

20101200JB

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 20 年度～平成 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 里見 進

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総合（総括）研究報告

- 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. 総合（分担）研究報告

1. 細胞工学研究の基盤及び若手研究者の教育・・・・・・・・・・ 13
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・・・・・・・・・・ 27
工藤 幸司
3. 胎児心電図の研究開発と若手研究者の教育・・・・・・・・・・ 49
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・・・・・・・・ 55
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・・・・・・・・ 61
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・・・・ 71
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・・・・・・・・・・ 73

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・ 79

I. 総合（総括）研究報告

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 20 年度～平成 22 年度 総合（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すための研究推進と、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す努力の意識、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す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。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思われる。

A.研究目的

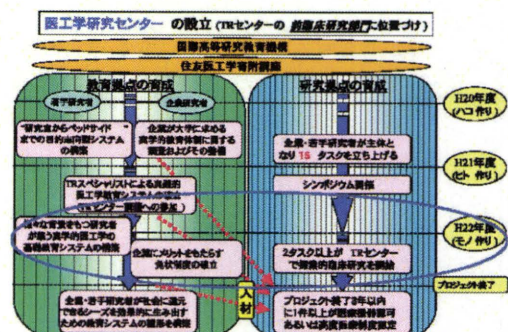
本研究においては、医工学領域における工学研究者と医療従事者との共同研究を推進すると共に、今後の医工学研究を担っていく企業を含めた若手研究者に、医療技術及び機器開発に関連する問題解決のノウハウを教育するためのシステム構築を目的とする。それによりシーズを臨床現場や市場に提供し得る医工学研究者の育成が可能となり、ひいては現場のニーズに直結した研究シーズの創出が期待できる。本研究事業に参加している研究者等は、いずれも知財取得に裏打ちされた世界的に類のない診断・治療法の開発に取り組んでいる。さらにシーズ開発における“bench to bedside”の過程に存在する障害を自ら体験し、その克服に努力してきた経験を有する点が最大の特色である。

初年度は、まず2007年度に終了した科学技術拠点育成「TUBERO」を継承する型で、教育と臨床の中間に位置する“医工学研究シーズの開発”をミッションとする「医工学研究センター」の設立（ハコ作り）を目標とした。また、医工学研究センター設立の後には、センター内にて企業・若手研究者が主体となり、平成21年度までに社会への還元という出口を見据えた革新的医工学融合シーズを新たに15個創出することを目指していく。さらに、“研究室からベッドサイドまで”を可能とするため、企業研究者を含めた医工学研究者が医療現場に立ち入るための斬新かつ実用的な目的指向型教育システムの構築もあわせて行っていく。

次年度の目標は、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”である。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を教育していく。また、前年度構築した研究開発教育システムの更なる洗練を行い、医工学分野の「インターン」教育システムの完成を目指していく。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現場へフィードバックしていく予定である。

最終年度は、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など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)「医工学研究センター」の設立

東北大学におけるこれまでの医工学研究に関する実績を基盤に、平成20年度に探索臨床の場として「未来医工学治療開発センター(TRセンター)」が開設された。本申請における実学的医工学研究センターは、TRセンターにおける前臨床研究部門を担う位置づけであり、大学や企業に所属する若手研究者に対する医工学教育を行うために医療従事者との有機的な連携・指導システムを構築する事を目的としている。

(II) 社会への還元という出口を見据えた15の革新的医工学融合シーズの創出

医工学研究センターの研究者は、H21年度終了までに実学的医工学の実現を目指す15の新規シーズを立ち上げ推進するとともに、医工学を志す学生または企業の研究者を受け入れ、医療機器開発を中心としたシーズ育成のノウハウを伝授する。本申請研究を通し、倫理委員会の承認による迅速な臨床研究の開始、あるいは企業との産学連携による治験開始を目指していく。

(III) 企業が大学に求める実学的教育体制に関する調査

未来医工学治療開発センターと共同で、企業が大学に求める実学的教育体制に関しアンケート調査を施行した。

(IV) “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

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を教育する。また、前年度構築した研究開発教育システムの更なる洗練を行い、医工学分野の「インタ

ーン」教育システムを構築する。教育体制の整備において、大学病院における実際のベッドサイド研究を可能とするための前室の確保、患者へのマナー教育、清潔操作や感染対策といったこれまでにない斬新かつ実用的なカリキュラムの整備を新たな追加目標として設定する。最終年度には、二年目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。

(V) シーズ開発若手研究者の育成

新たに提案された各シーズを、東北大学に設置されたトランスレーショナルリサーチセンターである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引き上げることを目的とし、一次試作以上の完成と動物実験などによる有効性・安全性の検証まで主体的に行なえるようにシーズ開発若手研究者の育成を行う。

(VI) 実学的医工学センターシンポジウムの開催

得られた研究成果に関し、本申請事業にて開催を予定している実学的医工学センターシンポジウムの際にて公表し、開発システムのアピールを行うと同時に、協議を深めシステムの一層の効率化の足掛かりとする。

(VII) 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。

C. 研究結果

(I) 「医工学研究センター」の設立

実学的医工学を実践する研究・教育の拠点として、東北大学未来医工学治療開発センターの前臨床部門という型で「医工学研究センター」を開設した。これにより、実学的医工学を推進していくための人材育成、研究、橋渡しの有機的連携が構築された。

(II) 社会への還元という出口を見据えた15の革新的医工学融合シーズの創出

本年度は、出口を見据えた15の医工学融合シーズを新たに立ち上げた。これらのシーズ研究には、立案から実用まで医工学を志す若者、企業の若手研究者が主体的に加わる体制を構築しており、教育と研究の連携体制を樹立することができた。

(III) 企業が大学に求める実学的教育体制に関する調査

企業へのアンケート調査の結果、企業が大学に求める実学的教育体制として以下のような項目が浮上した。

- (1) 大学を活用した医療分野のR&D推進に対する期待値は総じて高いことが確認された
- (2) 企業側が求めるニーズは、事業領域の検討から事業化に至るまで幅広く存在している
- (3) 大学側はこれまで企業のニーズに応えられておらず、これらを改善することが医工学研究センターの差別化となる
- (4) 大学における実学的教育体制構築への試みの認知度は高くないため、積極的な提供価値訴求が必要である。また同時に、

硬直的な大学の対応、的外れな権益に関する言動といった企業への過去の負のイメージの払拭も不可欠である。

(IV) “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

初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。

次年度は、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。参加者の感想アンケートより、実際に体感することの重要性が改めて明らかとなった。実学的医工学教育を効果的に行うためのシステムとして、下図の様に一週単位で内科臨床・外科臨床・予防医学・障害医学各分野をローテートするカリキュラムを構築し実施した。

カリキュラムの設定により、以下の項目を効率よく習得することが可能となり、参加者からも好評であった。

- ①医療安全・接遇・医療倫理の学習
- ②臨床現場の体験
- ③医学研究分野の体験
- ④基礎・臨床論文の読解
- ⑤臨床研究の仕組みの理解

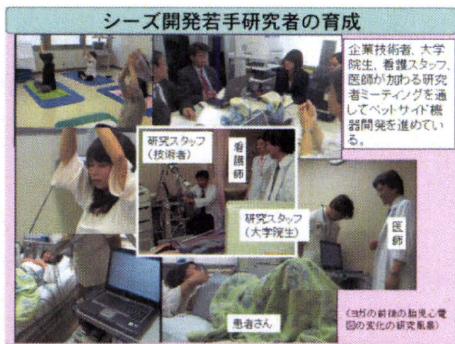
最終年度は、大学病院という貴重な現場経験を通し、医工学シーズ創出の必要性・有用性を体感する機会を創出した。これまでの実習経験をもとにカリキュラムの洗練・濃縮化を実施し、理工学研究者を対象とした4日間からなる効果的病院実習プログラムを構築した。プログラムにおける第1日目は、感染管理、standard precaution、患者接遇、医療倫理などについて講義を実施した。第2日目は、放射線部、検査部、救急部、リハビリテーション室の見学を実施し、そこで働く職員から生の声を聴く機

	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、担当教官と課題論文の検定 ISTU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)	ISTUによる自習 知的財産	ISTUによる自習 臨床研究と規制	ISTUによる自習 未題	課題発表 討論 出江、阿部、福島、永富 修了証授与

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。

(V) シーズ開発若手研究者の育成

初年度に立ち上げた15の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(下図)、立案から検証、出口まで一連の流れを体感する機会を構築した。これにより教育と研究の連携体制を樹立することができ、実学的医工学を実現していく一つの雛形を形成することができた。



(VI) 実学的医工学センターシンポジウムの開催

本事業二年目にあたる2010年3月24日、実学的医工学センターシンポジウムを開催した。本研究にて構築したシステムの報告を行い、出口を見据えた目的志向型の医工融合の重要性をアピールした。シンポジウムにおいては、特に参加する若手研究者へ出口を見据えた

シーズ構築を実感してもらうことを目的に、厚生労働省医政局の担当官や既に多くの医工学シーズを実用化させている外部の研究者にも報告を頂き、有意義な協議の場を設定することができた。

(VII) 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、微小组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。

D. 考察

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しするための研究推進と、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る。東北大学では、臨床への橋渡し研究の場として「未来医工学治療開発センター」がすでに設置されている。本申請事業における本年度の目標の一つである「医工学研究センター」を、2007年度に終了した科学技術拠点育成(TUBERO)の後継組織として開設した。「医工学研究センター」の役割は、教育と臨床の中間に位置する「医工学研究シーズの開発」である。医工学研究センターの開設によって、人材育成、研究、橋渡しの有機的連携が構築され、実学的医工学を実践する研究・教育の拠点が整備された。これにより、初年度の目標である「ハコ作り」は完了した。

本事業二年目には、新たに15の有望な医工学融合シーズを立ち上げ、そのシーズ研究に医工学を志す若者、企業の若手研究者が加わり、教育と研究の連携体制を確立することができた。最終年度にはこれらシーズのうち少なくとも2つ以上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、さらに本申請事業終了後3年以内に1件以上が医療機器認定あるいは高度医療制度認定を取得す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。

教育システムに関しては、初年度に企業研究者を含めた医工学研究者が医療現場に立ち入るための斬新かつ実用的なプログラムの試験的原案を作成した。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。しかし診療の現場で臨床医から直接的かつ包括的な教育を受けられるシステムは他に類をみない。その点で本プログラムには大きな意義があるといえる。その後、プログラムの至適化を押し進め、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考えている。

E. 結論

(I) 医工学研究センターの開設によって、人材育成、研究、橋渡しの有機的連携が構築され、実学的医工学を実践する研究・教育の拠点が整備された。

(II) 実学的医工学を実践していくためには企業との連携が不可欠であり、そのためには企業目線での高い提案力・多様なニーズに対するフレキシブルな個別対応・一元化された窓口体制・臨床研究や治験における審査面での高い対応力などが求められていることが判明した。

(III) 実学的医工学研究拠点において、若手研究者や企業参画者といった「ヒト作り」を行っていく上では、“目的志向型のチーム構築”、および“シーズの出口を如何に認識させるか”がキーワードであり、何より実際の診療現場を体感させることこそが最も肝要であると思われた。

(IV) 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考えられた。

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
6. 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 : 19(6):775-782:2010
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Dissecting the instant blood-mediated inflammatory reaction in islet xenotransplantation.
Goto M, Tjernberg J, Dufrane D, Elgue G, Brandhorst D, Ekdahl KN, Brandhorst H, Wennberg L, Kurokawa Y, Satomi S, Lambris JD, Gianello P, Korsgren O, Nilsson B
Xenotransplantation 15(4):225-234:2008
13. Optimization of a Prominent Oxygen-Permeable Device for Pancreatic Islets
Goto M, Yoshikawa Y, Matsuo K, Shirasu A, Ogawa N, Takahashi H, Saitoh Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Tamai M, Satomi S
Transplantation Proc. 40(2):411-412:2008
14. Influence of a current style of culture on the quality of isolated pancreatic islets
Takahashi H, Goto M, Ogawa N, Saitoh Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Doi H, Satomi S

2. 学会発表

(国際学会)

(1) No Need of Tryptic-like Activity for Successful Porcine Islet Isolation
Masafumi Goto, Youhei Yamagata, Kimiko Watanabe, Kazutaka Murayama, Takehiro Imura, Akiko Inagaki, Hideyuki Yamaya, Keisei Fujimori, Yoshimochi Kurokawa, Susumu Satomi

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

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

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

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

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

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

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

(4) 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

(5) 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

(6) A NOVEL PREDICTIVE METHOD FOR ASSESSING THE QUALITY OF ISOLATED PANCREATIC ISLETS USING A SCANNING ELECTROCHEMICAL MICROSCOPY

Masafumi Goto, Hiroyuki Abe, Takahiro Ito-Sasaki, Megumi Goto, Akiko Inagaki, Norihiko Ogawa, Keisei Fujimori, Yoshimochi Kurokawa, Tomokazu Matsue, Susumu Satomi

XXII International Congress Of The Transplantation Society, 2008 Aug 10-14 Sydney

(7) THE INFLUENCE OF BRAIN DEATH ON TISSUE FACTOR EXPRESSION IN THE PANCREATIC TISSUES AND ISOLATED ISLETS IN RATS

Yukihiko Saito, Masafumi Goto, Kozue Maya, Norihiko Ogawa, Keisei Fujimori, Yoshimochi Kurokawa, and Susumu Satomi

XXII International Congress Of The Transplantation Society, 2008 Aug 10-14 Sydney

(8) C5A INHIBITORY PEPTIDE COMBINED WITH GABEXATE MESILATE IS A CLINICALLY AVAILABLE CANDIDATE FOR PREVENTING THE INSTANT BLOOD-MEDIATED INFLAMMATORY REACTION

Kazuaki Tokodai, Masafumi Goto, Takehiro Imura, Norihiko Ogawa, Keisei Fujimori, Yoshimochi Kurokawa, Hidechika Okada, and Susumu Satomi

XXII International Congress Of The Transplantation Society, 2008 Aug 10-14 Sydney

(9) C5a inhibitory peptide AcPepA is a clinically available candidate for preventing rapid loss of intraportally transplanted islets

Kazuaki Tokodai, Masafumi Goto, Takehiro Imura, Yoshimochi Kurokawa, Noriko Okada, Hidechika Okada, Susumu Satomi

XXII International Complement Workshop, 2008 Sep 28-Oct 2 Basel (Switzerland)

(国内学会)

(1) 現状における臨床グレードの膵島分離用酵素剤の検証

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46回日本移植学会、京都、2010, Oct 20-22

(2) 安全で高性能な新規膵島分離用酵素剤の開発

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46回日本移植学会、京都、2010, Oct 20-22

(3) 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

山谷英之、後藤昌史、Feng Qiang、猪村武弘、末田輝子、里見 進

第46回日本移植学会、京都、2010, Oct 20-22

(4) 膵島分離におけるTLA活性の意義に関する検討

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、黒川良望、里見 進

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

(5) 過冷却状態が膵組織保存へ及ぼす影響

に関する検討

猪村武弘、後藤昌史、藤井和博、大和田哲男、黒川良望、里見 進

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

(6) Impact of ischemic stress on the quality of isolated islets

Feng Zhaoqiang, Masafumi Goto, Takehiro Imura, Akiko Inagaki, Hideyuki Yamaya, Yoshimochi Kurokawa, Junji Yodoi, Susumu Satomi

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

(7) 膵島を含有するシート作製方法の検討
稲垣明子、後藤昌史、大橋一夫、里見 進

第10回日本再生医療学会、東京、2011, March 1-2

(8) 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
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

第38回膵膵島移植研究会、奈良、2011, March 4-5

(9) A Study on the Influence and Control of Ischemic Stress during Pancreas Preservation on Isolated Islets

Feng Zhaoqiang, Masafumi Goto, Takehiro Imura, Akiko Inagaki, Hideyuki Yamaya, Yoshimochi Kurokawa, Satoshi Sekiguchi, Keisei Fujimori, Junji Yodoi, Susumu Satomi

第38回膵膵島移植研究会、奈良、2011, March 4-5

(10) 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 Qiang、猪村武弘、末田輝子、小林英司、関口 悟、藤盛啓成、里見 進

第 38 回膵膵島移植研究会、奈良、2011, March 4-5

(11) Thioredoxin-1 による移植後早期膵島障害の抑制

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
第 38 回膵膵島移植研究会、奈良、2011, March 4-5

(12) 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

神保琢也、後藤昌史、猪村武弘、関口 悟、藤盛啓成、里見 進
第 38 回膵膵島移植研究会、奈良、2011, March 4-5

(13) 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

(14) 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

(15) 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

(16) 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

(17) 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

(18) 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

(19) 移植後早期膵島障害の抑制を目的とした新規プロトコー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

(20) 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

(21) 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

(22) 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制御

戸子台和哲、後藤昌史、猪村武弘、黒川良望、岡田則子、岡田秀親、里見 進
第 43 回補体シンポジウム・2008 7 月 10-12 日 札幌

(23) 有用な膵島評価法である呼吸活性計測法の実際

後藤昌史、阿部宏之、伊藤-佐々木隆広、後藤

めぐみ、稲垣明子、小川則彦、山谷英之、高橋英幸、齋藤之彦、戸子台和哲、Feng Qiang、関口 悟、藤盛啓成、黒川良望、里見 進
第 44 回日本移植学会・2008 9 月 19-21 日 大阪

(24) 東北大学における膵島移植の取り組み
後藤昌史、檜尾好徳、小川則彦、山谷英之、高橋英幸、齋藤之彦、戸子台和哲、関口 悟、石原寿光、藤盛啓成、黒川良望、岡 芳知、里見 進
第 44 回日本移植学会・2008 9 月 19-21 日 大阪

(25) 補体障害ペプチド導入による移植後早期膵島障害の制御
戸子台和哲、後藤昌史、猪村武弘、小川則彦、藤盛啓成、黒川良望、岡田則子、岡田秀親、里見 進
第 44 回日本移植学会・2008 9 月 19-21 日 大阪

(26) 脳死状態が膵島の Tissue Factor 発現へ及ぼす影響に関する検討
齋藤之彦、後藤昌史、真屋 梢、小川則彦、藤盛啓成、黒川良望、里見 進
第 44 回日本移植学会・2008 9 月 19-21 日 大阪

(27) 脳死状態が膵島の炎症性メディエーター発現へ及ぼす影響
齋藤之彦、後藤昌史、真屋 梢、小川則彦、藤盛啓成、黒川良望、里見 進
第 35 回日本臓器保存生物医学会定期学術集会・2008 11 月 22-23 日 東京

(28) 今後の膵島移植発展への試み
後藤昌史、小川則彦、山谷英之、齋藤之彦、戸子台和哲、阿佐美健吾、神保琢也、Feng Qiang、関口 悟、藤盛啓成、黒川良望、里見 進
第 36 回膵膵島移植研究会・2009 2 月 27-28 日 福岡
シンポジウム講演

(29) 長期保存を要する心停止ドナーからの膵島分離への対策

後藤昌史、猪村武弘、稲垣明子、守屋俊浩、中川 栄、山谷英之、藤盛啓成、黒川良望、里見 進
第 36 回膵膵島移植研究会・2009 2 月 27-28 日 福岡

(30) 凝固・補体系の制御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 36 回膵膵島移植研究会・2009 2 月 27-28 日 福岡

(31) 膵島移植の現状と今後の展望
後藤昌史、里見 進
第 8 回日本再生医療学会・2009 3 月 5-6 日 東京
シンポジウム依頼講演

(32) 異種膵島移植実現へ向けたブタ膵島の大量安定供給と品質評価システムの構築
後藤昌史、阿部宏之、伊藤-佐々木隆広、稲垣明子、小川則彦、関口 悟、藤盛啓成、黒川良望、末永智一、里見 進
第 12 回日本異種移植研究会・2009 3 月 7 日 鹿児島
ワークショップ講演

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

1 件国際特許出願済み

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 総合（分担）研究報告

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 20 年度～平成 22 年度 総合（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。初年度は、企業および細胞工学を志す若手研究者と共に、まず細胞の質の向上をもたらす革新的培養・移植デバイスの構築に取り組んだ。酸素透過性に優れ、膵島の凝集を起こしにくい至適材質を導入した新規開発デバイスは、良好な膵島機能を保持し、またアポトーシスに陥る膵島の割合を減弱させる事が判明した。さらに本研究においては、精度の高い膵島機能評価法の構築にも着手し、医工連携を積極的に導入し、膵島自身の呼吸によって生じる還元電位を波形として具現化する呼吸活性測定システムの確立に成功した。このシステムはこれまでのバイアビリティー評価法とは根本的に異なり、非侵襲的であるため、膵島そのもののバイアビリティーを経時的に観察することが初めて可能となった。昨年度は、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。そして最終年度である本年度は、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。

A. 研究目的

実学的医工学教育・研究拠点育成における分担研究者後藤昌史の担当は「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。

初年度は、企業および細胞工学を志す若手研究者と共に、まず細胞の質の向上をもたらす革新的培養・移植デバイスの構築に取り組んだ。膵島細胞移植領域において、これまで専用の培養・移植デバイスが存在せず、安全・衛生・医学的観点からその確立が求められてきた経緯がある。我々はこれまでに、世界に先がけ膵島培養において培養バッグが有用であることを報告してきた（*Transplantation* 78:1367:2004 Goto M.）。本開発研究においては、それをさらに推進し、企業と有機的連携を構築することにより、酸素透過性に優れ膵島の凝集を起こしにくい新規至適材質をスクリーニングし、デバイスの要とした。また、開発デバイスは汎用性をもたせることにより広く細胞療法全般に使用することが可能であり、実学的医工学を推進していく上で相応しい研究テーマであると考えた。こういった新規開発デバイスの有用性を検証するためには、精度の高い膵島機能評価法を構築することが必須である。これまで信頼に足る膵島機能評価法はどこにも存在せず、このこと自体、膵島細胞移植領域における大きな世界的課題となっている。そのため分担者等は、本研究において我々がこれまでに独自に考案した新規膵島評価システムの探索的臨床研究へ向けた前臨床研究にも着手した。

昨年度は、膵島移植の成績向上の大きな妨げとなっている早期膵島グラフト障害 instant blood-mediated inflammatory reaction (IBMIR) の制御を目的とし、補体阻害ペプチド剤の有効性について検証を実施し

た。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ールを作成し、その有効性について検討を行った。

そして最終年度である H22 年度は、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、そのグラフト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に留意した。

B. 研究方法

(I)-1. 細胞の質の向上をもたらす革新的培養・移植デバイスの構築に関する研究

臨床に準じ、温阻血を30分被ったブタより膵島分離実験 (n=20) を行い、(I)従来法である培養フラスコ (II)市販血小板用培養バッグ (III)ニプロ(株)と共同開発した新規開発デバイスの三群に分け膵島を約24時間、37度5% CO2下に培養した。培養後膵島の残存率、機能テスト (*in vitro*糖負荷試験)、バイアビリティテスト (ADP/ATP assay) を評価し、各デバイスの比較検討を行った。本研究を通し、企業および大学にて細胞工学を志す若手研究員が立案から評価に至るまで主体的に取り組む体制の構築にも取り組んだ。

(I)-2. 非侵襲性呼吸計測技術を基盤とした東北大式膵島評価システムの前臨床研究

分離されたラット膵島にheat shockを0、40、50、60、80秒加えた(各群n=6)。膵島呼吸測定法、膵島呼吸活性の糖負荷による変動を計測する糖負荷膵島呼吸活性法、糖負荷膵島機能試験、ADP/ATP ratio、Insulin/DNA、Tripan

Blue testと分離膵島による同種同系糖尿病ラットの移植効果の相関について検討を行った。

(II)-1. 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ついてはFACSscan及びCellQuest software (BD Biosciences, U.S.A)にて解析した。

(II)-2. 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2.5IEQs/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)。

(II)-3. 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。

(III)-1. 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。

(III)-2. 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(S63.3.24)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)-1. 細胞の質の向上をもたらす革新的培養・移植デバイスの構築に関する研究

膵島残存率は(I) 21.9 ± 4.7 、(II) 19.8 ± 7.8 、(III) $37.4 \pm 6.4\%$ であり、新規開発デバイスにてより多くの膵島が保たれる事が判明した。*In vitro*糖負荷試験においては、新規開発デバイスにて培養された膵島のstimulation indexが有意に高値を示した($p=0.04$)。バイアビリティーテストにおいても、新規開発デバイスにて培養された膵島のADP/ATP ratioはフラスコに比べ有意に低値

を示し、アポトーシスに陥る膵島の割合を減弱させる事が判明した（新規開発デバイス： 0.06 ± 0.02 vs フラスコ： 0.14 ± 0.03 、 $p=0.04$ ）。

(I)-2. 非侵襲性呼吸計測技術を基盤とした東北大学式膵島評価システムの前臨床研究

糖負荷膵島呼吸活性、呼吸活性基礎値、ADP/ATP assay、糖負荷試験と移植効果との間に有意な相関を認めた（ $\rho = 0.80, 0.71, -0.66, 0.53$ ）。Insulin/DNA 及び Tripan Blue test は移植効果との間に相関を認めなかった（ $\rho = -0.47, 0.23$ ）。糖負荷膵島呼吸活性法においては、呼吸測定法と糖負荷試験を組み合わせる手法と同等である 91%の的中率が得られた。

(II)-1. 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： $7.91 \pm 2.83\%$ 、C5L2 発現細胞の割合： 2.45 ± 1.34 ）（図 1）。

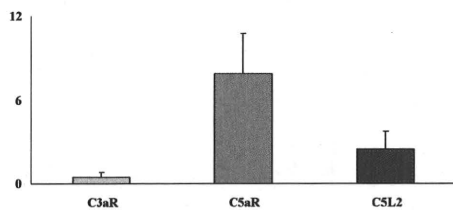


図1

(II)-2. 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% $p<0.05$ ）（図 2）。

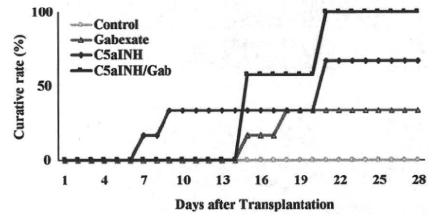


図 2

b. 経静脈的ブドウ糖負荷試験 [図 3]

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 $20,672 \pm 1,189$ $p<0.0005$ ）。

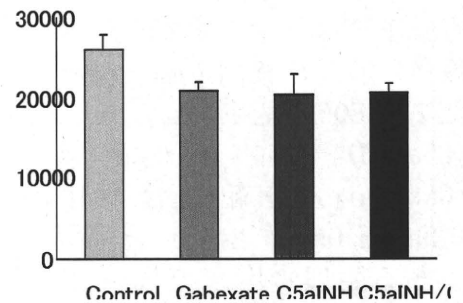


図 3

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 $p=0.07$ ）（図 4）。

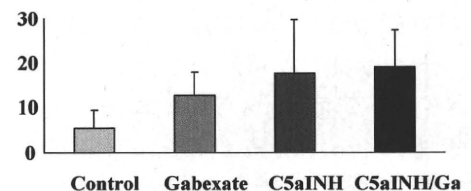


図 4

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)。

(II)-3. 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(図5)。

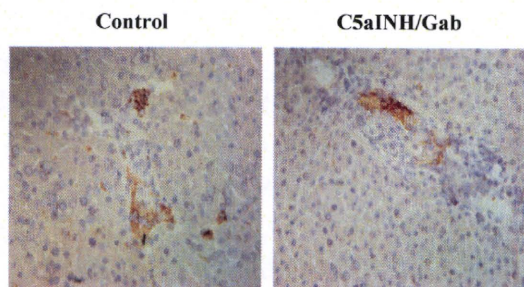
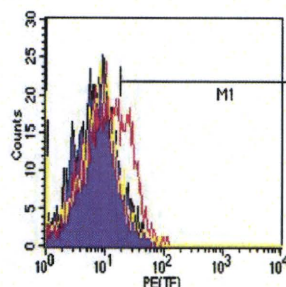


図5

(II)-4. 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(図6)。

図6



(III)-1. 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±1,049 vs. 29,104±1,408)。

(III)-2. 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。

図1 ラット同系同種移植後の血糖推移

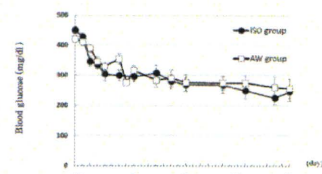


図7

b. 移植後観察期間中のインスリン必要量

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8A)。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8B)。