

審査の結果の要旨

氏名 川畑 健一

超音波を用いた治療は次世代型の低侵襲治療方法として大きな期待を寄せられており、集束超音波を用いて腫瘍焼灼を行う手法はすでに実用化されている。本論文では、そのような従来型の手法とは異なり、画像診断によるターゲティングを必要とせず、かつ正常組織にはダメージを与えることなく腫瘍組織のみを治療する手法の実現を目指して、キャビテーションを従来よりも低強度の超音波で生成することが可能な超音波照射方法および化学物質の設計指針を得ることを目的としている。

超音波の生体作用としては主に熱的作用と非熱的作用があり、熱的作用が超音波の治療装置の開発としては先行している。しかし薬剤の超音波吸収係数の相違によって薬剤の集積度に応じた温度変化を与えることは、現実に投与可能な薬剤濃度においては困難である。一方、非熱的作用の一つであるキャビテーション作用に関しては、化学物質によって、そのキャビテーション閾値音圧が大きく異なることが知られている。キャビテーション作用を用いることで、薬剤集積度に応じた生体作用を制御することが可能となれば、画像診断によるターゲティングが不要になると考えられる。画像診断によるターゲティングが不要となれば、画像診断では境界が明瞭でない悪性腫瘍に関しても完治を目指すことが可能になると期待される。

そこで本研究では、音響化学を用いた治療の実用上の問題点であるキャビテーション生成に必要な音圧低下を実現するための手法に関する研究を行う。具体的には整流拡散による気泡の成長メカニズムを考慮した新しい超音波照射法の提案と、キャビテーション閾値を低下させる化学物質の探索を行っている。これまで試験管内などの理想的な実験系では定在波を用いることや、気液界面を用いることが出来るため、生体内と比べ高い効率でキャビテーションを起こす手法が提案されているが、生体内でも十分な効率や安定性でキャビテーションを起こす手法は実現していなかった。本研究では試験管内での現象を生体内でも効率を落とさずに実現する手法の確立することを目指している。

本論文は“新規低侵襲がん治療用の音響キャビテーションの効率的生成に関する研究”と題し、全6章から構成されている。

第1章は“緒論”であり、研究の背景、従来の研究を紹介した上で本論文の位置づけを示し、照射法および薬剤によりキャビテーション生成に必要な閾値の低下を実現することの意義を述べている。

第2章は“気泡振動に関する理論的検討”として気泡の運動方程式、整流拡散による気泡の成長、キャビテーションによる気泡の共振に関する解説が行われている。

第 3 章では“キャビテーション生成を効率的に行う超音波照射方法”として第二高調波重畳法 (SHS) の提案と考察, 実験系, SHS によるキャビテーション化学作用の促進, SHS の機序, SHS を相対位相差に依存しなくする手法が説明されている. これらの検討の結果, 周囲媒質からバブル中に移動する溶存ガスの整流拡散を考慮した, 非対称な波形を第二高調波重畳法により実現可能であることを見出した. 特に音響特性が不均質な生体内を伝搬した後でも基本波と第二高調波の位相関係が影響を受けにくい, 基本波と高調波の位相を時間的にシフトするスパイラル照射法を提案した. 最適なシフト時間を用いると, 試験管内での現象を生体内でも効率を落とさずに実現する手法を見出すことに成功した.

第 4 章は“キャビテーション閾値を低下させる化学物質”として界面化製剤を用いるアプローチ, 気泡安定剤を用いるアプローチが示されている. これらの探索の結果, キャビテーション閾値と表面張力低下率及び泡沫保持時間の間に相関が高いことを実験的に見出し, 気泡生成と保持の容易さが両立できる化学物質が音響化学治療に適していることを示した. この条件を満たす化学物質としてキサントン系の色素を見出した.

第 5 章は“提案手法による生体中でのキャビテーション生成”としてマウス肝臓を用いた実験と結果が示されている. 種々のキサントン系色素について, マウス肝臓内でキャビテーション閾値を低下させる効果を調べ, 閾値低下に必要な構造が水中とほぼ同じであることが明らかにされている.

第 6 章は“結論”であり, 超早期の段階で発見されるがんに対応可能な, 新規な超音波治療手法の要素技術として, 基本波に第二高調波を重畳する超音波照射方法が音響キャビテーションの化学作用を低強度で生成する手法として有効であり, 非界面活性剤である両新媒性の色素増感剤が第二高調波重畳照射法に組合せる治療増感剤として有効であることを示している. 更に試験管レベルの実験およびマウスを用いた実験により提案手法の有効性を確認している.

以上に示したように, 本論文ではキャビテーション生成を効率的に行う超音波照射方法の実現とキャビテーション閾値を低下させる化学物質の探索によって, 工学上重要な, 超音波単独では生体損傷が生じない程度の強度にてキャビテーション生成が可能な手法を明らかにした点で評価に値する. 本研究で得られた結果は, 境界が不明瞭な腫瘍の治療を可能とする超音波がん治療法の実現のために重要な知見である. また, 薬剤集積後に薬剤作用を局所的に制御する新しいドラッグデリバリーシステムの実現の可能性を示すなど今後の更なる発展が期待される成果である.

よって本論文は博士 (工学) の学位請求論文として合格と認められる。