



化については古くは戦時中、労働の現場については1950年代頃まで遡って話を聞くことができるが、今ではこれらの時代の語りは貴重なものになっている。三池炭鉱についての語りの中心は、炭鉱に活気があった時代から縮小期へ、炭鉱で働いていた当事者からその子ども世代へと移行しつつある。

また証言の記録化にあたって、記憶の保存と継承をめぐる「公共性」の問題にも直面している。三池炭鉱をめぐる記憶は複雑である。三池労組と三池新労組という三池争議を境とした分裂。囚人労働、徴用・強制労働、炭じん爆発事故等の「負の記憶」。与論島出身者等のマイノリティの問題。鉱員社宅・職員社宅・それ以外の住居という経験・待遇の差異、等々。また、三池炭鉱の関連施設が国の重要文化財として位置づけられ、さらには世界文化遺産に認定されるなかで、その視線もローカル・ナショナル・グローバルと多層化している。こうした複雑な状況・せめぎあいのなかで、「三池炭鉱のどの記憶を保存・継承するのか、その意思決定はどのような場であるのか」という公共性の問題が出てきている。

### 【おわりに】

本プロジェクトの今後の課題として、三池炭鉱の記憶の保存と並行して、上記の複雑性を含み込んだ三池炭鉱の記憶の保存・継承のあり方そのものについて考える公共の場をつくっていくことがあげられる。このような取組において、大学は学術面だけではなく、中立的な立場から地域内外の多様な主体を繋ぎ合わせるという実践面でも果たすことのできる役割は大きいと思われる。





し、新たな移植法の開発に取り組んだ。

## 成果

膵島を移植すると移植後1週間前後までに新たな血管網が形成されはじめ、その後に栄養血管（動脈）となる血管が近傍に存在すればそれと交通し、膵島は機能する。この間、膵島は周囲の組織液より拡散で酸素や栄養を受け生存するが、血管が新生するまでに多くが低酸素により死滅する。これらは膵島の皮下移植に於いても同様で、特に通常の皮下移植では栄養血管が存在せず、より多くの移植膵島が壊死するものと考えられる。実際に、げっ歯類を用いた実験的膵島皮下移植の報告を見てみるとその移植効率は極めて低く、1匹の糖尿病レシピエントの治療に7匹以上のドナーを要している。ちなみに肝内移植では2匹分のドナーからの膵島移植で糖尿病は完治する。このような状況を鑑みると皮下を移植部位とするには栄養血管が存在する部位を見出すか、あるいはあらたに栄養血管を創生し移植部位とするかの選択となる。筆者はまず前者を行うこととした。そしてマウス皮下で栄養血管となる一定以上の径を持つ血管を探索し、鼠蹊部（両側）の大腿動静脈から分岐する下腹壁動静脈に着目し実験を進めた。その結果、鼠蹊部皮下が新規の膵島移植部位となり得ることが明らかになった。この方法で移植後に膵島は径約2mmの集塊を形成し、下腹壁動静脈と交通し生着することが判明した。移植膵島塊の大きさが径約2mmということよりCTで造影できるのではないかと考え、特殊なマウス用造影剤（0.1ml）をレシピエント頸静脈より静注後にマウス用microCTを撮像した。その結果、皮下に存在する移植膵島塊を画像としてとらえることに成功した。これは移植膵島をCTでとらえた世界初の知見で、この方法により移植膵島の形態評価が可能となった。また、移植膵島の生検、摘出も容易であった。最も重要な移植効率に関して、膵島の肝内移植では1匹の糖尿病マウスの高血糖を正常化するのに2匹分のドナー膵島が必要であるが、新規の皮下移植では驚くべきことに1/2匹分の膵島移植で徐々に血糖は下降し、4-5か月で正常化した。更に詳細に解析すると移植膵島の *insulin*, *Pdx1*, *Ng3* などの膵β細胞に関連したメッセージ、並びにインスリン含有量が有意に増加して

いることが判明した。これらは移植膵島再生を示唆しており、極めて興味深い知見である。現在、移植膵島再生誘導因子の探索、ならびにヒト膵島を免疫不全マウスに移植する実験系を用いて、ヒト膵島でも同様の知見が得られるか研究を進めている。

## おわりに

今回見出された新規移植法は臨床膵島移植が直面する課題を全て克服できる可能性があるのみならず、糖尿病の再生医療として全世界で開発が進められているES細胞やiPS細胞由来のインスリン産生細胞移植にも応用できる画期的治療法である。加えて移植膵島再生誘導因子を発見できれば生体内膵β細胞再生による糖尿病の全く新しい治療法開発となる。

膵島研究所では今後も一貫して独創性、特色ある研究成果を目指し、精進する所存である。皆様方の一層のご支援をお願いしたい。







が臨床で広く使用されはじめたが、従来薬のワルファリン投与後の薬効モニタリング検査法ほど確立したものがない。本研究では、T-TAS<sup>®</sup>を用いて、各種NOACの抗血栓形成能について様々な比較試験を実施したので報告する。

## 2. 対象

研究1：心血管疾患で当院循環器内科に入院となった患者103症例を対象とした。103症例のうち78症例は抗凝固薬を内服しており、まとめて anticoagulant group (AC 群)とし、残りの抗凝固薬を内服していない25症例を non-AC 群とした。AC 群はさらに内服している抗凝固薬に応じてワルファリン群22症例、ダビガトラン群13症例、リバーロキサバン群27症例、アピキサバン群16症例に分類した<sup>1)</sup>。

研究2：心房細動に対してリバーロキサバン（6名）またはアピキサバン（10名）を内服中の症例16例を対象とし、抗血栓薬内服直前（トラフ時）および内服4時間後（血中濃度ピーク時）に T-TAS<sup>®</sup>で抗血栓形成能を解析し、比較検討した<sup>2)</sup>。

血液検体は研究1においては、早朝6時から7時、抗凝固薬を内服する前に採取し、研究2においては、早朝および内服4時間後採取した。専用の採血管に入れ常温で1時間静置した後に T-TAS<sup>®</sup>で抗血栓形成能の測定を行った。研究1および2ともに、マイクロチップ内の圧力をモニタリングし、圧力曲線化面積 area under curve (AUC) を用いて比較検討した。つまり、抗凝固薬が効果を発揮して血液凝固が進まなくなると、AUC値は小さくなる。同時に prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) や activated partial thromboplastin time (APTT) 等、一般凝固検査も行い、T-TAS<sup>®</sup> 測定値との相関を評価した。本研究のプロトコールは福岡大学病院臨床研究審査委員会 (#14-4-04) で承認された。

## 3. 結果

研究1：患者背景では平均年齢68歳、男性が約62%であった。AC 群と non-AC 群の背景の比較では、年齢とβブロッカーの内服率以外の項目で両群に有意差はなかった。また AC 群間の比較においても、ワルファリン群の eGFR 値とダビガトラン群の

男性患者割合でのみ有意差がみられたが、その他項目では有意差はなかった。T-TAS<sup>®</sup>の測定であるが、凝固全体の評価を行う AR チップでの圧力をモニタリングして得られる圧力曲線下面積 (AR-AUC とする) を各群で比較し検討した。その結果、non-AC 群と比較し AC 群、ワルファリン群、ダビガトラン群、アピキサバン群で AR-AUC の有意な低下を認めしたが、唯一リバーロキサバン群のみ有意差を示さなかった。一方、血小板凝集能を評価する PL チップにおける圧力曲線下面積 (PL-AUC) では、non-AC 群と比較し AC 群、ワルファリン群、ダビガトラン群、リバーロキサバン群、アピキサバン群の全群で有意な低下を示した。T-TAS<sup>®</sup> 測定値と PT-INR、APTT との相関に関して検討したが、抗凝固療法中の患者において、AR-AUC、PL-AUC とともに PT-INR、APTT とは相関を認めなかった。

研究2：心房細動患者に対してリバーロキサバンまたはアピキサバン内服中の比較試験では、それぞれ PT、APTT は内服直前（トラフ時）および内服4時間後（ピーク時）で変化しなかったが、AR-AUC は両薬剤群ともにトラフ時に比べピーク時で有意な低下が認められた。PL-AUC は両薬剤群ともトラフ値とピーク値で変化はなかった。トラフ時 AR-AUC とピーク時 AR-AUC に強い相関関係があったが、AR-AUC と PT または APTT の相関性はなかった。

## 4. 考察

平成21年の厚生労働省の報告では、70歳以上の患者における一般診療医療費のうち脳卒中は9.3%を占め、医療費は1兆円以上にもものぼる。さらに脳卒中データバンク2009によると脳卒中のうち75.4%が脳梗塞であり、うち心原性脳梗塞は27.0%を占め、増加傾向にある（図3）。心原性脳梗塞は脳梗塞の中で最も予後が不良である。最大の危険因子である慢性心房細動の合併頻度は加齢に伴い増加するため、抗凝固療法を必要とする患者が増えていく事が予測される。しかし、出血リスクの増加など副作用もあるため、安全に治療を行うためには、正確に薬効モニタリングを実施する必要がある。抗凝固薬の歴史を図4に示すが、ヘパリンとワルファリンの開発から始まり、新しい抗凝固薬として2006年からNOACが登場し、現在は広く臨床で使用されている。2014

年 Lancet に掲載されたメタ解析<sup>3)</sup>で、NOAC はワルファリンに比べ、脳卒中、頭蓋内出血、全死亡、大出血において安全性が高いと報告された。しかし、ワルファリンに対する PT-INR のように、抗血栓作用をモニタリングする手段が NOAC では確立していない。そこで T-TAS<sup>®</sup>を用いて NOAC の抗血栓作用を比較検討した。

マイクロチップ内で血液凝固が進めば回路内圧が速やかに上昇し、結果 AUC 値は大きくなる。即ち、抗凝固薬が効果を発揮し血液凝固が進まなければ、AUC 値は小さくなる。AR-AUC の検討において、リバーロキサバン群のみ non-AC 群と有意差を認めなかったが、リバーロキサバンの抗凝固作用が他の NOAC よりも劣っているわけではない。本研究がトラフ時の血液検体で評価を行っている事と、NOAC の中で唯一リバーロキサバンのみが 1 日 1 回の内服法であった事が影響したと考えられる。また non-AC 群と比較し NOAC 全ての群で PL-AUC は有意に低下しており、抗血小板作用を示した。NOAC が抗血小板作

用を示した理由として、トロンビン活性の抑制が考えられる。ダビガトランは直接トロンビンを阻害し、Xa 阻害薬においては増幅期以降のトロンビン生成を阻害した事で血小板活性を抑制したと考えられた。なお、AR-AUC と PT-INR、APTT は逆相関を示したがその相関は非常に弱く、PL-AUC は PT-INR、APTT 共に相関を認めなかった。AC 群のみに限った検討では、AR-AUC、PL-AUC 共に PT-INR、APTT と相関を認めなかった。薬剤濃度ピーク時の検体（研究 2）では、トラフ時よりも有意に AR-AUC を低下させ、これらのことから、AR チップを使用した T-TAS<sup>®</sup>解析は、リバーロキサバンおよびアピキサバンによる抗凝固能を半定量的に評価しうる方法となりうる可能性が示された。つまり、T-TAS<sup>®</sup>は抗凝固作用の評価に有用な装置であり、APTT や PT-INR とは独立した指標である事が示された。本研究の結果からは各種 NOAC 間で抗凝固作用、抗血小板作用に大きな差はなく、抗凝固作用においていずれの NOAC を選択するかはそれほど重要ではないと考える（文献 1）、2）で得られたデータを簡潔に報告した。

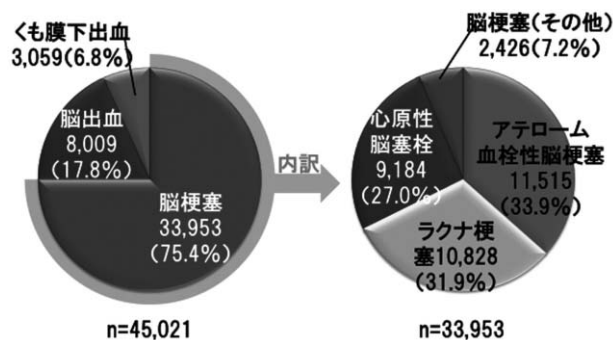


図 3：脳卒中患者の内訳

荒木信夫ほか：脳卒中データバンク 2009 2009:22-3 より改変

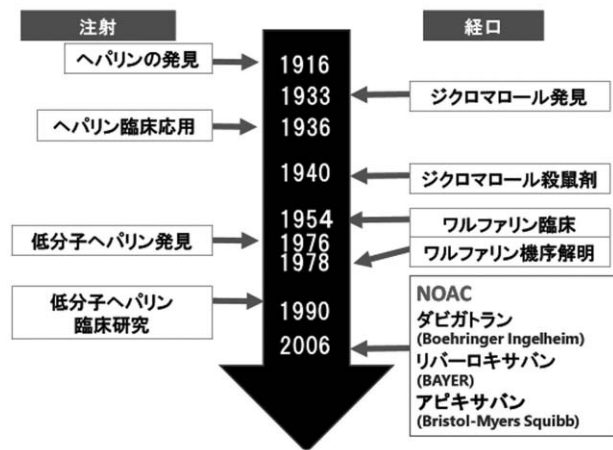


図 4：抗凝固薬開発の歴史

## 文献

- 1) Idemoto Y, Miura SI, Norimatsu K, Suematsu Y, Hitaka Y, Shiga Y, Morii J, Imaizumi S, Kuwano T, Iwata A, Zhang B, Ogawa M, Saku K. Evaluation of the antithrombotic abilities of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants using the Total Thrombus-formation Analysis System<sup>®</sup>. Heart Vessels. 2016 Jun 21. [Epub ahead of print]
- 2) Sugihara H, Idemoto Y, Kuwano T, Nagata Y, Morii J, Sugihara M, Ogawa M, Miura SI, Saku K. Evaluation of the Antithrombotic Effects of Rivaroxaban and Apixaban Using the Total Thrombus-Formation Analysis System<sup>®</sup>: In Vitro and Ex Vivo Studies. J Clin Med Res. 2016 Dec;8 (12):899-907.
- 3) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014 Mar 15;383(9921):955-62.

KS and SM are Directors of <sup>NPO</sup>Clinical and Applied Science, Fukuoka, Japan. KS has an Endowed Department of Molecular Cardiovascular Therapeutics (SM), Fukuoka University, which is supported by MSD Co., Ltd., an Endowed Department of Advanced Therapeutics for Cardiovascular Disease (MO), Fukuoka University, which is supported by Boston Scientific Japan Co. LTD, Japan Medtronic Co. LTD, Japan Lifeline Co. LTD, Biotronik Japan, Co. Ltd, and St Jude Medical Japan Co. LTD, the Endowed Department of Future Medicine for Cardiovascular Disease (MO), Fukuoka University, which is supported by Nihon Kohden Corp. LTD, Japan, and an Endowed Department of Community and Emergency Medicine (TK), Fukuoka University, which is supported by Izumi City, Kagoshima, Japan. This work was supported by research grants from the Central Institute of Cardiovascular Medicine, Fukuoka University (2014-2017).







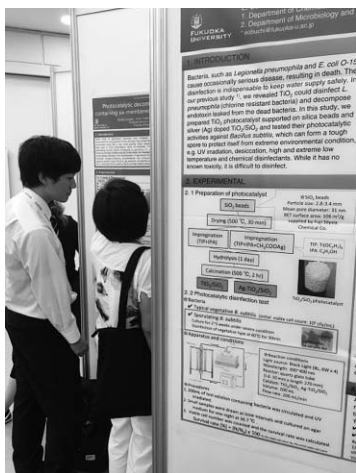


写真2 ポスター発表の様子

研究が多い中、光触媒による水処理に関する研究は少数派であったが、本会議に参加することにより、発展途上国でのリアルな水処理事情やニーズなどを知ることができ「水の安全」に関する新たな研究のタネを見つけることができた。

### 3. シッチェスの街

シッチェスはバルセロナの南西約 35km に位置する地中海沿岸のリゾート地で、バルセロナ市内から鉄道（レンフェ）に乗り30分程度で到着する。日本

では「シッチェス・カタロニア国際映画祭」で知られている（2016年は「君の名は」がアニメーション部門最優秀長編作品賞を受賞）。学会で訪れた9月はまだ日差しが強く、多くの観光客が海水浴を楽しんでいた（筆者以外、誰も日傘をさしていなかった）。会議はシッチェスセンターから徒歩で30分ほど離れた Melia Sitges という美しいリゾートホテルで開催された（ちなみに筆者が宿泊したホテルはエレベーターのドアを手で押して開閉するアナログで味のあったところだった）。筆者らは毎日会議が終わるとまだ明るい海岸沿いを徒歩で散策しながらアナログホテルに戻る間少しだけリゾート気分を味わうことができた（写真3、4、5）。シッチェスセンターには観光客が訪れるレストランやバーがたくさんあり治安がよく、気候も穏やかで大変過ごしやすかった（写真6）。

### 4. おわりに

今回の学会は、第1回目ということからか、シッチェスという街の雰囲気からか、とても和やかに進行し、楽しい経験であった。何か困ったことや気分が下がることがあったら、あの美しくて不思議な街をまた訪れる日を妄想し、元気を取り戻そうと思う。



写真3 シッチェスの海岸



写真5 ビーチの様子



写真4 海岸に建つ教会



写真6 街の様子

## ナノ・マイクロメートルオーダーの複合材料

複合材料研究所長 三島健司

複合材料研究所は、福岡大学の産学官連携研究機関として発足して以来、微小薬剤、マイクロカプセル、生体素材、再生医療用新規バイオスカフォールド生体材料、高周波スイッチング増幅器用の複合材料、高周波スイッチング増幅電源回路、材料製造装置、材料製造プロセス開発などナノ・マイクロメートルオーダーの複合材料ならびにそれらの製造プロセス・応用に係る研究を行っている。当研究所では、未知の危険をはらむ有害な物質を作り出すことなく、従来広く利用されその安全性が科学的・社会的にも認知された素材を利用し、それらをナノ化などの最新技術で複合化することで、従来得られなかった特性を付与して新規な複合材としてより早く実用化する開発システムを開発している。化粧品、医薬品、食品、工業材料に利用可能な実用性の高い複合材料を製造する技術として、超臨界状態の二酸化炭素を利用した複合素材の開発と分離技術開発プロジェクトを行い、「環境低負荷製造技術」を開発した。二

酸化炭素は、温度・圧力を操作することで、その溶解力や拡散力を調整できる機能性溶媒であり、他の有害な化学品と異なり生物親和性があり、残留薬品障害などの問題がない。再生医療材料、化粧品、医薬品、食品に利用可能である。さらに、図1に示すような当研究所で開発されたナノ・マイクロメートルオーダーの複合材料（マイクロカプセル）は、従来法では、達成できなかったナノ・マイクロメートルオーダーで構造制御されたドラッグデリバリー（DDS）への新たな領域を開いた。また、このような機能性微粒子が人体に与える効果を科学的に測定するために、近赤外光脳機能イメージング装置を用いて、図2に示すように人間の脳活動に与える種々の因子の影響を計測する方法を世界に先駆けて開発した。

当研究所は、国内外に既に強い連携体制を確立している。九州北部地域を化粧品・医薬品・健康産業の集積地とするために、2012年に唐津市に設立されたジャパン・コスメティック・センターと協定を結び、当複合材料研究所の技術をアジア標準とするために、台湾、マレーシアの薬学会での依頼講演を引

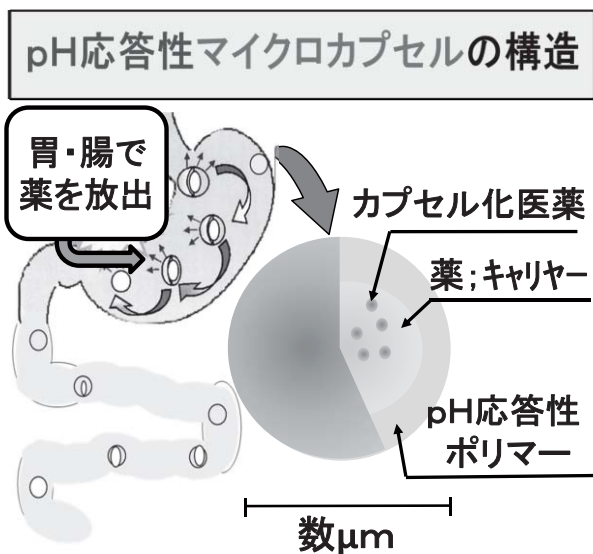


図1 pH 応答性マイクロカプセル



図2 脳血流のイメージング

き受けた。また、パリで行われるコスメ360に日本の大学から唯一出展した。産業発展の著しいインドネシア・マレーシアなどのアジア地域と連携し、「環境低負荷製造技術」を国際学会の招待講演にて情宣している。福岡大学発の技術を、アジア・ヨーロッパ・アメリカなどの大きな市場で、標準化技術とすることを目的として、インドネシアのイスラーム国立大ジャカルタ校、マレーシアペトロナス工科大学などと本学工学部との部門間協定を締結し、国際基準となる技術開発を行っている。既に、平成26年、27年に本学において、国際学会を2回開催している。さらに、本年8月に「第5回水と水科学に関する国際学会」を本学にて開催予定である。さらに、数多く文部科学省の科研費ならびに企業からの受託研究を受けて、特許申請、論文作成など多くの成果を上げている。

このように複合材料研究所は、複合材料技術を基軸として、福岡大学の産学官連携事業とグローバル化に貢献することを目指している。複合材料研究所では、関係者が下記のような賞を受賞している。

1. Shinichi Tokunaga et al., Microencapsulation of Phenylalanine with pH-Responsive Polymers for Controlled Release of Drug by Pressure-Induced Phase Separation of CO<sub>2</sub> Solution, The 29th International Symposium on Chemical Engineering, Poster Presentation Award
2. Makoto Misumi, Hideaki Orii, Tanjina Sharmin, Kenji Mishima, Ko Nishihara, Cerebral blood oxygenation changes during a hearing music task in measurement with fNIRS, The 4th International Conference on Industrial Application Engineering 2016, Best Poster Award
3. Shota Ito et al., The 7th international symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation (MTMS'15), A fluorescence quenching study for interaction of apigenin to bovine serum albumin, Poster Presentation Award.







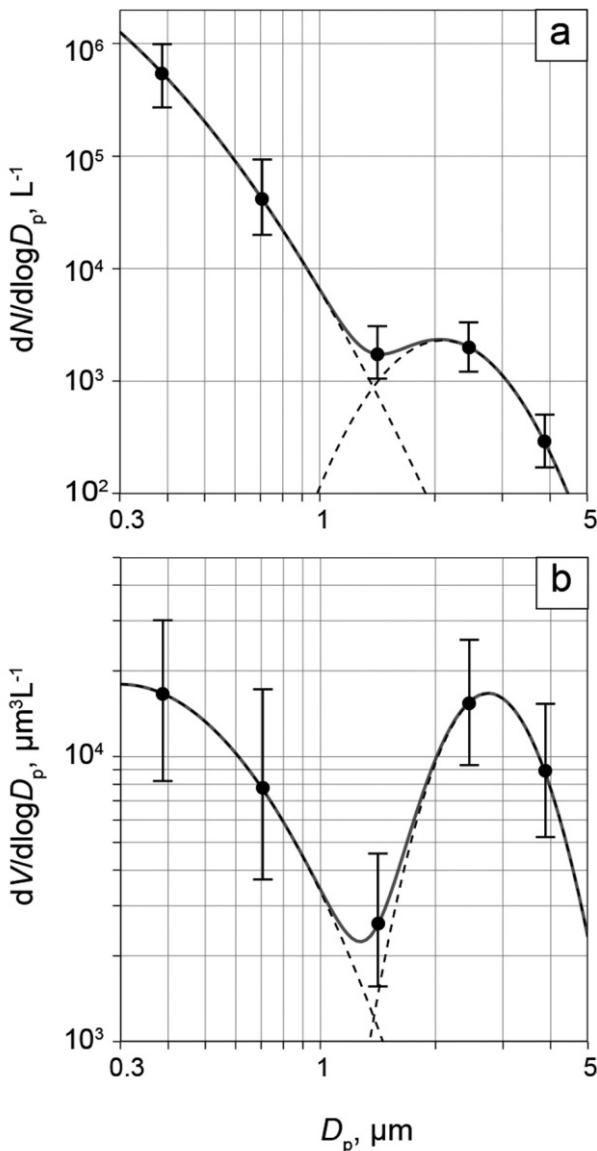


図1 福岡大学で2004-2014年までに観測された大気エアロゾル粒子の(a)個数粒径分布と(b)体積粒径分布。

粒子、タイヤやブレーキパッドの摩耗で生成する粉塵は、粗大粒子として存在している。

図2は、OPC データから計算した粒径 0.3-1 $\mu\text{m}$  の粒子の体積濃度 ( $V_{0.3-1}$ ) と粒径 2-5 $\mu\text{m}$  の粒子の体積濃度 ( $V_{2-5}$ ) の、2005年から2014年までの時系列変化である。測器の故障などでデータの無い期間があるが、daily base で、期間の70%でデータが得られている。体積濃度粒径分布 (図1 b) から、 $V_{0.3-1}$  はほとんどが微小粒子で占められており、 $V_{2-5}$  はほとんどが粗大粒子で占められている。 $V_{2-5}$  では春季にスパイクピークが見られ、黄砂の飛来によるものと考えられる。

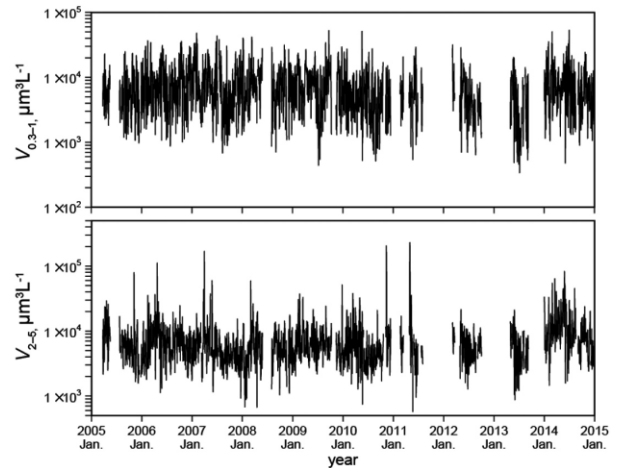


図2 2005年から2014年までの  $V_{0.3-1}$  と  $V_{2-5}$  の時系列変化

図3は、 $V_{0.3-1}$  と  $V_{2-5}$  の日変化で、24時間の各時間の中央値を示す。 $V_{0.3-1}$  と  $V_{2-5}$  のどちらも日中に減少するような日変化を示し、 $V_{2-5}$  よりも  $V_{0.3-1}$  の減少幅が大きかった。日変化の要因について気象データとあわせた解析を行ったところ、日中の粒子濃度の減少の要因として、湿度の日変化にともなう粒子の吸湿と乾燥が重要と考えられる。一方、朝夕の交通ラッシュの時間帯に、粒子濃度の増加は見られなかった。福岡市周辺の交通からの排出の影響は、OPC で測定できる粒径 (0.3-5 $\mu\text{m}$ ) の粒子濃度に対しては、小さいと考えられる。

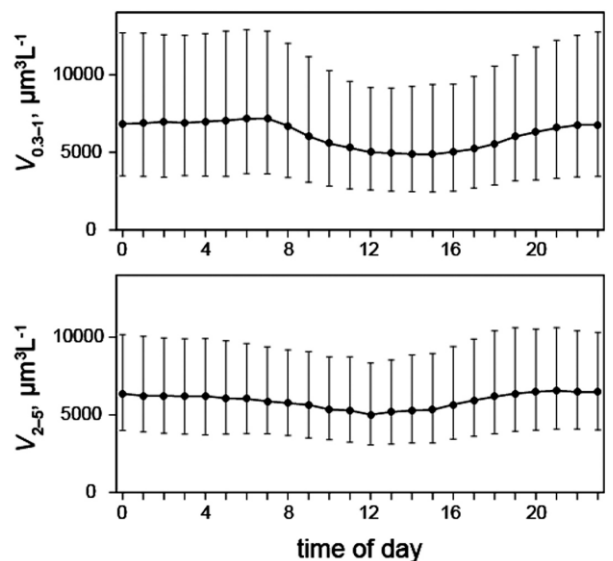


図3  $V_{0.3-1}$  と  $V_{2-5}$  の日変化。黒丸は各時間の中央値、エラーバーは25-75%レンジ。

## おわりに

福岡から診る大気環境研究所で行っている OPC を用いた観測と観測データの概要について紹介した。OPC により測定される粒径別粒子個数濃度は大気エアロゾルに関する基礎情報の一つとして重要であり、今後も継続して観測を行う予定である。また今後、粒子状物質の健康影響に関する疫学研究において OPC データを利用することも検討している。

