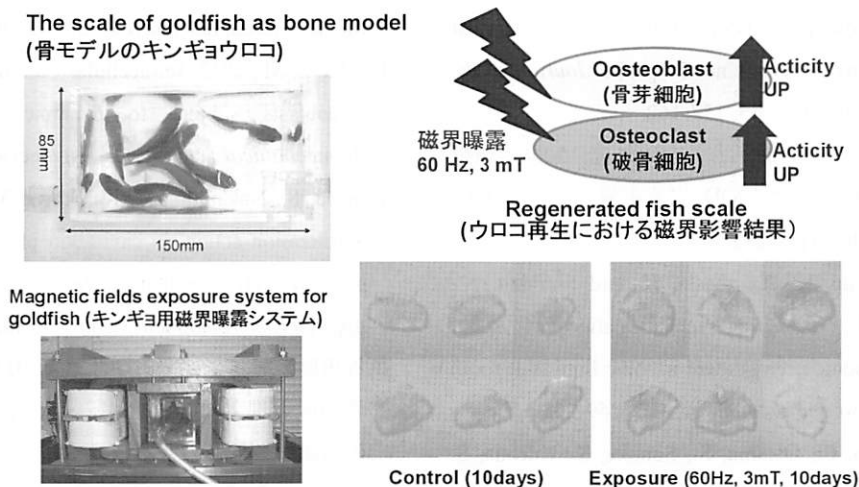


図9 骨代謝への交流磁界影響.

Fig. 9 Effects on bone metabolism by exposure to magnetic fields.

上に存在し、ヒトの骨を輪切りにした構造で培養が容易であることや、ウロコを採取してもキンギョを飼育することでウロコは再生されるなどの特徴を有する。

磁界曝露領域にキンギョの水槽を設置し、飼育し

ながら磁界を曝露後、酵素活性法により、ウロコの骨芽・破骨細胞の活性測定を行った (図9)。その結果、非曝露群に比べ磁界曝露群 (60Hz, 3mT, 10days) では骨芽・破骨細胞の活性がともに有意に上昇した。また、in vitroの交流磁界の実験結果でも、同様に骨

芽・破骨細胞の活性上昇が見られた。一方、静磁場（～30mT）曝露では両細胞活性の変化に有意な差は見られなかった。以上の結果より、骨芽・破骨細胞の活性が曝露により上昇するのは交流磁界特有の現象である可能性が高く、磁界にともなう渦電流による作用も考えられた。今後は、骨代謝における交流磁界の作用メカニズムについて、骨形成に関わる遺伝子の発現解析などを行う必要がある。

VI. まとめ

生体機能計測研究部門における10年間の主な研究業績について紹介した。本部門では工学における電気、機械、化学、生物工学の研究資源から生体機能の計測、その応用技術について研究開発を行ってきた。これらを基に、今後、環境に関わるストレス下における生体応答、計測、応用から「人の健康環境」などを含めた「環境研究」に寄与し、研究を発展させる計画である。

文 献

- Haraszczuk, R., Kakikawa, M., Ueno, T., Yamada, S. and Nadi, M., 2011: Spectroscopic susceptibility measurements of magnetic markers by SV-GMR needle probe. *Journal of the Magnetics Society of Japan*, **35**, 157-162.
- 前田秀一・柿川真紀子・岩原正吉・山田外史, 2006: 線虫の誘引・忌避行動における60Hz交流磁界影響. 日本応用磁気学会誌, **30**, 418-421.
- Ninomiya, K., Kamide, K., Takahashi, K. and Shimizu, N., 2012a: Enhanced enzymatic saccharification of kenaf powder after ultrasonic pretreatment in ionic liquids at room temperature. *Bioresource Technology*, **103**, 259-265.
- Ninomiya, K., Ogino, C., Oshima, S., Sonoke, S., Kuroda, S. and Shimizu, N., 2012b: Targeted sonodynamic therapy using protein-modified TiO₂ nanoparticles. *Ultrasonics Sonochemistry*, **19**, 607-614.
- Ninomiya, K., Soda, H., Ogino, C., Takahashi, K. and Shimizu, N., 2013: Effect of ionic liquid weight ratio on pretreatment of bamboo powder prior to enzymatic saccharification. *Bioresource Technology*, **128**, 188-192.
- Ninomiya, K., Noda, K., Ogino, C., Kuroda, S. and Shimizu, N., 2014: Enhanced OH radical generation by dual-frequency ultrasound with TiO₂ nanoparticles: its application to targeted sono-dynamic therapy. *Ultrasonics Sonochemistry*, **21**, 289-294.
- 鈴木信雄・舟橋久幸・耿 啓達・柿川真紀子・山田外史・廣田憲之・北村敬一郎・清水宣明・早川和一・三島弘幸・岩坂正和・上野照剛・大森克徳・矢野幸子・池亀美華・田淵圭章・和田重人・近藤 隆・服部淳彦, 2012: 魚類のウロコを用いた評価系の開発と骨代謝研究への応用. 日本磁気学会会報「まぐね」, **7**, 174-178.
- Tanaka, S. M., Kakio, M., Yamakoshi, K., 2008: Nondestructive optical monitoring for calcification of tissue-engineered bone in vitro. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, **3**, 332-342.
- Tanaka, S. M., 2010: Mechanical loading promotes calcification of tissue-engineered bone in vitro. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, **5**, 635-645.
- Tanaka, S. M., 2012: Intracellular Ca²⁺ response of 3D-cultured osteoblasts subject to dynamic loading. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, **7**, 318-327.
- Yamada, S., Nakamura, S., Kakikawa, M. and Ueno, T., 2013: Sterilization action on cavitation phenomenon generated by magnetostrective actuator. *Journal of Japan Society of Applied Electromagnetics and Mechanics*, **21**, 352-355.
- 萬谷勇磨・坂本二郎・田中茂雄, 2013: 電氣的筋刺激法の骨形成促進効果 - 骨ひずみの有限要素解析による効果の検証 -. 臨床バイオメカニクス, **34**, 71-76.