

1:45 p.m.	Dr. Joan Nichols University of Texas Medical Branch at Galveston <i>Isolation and Characterization of a Novel Human Peripheral Blood-Derived Stem Cell</i>	Dr. Shang-Tian Yang The Ohio State University Bioreactor Systems with Three-Dimensional Fibrous Scaffolds for Culturing Engineered Human Cells and Tissues	Dr. Jean Schwarzbauer Princeton University Regulation of Wound Cell Functions by Provisional Matrix
2:30 p.m.	Dr. Patricia Chang McMaster University <i>MRI-Visible Microcapsules for Gene Therapy</i>	Dr. William L. Warren Sciperio, Inc. <i>Digital Printing of Viable 3-D Engineered Tissue Constructs</i>	Dr. Jonathan Mansbridge Smith & Nephew Wound Management <i>The Treatment of Chronic Wounds with Three-dimensional Fibroblast Cultures</i>
3:00 p.m.	Dr. Carmelita Frondoza Johns Hopkins University <i>Human Mesenchymal Stem Cells Differentiate in Spinner Culture</i>	Dr. Jianying Zhang University of Pittsburgh and Carnegie Mellon University <i>Three-Dimensional Biocompatible Ascorbic Acid-Containing Scaffold for Bone Tissue Engineering</i>	Dr. Stelios Andreadis State University of Buffalo at New York <i>Retroviral Gene Transfer to Epidermal Stem Cells: Implications for Tissue Engineering</i>
3:30 to 5:00 p.m.	□ 頭ポスター発表		Zhiqun Long BCS Inc. <i>An Effort Towards the Commercialization of Cultured Skin Autografts in Japan</i>
	□ 頭ポスター発表		

講演の概略は上記のホームページ記載の abstract を参照にして頂きたい。下記では、コメントとポイント中心にフォローできた講演について述べる

(1) Tissue Engineering: Great Expectations

Michael J. Lysaght, PhD

Professor and Director, Center for Biomedical Engineering, Brown University

Tissue Engineering 分野における現状の紹介であった。現在、米国市場はのびが止まっており、その質的な変化が進んでいる。Phase の途中で進行が停止している Hepatassist や Acticel の一方、Pipeline に乗っているものもある。2000 年からの下落は 11% に留まっているが、その中身はアメリカ 80% であったものがアメリカが 54%、ROW (Rest of world) が 54% となっている。

チャーチルの言葉を引用して、始まりの終わりが来たと思うということで締めくくった

(2) An Alternative Cell for Use in Tissue Engineering

Dr. Charles Vacanti Harvard Medical School and

Brigham & Women's Hospital

一般的な総説を紹介されたのみで、特に研究内容として新規な事柄については報告は無かった。

(3) Targeting Mesenchymal Stem Cells for Tissue Engineering

Dr. Arnold Caplan, Case Western Reserve University

site-specific delivery of reparative cells を目指して、protein G を用いてこれを細胞表層に結合させることにより、さらにこれに抗体をつけて、目的とする部位に target する手法に関する発表。まだ、検討段階ではあるが、幾種類かの抗体で細胞に影響を与えることなく標識できている。これからの発展が期待される。

(4) Artificial Vasculature through a Microfabricated Biodegradable Elastomer

Dr. Yadong Wang, Massachusetts Institute of Technology

Biorubber と呼ばれる新しいタイプの生分解性 Safford の利用について。性質報告および血管様構造物（網目状）を作成して細胞を播種し、細胞の長期培養を試みている。Biorubber は従来の PLGA に比較して生分解性や安定性などが優れている。

(5) Digital Printing of Viable 3-D Engineered

Tissue Constructs Dr. William L. Warren Sciperio, Inc.

細胞を吹き付けて 3次元構造体を構築する技術の紹介。現状では 6Layer 4 different patterns 3 materials 3 nozzles が実現可能。

(6) Human Mesenchymal Stem Cells Differentiate in Spinner Culture

Carmelita G Frondoza, PhD Department of Orthopaedic Surgery

マイクロキャリアを用いたスピナーフラスコ培養で、MSC の分化誘導培養を試みた研究。培地を変えることにより、ある程度のレベルでの分化誘導培養が可能。他の方法との定量的な比較があまりなされていないので、どれほど優れているかは不明？

3月19日

8:00 a.m.	Opening and Welcome Alan J. Russell, PhD Pittsburgh Tissue Engineering Initiative and McGowan Institute for Regenerative Medicine Carl Feldbaum, President Biotechnology Industry Organization			
8:25 a.m.	Opening Keynote Presentation <u>Terou Okano, PhD</u> Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University <i>Cell Sheet Engineering for Tissue and Organ Regeneration</i>			
	Wound Healing	Cardiovascular Tissue Engineering	Musculoskeletal Tissue Engineering	Neuronal Tissue Engineering
9:00 a.m.	<u>Dr. David Steed</u> University of Pittsburgh <i>Development of New Therapies in Wound Healing</i>	<u>Dr. Robert Nerem</u> Georgia Institute of Technology <i>Engineering a Small Diameter Vascular Graft: An Assessment of Progress to Date</i>	<u>Dr. Jeffrey O. Hollinger</u> Carnegie Mellon University <i>Animal Models in Bone Tissue Engineering</i>	<u>Dr. Michelle LaPlaca</u> Georgia Institute of Technology <i>Extracellular Matrix-Based Scaffolds for Stem Cell Delivery to the Injured Brain</i>
9:30 a.m.	<u>Dr. Bill Tawil</u> Baxter BioSurgery, Baxter BioScience <i>Fibrin Sealant for Delivering Fibroblasts and Keratinocytes to Treat Chronic Wounds</i>	<u>Dr. Doris Taylor</u> Duke University Medical Center <i>Skeletal Myoblasts or Marrow for Myogenesis: How Does it Work?</i>	<u>Dr. Scott P. Bruder</u> Johnson & Johnson <i>Autologous Growth Factors and Stem Cells as Effective Components in Tissue-Engineered Orthopaedic Products</i>	<u>Dr. Masavuki Yamato</u> Tokyo Women's Medical University <i>Functional Tissue-Engineered Human Corneal Epithelial Sheet Grafts from Limbal Stem Cells Expanded Ex Vivo on Temperature-Responsive Cell Culture Surfaces</i>
10:30	<u>Dr. Vincent Falanga</u>	<u>Dr. Yasuhiko Tabata</u>	<u>Dr. Dianne Rekow</u> New York University College of	<u>Dr. Molly Shoichet</u> University of Toronto

a.m.	Boston University <i>Bioengineered Skin for Chronic Wounds: The Expected and the Unexpected</i>	Kyoto University <i>Cardiovascular Tissue Engineering Based on Release Technology of Growth Factor</i>	Dentistry <i>Affects of Scaffold Features on Bone Formation</i>	<i>Guided Neural Tissue Regeneration</i>
11:00 a.m.	<u>Dr. Warren Garner</u> University of Southern California Medical Center <i>Bioengineering at the Bedside: What Happens in the Burn Unit</i>	<u>Dr. Michael V. Sefton</u> University of Toronto <i>Strategies for the Vascularisation of 3-D Tissues</i>	<u>Dr. Cato T. Laurencin</u> Drexel University <i>Robust Strategies for Bone Tissue Engineering</i>	<u>Dr. Douglas Kondziolka</u> University of Pittsburgh <i>Neuronal Transplantation for Motor Stroke from Basal Ganglia Infarction: Results from a Phase 2 Clinical Trial</i>
11:30	<u>Dr. Mike Leek</u> Intercytex Ltd. <i>Tissue engineering - An Industrial Perspective</i>			
12:00 p.m.	Joseph Bielitzki, Defense Science Office, DARPA <i>Defense Science Meets Tissue Engineering: DARPA's ETC Program</i>			
	Mark Cohen, Partner - Eitan, Pearl, Latzer & Cohen Zedek <i>Patentability and Free-to-Operate Issues of Stem Cells</i>			
	Linda Powers, Managing Director - Toucan Capital Corp <i>Financing Tissue Engineering Ventures in a Tough Market</i>			
1:15 p.m.	Biohybrid and Visceral Organs <u>Dr. Anthony Atala</u> Children's Hospital and Harvard University <i>Instruction Manual: How to Build an Organ</i>	<u>Dr. Michael S. Sacks</u> University of Pittsburgh <i>Biomechanical Considerations in Heart Valve Tissue Engineering</i>	<u>Dr. Johnny Huard</u> University of Pittsburgh <i>Tissue Engineering Based on Muscle-Derived Stem Cells: Potential for Musculoskeletal Tissue Regeneration and Repair</i>	<u>Katrina Teare</u> University of Nottingham <i>Designing a Delivery System for Olfactory Ensheathing Cells</i>
1:45 p.m.	<u>Dr. H. David Humes</u> University of Michigan Medical School <i>Early Clinical Results with the Biohybrid Kidney in ICU Patients with Acute Renal Failure</i>	<u>Karen Christman</u> UC Berkeley/UCSF Joint <i>Bioengineering Graduate Group Injectable Biopolymer Prevents Negative Left Ventricular Remodeling and Preserves Cardiac Function after Myocardial Infarction</i>	<u>Dr. Daniel Gazit</u> Hebrew University of Jerusalem <i>Genetically Engineered Adult Mesenchymal Stem Cells as Platforms for Skeletal Gene Therapy, Tissue Engineering and Gene Expression Profiling</i>	<u>Dr. Jeffrey D. Rothstein</u> Johns Hopkins University <i>Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Disease: Amyotrophic Lateral Sclerosis as a Test System</i>
2:30 p.m.	<u>Dr. Yoram Vodovotz</u> University of Pittsburgh <i>Improved Physiological Parameters of Porcine Kidneys</i>	<u>Dr. Douglas Hamilton</u> University of Pittsburgh <i>Cyclic Strain Up-regulates Smooth Muscle</i>	<u>Dr. Robert Gassner</u> University of Pittsburgh <i>Intracellular Signaling by Mechanical Strain Initiates Repair and Regeneration in Chondrocytes: Implications in Tissue Engineering</i>	<u>Dr. Ravi Bellamkonda</u> Case Western Reserve University <i>Is CNS Regeneration Being 'GAG'ed?</i>

	Maintained on Pulsatile Perfusion with Both a Nitric Oxide Donor and an Inhibitor of Inducible Nitric Oxide Synthase	Actin and h1-calponin in Bone Marrow-Derived Progenitor Cells: Implications for Vascular Tissue Engineering		
3:00 p.m.	<u>Dr. Igor M. Sauer</u> Humboldt University, Berlin Clinical application of the Modular Extracorporeal Liver Support (MELS) using primary human liver cells originating from discarded donor organs	<u>Dr. Vladimir Mirinov</u> Medical University of South Carolina Organ Printing	<u>Dr. Caroline Hoemann</u> Ecole Polytechnique, Montreal, and Biosyntech, Laval Quebec Full-Thickness Cartilage Repair Using an Injectable Chitosan Scaffold, BST-Car-Gel	<u>Dr. Patrick Tresco</u> University of Utah Mining the Borderland Between Biomaterials and the Central Nervous System
3:30 to 5:30 p.m.	Oral Poster Presentations (The Advanced Technology Program (ATP) of NIST "Funding Overview") 3:30 p.m. - 4:00 p.m.		<u>Dr. Savio L-Y Woo</u> University of Pittsburgh Functional Tissue Engineering of Ligaments and Tendons	<u>Dr. Martin Oudega</u> University of Miami School of Medicine Regeneration in the Adult Spinal Cord: A Schwann Cell Bridge to the Future
口頭ポスター発表				

(7) "Engineering a Small Diameter Vascular Graft: An Assessment of Progress to Date"
Dr. Robert Nerem Georgia Institute of Technology

本論文は、endothelial-seeded PTFE grafts と Cell-seeded polymer に関する講演であった。どこが新しいのかははっきりしなかったが、下記の文献を参考のこと。

参考文献

●Meinhart JG, Deutsch M, Fischlein T, Howanietz N, Froschl A, Zilla P."Clinical autologous in vitro endothelialization of 153 infrainguinal ePTFE grafts."Ann Thorac Surg 2001 May;71(5 Suppl):S327-31

(8) "Skeletal Myoblasts or Marrow for Myogenesis: How Does it Work?"

Dr. Doris Taylor, Duke University Medical Center

Cell-based cardiac repair に関する講演。いろいろな論文に基づいて実施例を紹介。

Bioheart-myocell の First patient の例など

●Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, Schwartz K, Vilquin JT, Marolleau JP." Myoblast transplantation for heart failure." Lancet 2001 Jan 27;357(9252):279-80

欧州にて safety trial 実施中、bone Marrow cell, autologous skeletal myoblast の例も紹介

(9) Strategies for the Vascularisation of 3-D Tissues

Dr. Michael V. Sefton, University of Toronto

Spheroid や細胞集塊をさらに endothelial cell で覆うというアイデアの紹介。下記文献を紹介していた。

- Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, Mooney DJ. "Polymeric system for dual growth factor delivery." *Nat Biotechnol* 2001 Nov;19(11):1029-34
- Conway EM, Collen D, Carmeliet P. "Molecular mechanisms of blood vessel growth." *Cardiovasc Res.* 2001 Feb 16;49(3):507-21.
- Carmeliet P. "Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis." *Nat Med* 2000 Apr;6(4):389-95
- Korff T, Kimmina S, Martiny-Baron G, Augustin HG. "Blood vessel maturation in a 3-dimensional spheroidal coculture model: direct contact with smooth muscle cells regulates endothelial cell quiescence and abrogates VEGF responsiveness." *FASEB J* 2001 Feb;15(2):447-57

(10) Instruction Manual: How to Build an Organ

Dr. Anthony Atala, Children's Hospital and Harvard University

非常に一般的なお話。細胞ソースとしてどのようなものがあるのか、培養として、どのようなものがあるのか、などの話であった。彼自身の最新の結果を述べたものではない。下記、発表にて触れた文献

- Joki T, Machluf M, Atala A, Zhu J, Seyfried NT, Dunn IF, Abe T, Carroll RS, Black PM. "Continuous release of endostatin from microencapsulated engineered cells for tumor therapy." *Nat Biotechnol.* 2001 Jan;19(1):35-9.

(11) Early Clinical Results with the Biohybrid Kidney in ICU Patients with Acute Renal Failure

Dr. H. David Humes, University of Michigan Medical School

ホロファイバーを直列に接続した renal tubule assist device (RAD)に関する報告。ホロファイバー中空糸の中に細胞を詰め込んでいる。直列に接続したファイバーに関しては、最初のファイバーの IC を2つ目のファイバーの EC に接続、さらに最初のホロファイバーの EC を1つ目のファイバーの IC に接続することによって、ネフロンを模したシステムを構築している。Phase I トライアルは終了した。

(12) Improved Physiological Parameters of Porcine Kidneys Maintained on Pulsatile Perfusion with Both a Nitric Oxide Donor and an Inhibitor of Inducible Nitric Oxide Synthase

Dr. Yoram Vodovotz, University of Pittsburgh

low-level NO using the chemical NO donor S-nitrosoglutathione (GSNO) と iNOS inhibitor (N-omega iminoethyl-L-lysine; L-NIL)を用いて灌流を行った場合がもっとも効果的であったとの結果。ただし、さらなる検討は必要。発表中の引用文献は下記。

- Light JA, Sasaki TM, Aquino AO, Barhyte DY, Gage F. "Excellent long-term graft survival with kidneys from the uncontrolled non-heart-beating donor." *Transplant Proc* 2000 Feb;32(1):186-7

(13) "Clinical application of the Modular Extracorporeal Liver Support (MELS) using primary human liver cells originating from discarded donor organs"

Dr. Igor M. Sauer, Humboldt University, Berlin

Dr.Gerlach の MELS についての結果の総括。移植不適合の肝臓細胞を詰めた MELS の結果をまとめたもの。詳細は下記参照。紹介された新しい結果は *Xenotransplantation* にて印刷中のものであるが、EU 内での国境を超えた移動が可能であったとのものであった。現在 Primary porcine liver cell に関しては3年8患者の実績、ヒトは2/2患者の実績。Bridge-use として実用可能で2003年4月より PhaseI を開始する予定であるとのことであった。

紹介された文献

- Pascher A, Sauer IM, Hammer C, Gerlach JC, Neuhaus P. "Extracorporeal liver perfusion as hepatic assist in acute liver failure: a review of world experience." *Xenotransplantation* 2002 Sep;9(5):309-24
- Sauer IM, Zeilinger K, Obermayer N, Pless G, Grunwald A, Pascher A, Mieder T, Roth S, Goetz M, Kardassis D, Mas A, Neuhaus P, Gerlach JC. "Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support--a preliminary report." *Int J Artif Organs* 2002 Oct;25(10):1001-5

●Sauer IM, Gerlach JC. "Modular extracorporeal liver support." *Artif Organs* 2002 Aug;26(8):703-6

(14)FIBROGEN special seminar

組換え酵母によってコラーゲンを生産している FIBROGEN 社が特別に講演会を開催して頂いた。宿主は Pichia を用いている。

3月20日

	Biohybrid/ Visceral Organs	Cardiovascular Tissue Engineering	Musculoskeletal Tissue Engineering	Working with the FDA
8:00 a.m.				Dr. Joyce L. Frey Office of Cellular, Tissues and Gene Therapies <i>FDA - Navigating Through</i>
8:30 a.m.				Deborah Lavoie OCTGT/CBER/FDA <i>Interactions with the FDA and the IND Process</i>
9:00 a.m.	<u>Dr. Joerg Gerlach</u> University of Pittsburgh <i>Bioreactors for Extracorporeal Liver Support</i>	<u>Dr. John Mayer</u> Children's Hospital and Harvard Medical School <i>Tissue Engineering of Cardiac Valves and Arteries</i>	<u>Dr. Barbara Boyan</u> Georgia Institute of Technology <i>Importance of Scaffold Surface Design to Tissue Engineered Bone Formation</i>	Dr. Darin Weber Division of Cellular and Gene Therapies <i>CBER perspective on FDA Regulation of Tissue Engineered Medical Products</i>
9:30 a.m.	<u>Malhar Ambhaikar</u> Texas A&M University <i>Kinetic Model and Design of a Bioartificial Liver System</i>	<u>Dr. Laura Niklason</u> Duke University <i>Lifespan Extension for Vascular Tissue Engineering</i>	<u>Dr. Charles Sfeir</u> University of Pittsburgh <i>Nanosized Calcium Phosphate Particles for Plasmid Gene Delivery.</i>	Dr. Miriam C. Provost Division of General, Restorative and Neurological Devices <i>CDRH Perspective on FDA Regulation of Tissue Engineered Medical Products</i>
10:30 a.m.	<u>Dr. Mehmet Toner</u> Shriners' Hospital and Harvard University <i>Bioengineering of a Liver Assist Device</i>	<u>Dr. Gregory H. Borschel</u> University of Michigan Medical Center <i>Tissue Engineering of Recellularized Small Diameter Vascular Grafts</i>	<u>Dr. Gadi Pelled</u> Hebrew University of Jerusalem <i>Ligament Tissue Engineering Mediated By SMAD8 Signaling Molecule</i>	Panel Discussion including all four speakers and experts in preclinical and clinical trial design
11:00 a.m.	<u>Dr. Peer Portner</u> Stanford University School of Medicine <i>Cardiac Repair or Replacement: Mechanical Circulatory Support Options</i>	<u>William P. Wiesmann MD</u> Tissue Genesis, Inc. <i>Automated Cell Culture Technology for Vascular Re-growth</i>	<u>Sarah Calve</u> University of Michigan <i>Mechanical Characterization of Self-Assembling Tendon Constructs</i>	
12:15 p.m.	Luncheon and Closing Keynote Presentation <u>Evan Y. Snyder, MD, PhD</u>			

	The Burnham Institute Neural Stem Cells may be Ideally Suited for CNS Repair
1:30	Closing Remarks Jeffrey O. Hollinger, DDS, PhD Robert M. Nerem, PhD

(15)"Bioreactors for Extracorporeal Liver Support"

Dr. Joerg Gerlach, University of Pittsburgh

ホロファイバー中にガス透過用のファイバーを編み込むことによって細胞に対する酸素供給を改善するというアイデア。昔の高密度培養においても同じアイデアがみられた。詳しい図は下記を参考。800g,10mL の量を培養している。また、BAL 内の流体分布を 100-300mL の場合について MRI を用いて測定し、流れの行き渡りにくいところはどこであるかを解析している。血流量は 100-250mL/min で 24h/day の処理。800g で処理に十分と考えているが、根拠は特にない。

<http://www.xs4all.nl/~reitsma/wwwarticle1.html> 参照

(16)"Kinetic Model and Design of a Bioartificial Liver System"

Malhar Ambhaikar, Texas A&M University

酸素消費について、これまでの文献からモデル化し、Packed-bed + Fluidized bed が有効であるとの結果を考察。モデルも新しくなく、当たり前の考察。また、システムとしての考察も不十分。現在のところ、みるべきものは無い発表。

(17)"Bioengineering of a Liver Assist Device"

Dr. Mehmet Toner, Shriners Hospital and Harvard University

Double gel sandwich と呼ぶ、single cell の上下を gel で挟み込む構造を利用して micro co-culture を実現することにより、肝臓の構造を再構築しようとする試み。元々肝臓は 2/3 が hepatocyte で残り 1/3 は別の細胞からなっている。これを再構築することで 3 週間の長期活性維持と活性上昇を実現。Micro-fabrication を用いてさらに 2 種類の細胞を基盤上につける試みも行っている。さらに酸素移動に関しては下記の文献を紹介していた。また BD 社のシステムについても紹介。Dr.Masaya Shito の 2003 年 J.Surg.Res.についても紹介していた。

●Tilles AW, Baskaran H, Roy P, Yarmush ML, Toner M. "Effects of oxygenation and flow on the viability and function of rat hepatocytes cocultured in a microchannel flat-plate bioreactor." *Biotechnol Bioeng* 2001 Jun 5;73(5):379-89

Double gel sandwich に関しては下記を参考にするとよいと思われる。(講演中にはコメントされてはいなかった)

●Ezzell RM, Toner M, Hendricks K, Dunn JC, Tompkins RG, Yarmush ML. "Effect of collagen gel configuration on the cytoskeleton in cultured rat hepatocytes." *Exp Cell Res* 1993 Oct;208(2):442-52

(18)"Automated Cell Culture Technology for Vascular Re-growth"

William P. Wiesmann MD, Tissue Genesis, Inc.

会場を移動したので、遅れて参加。聞き逃した点が多々あります。自動培養装置 Bio-Optimization System (BOS) についての紹介。いろいろな細胞で培養ができるとの発表であったが、装置的に何が新しいのか、何がどう工夫されているのか詳しい説明が無かった。

<http://www.tissuegenesis.com/>

会期中に頂いた資料

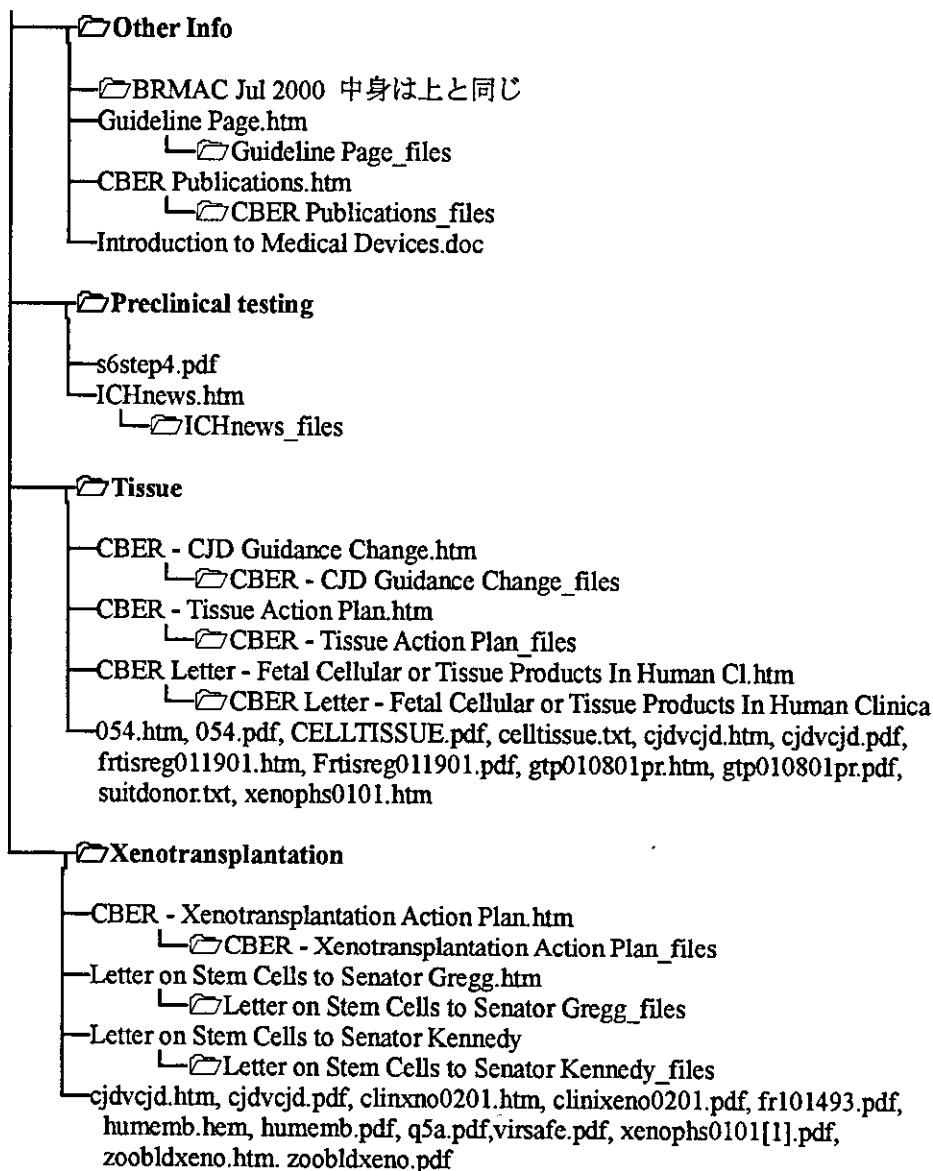
FDA、CBER における規制等についてのドキュメントの入った CD-ROM

FDA においては、CBER (Center for Biologics Evaluation and Research)部門が組織工学についての規制当局となる。本学会でもブースを設け、積極的にドキュメントの配布を行っていた。

このブースで配布させていた CD 中に挙げられているファイルを下記に示す。詳細は CBER のホームページか、配布された CD を参考にされたい。

FDA 配布 CD 中身

- Cellular, Tissue and Gene Therapy Documents
 - BRMAC Transcripts
 - BRMAC Jul 2000
 - Agenda 3629a1.doc , 3629a1.pdf
 - Briefing documents 3629b1.htm, 3629b1a.pdf, 3629b1b.doc, 3629b1b[1].pdf
 - Questions 3629q1.doc, 3629q1.pdf, 3629q2.doc, 3629q2.pdf
 - Transcripts 3629t1.rtf, 3629t1a.pdf, 3629t1b.pdf, 3629t1c.pdf, 3629t1d.pdf
 - CBER 200 Meeting Documents.htm
 - CBER 200 Meeting Documents.files
 - Cell Therapy
 - fr101493.pdf, GDEXV_TXT.htm, mab032901.pdf, ptc_mab.txt, somegene.pdf, somegene.txt, xvcmc.txt
 - Clinical Trials
 - clineff[1].pdf
 - CMC
 - Blue Book Memos - Required Biocompatibility Training and Toxicol.htm
 - Blue Book Memos - Required Biocompatibility Training and Toxicol
 - 3630fnl.pdf, 042098b.pdf, cmcdba.pdf, cmcdna.txt, cntanr.htm, cntanr.pdf, compest.pdf, comptest.txt, environ.pdf, FR06ja98R.pdf, ichbiotest.pdf, ichbiotest.txt, ind052501.htm, ind0502501.pdf, mab032901.htm, old027fn.pdf, ptccell.pdf, Q3A(R)Step4.pdf, Q3C.pdf, q5c.pdf, qualbiot.pdf, qual.txt, stabdft.pdf
 - LAL testing
 - lal.pdf, lalappend_e2.pdf, lalappend_e.pdf, lalaappendb-d.pdf, lalsection5.pdf
 - Gene Therapy
 - CBER Letter - Dear Gene Therapy IND or Master File Sponsor.htm
 - CBER Letter - Dear Gene Therapy IND or Master File Sponsor_files
 - fr101493pdf, ptccell.htm, ptccell.pdf, ptcdna.pdf, ptcsupdna.pdf, retrogt1000.htm, retrogt1000.pdf, somegene.pdf, somegene.txt
 - General
 - CBER Regulatory SOPP 8101_1 Scheduling and Conduct of Regul.htm
 - CBER Regulatory SOPP 8101_1 Scheduling and Conduct of Regulatory
 - Guidance for Industry - Formal Meetings With Sponsors and A.htm
 - Guidance for Industry - Formal Meetings With Sponsors and Applic
 - Fast Track documents
 - 6020-3.pdf, 8405.htm, fr1_6_98.htm, fstrk-2.pdf, fstrk-4.pdf, fstrk.pdf
 - IND Docs
 - 21cfr50sB.pdf, 21cfr56sA.pdf, 21cfr210.pdf, 21cfr211.pdf, 21cfr312.pdf, 21cfr314.pdf, 21cfr600.pdf, 1571.pdf, 1572.pdf, 8007.htm, 8201.htm, 8202.htm gcp.htm, guidelines.htm, ind.htm, indpubs.htm
 - indbiodft.pdf, Introduction to Medical Devices.doc, mtpdufa.pdf, NIH_Gdlnes_Ink_2002z.pdf, NIH_Guidelines_Apr_02.htm, phase1.pdf



2.NISTおよびNIH セルプロセッシングセンター訪問

米国の規格を決める部門である NIST の研究部門において、ポリマー部門を訪問して、互いに研究発表を行い、情報交換をした。

訪問先 NIST Materials Science & Engineering Laboratory - Polymers Division

<http://polymers.msel.nist.gov/index.cfm>

Dr. John A. Tesk <http://polymers.msel.nist.gov/staff/detail.cfm?SID=113>

講演者：

NIST-1 “Scaffold metrologies” Newell Washburn

Poly-ε-caprolactam をマテリアルの紹介や MRI を用いたイメージングなどについて発表。

<http://polymers.msel.nist.gov/researcharea/biomaterials/projects.cfm>

NIST-2 “Imaging highly scaffold materials with confocal coherent microscopy –a multifunctional non-invasive imaging tool” Marc Cicerone and Joy Donkers(発表者)写真

自作の共焦点コヒーレント顕微鏡を用いた3次元スキャフォード内の観察手法の開発。従来よりより深く観察できる。詳しいプロジェクトは下記。発表は Dr.Donkers

<http://polymers.msel.nist.gov/projects/detail.cfm?PID=60>

顕微鏡に関する参考文献は下記のもの参照。

“Optical coherence tomography and microscopy in gastrointestinal tissues”

Izatt JA, Kulkarni MD, Wang HW, Kobayashi K, Sivak MV

IEEE JOURNAL OF SELECTED TOPICS IN QUANTUM ELECTRONICS 2 (4): 1017-1028 (1996)

Abstract

Optical coherence tomography (OCT) and optical coherence microscopy (OCM) are novel techniques for noninvasive biomedical imaging based on low-coherence interferometry. OCT achieves high-spatial resolution (<30 μm in three dimensions) and high dynamic range (>100 dB) in a fiberoptically integrated system which is suitable for application in minimally invasive diagnostics, including endoscopy. The technique of OCM combines the depth-ranging capability of OCT with the micron-scale resolution imaging capability of confocal microscopy to extend the available imaging depth of confocal microscopy up to several hundred micrometers deep in highly scattering tissues. The theoretical and technical bases for OCT and OCM imaging are described. Example OCT images are provided in gastrointestinal (GI) tissues to illustrate contrast between histological layers of the GI mucosa and differentiation of the mucosa from submucosa. Example OCM images revealing cellular-level microstructure up to several hundred micrometers deep in GI tissue are presented for the first time. The potential applications of OCT and OCM imaging in clinical diagnostic medicine are discussed.

NIST-3 “Dental materials” Joseph Antonucci

<http://polymers.msel.nist.gov/staff/detail.cfm?SID=111>

歯科材料である Zr-ACP に関する講演。Photo-polymerized-ACP についてもふれられていた。

NIH 訪問

NIH のセルプロセッシングセンターを訪問、見学させて頂いた。NIH に関しては見学の様子を写したビデオ（先方の許可を頂いて撮影）と、建物内図面を頂いた。配付して頂いたセンターの内部図は次頁を参照。

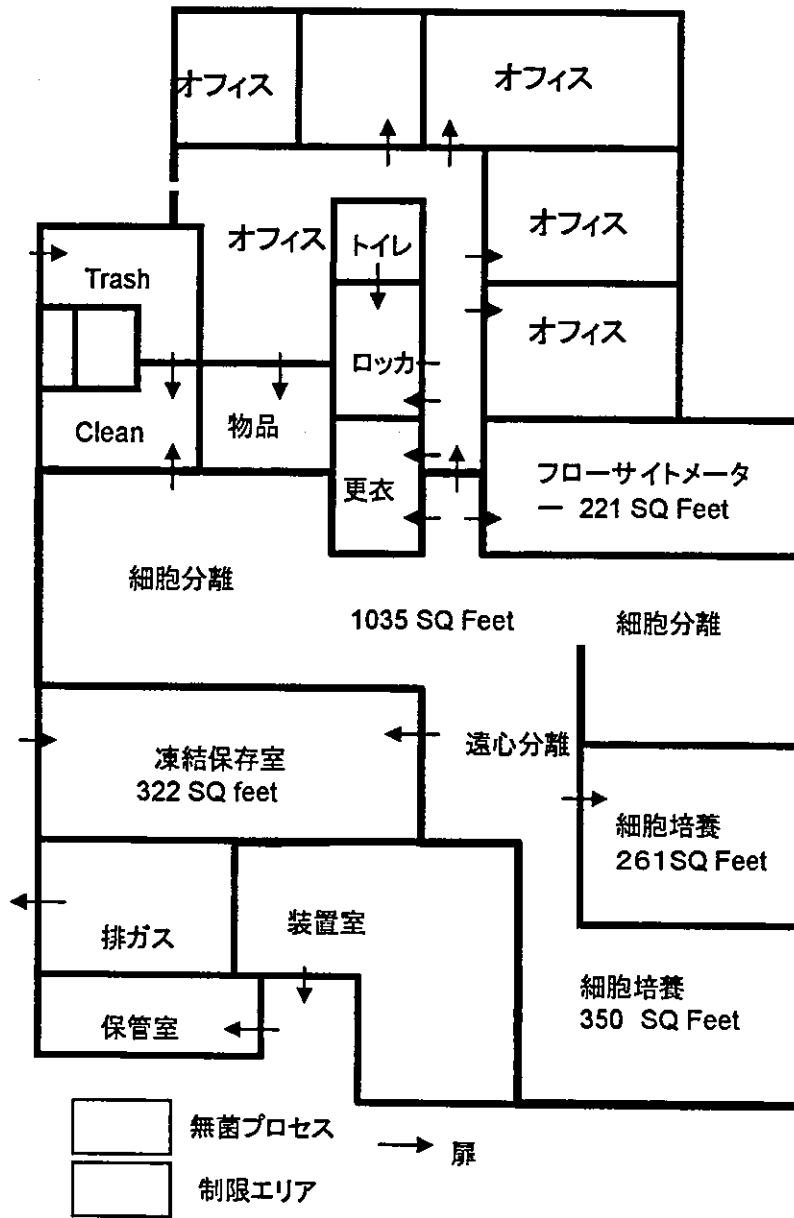


図 NIHセルプロセッシングセンター 平面図

細胞培養用マイクロチップの現状

北森武彦ら（東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻）

【研究状況サマリー】

北森らの提唱しているマイクロ化学の技法を細胞培養に応用した例について報告する^{1,2)}。

北森グループの特徴は、微小検出装置としての熱レンズ顕微鏡の開発と、その応用分野としてのマイクロ化学システム（スライドガラスの大きさに化学反応をマイクロ化して利用）にある。

熱レンズ顕微鏡とは、熱レンズ分光法を顕微鏡と組み合わせて応用することにより、吸光度に比較して2-3桁高感度な測定を実現する方法である。熱レンズ顕微鏡とは測定試料の吸収波長にあわせた波長の励起光と試料が吸収を持たないプローブ光の2本のレーザー光を用い、試料によって吸収されたエネルギーが熱として放出されることによる熱レンズ効果を焦点差を利用して測定する手法に基づいている。本手法を顕微鏡と組み合わせることにより、「超高感度の吸光度測定」として利用可能である。蛍光分子では分子1個での測定が可能だが開発されているが、本法も原理的には同レベルの感度の測定が可能である。

マイクロ化学システムとは、スライドガラス状のガラス基盤の上に、様々な反応系を組み立てることにより、反応を伴った検出系や、小試料での反応系を構築することを目指したものである。本グループの特徴は、上記で開発した熱レンズ顕微鏡をマイクロ化学システムの検出系に用いた点にある。下記では、マイクロ化学システムの中から、細胞培養チップに関連する研究について抜き出して解説する。

【参考サイト】 東京大学北森研究室 <http://www.chem.t.u-tokyo.ac.jp/appchem/labs/kitamori/>
マイクロ化学技研（株） <http://www1.odn.ne.jp/imt/>
神奈川県科学技術アカデミー「インテグレートド・ケミストリー」
プロジェクト <http://www.kast.or.jp/kenkyu/res/project/past/proj01.html>

各個事例紹介

(1)細胞培養用マイクロチップを用いた肝細胞培養³⁾

東京女子医大との共同研究。北森グループが用いている細胞培養用チップ（マイクロフラスコ；図1）を用いた肝細胞培養に関する研究。

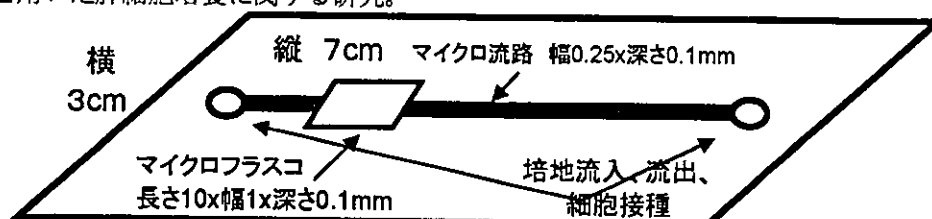


図1 細胞培養用マイクロフラスコチップ

マイクロチャンネル(幅250 μ m深さ100 μ m)の先に接続したマイクロフラスコ(幅1mm長さ1cm深さ100 μ m)(1 μ L液量)を用いてラットの初代肝細胞または、HepG2細胞の培養を試みた。培地を流して培養しないと酸素供給律速でうまく培養できず。培地を流すことで、4日間培養可能。尿素合成能、アルブミン分泌量も維持。

(2)マイクロチップを用いた細胞応答評価系⁴⁾

マイクロチップ上に設けた細胞保持用のセル(図2)にマウスマクロファージ like 細胞株 J774.1 細胞株を詰め、これにリポポリサッカライドを添加することによる一酸化窒素(NO)放出を nitrate reductase, sulfanilamide, n-1-naphthylethylenediamine とマイクロチップ上で反応系を組んで反応させることにより生じた反応物を熱レンズ顕微鏡にて測定。細胞の応答を反応系と組み合わせることによりモニタ可能。

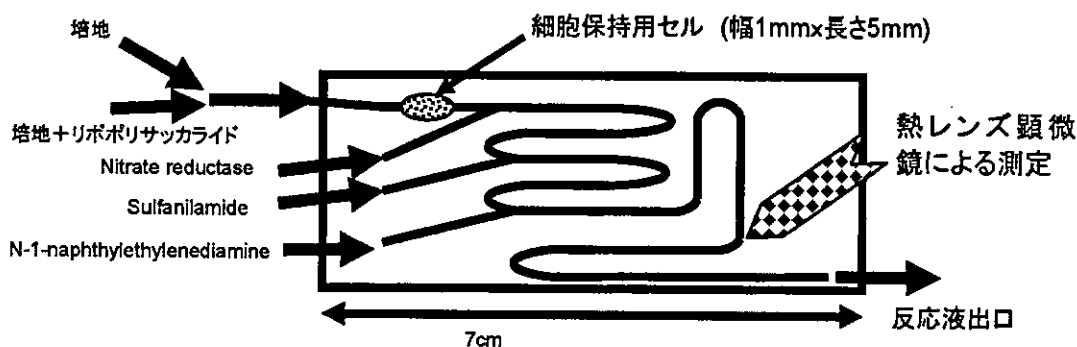


図2 反応をともなう細胞評価チップ

(3)心筋細胞を用いたバイオアクチュエーター構築⁵⁾

バイオアクチュエーター構築を目指し、心筋細胞を柱状物上に配向させてハイドロゲルに配置し、動かすことに成功。

(4)大腸菌を用いた化学物質評価チップ⁶⁾

並列に並べた培養用マイクロチップに大腸菌を配置し、これに様々な化学物質（大腸菌に対して毒性のある）を流し込み、大腸菌によるインドール反応を熱レンズ顕微鏡にて測定。毒性物質に対する応答測定可能。

(5)熱レンズ顕微鏡と細胞培養マイクロチップを組み合わせたアポトーシス過程の観察⁷⁾

細胞培養マイクロチップ上で neuroblastoma-glioma hybrid cell NG108-15 を培養し、そのアポトーシス過程を熱レンズ顕微鏡で観察。蛍光物質を用いない1細胞内アポトーシス変化を検出可能。

参考文献

1. Sato K, Hibara A, Tokeshi M, Hisamoto H, Kitamori T. "Microchip-based chemical and biochemical analysis systems" Adv. Drug Deliv. Rev. 55, 379-391 (2003).
2. 佐藤記一、北森武彦 "マイクロチップ技術のバイオサイエンスへの応用" 蛋白質・核酸・酵素 48, 1595-1601 (2003).
3. Tanaka T, Sato K, Yamato M, Okano T and Kitamori T, "Micro liver system for bioreactor and bioconversion" in 7th international conference on miniaturized chemical and biochemical analysis systems, October 5-9, 2003 California USA abstract pp.777-780
4. Goto M, Sato K, Tokeshi M and Kitamori T, "Development of microchip-based bioassay system using cultured cells" in 7th international conference on miniaturized chemical and biochemical analysis systems, October 5-9, 2003 California USA abstract pp.785-788
5. Morishima K, Tanaka Y, Sato K, Ebara M, Shimizu T, Yamato M, Kikuchi A, Okano T and Kitamori T, "Bio actuated microsystem using cultured cardiomyocytes" in 7th international conference on miniaturized chemical and biochemical analysis systems, October 5-9, 2003 California USA abstract pp.1125-1128
6. Tokeshi M, Hiki S, Akiyama Y, Morishima K, Sato K and Kitamori T, "Chip-based risk evaluation system for chemicals using *E.coli*" in 7th international conference on miniaturized chemical and biochemical analysis systems, October 5-9, 2003 California USA abstract pp.1179-1182
7. Tamaki E, Sato K, Tokeshi M, Sato K, Aihara M, Kitamori T. Single-cell analysis by a scanning thermal lens microscope with a microchip: Direct monitoring of cytochrome c distribution during apoptosis process. Analytical Chemistry 74, 1560-1564 (2002).

(大政健史)

Ⅲ. 観血的検査法による心機能の評価

4. 左室圧容積関係からみた心機能の評価

はじめに

左室圧容積関係は、左室という袋の固有の特性(収縮性・拡張性)を表し、エネルギー効率・心室と動脈の結合などを評価することのできるきわめて有用な枠組みである。その基礎概念から臨床における左室機能評価への応用までを概説する。

1. 左室圧容積関係と心周期

左室圧容積関係は、左室容積を横軸に左室圧を縦軸にとり両者の関係をプロットしたものである(図 1b)。1心周期に相当する圧容積関係の軌跡を圧容積ループと呼ぶ。左室圧と左室容積の時間変化(図 1a)における心周期内の各時相点を圧容積ループ上にも示している。

2. 臨床において、いかにして左室圧容積関係を取得するか?

左室圧容積関係を取得し、心室最大弾性率 E_{\max} (maximum elastance) を算出するためには、高い時間分解能での左室内圧と容積の同時記録が必要である。

心室内圧の計測にはカテーテル先端にじかに圧トランスデューサを搭載し、圧波形の歪みや遅れを無視できるカテ先血圧計(マイクロマノメータ

一)を用いる。これを大動脈弁から逆行性に挿入する。

心室容積を計測する方法として従来から左室造影が用いられてきた。しかし時間分解能は20～30フレーム/秒程度であり圧容積関係の解析には不十分である。実時間での評価もできず煩雑である。心エコー法も同様に時間分解能が低く実時間での評価ができない。

■コンダクタンスカテーテル法

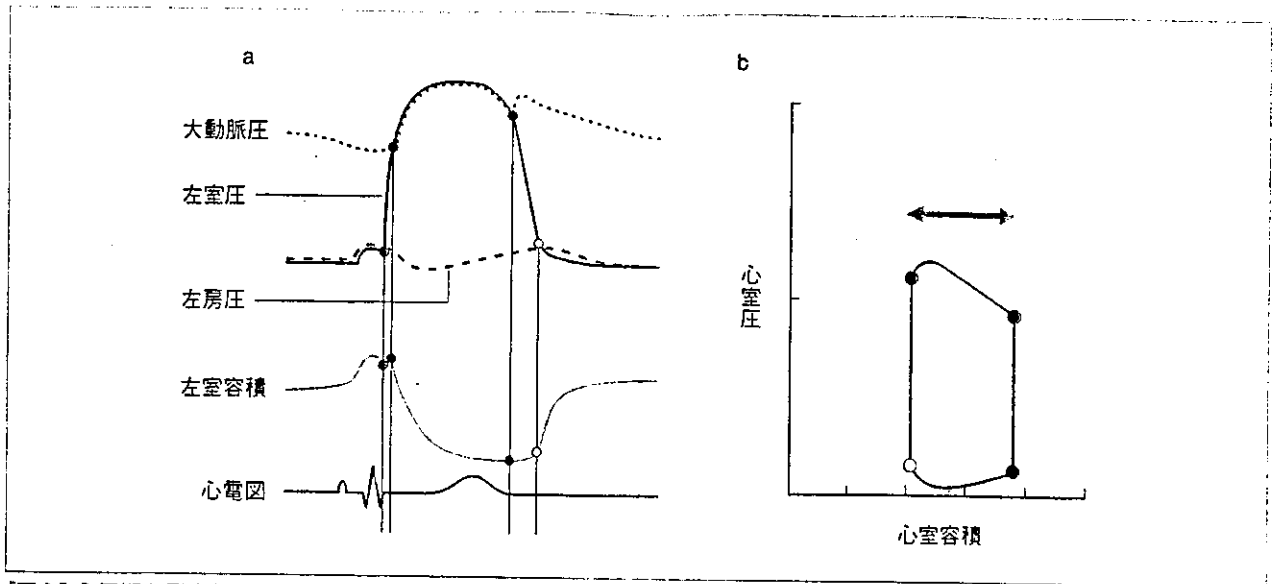
現在、臨床で使用でき、高い時間分解能で心室容積を連続して計測できる方法として、Baanらが開発したコンダクタンスカテーテル法がある¹⁾。コンダクタンスカテーテルには先端から8～9mm間隔で10個の電極が装着されている(図 2a)。このカテーテルを心室造影用ピッグテールカテーテルと同様の方法で左室長軸に沿って留置し、両端電極間に20kHz、実効値30μAの微弱定電流を流す。この微弱定電流は心室腔内の血液を媒体として三次元的な電場を形成する。電極間の電圧を測定することにより、血液のコンダクタンス(抵抗値の逆数)を知ることができ、容積を求めることができる(図 2b～d)。最近、筆者らはコンダクタンスカテーテル法で較正に必要な血液抵抗率とパラレルコンダクタンスの測定を体外作業なしに、コンダクタンスカテーテル自身にて行う方法を開発した。これによりコンダクタンスカテーテル法に付随する煩雑な較正作業を自動化することができ、臨床への応用が促進されることが期待される³⁾。

3. 心室最大弾性率 E_{\max} とは?■ E_{\max} の基本理論、時変弾性モデル

Sugaらは、イヌ摘出交差灌流心の左室内圧 $P(t)$ と左室容積 $V(t)$ の関係を詳細に検討し次の式で近似できることを示した。

$$P(t) = E(t) \cdot (V(t) - V_0)$$

収縮の開始(拡張末期)から同じ時間後の左室内圧と左室容積は、さまざまに動脈圧や拡張末期



【図1】心周期と圧容積関係の対応

a 1心周期内の左室圧、左室容積の時間変化。

b 左室圧容積ループ。矢印の長さが一回拍出量であり、これを拡張末期容積で除したものが左室駆出率 ejection fraction となる。

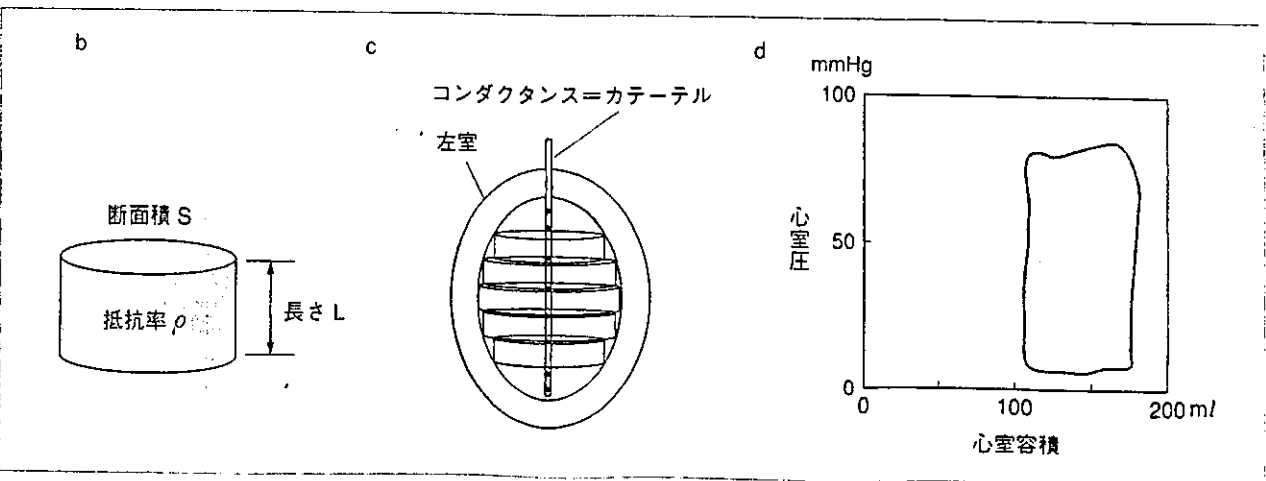
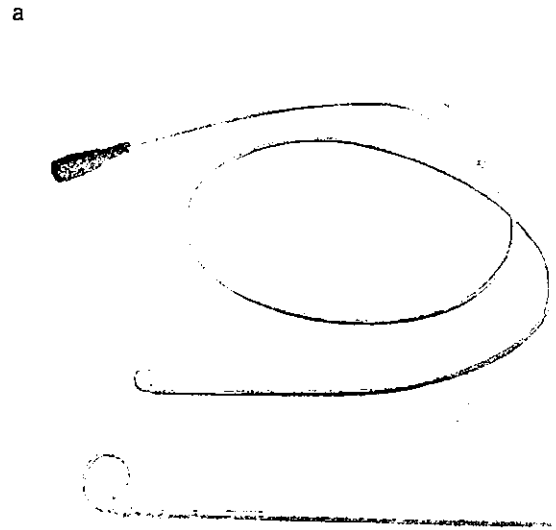
【図2】コンダクタンスカテーテルによる心室容積計測

a ビッグテール型ヒト用コンダクタンスカテーテル。(大正医科器械のホームページより引用改変)

b コンダクタンスカテーテル容積計測法の原理。円柱形の導体の断面積 S 、長さ L 、抵抗値 R 、抵抗率 ρ の間には $R = \rho \cdot L / S$ の関係がある。よって導体の体積 V は $V = S \cdot L = \rho \cdot L^2 / R = \rho \cdot L^2 \cdot G$ となる。 G はその導体のコンダクタンスであり抵抗値の逆数である。

c 心室容積を極間ごとに小円柱に分割し、コンダクタンスカテーテル上の多電極にて測定される総コンダクタンス $G(t)$ から容積絶対値 $V(t)$ を算出するには $V(t) = 1/\alpha \cdot L^2 \cdot (G(t) - G_0)$ の式を用いる。 α は電場の不均一分布を補正する因子(通常1が使用される)、 L は電極間距離である。抵抗率 ρ は採血し専用キュベットで計測する。パラレルコンダクタンス G_0 は右室内血液や心室壁に由来するコンダクタンスで左室圧および容積を記録しながら高張食塩水を静注して推定する。

d ヒトにおいてコンダクタンスカテーテルを用いて得られた左室圧容積ループ。(文献2)より引用)



容積を変えても同一の直線上にある (図 3a)。この直線を等時線といい、その傾き $E(t)$ (弾性率) は時間ごとに变化する。 $E(t)$ の最大値を E_{max} と呼ぶ。心室の収縮は、傾き $E(t)$ が拡張末期から収縮に伴い増加し、収縮末期に最大値 (E_{max}) に達したのち拡張末期の値にまで減少することの繰り返しと考えることができる (時変弾性モデル, 図 3b)⁵⁾。エピネフリン、イソプロテレノールやカルシウムなどの陽性変力作用を有する薬剤の投与により心室収縮性を増加させると E_{max} は増加し (図 4)、プロプラノロールなどの陰性変力作用薬の投与により E_{max} は低下する。

■生体位心における E_{max} 算出法

E_{max} 算出には負荷条件変動下での、複数心拍の圧容積ループが必要である。臨床において負荷を変動させるためには下大静脈閉塞法を用いる。下大静脈を血管内バルーンにて瞬時に閉塞して前負荷を減じ、負荷状態の異なる複数個の圧容積ループを計測する (図 5a)。複数個の圧容積ループの左肩の点がほぼ収縮末期に相当するため、この点を直線回帰することによりその傾きから E_{max} が、また容積軸との交点から V_0 が求められる。生体位心における拍出心拍の収縮末期と、摘出心で行う等容性収縮における収縮末期のタイミングおよび弾性率は厳密には一致しない。そこで生体内の収縮末期圧容積関係の傾きを E_{es} (end-systolic elastance) と呼び E_{max} と区別する場合もある。下大静脈閉塞により血圧低下が長引くと動脈圧受容器反射をひき起こし心室の収縮性自体が変化する (図 5b)。また血行動態にも悪影響をきたすので閉塞後 5~7 秒間にて複数個の圧容積ループを取得した後は速やかに閉塞を解除する。血行動態が不安定な患者においては、このような負荷条件の変動は致命的にもなりうる。このような症例でも E_{max} を測定できるようにするため、最近、筆者らのグループは単一心拍の圧容積関係から E_{max} を推定する方法を開発している⁷⁾。

4. E_{max} による心室機能評価

■ E_{max} により心室機能を評価する有用性

多くの心室収縮性の指標 (dp/dt_{max} , 内径短縮率, 左室駆出率, PEP/ET など) は動脈圧などの後負荷, 心房圧などの前負荷に依存し, 同じ収縮性でも負荷の状態により異なった値をとることがある。これに対し生理的な前負荷や後負荷の範囲では E_{max} は負荷の影響をほとんど受けず, 左室の固有の収縮性を的確に評価できる。

■ E_{max} により心室機能を評価する際の注意点

収縮末期の圧容積関係は弾性率が生理的範囲を外れて増加または減少すると非線形になることが報告されている (図 6)。非線形の収縮末期の圧容積関係を, 限定した負荷の範囲内で直線回帰すると容積軸との切片 V_0 が負になることもあり解釈に注意を要する。

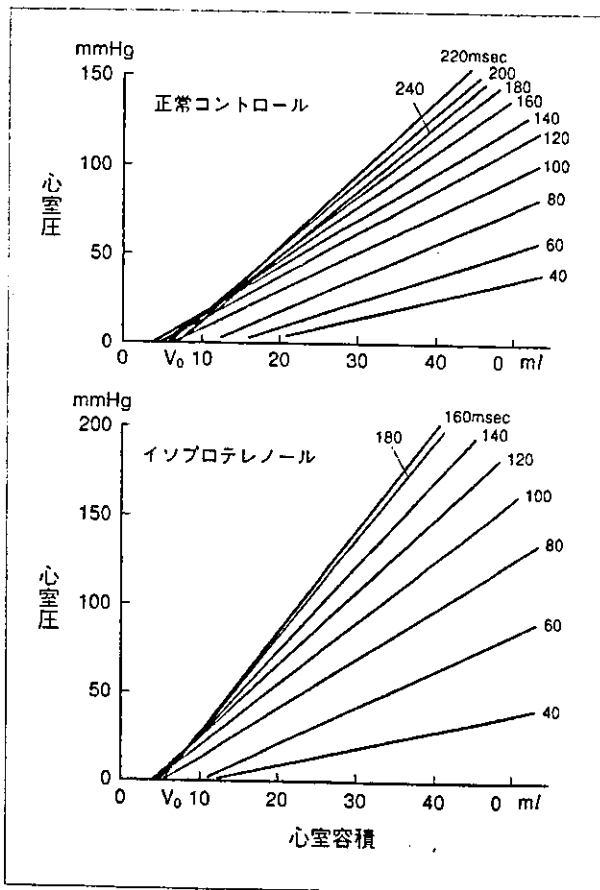
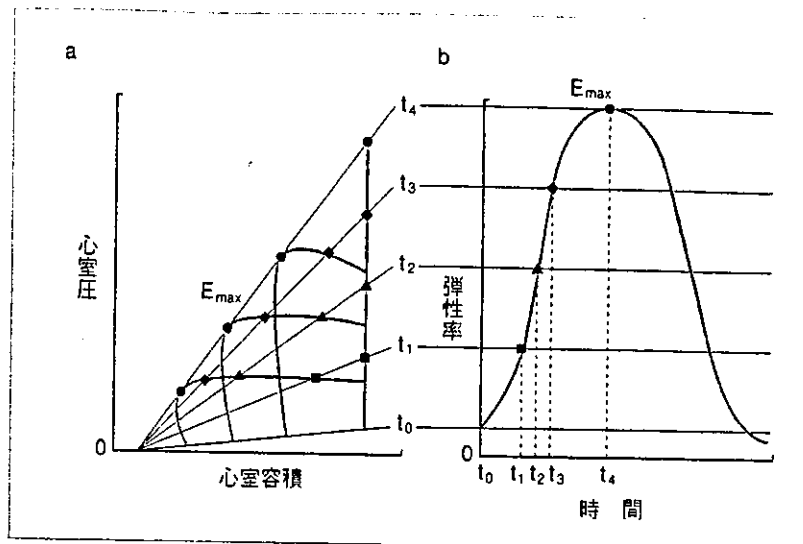
また心筋の収縮性が同じでも心室サイズが異なると E_{max} は異なる値となる。理論的に E_{max} は心室サイズが小さくなるほど大きくなる。 E_{max} は心室全体の収縮性の良否を示しているが, 心筋の収縮性の良否をそのままでは知ることはできない点に注意しなければならない。

5. 左室圧容積関係に基づく心臓の機械的エネルギーと酸素消費量の評価: 圧容積面積 pressure-volume area (PVA)

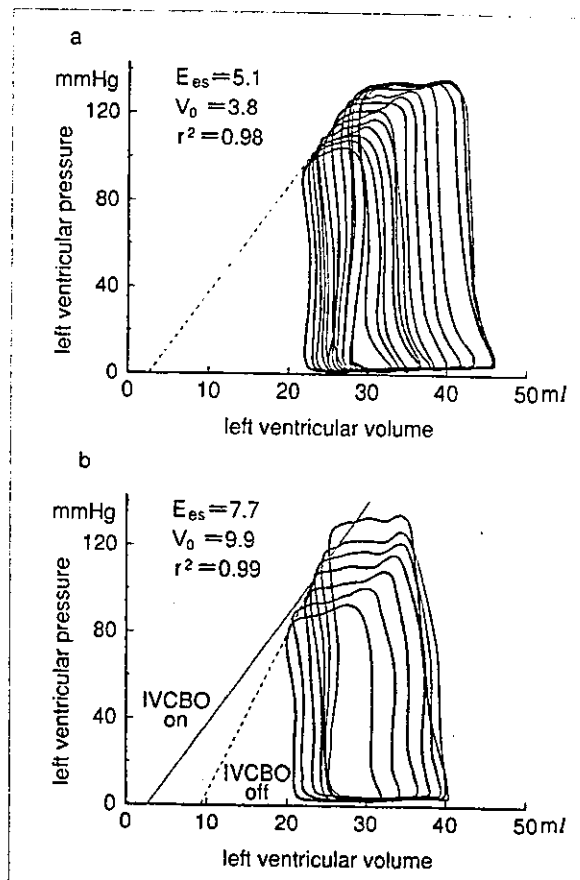
■心臓酸素消費量

心臓活動のエネルギーの直接の供給源はアデノシン三リン酸 (ATP) である。ブドウ糖, 乳酸, 脂肪などの代謝基質からクエン酸回路を経て酸化リン酸化により ATP が産生される。心筋で産生される ATP 分子数と消費される酸素原子数の比 (P:O 比) はほぼ一定であるので, 心臓の酸素消費量を測定することで ATP 消費量を推定することができる。通常, 心臓酸素消費量は, 冠動脈の酸素含有量の較差と冠血流量の積として求められる。

【図3】 時変弾性モデルと E_{max}
 a Suga らの $E(t)$ の概念。
 b $E(t)$ は拡張末期から上昇し、
 収縮末期に最大値 (E_{max}) に達
 する。



【図4】 収縮開始後の同じ時間の圧と容積の関係を表す等時線を 20msec 間隔で表示したもの
 上図はコントロール状態、下図は収縮性をイソプロテレンールにて亢進させた状態を表す。収縮開始後の時間を各等時線の右端に示す。(文献4)より引用)



【図5】 生体位心における E_{max} の計測
 a 下大静脈閉塞による収縮末期圧容積関係の計測の実例 (イヌ左室)。傾き (E_{es})、容積軸切片 (V_0) および直線回帰の決定係数 (r^2) を示す。
 b 閉塞解除による前負荷回復時の収縮末期圧容積関係。
 E_{es} による傾きは閉塞時に比較し大きくなっている。(文献6)より引用)

圧PVAと収縮効率

Sugaらは、心臓酸素消費量の決定因子を時変弾性モデルに基づき次のように解析した(図7A)。1拍内に消費される総機械的エネルギーは、abcdで囲まれる外的仕事 external work (EW) と dce で囲まれる潜在エネルギー(弾性体に蓄えられるエネルギー potential energy (PE)) の和になる。潜在エネルギーの一部は外的仕事に変換できることからこれらは一括して取り扱うことができ、彼らはabcdで囲まれる面積を pressure-volume area (PVA) と名づけた。イヌの摘出交差灌流心において、収縮性一定のもとで負荷を変化させて、PVAと1拍当たりの酸素消費量(VO_2)の関係調べたところ、それらの間に密接な直線関係があることを見出した(図7B)。

$$VO_2 = \alpha PVA + \beta \quad (\alpha, \beta \text{ は定数})$$

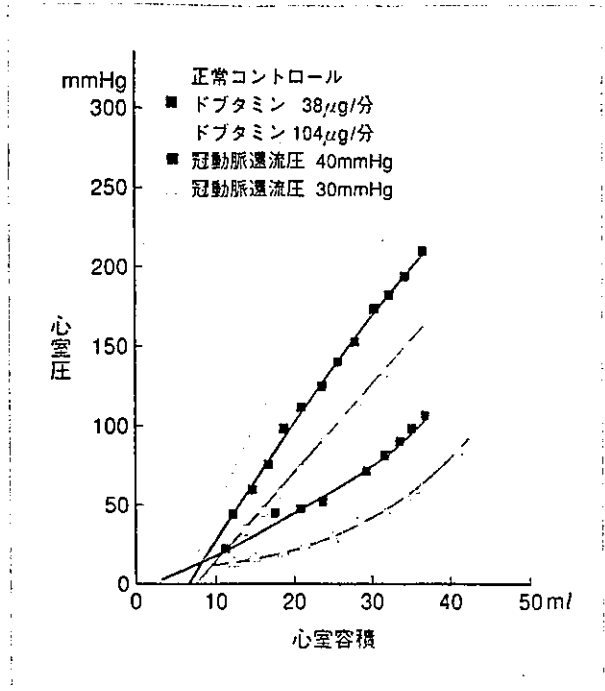
VO_2 切片(β)を除く酸素消費量はPVAの大きさによって変化し、心臓の機械的活動(クロスブリッジ)に用いられると考えられている。そのため VO_2 -PVA関係の勾配(α)はPVAの酸素コストと呼ばれている。この勾配はイヌ左室で約2.5であった。この勾配の逆数は酸素消費量から総機械的エネルギーであるPVAへの変換効率を表す(収縮効率 contractile efficiency)ので、収縮効率は約40%である。

E_{max} の酸素コスト

E_{max} を広範に変化させてそれぞれの E_{max} で VO_2 -PVA関係をみると対照時の関係と平行なまま上下にシフトすることが明らかになった(図7C)。 VO_2 切片は E_{max} 増加で増加し、 E_{max} 低下で低下した。 VO_2 切片に相当する酸素消費量はPVAの大きさと無関係であり、心臓の非機械的活動すなわち基礎代謝および興奮収縮連関(E-C coupling)に用いられると考えられている。 VO_2 切片(β)と E_{max} には正の相関関係がある(図7D)。

$$\beta = \gamma E_{max} + \delta$$

この直線関係の勾配(γ)は E_{max} の酸素コスト(O_2 cost of E_{max})と呼ばれ、 E_{max} 切片(δ)を除く

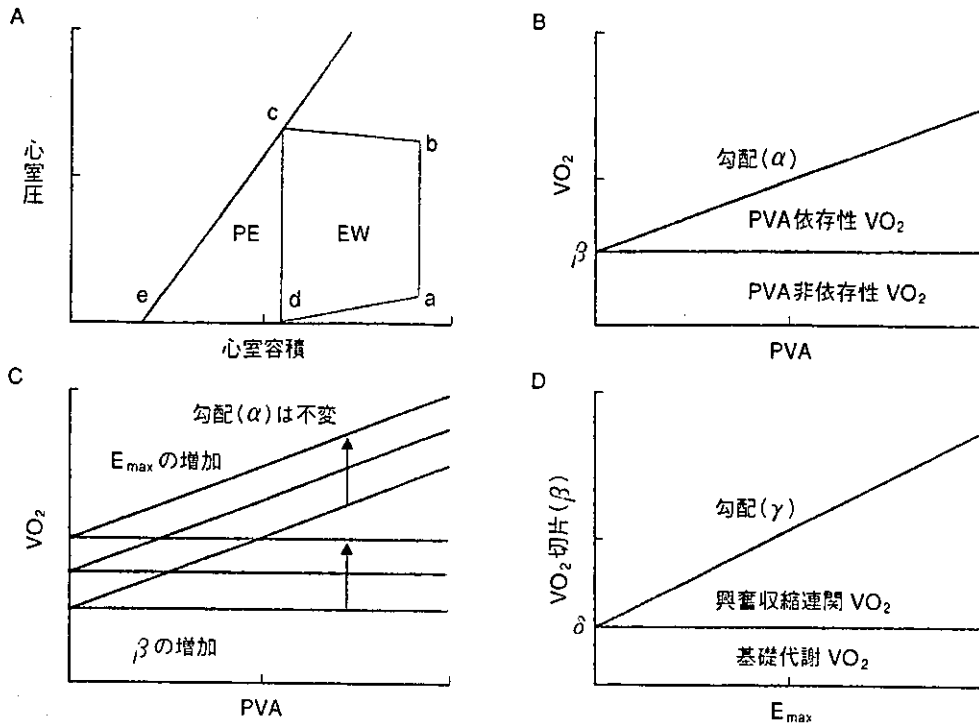


[図6] イヌ摘出心における収縮末期圧容積関係の非線形性収縮性亢進(ドパミン投与)により関係は上に凸となり、収縮性低下(冠動脈灌流圧低下)により下に凸となる。(文献8)より引用

酸素消費量は興奮収縮連関に用いられると考えられている。また β 切片(δ)に相当する酸素消費量は心臓の基礎代謝に用いられると考えられている。

冠動脈におけるPVAからの酸素消費量の推定

Takaokaらは臨床例において、PVAを実測した VO_2 と比較検討した¹⁰⁾。左室へ挿入したマイクロマンメーターつきコンダクタンスカテーテルにより得られた圧容積データからPVA, tension time integral (TTI), rate-pressure product (RPP, 収縮期動脈圧と心拍数の積)を測定した。 VO_2 は冠静脈洞へ挿入したウェブスターカテーテルを用いて求めた。 VO_2 -PVA関係は13例中全例で直線相関($r=0.908$)が認められた。 VO_2 との相関はTTI, RPPなどに比べてPVAが最も優れていた。また VO_2 -PVA関係の勾配から求められる収縮効率は平均44%であった。このように臨床例においてもPVAが VO_2 の優れた指標であることが明らかにされた。



【図7】イヌ左室の1拍当たりの心臓酸素消費量 (VO_2) と PVA との関係

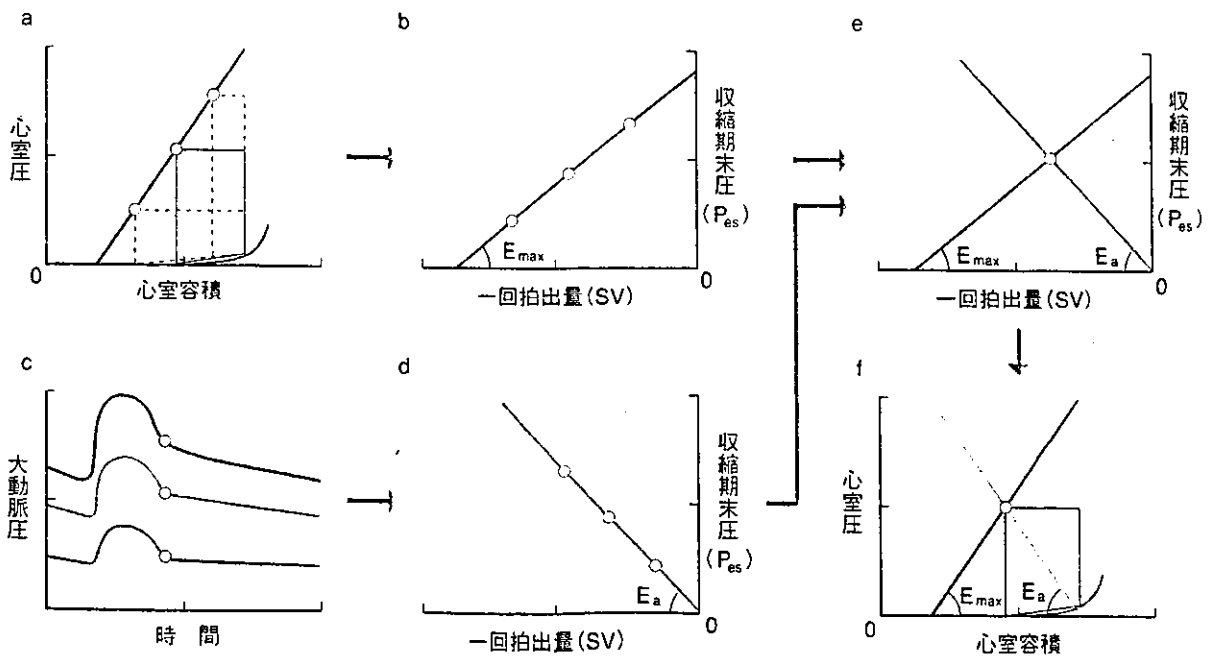
A 圧容積図に表現した外的仕事 (EW) と潜在エネルギー (PE).

B 収縮性 (E_{max}) が一定の場合の VO_2 -PVA 関係

C 収縮性 (E_{max}) が段階的に増加した場合の VO_2 -PVA 関係. 勾配 (α) は不変で β が E_{max} につれて増加.

D β と E_{max} の関係.

(文献9) より引用改変)



【図8】心室動脈整合

左室 (a) と動脈系 (c) の特性は収縮末期圧と一回拍出量の関係で表すことができる. 交点にて左室と動脈系はつりあい一回拍出量が決定される (e). eでの解析はそのまま心室圧容積図上に置き換えて解析できる (f). (文献11) より引用改変)

6. 圧容積関係に基づく後負荷の評価



■実効動脈エラストンス effective arterial elastance (E_a) と心室動脈結合 ventriculoarterial coupling

Sunagawa らは、左室からの一回拍出量 (SV) を左室圧容積関係に基づいて解析的に予測する枠組みを確立した。

既知の E_{max} および V_0 を有する左室が拡張末期容積 (V_{ed}) まで充満された場合の、収縮末期圧 (P_{es}) と一回拍出量 (SV) の関係は負の直線関係となる。 P_{es} が高いほど SV は減少し、 P_{es} が低いほど SV は増加する (図 8a)。収縮末期の圧容積関係を用いると P_{es} と SV の関係は、

$$P_{es} = E_{max} \cdot (V_{es} - V_0) = E_{max} \cdot (V_{ed} - SV - V_0) \quad (\text{式 1})$$

と表すことができる (図 8b)。

一方で、左室が血液を駆出する動脈系では、心臓からの SV が多いほど圧が高くなる (図 8c)。この関係は、動脈系の性質を P_a と SV という圧容積関係で表したものである。その傾きは動脈系の実効的な弾性を示し、実効動脈エラストンス (E_a) と呼ばれている (図 8d)。 E_a は、全身の血管抵抗 (R) と、心周期 (T) により、 $E_a \approx R/T$ と近似的に求めることができる。Sunagawa らは図 8b と図 8d の 2 直線の交点 (図 8e) から予測された SV が、実測された SV と一致することを実証した。この枠組みは心室動脈結合 ventriculoarterial coupling と呼ばれている。ここで、

$$P_{es} = E_a \cdot SV$$

であるので、(式 1) との間で P_{es} を消去すれば SV は、

$$SV = E_{max} \cdot (V_{ed} - V_0) / (E_{max} + E_a)$$

と表される。この式から、左室および動脈系の力学的特性がそれぞれどのように SV に寄与しているかが数式的に解析できる。

またこの解析は左室圧容積ループを用いて図の上で簡便に行うことができる。動脈系の圧容積関係は圧 0 mmHg、容積が拡張末期容積の点と収縮

末期の点を結んだ直線で表すことができる (図 8f)。前負荷、後負荷、収縮性の変化による心室動脈結合の変化を、図を用いて解析した例を図 9a ~ c に示す。

■心臓エネルギー消費からみた至適な心室動脈結合

Sunagawa らは既知の E_{max} および V_0 を有する左室が拡張末期容積 (V_{ed}) までが充満された条件下では、 E_{max} と等しい E_a の動脈系を結合させた ($E_a/E_{max}=1$) とき、外的仕事 (EW) が最大になることを示した¹³⁾。このとき駆出率は約 50% になり、EW は PVA の約 67% となる。

心臓の機械的効率 mechanical efficiency を、外的仕事 (EW) を心臓酸素消費量 (VO_2) で除したものと定義すると、

$$\text{mechanical efficiency} = EW/VO_2$$

機械的効率には EW/PVA 、 PVA/VO_2 の二つの要素が関係する。 E_a を変化させたときに EW とともに PVA も変化するために、EW が最大となっても EW/PVA は最大であるとは限らない。また前述したように機械的仕事に関係する酸素消費量から PVA への効率 (収縮効率) は約 40% であるが、酸素消費量には基礎代謝と興奮収縮連関に必要な部分があり PVA/VO_2 は 40% より低い。これらの要素を統合して解析した結果、Burkhoff らは機械的効率が $E_a/E_{es}=0.5$ 前後で最大 (18 ~ 19%) になることを示した¹⁴⁾。また機械的効率は外的仕事に比して E_a の変化により鋭敏であり、さらに収縮力が低下した心室の機械的効率と外的仕事は正常心に比しより E_a の影響を受けやすいという結果が得られたと報告している。

■臨床例における心室動脈結合

Asanoi らは臨床例で心室動脈結合について検討し、心室動脈結合の指標 E_a/E_{max} は正常心機能例では約 0.5、中等度の心機能低下例では約 1、高度の心機能低下例では 1 以上であることを報告した¹⁵⁾。このことから正常人では心室動脈結合は機械的効率がほぼ最大な条件で動作し、中等度ま