

図2. アルツハイマー病患者脳切片におけるプローブTHK-5X3Xのタウに対する特異性・選択制
左：THK-5X3X染色、 右：左の隣接切片におけるタウ免疫（AT-8）染色

アルツハイマー病患者脳切片におけるTHK-5X3Xの染色像はタウ免疫染色陽性構築物とその形態像を含めてよく一致していた。

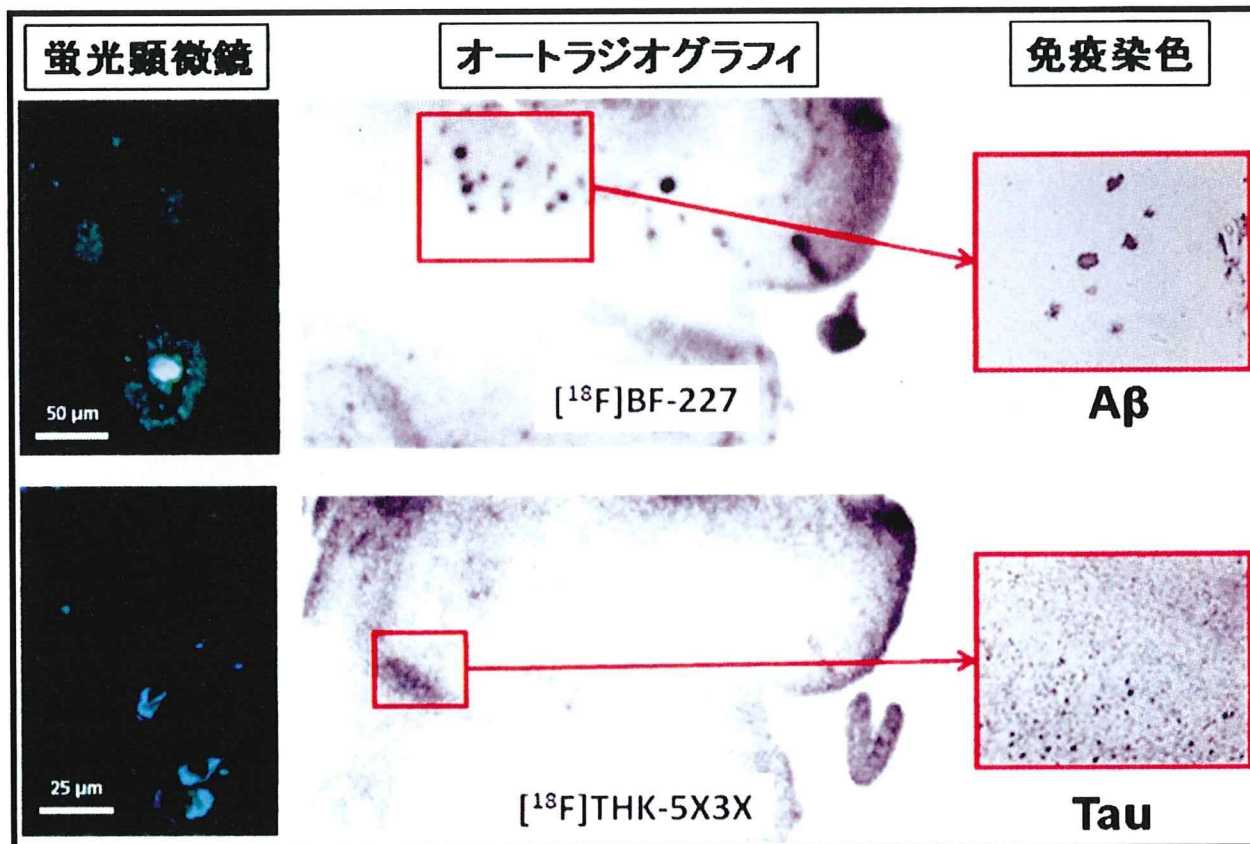


図3. アルツハイマー病患者脳切片における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ のオートラジオグラフィ ($\text{A}\beta$ 特異的選択的プローブ $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ との比較)

上段左 : BF-227染色、
 上段中 : $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ のオートラジオグラフィ、
 上段右 : $\text{A}\beta$ 免疫染色
 下段左 : THK-5X3X染色、
 下段中 : $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ のオートラジオグラフィ、
 下段右 : タウ免疫染色

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ の集積像はタウ選択的であり、また非標識THK-5X3Xによって染色される構築物はタウ特有の形態を示していた。一方、 $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ 集積像は $\text{A}\beta$ 選択的であった。

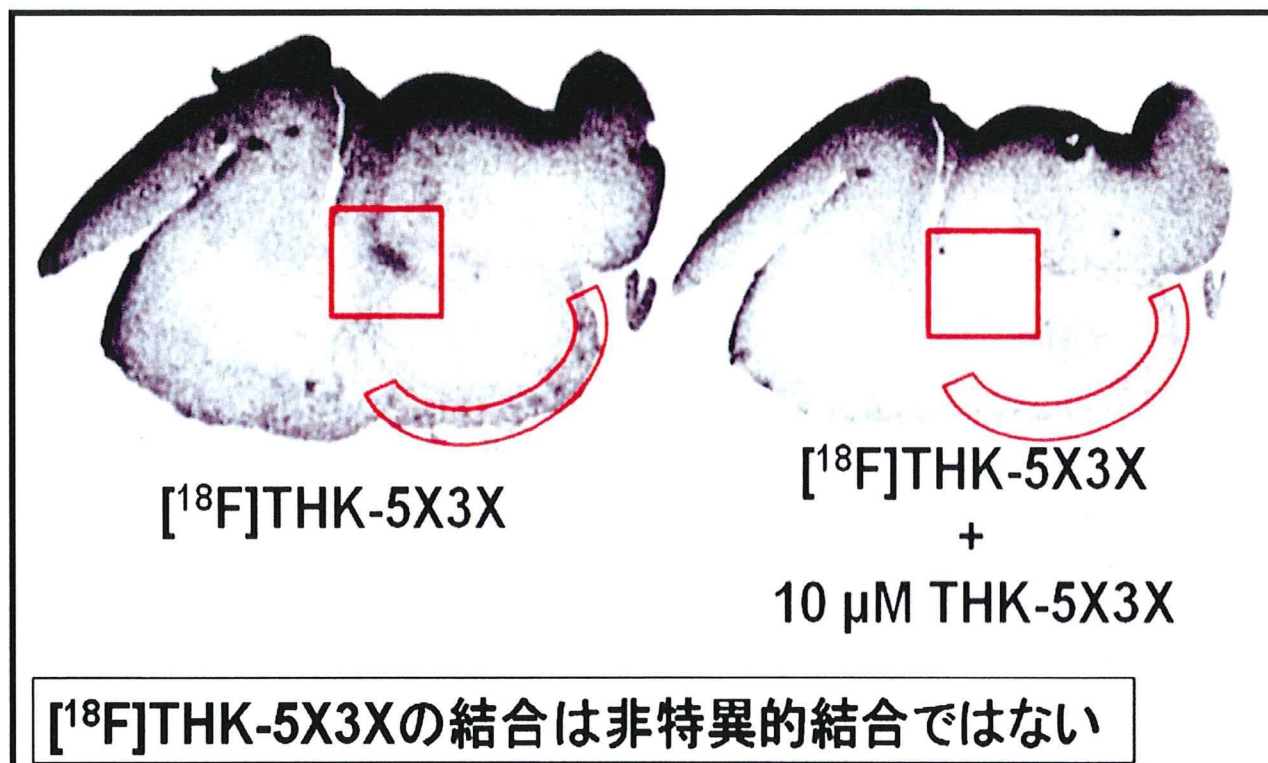


図4. アルツハイマー病患者脳切片における[¹⁸F]THK-5X3Xのオートラジオグラフィ(左)と高濃度 (10μM) 非標識THK-5X3Xによるブロッキング (右)

[¹⁸F]THK-5X3Xのタウへの結合は、高濃度の非非標識THK-5X3Xによってブロッキング (置換) された。

以上より、[¹⁸F]THK-5X3Xのタウへの結合は非特異的結合ではないことが確認された。

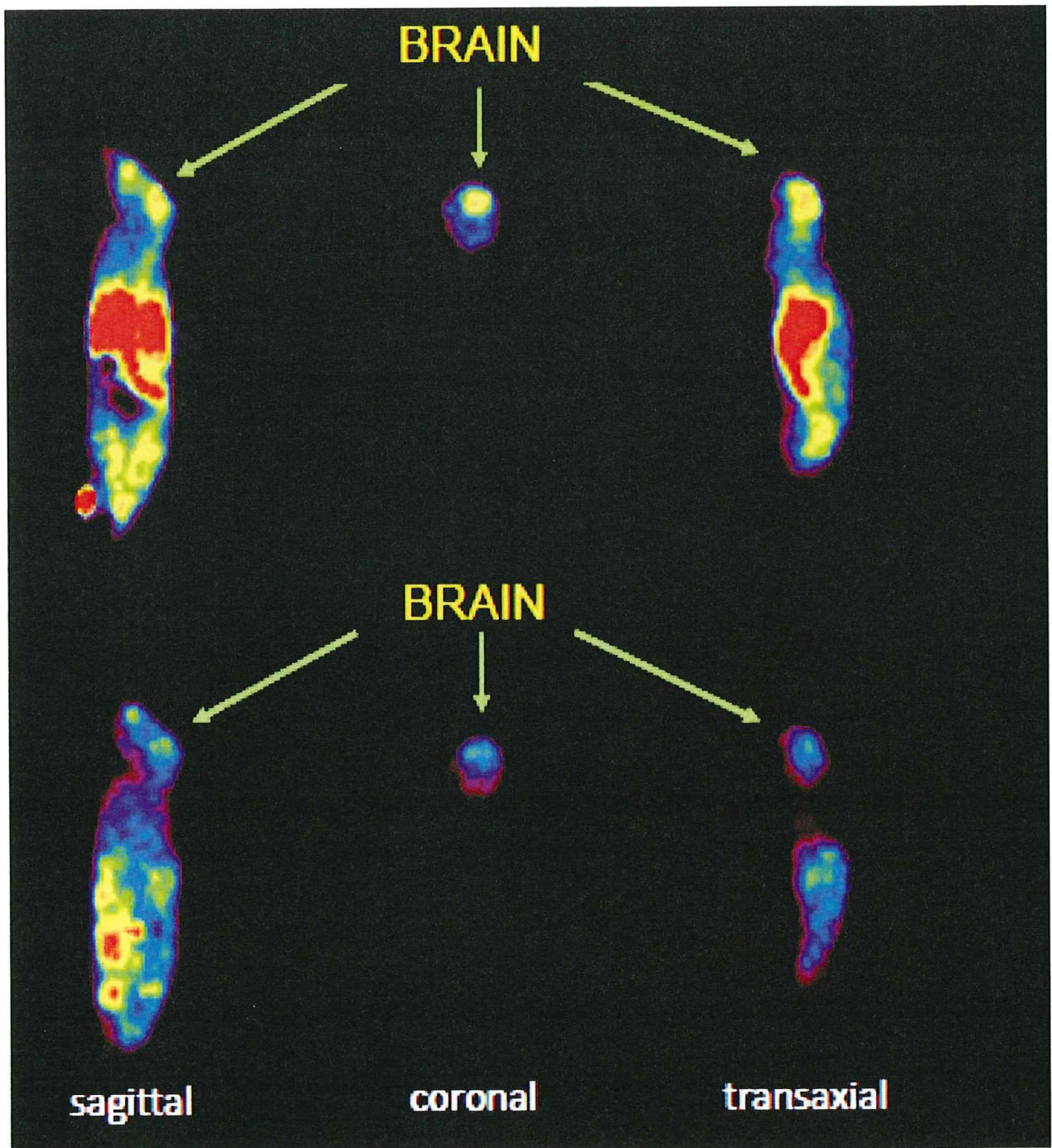


図 5. タウ Tg マウスに $[^{18}\text{F}]\text{THK-5XX}$ を静脈内投与した際の小動物 PET 画像
 (投与 30 分後の画像)
 上段：タウ Tg マウス、 下段：Wild type マウス

静脈内投与された $[^{18}\text{F}]\text{THK-5XX}$ はワイルドタイプマウス脳に比し、より選択的にタウ Tg マウス脳に集積することが確認された。

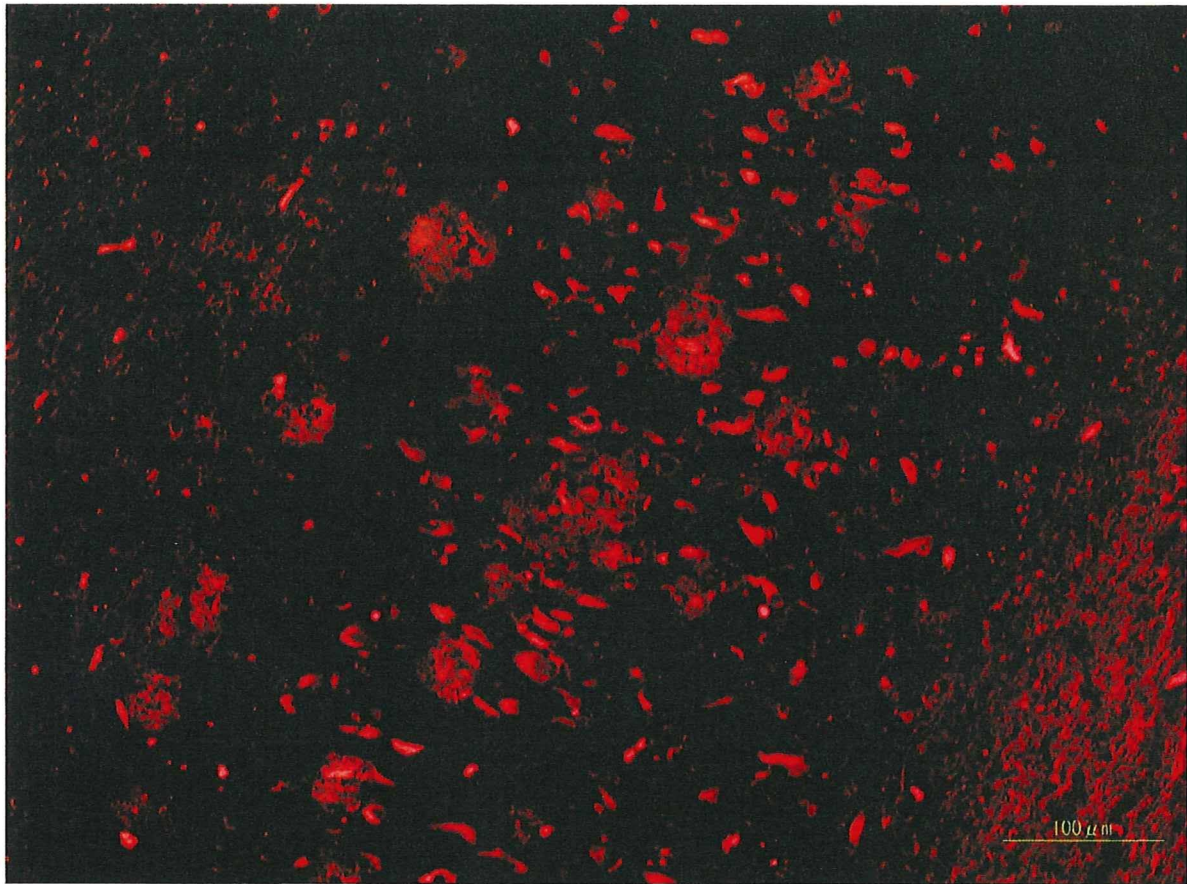


図6. アルツハイマー病患者脳切片における近赤外線蛍光プローブTHK-8XXの染色性(励起：635-675nm, 蛍光：696-736nm)

THK-8XX は比較的選択的にタウ（柳の葉状の構築物）を染色した。

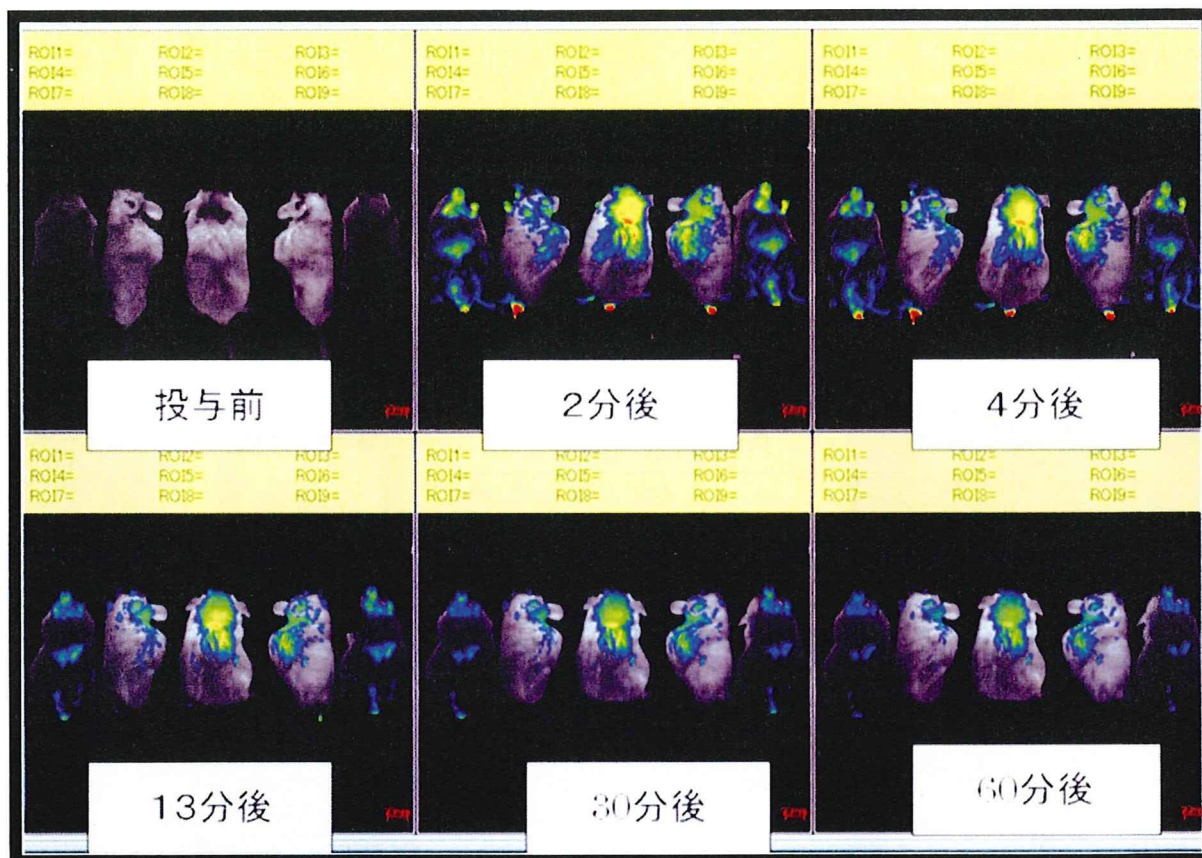


図7. 脳内にタウが蓄積するタウ Tg マウスにおける近赤外線蛍光プローブ THK-8XX 0.3 mg/kg 静脈内投与後のイン ビボ タウイメージング画像 (励起 : 690nm, 蛍光 : 810nm)

蛍光強度は脊髄>延髄>大脳の順であったが、これはこの Tg マウスにおいて知られているタウ蓄積度のそれに一致していた。

添付資料 1

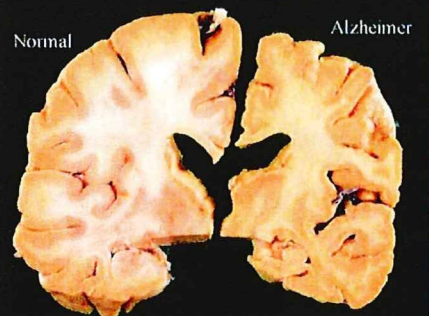
若手研究者の教育について

医学部5年生に対する第3次修練において「ADの発症前診断」として「AD研究および最新の同病診断法の現状」につき隔週で2時間の講義を行っている。その際使用しているスライド(全約250枚)の一部を以下に示した。

また、平成22年1月27日の第3次修練スケジュールを添付表1に示した。

アルツハイマー病の 発症前診断 Ver.86

未来医工学治療開発センター
工藤 幸司
Yukitsuka Kudo




Normal Alzheimer

AD患者人口の推移

(65歳以上の5%として算出) (単位: 万人)

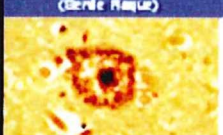
	2005年	2010年	2015年	2020年
日本				
65歳以上人口	2,560	2,875	3,312	3,532
Alzheimer病患者人口	128	144	166	177
先進国				
65歳以上人口	18,564	19,532	21,563	23,778
Alzheimer病患者人口	928	977	1,078	1,189




http://www.marktbret.de/kultur_bildung/alzheimer_pic.htm

ADの病理学的変化

老人斑 (Senile Plaque)



神経円錐状変化 (Neurofibrillary Tangle)

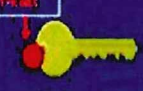


Aβ 分泌 主要構成成分 Aβ 蓄積


老人斑(Aβ)のβシート構造に結合する化合物を探す

課題


プローブ (化合物)



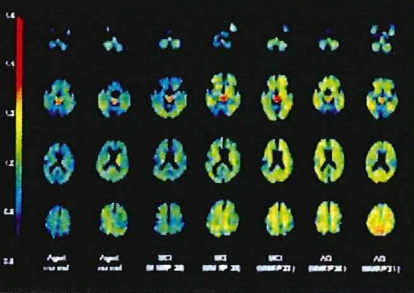
老人斑 (Aβ)



鍵穴: βシート構造



[¹¹C]PF-2377003 (Aβ) 検出 (トランスロネーション)



Brain regions showing high or DVR values in AD patients than in normal subjects

お読みの「アルツハイマー病に関する情報検索データベース」

<http://www.kyushu-u.ac.jp/~alzheimers/>

Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(F)(F)F

[¹¹C]BF-227 (THK-002)

Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(F)(F)F

[¹⁸F]FDDNP

Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(F)(F)F

[¹¹C]β-OH BTA 1 (=PIB)

Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(F)(F)F

IMPY

Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(F)(F)F

[¹¹C]SB-13

[¹⁸F] 標識プローブ

[¹⁸F]BAVN-9172 (AV-122) [¹⁸F]JAV-45

ベンシルペニオ酸 Kwag 夫妻 Bayer Schering

[¹⁸F]PIB

ピッツバーグ大 Khnk General Electric

東北大 工藤研
[¹⁸F] FACTY
平成20年3月13日
探索的臨床研究
スタート

神経原線維変化を認識する化合物

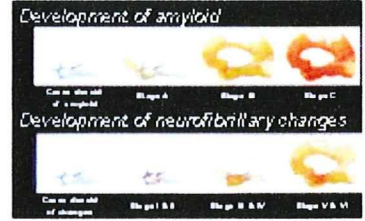
現在開発中

Alzheimer's Disease Research Center
ADRC



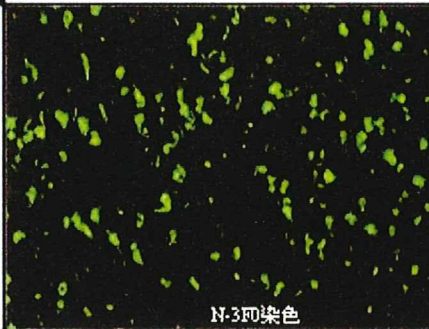
ADRC researchers are developing new compounds to recognize neurofibrillary changes. These compounds are designed to bind to the tau protein, which is a key component of neurofibrillary tangles. The goal is to create a diagnostic tool that can detect these changes in the brain, allowing for earlier diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.

アルツハイマー病における病理変化



タウには閾値がある

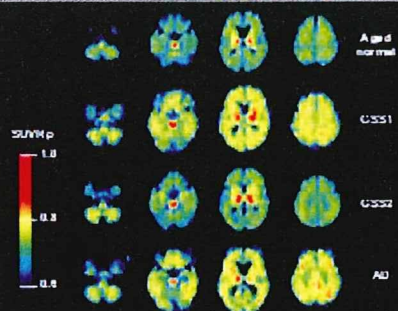
Aβ、アミロイドには閾値がない



N-3染色

タウイメージング用プローブ

- AD型、成熟型、過剰リン酸化型タウを認識
- タウ選択的プローブが求められている
 - アミロイドをイメージングする
 - 早期、発症前診断
 - タウをイメージングする
 - 進行度(重症度)診断



Baptist と Tauist

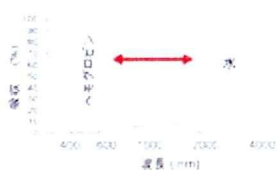
Baptist: アルツハイマー病の主たる病因はAβ

Tauist: アルツハイマー病の主たる病因はタウ

新しいアミロイドand/ortauイメージング法

- 光技術
 - 近赤外蛍光プローブ
 - +
 - 近赤外蛍光診断装置

生体の光吸収と分光学的窓



山崎 中生, 池と志保. 生体分光学的窓の特性. J. J. Opt. Soc. Jpn. 2004, 10, 1011-1014. doi:10.1002/jjoo.1011



添付表1. 第3次修練スケジュール

老年科・薬剤部合同第3次臨床修練週間スケジュール

平成22年1月

担当教員：老年科・浅田（内線 7182, PHS 5802）、薬剤部・島田（内線 7527）

	25日 月	26日 火	27日 水	28日 木	29日 金
8:30					新患プレゼ（外）
9:00	オリエンテーション および患者様紹介 浅田（西）	「加齢と老年医学」 荒井（加齢-カン）	新患診察 古川（外）	オリエンテーション 「チーム医療における 薬剤師の役割」 島田（薬）	療養病棟実習 アドバンスコース （ス） アドバイザー 小坂陽一
10:00	受け持ち患者回診 （西）	担当患者の回診 （西）		医薬品情報と処方設計 鈴木（薬）	
11:00					
12:00		昼食会 （加齢-カン）			
13:00	呼吸器病学 「気管支鏡実習」 大類（西）	病棟カンファランス （西）	アルツハイマー病の 発症前診断 工藤 （加齢-カン）	担当患者への処方、 処方箋設計、疑義照会 村井（西）	誤嚥性肺炎の診断実習 海老原孝枝（加齢-カン）
14:00					病棟症例報告会 大類（加齢-カン）
15:00			受け持ち患者回診 （西）	抗MRSA薬のTDMIに 基づく処方設計 松本（薬）	
16:00	症例レポート作成 （西）	医学文献検索実習 富田（医）	高齢者の政策医療 小坂（加齢-カン）		

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

平成21年度 分担研究報告書

細胞工学研究の基盤及び若手研究者の教育

研究分担者 後藤昌史 東北大学国際高等研究教育機構・准教授

研究要旨

本研究においては、重症糖尿病患者を対象とした膵島細胞移植をモデルケースとし、社会に還元できる成果を生み出す実学的細胞工学研究の基盤を構築することを目的としている。本年度は、補体阻害ペプチド導入による、副作用を伴わない早期グラフト障害の制御に関し研究を行った。その結果、膵島移植後、補体の key factor である C5a がホストの好中球における C5a レセプターと結合することにより、凝固活性のイニシエーターである組織因子が活性化され、移植グラフト近傍での凝固活性の更新が引き起こされ激しいグラフト障害が惹起されることが初めて判明した。また、それらの一連の反応は、C5a 阻害ペプチドの導入により効果的に制御し得ることも併せて判明した。本研究においては、当初のねらい通り、細胞工学を志す若手研究者が、主体的に社会ニーズという出口を意識した上での開発を行ったアプローチそのものに最大の意義があると考えている。

A. 研究目的

実学的医工学教育・研究拠点育成における我々の担当は「細胞工学研究の基盤及び若手研究者の教育」で

ある。本研究においては、2003-2007年度に実施された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）における研究テ

一マの一つである「工学的アプローチ導入によるTUBERO式膵島分離・移植法及び移植前膵島評価法の確立」を継承し、重症糖尿病患者を対象とした膵島細胞移植をモデルケースとし、社会に還元できる成果を生み出す実学的細胞工学研究の基盤を構築することを目的としている。

モデルケースと設定した膵島移植は、安全・簡便・低侵襲といった多くの利点を備えた患者に優しい画期的糖尿病治療法であるため、欧米の一部では既に保険適応となっている。しかし、一人の患者の治療に複数ドナーを要するという致命的課題を有しているため、ドナー不足が深刻な我が国においては一般医療に至っていないのが現状である。その原因の一つとして膵島移植直後より起こる早期膵島障害が挙げられる。近年膵島移植の分野ではこの早期膵島障害を instant blood-mediated inflammatory reaction (IBMIR) と称しており、分離膵島に発現した tissue factor などの炎症性メディエーターがホストに引き起こす凝固系・補体系の活性化がその主因と考えられ、現在世界中の多くの施設で IBMIR 抑制のための様々なアプローチが探求されている。しかし、十分に IBMIR を制御できる臨床応用可能なプロトコルの確立には未だ至っておらず、凝固系と補体系をそれぞ

れ必要に応じて制御し得る副作用を伴わない安全なプロトコルの作成および確立が急務である。

そこで今回我々は、まず炎症性メディエーターとしての役割が重要視されている補体因子である C3a と C5a について、新たな視点から膵島におけるそのレセプターの発現状況について解析を行った。その上で、その結果に基づいて、より特異的かつ安全な補体阻害剤を選定し、これに既に臨床で頻用されている抗凝固剤を組み合わせ臨床応用可能な新規プロトコルを作成し、その有効性について検討を行った。

研究の実施にあたっては、細胞工学を志す若手研究者の育成を考慮し、研究立案から実施・考察まで一連の流れに主体的に取り組む体制を構築した。

B. 研究方法

(I) 膵組織および分離膵島における補体レセプター発現の解析

C5a に対する2つのレセプターに C3a に対するレセプターである C3aR を加えた3つのレセプターの膵島における発現状況について解析を行った。膵組織における C5aR の発現の有無を免疫染色にて、分離膵島における3種のレセプターの発現の有無に

については FACSscan 及び CellQuest software (BD Biosciences, U.S.A) にて解析した。

(II) 実験群及びプロトコール

本研究における移植モデルは全て、Lewisラットをドナーおよびレシピエントとする門脈直視下穿刺による同種同系移植とし、移植膵島量は我々の検討で marginal dose と考えられた 2.5 IEQs/g とした。C5a 阻害ペプチド (C5aINH) とメシル酸ガベキサート (Gabexate) を組み合わせた薬剤併用群 (C5aINH/Gab 群 n=13) と両薬剤をその溶解液である生理食塩水で代用した薬剤非投与群 (Control 群 n=11)、さらにそれぞれの薬剤を単剤投与したメシル酸ガベキサート投与群 (Gabexate 群 n=10) と C5a 阻害ペプチド投与群 (C5aINH 群 n=11) を合わせた 4 群間で、移植後の血中インスリン値や凝固活性などについて比較を行った。さらにその一部について 4 週間観察し、グラフト生着促進効果について 4 群間で比較した (n=5-7)。

(III) 評価項目

血漿サンプルを用いて、血中インスリン値、トロンビン・アンチトロ

ンビン複合体 TAT、さらに炎症性メディエーターである HMGB1, IL-6, Myeloperoxidase (MPO), MCP-1 について解析を行った。また、プロトコールのグラフト生着促進効果や有害作用を評価するために、治癒率、経静脈的ブドウ糖負荷試験、肝内インスリン量、体重増加率について比較検討した。さらに、グラフト生着部位である肝内に局在する好中球が発現する Tissue Factor についても FACS 解析を施行した。

(倫理面への配慮)

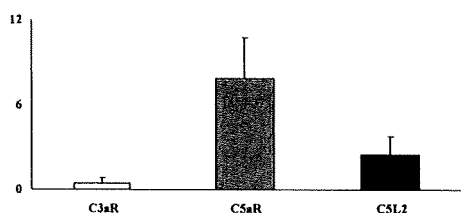
動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針 (S 63.3.24) に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮した。

C. 研究結果

(I) 膵組織および分離膵島における補体レセプター発現の解析

膵組織における C5a および C3a に対するレセプターの発現は認めなかったが、膵島分離後 3 時間の膵島 (移植が推奨される時期にあたり、この時期の膵島は新鮮膵島と呼称されている) に C5a のレセプターである

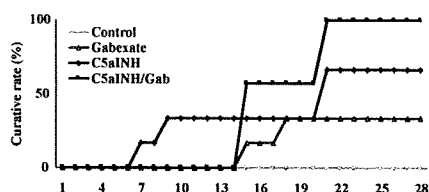
C5aR および C5L2 の発現を認めた (C5aR 発現細胞の割合 : 7.91 ± 2.83 %, C5L2 発現細胞の割合 : 2.45 ± 1.34) (下図)。



(II) 新規プロトコールのグラフト 生着促進効果

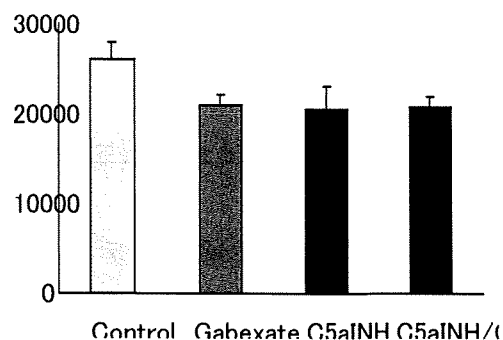
a. 治癒率

薬剤併用群の糖尿病治癒率は著明に改善し、また薬剤を単独使用した2群の治癒率にも改善傾向を認めた (0vs33vs67vs100% $p < 0.05$)。



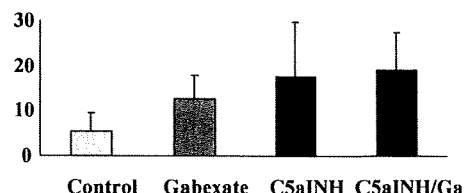
b. 経静脈的ブドウ糖負荷試験

移植4週後の糖負荷耐糖能は、単剤群を含め薬剤を使用した3群のAUCが有意に低値を示した ($25,940 \pm 2,021$ vs $20,989 \pm 1,162$ vs $20,396 \pm 2,683$ vs $20,672 \pm 1,189$ $p < 0.0005$)。



c. 肝内インスリン量

グラフト残存量を反映する肝内インスリン量は薬剤を使用した3群に多い傾向を認めた (5.56 ± 4.07 vs 12.62 ± 5.25 vs 17.69 ± 12.1 vs 19.10 ± 8.21 $p = 0.07$)。

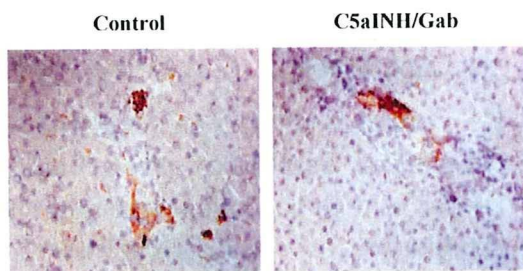


d. 体重増加率

薬剤を用いた3群における体重増加率は良好であり、C5a阻害ペプチドとメシル酸ガベキサート投与によるレシピエントへの有害作用は検討範囲内では認められなかった (15.4 ± 6.4 vs 16.9 ± 1.6 vs 20.7 ± 2.3 vs 19.4 ± 1.7 $p = 0.29$)。

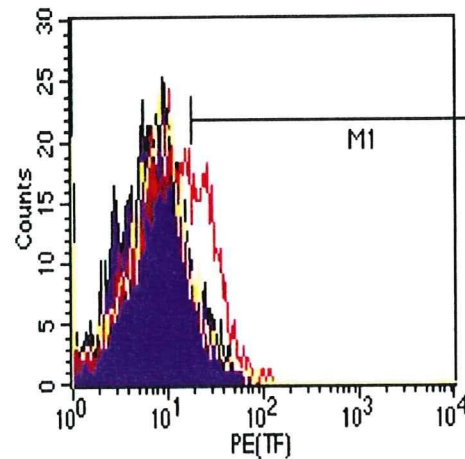
(III) 新規プロトコールが補体最終産物 C5b-9 沈着へ及ぼす影響

4 群間で C5b-9 沈着に差はみられず、C5a 阻害ペプチドによる補体最終産物の生成阻害作用は認められなかった。



(IV) 肝内に局在する好中球が発現する Tissue Factor (組織因子) に関する解析

膵島移植後、補体の key factor である C5a がホストの好中球における C5a レセプターと結合することにより、凝固活性のイニシエーターである組織因子が活性化され、移植グラフト近傍での凝固活性の更新が引き起こされ激しいグラフト障害が惹起されることが判明した。また、それらの反応は、C5a 阻害ペプチドの導入により効果的に制御し得ることも併せて判明した。



D. 考察

本研究においては、細胞工学を志す若手研究者が、主体的に社会ニーズという出口を意識した上での開発を行ったアプローチそのものに最大の意義があると考えている。

具体的な研究成果として、既に臨床で頻用されている抗凝固剤と臨床応用が望める抗補体ペプチドを組み合わせる新規プロトコールが、ラットを用いた同種同系膵島移植モデルにおいて、効果的に IBMIR を制御し、糖尿病治癒率や糖負荷耐糖能などの移植成績を向上させることが明らかとなった。本研究において検証を行った IL-6、MCP-1、MPO などは、これまでに移植成績との関連が指摘されてきた重要な炎症性メディエーターであるが、いずれも移植後 6 時間以降にピークをむかえており、4 群間で差を認めなかった。これらの結果は、今回作成

したプロトコールの作用機序がこれら炎症性メディエーターを介したものであるのではないということが示唆された。

本研究において、抗補体剤である C5a 阻害ペプチド単剤投与にて凝固活性抑制効果、および糖尿病治癒率改善効果が確認されたことは予想外の結果であった。近年、凝固系と補体系の密接な相互作用が報告されているが、今回の検討結果はそれらの報告を支持するものであると考えられる。これまで IBMIR における急激な凝固系活性化は、グラフト自身が発現する TF のみに起因すると考えられてきたが、本検討結果により、補体系の活性化が局所における宿主側顆粒球の発現する Tissue Factor を誘導し同様に凝固活性の活性化に寄与することが初めて明らかとなった。この成果は、膵島移植における早期グラフト障害の制御を実現していく上で重要な意義を有しているものと思われる。

細胞療法を今後より広く普及していくためには、問題点を多角的に捉え、積極的に臨床と隣り合わせのトランスレーショナルリサーチを展開していく必要があると思われる。

E. 結論

抗凝固剤メシル酸ガベキサートと抗補体剤 C5a 阻害ペプチドを組み合

わせることにより、凝固活性の制御を通し早期膵島障害を安全に抑制し得ることが判明した。今後さらなる検討を加えることにより、臨床膵島移植における有用なプロトコールとなり得ることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Brain death in combination with warm ischemic stress during isolation procedures induces the expression of crucial inflammatory mediators in the isolated islets
Saito Y, Goto M, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, and Satomi S
Cell Transplantation :2010 in press

2. A novel predictive method for assessing the quality of isolated pancreatic islets using a scanning electrochemical microscopy
Goto M, Abe H, Ito-Sasaki T, Goto M, Inagaki A, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Matsue T, Satomi S
Transplantation Proc. 41 (1):311-313:2009

3. The influence of brain death on tissue factor expression in the pancreatic tissues and isolated islets in rats
Saito Y, Goto M, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Satomi S
Transplantation Proc. 41 (1):307-310:2009

4. Superiority of fresh islets compared with cultured islets
Takahashi H, Goto M, Ogawa N, Saito Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Doi H, Satomi S
Transplantation Proc. 41 (1):350-351:2009
5. C5a inhibitory peptide combined with gabexate mesilate is a clinically available candidate for preventing the instant blood-mediated inflammatory reaction
Tokodai K, Goto M, Imura T, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Okada H, Satomi S
Transplantation Proc. 41 (1):67-68:2009
6. How Much of the Pancreatic Head Should We Resect in Frey's Procedure? Sakata N, Egawa S, Motoi F, Goto M, Matsuno S, Katayose Y, Unno M
Surg Today 39:120-127:2009
7. ここまで進んだ膵島移植
後藤昌史
糖尿病診療マスター : 8(2):203-207:2010
8. 膵島移植
後藤昌史
1型糖尿病お役立ちマニュアル : Part 4 : 61-67:2010
9. 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
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
移植:44 (1):82-90:2009
10. 膵島移植の現状と展望
後藤昌史
最新医学:64 (2):45-52:2009
2. 学会発表
- (1) Potency tests for assessing the quality of isolated pancreatic islets
The 10th Cell Transplant Society Congress・2009, April 20-21 Okayama
Masafumi Goto *invited speaker*
- (2) The impact of ischemic stress on the quality of isolated pancreatic islets
Masafumi Goto, Takehiro Imura, Akiko Inagaki, Norihiko Ogawa, Hideyuki Yamaya, Keisei Fujimori, Yoshimochi Kurokawa, Susumu Satomi
2009 International Pancreas and Islet Transplant Association, 2009, Oct 12-16, Venice
- (3) A STRONG CANDIDATE APPROACH TO PREVENT THE INSTANT BLOOD-MEDIATED INFLAMMATORY REACTION IN CLINICAL ISLET TRANSPLANTATION
Kazuaki Tokodai, Masafumi Goto, Akiko Inagaki, Wataru Nakanishi, Noriko Okada, Hidechika Okada,

Susumu Satomi

2009 International Pancreas and Islet Transplant Association, 2009, Oct 12-16, Venice

(4) 膵島移植における移植前評価法の確立

後藤昌史

第1回環境・医工学バイオセンシング研究会 2009, Jun 11, 仙台

(5) C5a を標的とした補体阻害ペプチド AcPepA 導入による移植後早期膵島障害の抑制

戸子台和哲、後藤昌史、稲垣明子、中西 渉、岡田則子、岡田秀親、里見 進
第46回補体シンポジウム、2009、Aug 21-22、福岡

(6) 臓器の阻血障害が膵島分離へ及ぼす影響に関する検討

後藤昌史、猪村武弘、稲垣明子、小川則彦、山谷英之、Feng Qiang、藤盛啓成、黒川良望、里見 進

第45回日本移植学会、2009, Sep 16-18、東京

(7) C5a を標的とした補体阻害ペプチド 導入による移植後早期膵島障害の抑制

戸子台和哲、後藤昌史、稲垣明子、岡田則子、岡田秀親、里見 進

第45回日本移植学会、2009, Sep 16-18、東京

(8) 臨床再開へ向けた膵島分離用酵素剤の比較検討

後藤昌史、山形洋平、渡邊君子、村山和隆、猪村武弘、稲垣明子、山谷英之、小川則彦、藤盛啓成、黒川良望、里見 進

第37回膵膵島移植研究会、2010, Mar 12-14、宇都宮

(9) 膵島分離用酵素剤の活性評価システムの構築

後藤昌史、山形洋平、國定孝夫、間塚風介、矢内耕二、永里敏秋、渡邊君子、村山和隆、猪村武弘、藤盛啓成、黒川良望、里見 進

第37回膵膵島移植研究会、2010, Mar 12-14、宇都宮

(10) 長期冷保存を伴う膵島移植を対象とした臓器保存溶液に関する検討

猪村武弘、後藤昌史、藤盛啓成、黒川良望、里見 進

第37回膵膵島移植研究会、2010, Mar 12-14、宇都宮

(11) 移植後早期膵島障害の抑制を目的とした新規プロトコルの有効性の評価および作用機序の解明

戸子台和哲、後藤昌史、稲垣明子、中

西 渉、岡田則子、岡田秀親、里見
進

第 37 回膵膵島移植研究会、2010, Mar
12-14、宇都宮

(12)細胞シートによる膵島の新規移
植方法の検討

稲垣明子、後藤昌史、小林英司、大
橋一夫、里見 進

第 9 回日本再生医療学会、
2010, March 18-19、広島

(13)膵島移植におけるトランスレー
ショナルリサーチ

後藤昌史、里見 進 (依頼講演)

第 4 回臓器保護と治療研究会、
2010, Apr 8、仙台

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1 件国際特許出願済み

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助費（医療機器開発推進研究事業）

平成 21 年度 分担研究者報告

胎児心電図の研究開発と若手研究者の教育

研究分担者 木村芳孝 東北大学国際高等融合領域研究所・教授

研究要旨：胎児心電図機器開発を通し得られたシーズ 5 つのシーズの開発を進め、橋渡し研究に移行可能なシーズのブラッシュアップを行った。また、この開発の中で、若手研究者に臨床研究に必要なマナーや協調的精神、特許事項、具体的な研究手法など研究のノウハウを教えヒト作りをおこなった。

A. 研究目的

1. 研究の背景

現在日本では、年間約 100 万人の分娩有る。日本の医療水準が上がりお産は安全なものと考えが一般的である。しかし、このうち 30 万人の胎児が何らかの異常を起こし、母体子宮内で具合が悪くなる状態（胎児機能不全）になり、そのうち 3000 人の赤ちゃんが重症化している。この重症化した赤ちゃんは、不幸にして亡くなったり、後に脳性まひや新生児腸管壊死などの大変重い障害を残したりすることになる。10 人の内 3 人に何らかのトラブルが起きていることになる。後遺症の内もっとも重い脳性まひの発症頻度は、50 年前と比べ改善しておらず、むしろ未熟児出産の増加にともない増加傾向にある。超音波の発達には産科の医療を大きく変えました。しかし、それにもかかわらず、お産の安全性は砂上の楼閣のように危うい。新しい胎児診断装置の開発は、産科医療にとって急務の課題と考えられる。

しかし、機能診断は難しく循環系の基本的なモニタリング技術である心電図すら、胎児期での計測は不可能とされてきた。

実学的医工学教育・研究拠点育成における研究分担者 木村芳孝の分担研究項目は「胎児心電図の研究開発と若手研究者の教育」である。

2. 本研究の目的

本分担研究の目的は臨床で使えるより実用的な胎児心電図装置の開発を通し研究拠点の構成、教育の問題点を明らかにし、また、この

解決を通じて、新しい実学的医工学教育・研究拠点育成を行うことである。

初年度は、世界で初めて実時間計測の可能な胎児心電図装置を完成させ、また、本開発に必要な研究組織を作り上げた（ハコ作り）。

研究組織は、①機械のアルゴリズムを担当する生体情報工学部門、②機械の製作にかかわる企業の研究部門、③ベッドサイドからの機械開発を支える臨床医学部門、④動物実験で安全性、有効性を調べる基礎研究部門から構成し、①は東北大学工学部生体情報工学中尾研究室の協力を、また、企業からは日本の周産期分野の最大の企業であるアトムメディカルの開発チームの協力を、③の臨床医学では東北大学周母子センターの全面協力を得て、基礎実験を併用し開発を進める体制を作った。

21 年度では、これらの組織に基づき、月 2 回の問題発見型開発ミーティングをすべての構成員で行い、ベッドサイド開発を通して開発に必要なヒト作りとその体制の充実を押し進めた。

それぞれの部門の具体的開発目標は、初年度と同じ以下の目標を設定した。

[開発目標]

- ① 筋電図の位置情報時間経過を調べるため一電極から信号分離を行う方法の開発。（1 信号独立成分分析法の開発）
- ② 生体表から $5\mu\text{V}$ の生体活動電位をシールドルーム以外（外来、病棟）で計測

出来る技術の開発。(高精度生体電位フィールド計測技術)

- ③ だれでも計測可能なシート型ディスプレイ電極の開発、および、臨床治験データ収集に必要な組織作り。
- ④ 臨床データを裏付ける動物実験。

B. 研究方法

(1) 具体的な本研究の人員構成

- ① 工学部大学院生 (1名)
東北大学大学院工学研究科生体情報科学修士課程 (幡谷)
- ② 企業技術者(4名) アトムメディカル株式会社開発センター (大和田、須藤、千田、小田桐)
- ③ 医学部大学院生 (1名)
東北大学大学院医学系研究科博士課程 (松田尚美)
- ④ 大学研究者 (2名)
国際高等融合領域研究所 (木村、伊藤)

(2) 教育目標

教育目標は、昨年同様、全体目標、個別目標に分けて設定した。

全体目標：異分野の相互理解と製品開発における協力関係の樹立、発展。

個別目標：①工学研究科修士課程学生：臨床データ収集と病院における臨床研究の一般的な心得の取得、技術開発の基礎、修士論文作成。
②企業研究者：大学における研究開発と会社組織との融和、新規技術法と最新知識の学習、スタディーデザインからビジネスデザインへの橋渡しと世界戦略。新規技術開発。

③医学系研究科博士課程学生：臨床データ収集と動物実験の基礎技術の取得。博士論文作成
④基礎研究。動物実験モデルの作成、病態解明法の開発、有効性、安全性の検証。

(3) 研究方法

研究開発で3年間の全体の長期目標、1年ごとの全体短期目標を設定、評価ミーティングを2週間に1度行う。ミーティングでは、各自が成果と問題点、次回までの課題をプレゼンテーションし、構成員によるディスカッションを行う。開発で得られたアルゴリズムや電極をベツ

サイドで実際に計測に使用し機能を確認し問題を抽出。この成果と問題点を次回のミーティングに提出する問題解決型開発法を行った。

C. 研究結果

(1) 研究成果

① 1信号独立成分分析法の開発

本年度は1信号独立成分分析法の論理的意味を明らかにし、参照信号の関係を解明した。

② シート型ディスプレイ電極の開発

本年度は、昨年開発したゲル電極の形による違いを検討した。広い電極では、フィルタリング効果がみられ、2から3Hzの信号が小さくなることが分かった。汗の影響や耐久性などの検討を進めていく。

③ 臨床データの収集

東北大学病院周産期センターの1室を使い、臨床データを収集した。日常業務が忙しいため、本年度は看護師の協力が得にくかった。このため、臨床データの収集が困難であり、忙しい病院業務でもデータを収集できる仕組みを考える必要性がある。

④ 動物実験

昨年に引き続き胎児不全モデルを作成するために、母体がジャンクフードや葉酸欠乏食を摂取した場合における胎児への影響をマウス胎仔モデルで研究した。

葉酸欠乏食群のマウス胎仔では、メス胎仔が性差をもって有意に小さくなり、また、胎仔脳のヒストンのメチル化(エピジェネティクス)に関与する遺伝子Hdac7aが著明な低下を示した。この低下は、メスで著しかった。新たに胎盤でも同様の変化を確認した。また、インプリンティング関連遺伝子のIGF2の低下が確認された。この成果は、昨年に引き続き2年連続して日本産科婦人科学会での優秀演題に選ばれた。(第62回日本産科婦人科学会優秀演題獲得)

(2) 教育成果

医学博士号取得：医学系研究科松田尚美

工学修士取得：幡谷速昭

D. 考察

昨年同様、研究開発に関しては、いくつかの課題を生みながら、順調に進めることが出来た。