

裏表紙からスタート!

東京都立大学 総合研究推進機構NEWS

Miyacology



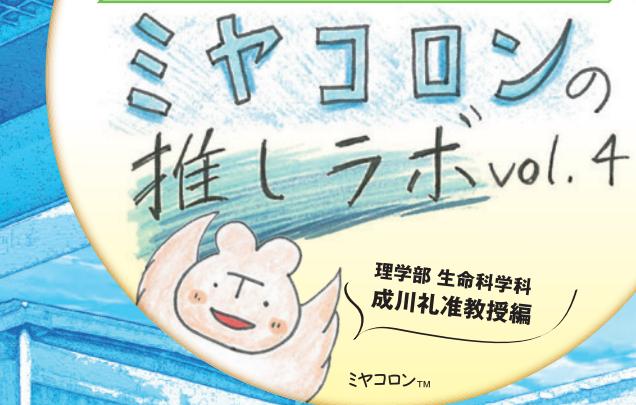
都立大の研究の今を伝える



TOKYO
METROPOLITAN
UNIVERSITY

SUMMER
2023

15 号



Pick-up | Focal Point

未知なるバイオマテリアルの
創製とドラッグデリバリー
システムの確立に挑む

都市環境学部 環境応用化学科
朝山 章一郎

Close-Up | TMU Research

システムデザイン学部 機械システム工学科 伊井 仁志

脳循環を仮想空間上で再現し
疾患の予測精度向上に挑む

健康福祉学部 看護学科 前田 耕助

温熱刺激が脳を活性化させる
科学的根拠を看護に活かす



未知なるバイオマテリアルの創製と ドラッグデリバリーシステムの確立に挑む

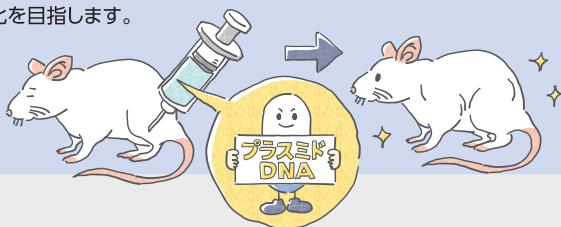
都市環境学部環境応用化学科の朝山章一郎教授の専門は、バイオマテリアルを用いたドラッグデリバリーシステム。健康寿命の延伸や認知症の改善にも効果が期待される研究内容を紹介します。



筋肉を再生させる 「遺伝子デリバリーシステム」

現在は、体内にあるタンパク質や遺伝子などがバイオ医薬品、核酸医薬品として使われる時代です。ただし、こうした高分子医薬品を作り出すためには、必要な部位に適切な量とタイミングで医薬品を届けるドラッグデリバリーシステムが必要です。

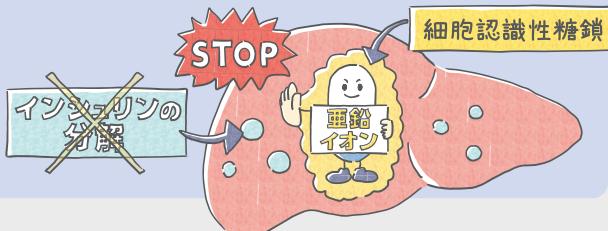
例えば、寝たきりの高齢者の筋肉を再生させるためには「バイオマテリアル」を用いて極微小化させたプラスミドDNAという遺伝子をピンポイントで筋肉に注射することで、筋肉の中で遺伝子を拡散させ、幹細胞を活性化させることにより、筋肉の再生につながると考えています。この時用いるバイオマテリアルの主成分は、ポリエチレンギリコール(PEG)です。PEGは、水がつながったような構造であり、遺伝子にPEGをつけることで、人体は水だと錯覚して体になじみ、目的の部位に届くのです。既にマウスの実験では遺伝子発現効果を確認しており、医薬品を生体内の未到達空間に届け、その場で幹細胞を使って再生させる「In situ再生医療」として人体での実用化を目指します。



血糖値を下げる、糖尿病の治療に役立つ 「亜鉛イオンデリバリーシステム」

人の膵臓から分泌される物質といえば、血糖値を下げるインシュリン。しかし、インシュリンが肝臓を通る際に分解され、全身に行き届かなければ血糖値は下がらずに糖尿病になってしまいます。そこで期待されるのは、インシュリンの分解抑制機能を持つ亜鉛イオンを肝臓に届けるドラッグデリバリーシステムです。

こうしたドラッグデリバリーシステムは、亜鉛イオンを「バイオマテリアル」で覆うイメージです。体内に入れるため、肝心なのはPEGが有するような生体適合性や血液適合性。防衛機能を持つ人体が異物と判断して拒否反応を起こさせてはいけませんし、バイオマテリアルに触れただけで血液が固まり、血管が詰まって脳梗塞などを引き起こしては本末転倒なのです。その上で、肝臓を主に構成する細胞のみを認識する糖鎖(リガンド)の結合したバイオマテリアルで亜鉛イオンを覆えば、体全体に行き渡ってしまう亜鉛イオンを目的の肝臓の細胞のみに届けることが出来るのです。



認知症治療への挑戦を始め、 バイオマテリアルの“先端機能”を開拓

バイオマテリアルの研究で次なる目標に掲げているのが、認知症治療への貢献です。認知症は脳内でアミロイド β などのタンパク質が蓄積することで発症すると考えられるため、この物質を分解して排除することで改善が見込まれます。また、脳内ではタウというタンパク質が凝集することで神経を圧迫し、認知症につながるとも考えられます。そこで私たちは、病因子を排除し、神経を正常に回復させるインスリンを経鼻投与で脳内に届けることを目指した「マルチ作用型バイオマテリアル」として、新たにコレステロールを修飾したPEG(Chol-PEG)を生み出しました。

なお、Chol-PEGをコーティング材のように塗れば、表面が血液適合性を発揮します。これは「バイオイナート表面」と呼ばれ、血液を循環させるチューブなどの医療機器での活用が見込まれています。さらに今後は食品分野での防汚効果など、生理不活性で何も吸着せない安全なマテリアルとして、医療分野以外の用途にも応用が可能です。また、人体が稀にPEGにアレルギー反応を示す事例もあるため、「ポストPEG」を見据えて、両性高分子電解質のカルボキシメチル化ポリビニルイミダゾール(CM-PVIm)といったバイオマテリアルの創製にも挑んでいます。



私は「多くの人々を救いたい」というモチベーションで研究に臨み、バイオマテリアルの創製によって、健康寿命の延伸によるQOLの向上に貢献したい一心です。学生に期待したいのは「興味」と「努力」と「継続性」。新たな知を生み出していく研究の喜びを意欲的な学生と分かち合えればと思っています。

PROFILE

都市環境学部 環境応用化学科

朝山 章一郎 教授 Shoichiro Asayama

東京工業大学生命理工学部生体分子工学科卒業後、同大学院生命理工学研究科バイオテクノロジー専攻博士後期課程修了。1999年に東京都立大学大学院工学研究科応用化学専攻助手として着任し、研究員、助教、准教授を経て2023年より現職。専門は生体材料化学(バイオマテリアル)・医用高分子・生化学・生体分子工学。



脳循環を仮想空間上で再現し 疾患の予測精度向上に挑む

バイオメカニクスとは、力学体系を用いて、

生体現象の物理機構を解明していく学問体系。

医用計測、実験観察、数理モデル、計算科学といった
様々なアプローチが使われる。

2023年度に文部科学省の「スーパーコンピュータ『富岳』

成果創出加速プログラム」に採択され

「『富岳』で実現するヒト脳循環デジタルツイン」の開発に挑む

システムデザイン学部機械システム工学科の

伊井仁志准教授にお話を聞きました。

臨床データを基に、 脳循環を仮想空間上で再現

私が「スーパーコンピュータ『富岳』成果創出加速プログラム」で目指しているのは、脳全体の循環場を表現できるシミュレーションモデルの開発です。脳研究では、神経回路がシミュレーションのターゲットになることが多い中、私は神経系がコントロールしている先の血液や脳脊髄液の循環にアプローチ。具体的には脳動脈瘤、正常圧水頭症、頸部頸動脈狭窄症の3つの疾患を中心とした予測精度の向上が目標です。

ただし、人によって脳や血管の細かな形状は異なり、血液などの流れ方も違うため、個人差をいかにモデルに反映させるかが肝心です。まずはCTやMRIなどで3D計測を行った臨床データから、個々の脳や血管の形状データを抽出する画像処理を実施。その上で仮想空間上にそれらの形状を再現し、そこに血液などが流れるシミュレーションモデルを構築して罹患リスクの予測につなげます。

例えば、血管がコブ状に膨らんだ脳動脈瘤の破裂は、くも膜下出血を引き起こし、死亡リスクが非常に高くなります。破裂は血液の流れ方によって血管の内皮細胞が炎症性の物質を出し、血管の内壁が弱くなることが要因。シミュレーションによって血液の流れ方と、血管の内壁にどの程度の負荷を与えるかという流体解析を行い、血液が内壁を“こする力”や“押す力”を数値的に評価することで、危険度の判断指標として利用できるのです。



システムデザイン学部 機械システム工学科

伊井 仁志 准教授 II Satoshi

千葉大学工学部電子機械工学科卒業後、東京工業大学総合理工学
研究科創造エネルギー専攻博士後期課程修了。東京大学工学系研
究科特任研究員や、大阪大学基礎工学研究科助教・特任准教授を
経て2018年より現職。専門はバイオメカニクス、計算科学。



将来的には外科的手術に貢献できる可能性も

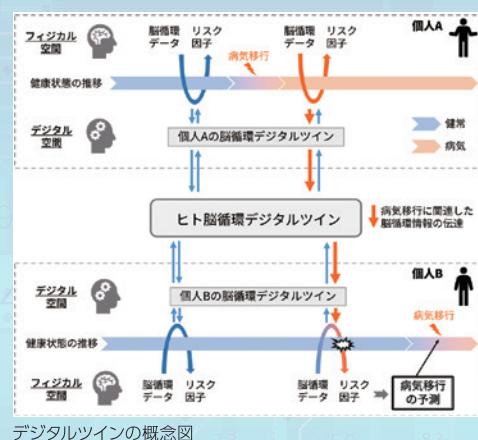
脳の血管を流れる血液は、個人毎に異なる血管形状や駆動する大きさの違いに由来し、その流れ方も異なります。そこで、気象予報などで用いられる「データ同化」と呼ばれる技術を駆使し、個人別の違いを反映した解析を行います。これにより、個人毎に異なる血流場を再現し、血管内壁への負荷を評価できるのです。

ある部分で血管が詰まるとその先に血液が流れなくなり、酸素が供給されずに細胞組織が死に至ることで脳梗塞を引き起こします。その際、脳内で分岐した血管が再び交わる「吻合血管」が脳梗塞の程度に影響を与えるとされています。この吻合血管が脳全体での血流分布に与える影響をシミュレーションモデルの構築によって明らかにできれば、外科的手術での血管のつなぎ方にも役立てられるはず。従来の経験則に基づいた手術から、定量的な指針のもとで手術ができるようになります。さらに、脳血流のモデル化によって得られる知見は、将来的に心臓内の血液循環に関する研究などにも還元できると考えています。

あらゆる人に適用可能な脳循環モデルを構築

「富岳」を活用するプロジェクトのゴールは、「脳循環デジタルツイン」の開発です。デジタルツインとは、実空間で得られる情報を基にした“双子”を仮想空間上で再現すること。以前から画像ベース解析や個別化解析といわれるような、患者さん個々の再現データの構築は行われてきましたが、私が目指すのは、複数の患者さんの再現データを仮想空間上で統合し、すべての人の脳循環を表現できるデジタルツインを構築することです。この統合データと特定の患者さんのデータを照合することで、相対的に疾患の予測精度を高められると考えています。複数の患者さんから経時的にデータを取り、ある人は脳動脈瘤が破裂もしくは成長し、ある人は破裂も成長もしないとしたら、血液の流れの違いから破裂の予測精度が高まると考えられるのです。

この統合的なデジタルツインの構築に必要なのは、個々の状態を再現するシミュレーションモデルと、複数の患者さんの臨床データ、そして膨大な臨床データを解析するための機械学習のモデルです。



膨大な臨床データの機械学習に「富岳」を活用

統合的なデジタルツインの構築には膨大な臨床データが不可欠ですが、実際に大人数の臨床データ入手することには難しさもあります。そこで、シミュレーションモデルによって個人の脳内を再現した後、例えば血管の太さや血流量、血流の速度など、条件を変えてデータを“水増し”するような手法を用います。こうして仮想的な臨床データを増やした上で、機械学習モデルを構築する際に有効なのが、「富岳」が持つ潤沢な計算資源です。

また、個人の脳内を再現する際に、元となる臨床データにノイズがあるケースもあります。さらに脳血管のモデリングでネックになるのが、毛細血管のデータまでは抽出し切れない点です。そこで、解剖学的な過去の先行研究によって明らかにされた知見や法則に従って、想定される毛細血管の形状や分布を設定。これも多様に条件を変えて機械学習の対象とします。こうして作り出した機械学習のモデルは、数値シミュレーションの代替として利用することができ、解析にかかる時間を大幅に削減します。これは、臨床場でのリアルタイムな予測手法の確立に繋がります。また、機械学習は相関関係を見つけることが得意であり、従来の解析方法では解明できないことを明らかにしてくれると期待しています。



「富岳」 提供:理化学研究所

生命現象への探究心が研究のモチベーションに

私は、生命現象が力学や物理全般の原理原則に従って生じているというバイオメカニクスの考え方方に感銘を受け、現在の研究に至っています。様々なスケールで生じる物理現象が安定的に秩序を保ち、その機能を発揮し維持できるのはなぜなのか、それを可能にする物理機構の実態はなにか、こうした疑問に対する探究心が研究のモチベーションになっています。

バイオメカニクスは文字通り“メカニクス”ですので、研究では生物学や生命科学のほか、機械工学の知見が必要不可欠。機械力学、材料力学、流体力学、熱力学の四力学を駆使して、難解な生命現象の解明に挑んでいます。また、シミュレーションに必要なのは数学。量子コンピューティングのような計算科学の最新技術も活用することで、従来は扱いきれなかった問題を一気に解決させていきたいと考えています。

温熱刺激が脳を活性化させる 科学的根拠を看護に活かす

医療機関で実践されている看護ケアの中には、その妥当性が科学的には実証されておらず、経験則に基づくものも多いといわれています。その一つが、足浴をはじめとする温熱刺激の活用。「温かさ」が脳の活性化につながるメカニズムの解明に挑む健康福祉学部看護学科の前田耕助助教にお話を聞きました。



多くの人が実践できる足浴。 その効果を科学的に検証したい

私はかつて、脳腫瘍などの疾患を扱う脳神経外科に、看護師として勤務していた時期がありました。当時は、看護ケアを通じて、意識レベルが低下した患者さんの脳活動を活性化させ、覚醒を促すことができないか、と試行錯誤を行いました。そこで注目したのが、看護技術として一般的に用いられている、温熱刺激を用いたケアです。そもそも清潔目的で体を拭く際にはお湯を使いますし、入浴自体がこの温熱刺激の一つなのです。入浴が困難な場合には、いわゆる“足湯”のような足浴や、手浴という方法で患者さんに「心地よさ」を感じてもらいます。さらには、痛みや筋肉の緊張状態を和らげるために体を温めるケースもあり、妊婦さんの出産前後のストレス緩和には、足浴が有効とされています。

ただし、科学的根拠に基づくケアとするには研究の蓄積が少なく、経験則に基づいて行われることも多いのが現状です。温熱刺激の影響を科学的に検証する必要性を感じ、温熱刺激と脳活動の因果関係を解明することで、より効果的な看護ケアの開発につなげたいと考えました。特に足浴は、お湯を張ったバケツに足を入れて温めるだけの簡便さが魅力。入浴に比べて負荷が小さく、車いすに乗ったままで可能です。科学的にも効果が実証されれば、認知症をはじめ、脳神経系の疾患を持つ患者さんを在宅でケアする家族の力にもなるのです。

健康福祉学部 看護学科

前田 耕助 助教 MAEDA Kosuke

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科修士課程修了後、2020年には同研究科博士課程修了、博士(看護学)を取得。首都大学東京健康福祉学部看護学科特任助教を経て2014年より現職。専門は基礎看護学。研究テーマは、脳血流量を効果指標とした看護技術の開発や、看護技術のエビデンス検証と開発など。



足浴は日本をはじめ、 東アジア特有の看護ケア

臨床の現場では、経験則として多様な看護ノウハウが蓄積されていますが、「看護学」という学術分野としては歴史が浅いため、経験則に頼らざるを得ない部分が大きいのが実情です。これまで看護ケアの視点で脳科学領域にアプローチした研究は少なく、例えば「温熱生理学」の分野では研究成果は出ているものの、看護ケアでは用いないような温度範囲を対象としているなど、直接的に看護ケアの実践に役立つ知見は蓄積されていません。

また、看護ケアで「心地よさ」を目的として足浴が用いられているのは、私の知る限り日本、韓国、中国だけ。赤道直下の国々をはじめ、年間を通じて温暖なエリアでは行われず、足浴は、日本をはじめとした東アジア特有の看護ケアなのです。

なお、足浴の効果は実は複合的です。温まるだけではなく、お湯に足を浸することで、静水圧という圧力が足に加わり、マッサージ効果が得られます。さらには小さいものの浮力も生まれるため、足が軽く感じられこともあります。そのため、これらの影響は温かさの効果とは別にして分析する必要があると考えています。



なぜ“温かい”は“心地よい”のか。 そのメカニズムの解明に挑む

温熱刺激による脳の血流量の増加は証明されつつある一方で、なぜ「温かさ」が「心地よさ」に変換されるのかというメカニズムは解明されていません。患者さんが「心地よい」とする感覚には、「さっぱりした」「すっきりした」といった積極的で快適な感覚と、「眠くなる」「ゆったりする」といった休息的な感覚が存在し、温熱刺激を用いる看護ケアには、さまざまなものがあります。私はそこに脳の活性化という新たな目的を加えるために、エビデンスとともにメカニズムを明らかにしたいのです。まずは、心地よい感覚を生む足浴の温度や浸かり方の平均値を導き出し、臨床で個別の患者さんに合う活用方法を実践できるようにすることが目標です。



足浴による血流量の増加と 前頭前野の活性化を確認

脳血流量の分析機器が多く人が思い浮かべるのはMRIだと思います。ただ、MRIは脳を細かく分析できる反面、検査は極めて閉鎖的な空間で行われ、大きな音も発生するため、心理的な負荷が大きくなります。看護で重視する“落ち着いた環境”とはかけ離れているのです。一方、NIRS(近赤外分光法)は頭皮に近赤外光を照射・検出するプローブを装着するだけで測定できるので、静かな環境下で脳内の血流量データを取ることができます。しかし、脳のどの部位のデータを計測しているのかを細かく把握することができません。そこで私の研究では、MRIで撮影した脳画像を使って、NIRSで得られたデータが、脳のどの部位の血流量を示すのかを細かく分析しました。その結果、足浴によって、性格形成や感情形成を司る前頭前野の血流量が増加すること、さらに前頭前野の中でもどの領域が活性化されるのかを詳細に調べることができました。引き続き、足浴が脳活動に与える影響を調べ、将来的にはより効果的な足浴ケアの方法を提案したいと考えています。

●照射プローブ ●受光プローブ



! Web版でもっと詳しく解説中!

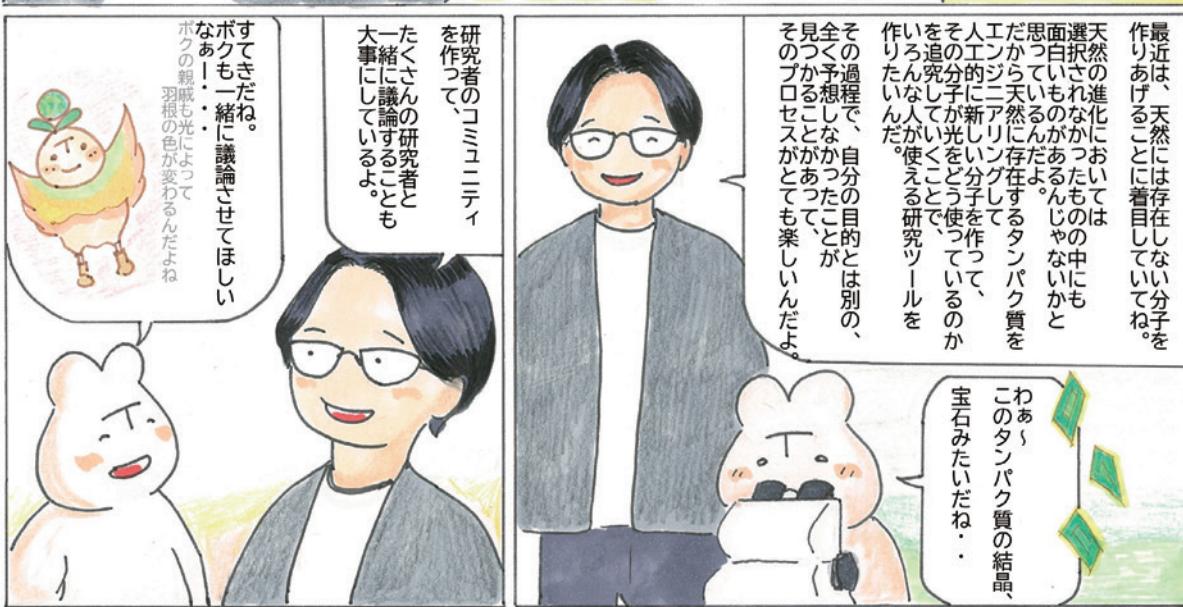
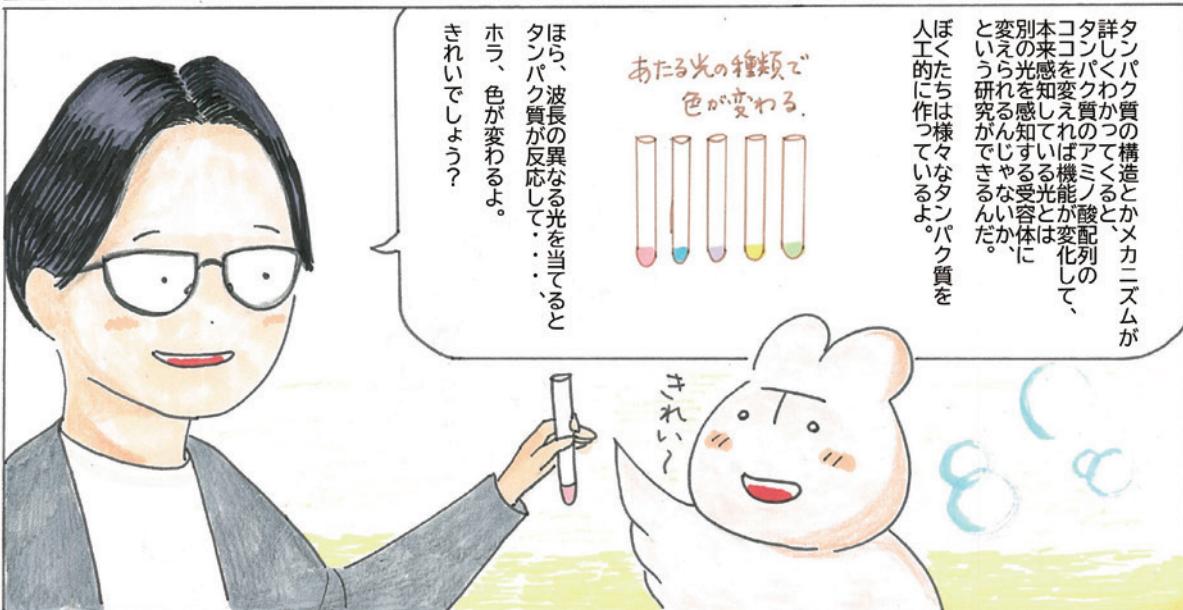
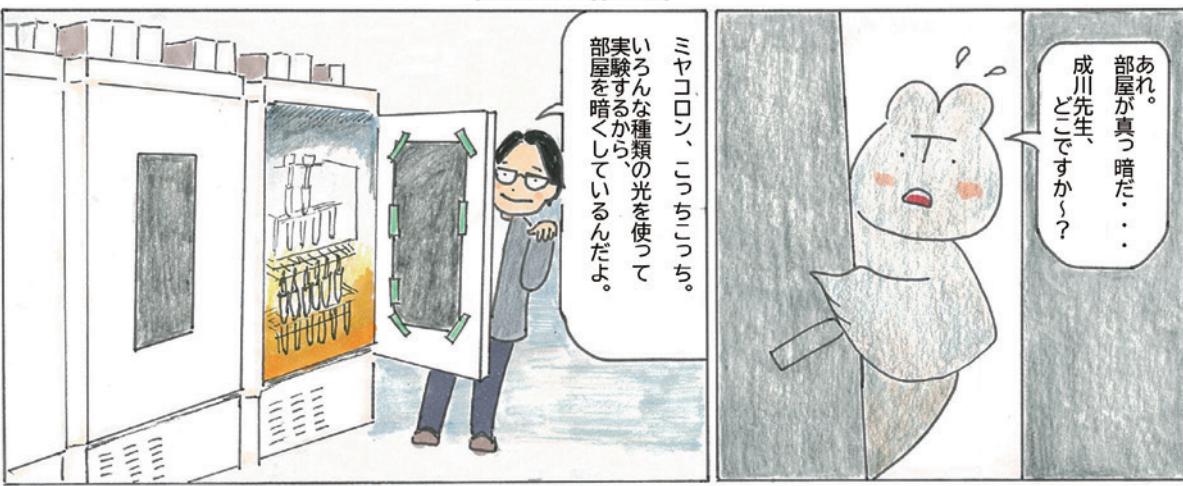
看護ケアの“実践者”であると同時に 研究者でもあってほしい

学生には、看護ケアをさらなる高みへと押し上げるには、臨床での実践と研究の両方が不可欠だと伝えています。看護は研究があるからこそ発展するもの。経験則に基づく看護ケアに対して科学的な検証を重ね、今後もアップデートし続けていくべきものだと思います。科学的根拠があれば、患者さんも看護ケアの意義や必要性を理解しやすく、信頼関係のもとで看護ケアを実践できるのです。

看護師が患者さんと信頼関係を築くための三大要素は「知識」「技術」「態度」。知識と技術をつなぐ役割を果たすのが科学的根拠です。科学的根拠を理解するためには研究者としての視点が求められ、研究内容の信頼性や妥当性を見きわめるにも知識が不可欠になるでしょう。そして、態度には言語を用いたコミュニケーションスキルはもちろんのこと、表情のつくり方や、視線の送り方など、非言語的なコミュニケーションも含まれます。学生には、看護学科での学びに加え、放射線学科、理学療法学科、作業療法学科を持つ健康福祉学部のリソースをフル活用しながら、「知識」「技術」「態度」という看護師としての資質を磨いていってほしいと願っています。



マンガは裏表紙からスタートしています



PROFILE

理学部 生命科学科
成川 礼 準教授
Narikawa Rei

東京大学教養学部生命・認知科学科卒業後、同大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系博士課程修了。日本学術振興会特別研究員や東京大学総合文化研究科助教、静岡大学理学部講師などを経て2021年より現職。専門は光生物学。

もっと詳しく

さらに詳しい情報が掲載されているインタビュー記事をWebで公開しています！



この分野を目指す方へのメッセージ

大切にしてほしいのは、自然との対話を楽しむ意識です。仮説が覆され、想定外の現象が起ることで、自然の奥深さや面白さを実感でき、別の仮説を立てる原動力となるものです。実験から想定外の興味深い結果が得られ、その要因を追究することで新たな知見が得られることが少なくありません。突拍子もない発見から社会実装につながっていく可能性もありますので、果敢にチャレンジしてほしいと願っています。

Miyacology 15号

INDEX
Close-Up | TMU Research
脳循環を仮想空間上で再現し疾患の予測精度向上に挑む
システムデザイン学部 機械システム工学科 准教授 伊井 仁志

温熱刺激が脳を活性化させる科学的根拠を看護に活かす
健康福祉学部 看護学科 助教 前田 耕助
Pick-up | Focal Point
未知なるバイオマテリアルの創製とドラッグデリバリー・システムの確立に挑む
都市環境学部 環境応用化学科 教授 朝山 章一郎



総合研究推進機構からのご案内

Twitterでは、各学科の教員が取り組む研究に関する情報や、「牧野標本館」の所蔵標本を紹介しています。ぜひご覧ください。



東京都立大学 総合研究推進機構 NEWS Miyacology [首都学(ミヤコロジー)]

第15号 2023年 Summer 2023年8月1日発行 企画・制作・発行: 東京都立大学 総合研究推進機構



© 2020 TOKYO METROPOLITAN UNIVERSITY

〒192-0397 東京都八王子市南大沢1-1
東京都立大学 南大沢キャンパス内 プロジェクト研究棟2階
TEL 042-677-2728 / FAX 042-677-5640

mail ragroup@jmj.tmu.ac.jp <https://research-miyacology.tmu.ac.jp>

