

図 30. 2×10^7 個の EPC を虚血部に移植した後、任意の日数における MRI 画像。画像はラットの腰の水平断面図を表す。

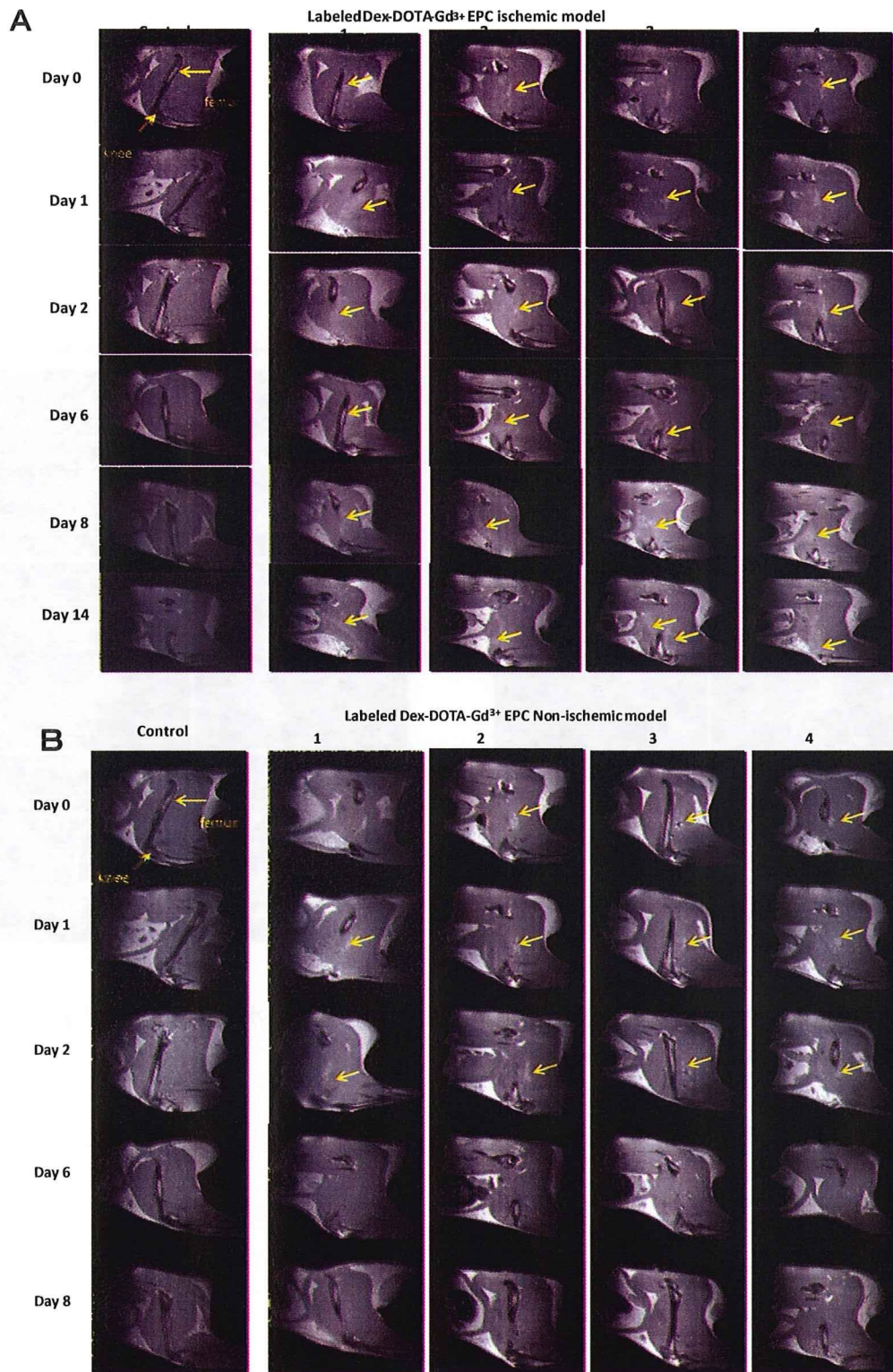


図 3 1. EPCs の遊走と増殖。EPCs を (A) 健常または (B) 下肢虚血モデルラットへ注入し、EPCs の経時的な変化を MRI により撮影した。画像はラットの腰の垂直断面図である。

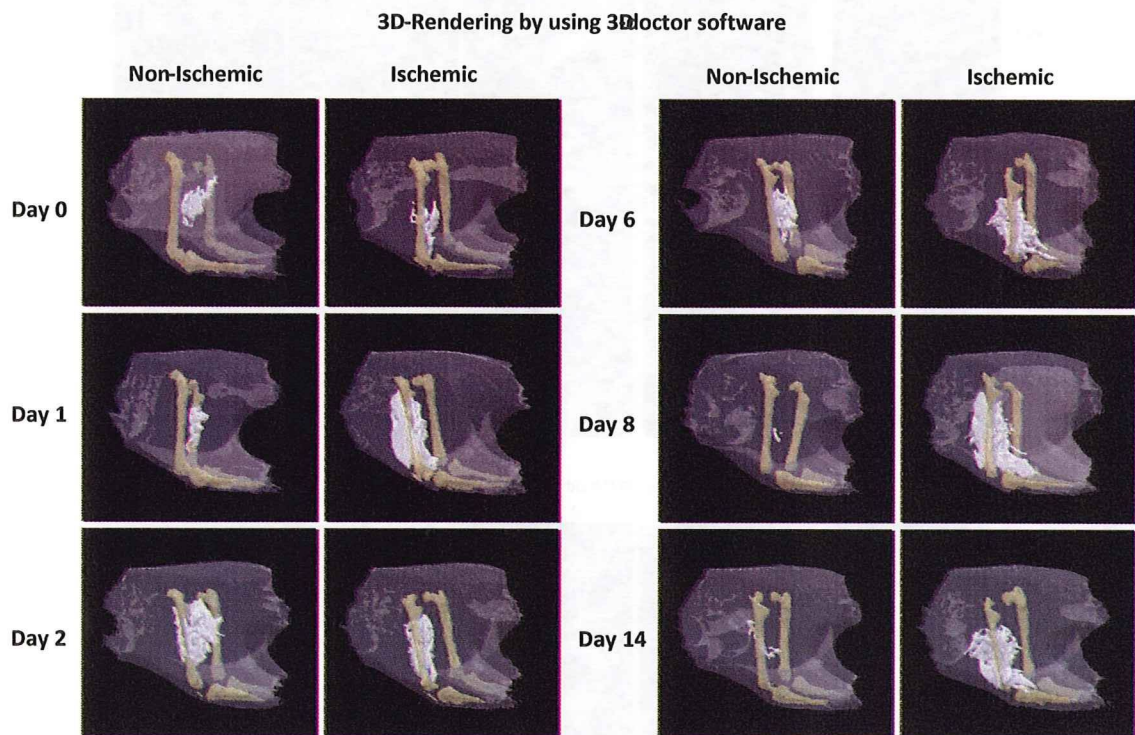


図 3 2. EPCs の遊走の 3 次元画像解析。EPCs の遊走を 3 次元再構築ソフトウェアにより解析した画像である。

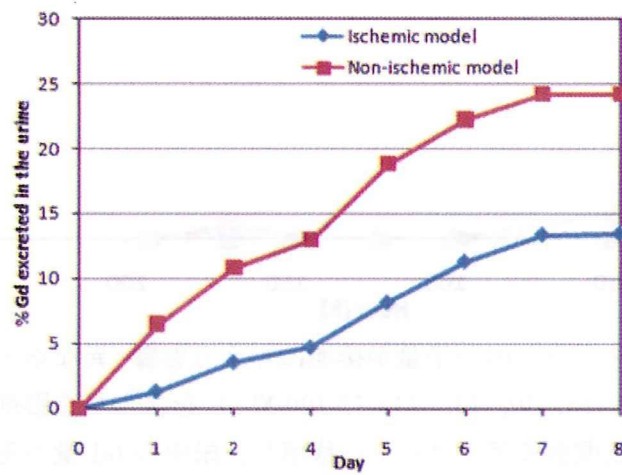
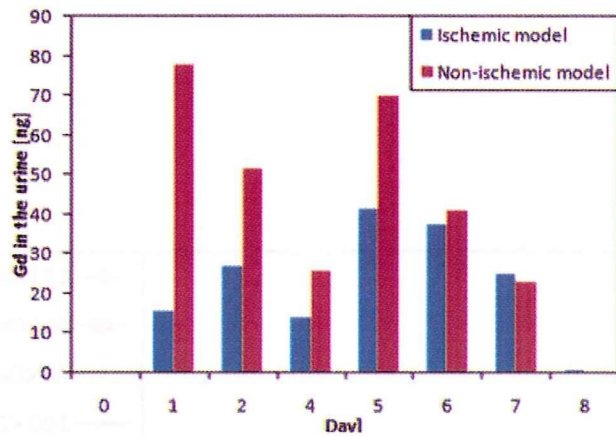


図33. 尿中のGd排泄量。経時変化による糞中のGd量（上）と排泄率（下）を表す。

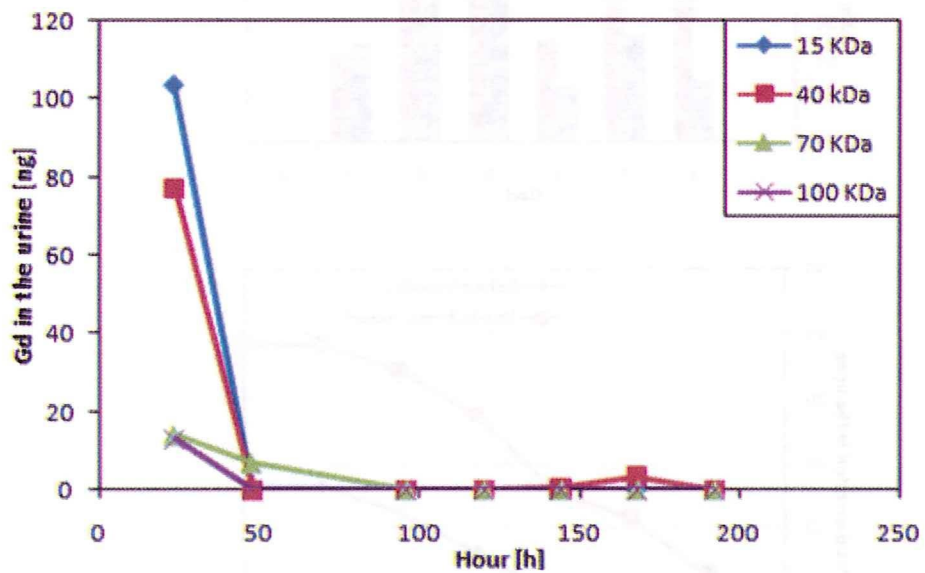


図3 4. デキストランの分子量が排泄に与える影響。異なるデキストラン分子量（15, 40, 70, および 100 KDa）を含んだ造影剤入りの EPCs を下肢虚血モデルラットへ移植し、尿中の Gd 量の変化を測定した。

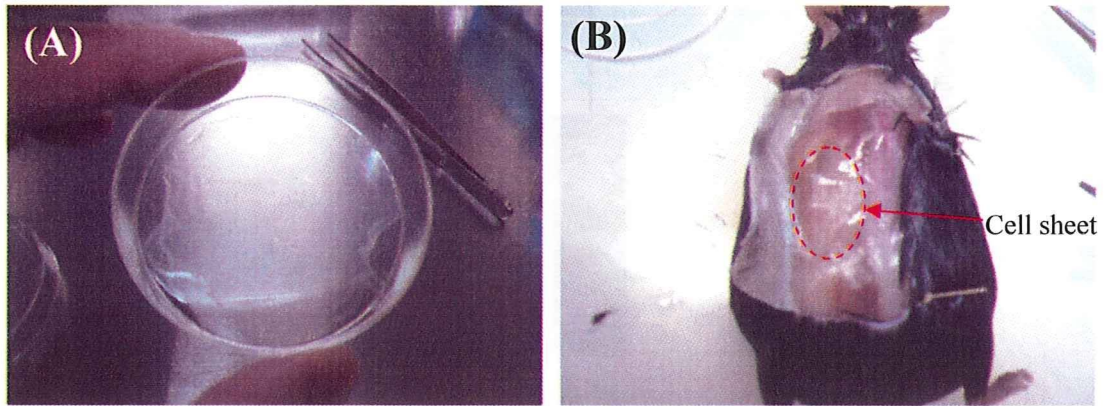


図 3 5 ラット皮下に埋入した細胞シート

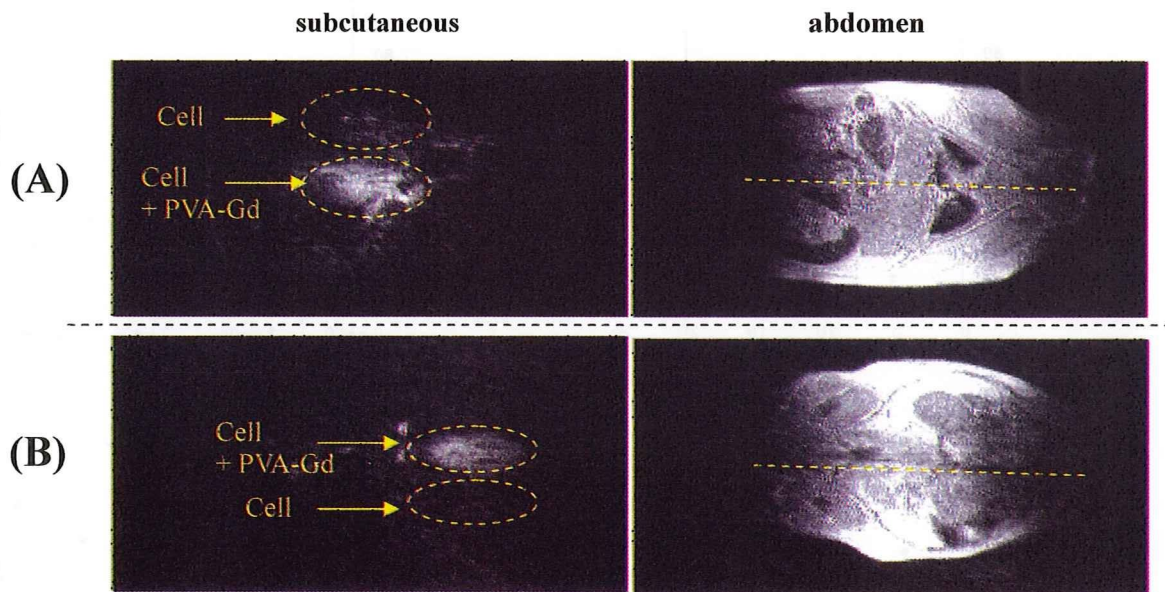


図 3 6 ラット皮下に埋入した Gd 標識-筋芽細胞シートの MRI 像

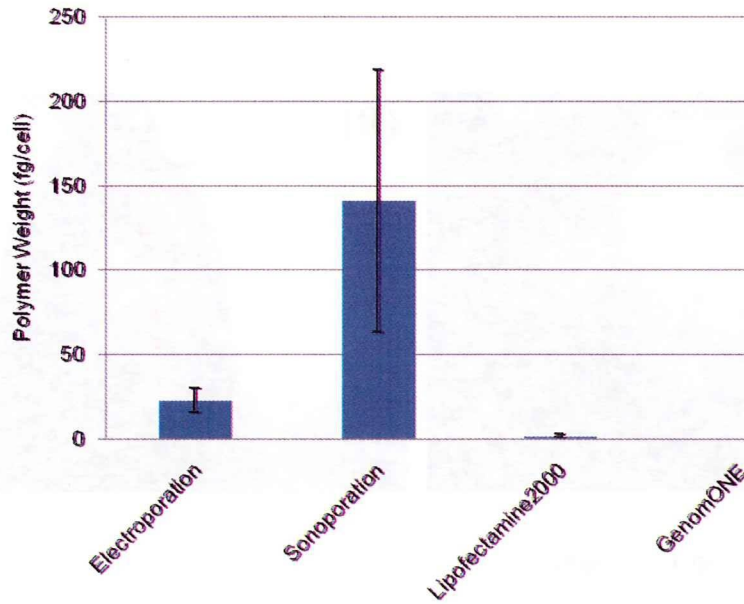
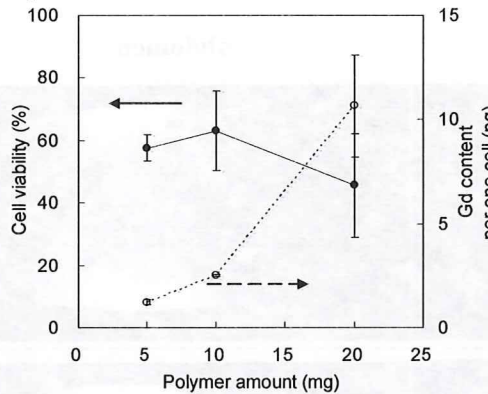
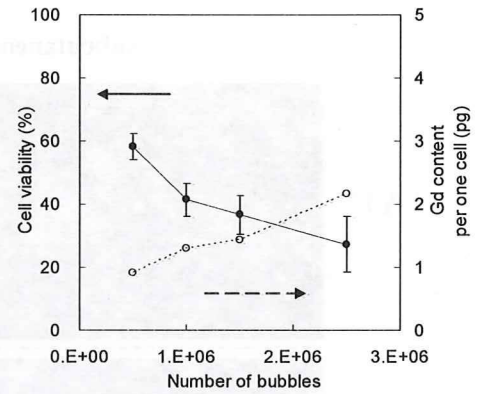


図 3 7 様々な手法による高分子化 Gd 造影剤の細胞内送達
ソノホレーションは細胞 1 個目々に導入できる効率がよいことが分かった。

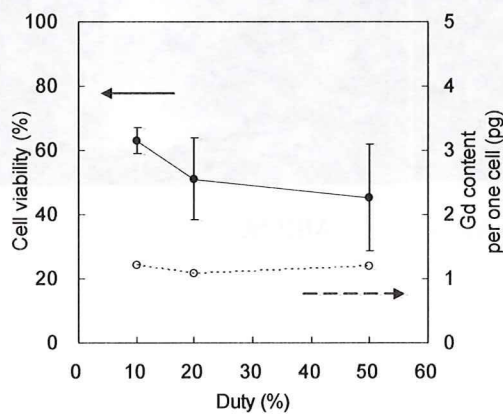
(a) Polymer amount



(b) Bubble



(c) Duty



(d) Cell number

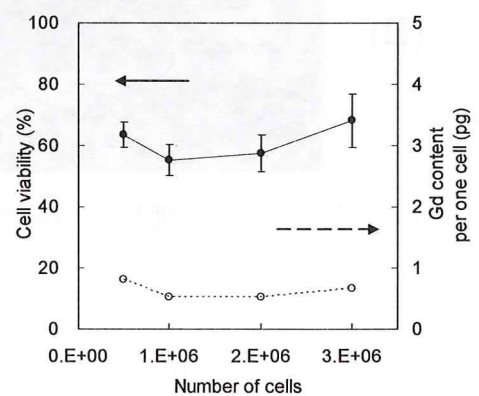


図 38. PVA-Gd を用いたミニブタ羊膜由来間葉系幹細胞のラベル化効率の検討 (a) 造影剤の量 (b) マイクロバブルの量 (c) Duty 比 (d) 細胞数

導入条件の違いにより、導入量、細胞生存率に大きな差が見られた。マイクロバブル 5×10^6 個、Duty 比 10 %、造影剤の量 10 mg を最適条件とした。

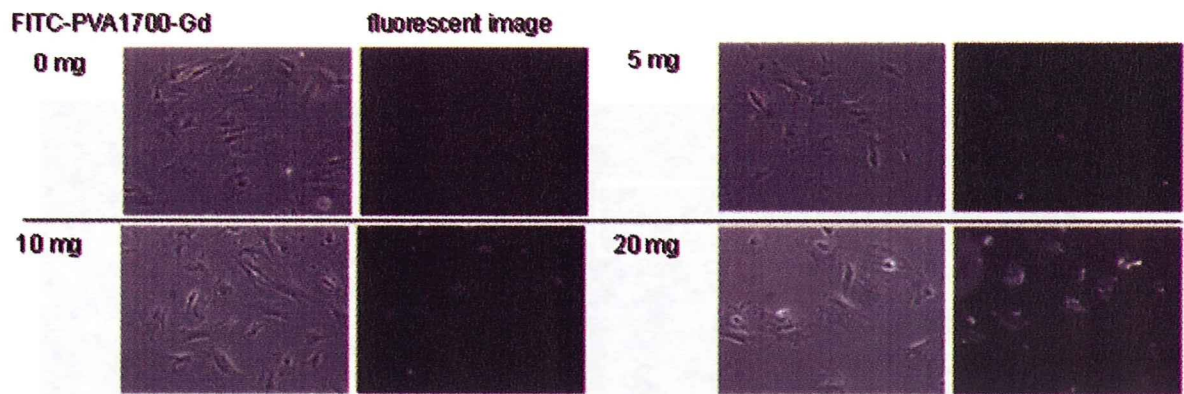


図 39. ラベル化後のミニブタ羊膜由来間葉系幹細胞の蛍光顕微鏡写真
系中における造影剤の量を増加させることで、蛍光強度の増加が見られた。

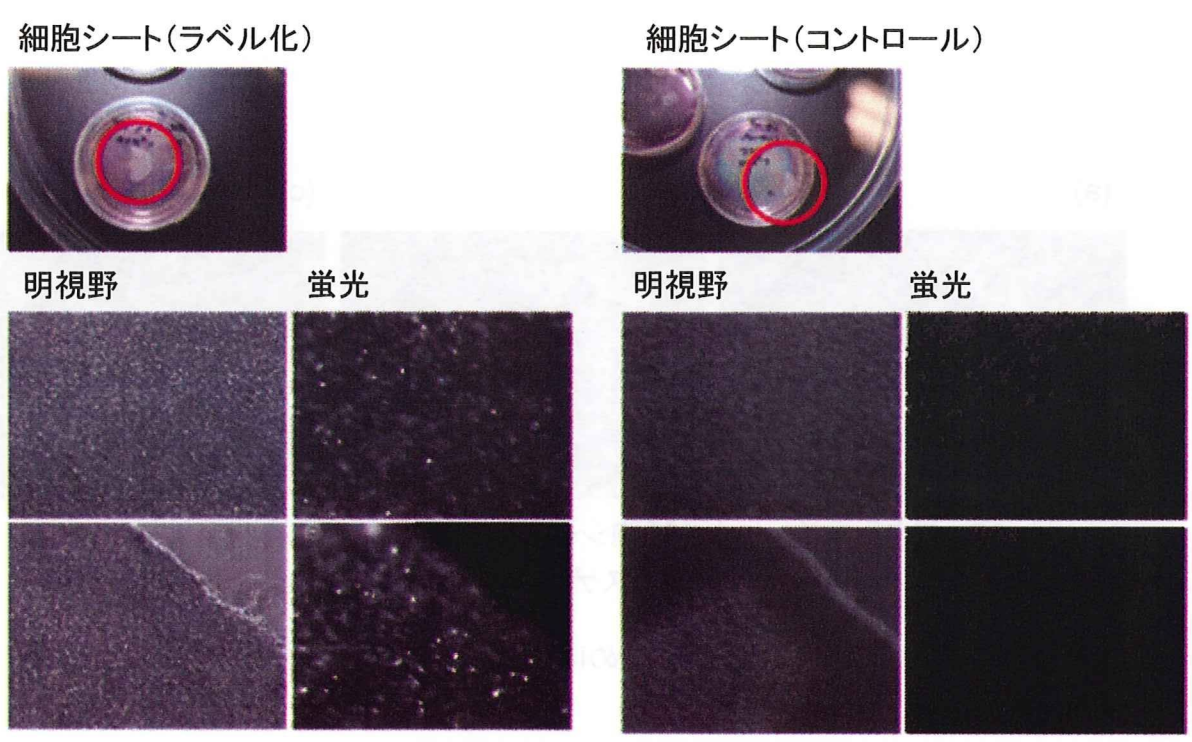


図 40. 細胞シート作成後の顕微鏡写真
細胞シートにした状態でも細胞内に PVA-Gd が存在していることが確認できた

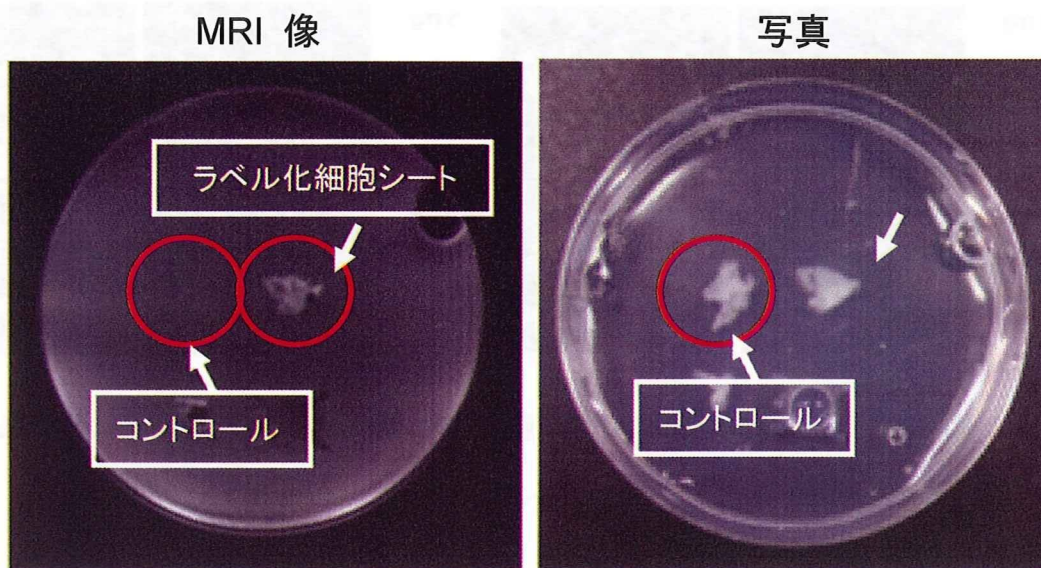


図 41. マーモセット用コイルを用いた細胞の撮像 (左) MRI 像 (右) 写真

ラベル化した細胞のみがMRIで観察できた。MRIを用いた細胞シートの撮像に成功した。

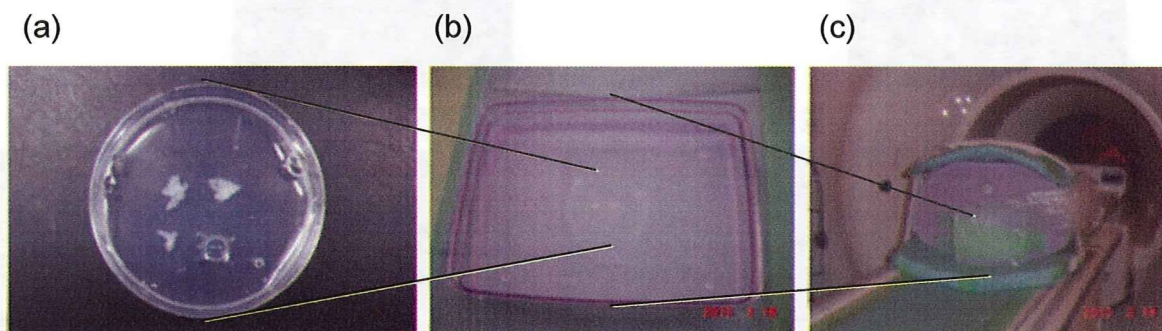


図 42. ブタ用コイルによる細胞シートの撮像 (a) 細胞を封入したシャーレ (b) シャーレを封入したアガロースゲル (c) 3-T MRI にセットした状態

十分なプロトン量を得るために、多量の水をコイル内にセットした。

表 1. 撮像シーケンス及び撮像結果

撮像シーケンス	ボクセルサイズ	息止め	心電図同期	呼吸同期	結果
FIESTA	1.6×1.6×8 mm	○	○	×	×
IR-FGRE	0.6×1.2×8 mm	○	○	×	×
(1) 2D FSPGR	1.0×1.0×1 mm	×	×	×	○
(2) 2D FSPGR	1.0×1.0×1.5 mm	×	○	×	×
(3) 2D FSPGR	1.0×1.0×4 mm	×	○	○	×

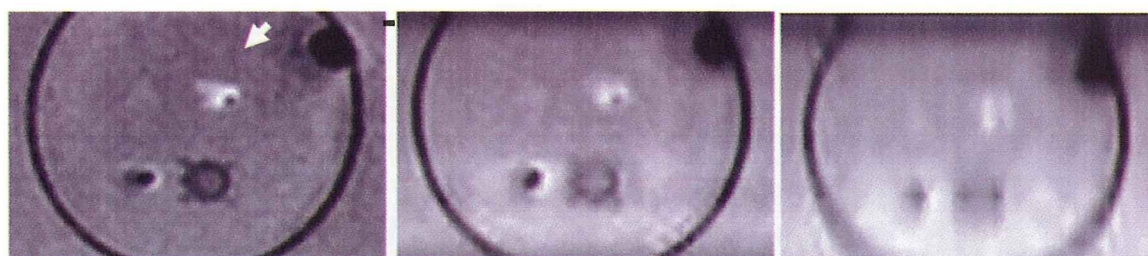
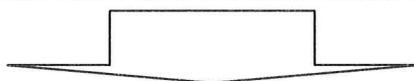


図 43. 各条件における FSPGR シーケンス撮像の結果

ブタ用コイルを使用し、ボクセルサイズ 1×1×1 mm の条件で細胞シート
の撮像に成功した

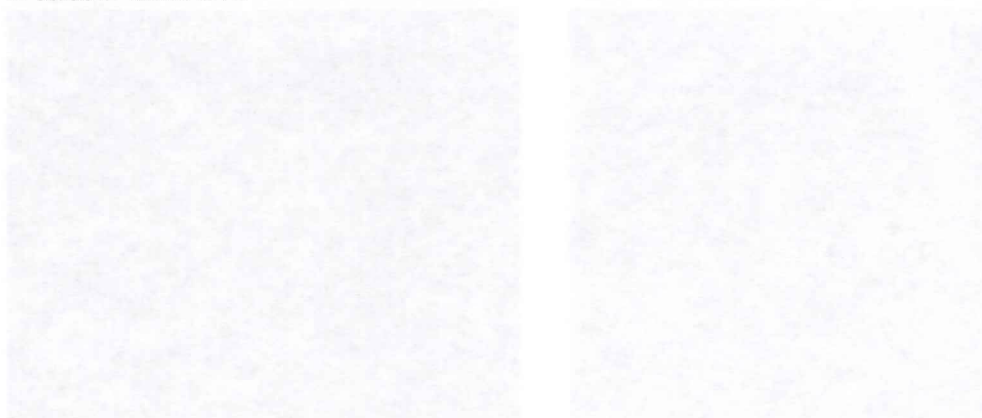


表 2. 撮像シーケンス及び撮像結果

撮像方法	ボクセルサイズ [mm ³]	コントラスト	脂肪抑制	心電図同期	呼吸同期	息止め	生体での撮影時間	1枚	3枚	8枚	12枚
① 2D FIESTA (シネ) TE=1.6 ms TR=3.72 ms	1.6×1.6×8.0	T1/T2	利用不可	あり	利用不可	必要	約10秒 (1スライス)	×	×	×	×
② 2D IR-FGRE (遅延造影) TE=3.72 ms TR=7.76 ms	0.6×1.2×8.0	T1	利用不可	あり	利用不可	必要	約20秒 (1スライス)	×	×	×	×
③ 3D FSPGR (高分解能 T1W) (最小サイズ)	0.6×0.6×0.6	T1	あり	あり	利用可能	不要	約45分 (LV全体)	×	△	○	○
④ 3D FSPGR (高分解能 T1W) (最小サイズ) TE=4.53 ms TR=28.49 ms	0.6×0.6×0.6	T1	なし	あり	利用可能	不要	約30分 (LV全体)	×	△	○	○

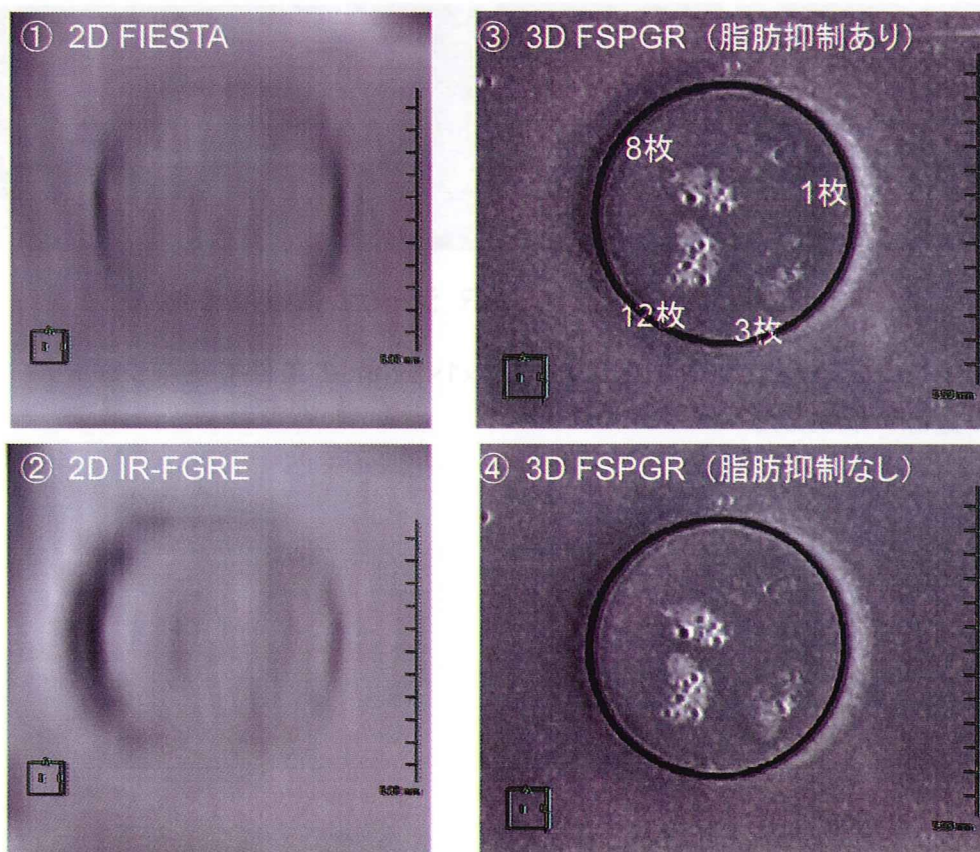


図 44. 各シーケンスを用いた撮像の結果 ① 2D FIESTA ② 2D IR-FGRE
③ 3D FSPGR (脂肪抑制あり) ④ 3D FSPGR (脂肪抑制なし)

心臓でのラベル化細胞シートの撮影に使用可能な撮像方法は 3D FSPGR であった。

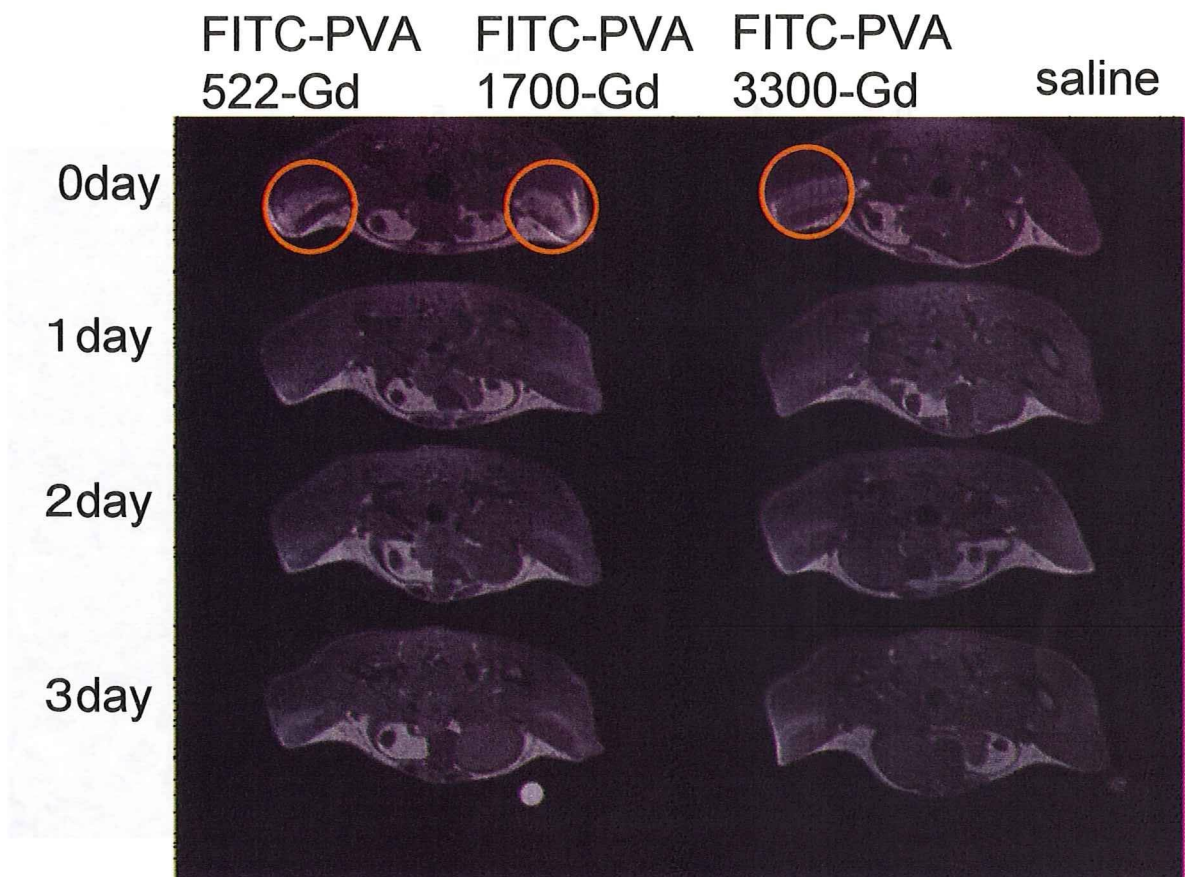


図 45. 筋肉中に造影剤水溶液をインジェクトした結果
分子量が大きくなるほど、筋肉中に滞留していた。

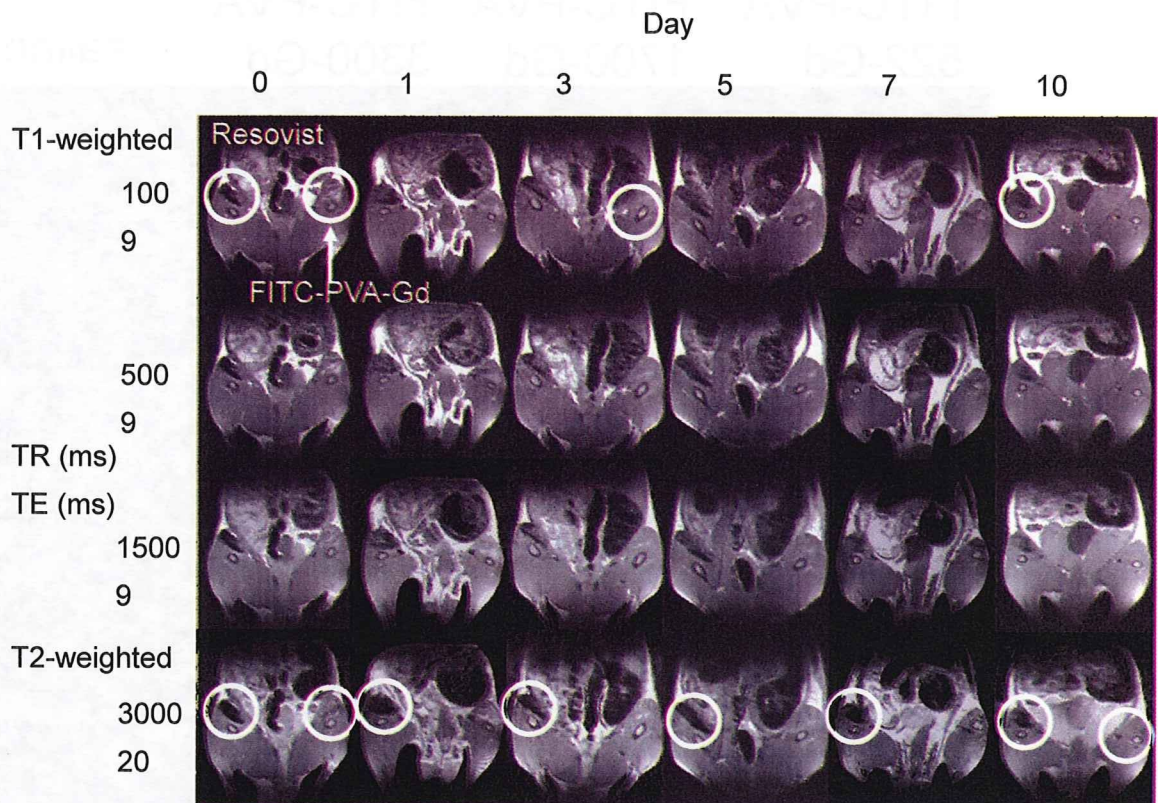


図 46. レゾビストとPVA-Gdを大腿部の筋肉中にインジェクションした後のMRI像
PVA-Gd は日数の経過に従い薄れていき、最終的には5日目でなくなった。一方、
レゾビストでは、測定した10日目まで存在を確認することができた。

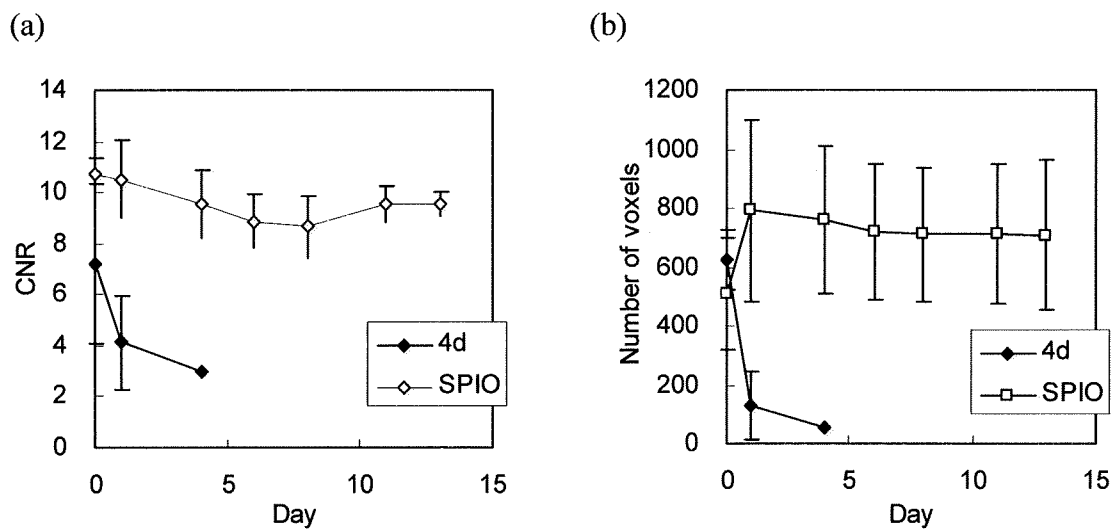


図 47. CNRとコントラストを有するボクセル数画像より算出した結果 (a) CNR (b) ボクセル数

PVA-Gdは4日目まで検出することができたが、それ以降は画像からは見られなかった。一方、レゾビストでは、測定した14日目まで存在を確認することができた。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) 山岡哲二, 木村良晴, 藤里俊哉. 医療用バイオベースマテリアル. In 木村良晴・小原仁実 監修. バイオベースマテリアルの新展開. シーエムシー出版, 東京. 2007; 187-197.
- 2) 山岡哲二, ポリ乳酸をベースにした再生医療用バイオマテリアル. バイオプラジャーナル. 2007; 26, 20-25.
- 3) 山岡哲二, 新たな機能を発揮する再生医療スキャホールド. 工業材料. 2008; 56(2), 70-73.
- 4) 江橋 具, 山岡哲二. 血液の細胞: 宿敵か救世主か. バイオマテリアル. 2008; 26(1), 47-54.
- 5) 山岡哲二, 再生医療への工学的アプローチ. 高分子. 2007; 56, 625-630.
- 6) A. Miskon, N. Sasaki, T. Yamaoka, H. Uyama, M. Kodama, Radial Flow Type Bioreactor for Bioartificial Liver Assist System Using PTFE Non-Woven Fabric Coated with Poly-amino Acid Urethane Copolymer. Macromolecular Symposia. 2007; 249, 151-158.
- 7) K. Sawada, D. Terada, T. Fujisato, T. Yamaoka, S. Kitamura, Cell removal with supercritical carbon dioxide for acellular artificial tissue. Journal of Chemical Technology & Biotechnology, in press. 2007.
- 8) S. Kakinoki, A. Panitch, D. A. Tirrell, T. Yamaoka, Fundamental Studies on Genetically Engineered Elastin Model Peptides for Biomaterials. The Japanese Peptide Society. 2008; 427-428.
- 9) 銭谷 勉, 渡部 浩司, 飯田 秀博. SPECTイメージング. In 遺伝子医学MOOK 9号「分子イメージング技術」. 2008; 75-81.
- 10) Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO2 and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. Phys Med Biol 2007;52(7), 1893-1908.
- 11) Sohlberg A, Watabe H, Shidahara M, Iida H. Body-contour versus circular orbit acquisition in cardiac SPECT: Assessment of defect detectability with channelized Hotelling observer. Nucl Med Commun. 2007; 28(12), 937-942.
- 12) Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Iida H. Accelerated 3D-OSEM image reconstruction using a Beowulf PC cluster for pinhole SPECT. Ann Nucl Med. 2007; 21 (9) 537-543.
- 13) Shimamura M, Sato N, Sata M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, Hayashi T, Iida H, Morishita R. Delayed Postischemic Treatment With Fluvastatin Improved Cognitive Impairment After Stroke in Rats. Stroke. 2007; 38(12) 3251-3258.

- 14) 渡部 浩司. 癌診断における PET/SPECT技術—過去・現在・未来. 実験医学増刊号 (分子レベルから迫る癌診断研究). 2007; 25(17) 188-193.
- 15) 渡部 浩司, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 銭谷 勉. 小動物イメージング最近の動向. In 臨床放射線. 2007; 52 (9) 1108-1113.
- 16) 飯田 秀博, 渡部 浩司, 赤松 哲哉, 中澤 真弓, 松原 圭亮, 竹内 朝子, 岩田 倫明, 林 拓也, 横田 千晶, 福島 和人, 福本 真司. SPECTを使った脳機能画像の定量化と標準化. 脳神経外科ジャーナル. 2007; 16 (10) 742-752.
- 17) 銭谷 勉. マイクロSPECTを用いた小動物イメージングの定量的機能評価. (Quantitative Functional Imaging of Small Animals Using MicroSPECT). Med Imag Tech. 2008; 26(1) 14-20.
- 18) 渡部 浩司, SPECTの定量化と標準化(Quantitative and Standardized SPECT Imaging). Medical Imaging Technology. 2008; 26(1) 9-13.
- 19) 中谷武嗣, 心臓移植. 「新 目でみる循環器病シリーズ15 心筋症」. メジカルレビュー社, 東京. 2007; 89-94.
- 20) 田中秀治, 篠崎尚史, 浅水健志, 青木 大, 中谷武嗣. 組織移植の現状と今後の展望. 移植. 2007; 42(3):242-252.
- 21) 中谷武嗣, 加藤倫子, 眞野暁子, 船津俊宏. 移植医療—機械的循環補助も含めて—. 循環器科. 2007; 62(1):67-73.
- 22) 高内裕司, 今中秀光, 竹内宗之, 西田朋代, 橘 一也, 中谷武嗣. 心臓移植の術後急性期管理. 日集中医誌. 2007; 14:551-554.
- 23) 今中秀光, 中谷武嗣, 北村惣一郎. 心臓移植術後急性期の合併症と問題点. 胸部外科. 2007; 60:958-962.
- 24) 中谷武嗣, 加藤倫子, 船津俊宏. 心臓移植(heart transplantation). 臨床検査. 2007; 51:1735-1744.
- 25) Wada K, Takada M, Kotake T, Ochi H, Morishita H, Komamura K, Oda N, Mano A, Kato T, Hanatani A, Nakatani T. Limited sampling strategy for mycophenolic acid in Japanese heart transplant recipients. - Comparison of cyclosporin and tacrolimus treatment - . Circulation Journal. 2007; 71:1022-1028.
- 26) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Hanatani A, Nakatani T. Relationship between acute rejection and cyclosporine or mycophenolic acid levels in Japanese heart transplantation. Circ J. 2007; 71:289-293.
- 27) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Hanatani A and Nakatani T. Drug interactions between tacrolimus and phenytoin in Japanese heart transplant recipients.: 2 case reports. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2007; 45: 524-528.

- 28) Fujisato T, Niwaya K, Minatoya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Reduction of Antigenicity and Risk of Infection in Regenerative Tissue Transplantation by Cold Isostatic Pressing. *High Press Biosci Biotech.* 2007; 1(1): 161-5.
- 29) Kimura T, Iwai S, Moritan T, Nam KW, Mutsuo S, Yoshizawa H, Okada M, Furuzono T, Fujisato T, Kishida A. Preparation of PVA/DNA hydrogels via hydrogen bonds by ultra high pressure treatment and controlled release of DNA from hydrogels for gene delivery. *J Artif Organs.* 2007; 10: 104-8.
- 30) 澤田和也, 寺田堂彦, 藤里俊哉. 繊維と線維 (生体繊維の洗浄と再生医療への展開). *繊維と工業.* 2007; 63(5): 120-4.
- 31) 藤里俊哉, 北村惣一郎. 心臓弁. 篠義人監修. *再生医療工学の技術.* シーエムシー出版. 2007; 142-7.
- 32) T. H. Ying, D. Ishii, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, K. Sudesh, R. Samian, M. Fujita, M. Maeda, and T. Iwata, Scaffolds from electrospun polyhydroxyalkanoate copolymers: Fabrication, characterization, bioabsorption and tissue response, *Biomaterials*, 29, 1307-1317, 2008
- 33) 山岡哲二, 基礎医学「再生医療における工学技術」, 教育セミナーテキスト, 第24号, 5-12, 2008
- 34) Iida H, Eberl S, Kim KM, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H. Absolute quantitation of myocardial blood flow with ^{201}Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 35:896-905, 2008
- 35) Kudomi N, Slimani L, Jarvisalo M, Kiss J, Lautamaki R, Naum G, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P. Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from $^{\text{H}}\text{2150}$ PET images using tissue-derived arterial and portal input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 35:1899-911, 2008
- 36) Sato H, Enmi J, Teramoto N, Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, Naito H, Iida H. Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 49:172-9, 2008
- 37) Shidahara M, Watabe H, Kim K, Kudomi N, Ito H, Iida H. Optimal scan time of oxygen-15-labeled gas inhalation autoradiographic method for measurement of cerebral oxygen extraction fraction and cerebral oxygen metabolic rate. *Ann Nucl Med.* 22:667-75, 2008
- 38) Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter

- correction. *Ann Nucl Med.* 22:549-56, 2008
- 39) Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol.* 53:277-85, 2008
- 40) Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H. Heart and Brain Circulation and CO₂ in Healthy Men. *Acta Physiol (Oxf).* 193:303-8, 2008
- 41) Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Hirano Y, Minato K, Iida H. Clinical usability of a compact high resolution detector for high resolution and quantitative SPECT imaging in a selected small ROI. *EEE 2008 Nuclear Science Symposium Conference Record.*4257-59, 2008
- 42) 越野 一博, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 福田 肇, 樋掛 正明, 渡部 浩司, 飯田 秀博. 心筋PET検査の有用性. *臨床画像.* 24:157-64, 2008
- 43) 銭谷 勉, 渡部 浩司, 工藤 博幸, 飯田 秀博. 高解像度定量ピンホールSPECTイメージング—小動物から臨床へ—. *映像情報Medical.* 40:1210-15, 2008
- 44) 銭谷 勉, 渡部 浩司, 飯田 秀博. SPECTイメージング. *遺伝子医学MOOK9号「分子イメージング技術」.*75-81, 2008
- 45) 飯田 秀博. 特集/分子イメージング時代の画像解析・データ解析の新しい視点-特集のねらい-New Image Processing Technologies for Clinical and Pre-clinical Molecular Imaging. *Med Imag Tech.* 26:1-2, 2008
- 46) 林 拓也, 武信 洋平, 久富 信之, 渡部 浩司, 寺本 昇, 佐藤 博司, 越野 一博, 岩西 雄大, 永沼 雅基, 森脇 博, 横田 千晶, 成富 博章, 峰松 一夫, 飯田 秀博. 神経画像法を用いた虚血性脳疾患の前臨床・臨床試験と病態把握. *循環器病研究の進歩.* 48:79-86, 2008
- 47) Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Funatsu T, Hashimoto S, Komamura K, Hanatani A, Ueda I.H, Kitakaze M, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Which factors predict the recovery of natural heart function after insertion of a left ventricular assist system? *Journal of Heart and Lung Transplantation* 27:869-874, 2008
- 48) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H. Heparin-induced thrombocytopenia clinical studies and the efficacy of argatroban in Japan. *Semin Thromb Hemost* 34:37-47, 2008
- 49) Morimoto Y, DDS PhD, Niwa H, DDS, PhD, Hanatani A, MD, PhD and Nakatani T, MD PhD: Hemostatic management during oral surgery in patients with a left-ventricular assist system undergoing high-level anticoagulant therapy: efficacy of low molecular weight heparin. *Surg J*

- Oral Maxillofac 66:568-571, 2008
- 50) 小林奈歩、津田悦子、小野安生、塚野真也、矢崎 論、山田 修、越後茂之、中谷武嗣、八木原俊克：心臓移植適応について検討した患者の予後 -院内臓器移植医学的適応症例検討会に小児科から提示した症例-。日本小児循環器学会雑誌 24:628-635, 2008
- 51) 中谷武嗣：補助人工心臓の現状と今後の展望。呼吸と循環 56:377-382, 2008
- 52) 中谷武嗣、築瀬正伸：循環動態維持を目的とした薬物療法と補助循環法。ICUとCCU 31:1061-1067, 2008
- 53) 中谷武嗣：対外設置型補助人工心臓 -東洋紡補助人工心臓-。Clinical Engineering 19:618-622, 2008
- 54) 中谷武嗣：心不全の機械的補助最前線。Current Therapy 26:955-958, 2008
- 55) 中谷武嗣：心臓移植における保存法。移植 43:336-341, 2008
- 56) 橘 洋一、山岡哲二、展望 心臓疾患における幹細胞移植治療の現状とその追跡法, ISOTPOE NEWS, No.649, 2-7, 2008
- 57) 山岡哲二、橘 洋一、最近の進歩「細胞移植と分子イメージング」, 人工臓器, 37巻3号, 2008
- 58) 中谷武嗣：心臓移植医療。ビジュアル版「3大疾病の教科書 がん・心臓病・脳卒中をストップ！」[国立がんセンター・国立循環器病センター編] (三省堂、東京) :118-119, 2008
- 59) 中谷武嗣：人工心臓。ビジュアル版「3大疾病の教科書 がん・心臓病・脳卒中をストップ！」[国立がんセンター・国立循環器病センター編] (三省堂、東京) :120-121, 2008
- 60) 馬原 淳、山岡哲二、「幹細胞分離法とポピュレーション解析」, In 次世代医療のための高分子材料工学, シーエムシー出版, 168-177, 2008
- 61) A. Miskon, T. Yamaoka, S-H. Hyon, M. Kodama, and H. Uyama. Preservation of Porcine Hepatocytes in 3D Bioreactor at Room Temperature using Epigallocatechin-3-gallate. Tissue Engineering. 15(3), 345-353, 2009
- 62) A. Miskon, T. Ehashi, A. Mahara, H. Uyama, and T. Yamaoka. Beating behavior of primary neonatal cardiomyocytes and cardiac-differentiated P19CL6 cells on different extramatrix components, Journal of Artificial Organs. 12, 111-117, 2009
- 63) D. Ishii, T. Hui Ying, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, W. Lee, and T. Iwata. In Vivo Tissue Response and Degradation Behavior of PLLA and Stereocomplexed PLA Nanofibers. Biomacromolecules. 10(2), 237-242, 2009
- 64) T.Hashimoto, Y. Tachibana, H. Nozaki, O Mazda, T. Niidome, A. Murakami, and T. Yamaoka. Intracellular Enzyme-responsive Fragmentation of Nonviral Gene Carriers Leads to Polyplex Destabilization and Enhanced Transgene

- Expression. *Chemistry Letter.* 38(7), 718-719, 2009
- 65) T. Hashimoto, R. Iwase, A. Murakami, and T. Yamaoka. Self-assemblies of enzymatically degradable amphiphilic oligopeptides as nonviral gene carrier. *Polymer Degradation and Stability.* 94(9), 1349-1353, 2009
- 66) A. Mahara and T. Yamaoka. Antibody-immobilized column for quick cell separation based on cell rolling. *Biotechnology Progress.* 26(2), 441-447, 2010
- 67) A. Miskon, A. Mahara, H. Uyama, and T. Yamaoka. A suspension induction for myocardial differentiation of rat mesenchymal stem cells on various ECM proteins. *Tissue Engineering.* in press, 2010
- 68) A. Mahara and T. Yamaoka. Continuous separation of cells of high osteoblastic differentiation potential from mesenchymal stem cells on an antibody-immobilized column. *Biomaterials,* 31, 4231-4237, 2010
- 69) T. Ehashi, A. Nishigaito, T. Fujisato, Y. Moritan, and T. Yamaoka. Peripheral nerve regeneration and electrophysiological recovery with CIP-treated allogeneic acellular nerve. *J. Biomat. Sci. Pol. Ed.* in press, 2010
- 70) Y. Tachibana, J. Enmi, A. Mahara, H. Iida, and T. Yamaoka. Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking. *Contrast Media and Molecular Imaging.* in press, 2010
- 71) Jeong-Hun Kang, Yoichi Tachibana, Wakako Kamata, Atsushi Mahara, Mariko Harada-Shiba, and Tetsuji Yamaoka. Liver-targeted siRNA delivery by polyethylenimine (PEI)-pullulan carrier. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 18, 3946-3950, 2010
- 72) 山岡哲二. 「再生医療用スキャホールドゲル」. In ゲルコントロール—ゲルの上手な作り方とゲル化の抑制—. 情報機構. 第1章 第1節 第6項, 63-70, 2009
- 73) Koshino K, Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, Iida H. Development of motion correction technique for cardiac ^{15}O -water PET study using an optical motion tracking system. *Ann Nucl Med;*24:1-11, 2010
- 74) Yamamoto A, Sato H, Enmi J, Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Use of clinical MRI scanner for pre-clinical research on rats. *Radiological Physics and Technology;*2:13-21, 2009
- 75) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, Koshino K, Ohta Y, Iida H. A physiological model for recirculation water correction in CMRO_2 assessment with $^{15}\text{O}_2$ inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab.;*29:355-64, 2009
- 76) 銭谷勉, 飯田秀博. 小動物の高解像度 SPECT イメージング. *Isotope News;*7-9, 2009
- 77) Iwanishi K, Watabe H, Hayashi T, Miyake