

201012003A

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業
医工連携研究推進基盤研究事業

実学的医工学教育・研究拠点育成

(H20-医工-一般-003)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 里見 進

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 実学的医工学教育・研究拠点育成に関する研究・・・・・・・・・・ 1
里見 進

II. 分担研究報告書

1. 細胞工学研究の基盤及び若手研究者の教育・・・・・・・・・・ 10
後藤 昌史
2. 脳アミロイドおよびタウイメージングプローブの開発
と若手研究者の教育・・・・・・・・・・ 20
工藤 幸司
3. 胎児心電図の研究開発と若手研究者の教育・・・・・・・・・・ 34
木村 芳孝
4. 分子生物学を基礎とした人工感覚器の研究開発と教育・・・・・・・・ 38
富田 浩史
5. ヒト胚品質診断システムの開発と若手研究者の育成・・・・・・・・ 42
阿部 宏之
6. 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・・・・ 48
佐藤正明、永富良一、出江紳一、高橋明、
阿部高明、福島浩平、玉井信、

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・ 52

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・ 56

I . 総括研究報告書

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22年度 総括研究報告書

実学的医工学教育・研究拠点育成

主任研究者 里見 進 東北大学病院・病院長

研究要旨

本研究事業の目的は、医工学シーズをベッドサイドにもたらしするための研究推進と、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し努力の意識、すなわち「臨床研究までの障害を如何に克服するか」を教育することである。我が国は欧米に比し、各分野の先端技術を効果的に融合し迅速に臨床現場へもたらし体制の構築が大きく出遅れている。本申請事業を精力的に進める事により、この問題を解決するための基盤となる人材養成システムを構築する事が可能となる。本事業においては、初年度に「ハコ作り」を完了し、昨年度は若手研究者や企業参画研究者といった「ヒト作り」を完了させている。最終年度となる今年度は、本事業の集大成となる「モノ作り」へ向け、シーズ実用化の活動を活発化させてきた。その結果、3つのシーズを若手研究者が主体となる型で臨床試験および医師主導治験へ引き上げることに成功した。教育システムに関しては、実学的医工学教育を効果的に行うための斬新かつ実用的なプログラムの構築を行った。それにより、理工学系の背景をもつ社会人、研究者に対する医工連携教育を病院で行うためのプログラムの良き雛形を構築できた点は、本研究における最大の成果の一つである。大学病院との連絡、意思疎通も良好であり、今後の継続実施についても環境が整っている点が意義深いと思われる。こういった bench to bedside のアプローチは、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、本研究事業は我が国の医工学研究を推進していく次世代の有用な人材を育てる上での良き模範例になるとと思われる。

A. 研究目的

元来、我が国の生命科学・医学と工学技術各々は世界に冠たるものであり、欧米に比し大きく欠落しているものは、それらを効果的に融合し臨床現場へもたらすことを可能にする体制の構築と、そのための人材養成システムである。

本研究においては、医工学領域における工学研究者と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、医療技術及び機器開発に関連する問題解決のノウハウを教育するためのシステム構築を目的とする。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。本研究事業に参加している研究者等は、いずれも知財取得に裏打ちされた世界的に類のない診断・治療法の開発に取り組んでいる。さらにシーズ開発における“bench to bedside”の過程に存在する障害を自ら体験し、その克服に努力してきた経験を有する点が最大の

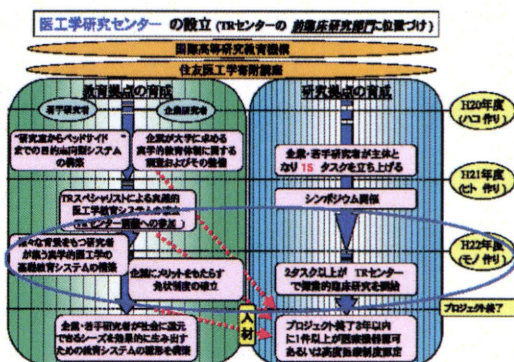
特色である。

初年度は、実学的医工学の教育研究拠点を築くためのシステム（ハコ作り）を各チームの実用的シーズ構築の実践と、アンケートによる統合・総括により推し進めた。その結果、若手工学研究者、企業研究者、専門医師などが主体となり今後探索臨床研究につながる可能性を有する15の有望な新規シーズを立ち上げるに至った。

昨年度は、この試験的なシステムを活用し、これらの有望なシーズを大きく発展させ探索臨床研究に結びつけるためのヒト作りを実施した。具体的には、医療技術及び機器開発を実用化へ導く実践を行う中で、医工学を志す学生または企業研究者に対して生命科学、医学、医療現場において役立つ医療機器開発に必要な知識と、患者を全人的に理解できる総合力の教育を実施した。そして、最終的にそれらの成果を公開シンポジウムという形で社会へフィードバックを行った。

最終年度である本年度は、これらの研究成果を橋渡し研究のシーズとして完成させ、「モノ作り」のシステムの雛形を構築するこ

とを目的としている（流れ図参照）。また、同時に医工学を志す若者、あるいは企業の若手研究者にシーズ育成のノウハウを伝授できる教育と研究の強固な連携体制の構築を目指していく。こういった斬新かつ実用的な教育プログラムの構築により、研究者自身が医療従事者とともに患者と直接交流することが可能となり、開発する医療機器の問題点を研究者自身が医療現場で知ることができるようになる。こういった bench to bedside のアプローチは、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、本研究事業は我が国の医工学研究を推進していく次世代の有用な人材を育てる上での良き雛形になると期待される。



B. 研究方法

(I) 構築した新規シーズの探索的臨床研究への引き上げ

これまでに本事業で得られた基盤技術をもとに、各シーズにおける知財の確保、試作のブラッシュアップ、動物実験などによる有効性・安全性の検証を完成させる。TR センターにおける探索的臨床研究へ引き上げるという最終目標を達成する。

(II) “研究室からベッドサイドまで“を可能とする目的志向型の医工学教育システムの構築

本年度は、平成 21 年度に施行した工学出身者の体験重視型病院実習に加え、工学側からのニーズをくみ上げ双方向性を持たせることにより、教育事業の発展的展開を図る。また、事業の重要性に鑑み、効率化と継続性を確保するためのシステム作りを行っていく。具体的には、基礎・臨床論文の読解、臨床研究の仕組みの理解、工学研究者サイドからの医療側へのニーズの吸い上げに重点を置き、革新的システムの構築を目指す。

C. 研究結果

(I) 構築した新規シーズの探索的臨床研究への引き上げ

初年度に立ち上げた15の新規医工融合シーズにおいて、それぞれ若手研究者および企業参画研究者に主体的に取り組む場を設定し、立案から検証、出口まで一連の流れを体感する機会を推進してきた。本年度は東北大学内に設置されているTRセンターとの関係を図り、臨床試験実施へ向けた試作のブラッシュアップや知財の確保、動物実験による有効性・安全性の検証を効果的に推進し、3つの新規シーズを探索臨床試験あるいは医師主導治験へ引き上げることに成功した。1つは胎児心電図の実用化を目指す医師主導治験であり、本研究により構築された実学的医工学拠点を足場とし、若手研究者が主体となる型で胎児心電図の全国研究会を設立し、医師主導治験の基礎を構築した。もう一つは膵臓全摘患者に対する自家膵島移植シーズであり、本研究において構築した医工融合に基づく膵島分離システムおよび移植膵島グラフトの生着促進プロトコルを臨床応用

することを目的とし、東北大学TRセンターのシーズとして新たに申請を行い、臨床探索試験を開始するに至った。実際、これまでに本研究の成果であるグラフト促進プロトコルを活用し、国内初となる自家膵島移植における良好なグラフト機能の創出に成功している。3つ目は、微小組織診断システムの不妊治療への応用であるが、これは本研究により構築された実学的医工学拠点を足場とし、東北地方の中心的アカデミアによるネットワークを形成し多施設臨床試験を実施する試みである。既に一部の施設では臨床試験が開始されている。このように、本研究最大の目的であった医工学シーズの実用化へ向けた臨床探索試験への引き上げに成功しており、実学的医工学を実現する一つの雛形を形成することができた。

(II) “研究室からベッドサイドまで”を可能とする目的志向型の医工学教育システムの構築

大学病院という貴重な現場経験を通し、まず医工学シーズ創出の必要性・有用性を体感する機会

を創出した。その上で、本年度はカリキュラムの洗練・濃縮化を実施し、理工学研究者を対象とした4日間からなる効果的病院実習プログラムを構築した。プログラムにおける第1日目は、感染管理、standard precaution、患者接遇、医療倫理などについて講義を実施した。第2日目は、放射線部、検査部、救急部、リハビリテーション室の見学を実施し、そこで働く職員から生の声を聴く機会を設定した。第3日目は、大学病院内にあるスキルズラボコミュニケーショントレーニング室において、参加者に実際縫合・鏡視下手術、超音波検査、血圧測定、心電図記録などの医療手技の研修を実施した。第4日目には、トランスレーショナルリサーチセンターにおいて、同センターの体制、役割、機能などについての講義と見学が実施された。実習の最後に質疑応答およびアンケートを実施し、更なるプログラム最適化への材料としたが、実際に体感することの重要性が改めて明らかとなり、また本プログラムへの参加者の満足度は極めて高いことが判明した。本プログラムはスキルズラボを備えた大学病院等高度先進医療機関で実施されること

を想定しており、さらなる普及を図る予定である。

D. 考察

我が国は欧米に比し、各分野の先端技術を効果的に融合し迅速に臨床現場へもたらす体制の構築が大きく出遅れている。本研究事業の目的は、社会に還元できる医工学シーズをベッドサイドにもたらすための研究推進と、そこに至る過程に存在する様々な障害を克服できる人材を養成することであり、我が国の弱点を克服するためのシステム構築の雛形になり得ると考えている。

本事業においては、これまでに「ハコ作り」と「ヒト作り」を完了しており、今年度は本事業の集大成となる「モノ作り」を中心に実施した。当初、少なくとも2つ以上のシーズを未来医工学治療開発センターにおける探索的臨床研究へ移行させることを目標としたが、実際3つの新規シーズを探索的臨床研究あるいは医師主導治験へ引き上げることができ、本事業の目的は十分達成できたと考えている。新規シーズを探索的臨床研究へ引き上げていく

過程において、若手研究者の育成を図った点も本事業における意義深い点であると考えている。早い段階からシーズの出口を想定し、そこへたどり着くための安全性・有効性試験を効率良く実施する事が極めて重要である事が本事業を通して改めて明らかになったといえよう。

教育システムに関しては、実学的医工学教育を効果的に行うための斬新かつ実用的なプログラムの構築に成功した。今後はさらに広く参加者を募集し、プログラムを継続するとともに、参加者から教育者を輩出する再生産の仕組みを整えることが肝要であると思われる。

E. 結論

実学的医工学研究拠点において、シーズの実用化を推進していくためには、治験やトランスレーショナルリサーチへの展開を早くから視野に入れ、知財の確保や有効性・安全性試験の効率化を進めていくことが肝要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Attenuation of cross-talk between the complement and coagulation cascades by C5a blockade improves early outcomes after intraportal islet transplantation

Tokodai K, Goto M, Inagaki A, Nakanishi W, Ogawa N, Satoh K, Kawagishi N, Sekiguchi S, Nilsson B, Okada N, Okada H, Satomi S
Transplantation 90
(12):1358-1365:2010

2. The impact of ischemic stress on the quality of isolated pancreatic islets

Goto M, Imura T, Inagaki A, Ogawa N, Yamaya H, Fujimori K, Kurokawa Y, Satomi S
Transplantation Proc. 42
(6):2040-2042:2010

3. 脳死および膵島分離操作が膵島の発現する炎症性メディエーターへ及ぼす影響

齋藤之彦、後藤昌史、真屋 梢、藤盛啓成、黒川良望、里見 進
移植:46 (4 & 5):2011

4. C5a阻害による補体系・凝固系のcross-talkの抑制を介した移植後早期膵島障害の制御

戸子台和哲、後藤昌史、稲垣明子、中西 渉、小川則彦、佐藤和重、川岸直樹、関口 悟、Bo Nilsson、岡田則子、岡田秀親、里見 進

移植:46 (4 & 5):2011

5. 吸入麻酔イソフルランが膵島移植
に及ぼす影響

山谷英之、後藤昌史、Feng Zhaoqiang、
猪村武弘、小林英司、里見 進
移植 *in press 2011*

2. 学会発表

(1) Masafumi Goto, Youhei
Yamagata, Kimiko Watanabe, Kazutaka
Murayama, Takehiro Imura, Akiko
Inagaki, Hideyuki Yamaya, Keisei
Fujimori, Yoshimochi Kurokawa,
Susumu Satomi

No Need of Tryptic-like Activity for
Successful Porcine Islet
Isolation

XXIII International Congress Of The
Transplantation Society,
Vancouver (Canada)、2010, Aug 15-19

(2) Youhei Yamagata, Masafumi
Goto, Shota Tsushima, Kazutaka
Murayama, Kimiko Watanabe, Susumu
Satomi

Development of a novel differential
functional assay for each
proteolytic enzyme in commercial
pancreatic islet isolation enzymes
XXIII International Congress Of The
Transplantation Society、

Vancouver (Canada)、2010, Aug 15-19

(3) Kazuaki Tokodai, Masafumi
Goto , Akiko Inagaki, Wataru
Nakanishi, Noriko Okada, Hidechika
Okada, Susumu Satomi

Interruption of a cross-talk
between the complement and
coagulation cascades improves early
outcomes after intraportal islet
transplantation

XXIII International Congress Of The
Transplantation Society,
Vancouver (Canada)、2010, Aug 15-19

(4) 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

現状における臨床グレードの膵島分
離用酵素剤の検証

第46回日本移植学会、京都、2010, Oct
20-22

(5) 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

安全で高性能な新規膵島分離用酵素
剤の開発

第46回日本移植学会、京都、2010, Oct
20-22

(6) 山谷英之、後藤昌史、Feng Qiang、猪村武弘、末田輝子、里見 進
イソフルランが膵島移植におけるグラフト生着へ及ぼす影響に関する検討
第46回日本移植学会、京都、2010, Oct 20-22

(7) 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、黒川良望、里見 進
膵島分離におけるTLA活性の意義に関する検討
第37回日本臓器保存生物医学会定期学術集会、新潟、2010, Nov 19-20

(8) 猪村武弘、後藤昌史、藤井和博、大和田哲男、黒川良望、里見 進
過冷却状態が膵組織保存へ及ぼす影響に関する検討
第37回日本臓器保存生物医学会定期学術集会、新潟、2010, Nov 19-20

(9) Feng Zhaoqiang, Masafumi Goto, Takehiro Imura, Akiko Inagaki, Hideyuki Yamaya, Yoshimochi Kurokawa, Junji Yodoi, Susumu Satomi
Impact of ischemic stress on the quality of isolated islets
第37回日本臓器保存生物医学会定期学術集会、新潟、2010, Nov 19-20

(10) 稲垣明子、後藤昌史、大橋一夫、里見 進
膵島を含有するシート作製方法の検討
第10回日本再生医療学会、東京、2011, March 1-2

(11) 後藤昌史、坂田直昭、山谷英之、元井冬彦、山口 賢、猪村武弘、稲垣明子、伊藤経夫、林 洋毅、石垣泰、片桐秀樹、長谷川 豊、澤田正二郎、廣田衛久、下瀬川 徹、関口 悟、藤盛啓成、江川新一、海野倫明、里見 進
膵動静脈奇形に起因する急性腹膜炎に対しグラフト保護プロトコールの導入により良好な結果を得た自家膵島移植症例の報告
第38回膵膵島移植研究会、奈良、2011, March 4-5

(12) Feng Zhaoqiang, Masafumi Goto, Takehiro Imura, Akiko Inagaki, Hideyuki Yamaya, Yoshimochi Kurokawa, Satoshi Sekiguchi, Keisei Fujimori, Junji Yodoi, Susumu Satomi
A Study on the Influence and Control of Ischemic Stress during Pancreas Preservation on Isolated Islets
第38回膵膵島移植研究会、奈良、2011, March 4-5

(13) 山谷英之、後藤昌史、Feng Qiang、猪村武弘、末田輝子、小林英司、関口 悟、藤盛啓成、里見 進
イソフルランが膵島移植に及ぼす影響
第 38 回膵膵島移植研究会、奈良、
2011, March 4-5

(14) 阿佐美健吾、後藤昌史、猪村武弘、稲垣明子、関口 悟、藤盛啓成、淀井淳司、里見 進
Thioredoxin-1 による移植後早期膵島障害の抑制
第 38 回膵膵島移植研究会、奈良、
2011, March 4-5

(15) 神保琢也、後藤昌史、猪村武弘、関口 悟、藤盛啓成、里見 進
インスリン及び中心静脈栄養による resting が膵島移植後のグラフト生着へ及ぼす影響
第 38 回膵膵島移植研究会、奈良、
2011, March 4-5

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告書

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22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 東北大学未来科学技術共同研究センター・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、移植時に強力な抗炎症作用を有する吸入麻酔剤を併用することによるグラフト生着促進効果について検証を行った。その結果、吸入麻酔薬の一種であるイソフルレンを膵島移植時に併用することにより、抗サイトカイン作用および門脈拡張作用によりグラフト生着が促進することが明らかとなった。また、これらの研究成果を実際に臨床応用し、急性腹膜炎下における自家膵島移植を成功させることができた。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）における研究テーマの一つである「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、一人の患者の治癒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いない。

そこで今回我々は、強力な抗炎症作用および移植部位となる門脈拡張

作用を有する吸入麻酔剤の一種であるイソフルレンに注目し、そのグラフ生着促進効果について検証を行った。

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) 実験群及びプロトコール

小動物モデルとして、薬剤誘導性糖尿病ラットへイソフルラン吸入 (ISO群)、および覚醒下 (AW群) に 4 IEQs/g の同系膵島移植を経門脈的に実施した (n=13)。大動物モデルとして、ブタ膵全摘経門脈的自家膵島移植 (n=6) を、イソフルラン吸入 (ISO群)、および覚醒下 (AW群) に施行した。

(II) 評価項目

術後、随時血糖値の変動、耐糖能の比較を実施し、さらに大動物においては血漿中サイトカイン、肝逸脱酵素、凝固活性マーカー (Thrombin-anti thrombin : TAT)

の解析を行った。麻酔剤のグラフト局在への影響の検証に、小動物モデルではIVIS Imagingを、大動物では門脈造影と免疫組織学的検討を実施した。

(倫理面への配慮)

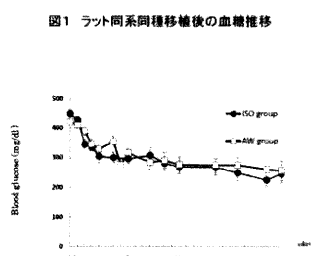
動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針 (S 63.3.24) に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮した。

C. 研究結果

(I) ラットモデルにおいてイソフルランが膵島生着へ及ぼす影響

移植後の血糖変動に差は認められなかった (14 日目の血糖値 ISO 群: 268.6 ± 22.4 mg/dl vs. AW 群: 276.2 ± 27.8 mg/dl、28 日目の血糖値 ISO 群: 246.3 ± 31.3 mg/dl vs. AW 群: 256.5 ± 32.0 mg/dl、図 1)。移植後 28 日目に施行した静脈内ブドウ糖負荷試験においても、両群間の耐糖能に差を認めなかった (AUC:

$29,780 \pm$



$1,049$ vs. $29,104 \pm 1,408$).

(II) ブタ膵島自家移植モデルにおいてイソフルランが膵島生着へ及ぼす影響

a. 移植ブタ膵島の質の評価

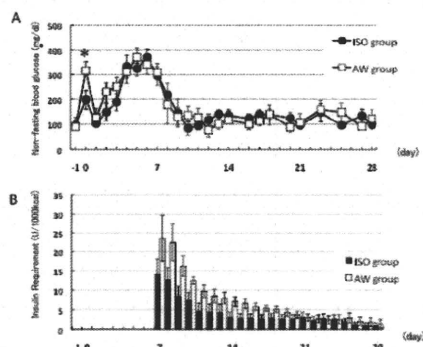
移植膵島の収量、培養後膵島の残存率、分離膵島の ADP/ATP 比、ブドウ糖刺激下における呼吸活性指数のいずれにおいても両群間に差を認めなかった。

b. 移植後観察期間中のインスリン必要量 [図 2]

観察期間中の血糖は、移植前の血糖を除いて (ISO 群: 198.5 ± 37.3 mg/dl、AW 群: 316.4 ± 19.9 mg/dl、 $p=0.027$)、差を認めなかった (図 2A)。7 日目より投与を開始したインスリンの必要量は、両群ともに漸減したが、移植後 14 日目のインスリン必要量はイソフルラン群において有意に低値を示した (ISO 群: 3.27 ± 0.45 U/1,000 kcal vs. AW 群: 7.04 ± 0.53 U/1,000 kcal、 $p=0.04$)。また、移植後 28 日目までのインスリン必要量の総計はイソフルラン群において有意に低値を示した (ISO 群: 94.8 ± 8.6 U / 1,000 kcal vs. AW 群: 157.8 ± 3.8 U / 1,000 kcal、 $p=0.007$)

(図 2B)。

図2 プタ自家移植後の血糖の推移と投与インスリン量



c. 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、イソフルラン群において改善傾向を認めしたが (AUC ISO 群 : $22,640 \pm 2,509$ vs. AW 群 : $28,928 \pm 3,256$, $p=0.15$ 、Kg 値 ISO 群 : -1.60 ± 0.23 vs. AW 群 : -1.21 ± 0.27 , $p=0.29$)、有意な差には至らなかった ($p=0.11$)。

d. 肝逸脱酵素

AW 群においては、AST および ALT 値が移植直後から上昇したが、ISO 群では移植前と同様のレベルを保っていた。また、ISO 群においては移植後 15、30、60、120 分における ALT 値が AW 群に比し有意に低値を示した (15 分値 $p=0.009$ 、30 分値 $p=0.09$ 、60 分値 $p=0.021$ 、120 分値 $p=0.043$)。

e. トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT)

凝固活性の指標である TAT は 15 分をピークに山型の推移を示したが、両群間に有意な差を認めなかった。

f. 炎症性メディエーターの測定

IL-6 は、ISO 群において移植後 60 分、120 分値が有意に低値を示した (60 分値 $p=0.02$ 、120 分値 $p=0.02$)。IL-1 β は、ISO 群においては移植後も移植前値とほぼ同等に維持されていたが、AW 群では経時的に漸増する傾向を示した。ISO 群における移植後 30 分値は、AW 群に比し有意に低値を示した ($p=0.04$)。TNF α は移植後 60 分までは両群において不変であったが、それ以後両群において継続的な上昇傾向を示した。HMGB1 は移植後 15 分にピークに達し、その後両群とも減少し、移植後 60 分ではほぼ移植前値に低下した。

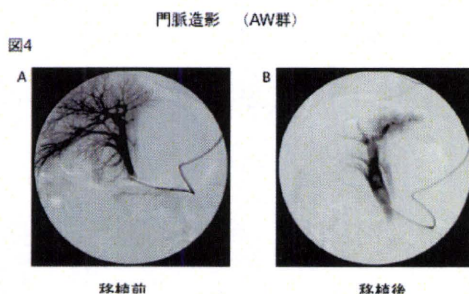
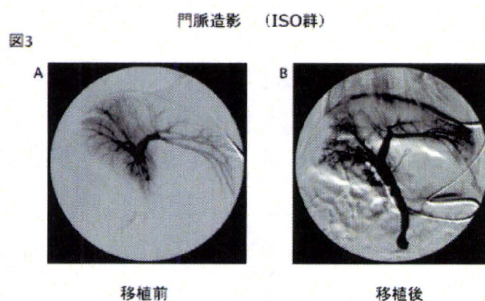
g. 免疫組織化学染色によるインスリン陽性細胞への炎症細胞の浸潤度のスコアリング、およびインスリン陽性細胞の肝単位面積当たりの総数と類洞内の比率

肝内のインスリン陽性細胞に対する細胞浸潤は、ISO 群にて有意に抑制されていた (ISO 群 : 0.495 ± 0.029)

(n=529)、AW 群 : 0.807 ± 0.041
 (n=274)、 $p < 0.0001$)。また、肝内のイン
 スリン陽性細胞数は ISO 群にて有
 意に多く (ISO 群 : 5.7 ± 0.3 個/
 cm^2 (n=98)、 2.4 ± 0.2 個/ cm^2 (n=96)、
 $p < 0.0001$)、肝内での膵島の位置は
 ISO 群にて有意に類洞に多く認めら
 れた (ISO 群 : $20.6 \pm 1.7\%$ (n=98)、
 AW 群 : $13.1 \pm 2.2\%$ (n=96)、 $p < 0.0001$)。

f. 門脈造影

門脈本管は、両群において移植後、
 著明な拡張像を呈していた。ISO 群
 では、各葉の末梢門脈域の欠損像に
 限局されていたのに対し (図 3 A、B)、
 AW 群では中枢性に、各葉への門脈分
 枝部より欠損が確認された (図 4 A、
 B)。



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、臨床膵
 島移植に類似した無麻酔下での膵島
 移植モデルを作成することにより、
 イソフルラン吸入が大動物において
 グラフト生着を促進することが判明
 した。イソフルランの抗炎症作用、
 門脈拡張作用が門脈内移植グラフト
 に与える影響に関しては、膵島移植、
 また肝細胞移植においても過去に報
 告は一切見受けられない。動物モデ
 ルの作製の困難さと、麻酔が膵島移
 植の結果に影響を及ぼすという発想
 の欠如がその主因と推察される。

本研究成果を臨床応用していく第
 一段階は、自家膵島移植である。ヒ
 ト自家膵島移植においては、膵切除
 及び移植用門脈カテーテル挿入時に
 既に全身麻酔が施行されているため、
 膵島分離を可及的に短時間で終了す
 ることにより、手術中に移植を引き
 続き麻酔下で行う事が可能である。
 我々は、本研究成果を踏まえ、臨床
 研究の申請を行った上で、実際の臨
 床自家膵島移植において本法を導入

し良好な成績を得ることに成功している（第 38 回日本膵膵島移植研究会にて報告済み、2011 年国際膵膵島移植学会で報告予定）。第二段階として同種膵膵島移植が考えられるが、臨床同種膵膵島移植は、通常血管造影室にて覚醒下に経皮経肝的に実施される。そのため、研究成果の内容を十分に理解し、自発的にイソフルランの使用を求める患者に対してだけ、呼吸状態のモニターをしながら慎重に実施する事になる。吸入麻酔剤の安全性は確立しているとはいえ、全くリスクを伴わないわけではないため、第三段階としてニトログリセリンなどの血管拡張薬によるイソフルランの代用が考えられるが、それには更なる検証が必要である。

E. 結論

イソフルランが有する強力な抗炎症作用および門脈拡張作用が、相乗的に移植膵膵島の生着を促進する事が判明した。したがって、イソフルランと IBMIR 制御のための抗凝固剤の組み合わせは、膵膵島移植の成績向上へ向けた簡便かつ有望なアプローチである事が推察される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Quantification of the islet product: Presentation of a standardized current Good Manufacturing Practices compliant system with minimal variability
Friberg A, Brandhorst H, Buchwald P, Goto M, Ricordi C, Brandhorst D, Korsgren O

Transplantation 91:677-683:2011

2. Attenuation of cross-talk between the complement and coagulation cascades by C5a blockade improves early outcomes after intraportal islet transplantation

Tokodai K, Goto M, Inagaki A, Nakanishi W, Ogawa N, Satoh K, Kawagishi N, Sekiguchi S, Nilsson B, Okada N, Okada H, Satomi S

Transplantation 90

(12):1358-1365:2010

3. The impact of ischemic stress on the quality of isolated pancreatic islets

Goto M, Imura T, Inagaki A, Ogawa N, Yamaya H, Fujimori K, Kurokawa Y, Satomi S

Transplantation Proc. 42

(6):2040-2042:2010

4. 脳死および膵膵島分離操作が膵膵島の発現する炎症性メディエーターへ及

ぼす影響

齋藤之彦、後藤昌史、真屋 梢、藤
盛啓成、黒川良望、里見 進
移植:46 (4 & 5):2011

5. 膵島移植の現状と課題

後藤昌史

総合臨床:60(5):673-677:2011

6. C5a阻害による補体系・凝固系の cross-talkの抑制を介した移植後早 期膵島障害の制御

戸子台和哲、後藤昌史、稲垣明子、
中西 渉、小川則彦、佐藤和重、川
岸直樹、関口 悟、Bo Nilsson、岡
田則子、岡田秀親、里見 進
移植:46 (4 & 5):2011

7. 膵島移植の現状

後藤昌史

臨床医のための循環器診
療:14:30-33:2011

8. 吸入麻酔イソフルランが膵島移植 に及ぼす影響

山谷英之、後藤昌史、Feng Zhaoqiang、
猪村武弘、小林英司、里見 進
移植 *in press 2011*

9. MRIを用いた移植膵島の生着評価 法

坂田直昭、後藤昌史、江川新一、海
野倫明
膵臓:26(2):190-196:2011

2. 学会発表

(1) Masafumi Goto, Youhei
Yamagata, Kimiko Watanabe,

Kazutaka Murayama, Takehiro Imura,
Akiko Inagaki, Hideyuki Yamaya,
Keisei Fujimori, Yoshimochi
Kurokawa, Susumu Satomi
No Need of Tryptic-like Activity
for Successful Porcine Islet
Isolation

XXIII International Congress Of
The Transplantation Society,
Vancouver (Canada), 2010, Aug 15-19

(2) Youhei Yamagata, Masafumi
Goto, Shota Tsushima, Kazutaka
Murayama, Kimiko Watanabe, Susumu
Satomi

Development of a novel
differential functional assay for
each proteolytic enzyme in
commercial pancreatic islet
isolation enzymes

XXIII International Congress Of
The Transplantation Society,
Vancouver (Canada), 2010, Aug 15-19

(3) Kazuaki Tokodai, Masafumi
Goto, Akiko Inagaki, Wataru
Nakanishi, Noriko Okada,
Hidechika Okada, Susumu Satomi
Interruption of a cross-talk
between the complement and
coagulation cascades improves
early outcomes after intraportal