

を結ぶ領域では、組織温度は80~98℃にも達する一方、焦点を外れた領域・組織では、温度上昇が低く抑えられ組織傷害が回避される。また、未だ研究段階の応用法としては、表1にもある通り、遺伝子や薬物などの分子を目的とする組織/細胞に効率よく取り込ませる遺伝子治療や薬物送達システム (Drug Delivery System, DDS) が知られている。これは、微小気泡の圧壊時に生じる衝撃波 (バブルジェット) が、細胞膜に一過性穿孔を開けることを利用している。さらに、超音波により励起される超音波感受性物質を併用する超音波力学療法 (Sonodynamic Therapy, SDT) の研究も進んでいる。

超音波のがん治療への応用と課題

超音波のがん治療への応用は、上述のように HIFU をはじめとして遺伝子治療や DDS、SDT の例が知られている。これらの治療に用いられる超音波は、高出力の HIFU でも低侵襲的であり、治療時に全身麻酔などは必要なく、繰り返し治療も可能であることからがん治療法としては有望と言える。

最近、HIFU は前立腺がんだけでなく肝臓がんに対してもその応用が始まっており、MRI や診断用の超音波をガイドにがん病変部位に高出力の超音波を集束して治療している。HIFU の問題点は、一度の照射で治療 (焼灼) できる領域が狭く、治療に長時間を必要とすることである。

抗癌剤や自殺遺伝子などを超音波照射した癌組織に特異的に取り込ませる DDS や遺伝子治療では、投与する薬物の量を低く抑えるなど、副作用の低減に有用である一方で、その導入効率の向上が課題である。

超音波感受性物質を用いた SDT は、キャビテーションによって生じたエネルギーで励起した感受性物質が定常状態に戻る時に放出するエネルギーで活性酸素を産生し周辺の細胞を傷害する。これまでに報告されてきた超音波感受性物質は、そのほとんどが光感受性物質でもあり、そのため、すでに早期の肺癌などに保険適用が認められている光線力学療法に対する優位性を示す必要がある。

がん治療における新規超音波感受性物質を用いた SDT

現在我々は、新しいポルフィリン誘導体 (DEG と命名) を用いた SDT のがん治療における有用性を *in vitro* および *in vivo* において検討している。*In vitro* 実験において、DEG は光感受性物質の一つである ATX 70 と比較して光感受性が極めて低いにも関わらず、超音波照射によりヒト胃癌細胞株 MKN 74 細胞に対して有意な細胞傷害活性を示した。また、程度に差はあるものの、今回検討したすべてのヒト癌細胞株において DEG 併用超音波照射により有意な細胞傷害活性を認めた。一方、DEG 併用超音波照射群では、未照射群および超音波単独照射群と比較して明らかな細胞膜構成脂質の酸化も確認されたが、超音波照射直後ではアポトーシスを起こした細胞は増加しなかった。さらに、種々の活性酸素のスキャベンジャー共存下において DEG 併用超音波照射群で起こる細胞傷害が有意に抑制されたことから、DEG 存在下の超音波照射によってヒドロキシラジカルが生成されることが示唆された。以上の結果から、DEG 併用超音波照射による細胞傷害機構として、細胞膜表面近傍で生成したヒドロキシラジカルが細胞膜を構成する脂質を過酸化し膜の流動性を消失させ、結果的にネクローシスによる細胞死を惹起していると考えられた (図1)。一方、*in vivo* 実験において、DEG + SDT 群では、未治療群と比較して有意に腫瘍増殖が抑制された。また、DEG

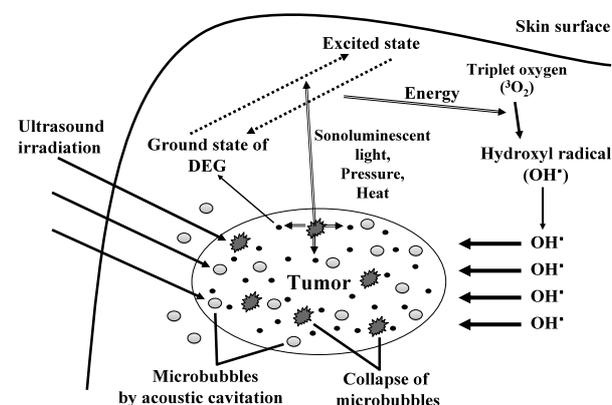


図1 . DEG + SDT の抗腫瘍効果の作用機序。超音波照射によるキャビテーションで生じた微小気泡が圧壊し、その時に生じるエネルギーによって DEG が基底状態から励起状態へ変化する。基底状態に戻る時に放出されるエネルギーにより溶解酸素から活性酸素の一種、ヒドロキシラジカルが生成され、腫瘍細胞を傷害する。

投与後から経過観察期間中に光線過敏症などの副作用は認めず、100mg/kgの濃度のDEGを投与しても致死的な影響はなかった。病理組織学的には、DEG + SDT 群にのみ認められた腫瘍組織内の傷害部位の周囲にはアポトーシスを起こした細胞はほとんど観察されなかった。この病理組織学的検討と先の *in vitro* 実験の結果のいずれにおいても、細胞傷害過程においてアポトーシスを起こしている細胞がほとんど検出されなかったことから、ネクローシスがDEG + SDTにおける細胞死の主経路であることが示唆された。

おわりに

本邦において、悪性新生物による死亡は一貫して上昇を続け、昭和56年以降死因順位の第一位であり、平成21年の全死亡者に占める割合は30%を超えている。現在、がん治療の三大療法は、外科療法、放射線療法ならびに化学療法であり、これらを単独あるいは併用することによって高い治療効果が認められている。しかしながら、これらの治療法は人体に対し侵襲的であることや、特に放射線療法と化学療法の併用療法で問題となるように、その強い副作用のために治療の中断を余儀なくされることもしばしばである。したがって、非侵襲的で副作用の少ないがん治療法が望まれている。上述のように、低出力の超音波は非侵襲的であり、今回検討したDEGを用いたSDTは、繰り返し行うことができる有用ながんの治療法として期待される。



賀川の水問題」、ゴミの埋め立て場所についての「最終処分場の現状」、さらに最近大きくその環境が改善しつつある「洞海湾と干潟」についてや、近年北九州で大変大きな問題となっている竹林の繁殖による里山の消失等々です。

他に、体験実習として最終処分場の見学や、深刻な環境汚染を克服した洞海湾を海から視察するクルージング体験、又、海水・焼却灰洗浄水の簡易分析実験を体験し、水の汚れの状況を知って頂きました。環境問題は市民一人一人が当事者意識を持って、実際に行動するかどうか大切であり、一人でも多くの北九州市民が実行してくれるようになってくれればと思います。



福岡大学エコスクール・スケジュール

～暮らしとエコを考える～

	開講日	セミナー内容	場 所
第1回	5/22 (土)	開講式(主催者・共催者挨拶) 北九州市環境局 環境モデル都市推進室 環境産業担当課長/池上 修 氏 オリエンテーション(参加者自己紹介他) 地球環境と廃棄物問題(総論) 福岡大学資源循環・環境制御システム研究所所長/樋口 社太郎 地球温暖化 北九州市立大学大学院 国際環境工学研究科 教授/伊藤 洋 先生	北九州国際会議場 3F 33号室
第2回	6/26 (土)	地球環境と廃棄物問題(処理・処分) 福岡大学 樋口 社太郎 環境モデル都市 北九州市環境局 環境政策部 環境モデル都市推進室 次長/橋本 礼二 氏 遠賀川と水環境 (財)北九州市上下水道協会 国際協力・水道百年史担当 主幹/藤口 公子 氏	AIMビルBF KTI小ホール (予定)
第3回	7/24 (土) 講義・見学	北九州市エコタウンの概要(北九州市エコタウンセンター) 新エネルギー見学(次世代エネルギー展示、風車) 最終処分場の現状 北九州市環境局 循環社会推進部 施設課 処分場・分析担当係長/谷崎 定二 氏 処分場見学(ひびき湖開発) 日本資源流通	北九州市 エコタウンセンター 資源研
第4回	9/25 (土)	地球環境と廃棄物問題(立地と環境アセスメント) 福岡大学 樋口 社太郎 干潟・河川の環境 英エコプラン研究所 代表/中山 康廣 氏 硫化水素 福岡大学資源循環・環境制御システム研究所 研究開発室長/宮下 俊宏	AIMビルBF KTI小ホール (予定)
第5回	10/23 (土) 見学・体験	洞海湾見学クルージング(紫イガイ、干潟) 資源研、実証研究エリア見学 実験体験(廃食用油によるローソク作り他) 炭化炉 英SUMIDA 会長/福村 猛 氏	資源研
第6回	11/27 (土)	地球環境と廃棄物問題(資源化) 福岡大学 樋口 社太郎 コンポスト 英ジェイベック若松環境研究所 所長代理/高倉 弘二 氏 竹林・里山保全活動 北九州市立大学 国際環境工学部 准教授/デワンカー・バート先生 閉講式	AIMビルBF KTI小ホール (予定)

※都合により、日程が変更になる場合があります

FAX.093-751-9976 福岡大学 エコスクール 受講申込書

受講料無料

所 属	フリガナ	氏 名	フリガナ
住 所	〒 -		年 齢
電話番号	() -	E-mail	

○上記事項を記入し、郵送・FAX・E-mailにて貴研研までお送りください。

※受講対象:原則として8級受講できる高校生以上の方(年齢・職業問わず) ※定員20名程度(応募者多数の場合は抽選) ※集めた個人情報他は他の目的には一切使用いたしません。

すい特徴があることが知られている。しかしながら、Coccomyxa の薬理作用に関する研究は充分なされていない。そこで、本研究では、高脂肪摂取による肝障害に対する Coccomyxa の肝保護作用と中大脳動脈閉塞による脳梗塞巣に対する Coccomyxa の脳保護作用について検討した結果を報告する。

1) Coccomyxa の肝障害に対する予防効果：

マウスは高脂肪食を連日摂取することで、肝機能異常がみられる。高脂肪食を摂取する際、Coccomyxa を併せて摂取し、高脂肪食により誘発される肝機能異常に対する Coccomyxa の影響を検討した。

本実験では、6週齢の ddY 系雄性マウスを用いた。マウスは、プラスチックケージの中に、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、12時間の明暗サイクル（7:00 AM 点灯）の動物室で飼育した。なお、水は自由に摂取できるようにした。餌については、普通食（蛋白、25%；炭水化物、51%；脂肪、5%；総カロリー、 $347\text{kcal}/100\text{g}$ ；Standard Diet, SD、CE-2；九動）高脂肪食（蛋白、22%；炭水化物、42%；脂肪、36%；総カロリー、 $414\text{kcal}/100\text{g}$ ；High Fat Diet、HFD、F2 HFD 1；オリエント飼料）をそれぞれ、14日間自由摂食させた。高脂肪摂取時の肝機能を評価する目的で、①体重、②肝重量、③血中 Aspartate Aminotransferase (AST)、④血中 Alanine Aminotransferase (ALT) の4項目を測定した。14日間、高脂肪食のみを自由摂食させたマウスに1日1回 Coccomyxa 300、600mg/kg を経口投与し、体重、肝重量、肝障害のマーカである血中 AST と ALT を測定した。14日間高脂肪食を摂取することで標準食（SD）群と比べて体重は増加傾向を示し、体重当

たりの肝重量は有意に増加した。Coccomyxa を1日1回投与することで、高脂肪食摂取による肝重量増加が抑制された。また、14日間高脂肪食を摂取することで、血液中の AST と ALT はともに有意に増加した。高脂肪食の摂取による AST、ALT の増加は、Coccomyxa の併用により、抑制された（図1）。

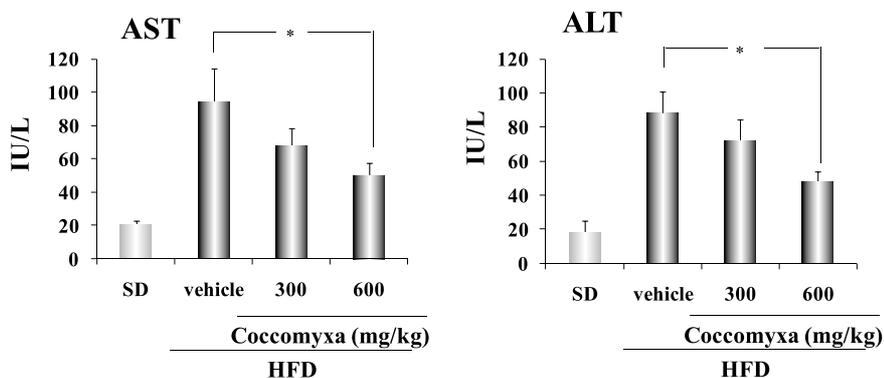
以上のことから、Coccomyxa は高脂肪食を過剰に摂取することにより起こる肝障害を予防する可能性があることが示唆された。

2) Coccomyxa の脳梗塞に対する予防効果：

本実験には、Coccomyxa の肝障害に対する影響を検討した場合と同様に、6週齢の ddY 系雄性マウスを用いた。脳梗塞に有効な薬物をスクリーニングするために、マウスに中大脳動脈（MCA）閉塞を施したモデルマウスが使用されており、MCA を閉塞したマウスの脳には梗塞巣がみられる。本実験でも Coccomyxa の脳梗塞に対する予防的影響を検討するために、MCA 閉塞モデルを使用した。MCA 閉塞モデルの作製のために、マウスに2%ハロタンを用いて、吸入麻酔した。マウスを麻酔下で手術台上に固定し、頸部の中央を切開し、左側総頸動脈と外頸動脈を結紮した。総頸動脈を切開し、塞栓子が中大脳動脈の起始部に到達するように、内頸動脈と外頸動脈の分岐部から内頸動脈を經由して塞栓子 9 mm 挿入した。再灌流は、塞栓子を総頸動脈の方向に引き抜くことによって行った。MCA 閉塞から再灌流までの時間は4時間とした。再灌流の24時間後、生理食塩水に2%（W/V）2, 3, 5 triphenyltetrazolium chloride (TTC) を加えた液で脳を染色した。TTC 染色した脳の赤く染まらない白色の部分

を梗塞巣とし、その体積を測定した。梗塞巣体積は、断面の写真から梗塞巣面積を画像解析ソフト（NIH Image1.63）で測定し、算出した。

14日間、マウスに1日1回 Coccomyxa 300mg/kg、600mg/kg を経口投与し、MCA 閉塞処置を行った後24時間目に梗塞巣を測定した。その結果、14日間 Coccomyxa の600mg/kg を投与し



* P<0.05 VS vehicle (Tukey's test)

図1．高脂肪食による肝障害の血液中マーカー AST、ALT 増加に対する Coccomyxa の影響

た群では、MCA 閉塞により発現する梗塞巣を有意に減少し、Coccomyxa には脳保護作用が認められた (図 2)。

おわりに

今回、微細藻類 Coccomyxa が、高脂肪食を過剰に摂取することにより起こる肝障害を軽減したこと、また、脳虚血による脳障害を軽減したことは、Coccomyxa の予防薬学的機能の一端を明らかにすることとなった。今後のさらなる研究により、Coccomyxa が機能性食品の原材料あるいは創薬シーズとしての可能性が期待できる。これらの成果が、福岡大学付置研究所としての責務の一端を果たし、福岡大学内の各分野における研究の礎になることを期待したい。

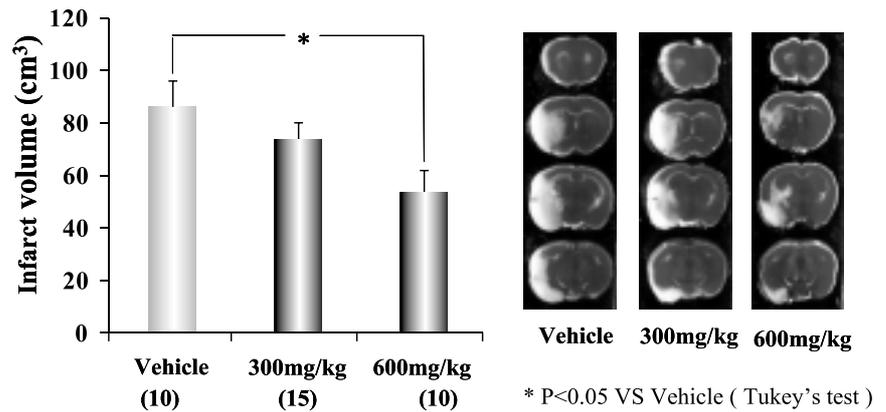
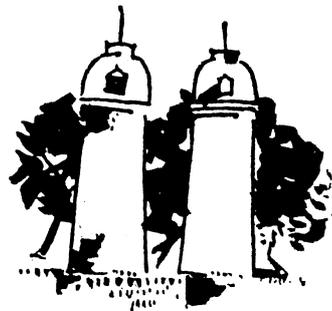


図 2 . MCA 閉塞により発現する脳梗塞巣に対する Coccomyxa の影響





同時に多人数の至適運動強度を判別する無線式心音測定装置

身体活動研究所 博士研究員 松田 拓朗
身体活動研究所所長 スポーツ科学部教授 田中 宏暁

【運動療法の必要性と問題点】

運動習慣の改善は生活習慣病の予防・改善にも有効であることが証明されており、活発な身体活動や持続的運動トレーニングといった運動習慣の形成は健康的な体力の維持・向上にも繋がり多くの慢性疾患や死亡リスクを低下・遅延させることが裏付けられている (Blair, 1993・1995; Paffenbarger et al., 1993)。

運動は健康の保持増進のために積極的に勧められているが、高強度な身体活動や過度な運動は、突然死や急性心筋梗塞の発症を急性かつ一時的に高め、身体に障害を及ぼす危険性が高い (Thompson et al., 1982; Siscovick et al., 1984; Mittleman et al., 1993; Giri et al., 1999)。

そこで、運動療法では、安全で有効かつ継続しやすい運動強度を個人毎に決定しなければならない。有症患者などリスク保有者を対象とした運動強度の決定法には、無酸素性作業閾値をはじめ、乳酸閾値 (LT) や、非観血的な測定から得られる換気閾値や二重積屈曲点 (DPBP) が用いられているが、これらの決定法は高額な測定機器や専門的技術を必要とする為、測定に手間を要する。このように、体力評価を含め、現在の運動強度決定法には様々な手法が存在し用いられているが、いずれの方法も一長一短で、一般化することが困難、精度が乏しい、コストがかかるなどといった問題点がある。

【心音に関して】

1816年にフランスの医師 Laennec が stethoscope (胸部を探る器具) という名の聴診器を発明した。最初に開発された聴診器は筒状のもので、その後工夫、改良され1926年、アメリカの Sprague が今日の聴診器の原形となるスプラグ型聴診器を発表した (Sprague, 1926)。

聴診器を発明する以前は、医師が患者の胸部に直接耳を押しつけて聴く方法で聴診

がおこなわれていた。

心音は、非観血的な手法で音から心機能を評価する事が可能である。第一心音振幅 (HS 1) は、心収縮力を反映し、運動中に、心拍数や血圧などと比べて極めて大きな変化を示す (Sakamoto et al., 1965; Luisada et al., 1985・1986)。

心収縮力は心筋の酸素需要量の主要因子であり、HS 1 は心負担を表す有力な指標になる。漸増運動負荷中の HS 1 の変化には急激に増大する点 (HSBP) が存在し、その屈曲点が LT 並びに DPBP 時の運動強度と近似して発現することが報告されている (Fig 1)。

また、心音は第一心音と第二心音の時間的計測で得られる心周期に関連して、心音図の記録から心筋虚血の出現に密接に関係する拡張期時間の割合 (%DT) を評価することができ、運動中の安全確認の指標にもなる (Ferro et al., 1995)。

このように心音で、安全で効果的な運動強度を決定することが可能になることが期待される。

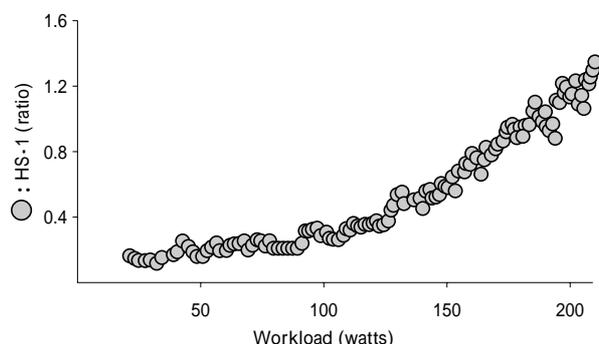


Fig 1 . 運動負荷の漸増に伴う心音の変化

【無線式心音検出・解析システムの開発】

心音は他の測定装置と比べ、非常に安価で非侵襲的かつ簡易に測定することが可能であるが、やはり測定装置は、医療機器レベルのものを必要とし、連

続する波形の解析には膨大な時間がかかることが欠点である。

そこで我々は従来の問題点を改善し「無線式心音検出・解析システム」を開発した(特許申請中 2010)。我々が開発した装置は、1)無線式の通信システムであり、2)1台のパソコンで同時に20名の測定可能で、3)心音の検出・解析を自動化し、解析時間を極めて短縮した画期的な測定装置となっている(Fig 2)。

本装置を用いることにより、1時間内に20名の被験者を対象に運動負荷テストを行え、またその解析を数時間で終了することができるようになった(従来法では同一時間で1~2名程度であった)。



Fig 2 . 無線式心音検出・解析装置

【今後の課題】

心音の自動検出・解析システムの開発は出来たが、運動時に明瞭な心音を測定することは容易ではない。心音マイクの固定不良や、発汗に伴う接着面の剥離、呼吸数の増加、衣服の摩擦、体動の増大等がノイズの原因になり、中強度以上(特に高強度)の運動になるとノイズの影響を大きく受けるだけでなく、場合においては心音マイクが脱落し心音の記録ができないこともしばしば起こる。ノイズの影響で判定困難な例も少なくはない。特にトレッドミル上の歩行や走行、ベンチステップ運動時にはノイズのため全く心音解析は不可能である。

しかしながら、これらノイズの問題を解決すべく現在も開発を進めている。ノイズ処理方法が開発されれば将来はいつでも、どこでも、だれでも、運動中の心音を簡単に測定することができるようになり、有疾患などリスク保有者も、より安全に運動を実

施する事が実現可能となる。

【終わりに】

福岡大学病院新診療棟の開院に伴い、福大メディカルホールの地下1階に「メディカルフィットネスセンター(以下MFC)」が開設された。MFCでは、メタボリックシンドローム・生活習慣病予防、改善などを目的とした運動療法を実施予定であり、今回開発した心音システム用いた運動処方を導入する予定である。本システムの導入で効率的な運動療法の実施が期待される。

本研究は、文部科学省研究費補助金「挑戦的萌芽研究(21650183)」、福岡大学「グローバルFUプログラム」、私立大学戦略的基盤形成支援事業「福岡大学身体活動研究所」の一部の助成を受け遂行された。

