

図1 視覚誘発電位の比較

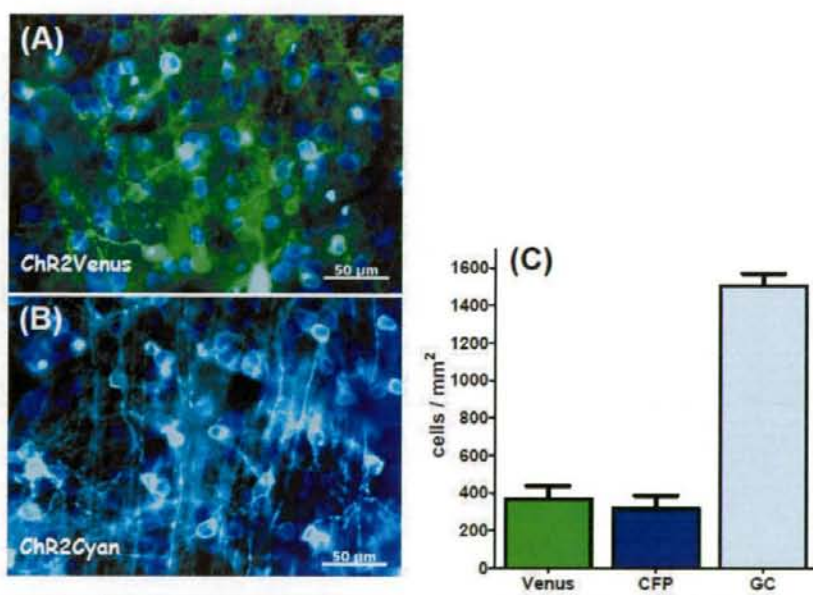


図2 遺伝子の発現効率

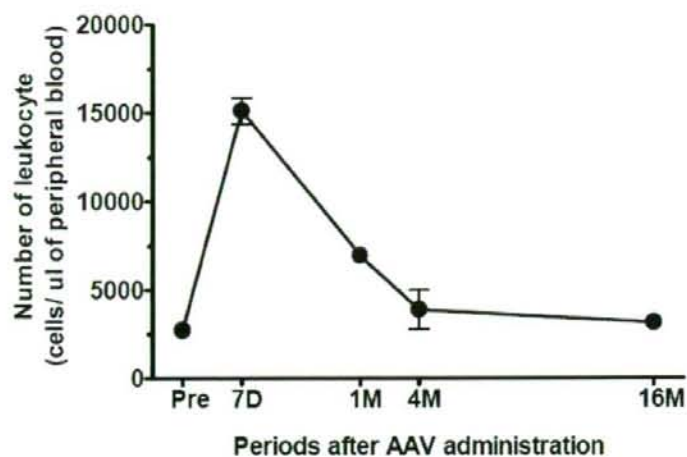


図3 遺伝子導入後の白血球数の変化

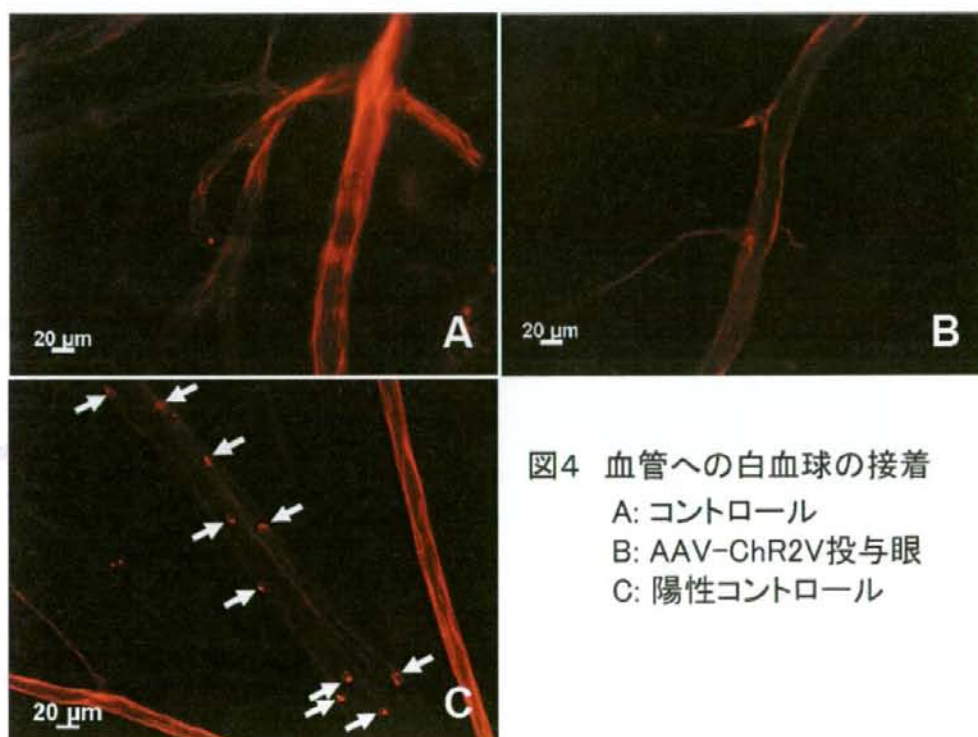


図4 血管への白血球の接着
 A: コントロール
 B: AAV-ChR2V投与眼
 C: 陽性コントロール

ヒト胚品質診断システムの開発と若手研究者の育成に関する研究

分担研究者 阿部 宏之 山形大学・大学院理工学研究科・准教授

研究要旨：マイクロ電極をセンサープローブとする電気化学計測技術は、生体反応を非侵襲的に高感度で計測できる技術である。本研究では、電気化学計測技術を基盤とする細胞呼吸測定装置を開発し、不妊治療に応用可能な「臨床対応型細胞診断装置」へと発展させることを目的とする。本研究事業では、これら装置開発に関する研究を通じて、先端的工学技術を医療に応用するために重要である工学と生物・医学との異分野融合研究の意義を教育するための実学的医工学教育システムの構築を目指す。

A 研究目的

電気化学計測技術はマイクロ電極をセンサープローブとし、生体反応を非侵襲的に高感度で計測できる有効な技術の一つである。これまでに、電気化学計測技術を応用した細胞呼吸計測技術を構築するとともに、走査型電気化学顕微鏡を基盤とする「細胞呼吸測定装置」の開発に成功している。この装置は、単一の細胞や受精卵の酸素消費量（呼吸）を非侵襲的にモニタすることができ、呼吸活性を指標に細胞や受精卵の機能・品質診断装置として医療への応用が期待されている。本研究では、細胞呼吸測定装置をベースに医療応用可能な「受精卵呼吸測定装置」を開発するとともに、この装置を中心に受精卵の呼吸活性を指標とする「ヒト胚品質診断システム」の開発を目指す。また、工学技術を医療へ応用するための実学的医工学教育システムの一つとして、この装置開発に携わる若手工学研究者に対して、工学と生物学の異分野融合研究の意義を中心に教育する。

B. 研究方法

受精卵（胚）の品質（クオリティー）は着床能に大きく影響することから、不妊治療の成功率向上のためには精度の高い胚品質診断法の開発が不可欠であり、その有効な手段としてミトコンドリア呼吸を指標に胚の品質を評価する方法が注目されている。今年度は、電気化学計測技術を応用して開発した細胞呼吸測定装置を用いて、ウシ胚の発生過程における呼吸能変化を解析し、呼吸測定装置の有効性を科学的に検証した。また、不妊治療における臨床応用のための

基礎データ収集を目的にヒト余剰胚の呼吸量測定を試みた。

屠体雌牛卵巣より回収した未成熟卵子をIVMD101培地（機能性ペプチド研製：修正TCM199培地にTGF- α 、インシュリンなどを含む）で体外成熟させた後、体外受精により胚を得た。胚は、IVD101培地（機能性ペプチド研製：低グルコース量の修正TCM199培地にFGF-2、TGF- β 1、TIMP-1などを含む）を用いて、5% O_2 /5% CO_2 /90% N_2 、38.5°Cの低酸素条件下で培養した。2細胞、4細胞、8細胞期、桑実胚、胚盤胞の発生ステージの胚をそれぞれ回収し実験に供した。胚の呼吸量は、走査型電気化学顕微鏡（SECM）を改良した「受精卵呼吸測定装置」を用いて測定した。呼吸測定装置専用に開発した測定プレートに施した逆円錐形マイクロウェルの底部中心に試料を静置させた後、微小電極を試料近傍に移動した後、微小電極をZ軸方向に（31.0 μ m/sec、160 μ m）3回走査し試料の酸素消費量（呼吸量）を測定した。測定には、「受精卵呼吸測定液：ERAM-2」（機能性ペプチド研製）を用いた。

ヒト胚の呼吸能生解析研究では、全て患者の同意が得られた余剰胚を使用した。凍結保存余剰胚は、融解後、HTF培地に10%ヒト合成血清（SSS）を添加した培地で培養し、1細胞（2PN胚）、2-8細胞、および桑実胚-胚盤胞の異なる3段階の発生ステージに分類し呼吸量を測定した。

呼吸測定した胚の一部は、ミトコンドリアの微細構造変化を調べるために、定法に従いグルタルアルデヒドとオスミック酸で固定後、超薄切片を作製し透過型電子顕微鏡により微細構造を観察した。

(倫理面への配慮)

通常、不妊治療目的で回収又は作製されたヒト卵子や受精胚は倫理的な問題もあり研究に用いることは不可能である。したがって、本研究ではマウスや家畜など動物由来の卵子及び胚を主な研究材料として用いる。また、臨床試験に先立ちヒト生殖細胞に関するデータの収集が必要になるが、これは不妊治療が終了した患者の同意（インフォームド・コンセント）が得られた胚（余剰胚）を用いることで解決する。余剰胚は短期間の培養に限定し、実験終了後は速やかに所定の方法で廃棄する。呼吸測定等に用いる余剰胚の発生ステージは着床以前の胚盤胞（受精後4-5日）までに限定することで日本産婦人科学会及び日本不妊学会で定めている生殖医療技術ガイドラインには抵触しない。

C. 研究結果

ウシ胚の呼吸量は、8細胞までの発生初期では低い値 ($0.45-0.46 \times 10^{14}/\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$) であったが、桑実胚期以降は発生の進行に伴い顕著な増加を示した (表1)。その後、桑実胚から胚盤胞期にかけて有意な呼吸量の増加が測定され ($1.03-1.86 \times 10^{14}/\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$)、孵化胚盤胞において最も高い呼吸活性値が計測された ($3.01 \times 10^{14}/\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$)。電子顕微鏡観察により、8細胞期まではミトコンドリアの多くは小型でクリステが発達していない未成熟な特徴を示していたが、桑実胚からクリステの拡張が始まり、胚盤胞ではクリステの発達した成熟したミトコンドリアが観察された (図1)。桑実胚から胚盤胞にかけての呼吸量の増加とミトコンドリアの発達は一致することが示された。

表1. ウシ胚 (体外受精胚) の発生過程における酸素消費量 (呼吸量) の変化

発生ステージ	測定胚数	酸素消費量 ($\times 10^{14}/\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$)
2細胞	15	0.46 ± 0.05
4細胞	17	0.45 ± 0.03
8細胞	18	0.46 ± 0.02
桑実胚	48	1.03 ± 0.05
胚盤胞	55	1.86 ± 0.07
孵化胚盤胞	24	3.01 ± 0.07

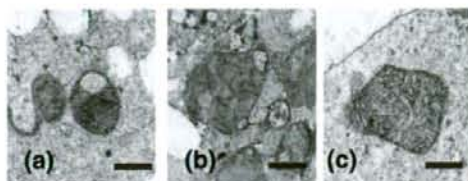


図1. ウシ胚のミトコンドリアの微細構造。(a) 2細胞期胚、(b) 桑実胚、(c) 胚盤胞。スケールバーは0.5 μm を示す。

各発生ステージにおけるヒト胚の酸素消費量を表2に示す。2-8細胞期胚では $0.51 \times 10^{14}/\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$ であり、この呼吸活性値はウシ胚とほぼ同じであった。桑実胚から胚盤胞にかけて呼吸量の増加が認められた ($0.61-1.06 \times 10^{14}/\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$)。電子顕微鏡観察の結果、1細胞期胚および2-8細胞期胚においてミトコンドリアは小型で球状の未成熟形態であったが、桑実胚から胚盤胞にかけて拡張したクリステをもつ発達したミトコンドリアが多く観察された。ウシ胚同様、呼吸量の増加とミトコンドリアの発達が密接に関連していることが示唆された。

表2. ヒト胚 (余剰胚) の呼吸量変化

胚発生ステージ	測定胚数	酸素消費量 ($\times 10^{14}/\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$)
2-8細胞	18	0.51 ± 0.05
桑実胚	5	0.61 ± 0.11
初期胚盤胞	13	0.72 ± 0.06
胚盤胞	4	1.06 ± 0.11

本研究では、電気化学計測技術など工学技術の有用性を検証するために、電子顕微鏡観察などの生物学的解析の重要性を中心に、若手工学研究への研究指導を実施した。従来の工学研究ではあまり馴染みのない受精卵培養実験や顕微鏡標本作製などを実施することで、生物学・医学の観点から工学技術を医療に応用するための重要なポイントについての研究・教育指導を行った。

D. 考察

本研究では、受精直後から孵化胚盤胞までの着床前ウシ胚の呼吸量測定に成功した。これまで胚盤胞の呼吸量測定には成功していたが、今回は呼吸活性が低く測定が困難であると考えられた8細胞までの初期胚の呼吸活性計測に成功した。これにより、走

査型電気化学顕微鏡をベースに開発した「細胞呼吸測定装置」は非常に高い計測感度を有することが示された。

今年度の注目すべき研究成果は、ヒト胚（余剰胚）の呼吸測定に初めて成功したことである。ヒト胚はウシ胚と比べて小型であり呼吸活性も低い可能性があったことから、細胞呼吸測定装置による呼吸測定には若干の困難が予想された。しかしながら、ヒト初期胚において安定した呼吸量の測定ができたことから、「細胞呼吸測定装置」は感度面・操作性において極めて汎用性の高い測定システムであり、医療への応用が十分可能であることが示された。

本研究では、ウシ胚およびヒト胚において呼吸量の増加とミトコンドリアの発達が一致することが示された。これは「細胞呼吸測定装置」は、受精卵のミトコンドリア呼吸を高精度で検出できることを示している。ミトコンドリア呼吸機能と胚の品質が密接に関係していると考えられることから、「細胞呼吸測定装置」はヒト胚の品質評価システムの基盤技術として期待できる。

今年度の研究成果を踏まえ、「受精卵呼吸測定装置」を用いたヒト胚の品質評価法を開発するためには、(1)生物学的解析による呼吸計測の有効性検証、(2)胚の培養試験等による有効性・安全性の検証、(3)異なる培養条件で発生した胚の呼吸能解析と培養液の性能評価試験、などの課題解決が必要である。

工学技術の医療応用を促進するためには、これまで以上に若手工学研究者の意識改革を促す必要があると考えられる。このために教育面では、工学と生命科学の境界領域研究の重要性を教育するためのシステム構築が重要であると考えられる。

E. 結論

今年度の研究により以下の結論に達した。

- (1) 電気化学計測技術を応用して開発した「細胞呼吸測定装置」は、単一のウシ胚およびヒト胚の呼吸測定に有効であった。
- (2) 「細胞呼吸測定装置」は、高精度でミトコンドリア呼吸活性をモニタできることが示された。
- (3) 呼吸活性を指標とするウシ胚およびヒト胚の品質評価システム開発のための基盤構築ができた。
- (4) 工学研究サイドからの実学的医工学教育には、工学と生命科学の境界領域研究の重要性を教育するためのシステム構築が重要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kyono K., Nakajo Y., Nishinaka C., Hattori H., Kyoya T., Ishikawa T., Abe H., Araki Y. (2009) A birth from the transfer of a single vitrified-warmed blastocyst using ICSI with calcium ionophore oocyte activation in a globozoospermic patient. *Fertil. Steril.*, in press.
- (2) Shiku H., Yamakawa T., Nashimoto Y., Takahashi Y., Torisawa Y., Yasukawa T., Ito-Sasaki T., Yokoo M., Abe H., Kambara H., Matsue T. (2009) A microfluidic dual capillary probe to collect mRNA from adherent cells and spheroids. *Anal. Biochem.*, in press.
- (3) Ulloa Ulloa C.M., Yoshizawa M., Yamashita A., Hama S., Mitsui A., Hashi C., Abe H., Hoshi H., Fukui E., Matsumoto H. (2008) Blastocyst production from in vitro-produced Day-2 bovine embryos classified by cleavage stage, and cytogenetical of the resultant Day-8 blastocysts. *J. Reprod. Dev.*, in press.
- (4) Hirobe T., Ishizuka K., Ogawa S., Abe H. (2008) Mitochondria are well developed in pink-eyed dilution melanoblasts in the neonatal mouse epidermis. *Zool. Sci.*, 25: 1057-1065.
- (5) Yokoo M., Kimura N., Abe H., Sato E. (2008) Influence of hyaluronan accumulation during cumulus expansion on in vitro porcine oocyte maturation. *Zygote*, 16: 309-314.
- (6) Abe H., Hoshi H. (2008) Morphometric and ultrastructural changes in ciliated cells of the oviductal epithelium in prolific Chinese Meishan and Large White pigs during the estrous cycle. *Reprod. Domest. Anim.*, 43: 66-73.
- (7) Utsunomiya T., Goto K., Nasu M., Kumasako Y., Araki Y., Yokoo M., Ito-Sasaki T., Abe H. (2008) Evaluating the quality of human embryos with a measurement of oxygen consumption by scanning electrochemical microscopy. *J. Mamm. Ova Res.*, 25:2-7.
- (8) Abe H. (2008) Evaluating the embryo quality with a non-invasive and highly sensitive measurement of respiration activity by scanning electrochemical microscopy. *J. Emb. Transf.*, 23 (1) (Suppl.), 29-37.
- (9) Abe H., Yokoo M., Ito-Sasaki T., Nasu M., Goto K., Kumasako Y., Araki Y., Shiku H., Matsue T., Utsunomiya T. (2008) Measurement of the respiratory

- activity of single human embryos by scanning electrochemical microscopy. *Trans. MRS-J*, 33 (3): 759-762.
- (10) Yokoo M., Ito-Sasaki T., Shiku H., Matsue T., Abe H. (2008) Multiple analysis of respiratory activity in the identical oocytes by applying scanning electrochemical microscopy. *Trans. MRS-J*, 33 (3): 763-766.
- (11) 伊達安基, 阿部宏之, 珠玖仁, 末永智一 (2008) 走査型電気化学顕微鏡による体外培養胚のクオリティ評価、バイオサイエンスとインダストリー、(財) バイオインダストリー協会、Vol. 66, No. 6, pp. 298-299.
- (12) 那須 恵, 熊迫陽子, 後藤香里, 宇津宮隆史, 荒木康久, 横尾正樹, 阿部宏之 (2008) 電気化学的呼吸能計測によるヒト胚のクオリティ評価、産婦人科の実際、57(2):289-294.
2. 学会発表
- (1) 熊迫陽子, 後藤香里, 小池恵, 宇津宮隆史, 荒木康久, 横尾正樹, 伊藤・佐々木隆広, 阿部宏之 (2008) 走査型電気化学顕微鏡(SECM)を用いたヒト胚の呼吸能測定の臨床的有用性、日本生殖医学会九州支部会(福岡市、エルガーラホル、2008年4月27日)
- (2) 伊達安基, 高野真一郎, 伊藤・佐々木隆広, 横尾正樹, 珠玖仁, 阿部宏之, 末永智一 (2008) 電気化学マイクロデバイスを用いたマウス初期胚の呼吸評価、第69回分析化学検討会(名古屋市、名古屋国際会議場、2008年5月15-16日)
- (3) 阿部宏之 (2008) 電気化学センシング技術を基盤とする家畜受精卵呼吸計測システムの開発と応用、山形大学農工連携プロジェクト第1回情報交換会(米沢市、山形大学工学部、2008年5月16日)
- (4) 阿部宏之 (2008) 新しい培養評価法—受精卵呼吸解析による培養液の性能評価について、第49回日本哺乳動物卵子学会(名古屋市、名古屋国際会議場、2008年5月17-18日)
- (5) 青野展也, 杉村智史, 菊地裕幸, 田中孝幸, 横尾正樹, 阿部宏之, 吉田仁秋, 佐藤英明 (2008) 体外成熟卵子のミトコンドリア機能解析、第49回日本哺乳動物卵子学会(名古屋市、名古屋国際会議場、2008年5月17-18日)
- (6) 村川晴生, 青野展也, 鈴木麻美, 田中孝幸, 菊地裕幸, 加茂野倫子, 岩佐由紀, 吉田英宗, 吉田仁秋, 伊藤・佐々木隆広, 横尾正樹, 阿部宏之 (2008) ヒトIVF・IVFにおける走査型電気化学顕微鏡の未成熟卵子評価への応用、第49回日本哺乳動物卵子学会(名古屋市、名古屋国際会議場、2008年5月17-18日)
- (7) 横尾正樹, 伊藤・佐々木隆広, 阿部宏之 (2008) マウス卵成熟および胚発生過程におけるCytochrome c oxidase遺伝子の発現変化、第49回日本哺乳動物卵子学会(名古屋市、名古屋国際会議場、2008年5月17-18日)
- (8) 服部裕充, 中条友紀子, 熊谷志麻, 中西千佳子, 京谷利彦, 滝沢妙花, 太田奈里子, 安田師仁, 土信田雅一, 菅藤哲, 阿部宏之, 荒木康久, 京野廣一 (2008) 頭部円形精子(globozoospermia)を用いたICSIによる凍結融解胚盤胞移植を行って妊娠に至った1例、第49回日本哺乳動物卵子学会(名古屋市、名古屋国際会議場、2008年5月17-18日)
- (9) 熊迫陽子, 後藤香里, 小池恵, 宇津宮隆史, 荒木康久, 横尾正樹, 伊藤・佐々木隆広, 阿部宏之 (2008) 走査型電気化学顕微鏡を用いたヒト胚の呼吸量測定の臨床的有用性、第49回日本哺乳動物卵子学会(名古屋市、名古屋国際会議場、2008年5月17-18日)
- (10) 横尾正樹, 木村直子, 伊藤・佐々木隆広, 珠玖仁, 末永智一, 阿部宏之 (2008) 老化(エイジング) 卵子のミトコンドリア機能解析—高齢化する生殖医療の発展をめざして—、第5回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(仙台市、仙台国際センター、2008年5月19日)
- (11) 杉村智史, 横尾正樹, 山中賢一, 阿部宏之, 佐藤英明 (2008) 電気化学的単一細胞呼吸能解析システムを利用した体細胞核移植胚のミトコンドリア機能解析、第5回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(仙台市、仙台国際センター、2008年5月19日)
- (12) 高野真一郎, 伊達安基, 横尾正樹, 伊藤・佐々木隆広, 珠玖仁, 阿部宏之, 末永智一 (2008) 電気化学的測定法に基づくマウス初期胚呼吸量測定チップの開発と評価、第5回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(仙台市、仙台国際センター、2008年5月19日)
- (13) Abe H. (2008) Evaluating the embryo quality with a non-invasive and highly sensitive measurement of respiration activity by scanning electrochemical microscopy. *The Korean Society of Embryo Transfer* 2008, Korea, May 23, 2008)
- (14) Yamashiro H., Toyomizu M., Kikusato M., Han Y.-J., Yokoo M., Abe H., Hoshino Y., Sato E. (2008) Exogenous lactate and adenosine triphosphate in extender solution regulate

- s the oxidative activity and enhanced the freezability of rat epididymis sperm. Conference and Exhibition 2008, The Society for Reproduction and Fertility (Edinburgh, UK, June 29- July 1, 2008)
- (15) 阿部宏之、横尾正樹、伊藤・佐々木隆広、珠玖仁、末永智一、那須 恵、後藤香里、熊迫陽子、宇津宮隆史 (2008) 電気化学的細胞呼吸計測技術を応用したヒト胚品質評価の試み: 文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究 領域会議・第6回ライフサイエンスシンポジウム (大阪市、大阪大学・銀杏会館、2008年6月26-27日)
- (16) 珠玖仁、高橋康史、山川剛史、岡崎大輔、阿部宏之、横尾正樹、伊藤・佐々木隆広、神原秀記、末永智一 (2008) 単一細胞由来mRNA回収マイクロプローブの開発: 文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究 領域会議・第6回ライフサイエンスシンポジウム (大阪市、大阪大学・銀杏会館、2008年6月26-27日)
- (17) Murakawa H., Aono N., Kikuchi H., Tanaka T., Yokoo M., Abe H., Yoshida H., Yoshida H. (2008) Oxygen consumption fluctuation of human cumulus-oocyte complexes probed by scanning electrochemical microscopy during *in vitro* maturation. The 24th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Barcelona, Spain, 6 to 9 July 2008.
- (18) 阿部宏之 (2008) 異分野融合研究による生殖細胞呼吸能解析システムの開発と応用、第7回山形大学生命・環境科学交流セミナー (山形市、山形大学理学部、2008年7月10日)
- (19) 伊達安基、横尾正樹、佐々木隆広、珠玖仁、阿部宏之、末永智一 (2008) マウス初期胚の呼吸評価を目的とした電気化学マイクロデバイスの開発、平成20年度東北支部分析化学若手交流会 (仙台市、秋保リゾート ホテルクレセント・東北大学青葉記念会館、2008年7月18-19日)
- (20) Sugimura S., Yokoo M., Yamanka K., Abe H., Sato E. (2008) Evaluation of mitochondrial function in porcine somatic cell nuclear transfer (SCNT) embryos. The 1st Chungbuk National University-Tohoku University Joint Seminar on Animal Reproduction, Chunbuk National University Korea, July 22-23, 2008.
- (21) 伊藤・佐々木隆広、横尾正樹、阿部宏之 (2008) マウス胚発生過程におけるCytochrome c oxidase遺伝子の発現解析、日本動物学会平成20年度東北支部大会 (盛岡市、プラザおでって・盛岡市観光文化交流センター、2008年7月26日)
- (22) 横尾正樹、杉村智史、佐藤英明、阿部宏之 (2008) プラズマ体外受精胚の呼吸活性と胚発生能、日本動物学会平成20年度東北支部大会 (盛岡市、プラザおでって・盛岡市観光文化交流センター、2008年7月26日)
- (23) 高野真一郎、伊達安基、伊藤・佐々木隆広、横尾正樹、珠玖仁、阿部宏之、末永智一 (2008) マウス初期胚の電気化学的呼吸活性評価チップの開発、第20回生体機能関連化学若手の会サマースクール (宮城県白石市、小原温泉 かつらや、2008年8月6-7日)
- (24) Goto M., Abe H., Ito-Sasaki T., Goto M., Inagaki A., Fujimoto K., Kurokawa Y., Matsue T., Satomi S. (2008) A novel predictive method for assessing the quality of isolated pancreatic islets using a scanning electrochemical microscopy. The XXII International Congress of The Transplantation Society (Sydney, Australia, August 10-14, 2008)
- (25) 村川晴生、青野展也、鈴木麻美、田中孝幸、菊地裕幸、加茂前倫子、岩佐由紀、吉田英宗、吉田仁秋、横尾正樹、伊藤・佐々木隆広、阿部宏之 (2008) 走査型電気化学顕微鏡 (SECM) を用いたヒト未成熟卵子の呼吸能解析、第26回日本受精着床学会総会・学術講演会 (福岡市、福岡国際会議場、2008年8月28-29日)
- (26) 田中孝幸、青野展也、岩佐由紀、加茂前倫子、菊地裕幸、鈴木麻美、村川晴生、吉田英宗、吉田仁秋、伊藤・佐々木隆広、横尾正樹、阿部宏之 (2008) 凍結保存によるヒト分割胚の呼吸能への影響、第26回日本受精着床学会総会・学術講演会 (福岡市、福岡国際会議場、2008年8月28-29日)
- (27) 後藤香里、熊迫陽子、小池恵、宇津宮隆史、荒木康久、横尾正樹、伊藤・佐々木隆広、阿部宏之 (2008) 走査型電気化学顕微鏡を用いたヒト胚の呼吸量測定の臨床的有用性、第26回日本受精着床学会総会・学術講演会 (福岡市、福岡国際会議場、2008年8月28-29日)
- (28) 杉村智史、横尾正樹、山中賢一、阿部宏之、佐藤英明 (2008) プラズマSCNT胚盤胞期胚の酸素消費低下を引き起こす要因の解析、第15回日本胚移植研究会大会 (仙台市、泉文化創造センター・イズミティ21、2008年9月4日)

- (30) Abe H. (2008) Evaluating the quality of single human embryos with a non-invasive and highly sensitive measurement of respiration activity by scanning electrochemical microscopy, The 3rd International Workshop on Approaches to Single-Cell Analysis (Zurich, Switzerland, 2008.9.11-12)
- (31) Sugimura S., Yokoo M., Yamanka K., Abe H., Sato E. (2008) Mitochondrial function in porcine somatic cell nuclear transferred embryos. The 13th Animal Science Congress of the Asian - Australasian Association of Animal Production Societies, Hanoi - Vietnam September 22-26, 2008.
- (32) 高野真一郎、伊達安基、伊藤-佐々木隆広、横尾正樹、珠玖仁、阿部宏之、末永智一 (2008) マウス初期胚の電気化学的呼吸活性評価デバイスの開発、平成20年度化学系学協会東北大会 (八戸市、八戸工業大学、2008年10月11-13日)
- (33) 熊迫陽子、後藤香里、小池恵、宇津宮隆史、荒木康久、横尾正樹、伊藤-佐々木隆広、阿部宏之 (2008) 走査型電気化学顕微鏡 (SECM) を用いたヒト胚の呼吸量測定のための有用性、第53回日本生殖医学会総会・学術講演会(神戸市、神戸国際会議場、2008年10月23-24日)
- (34) Kido K., Kumasako Y., Goto K., Kioke M., Utsunomiya T., Abe H. (2008) Clinical efficacy for IVF patients using a new evaluation with a measurement of oxygen consumption by scanning electrochemical microscopy. The 64th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine (San Francisco, USA, November 8-12, 2008)
- (35) Abe H., Yokoo M., Kumasako Y., Goto K., Koike M., Utsunomiya T. (2008) Non-invasive and highly sensitive measurement of the respiratory activity of individual human embryos by scanning electrochemical microscopy. The 64th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine (San Francisco, USA, November 8-12, 2008)
- (36) Hattori H., Nishinaka C., Nakajo Y., Abe H., Araki Y., Kyono K. (2008) Birth following a single vitrified-warmed blastocyst transfer after ICSI using round headed sperm and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient. The 64th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine (San Francisco, USA, November 8-12, 2008)
- (37) 阿部宏之 (2008) 非侵襲的細胞呼吸代謝活性診断システムの開発と臨床応用、東北大学未来医工学治療開発センターシンポジウム (仙台市、東北大学医学部・良陵会館、2008年11月17日)
- (38) 阿部宏之、佐田竜一、辻井宏忠、山下祥子、星 宏良 (2009) リポタンパク質添加培地で培養したウシ胚における脂肪滴蓄積：微細構造観察による解析、第24回東日本家畜受精卵移植技術研究会大会 (さいたま市、大宮ソニックシティ、2009年1月28-29日)
- (39) Abe H. (2009) Clinical efficacy of quality evaluation of human embryos using a scanning electrochemical microscopy system. International Life Surveyor Symposium (Central Research Laboratory of Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan, January 20-30, 2009)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (出願)

- (1) 哺乳動物受精卵の呼吸活性測定方法及びその電気化学デバイス (珠玖仁、末永智一、高野真一郎、伊達安基、齋藤剛史、横尾正樹、伊藤隆広、阿部宏之) 特願2008-293117、2008年11月

医工学若手研究者の研究教育システムの構築に関する研究

分担研究者 佐藤正明 東北大学・大学院医工学研究科・研究科長/生体力学研究分野 教授
玉井 信 東北大学・大学院医学系研究科・客員教授
永富良一 東北大学・大学院医工学研究科・健康維持増進医工学分野 教授
出江 紳一 東北大学・大学院医工学研究科・リハビリテーション医工学分野 教授
高橋 明 東北大学・大学院医工学研究科・血管再建医工学分野 教授
阿部高明 東北大学・大学院医工学研究科・分子病態医工学分野 教授
福島浩平 東北大学・大学院医工学研究科・消化管再建医工学分野 教授

研究要旨

21世紀 COE プロジェクト「バイオテクノロジー基盤未来医工学」(2002-2006)、科学技術振興調整費科学技術拠点育成「先進医工学研究機構(TUBERO)」(2003-2007)により、境界領域医工学研究の優れた人材養成と、そのシーズを臨床にもたらすことを目指してきた。この活動は日本の医工学研究で最も世界に遅れている部分を埋めようとする試みであった。本事業では今年度終了する TUBERO の事業を継続・発展させ、研究成果の臨床研究のみでなく、医工学研究を志す若手大学院生、企業の研究者に「シーズの開発」とともに、「臨床までもたらす努力」の意識、すなわち我々が経験した「臨床研究までの障害を如何に克服するか」を教育するためのカリキュラムを策定した。

A. 研究目的

研究シーズを臨床研究まで高めるための障害を克服するためにすべきことは①研究者・医療従事者・患者の三位一体の研究組織の確立、②研究シーズの知財獲得と医療における研究の最終目標の明確化、③常に臨床現場または市場における自分の研究の意義の確認の3点である。それを実現するために東北大学全体の中からシーズごとの研究支援研究室、開発しようとする医療機器に最も関連の深い支援診療科を選定し連携を深める。事業全体として毎日の研究活動の方向性、産業界・患者組織との交流の場を提供する努力を怠らない。このような努力を継続すれば、ここで育った研究者は各大学や企業における臨床研究・治験を最終目標とした

医療機器開発研究推進の原動力になり、日本から世界に通用する医療機器が生まれてくるものと確信する。

TUBERO の経験に基づき知財獲得及び医療従事者との共同研究を推進すると共に、今後の医工学研究を担っていく企業を含めた若手研究者に広く門戸を開放し、問題解決のノウハウを伝授する事を目的とする。それによりシーズを臨床現場や市場に提供し得る医工学研究者の育成が可能となり、ひいては現場のニーズに直結した研究シーズの創出が期待できる。こういった試みこそがこれまでの我が国の医工学領域に最も欠けていたものであり、本事業の最大の特色でもある。

B. 研究方法

医工学若手研究者、企業の研究者を対象に、生命科学、医学、医療の現場で役立つ医療機器開発に必要な知識、患者の全人的な理解、大学病院における現場に基づいたアイデアの創出、機器の改良など医工学分野の「インターン」教育を行う。

(倫理面への配慮)

既に TUBERO において動物による研究、倫理委員会への申請、その後の臨床研究において多くの事例で上記の諸事項は経験を積んでいる。また平成 19 年 9 月に発足した橋渡し研究拠点「未来医工学治療センター」の設置目的が研究の Protokol 作成に始まり、上記の各項目を国際的な基準に従って整備することであり、今まで以上に詳細かつ十分な配慮が制度化され、支援を受けられることになる。

C. 研究結果

本年度は大学病院内教育体制の整備、部局間調整、ゼミナール室、セミナー室、情報検索室の準備を行った後、教育カリキュラムを決定し、第一期生を募集する体制を整えた。

実施カリキュラム案

	月曜日	火	水	木	金
午前	オリエンテーション 医療倫理 接遇・感染対策 同意書の記入	医工学概論 出江、阿部、福島、永富、担当教育と課題論文の設定 ISTUIによる自習 動物実験倫理	内科学実習 (阿部)	予防医学実習(永富)	外科学実習 (福島)
午後	障害医学系実習(出江)	ISTUIによる自習 知的財産	ISTUIによる自習 臨床研究と規制	ISTUIによる自習 未読	課題発表 討論 出江、阿部、福島、永富 修了監授与

オリエンテーション内容

- オリエンテーション
 - 自己紹介、研修の目的、スケジュールの概要
- 医療倫理
 - 医療倫理の原則、守秘義務・個人情報保護、
- 接遇
 - 服装、応対、医療従事者・患者関係
- 感染・医療安全対策
 - 院内感染、感染症の予防、針刺し事故
- 同意書の記入
 - 趣旨の説明、実習に際しての注意点の確認

D. 考察

工学系研究者あるいは技術者に医学教育を行う事業として、東北大学ではすでに REDEEM が成果を挙げている。けれども診療の現場で臨床医から直接的でかつ包括的な教育を受けられる企画は他に類をみない。その点で本カリキュラムには意義がある。教育内容は、単なる知識だけではなく、患者と接する上での倫理的問題、医療安全の問題を重視した。本年度はカリキュラムの策定を行ったが、今後、成果を検証する仕組みを検討する必要があると思われる。

E. 結論

工学系研究者および技術者に、臨床研究の基本原則を、予防医学、内科学、外科治療学、障害科学の視点から包括的に教育するカリキュラムを策定し、研修生募集の体制を整備した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oshio H, Abe T, Onogawa T, Ohtsuka H, Sato T, Ii T, Fukase K, Muto M, Katayose Y, Oikawa M, Rikiyama T, Egawa S, Unno M.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates cyclooxygenase-2 gene transcription through bile acid transport in human colorectal cancer cell lines., J Gastroenterol. 43: 538-549, 2008
- 2) Suzuki T, Abe T.: Thyroid hormone transporters in the brain., Cerebellum 7: 75-83, 2008

- 3) Tanemoto M., Toyohara T., Abe T. Ito S.:MAGI-1a functions as a scaffolding protein for the distal renal tubular basolateral K⁺ channels., *J. Biol. Chem.* 283: 12241-12247, 2008
- 4) Tanemoto M, Uruno A, Abe T., Ito S.:Hypocalcemia in a patient with severe hypertension and surgically induced relative hypoparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 26:298-300, 20008
- 5) Tanemoto M., Abe T., Ito S.:Treatment of fibromuscular dysplasia. *Kidney Int.* 74: 244, 2008
- 6) Oshio H., Abe T., Onogawa T., Ohtsuka H., Sato T., Ii T., Fukase K., Muto M., Katayose Y., Oikawa M., Rikiyama T., Egawa S.,Unno M.:Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates cyclooxygenase-2 gene transcription through bile acid transport in human colorectal cancer cell lines.,*J. Gastroenterol.* 43: 538-549, 2008
- 7) Fukase K., Ohtsuka H., Onogawa T., Oshio H., Ii T., Mutoh M., Katayose Y., Rikiyama T., Oikawa M., Motoi F., Egawa S., Abe T., Unno M. :Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma. *Cancer Sci.* 99: 1785-1792, 2008
- 8) Okutsu M, Yoshida Y, Zhang X, Tamagawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Nagatomi R.: Exercise training enhances in vivo tuberculosis purified protein derivative response in the elderly. *J Appl Physiol.* 104(6): 1690-1696, 2008
- 9) Tanemoto M., Abe M., Uruno A., Abe T., Ito S.: Angiographic index for angioplasty-treatable atheromatous renal artery stenosis. *Hypertens Res.* 31: 881-885, 2008
- 10) Okabe M., Szakács G., Reimers MA, Suzuki T., Hall MD, Abe T., Weinstein JN.,Gottesman MM. :Profiling SLCO and SLC22 genes in the NCI-60 cancer cell lines to identify drug uptake transporters.,*Mol Cancer Ther.* 7: 3081-3091, 2008
- 11) Tanemoto M., Abe M., Uruno A., Abe T.,Ito S.:Angiographic index for angioplasty-treatable atheromatous renal artery stenosis.*Hypertens Res.* 31: 881-885, 2008
- 12) Matsuo K, Zhang X, Ono Y, and Nagatomi R: Acute stress-induced colonic tissue HSP70 expression requires commensal bacterial components and intrinsic glucocorticoid. *Brain Behav Immun.* 23(1): 108-115, 2009
- 13) Tanemoto M., Suzuki T., Abe M., Abe T., Ito S.: Physiologic variance of corticotropin affects diagnosis in adrenal vein sampling. *Eur J Endocrinol.* 160: 459-463, 2009
- 13) Tanemoto M., Suzuki T., Abe M., Abe T., Ito S.: Hemodynamic Index of Atheromatous Renal Artery Stenosis for Angioplasty., *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar 4.
- 14) 出江紳一、近藤健男：片麻痺に対する非侵襲的脳刺激の有用性と限界。 *脳外誌* 17 (7) : 519-526、2008
- 15) 瀬田 拓、出江紳一：慢性疼痛のリハビリテーション。 *medicina*45(2) : 305-308、2008
- 16) 永富 良一：高齢者に対する運動介入の効果。 *体育の科学*, 58(12) : 859-864、2008
- 17) 阿部浩明、近藤健男、出江紳一：ニューロリハビリテーションと理学療法「理学療法領域における神経画像情報の活用」。 *理学療法ジャーナル* 42(12) : 1043-1051、2008
- 18) 永富 良一、牛 凱軍、小嶋 恭子：転倒予防プログラムにおける脱落者の特性。 *保健の科学*, 51(3) : 191-194、2009
2. 学会発表
- 1) Abe H, Kondo T, Oouchida Y, Suzukamo Y, Izumi SI: Relationship between prognosis of

contraversive pushing and lesion sites in stroke patients ., 10th International Congress of the Asian Confederation for Physical Therapy, Aug 31-Sep 1,2008(Chiba,Japan.)

- 2) Abe H, Kondo T, Fujiwara S, Izumi SI: The radiological lesion sites and time course of contraversive pushing in acute stroke patients - Right hemisphere dominance., 6th World stroke Congress, Sep 24-26,2008, Reed Messe Wien GmbH (Vienna Austria)
- 3) Fukushima K, Fujii H, Yamamura T, Sugita A, Kameoka S, Nagawa H, Futami K, Watanabe T, Hatakeyama K, Sawada T, Yoshioka K, Kusunoki M, Konishi H, Watanabe M, Takahashi K, Ogawa H, Funayama Y, Hibi T, Sasaki I : Surgical research group, the research committee of inflammatory bowel disease, the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan , December,2008,Advances in INFLAMMATORY BOWEL DISEASES CCFA Clinical & Research Conference (Hollywood, Florida)
- 4) Kohyama A, Ogawa H, Funayama Y, Takahashi K, Benno Y, Nagasawa K, Tomita S, Sasaki I, Fukushima K: Impact of uncultivable bacteria on a time-dependent shift to a “colon-like” bacterial community in pouch flora following total proctocolectomy, December,2008, Advances in INFLAMMATORY BOWEL DISEASES CCFA Clinical & Research Conference (Hollywood, Florida)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
富田浩史、菅野江里子、玉井信	チャンネルロドプシン	金原 優	臨床眼科	医学書院	東京	2008	336-341

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M.Goto , H.Abe, T.Ito-Sasaki, M.Goto, A.Inagaki, N.Ogawa, K.Fujimori, Y.Kurokawa, T.Matsue, and S.Satomi	A novel predictive method for Assessing the Quality of Isolated Pancreatic Islets Using Scanning Electrochemical Microscopy	Transplantation Proc.	41 (1)	311-313	2009
Goto M , Tjernberg J, Dufrane D, Elgue G, Brandhorst D, Ekdahl KN, Brandhorst H, Wennberg L, Kurokawa Y, Satomi S , Lambiris JD, Gianello P, Korsgren O, Nilsson B	Dissecting the instant blood-mediated inflammatory reaction in islet xenotransplantation	Xenotransplantation	15(4)	225-234	2008
Saito Y, Goto M , Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, and Satomi S	Brain death in combination with warm ischemic stress during isolation procedures induces the expression of crucial inflammatory mediators in the isolated islets	Cell Transplantation	in press	in press	2009
後藤昌史	特集 糖尿病治療の Up-to-Date 膵島移植の現状と展望	最新医学	64(2)	45-52	2009
高橋英幸、後藤昌史、小川則彦、藤盛啓成、黒川良望、土井秀之、里見進	ラット膵島移植モデルにおける移植前培養膵島に対する新鮮膵島の優位性の検証	移植	44 (1)	82-89	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, <u>Kudo Y</u>	Imaging amyloid pathology in the living brain	Current Medical imaging Review	4	56-62	2008
古本祥三、 <u>工藤 幸司</u>	アミロイド斑の可視化 によるアルツハイマー 病の早期診断	ISOTOPE NEWS	No.655	2-6	2008
荒井啓行、古川勝 敏、 <u>工藤幸司</u>	アルツハイマー病パイ オマーカー開発の現状 と Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	Human science	19	12-17	2008
岡村信行 谷内 一彦 古川勝敏 荒井啓行 <u>工藤 幸司</u>	アミロイドイメージン グ PET	日本臨床	66	288-292	2008
<u>工藤幸司</u> 、古本祥 三、岡村信行	アミロイド画像化用ブ ローブ	日本臨床	66	300-306	2008
岡村信行、古本祥 三、 <u>工藤幸司</u>	アミロイドイメージン グ	分子精神医学	2	188-190	2008
AH Khandoker, <u>Y Kimura</u> , T Ito, N Sato, K Okamura, M Palaniswami	Non-Invasive Evaluation of Opening and Closing Timings of the Cardiac Valves in the Fetal Cardiac Cycle	Computers in Cardiology	35	1061-1064	2008
Tomoyuki Netabayashi, <u>Yoshitaka Kimura</u> , Shinichi Chida, Takuro Ito, Kazunari Ohwada, Norihiko Katayama, and Mitsuyuki Nakano,	Robustness of the Blind Source Separation with Reference against Uncertainties of the Reference Signals	30 th Annual International IEEE EMBS Conference, Vancouver, British Columbia Canada		20-24	2008
Wang H., Sugiyama Y., Hikima T., Sugano E., <u>Tomita H.</u> , Takahashi T., Ishizuka T., Yawo H.	Molecular determinants differentiating photocurrent properties of two channelrhodopsins from Chlamydomonas.	J Biol Chem.	284(9)	5685-5696	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida H., Tomita H. , Sugano E., Isago H., Ishiguro S.I., Tamai M.	Brain-derived neurotrophic factor increases the phagocytic activity mediated through mitogen-activated protein kinase pathway in cultured iris pigment epithelial cells.	Cell Struct Funct.	33(1)	21-26	2008
Abe H. , Hoshi H.	Morphometric and ultrastructural changes in ciliated cells of the oviductal epithelium in prolific Chinese Meishan and Large White pigs during the estrous cycle	Reproduction in Domestic Animals	43	66-73	2008
那須 恵、熊迫陽子、後藤香里、宇津宮隆史、荒木康久、横尾正樹、 阿部宏之	電気化学的呼吸能計測によるヒト胚のクオリティー評価	産婦人科の実際	57 (2)	289-294	2008
Utsunomiya T., Goto K., Nasu M., Kumasako Y., Araki Y., Yokoo M., Itoh-Sasaki T., Abe H.	Evaluating the quality of human embryos with a measurement of oxygen consumption by scanning electrochemical microscopy	Journal of Mammalian Ova Research	25	2-7	2008
Abe H. , Yokoo M., Itoh-Sasaki T., Nasu M., Goto K., Kumasako Y., Araki Y., Shikuku H., Matsue T., Utsunomiya T.	Measurement of the respiratory activity of single human embryos by scanning electrochemical microscopy	Transactions of the Materials Research Society of	33 (3)	759-762	2008
Yokoo M., Ito-Sasaki T., Shiku H., Matsue T., Abe H.	Multiple analysis of respiratory activity in the identical oocytes by applying scanning electrochemical microscopy	Transactions of the Materials Research Society of	33 (3)	763-766	2008
Hirobe T., Ishizuka K., Ogawa S., Abe H.	Mitochondria are well developed in pink-eyed dilution melanoblasts in the neonatal mouse epidermis	Zoological Science	25	1057-1065	2008
T. Ohashi, K. Hiranamura, D. Azuma, N. Sakamoto, M. Sato	Remodeling of endothelial cell exposed to three different mechanical stimuli	Journal of Biomechanical Science and Engineering,	3(2)	63-74	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Ishibashi, Y. Hoshino, H. Kanaji, M. Kanzaki, M. Sato , M. Niishizawa	Localized electrical stimulation to C2C12 myotubes cultured on a porous membrane-based substrate	Biomedical Microdevices	DOI 10.1007/s10544-008-9247-7		2008 電子出版
S. Sugita, N. Sakamoto, T. Ohashi, M. Sato	Characterization of motility properties of kinesin-driven microtubules towards nano-scale transporters: focusing on length of microtubules and kinesin density	Journal of Biomechanical Science and Engineering	3(4)	510-519	2008
Y. Ueki, N. Sakamoto, T. Ohashi and M. Sato	Morphological responses of vascular endothelial cells induced by local stretch transmitted through intercellular junctions	Experimental Mechanics	49(1)	125-134	2009
S. Deguchi, M. Sato	Biomechanical properties of actin stress fibers of non-motile cells	Biorheology			2009 (in press)
Oshio H, Abe T , Onogawa T, Ohtsuka H, Sato T, Iizumi T, Fukase K, Motoyama M, Katayose Y, Oikawa M, Rikiyama T, Egawa S, Unno M.	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha 1 activates cyclooxygenase-2 gene transcription through bile acid transport in human colorectal cancer cell lines.	J Gastroenterol.	43:	538-549,	2008
Suzuki T. Abe T.	Thyroid hormone transporters in the brain.	Cerebellum	7:	75-83	2008
Tanemoto M., Toyohara T., Abe T. Ito S.	MAGI-1a functions as a scaffolding protein for the distal renal tubular basolateral K ⁺ channels.	J. Biol. Chem.	283	12241-12247	2008
Tanemoto M, Urano A, Abe T. , Ito S.	Hypocalcemia in a patient with severe hypertension and surgically induced relative hypoparathyroidism.	J Bone Miner Metab.	26	298-300,	2008
Tanemoto M., Abe T. , Ito S.	Treatment of fibromuscular dysplasia.	Kidney Int.	74	244,	2008
Fukase K., Ohtsuka H., Onogawa T., Oshio H., Iizumi T., Mutoh M., Katayose Y., Rikiyama T., Oikawa M., Motoi F., Egawa S., Abe T. , Unno M.	Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma.	Cancer Sci.	99	1785-1792	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanemoto M., Suzuki T., Abe M., Abe T. , Ito S.	Physiologic variance of corticotropin affects diagnosis in adrenal vein sampling.	Eur J Endocrinol.	160	459-463	2009
Okabe M., Szakacs G., Reimers M A, Suzuki T., Hall MD, Abe T. , Weinstein JN., Gottesman MM.	Profiling SLCO and SLCO22 genes in the NCI-60 cancer cell lines to identify drug uptake transporters.,	Mol Cancer Ther.	7	3081-3091	2008
Okutsu M, Yoshida Y, Zhang X, Tamagawa A, Ohkubo T, Tsuji I, and Nagatomi R.	Exercise training enhances in vivo tuberculosis purified protein derivative response in the elderly.	J Appl Physiol.	104(6)	1690-1696	2008
Matsuo K, Zhang X, Ono Y, and Nagatomi R	Acute stress-induced colonic tissue HSP70 expression requires commensal bacterial components and intrinsic glucocorticoid.	Brain Behav Immun.	23(1)	108-115	2009
永富 良一	高齢者に対する運動介入の効果.	体育の科学	58(12)	859-864	2008
永富 良一、牛 凱軍、小嶋 恭子	転倒予防プログラムにおける脱落者の特性.	保健の科学	51(3)	191-194	2009
出江紳一、近藤健男	片麻痺に対する非侵襲的脳刺激の有用性と限界	脳外誌	17 (7)	519-526	2008
瀬田 拓、出江紳一	慢性疼痛のリハビリテーション	medicina	45(2)	305-308	2008
阿部浩明、近藤健男、出江紳一	ニューロリハビリテーションと理学療法「理学療法領域における神経画像情報の活用」	理学療法ジャーナル	42(12)	1043-1051	2008

IV 研究成果の刊行物・別刷

網膜色素変性

チャンネルロドプシン

富田 浩史*¹ 菅野江里子 玉井 信*²

はじめに

網膜に入射した光(映像)情報は、視細胞によって捉えられ、二次ニューロン(双極細胞, 水平細胞, アマクリン細胞)の調節を経て、神経節細胞の軸索を通して脳に伝えられる。この機構から、視細胞が何らかの要因で障害されると、そのほかの神経細胞が正常に機能していたとしても、光を受け取ることができなくなる。このような視細胞の変性に起因する失明に対する唯一の視覚再建法として研究されている人工網膜は、残存する網膜の神経細胞を電氣的に刺激することにより擬似的な光覚を生み出すというものである。

残存する網膜を電氣的に刺激して光覚が得られるのであれば、残存する細胞に光を受け取る能力を何らかの方法で付け加えることができれば、視覚を回復させることができると考えられる。2000年以降、工学的技術の革新により、人工網膜研究が盛んに行われるようになったが、その一方で、遺伝子工学的技術を用いて残存する細胞に光受容能を与えようという試みもなされてきた。視細胞の光受容能を模倣するために、光受容に関与する視細胞の蛋白質、数種を神経細胞に発現させることで光受容能を与える方法(ChARGe法)¹⁾や電位依存性カリウムチャンネルの化学修飾による光受容能賦課(SPARK法)²⁾などである。しかし、いずれの方法もヒトへの応用となると技術的に難しい

と考えられている。

このような背景のなかで、視覚とは何ら関係のない分野から、視覚のみならず神経科学分野で有用と考えられる1つの蛋白質の機能が報告された。それが「チャンネルロドプシン」である³⁾。

チャンネルロドプシンはクラミドモナスがもつ古細菌型ロドプシンである。「クラミドモナス」、聞き慣れない生物であるが、それほど特殊な生物ではなく、田んぼや池などに生息する緑藻綱に属する単細胞生物の一種である。クラミドモナスは、馴染みの深いところではミドリムシのような生物で、鞭毛を2本もち、鞭毛を使って動き回り、光合成を行う。本項ではチャンネルロドプシンの特徴的な機能と、筆者らが現在取り組んでいるチャンネルロドプシンを用いた視覚再生研究について紹介する。

ロドプシンファミリー

網膜には光受容に欠かせない感光色素分子が存在する。視細胞杆体に存在するロドプシン、錐体に存在する錐体オプシンである。ロドプシン、錐体オプシンは視細胞外節の細胞膜中に存在する。詳細な光受容機構は割愛するが、光受容はロドプシンの中央に結合しているレチナールの異性化によって始まり、さまざまな視細胞特異的な蛋白質の連鎖反応によって行われる(図1)。脊椎動物では、杆体と錐体の割合は動物種によって異なるも

*とみた・ひろし, すがの・えりこ 東北大学国際高等融合領域研究所, **たまい・まこと 東北大学大学院医学系研究科 別刷請求先: 富田浩史 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1 東北大学国際高等融合領域研究所