

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19406029
 研究課題名（和文） 放射線皮膚軟部組織障害に対する創傷治癒センターの国際協力の体制整備

研究課題名（英文） Infra-structural organization of the international cooperative wound healing center for skin and soft tissue radiation injuries

研究代表者

秋田 定伯(Akita Sadanori)
 長崎大学・医学部・歯学部附属病院・助教
 研究者番号：90315250

研究成果の概要：世界保健機関-緊急被ばく支援ネットワーク(WHO-REMPAN)の Collaboration Center として、①緊急ヒバク事例の取り扱い訓練、②2008年ブエノスアイレスでの第10回 WHO-REMPAN 会議学会発表参加、③2011年第11回 WHO-REMPAN 会議の長崎での開催を決定し、世界中でほぼ同時に情報共有できる体制を構築した。緊急ヒバクのみならず、世界中の放射線・核の医療問題の指導的立場にあり、旧ソ連邦だけではなく世界的な人脈と情報網を整備した。慢性放射線障害に対して自家脂肪組織由来幹細胞移植術を実施した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	9,600,000	2,880,000	12,480,000
2008 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
総計	13,100,000	3,930,000	17,030,000

研究分野：医歯薬学 B

科研費の分科・細目：形成外科

キーワード：創傷治癒センター、放射線障害、国際連携、再生医療

1. 研究開始当初の背景

長崎大学では研究分担者を中心としたチームにより、旧ソ連邦で医療・教育活動を実施してきている。1986年4月ウクライナ共和国、チェルノブイリ原子炉での臨界事故以来、本年度4月で20周年を迎え、更に朝鮮半島の核問題など今後の新たな火種に対しても臨床疫学、診断・治療学が社会整備上必要である。海外医療協力と大規模疫学研究では1991年より、チェルノブイリ周辺児童・学童の20万人以上の体内被曝セシウム137

測定、甲状腺、血液検査を実施した。また、1949年以降1991年までに450回以上の核実験（その内150回以上の地上実験）がカザフスタン共和国、セミパラチンスク州において実施されており、本地域における甲状腺機能調査から甲状腺がん組織の遺伝子診断を行なっている。緊急被ばく医療、とりわけ放射線の直接局所作用による皮膚表面の難治性放射線潰瘍への包括的治療対策は未だ確立していない。最近の報告事例として2005年チリ原子炉でのイリジウム放射線物質

への接触による作業員の局所放射線障害があり、その難治性から治療に困難を極めている (WHO-REMPAN meeting, Kiev, Ukraine, 2006)。また、世界規模で危惧される、生物・化学・核を用いたテロ対策を含めて、系統的な使用対策が必須であり、今後の地域住民、放射線廃棄物担当作業員の臨床経過の把握、関連する基礎的知識の普及と、治療対策の早急な準備が必要である。現在、旧ソ連邦のロシア放射線物理生物研究所 (Institute of Biophysics) と併設医療機関であるロシア第6病院では、旧ソ連邦 (ウクライナ、カザフスタンを含む) での被曝者治療実績とデータが収集され、急性及び晩発性放射線障害治療が実施されている。しかしながら最新の治療知識の浸透不足、治療材料の供給体制の欠如などにより十分な対策が準備されていないのが現状である (WHO-REMPAN meeting, Kiev, 2006)。以上の様な観点から、放射線災害医療分野における国際緊急医療体制の確立は、世界唯一の被爆国であるヒロシマ・ナガサキの使命と責務でもあり、研究代表者所属施設のこれまでの甲状腺がん、乳がん、皮膚がんなどの実質的な国際活動で得られた知見を基盤に、新たな放射線災害医療に特化した国際医療協力と学術調査を計画した。

2. 研究の目的

ヒト間葉系幹細胞を用いたin vitroの実験結果は、放射線・核照射後の過酷な生着条件で応用する上での基盤となっている。また、これまでに研究代表者は過剰放射線被曝による臨床治験において通常のデブリードマンと比較し、より広範囲かつ深部までの切除が必要であった。効果的な治療成績向上には、スキンバンク スキンと共に細胞は凍結保存されているので、緊急の場合にもstockpileとして準備可能であり、安全性も確立されて

いるため、大量準備が可能なヒト間葉系幹細胞を用いた再建・再生方法に期待が懸かる。皮膚軟部組織再生には、単に治癒すればいいものでなく、毛包・皮脂腺・汗腺を含めた皮膚付属器の再生と、瘢痕の質を含めた治療初期から、瘢痕期までの長期にわたる治療計画が必要である。今回の放射線・核障害後の皮膚軟部組織再生に関して、放射線・核災害の実態をロシアでの症例の詳細な検討に加え更に、世界的ネットワークの実践的構築が必要であり、社会的要請も高い。今回の提案では、ヒト間葉系幹細胞と人工真皮、スキンバンク スキン、サイトカインを用いた、皮膚軟部組織再建・再生に関して、これまでの放射線障害症例蓄積データの解析と、晩発例に対する効果的な治療検討及び、緊急ヒバク症例など今後の放射線・核障害の診断・治療指針作りを目標としている。

3. 研究の方法

(1) 長崎大学とサンクトペテルブルク卒業後境域医学アカデミーとの国際会議開催、施設間交流、学術交流協定調印へ向けた活動

(2) 国際的な放射線障害、幹細胞治療センター間交流、講演発表と国際協力センター化へ向けての準備

(3) WHO-REMPAN 会議での臨床例の報告と今後の放射線障害への対応協議、2011年長崎での WHO-REMPAN 会議主催に向けての活動

4. 研究成果

(1) 長崎大学・サンクトペテルブルク州立病院共催「細胞工学と再生医学に関する国際会議」を2007年9月22日、ロシア サンクトペテルブルク州立病院にて開催し学術交流開始し、サンクトペテルブルクにおける幹細胞バンクシステム「ポロフスキー」の設立後の稼働状況の確認とともに、長崎大学における再建・再生医学の実情交流開始し、2008年3月15日サンクトペテルブルク卒業後教育医学アカデミーにて被ばく医療学の総括講演、サイトカインを用いた再生医療学、国際連携について協議した後、国際創傷センター連携に向けての人的交流・包括的な「サンク

トペテルブルク卒後教育医学アカデミー・長崎大学 学術交流協定調印」(2008年6月29日 長崎大学にて調印)。今後の継続的な交流、再生医療実現に向けた活動を実施した。

(2) ①2007年7月フランス エランコートにおいて、創傷技術開発の専門家間協議とヨーロッパ創傷センター代表者と協議②2007年10月 ドイツ ビュルツブルクでの第二回放射線研究・臨床実際において、ヒト幹細胞移植の理論と実際の発表と専門家間協議③2008年1月 イタリア ピサ大学において、サイトカインを用いた創傷促進と臨床例適応の事例供覧と国際連携について協議④2008年3月 韓国 ソウルにおいて大韓創傷治療学会での細胞増殖因子を用いた創傷治療方法の供覧と国際連携の協議⑤2008年6月 韓国 ソウルでの大韓熱傷学会にて、熱傷予期からのサイトカイン製剤の臨床使用の有効性を報告し、韓国熱傷センターとの学術協力協議開始⑥2008年7月フランス エランコートにて第3回創傷技術アカデミーにて最新創傷技術交流と雑誌Journal of Wound Technologyの創設⑦2008年9月 カナダ モントリオールでの国際熱傷学会にて、熱傷治療のサイトカインを用いたアルゴリズムを提唱し、国際化への端緒的交流を開始⑧2008年9月フランス パリにおける皮膚科学会にて創傷治療の質の改善に向けた提案を発表

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. 秋田定伯
最新の創傷治療・創傷治療
治療 91: 255-263, 2009, 査読なし
2. 秋田定伯
FGFによる皮膚損傷修復作用
細胞 39: 352-358, 2007, 査読なし
3. 秋田定伯
FGF製剤の治療効果について
PEPARS 16: 54-63, 2007, 査読有り
4. 秋田定伯
臨床各領域の動向2006-2007
「形成外科」
治療 89: 107-110, 2007, 査読なし
5. Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A.

A basic fibroblast growth factor accelerates and improves 2nd degree burn wound healing. Wound Repair Regen., 16: 635-641, 2008, 査読有り

6. Akino K, Akita S, Yakabe A, Mineda T, Hayashi T, Hirano A. Human mesenchymal stem cells may involve in keloid pathogenesis. Int J Dermatol, 47: 1112-1117, 2008, 査読有り
7. Akita S, Akino K, Tanaka K, Anraku K, Hirano A. A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. J Trauma, 64: 809-815, 2008. 査読有り
8. Nakashima M, Yano H, Akita S, Tokunaga K, Anraku K, Tanaka K, Hirano A. Traumatic unilateral temporomandibular joint dislocation overlooked for more than two decades. J Craniofac Surg, 18: 1466-1470, 2007, 査読有り
9. Imaizumi T, Akita S, Akino K, Hirano A. Acceleration of sensory neural regeneration and wound healing with human mesenchymal stem cells in immunodeficient rats. Stem Cells, 25: 2956-2963, 2007, 査読有り
10. 秋田定伯、秋野公造、今泉敏史、田中克己、安楽邦明、矢野浩規、平野明喜
広範囲熱傷患者における血中白血球抑制因子の上昇
日本熱傷学会会誌、34: 32-39、2007, 査読有り
11. 諸藤陽一、松尾孝之、竹下朝規、林健太郎、黒川季代子、秋田定伯、永田泉
開頭術と顔面神経側頭枝損傷に対する神経意匠術を一期的に行った症例
Neurosurgical Emergency 12: 100-106, 2007, 査読有り
12. 攝田麻里、安倍久仁子、林徳真吉、木下直江、今泉敏史、野中大樹、皆川知広、秋田定伯、上谷雅孝、平野明喜
多毛を伴った fibrous hamartoma of

infancy の一例,
臨床皮膚科 61: 263-266, 2007, 査読有り

13. Akita S, Akino K, Yakabe A, Imaizumi T, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A. Combined surgical excision and radiation therapy for keloid treatment. J Craniofac Surg, 18: 1164-1169, 2007, 査読有り

[学会発表] (計 26 件)

1. 秋田定伯、今泉敏史、秋野公造、平野明喜
間葉系幹細胞を用いた神経再生と創傷治癒
第1回日本創傷外科学会 (東京)、
1月17日、2009年4月15日
2. Akita S.
New Strategic management for local radiation injury
12th International Radiation Protection Association, Oral Presentation, Buenos Aires, Argentina, October 19-24, 2008
3. Akita S.
Mesenchymal stem cell therapy for local radiation injury
12th World Health Organization-Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network (WHO-REMPAN) 会議, Invitational Lecture, October 15-17, 2008, Buenos Aires, Argentina
4. 秋田定伯
サンタモニカの風はいつも西から
第17回日本形成外科学会・基礎学術会
パネルディスカッション(東京)、10月、
2008年
5. 秋田定伯、秋野公造、平野明喜
創傷治癒過程の molecular modulation
第17回日本形成外科学会・基礎学術集会
パネルディスカッション(東京)、10月、
2008年
6. Akita S.
Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns, traumas and chronic wounds.
17th European Academy of

Dermatology and Venereology,
September 18-20, Paris, France,
Invited Lecture, 2008

7. Akita S.
Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns.
14th Congress of International Society for Burn Injuries, September 7-11, 2008, Montreal, Canada
8. Akita S.
Novel technology on surgical wound care using a basic fibroblast growth factor in Japan
3rd European Academy of Wound Technology, Faculty Lecturer, Elancourt, France, July 7-9, 2008.
9. 秋田定伯
II度熱傷受傷早期からの bFGF 製剤使用は創傷治癒を促進し、瘢痕のしつみの改善につながる
第34回日本熱傷学会総会シンポジウム(名古屋)、6月、2008年
10. 秋田定伯、安楽邦明、津田雅宜、平野明喜
非ヒト霊長類における塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた創傷治癒の評価
第34回日本熱傷学会総会(名古屋)、6月、2008年
11. Akita S.
Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF, Fiblast spray®) improves scar quality as well as accelerates wound healing in 2nd degree burns and burn ulcer surgeries.
Korean Burn Society, Invited Lecture, June 12, Seoul, Korea, 2008.
12. 秋田定伯、平野明喜
再移植を必要とした二次性顎裂骨移植例の検討
第51回日本形成外科学会 (口演)
(名古屋)、4月、2008年
13. 秋田定伯、田中克己、平野明喜

当科における血管奇形治療例の検討
第51回日本形成外科学会(シンポジウム)
(名古屋)、4月、2008年

14. 村上千佳子、秋田定伯、平野明喜
術後電子線照射療法を併用したケロイド治療の評価について
第51回日本形成外科学会(口演)
(名古屋)、4月、2008年
15. Akita S
Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns, traumas, and chronic wounds.
Korean Wound Management Society, March28, 2008.
16. 秋田定伯
創傷治癒促進から瘢痕改善へ関連する間葉系幹細胞
第37回 日本創傷治癒学会 主題演題、12月、2007年
17. 秋田定伯、矢加部 文、秋野公造、平野明喜
皮膚色差解析に於ける術前後、カラーマッチの検討
第16回日本形成外科学会(神戸)、10月、2007年
18. 秋田定伯、平野明喜
5HT_{2A} 受容体拮抗薬を血管化結合織膜弁に用いた下肢虚血モデルでの血流回復と創傷治癒促進
第16回日本形成外科学会(神戸)、10月、2007年
19. 秋田定伯、秋野公造、平野明喜
創傷治癒促進から瘢痕改善へ連動するヒト間葉系幹細胞
第16回日本形成外科学会(神戸)、10月、(シンポジウム)、2007年
20. 秋田定伯
座談会 Part II~何故、私はこの研究をしているのか~
第16回日本形成外科学会(神戸)、10月、(企画,発表,座長)、2007年
21. Akita S
Stem cell therapy and Plastic surgical

management for local radiation injury.
2nd International Seminar-“Radiation Medicine in Research and Practice”,
Wuerzburg, Germany, Invited Symposium, October 4-5, 2007

22. Akita S
Novel therapeutic approach using reconstructive surgery, cytokine and human bone-marrow derived mesenchymal stem cells.
Scientific-Practice Conference “Cell technologies and regenerative medicine”, Saint Petersburg State Medical Institution “Pokrovskaya Municipal Hospital”, Invited Lecture, September 24, St. Petersburg, 2007
23. 秋田定伯
ケロイドの国際分類比較
第2回瘢痕・ケロイド治療研究会【パネルディスカッション】《ケロイドの分類》、8月、東京、2007年
24. Yakabe A, Akita S, Fujioka M, Hirano A.
Easy and objective skin color analysis in plastic surgery
2007 Wound Healing Society Annual Meeting, Tampa, April-May, 2007.
25. Akita S, Akino K, Hirano A.
Fibroblast growth factor-2 improves the quality of lower extremity wound healing.
2007 Wound Healing Society Annual Meeting, Tampa, April-May, 2007.
26. 秋田定伯、平野明喜
線維芽細胞増殖因子-2は下腿創傷治癒の質を改善する
第50回日本形成外科学会(口演)(東京)、4月、2007年

[図書](計 2 件)

1. 秋田定伯
特集「創傷治療」プライマリ・ケアで対処できる多種多様な“キズ”とその最新知見! 編集 秋田定伯、南山堂、東京、2009年、195ページ

2. Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Reconstruction for local radiation injuries and proposed regeneration therapy for acute systemic radiation injuries. Radiation Risk and Perspectives edited by Shibata Y, Namba H, Suzuki K and Tomonaga M. Elsevier, International Congress Series 1299, Amsterdam, 2007, Pp. 196-202, total 298 pages.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

秋田定伯、秋野公造、中川浩志
間葉系幹細胞の培養方法および間葉系幹細胞を用いてなる培養臓器

(特願 2003-199191) (特開 2005-34030) 平成 17 年 2 月 10 日

○取得状況 (計 3 件)

Melmed S., Akita S., Readhead C
TRANSGENIC MOUSE MODEL FOR
PITUITARY DISORDERS
ASSOCIATED WITH LIF
OVER-EXPRESSION AND/OR GH
UNDEREXPRESSION AND ITS USE
FOR TESTING THERAPEUTIC
DRUGS FOR THE CONDITIONS

U.S. Patent No.: 5,824,838
Issued: October 20, 1998
Expiration: May 9, 2016 [expiration date
is 20 years from the file date of
May 9, 1996

European Patent No.: 0 914 419 B1
Issued: June 30, 2004
Expiration: April 29, 2017 [expiration
date is 20 years from the file date
of April 29, 1997

Japan – pending
Filed: April 29, 1997

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

秋田 定伯 90315250
長崎大学・医学部・歯学部附属病院・助教

(2)研究分担者

山下 俊一 30200679
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

大津留 晶 00233198

長崎大学・医学部・歯学部附属病院・准教授

藤岡 正樹 70393452

長崎医療センター・臨床研究センター・研究員

長谷 敦子 50228037

長崎大学・医学部・歯学部附属病院・准教授

平野 明喜 90208835

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

(3)連携研究者

吉本 浩 90513309

長崎大学・医学部・歯学部附属病院・助教