

【令和3年度実績】

1. 微生物の挙動を予測し制御する学術基盤の構築

No.19 ①-1 長期的視野に立脚した基礎研究の充実 実績報告

微生物は健康問題や環境問題と密接に関係しているため、その挙動を予測し、制御する技術は重要である。石川教授らの研究グループは、繊毛で遊泳する微生物の力学を詳細に調べることによって、遊泳効率を高く維持できるように微生物が進化してきたことを明らかにした。この成果は総合誌で最高峰の PNAS 誌に発表され、大きな反響を呼んだ。また、壁面を感知して繊毛打を変化させることで、流れに逆らって泳ぐ走流性を示すことを発見した。この成果は、総合誌最高峰の Science Advances 誌に発表され、2022 年 1 月 16 日の読売新聞において「流れに逆らって泳ぐ微生物」と紹介された。こうした繊毛力学の最新研究を Seminars in Cell and Developmental Biology にて解説することで、基礎研究の成果の普及を行っている。

図2. PNAS 誌における成果発表(一部抜粋)



Swimming microorganisms acquire optimal efficiency with multiple cilia

Toshihiro Omori^{1*}, Hiroaki Ito², and Takuji Ishikawa^{2,3}

¹Department of Finemechanics, Tohoku University, Sendai, Miyagi 9808579, Japan; and ²Department of Biomedical Engineering, Tohoku University, Sendai, Miyagi 9808579, Japan

Edited by David A. Weitz, Harvard University, Cambridge, MA, and approved September 27, 2020 (received for review June 3, 2020)

Planktonic microorganisms are ubiquitous in water, and their population dynamics are essential for forecasting the behavior of global aquatic ecosystems. Their population dynamics are strongly affected by these organisms' motility, which is generated by their hair-like organelles, called cilia or flagella. However, because of the complexity of ciliary dynamics, the precise role of ciliary flow in microbial life remains unclear. Here, we have used ciliary hydrodynamics to show that ciliates acquire the optimal propulsion efficiency. We found that ciliary flow highly resists an organism's propulsion and that the swimming velocity rapidly decreases with body size, proportional to the power of minus two. Accordingly, the propulsion efficiency decreases as the cube of body length. By increasing the number of cilia, however, efficiency can be significantly improved, up to 100-fold. We found that there exists an optimal number density of cilia, which provides the maximum propulsion efficiency for all ciliates. The propulsion efficiency in this case decreases inversely proportionally to body length. Our estimated optimal density of cilia corresponds to those of actual microorganisms, including species of ciliates and microalgae, which suggests that now-existing motile ciliates and microalgae have survived by acquiring the optimal propulsion efficiency. These conclusions are helpful for better understanding the ecology of microorganisms, such as the energetic costs and benefits of multicellularity in Volvocaceae, as well as for the optimal design of artificial microswimmers.

hydrodynamics | cilia | microswimmer | low Reynolds number

Since before humanity recognized the existence of microorganisms about 300 y ago, microorganisms have played crucial roles in the Earth's ecosystem. For example, microorganisms are at the bottom of the food chain, and phytoplankton produce nearly half of the world's oxygen (1, 2). The population dynamics of microorganisms can result from the interaction between their motilities and ambient fluid flow (3–6). Motile phytoplankton, for instance, exhibit shear-induced aggregation in thin layers underwater (2), which causes the emergence of red tide. Fluid mechanics also governs a wide range of functions of aquatic microorganisms, from nutrient uptake to fertilization (7–9). Microhydrodynamics is, thus, important for establishing the population dynamics of aquatic microorganisms (10–12).

On the scale of an individual, microorganisms live at low Reynolds number ($Re \ll 1$), where inertia effects can be neglected in describing their locomotion (13). Due to the reversibility of low- Re flows, a reciprocal motion just results in a change of sign in the velocity and cannot generate net propulsion. Hence, ciliates use their hair-like organelles called cilia and create an asymmetric waveform of individual cilia for net propulsion (7). Cilia exhibit collective motions, so-called metachronal waves, on the body surface (6), which enhance the propulsion velocity (12). Because over 90% of energy dissipation occurs within the ciliary envelope (14), metachronal waves govern a ciliate's propulsion velocity and its energetic cost.

Significance

In this study, we clarified energetics of microbial locomotion by computing flow around a spherical swimmer covered with cilia. We showed a scaling law for microbial dynamics and revealed that microorganisms can swim optimally and enlarge their bodies by making multiple cilia. The optimal density of cilia was independent of the body size. Our estimated optimal density of cilia corresponded to those of actual microorganisms, including species of ciliates and microalgae. These results will help us to understand the mechanistic benefits of multiple cilia and open up an area of research that integrates fluid mechanics, biophysics, and microbiology.

Author contributions: T.O. and T.I. designed research; T.O. and H.I. performed simulations; T.O., H.I., and T.I. analyzed data and T.O. and H.I. wrote the paper.
The authors declare no competing interest.
This article is a PNAS Direct Submission.
Published under the PNAS license.
¹To whom correspondence may be addressed. Email: omot@bml.mech.tohoku.ac.jp
This article contains supporting information online at <https://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.2011146117/-DCSupplemental>.
First published November 16, 2020.

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2011146117

PNAS | December 1, 2020 | vol 117 | no 48 | 30201–30207

図3. 繊毛遊泳の数値シミュレーション

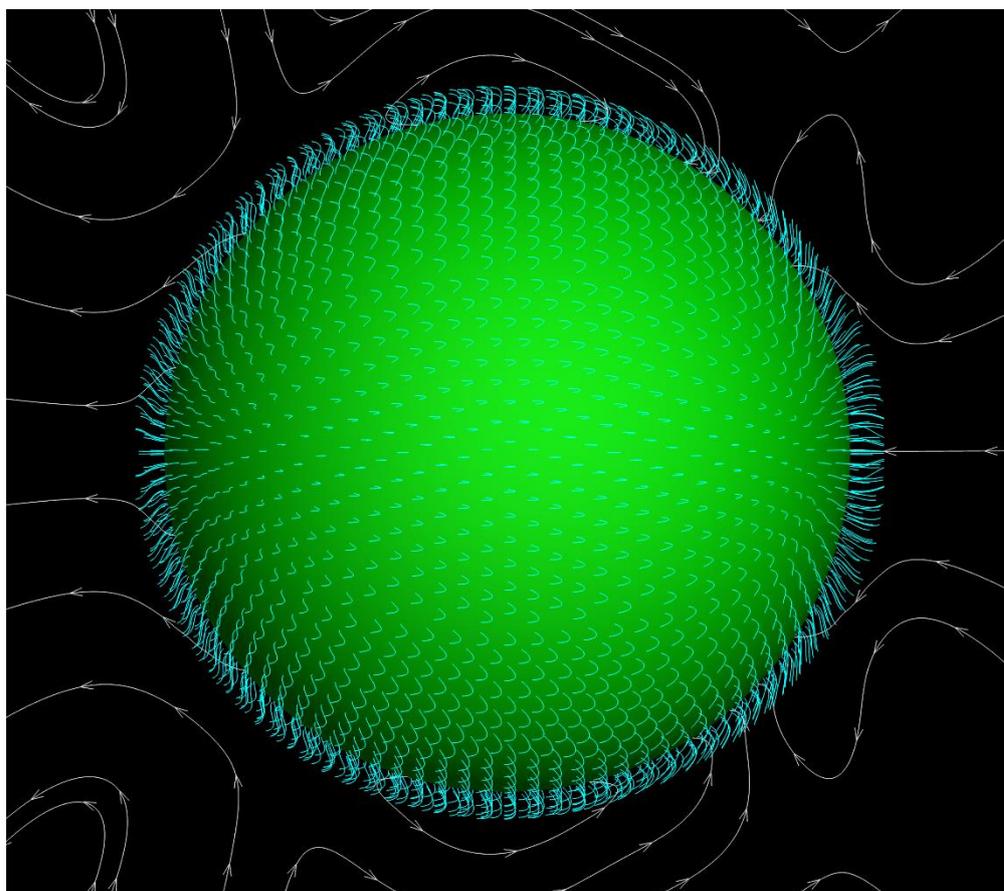


 図2. 微生物の挙動解明_ページ_1.jpg,  図3. 繊毛遊泳の数値シミュレーション.png

2. 脳梗塞に対する幹細胞治療の開発

No.24 ②-3 トランスレーショナルリサーチの促進

実績報告

過去から現在に至るまで、脳梗塞後の機能再建を目指し幹細胞 (Muse 細胞) 治療の基礎研究を行ってきた。基礎から臨床への橋渡しに成功し、東北大学病院において亜急性期脳梗塞を対象とし、CL2020 (Muse 細胞製品) を単回静脈内投与するランダム化プラセボ対照第二相治験を行い、今年度その結果が出た。幹細胞治療群において安全性に問題点は認めず、投与後 12 週あるいは 52 週までの有効性もいくつかの副次評価項目につき確認された。今後の実用化に向けて開発を継続している。

図4. 脳梗塞に対する幹細胞治療の開発(プレスリリース)



2021年5月18日

脳梗塞患者を対象とした Muse 細胞製品「CL2020」の 臨床試験結果に関する発表について

株式会社生命科学インスティテュート

株式会社生命科学インスティテュート(本社 東京都千代田区、社長 木曾誠一、以下「LSII」)は、脳梗塞患者を対象とした Muse 細胞製品「CL2020」の臨床試験を2018年9月から東北大学脳神経外科にて実施しておりました(医学専門家:東北大学大学院医学系研究科 神経科学分野 教授 富永 悌二 先生、治験実施責任医師:東北大学大学院医工学研究科 神経外科先端治療開発学分野 教授 新妻 邦泰 先生)。2020年4月には、中間結果を得たことをお知らせしましたが、このたび、第41回日本脳神経外科コンgres総会(2021年5月13日~16日、横浜)において、CL2020投与後52週までの臨床試験結果(速報)が発表されましたので、その概要についてお知らせします。

本試験では、標準的な急性期治療を行った後でも身体機能障害を有する脳梗塞発症後14日から28日以内の患者を対象に、CL2020を静脈内に点滴単回投与した際の安全性及び有効性について、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施しました。

以下に学会発表の概要を示します。

主要評価項目であるCL2020投与後52週までの安全性について、臨床試験を進めるうえで問題となる重要な副作用は臨床試験期間を通して認められず、良好な忍容性が確認できました。

副次的評価項目については、以下の結果が得られました。

- プラセボ(偽薬)またはCL2020を投与する前では、ほとんどの患者さんの modified Rankin Scale (以下、「mRS」※1。障害の重症度や日常生活自立度の評価指標)は、4(中等度から重度の障害:歩行や身体的要求には介助が必要)または5(重度の障害:寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りが必要)でした。
- 投与12週(3ヶ月)後のmRSが2以下(公共交通機関を介助なしに利用できるなど身の回りの事が出来る状態)となった被験者の割合(レスポonder割合)の95%信頼区間(21.1~61.3%)の下限は、事前に設定した閾値レスポonder割合8.7%を上回り、CL2020の治療効果が確認されました。また、CL2020投与群では投与後12週のレスポonder割合は40%(10例/25例)に達し、プラセボ投与群10%(1例/10例)より30%上回りました($p=0.08$)。なお、投与後52週(1年)では、CL2020投与群のレスポonder割合は68.2%(15例/22例)に達し、プラセボ投与群(37.5%、3例/8例)との群間差30%以上を維持していました。
- 投与後52週までの有効性評価では、mRSが1(日常の活動は行うことができ、職場復帰できた状態)を達成した被験者は52週時点で7例でしたが、全例がCL2020投与群であり(31.8%、7例/22例)、プラセボ投与群では一切認められませんでした。
- 神経学的障害の重症度評価指標である National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS、※2)は、意識、視野、眼球運動、顔面麻痺、四肢筋力、運動失調、感覚、言語など15種類の評価項目からなり、各評価項目の点数を合計すると0~42点で、点数が高いほど重症となります。本試験ではNIHSS6点以上の患者が組み入れられましたが、投与後52週(1年)時

KAITEKI Value for Tomorrow

三菱ケミカルホールディングスグループ



点で1点（ほぼ正常な状態）と判定された被験者は5例で、全例がCL2020投与群でした（23.8%、5例/21例）。

- 運動機能の評価指標であるFugl-Meyer Motor Scale (FMMS、※3)の四肢及び下肢のベースラインからの変化量の平均値推移を比較しました。上肢については、CL2020投与群では投与後4週から52週までの期間、プラセボ投与群との間に統計的有意差($p < 0.01$)をもった運動機能改善効果が認められました。下肢については両群とも運動機能改善効果が認められました。

試験結果の詳細につきましては、今後、学会や医学雑誌への掲載を通じて報告します。

LSIIでは、CL2020は発症後14日から28日以内の脳梗塞に伴う機能障害に対して有効性が期待できる結果が得られたことから、標準的な急性期治療を行った後に身体機能障害のある脳梗塞患者に対して、リハビリテーション以外の新たな治療を提供できる可能性があると考えています。今後、本試験の結果を踏まえ、規制当局と相談しながらCL2020の開発を一層推進していきます。

今後も、LSIIはMuse細胞製品をはじめとして次世代に向けたヘルスケア事業を展開することで、世界中の人々の健康・医療に貢献し、人々が健康で安心な社会、KAITEKIの実現を目指します。

以上

【Muse細胞】

2010年に東北大学の出澤真理教授のグループによって発表されたMuse細胞(Multilineage-differentiating Stress Enduring cells)は、骨髄、末梢血、あらゆる臓器の結合組織に存在する、腫瘍化のリスクが非常に低い生体由来の多能性修復幹細胞です。HLA-Gの発現など胎盤に類似する免疫調整機能を有するため、白血球型適合(HLA適合)や長期にわたる免疫抑制剤の投与を必要とせず、ドナー由来のMuse細胞をそのまま点滴で投与することが可能です。遺伝子導入による多能性の獲得や、投与前の分化誘導操作も必要としません。ドナー由来Muse細胞を静脈内に点滴投与するだけで傷害組織に集積し、その組織に応じた細胞に自発的にon-siteで分化することで組織を修復します。また、傷害組織に生着したドナー由来Muse細胞は長期に渡り、機能性細胞として生存維持されることから、抗炎症作用、血管保護作用、抗アポトーシス効果、組織保護効果なども、体内に長期間残らないMSCに比べて効果が優位に高いことが示されています。これらの特性から、Muse細胞は「点滴による再生医療」を可能にすることが期待されています。

※1 modified Rankin Scale (mRS)

https://www.jsts.gr.jp/guideline/350_351.pdf (一般社団法人日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン2009」付録表9)

※2 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

<https://www.jsts.gr.jp/guideline/342.pdf> (一般社団法人日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン2009」付録表3-1)

KAITEKI Value for Tomorrow

三菱ケミカルホールディングスグループ



※3 Fugl-Meyer Motor Scale (FMMS)

Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. I. a method for evaluation of physical performance. Scand J Rehabil Med. 1975;7:13-31.

[本件に関するお問い合わせ先]

株式会社生命科学インスティテュート 経営企画部 広報担当 : TEL 050-3188-2753

株式会社三菱ケミカルホールディングス 広報・IR室 : TEL 03-6748-7140

KAITEKI Value for Tomorrow

三菱ケミカルホールディングスグループ

 図4. 幹細胞治療の開発_ページ_1.jpg,  図4. 幹細胞治療の開発_ページ_2.jpg,  図4. 幹細胞治療の開発_ページ_3.jpg

3. 外国人教員による医工学特別講義の開催

No.03 ②-2 大学院教育の充実
実績報告

フランス、ドイツ、イギリス、フィンランド、インド、東北大学外国人教員合計 11 人によるオンライン講義を 2021 年 10 月に開講し、分子イメージング、放射線医学、バイオセンサー、分子生物学、画像解析など医工学研究の理論と実践についてビデオ講義、オンライン講義を行った。

学生の満足度として、教師陣容 100%、コース内容 75%、リアルタイム講義 100%、ビデオ講義 75%の結果を得ることができ、学生教育に資する結果になった。次年度については、4 月に開講時期を変更し内容を充実させて大学院授業の質的向上を図ることとしている。

図1. 医工学研究科オンライン特別講義日程



Graduate School of Biomedical Engineering
Tohoku University

2021 Special Lecture Series on Biomedical Engineering

featuring international lecturers

4th period,
Wednesdays
14:40-16:10
All English

Lect.1 Oct. 6	Online	Cancer gene therapy: oncolytic viruses and SPECT/PET imaging by Dr. Georges Vassaux Research Director, University of Nice-Sophia Antipolis, France	
Lect.2 Oct.13	Online	Radiation Protection and Dosimetry by Dr. Mehrdad Shahmohammadi Beni Assistant Professor, CYRIC, Tohoku University Postdoctoral Fellow, Department of Physics, City University of Hong Kong	
Lect.3 Oct.20	Video	Transforming the treatment of bacterial infections via innovative antimicrobial drug delivery systems by Prof. Thirumala Govender Professor, School of Health Sciences, University of KwaZulu-Natal, South Africa	
Lect.4 Oct.27	Online	Capacitive field-effect chemical sensors and biosensors with focus on biomedical applications by Prof. Michael J. Schoening Professor, Aachen University of Applied Sciences, Jülich	
Lect.5 Nov.10	Video	Image analysis : basic contrast enhancement Image analysis : Fourier transform Image analysis : region detection by Prof. Carole Frindel Associate professor, CREATIS - INSA - University of Lyon / Lyon Center - IFS, Tohoku University	
Lect.6 Nov.17	Video		
Lect.7 Nov.24	Video		
Lect.8 Dec. 1	Online	Hemodynamics: modeling and experimental considerations by Prof. Lisa Prah Wittberg Associate Professor, Dept. of Engineering Mechanics, Royal Institute of Technology (KTH), Stockholm	
Lect.9 Dec. 8	Online	Supramolecular aggregates and porous organic materials for biomedical applications by Dr. Abhijit Patra Associate Professor, Department of Chemistry, IISER Bhopal, India	
Lect.10 Dec.15	Video	Using Computational Fluid dynamics to understand endothelial biology and vascular diseases by Dr. Sherif Rashad Assistant Professor, Tohoku University School of Medicine	
Lect.11 Dec.22	Video	Epigenetics, tRNA biology and epigenetic sequencing by Dr. Sherif Rashad Assistant Professor, Tohoku University School of Medicine	
Lect.12 Jan. 5	Video	Bio-tribology of materials for hip joint applications by Dr. Vincent Fridrici Associate Professor, Ecole Centrale de Lyon, France	
Lect.13 Jan.12	Online	Application of in silico modelling in health and disease by Dr. Andrew J Narracott Senior Lecturer, Faculty of Medicine, University of Sheffield, UK	
Lect.14 Jan.19	Online	Balance, gait, muscle activation by Dr. János Négyesi Assistant Professor, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University	
Lect.15 Jan.26	Online	Non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques by Dr. János Négyesi Assistant Professor, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University	

[Venue] Google Classroom Class code: **vlgfuor**

[Targets] Masters of Biomedical Eng. 2 Credits
Doctoral of Biomedical Eng. 2 Credits

● **Video** lectures will be available for one week.
● Undergraduates & students belonging to other departments welcome!
(No pre-registration required. Please access the lecture you are interested in.)

Contact Graduate Academic Affairs Section Tel. 022-795-4824 email: bme-kyom@grp.tohoku.ac.jp

図1. 医工学特別講義日程.jpg

4. 試験管の中で培養筋細胞を動かす新規技術・細胞診断法を開発 -寝たきり患者でも筋細胞運動負荷テストを可能に-

No.25 ③-1 新たな研究フロンティアの開拓

実績報告

希少筋疾患を含めたさまざまな筋疾患を解析するための「特殊共培養システム」を構築し、それを用いた画期的な細胞診断手法を確立した。封入体型筋炎患者から採取した筋細胞では、運動負荷刺激により、疾患原因タンパクである TDP-43 の異常な凝集が惹起されることを発見した。この“培養系でヒト筋細胞を運動させる”ことにより、実際に走ったりすることが困難な筋疾患であっても、患者の筋細胞に対して「運動負荷テスト」などを“培養系”で実施することができる。この新技術は、さまざまな筋疾患においても、収縮活動に依存して引き起こされる障害の仕組みの解明に寄与するだけでなく、それらの疾患筋細胞の機能診断、治療薬剤のスクリーニング、さらに、将来的には筋疾患に対する個別化医療指針にも画期的な貢献をもたらすことが期待される。本研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports 誌(電子版)に掲載された。(2022.1.20)

図5. 試験管の中で培養筋細胞を動かす新規技術・細胞診断法を開発

 図5. 細胞診断法の開発.jpg

5. 技術者のための医学・医工学再教育プログラム EMBEE の開催

No.06 ②-5 社会人の学び直しの支援

実績報告

技術者のための医学・医工学教育プログラム EMBEE (Education of Medicine and Biomedical Engineering for Engineers) は、2019 年度から開始した東北大学大学院医工学研究科主催のリカレント教育コースであり、3 年目となる 2021 年度は、東京会場(日本橋ライフサイエンスビルディング)における対面講義をオンラインでも中継するハイブリッド方式で 3 回(12 科目)、新型コロナウイルス感染症の影響でオンラインのみの開講に変更して 5 回(20 科目)の講義を実施した。本学を会場とする実習は次年度に延期せざるを得なかったが、表 1 の通り、大学病院における産業界からの臨床現場観察の枠組である ASU(アカデミック・サイエンス・ユニット)の参加企業を中心に受講者が増えており、医学・医工学の社会人教育を実践することにより、医工学研究科の社会的な責務を果たした。

表 1. EMBEE 受講者推移

事業名	年度	年間 受講	講義 のみ	再履修	受講者 計
技術者のための医学・医工学教育プログラム (EMBEE)	2019	17	2		19
	2020	13	1		14
	2021	19	4	5	28
	計	49	7	5	61

 表 1. EMBEE 受講者推移.jpg

6. 教員の研究時間確保に係る取組

実績報告

本研究科教員の居住地は青葉山、星陵、片平地区にそれぞれ散在していることから、対面会議に出席するために会議+1時間の時間を要していた。また専任教員が非常に少なく、1人の教員が複数の委員会に出席する必要があった。そのため、研究科委員会、教授会、広報委員会、将来構想検討会議等の会議を同一日にまとめてオンラインで開催し、会議出席日数と会議前後に要する移動時間を短縮することで研究時間を確保した。