

機関番号：13201

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390430

研究課題名 (和文) 羊膜の生物学的特性の解析及び再生医療への応用

研究課題名 (英文) The biological characteristics of amniotic membrane and its application for regenerative medicine.

研究代表者

二階堂 敏雄 (NIKAIDO TOSHIO)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授

研究者番号：50180568

研究成果の概要 (和文)：

- 1) 羊膜上皮、間葉系細胞、臍帯間質細胞を超低付着培養ディッシュにて浮遊培養することで自己複製能 (self-renewal) がある sphere を回収できた。その sphere は、幹細胞マーカーの Nanog, Oct3/4, SSEA4 の遺伝子発現を遺伝子レベル (RT-PCR による)、タンパクレベル (ウェスタン、免疫染色による) で発現していることが明らかになった。
- 2) 国立がんセンター清野透博士との共同により、E6E7 及び hTERT、bmi1, cyclin inhibitor などをウイルスにより導入し、羊膜上皮細胞、羊膜間葉系細胞、臍帯間葉系細胞の 11 株の不死化に成功した。11 株の中から PDL50 を超えても増殖能・形態に変化のない株を選出し、骨、軟骨、脂肪細胞などへ分化誘導することに成功した。
- 3) 我々が開発したヒト乾燥羊膜を 1) 翼状片除去後、2) 緑内障における眼房水トンネル形成術等の眼表面再建術に臨床応用し、手術時間の短縮、治療が困難なより大きな組織欠損部に対応可能となるなどの利点が示された。
- 4) 乾燥羊膜 (加工羊膜) の、i) 乾燥羊膜の上皮面は組織との癒着抑制に働き、間質面は組織付着性がよく、また上皮面であってもスカフォールドとして働き、眼結膜の病変切除部に移植した乾燥羊膜上に結膜細胞が増殖被覆することが明らかになった。ii) 生羊膜に比べ扱いやすく、皺が発生しにくい、適した大きさ・形状に容易にカットでき、手術時間の短縮、治療が困難なより大きな組織欠損部に対応可能となるなどの利点が示された。iii) ヘルペス性角膜炎を治療するために疎水性の抗ウイルス剤を可溶化するためのポリマーを開発した。可溶化した抗ウイルス剤を乾燥羊膜に含浸させ、軟膏剤との治療効果を家兎で比較すると同程度の効果が見られた。

研究成果の概要 (英文)：

- 1) Amniotic epithelial cell, mesenchymal cell and umbilical mesenchymal cell, cultured under ultra low attached dish, made spheres that had self-renewal ability, expression of mRNA or proteins of stem cell markers (Nanog, Oct3/4, SSEA4).
- 2) We made 11 immortalized cell lines of amniotic epithelial cell, mesenchymal cell, umbilical mesenchymal cells, which work were collaborated with Prof. Kiyono (National Cancer Center). Those cell lines were made by virus-transfection of gene such as E6E7, hTERT, bmi1 and cyclin inhibitor. We selected some cell lines that did not change cell growth and morphology even though over 50 PDL from these 11 lines. Those selected cell lines differentiated into bone, cartilage and adipose cells.
- 3) Dried amniotic membrane were used for operation of the pterygium and aqueous humor tunnel plasty under the glaucoma. Under these treatment, shortening of the operative time, available for the large tissue defect were shown as advantages.
- 4) i) The epithelial surface of dried amniotic membrane suppress for adhesion with the tissue, and stromal surface adherenced to tissue. And the dried amniotic membrane worked as a good scaffold even if the surface was epithelium. The conjunctiva cells grew and multiplied on the dried amniotic membrane which we transplanted in the lesion. ii) It was easy to handle and make the dried amniotic membrane for the suitable size and shape that it was compared with fresh or cryopreserved amniotic membrane, and wrinkles were hard to occur. These

advantages become that an ophthalmologist could be short the operative time, could be available for the large tissue defect. iii) We developed a polymer to solubilize hydrophobic antiviral medication for treatment keratitis herpetic. We impregnated the solubilized antiviral medication to dried amniotic membrane, and presented with a similar effect that of treatment with the ointment in rabbit model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
2009年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2010年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：産科学、再生、羊膜、上皮細胞、間葉系細胞

1. 研究開始当初の背景

羊膜についての生物学的及び分子生物学的知見は殆ど集積されていない。胎盤より羊膜を剥離し、上皮細胞および間葉系細胞を別々に分離し、各培養系を確立した。これらの細胞はともに細胞表面抗原が CD29(+), CD49(+), CD45(-) で、多くの増殖因子及び受容体を発現することが明らかになった。羊膜細胞は 1) 肝細胞の性質であるアルブミンやアンチトリプシンを産生する (Am J Pathol.165:501-510,2004, Cell Structure and Function 29,73-84,2004)。2) 心筋細胞が特異的に産生する転写因子である NKX2.5 を産生している (Transplant,79,528-535,2005)。3) 神経幹細胞特異的な Nestin や Musashi, また Neurofilament, β tubulin III を発現する。4) インシュリンの mRNA を発現し、糖尿病マウスにおいて羊膜細胞の移植でマウスの血糖値を正常値にまで低下することができた (Transplant.12:545-552,2003)。5) 軟骨細胞に特異的なコラーゲンタイプ II やアグリカンを発現し、ヌードラットの膝に羊膜細胞を移植すると軟骨様細胞に分化した、など羊膜細胞が、インシュリン産生細胞、軟骨細胞、心筋細胞へ分化する可能性を明らかにし、細胞移植治療にとって極めて好都合な細胞源となりうることを報告してきた。我々は保存しやすく、扱いを易とするため、独自の方法により真空・遠赤外線・マイクロウェーブを駆使し、ヒト乾燥羊膜を開発した (特願 2005-245964)。国内外で開発されている加工羊膜は他にアムニオテック社の凍結乾燥羊膜 (コラーゲンシート) のみである。これは

脱細胞化を施し純粋なスカフォールドとして利用されている。それに対し、我々の乾燥羊膜は組織構成蛋白質への傷害が限りなく少なくなるよう開発した為、上皮細胞も残っており極性を維持している。加工羊膜の実用化は臨床における羊膜の応用範囲を広げうる。

2. 研究の目的

1; 羊膜における $\alpha 1$ -antitrypsin と前期破水との関連性を明らかにする。2; 羊膜細胞の幹細胞を同定し分離する。3; 羊膜細胞の不死化及びの臨床への応用を検討する。4; 加工羊膜 (乾燥羊膜) の臨床への応用

3. 研究の方法

I 羊膜を多角的に解析し理解を深め (基礎研究); 羊膜細胞の幹細胞の同定と分離 i) 羊膜細胞・臍帯細胞の分離培養 ii) sphere 形成能を用いた幹細胞の分離 iii) 羊膜上皮・間葉系細胞、臍帯細胞より分離した幹細胞群各々について最も分化誘導率の高かった組織において組織再生実験を行い、非分離細胞群との再生効率を比較検討する。iv) 羊膜基底膜内のインテグリンアイソフォームの解析。v) 羊膜細胞の不死化及びの臨床への応用 II その特性に基づき羊膜疾患の原因解析を行い; 羊膜における $\alpha 1$ -antitrypsin と前期破水との関連性を明らかにする、III 更に羊膜の潜在能力を最大限に引き出して再生医療に応用する; i) 乾燥羊膜の作製及び特性の解析 ii) 乾燥羊膜の眼表面再建術への応用 iii) 薬物徐放性機能を有するヒト乾燥羊膜治療デバイスの開発 iv) 乾燥羊膜を用いた創傷被覆剤の開

4. 研究成果

1) 分離した羊膜上皮、間葉系細胞、臍帯間質細胞を超低付着培養ディッシュにて浮遊培養し sphere の形成条件を検討した。同時に三次元培養でありながら細胞接着刺激を与えない Mebiol Gel 内においても sphere 形成を試みた。更に形成された sphere を回収後に分散させ、再度超低付着培養ディッシュにて浮遊培養し再び sphere を形成する自己複製能 (self-renewal) があるか否かを検討した。その結果、自己複製能を有する sphere を回収でき、幹細胞マーカーの Nanog, Oct3/4, SSEA4 の遺伝子発現を RT-PCR またはウェスタンブロット法、免疫組織染色にて検討した結果、いずれの遺伝子も発現していることが明らかになった。またこれらの因子について、マウスの ES 細胞との発現強度を比較検討した結果、マウス ES 細胞と同等の発現強度が見られた。マトリジェル、乳酸-ポリエチレングリコール含有の合成高分子ポリマー上に、sphere 由来細胞を播種し、肝、心筋、軟骨細胞への分化誘導をかけ、細胞種(羊膜上皮、間葉系細胞、臍帯間葉系細胞)による誘導を検討した結果、軟骨細胞、骨細胞、脂肪細胞などに分化誘導する可能性が明らかになった。また高密度で播種すると、自ら feeder となることでディッシュとの接着を回避させると浮遊培養と同じような sphere 形成が見られることから、高密度で播種し、sphere 様のコロニーが形成されるか否かを検討した結果、上記の spheroid と同様に sphere 形成が見られ、自己複製能が見られた。このように、羊膜細胞から sphere 形成能のある幹細胞が同定でき、幹細胞を分離できる可能性が示唆された。

2) 羊膜細胞の不死化及び臨床への応用：羊膜による個体差などから実験の誤差等が生じるのを軽減するためと、羊膜由来細胞を不死化し細胞株を確立するために、国立がんセンター清野透博士との共同により、E6E7 及び hTERT, bmil, cyclin inhibitor などを用いて導入し、羊膜上皮細胞、羊膜間葉系細胞、臍帯間葉系細胞の 11 株の不死化に成功した。11 株の中から PDL50 を超えても増殖能に変化のない株を選出した。現在、PDL については 30 を超えた細胞も出てきている。形態に関する変化は不死化成立当初と比較し現時点では認められなかった。これらの株について造腫瘍性が無いことを動物実験にて確認し、分化誘導を試みた結果、骨、軟骨、脂肪細胞などへ分化誘導することに成功した。

3) 我々が開発したヒト乾燥羊膜については、富山大学附属病院倫理委員会において既にその臨床使用が承認されているので、羊膜を

手術室にて無菌的に採取し、その後の操作は研究室内に設置された GNP 準拠のクリーンルームにて行い、乾燥過程のみ無菌的操作でない為、臨床使用の前にγ線滅菌を施し、眼結膜の病変切除部に移植した。その結果、乾燥羊膜上に結膜細胞が増殖被覆することを確認した。また乾燥羊膜を、翼状片除去後、緑内障における眼房水トンネル形成術等の眼表面再建術に臨床応用した結果、手術時間の短縮、治療が困難なより大きな組織欠損部に対応可能となるなどの利点を確認された。このように、乾燥羊膜は、適した組織への移植により、より多面的な臨床応用が可能となることが示唆された。

4) 加工羊膜(乾燥羊膜)の基礎研究を行った。
i) 乾燥羊膜を位相差電子顕微鏡を用いた接着斑などの構造解析、免疫組織染色法による解析により、開発乾燥羊膜の生物学的特性を検討した結果、乾燥羊膜の上皮面は組織との癒着抑制に働き、間質面は組織付着性がよく、また上皮面であってもスカフォールドとして働き、眼結膜の病変切除部に移植した乾燥羊膜上に結膜細胞が増殖被覆することが明らかになった。

ii) 乾燥羊膜の生物学的特性を生かしより適した疾患へのより良い使用方法を模索した結果、翼状片除去後、緑内障における眼房水トンネル形成術等の眼表面再建術に臨床応用に適していた。従来の生羊膜に比べ非常に扱い易いので、皺が発生しにくい、適した大きさ・形状に容易にカットでき、手術時間の短縮、治療が困難なより大きな組織欠損部に対応可能となるなどの利点が見明らかになった。

iii) 薬物徐放性機能を有するヒト乾燥羊膜治療デバイスの開発

抗ウイルス剤(アシクロビル)をヒト乾燥羊膜に内包させることによりヘルペス性角膜炎に効果を示す徐放剤パッチを作製し、薬物内包 P(VLA-co-VAL) ミセルの羊膜への含浸方法の検討と徐放の最適化をはかった。その結果、ポリマーに包接されたアシクロビルは安定で、保存中沈殿等は観察されなかった。また、ポリマーによるアシクロビルの可溶化は可能であるが、3mg/ml が現状のポリマー濃度では上限となることが明らかになった。

iv) 薬物内包 P(VLA-co-VAL) ミセルを含まないヒト乾燥羊膜のヘルペス性角膜炎における治療効果を解析した。ヘルペス性角膜炎を惹起した家兎の眼角膜に新規治療デバイスを貼付し、角膜炎に対する治癒効果を既存の抗ウイルス剤軟膏塗布[ゾビラックス眼軟膏、一回塗布量 2mg、力価 0.06mg (ヒトの場合の 1/20) を 5 回塗布]のケースと比較検討した結果、ゾビラックス眼軟膏と同程度の効果が見られた。

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 12 件)

- 1) Suzuki A., Horiuchi A., Ashida T., Miyamoto T., Kashima H., Nikaido T., Konishi I., Shiozawa T.: Cyclin A2 confers cisplatin resistance to endometrial carcinoma cells via up-regulation of an Akt-binding protein, periplakin. *J Cell Mol Med*, 14: 2305-2317, 2010 (査読有り)
- 2) Ito M., Nakasima A., Hidaka T., Okabe M., Bac ND., Ina S., Yoneda S., Shiozaki A., Sumi S., Tuneyama K., Nikaido T., Saito S.: A role for IL-17 in induction of an inflammation at the fetomaternal interface in preterm labour. *J Reprod Immunol*, 84:75-85, 2010 (査読有り)
- 3) Yoneda-Izumi N., Toda A., Okabe M., Koike C., Takashima S., Yoshida T., Konishi I., Saito S., Nikaido T.: Alpha 1 antitrypsin activity is decreased in human amnion in premature rupture of the fetal membranes. *Molecular Human Reproduction*, 15: 49-57, 2009 (査読有り)
- 4) Kitagawa K., Yanagisawa S., Watanabe K., Yunoki T., Hayashi A., Okabe M., Nikaido T.: A Hyperdry Amniotic Membrane Patch Using a Tissue Adhesive for Corneal Perforations and Bleb Leaks. *Am J Ophthalmol.*, 148: 383-389, 2009 (査読有り)
- 5) Wei J-P., Nawata M., Wakitani S., Kametani K., Ota M., Toda A., Konishi I., Ebara S., and Nikaido T.: Human Amniotic Mesenchymal Cells Differentiate into Chondrocytes. *Cloning and Stem Cells*, 11: 19-25, 2009 (査読有り)
- 6) Takasawa A., Kato I., Takasawa K., Ishii Y., Yoshida T., Shehata M., Kawaguchi H., Mohafez O., Sasahara M., and Hiraga K. : Mutation-, Aging-, and Gene Dosage-dependent Accumulation of Neuroserpin (G392E) in Endoplasmic Reticula and Lysosomes of Neurons in Transgenic Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 283: 35606-35613, 2008 (査読有り)
- 7) Horiuchi A., Kikuchi N., Osada R., Wang C., Hayashi A., Nikaido T., and Konishi I. : Overexpression of RhoA enhances peritoneal dissemination. RhoA suppression with Lovastatin may be useful for ovarian cancer. *Cancer Sci*, 99: 2532-2539, 2008 (査読有り)
- 8) Takashima S., Yasuo M., Sanzen N., Sekiguchi K., Okabe M., Yoshida T., Toda A., Nikaido T. : Characterization of laminin

isoforms in human amnion. *Tissue and Cell*, 40(2): 75-81, 2008 (査読有り)

- 9) Parolini O., Alviano F., Bagnara GP., Bilic G., Bühring H-J., Evangelista M., Hennerbichler S., Liu B., Magatti M., Mao N., Miki T., Marongiu F., Nakajima H., Nikaido T., Portmann-Lanz C-B., Sankar V., Soncini M., Stadler G., Surbek D., Takahashi T., Redle H., Sakuragawa N., Wolbank S., Zeisberger S., Zisch A. : Strom SC. Isolation and Characterization of Cells from Human Term Placenta. Outcome of the First International Workshop on Placenta Derived Stem Cells. *Stem Cells*, 26: 300-311, 2008 (査読有り)
- 10) 二階堂敏雄, 吉田淑子, 岡部素典, 戸田文香: 羊膜由来幹細胞. 「遺伝子医学 MOOK 別冊 進みつづける細胞移植治療の実際 上巻」メディカルドゥ, 2008, 4. (査読なし)
- 11) 吉田淑子, 岡部素典, 小池千加, 二階堂敏雄: ヒト羊膜由来細胞を用いた糖尿病治療. 「ケミカル エンジニアリング 特集=社会基盤を支えるライフサイエンス」化学工業社, 2010, 6 (査読なし)
- 12) 小池千加: 無敵のバイオテクニカルシリーズ「改訂第3版 遺伝子工学実験ノート」田村隆明編 羊土社, 2010, 19 (査読なし)

学会発表] (計 34 件)

- 1) Koike C., Zhou K., Fathy M., Okabe M., Yoshida T., and Nikaido T. : Characterization of amniotic stem cells. *The 8th International Society for Stem Cell Research*, 2010, 6, 16-19, San Francisco
- 2) 二階堂敏雄: 癌幹細胞の同定と解析, 第6回河北省癌学会, 2010, 7, 10, 邢台, 中国
- 3) 二階堂敏雄: ヒト羊膜由来細胞の再生医療への応用, 日本顕微鏡学会第54回シンポジウム, 2010, 11, 11-13, 金沢
- 4) 戸田英樹, 荒井健一, 岩永進太郎, 二階堂敏雄, チャピ・ゲンツィ, 中村真人: 新しく開発した血管経路自動抽出機能を持つバイオプリンティングシステムの開発, 第48回日本人工臓器学会大会, 2010, 11, 18-20, 仙台
- 5) 吉田淑子, Wang Fang, 岡部素典, 小池千加, 周 凱旋, 齋藤 滋, 二階堂敏雄: 子宮頸癌における癌幹細胞の細胞表面マーカーの同定(意義), 第10回日本再生医療学会総会, 2011, 3, 1-2, 東京
- 6) 岡部素典, 吉田淑子, 小池千加, 林 央周, 藤坂実千郎, 将積日出夫, 新井直也, 津野宏彰, 北川清隆, 遠藤俊郎, 渡邊行雄, 野口 誠, 林 篤志, 齋藤 滋, 二階堂敏雄: 新規ヒト乾燥羊膜 (Hyper-Dry 羊膜) の臨床における有用性, 第10回日本再生医療学会総会, 2011, 3, 1-2, 東京

- 7) 小池千加、方 晶、吉田淑子、周 凱旋、岡部素典、二階堂敏雄：インスリン発現羊膜細胞の樹立とそれを用いた糖尿病治療の試み，第10回日本再生医療学会総会，2011，3，1-2，東京
- 8) 杉本 潤、吉田淑子、岡部素典、小池千加、周 凱旋、齋藤 滋、林 篤志、二階堂敏雄：ヒト羊膜幹細胞の存在部位の検討，第10回日本再生医療学会総会，2011，3，1-2，東京
- 9) 周 凱旋、小池千加、吉田淑子、岡部素典、京 哲、清野 透、二階堂敏雄：不死化羊膜上皮細胞の樹立と解析，第10回日本再生医療学会総会，2011，3，1-2，東京
- 33) 竹田裕治、小池千加、吉田淑子、岡部素典、杉本 潤、二階堂敏雄：Oct-4 過剰発現による不死化ヒト羊膜上皮細胞のリプログラミング，第10回日本再生医療学会総会，2011，3，1-2，東京
- 10) 藤坂実千郎、将積日出夫、岡部素典、渡辺行雄、二階堂敏雄：耳科手術における新規ヒト乾燥羊膜（Hyper-dry乾燥羊膜）の有用性の検討—側頭筋膜との比較—，第10回日本再生医療学会総会，2011，3，1-2，東京
- 11) 吉田淑子，Teng Zan，周 凱旋，岡部素典，小池千加，米田徳子，野上真紀子，樋口収，二階堂敏雄：マウス羊膜幹細胞の分化能．第8回日本再生医療学会総会，2009，3，5-6，東京．
- 12) 津野宏彰，吉田淑子，野上真紀子，小池千加，岡部素典，能登善弘，野口 誠，二階堂敏雄：ヒト羊膜間葉系幹細胞の顎骨再生医療への応用についての検討．第8回日本再生医療学会総会，2009，3，5-6，東京．
- 13) 野上真紀子*，津野宏彰，小池千加，岡部素典，吉田淑子，木村友厚，二階堂敏雄：羊膜間葉系幹細胞（HAM）を用いた軟骨細胞分化誘導．第8回日本再生医療学会総会，2009，3，5-6，東京．
- 14) Moustafa Fathy，小池千加，吉田淑子，岡部素典，二階堂敏雄：子宮頸癌におけるがん幹細胞の同定．第8回日本再生医療学会総会，2009，3，5-6，東京．
- 15) 北川清隆，林 篤志，岡部素典，吉田淑子，二階堂敏雄：Hyper-dry 乾燥羊膜による緑内障濾過胞からの房水漏出の治療．第8回日本再生医療学会総会，2009，3，5-6，東京．
- 16) 立松美樹子，中島彰俊，二階堂敏雄，齋藤 滋：低酸素下の絨毛外栄養細胞の浸潤にはオートファジーが関与する．第61回日本産科婦人科学会学術講演会，2009，4，3-5，京都．
- 17) 伊藤実香，中島彰俊，伊奈志帆美，米田哲，塩崎有宏，二階堂敏雄，齋藤 滋：好中球，単球，T細胞から産生される IL-17 は TNF- α と相乗的に作用し羊膜上皮，間葉系細胞からの IL-8 産生を亢進させる．第61回日本産科婦人科学会学術講演会，2009，4，3-5，京都．
- 18) 二階堂敏雄：羊膜幹細胞の性質と羊膜の臨床応用への可能性．第27回日本受精着床学会総会・学術講演会，2009，8，6-7，京都．
- 19) 北川清隆，渡辺一彦，柳沢秀一郎，柚木達也，張 学云，林 篤志，岡部素典，二階堂敏雄：濾過胞からの房水漏出及び角膜穿孔に対する Hyper-dry 羊膜パッチの有用性．第20回日本緑内障学会，2009，11，13-15，沖縄．
- 20) Nikaido T. : The Potential of Amniotic Membrane. The 2nd Hong Kong International burns & Wound Healing Symposium, 2008, 5, 17-19, Hong Kong. (Invited lecture)
- 21) Nikaido T. : Amnion-Derived Cells for Regenerative Medicine. The 2nd Hong Kong International burns & Wound Healing Symposium, 2008, 5, 17-19, Hong Kong. (Invited lecture)
- 22) Nikaido T. : Application of Amniotic Membrane. Amnion-Derived Cells for Regenerative Medicine University of Toyama. The 5th Chinese Conference on Oncology, 2008, 9, 19-22, 石家庄, 中国. (Invited lecture)
- 23) Zhou K. * : Identification of stem cells from cervical cancer. The 5th Chinese Conference on Oncology, 2008, 9, 19-22, 石家庄, 中国.
- 24) 吉田淑子，Teng Zan，岡部素典，戸田文香，米田徳子，野上真紀子，樋口収，二階堂敏雄：マウス羊膜幹細胞同定へのアプローチ．第7回日本再生医療学会総会，2008，3，13-14，名古屋．
- 25) Teng Z. , Toda A. , Yoshida T. , Okabe M. , Higuchi O. , Nogami M. , Yoneda N. , Zhou K. , Kyo S. , Kiyono T. , and Nikaido T. : Establishment AND Characterization of an Immortalized Human Amniotic Membrane Cells. 第7回日本再生医療学会総会，2008，3，13-14，名古屋．
- 26) 岡部素典，乗杉 理，吉田淑子，Teng Zan，米田徳子，清水忠道，齋藤 滋，二階堂敏雄：HyperDry ヒト乾燥羊膜とヒト凍結乾燥羊膜の細胞増殖に対する効果．第7回日本再生医療学会総会，2008，3，13-14，名古屋．
- 27) 津野宏彰，吉田淑子，野上真紀子，岡部素典，野口 誠，京 哲，清野 透，二階堂敏雄：羊膜間葉系細胞の骨分化誘導．第7回日本再生医療学会総会，2008，3，13-14，名古屋．
- 28) 樋口収*，野上真紀子，米田徳子，籾 賛，岡部素典，吉田淑子，齋藤滋，宮脇利男，二階堂敏雄：臍帯 Wharton 膠における間葉系幹細胞の特性の解析．第7回日本再生医療学会総会，2008，3，13-14，名古屋．

29) Zhou K. *, Toda A., Teng Z., Yoshida T., Okabe M., Higuchi O., Nogami M., Yoneda N., Kyo S., Kiyono T., and Nikaido T. : Immortalized Human Amniotic Epithelial Cells maintained the characteristics of stem cells. 第7回日本再生医療学会総会, 2008, 3, 13-14, 名古屋.

30) 高橋 雅法*, 吉田淑子, 岡部素典, 木村真梨, Teng Zan, 戸田文香, 米田徳子, 京哲, 清野 透, 柴原 直利, 二階堂敏雄: 褥創モデルラットを用いた不死化羊膜間葉細胞添加 Collagen gel による創傷治癒効果の検討. 第7回日本再生医療学会総会, 2008, 3, 13-14, 名古屋.

31) 北川清隆, 岡部素典, 吉田淑子, Teng Zan, 米田徳子, 武田祥子, 齋藤 滋, 林篤志, 二階堂敏雄: 複数回のトラベクトミー後の結膜欠損に対するクロスリンクーヒト乾燥羊膜の移植効果. 第7回日本再生医療学会総会, 2008, 3, 13-14, 名古屋.

32) 吉田淑子, Teng Zan, Makhlof Madiha, Zhou Kaixuan, 岡部素典, 二階堂敏雄: ヒトおよびマウス羊膜の微細構造と細胞学的特性. 第113回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2008, 3, 27-29, 大分.

33) 米田徳子*, 戸田文香, 米澤理可, 西山玲奈, 伊藤実香, 立松美樹子, 米田 哲, 塩崎有宏, 齋藤 滋, 二階堂敏雄: Preterm PROM では羊膜中の alpha 1 antitrypsin が酸化され、その活性が低下している. 第60回日本産科婦人科学会総会ならびに学術講演会, 2008, 4, 12-15, 横浜.

34) 立松美樹子*, 中島彰俊, 二階堂敏雄, 齋藤 滋: オートファジーにより低酸素下, 低栄養下の絨毛外栄養細胞の浸潤能は亢進する. 第60回日本産科婦人科学会総会ならびに学術講演会, 2008, 4, 12-15, 横浜.

[図書] (計0件)
[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

名称: 医用代用膜、その使用及び生体内部の膜組織の修復方法.

発明者: 二階堂敏雄、岡部素典、吉田淑子、遠藤俊郎、林央周、齋藤滋

権利者: 国立大学法人富山大学

種類: 発明

番号: PCTJP2008/052973

出願年月日: 平成20年2月21日出

国内外の別: 国外

名称: ヒト羊膜由来間葉系細胞及びこれを用いた糖尿病治療薬. :

発明者: 二階堂敏雄、吉田淑子、岡部素典、京 哲、清野透

権利者: 国立大学法人富山大学、国立がんセンター総長

種類: 発明

番号: 特願 2008-213301

出願年月日: 平成20年8月21日

国内外の別: 国内

名称: 培養重層上皮シートの改良作製方法.

発明者: 二階堂敏雄、岡部素典、齋藤滋、倉科憲治、小池剛史

権利者: 国立大学法人富山大学、国立大学法人信州大学

種類: 発明

番号: 特願 2008-106448

出願年月日: 平成20年4月16日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.u-toyama.ac.jp/saiseiigaku/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

二階堂 敏雄 (NIKAI DO TOSIO)

富山大学・大学院医学薬学研究部・教授

研究者番号: 50180568

(2) 研究分担者

吉田 淑子 (YOSHIDA TOSIKO)

富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授

研究者番号: 00171421

岡部 素典 (OKABE MOTONORI)

富山大学・大学院医学薬学研究部・助教

研究者番号: 60283066

小池 千加 (KOIKE CIKA)

富山大学・大学院医学薬学研究部・助教

研究者番号: 10523889

(3) 連携研究者

齋藤 滋 (SAITO SIGERU)

富山大学・大学院医学薬学研究部・教授

研究者番号: 30175351

北川 清隆 (KITAGAWA KIYOTAKA)

富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授

研究者番号: 00270950