

令和元年度秋田大学研究者海外派遣事業 帰国報告書

令和2年8月31日

所属・職名：理工学研究科 システムデザイン工学専攻 機械工学コース・講師
氏 名：関 健史

派遣期間：2019年9月22日～2020年7月17日

派遣研究機関名：英文 University of Toronto

：和文 トロント大学

研究課題：Photothermal therapy のための非接触温度計測法に関する研究

○研究概要（2000字程度）

研究目的

組織を切開せずに根治が可能ながん治療のひとつとして期待されている Photothermal Therapy (以下、PTT と略す) は、患者に投与した光感受性物質が集積するがん組織に対して、内視鏡の鉗子口に通した光ファイバーを用いて特定波長の光を照射することにより、化学的・熱的作用を同時に引き起こさせ、がん組織を死滅させる次世代法である。PTT は、内視鏡下で実施できることに加えて、がん組織が死滅する目安とされている 43°C 以上までがん組織を昇温できるメリットがある。これは、現在国内で実施されている Photodynamic Therapy のように、がん組織内に集積した光感受性物質に特定波長の光を照射することで引き起こさせる化学的作用のみでがん治療を行う方法と比較して、より確実な根治が期待できる。その一方で、熱的作用により上昇した組織温度を内視鏡下で管理できないため、組織の過加熱や加熱不足に陥る恐れがある。しかし、熱電対やサーミスタなどの接触式温度センサは計測したい組織にこれらを接触させる必要があるため、光照射の妨げや組織への穿孔の恐れがある。また、サーモグラフィや放射温度計などの非接触式温度センサは、センサ自体が大きいものが多く、体内に入れることはできない。

一方で、本事業採択者は、子宮内の双胎が先天的に発症する双胎間輸血症候群の治療法のひとつである胎児鏡下レーザー吻合血管凝固術に関する研究開発を行ってきた。本治療法は、子宮に挿入した内視鏡の映像をもとに、光ファイバーからレーザーを血管に照射することで生じる熱的作用を利用して加熱・収縮させ、異常な血流を遮断させる方法である。本治療は、PTT と同じく内視鏡下で光ファイバーを操作するためレーザー照準を血管に合わせにくく、光ファイバーと血管との距離や照射前後の血流の変化量などといった治療効果の評価に必要な情報も乏しい。また、内視鏡下では照射部の温度管理もできないため、レーザー照射量は医師の経験や感覚で決定しており、過加熱・加熱不足の恐れもあった。この問題に対して、採択者の共同研究者らは、血管に対する照準を容易に合わせられるように、映像伝送用とレーザー伝送用の光ファイバーを一体化させた特殊な光ファイバースコープシステムを開発した。また、採択者は、本システムにレーザー血流計を組み合わせることで、光ファイバースコープ先端から血管までの距離、レーザー照射前後の血流量の変化、ならびに血管のサイズが計測可能なシステ

(様式 5)

ムを構築した。さらに、照射部の温度管理を行いながら適切なレーザー照射量を自動制御可能なシステムを構築し、その有効性を動物実験により示してきた。

以上のような背景のもと、本研究では、内視鏡とともに体内に挿入できる構成で、かつ非接触で組織温度を推定可能な測定手法の構築を目的とする。具体的には、光ファイバースコープにより取得した組織温度の上昇とともに変化する組織の光学特性を解析することで、組織温度を推定するシステムを構築する。将来的には、本技術を PTT 関連機器と組み合わせ、対象組織を温度管理しつつ適切なレーザー照射量を自動制御可能な PTT 治療システムの構築・実現を目指す。

研究方法

PTT に必要な特定波長の光の他に、組織の光学特性を測定するための測定用光の照射と、組織から得られる測定用光の反射光の受光が可能な特殊光ファイバースコープを、従来の気管支鏡と組み合わせて使用する。測定用光は、ある帯域の波長をもつ光とし、組織から得られる反射光は特殊光ファイバースコープを介して、分光器によって波長分布を計測する構成とする。以下に研究手順を示す。

- (1) 発熱作用によって変化する組織温度と反射光の波長分布の関係を明らかにするため、光感受性物質を添加したファントムや摘出がん組織などをがんモデルとし、*in vitro* 環境下で光照射時のモデル温度と波長分布の変化を計測する。
- (2) 生体組織に近い環境の組織温度と反射光の波長分布の関係を明らかにするため、マウス、ブタなどにがん組織を植え付けた動物モデルを作製し、*in vivo* 環境下で光照射時のモデル温度と波長分布の変化を計測する。
- (3) (1), (2) で得られた組織温度、反射光の波長分布、生体情報などをニューラルネットワーク構造による学習を行わせ、これらの情報から温度推定を行わせるための方法を構築する。また、本手法による温度推定結果の精度・有効性を評価する。

研究結果

in vitro 環境下での実験では、光感受性物質が集積するがん組織への PTT を想定して、光感受性物質の添加濃度が異なる 3 種類のファントム、ならびに 2 条件の照射光量に設定した計 6 条件で各 40 データを計測した。次に、これらの条件下で取得した情報から温度推定するためのニューラルネットワーク構造や学習条件について検討した。その結果、温度推定性能について評価したところ、室温から約 80°C の範囲において ± 3 °C 以下の精度で温度推定を可能にした。このことより、温度センサを用いることなく適切な温度での PTT の実現可能性が示された。なお、*in vivo* 環境下での実験は、コロナ禍による研究施設閉鎖の影響により実施できなかったものの、実験環境ならび実験条件の検討を現地研究フェローとともに検討済みであり、次年度以降の再実験を予定している。

(様式 5)

○海外派遣事業中の研究・教育等活動が、帰国後の研究等の活動にどのように反映される見込みか概括ください。

内視鏡下でかつ非接触で体内の温度が計測可能な手法はこれまでにない方法であり、前述した PTT への適用だけにとどまらず、様々な治療・診断への応用も期待できる。また、温度情報を取得する方法がなかったことで実現できなかった新しい治療もあると考えられ、本手法の確立によりそれらの新しい治療法の開発にも役立つものとする。査読付き論文誌への投稿については、工学的な視点として主に計測手法の新規性や有用性について執筆可能とする。また、医学的な視点としての論文誌への投稿にもチャレンジしたい。秋田県は全国的にがん患者の多い地域であり、本手法の確立による PTT の実現、普及の加速の一助として秋田大学が深く関わることができれば、県・地域への貢献だけにとどまらず、全国、世界へのアピールにも貢献できるものと思われる。また、留学から帰国後も引き続きトロント大学との連携を続け、トロント大学・秋田大学間の共同研究や科研費への申請など、継続的な研究や発展を強く意識するように務める所存である。

○研究期間全般にわたる感想

トロント大学は、オンタリオ州、トロントに本部を置くカナダの州立大学で、設立は 1850 年である。学部生は約 6 万 7 千人と大学院生約 1 万 5 千名を合わせて 8 万 2 千名余りで在籍数はカナダ最多であり、アメリカを含めた北米全体でも 5 番目の規模を有する。医学、工学、教育等の分野で多くの功績があげており、1921 年に糖尿病の治療薬、インシュリンを発見したフレデリック・バンティングをはじめ、8 人のノーベル賞受賞者や女性宇宙飛行士など、各分野で活躍する人材を多数輩出している。

Yasufuku (安福和弘) 教授は、トロント大学の総合病院の呼吸器外科に所属されている。当大学の医学系、工学系の複数の研究室や外部機関と共同で胸部悪性腫瘍の低侵襲診断ならびに治療の分野を積極的に研究されており、近年では、肺がんに対する分子学やナノ粒子を使用した PTT に関する研究において多くの成果をあげている。Yasufuku 教授の研究室には、2 名の技術スタッフ、6 名の臨床医のリサーチフェロー、1 名の工学系の大学院生が所属しており、医療機器に関する研究開発に多く携わっていた。複数のメンバーで協力して大型、中型動物に対する実験を行うことが頻繁にあり、メンバーと常にコミュニケーションを取りながら連携して作業する難しさ、重要性を学んだ。毎週水曜日の午後に行われる研究室ミーティングでは、各自の研究進捗を報告しあい、お互いの専門の違いに関係なくメンバー同士活発な議論が行われた。異分野の最新研究を共有することができ、今後の実験方針に関わる重要なアドバイスも多くもらえ、大変勉強になった。残念ながら、コロナ禍の影響による研究施設閉鎖が 3 月中旬から 6 月中旬まで続いたことで、実験が途絶えてしまったことが非常に残念であったが、その状況下でできることをメンバー間で話し合いながら過ごした時間が貴重な経験となった。

(様式 5)



(a)



(b)

(a) Princess Margaret Cancer Research Tower: PMCRT

(トロント大学総合病院に併設された研究施設。様々な研究室や実験施設が集合する)

(b) Latner Thoracic Surgery Research Laboratories

(PMCRT 内に設置された胸部外科系を専門とした研究グループ)



研究室のメンバー (2019年10月ごろ撮影)

※報告書は、高等教育グローバルセンター刊行物 (Web サイト含む) に公開 (次ページからの評価は除く) を予定しておりますので、電子データをご提出ください。