

Toward an Advance in Biomedical Technology in
the Field of Environmental Health : 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/2297/37017

健康環境を支える生体医用工学の発展を目指して —自然計測領域生体機能計測部門—

田中茂雄^{1*}・柿川真紀子¹

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

Toward an Advance in Biomedical Technology in the Field of Environmental Health —Division of Biological Measurement and Application, Department of Natural Science and Measurement—

Shigeo TANAKA^{1*} and Makiko KAKIKAWA¹

Abstract

The aging of society is rapidly progressing in East Asia region, especially in China, South Korea, and Japan. The health of elderly people is one of the primary issues to be considered in an aging society. Osteoporosis and cancer are major diseases amongst elderly people and create serious problems in terms of the quality of elderly life. The mission of this division is to provide practical solutions in terms of elderly health problems from the biomedical engineering perspective. This paper introduces our on-going research projects regarding this objective, in which new technologies for the therapy, prevention, and diagnosis of these diseases are developed. This is based on tissue engineering, biomechanics, bio-optics, or biophysics, and the utilisation of various physical stimuli. The prospective outcomes of the projects are discussed and our academic activities in Asia are introduced at the end.

Key Words: biomedical engineering, osteoporosis, cancer, aging societies, elderly health
キーワード: 生体医用工学, 骨粗鬆症, 癌, 高齢社会, 高齢者

1. はじめに

我々が住む東アジア地域は世界的に最も高齢化が進む地域である(図1)。2025年には日本, 韓国, 中国といった現在の世界人口のおよそ4分の1を占める国々全てが高齢社会(65歳以上人口が14%以上)となり, 当該地域に与えるインパクトは大きい。高齢社会への急速な移行に対応すべく政治, 社会, 文化, またはテクノロジーなど全ての分野において大きな

変革が予想される。一方, 高齢者が人口の主要集団となるというこれまでに人類が経験したことのない社会環境への移行は, 高齢者自身のライフスタイルがどうあるべきかということであらためて問いかけることになる。高齢者のライフスタイルを考える上で, 保険や年金制度にといった社会保障システムが重要なテーマであることはもちろんであるが, 一方で, 高齢者の健康問題は同等の重要性を有するテーマである。長期化した平均余命をいかに健康に

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)

*連絡著者 (Author for correspondence)

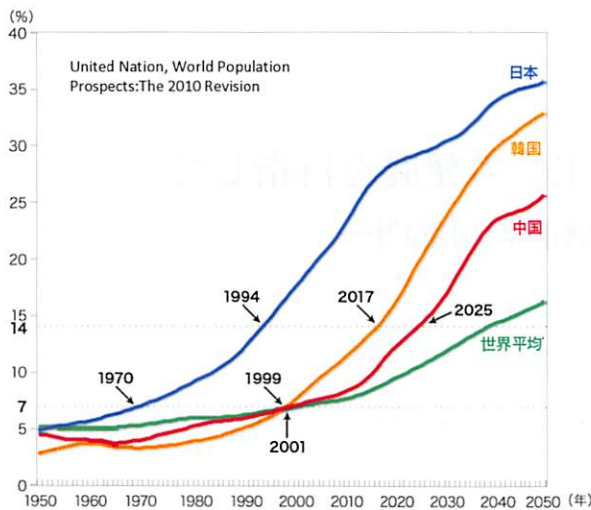


図1 東アジアで急速に進む高齢化 (United Nation, Department of Economic and Social Affairs, World Population Prospects: The 2010 Revision).

Fig. 1 Rapid increase in elderly population in East Asia.

過ごせるかということは、高齢者の生活の質、すなわち幸福度に直結する課題である。

高齢者の健康は、生活習慣、健康管理、および医療の3つの全て面からその維持方法が検討されるべきである。本部門では、生体医用工学に基づく技術開発研究を通じて高齢者の健康を支援することを使命としている。加齢に伴いさまざまな疾病の罹患率が高まるが、本部門では、特に、高齢者にとって深刻な影響をもたらす疾患である骨粗鬆症と癌を主テーマとして研究を行っている。なお、骨粗鬆症とそれに起因する骨折は、高齢者の寝たきりの主要な原因の一つであり、また認知症発症の原因となる。一方、癌は多くの世代で死因の第1位であり、加齢に伴いその発症率が急速に増大する。これらの疾患は、高齢者の生活を激変させ、その質を著しく低下するため、特に優先的に取り組むべき課題と言える。以降では、それぞれの疾患をテーマとする本部門の研究の内容と将来展望を述べ、最後に、共同研究やシンポジウム開催といったアジア地域における本部門の活動について紹介する。

II. 骨粗鬆症問題の解決へ向けて

加齢と共に骨密度が減少する骨粗鬆症は、高齢者で頻発するため (図2)、彼らの健康的な生活の維持を考える上で避けては通れない大きな問題である。身

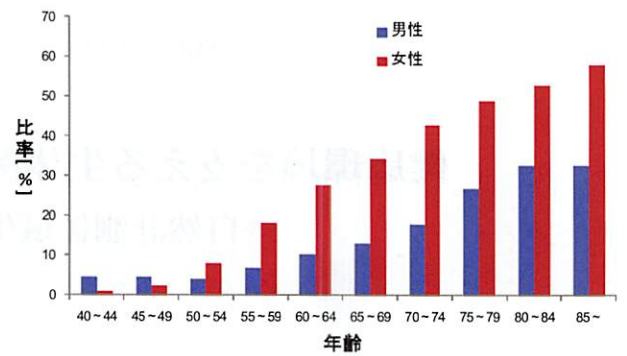


図2 骨粗鬆症域の骨密度を示す年代別症例数 (曾根・福永, 2004).

Fig. 2 Age-specific incident rate of osteoporosis. Blue bar: male, Red bar: female.

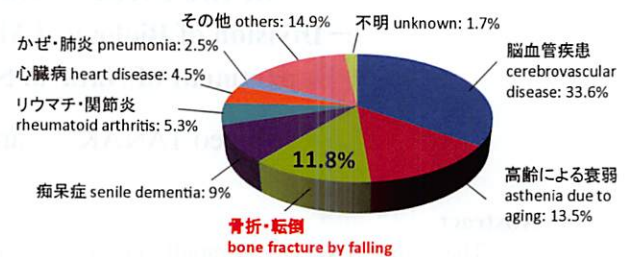


図3 65歳以上の寝たきりの原因 (厚生労働省「人口動態統計月報年報」2008年).

Fig. 3 Cause-specific bedridden rate in Japanese elderly aged 65 or over.

体能力の劣る高齢者は、日常生活において転倒が生じやすく、また、骨粗鬆症により容易に骨折が生じる。低下した治癒能力のため長期の治療が必要となり、これが寝たきりの大きな原因の一つとなっている (図3)。このような高齢者を取り囲む骨粗鬆症問題を解決するためには多方面からの働きかけが必要であるが、生体医用工学的アプローチにより同問題の解決に貢献することが本研究の使命である。問題解決のための技術的アプローチとしては、治療技術、予防技術、および診断技術の三つに分ける。それぞれに対し我々は以下のような研究を行い問題の解決を目指す。

1) 治療技術：培養再生骨

骨粗鬆症性骨折の治療法として、患者自身の幹細胞を使った再生医療技術に着目する。本研究では、骨髄に含まれる間葉系幹細胞から得られる骨芽細胞を使い再生骨を作製する。再生骨の骨格 (担体) に

は生体適合性と力学適合性を兼ね備えた素材が必要であるが、本研究では、特に、担体素材として超弾性的性質を持つチタン合金や分化誘導分子を含むハイドロゲルに注目して再生骨の作製を行う。また、骨芽細胞の石灰化を促し骨再生の早期完成を実現するために力学刺激の利用を試みる(Tanaka, 2010)。以上の研究は、ラットを使った動物実験より検証していく。

2) 予防技術：電氣的筋刺激

骨粗鬆症の予防技術として、副作用のない非薬物的手法となる力学刺激の骨形成促進効果に着目する。骨に対し力学刺激を与える方法としては運動による負荷が最も簡単ではあるが、身体能力の劣る高齢者ではむしろ骨折のリスクを増大させる可能を有している。そこで本研究では、電気刺激により生じさせた筋収縮力により骨を力学的に刺激する方法に着目した(Tanaka *et al.*, 2009)。これまで、ラットを用いて同方法の有効性の検証を行ってきたが、今後は、特に、骨形成効果が最大化される刺激の与え方の決定やヒトへの応用を考慮したデバイス開発を行っていく。

3) 診断技術：光式骨密度計

骨粗鬆症を早期に発見するには、定期的に自身の骨密度を把握し、早期に予防に努めることが肝要である。しかしながら、現在用いられている骨密度計測装置は医療機関に設置され、また被ばくの危険性のあるX線を使用しているため、骨密度の定期的診断には向かない。そこで本研究では、光を使った安全で小型な骨密度計測装置を開発することを目的とした。本装置では、照射する光の散乱状態を制御することで生体組織内での光侵入深度を変化させ、皮膚での光散乱に影響されることなく骨密度を推測することができる。同原理は、数値シミュレーションおよび模擬試料実験によりその実効性が確認されており(曹ほか, 2009; 田中ほか, 2008)、現在、ヒトの骨密度計測用に小型化された装置の開発を進めている。

4) 今後の展望

以上の3つそれぞれの技術開発の進展は他の進展と相互に影響を及ぼしながら完成へと向かう(図4)。

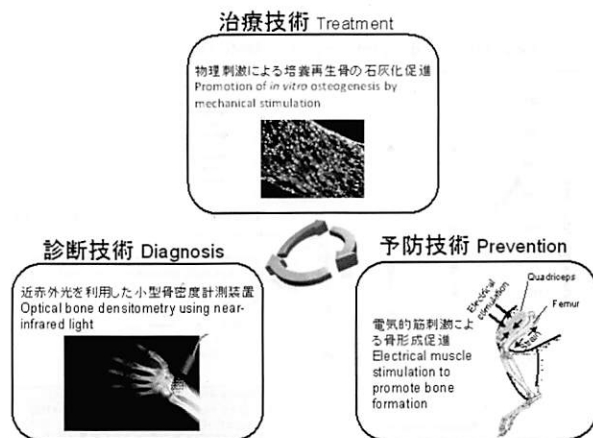


図4 骨粗鬆症問題解決に向けた生体医用工学技術による挑戦。

Fig. 4 Our bioengineering strategies for osteoporosis.

これにより、骨粗鬆症問題を多面的、総合的に対処可能な技術リソースの蓄積が実現され、その効果的な運用を医療機関との連携の中から模索していく予定である。

Ⅲ. 磁場によるがんの標的治療の確立に向けて

1) 薬剤作用増強における磁場条件

磁場と化学物質や物理刺激との併用曝露による生体影響について、いくつか研究報告があり、例えば放射線のDNA損傷作用は磁場との併用曝露によりその損傷作用は相乗的に高まったと報告されている(Koyama *et al.*, 2005; Tofani *et al.*, 2003)。我々も、抗生物質であり抗がん剤でもあるマイトマイシンCの細菌細胞における作用は、交流磁場曝露により増強されることを見出した(図5)。一方、臨床で抗がん剤はがん細胞だけでなく正常細胞にも作用し、副作用を起こすことが問題となっている。固形がんには磁場を曝露することで抗がん剤作用を高められれば、投薬量を減らし副作用が抑えられ、磁場によるがんの標的治療が期待できる。これまで、薬剤作用増強における効果的な磁場条件について検討しており、まず磁束密度においては、図5で示すように60Hz、50mT磁場曝露によりマイトマイシンC 2.0 μ g/ml作用は4.9 μ g/ml相当まで増強されるなど、各濃度換算で2.4倍の作用増強を示し、この増強率は磁束密度が高いほど大きくなることを明らかにした。また、0~6000Hz間の周波数条件では、磁束密度はいずれも50mTとして薬剤作用増強率を測定した結果、60Hz

The potency of drug (mitomycin C, MMC) by 60 Hz, 50 mT

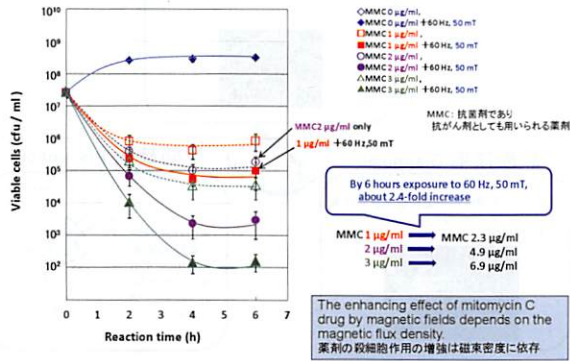


図5 細菌細胞における薬剤作用の磁場増強。
Fig. 5 Enhancing effect of magnetic fields on drug potency in bacterial cells.

付近の周波数の磁場曝露で最も効果的に薬剤作用を増強することが明らかとなった。

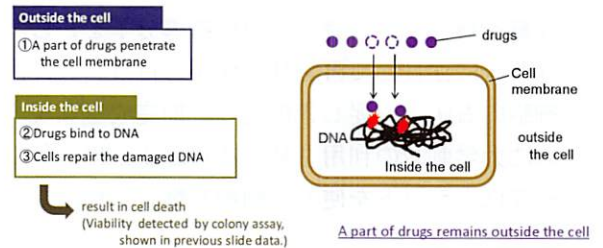
2) 磁場の薬剤作用メカニズムの解明と臨床応用に向けて

薬剤作用機序として、まず添加された薬剤の一部は細胞内へ取り込まれ、細胞内ではDNAに作用する。薬剤の一部は細胞外に残る。一方、ダメージを受けた細胞は修復機構によりDNAの損傷部分を修復するが、追いつかない場合に細胞死に至る。図5は最終結果である生存率を示す。マイトマイシンCを用いて、細胞内に取り込まれた薬剤と細胞外に残る薬剤量について磁場曝露群(60Hz, 50mT)と非曝露群と比較したところ、磁場曝露群は非曝露群に比べ、細胞内に取り込まれる薬剤量が1.9倍に増加し、細胞外に残る薬剤量は0.62倍と減少した。同様に臨床で広く用いられるシスプラチンでも測定したところ、磁場曝露群は非曝露群よりも細胞内の薬剤量は1.38倍に増加、細胞外は0.80倍となった。どちらも磁場曝露による細胞内と細胞外の薬剤量の変化率は逆相関を示し、磁場曝露により細胞内の薬剤量が増加することが明らかとなった。

3) 今後の展望

今後はさらに分子レベルでの磁場による薬剤の細胞膜輸送における作用メカニズムの解明が課題である(図6)。また、これまでは細菌細胞での実験結果が中心であることから磁場によるがんの標的治療の確立に向けて、ヒトがん細胞や動物実験における磁場

The drug action



Checked the amount of the drugs remaining in the medium to see whether magnetic fields change the membrane permeability of drugs or not.

図6 薬剤作用における磁場影響メカニズムの解明。
Fig. 6 Drug action steps.

の薬剤作用効果を検討する必要がある。

IV. アジア地域との連携—共同研究とシンポジウムの開催—

アジア、特に東アジアでは今後急速に高齢化が進むと予想されており、ヒトの健康環境や、生活の質と医療技術の向上が重要となってくる。これまで、当研究部門の山田外史を中心として当センター協賛で2000年より Asian-Pacific Symposium on Applied Electromagnetics and Mechanicsを隔年で開催してきた(図7)。また、当研究部門ではアジア地域との連携として、タイのキングモンクット工科大学(King Mongkut's University of Technology Thonburi, KMUTT)と共同研究(Non-Destructive Optical

Research collaboration and symposium in Asia
共同研究とアジア・パシフィックシンポジウムの開催

- Asian-Pacific Symposium on Applied Electromagnetics and Mechanics
- (2014 Taiwan)
- 2012 Ho Chi Minh, Vietnam
- 2010 Kuala Lumpur, Malaysia
- 2008 Bangkok, Thailand
- 2006 Sydney, Australia
- 2004 Auckland, New Zealand
-



図7 アジア地域における連携—シンポジウムの開催—
Fig. 7 Research collaboration and symposium in Asia.

Monitoring for Calcification and Culture of Tissue-Engineered Bone In Vitro, 田中茂雄) を行い, その成果をもとに2012年度日立リサーチフェローシップや, タイのPlatform Technology Grant, National Metal and Materials Technology Center (MTEC)などの研究助成を獲得し, 研究を進めてきた。今後もさらにアジア地域での共同研究やシンポジウムによる研究交流を深め, 当研究部門の機械, 電気, 化学工学, 生物工学分野の研究スキルをもとに, 東アジア地域で急速に進む高齢化社会で必要となる生体医用工学研究に寄与していきたいと考えている。

文 献

- Kakikawa, M. and Yamada, S., 2012: Effect of extremely low-frequency (ELF) magnetic fields on anticancer drugs potency. *IEEE Transactions on Magnetics*, **48**, 2869-2872.
- Koyama, S., Nakahara, T., Sakurai, T., Komatsubara, Y., Isozumi, Y. and Miyakoshi, J. 2005: Combined exposure of ELF magnetic fields and X-rays increased mutant yields compared with X-rays alone in pTN89 Plasmids. *Journal of Radiation Research*, **46**, 257-264.
- 曾根照嘉・福永仁夫, 2004: 我が国における骨粗鬆症有病率と国際比較. *日本臨床*, **62**, 197-200.
- 曹 廷舜・辻本敏行・田中茂雄, 2009: 光深度分解法による骨密度計測—モデル実験による検証—. *臨床バイオメカニクス*, **30**, 15-19.
- 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. and Kondo, K., 2009: Frequency and resting time dependencies of electrically-induced muscle contraction force. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, **4**, 201-211.
- 田中茂雄・曹 廷舜・山越憲一・辻本敏行, 2008: 光を利用した骨密度計測法の開発—光深度分解法による皮膚影響補償—. *日本臨床バイオメカニクス学会誌*, **29**, 181-186.
- Tofani, S., Barone, D., Berardelli, M., Berno, E., Cintorino, M., Foglia, L., Ossola, P., Ronchetto, P., Toso, E. and Eandi, M., 2003: Static and ELF magnetic fields enhance the in vivo anti-tumor efficacy of cis-platin against lewis lung carcinoma, but not of cyclophosphamide against B16 melanotic melanoma. *Pharmacological Research*, **48**, 83-90.