

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590186

研究課題名 (和文) 羊膜幹細胞の同定法の確立および分化過程における組織構築の形態的解析

研究課題名 (英文) The identification of amnion stem cells and the analysis of transitional organization according to process of differentiation

研究代表者

吉田 淑子 ( YOSHIDA TOSHIKO )

富山大学・大学院医学薬学研究部・再生医学講座・准教授

研究者番号：00171421

研究成果の概要：

ヒト羊膜上皮および羊膜間葉系細胞は sphere 形成能が高く、単離細胞と比し、Oct3/4, Klf4, c-Myc, Sox2, Nanog など iPS 細胞 (誘導多能性幹細胞) 作成に不可欠な転写因子の発現が高い。またマウス羊膜細胞では、SSEA-1 (+)C-kit (-) で sphere を形成する細胞のみが inner cell mass に導入され分化することが明確となった。Sphere 形成と表面マーカーの発現を併せて評価することで、幹細胞の純化分画が可能となった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・解剖学一般 (含組織学・発生学)

キーワード：羊膜細胞・幹細胞・細胞分化・組織形成・形態学的検討

## 1. 研究開始当初の背景

(1) パーキンソン病やアルツハイマーなどの脳神経系の病気、心臓疾患、肝臓疾患など臓器移植が最終的な治療とされる重篤な疾患においては、臓器の供給が需要に追いつかないのが現状である。1998 年に発表されたヒトの embryonic stem cell (ES 細胞) の開発により細胞移植が第二の臓器移植として脚光を浴びた。しかし、ES 細胞は採取源が余剰人工受精卵や胎児の生殖細胞であることから倫理上、大きな問題となった。一方で、成熟組織において、体性 (組織) 幹細胞 (somatic stem cell) が注目されるようになった。少量でも患者本人の細胞

を採取できるということは移植細胞の拒絶を回避できるという点では大きな利点である。しかし、ES 細胞同様、体性 (組織) 幹細胞も現在、治療効果に見合うだけの十分な細胞を採取することは難しい。

羊膜は発生学的には ES 細胞から 3, 4 段階分化した細胞で、胎児を形成する胚盤葉上層と同じ細胞に由来する羊膜上皮および胚外中胚葉の一部 (羊膜間葉組織) からなる。MHC-Class II の発現がなく、MHC-Class I の発現も弱いと言う特性をもつことから羊膜は免疫的に拒

絶されにくく、たとえ HLA の一致が不十分な場合も拒絶が起こりがたく、レシピエントへの生着率が高いことが予想される。羊膜は胎児の発生初期の状態をとどめた組織（胎児由来の組織）から形成され、多能性幹細胞を保持する ES 細胞にきわめて近い性質を有する細胞群と考えられる。以上のことから我々は羊膜が再生医療の材料として大変有効であると考えた。

## 2. 研究の目的

我々は羊膜細胞から分離、純化した幹細胞を再生医療の一つの手法である細胞移植の材料として樹立することを最終目的としている。本研究課題では

(1) 羊膜に存在する幹細胞の同定法を確立すること、

(2) 羊膜幹細胞が組織内でどのような分化を遂げるかを実験動物で組織形態学的に明確にし、器官形成のメカニズムを理解することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) ①羊膜および羊膜細胞の採取

富山大学医学部医倫理委員会の承認（承認済み）のもと、付属病院および関連病院の協力を得て、インフォームドコンセントが得られた患者の胎盤より羊膜を剥離し、PBS 内に浸漬した。

採取した羊膜にトリプシン-DMEM 溶液処理を施し、羊膜上皮細胞 (hAEC: human amnion epithelial cell) を、コラゲナーゼ-DMEM 溶液処理にて羊膜間葉系細胞 (hAMC: human amnion mesenchymal cell) を採取した。

### ②spheroidの作成

採取したhAECおよびhAMCを low attachment dish で培養し、spheroid (sphere) 形成能を観察した。

### ③ヒト羊膜および羊膜細胞に混在する幹細胞の免疫組織学的同定。

羊膜伸展標本および羊膜細胞を幹細胞マーカー (Oct-3/4, SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81 など) および ALP の活性による二重染色を実施し幹細胞を同定した。さらに FACS を用い、陽性細胞の分布を解析した。

### (3) マウス羊膜細胞の幹細胞特性の確認

①マウス羊膜細胞の免疫組織学的検討：幹細胞マーカーによる免疫染色。

②羊膜細胞の増殖能の検討：プロモデオキシウリジン (BrdU) を投与し、長期にわたり分裂能を保有する細胞を検出した。

③羊膜幹細胞の採取：羊膜細胞を単離し、幹細胞マーカーにより、二重あるいは三重染色し、

FACS で細胞の特性を分析した後、MACS で幹細胞マーカーに陽性を示す細胞を区分した。区分した細胞を疾患モデルマウス (CCL4 投与による肝障害マウス、糖尿病マウス) に接種し、細胞の分化過程を経時的に解析した。

(4) 羊膜細胞の分化能の検討  
分化誘導実験と初期胚への blast injection により羊膜細胞の多分化能を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) ヒト羊膜の領域の違い

による細胞特異性の違い

臍帯近傍部の羊膜では上皮は丈の高い単層円柱上皮で、隣接する細胞間、基底面での細胞

陥凹が著しい。細胞質全体が Vimentin 陽性を示す円形の細胞が存在した。一方、辺縁部では単層立方上皮で細胞間の陥凹は激しいものの、基底面での陥凹はあまり観察されなかった。ほとんどの細胞が Vimentin 陽性を示した。羊膜は部位により上皮細胞の性質に違いがあることが示唆された (Fig1)。

Stem cell marker および分化マーカーにより羊膜上皮の性質を検討したと

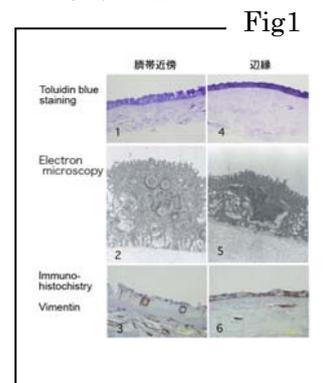


Fig1

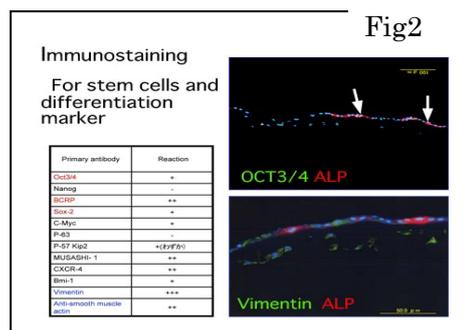


Fig2

ころ Oct3/4(+) で ALP(+) の細胞が散在して観察された (Fig 2 arrow)。さらに BCRP(+), Sox2(+), c-Myc(+), p57 kip2(+), MUSASHi-1(+), CXCR4(+), Bmi-1(+)) が確認され、羊膜上皮に幹細胞が存在することが明らかとなった。

(3) ヒト羊膜細胞および spheroid の免疫組織学的特性

hAMC には継代可能で強い増殖能を示す細胞群が存在することが明確となった。この細胞群は継代を繰り返すに従い、90%以上の細胞が CD73(+), CD105(+), CD90(+)  
 で脂肪細胞、骨細胞、軟骨細胞への分化が可能であった。これらのことより本細胞群は羊膜間葉系幹細胞であると考えられる。現在本細胞の株化を検討している。hAEC および hAMC いずれも spheroid の形成能が高い (Fig 3)。形成された spheroid は内因性の ALP の活性が高く、Oct3/4, Klf4, c-Myc, Sox2 など iPS 細胞作成に不可欠な転写因子をすでに発現していることが明らかで再生医療の材料としてきわめて有効であることが示唆された。

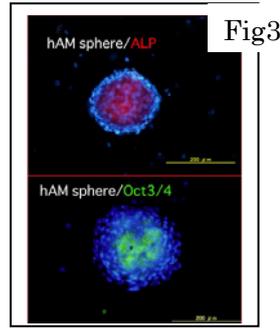


Fig 3

(4) マウス羊膜細胞の免疫学的特性

マウス羊膜細胞を幹細胞マーカーで染色したところ、SSEA-1(+)  
 で分化マーカー CK5(-) の多角形の細胞が存在した (Fig 4)。妊娠 11 日目に BrdU を一回投与し、分裂能維持細胞の有無を検討したところ、SSEA-1(+)  
 BrdU(+) の細胞が散在性に存在した。C-kit(+)  
 の細胞も観察されたが、SSEA-1 と C-kit ともに陽性を示す細胞は観察されなかった。羊膜細胞を培養したところ、SSEA-1(+)  
 細胞が増加し、培養細胞すべてが BrdU(+) となった。

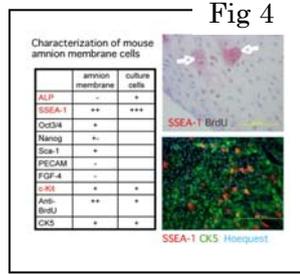


Fig 4

(5) マウス羊膜細胞の多分化能の検討

マウス羊膜細胞を low attachment dish に播種すると Sphere の形成が観察された (Fig5)。Sphere は SSEA-1(-)  
 C-Kit(+)  
 あるいは SSEA-1(+)  
 C-Kit(-)  
 ALP(+)  
 の 2 つの染色パターンを示した。これらを分化培地で誘導すると神経、神経膠細胞、骨細胞、脂肪細胞に分化することが免疫染色および RT-PCR から明確となった。さらに本細胞を blastocyst injection したところ、SSEA-1(+)  
 C-Kit(-)  
 ALP(+)  
 の細胞のみが inner cell mass に導入され、羊膜に分化したことが認められた。

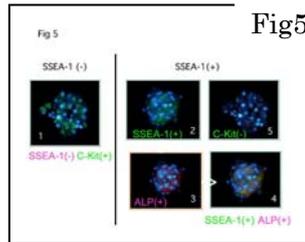


Fig 5

(6) 羊膜幹細胞による組織再構築の検討

CCL 4 投与による肝障害マウスの肝臓に直接および門脈からマウス羊膜細胞 sphere を移植したと

ころ、無処置群と比較して、肝臓表面が滑らかとなり、アザン染色による組織像において、線維化の減少が認められた。移植したマウス羊膜細胞は傷害の著しい類洞に集積する傾向が観察された。

以上のことより

本研究によってヒトおよびマウス羊膜には幹細胞が存在することが明らかで表面マーカーと Sphere 形成能を利用することで幹細胞を純化することが可能であることが示唆された。

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 件) (計 13 件)

- ① 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, 75-81, 2008
- ② 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
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ Jun Ping Wei, Masashi Nawata,

- Shigeyuki Wakitani, Kiyokazu Kametani, Masao Ota, Ayaka Toda, Ikuo Konishi, Souhei Ebara and Toshio Nikaido, Human Amniotic Mesenchymal Cells Differentiate into Chondrocytes. Cloning and Stem Cells, 11, 19-26, 2008
- ⑥ Akira Takasawa, Ichiro Kato, Kumi Takasawa, Yoko Ishi, Toshiko Yoshida Mohammad H. Shehata, Hiroshi Kawaguchi, Omar M.M., ohafez, Masakiyo Sasahara and Koichi Hiraga, Mutation-aging-, and gene-dosage-dependent accumulation of FENIB-type meuroserpin(G392E) in ERs and lysosomes of neurons in transgenic mice., J Biol Chem, 283(51), 35606-13, 2008
- ⑦ Toda A., Okabe M., Yoshida T., Nikaido T., The Potential of Amniotic Membrane. Amnion-Derived Cells for Regeneration of Various Tissues., J Pharmacol Sci, 105, 215-228, 2007
- ⑧ Yokoyama K., Miyatake S., Kajimoto Y., Kawabata S., Doi A., Yoshida T., Okabe M., Kirihata M, Ono K, Kuroiwa T, Analysis of boron distribution in vivo for BNCT using two different boron compounds by secondary ion mass spectroscopy., Radiation Res, 167, 102-109. 2007
- ⑨ Takahara Y., Yogosawa S., Maruyama S., Watanabe N., Yokoyama H., Fukasawa K., Sukenaga Y., Kamiyama J., Izumi M., Wakada M., Zhang H., Yoshizawa K., Kawa S., Nikaido T., Sakai T. :Lysocellin, a metabolite of the novel drug `alopestatin`, induces G1 arrest and prevents cytotoxicity induced by etoposide. Int J Oncol., 28: 823-829, 2006
- ⑩ Yasuo M., Fujimoto K., Tanabe T., Yaegashi H., Tsushima K., Takasuna K., Koike T., Yamaya M., Nikaisdo T. :Relationship between calcium-activated chloride channel 1 and MUC5AC in goblet cell hyperplasia induced by interleukin-13 in human bronchial epithelial cells. Respiration, 73: 347-359, 2006
- ⑪ Zhang H., Iwama M., Akaike T., Urry DW., Pattanaik A., Parker TM., Konishi I., Nikaido T. :Human amniotic cell sheet harvest utilizing a novel temperature-responsive culture surface coated with protein-based polymer. Tissue Engineering, 12: 391-401, 2006
- ⑫ Miyamoto T., Shiozawa T., Kashima H., Feng YZ., Suzuki A., Kurai M., Nikaido T., Konishi I. :Estrogen up-regulates mismatch repair activity in normal and malignant endometrial glandular cells. Endocrinology, 147: 4863-4870, 2006
- ⑬ Yokoyama K., Miyatake S., Kajimoto Y., Kawabata S., Doi A., Yoshida T., Asano T., Kirihara M., Ono K., Kuroiwa T. :Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT. J Neurocol, 78: 227-232, 2006
- [学会発表] (計 31 件)
- ① 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 回再生医療学会, 2009, 3. 5-6, 東京
- ② 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 回再生医療学会, 2009, 3. 5-6, 東京
- ③ 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 回再生医療学会, 2009, 3. 5-6, 東京
- ④ 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 回再生医療学会, 2009, 3. 5-6, 東京
- ⑤ 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 回再生医療学会, 2009, 3. 5-6, 東京
- ⑥ Nikaido T., The Potential of Amniotic Membrane. (Invited lecture), The 2nd Hong Kong International burns & Wound Healing Symposium, 2008, 5. 17-19, Hong Kong, 中国
- ⑦ Nikaido T., Amnion-Derived Cells for Regenerative Medicine. (Invited lecture), The 2nd Hong Kong International burns & Wound Healing Symposium, 2008, 5. 17-19, Hong Kong, 中国
- ⑧ Nikaido T., Application of Amniotic Membrane. -Amnion-Derived Cells for Regenerative Medicine University of Toyama-. (Invited lecture), The 5th Chinese Conference on Oncology, 2008, 9. 19-22, 石家庄, 中国
- ⑨ 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
- ⑩ 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
- ⑪ Ito M., Nakashima A., Ina S., Okabe M., Yoneda S., Shiozaki A., Nikaido T., Saito S., IL-17 in the pathogenesis of preterm labor. (NIH/NICHD Travel Award), American Society for Reproductive Immunology (ASRI), 2008, 6. 11-14, Chicago, USA
- ⑫ 伊藤実香 中島彰俊 伊奈志帆美 岡部素典 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 $\alpha$ 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。(学会賞), 第22回日本生殖免疫学会総会学術集会, 2008, 12. 6-7, 富山
- ⑬ 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回再生医療学会, 2008, 3. 13-14, 名古屋
- ⑭ 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, 複数回のトラベクレクトミー後の結膜欠損に対するクロスリンカーヒト乾燥羊膜の移植効果, 第7回再生医療学会, 2008, 3. 13-14, 名古屋
- ⑮ Teng Zanl, Ayaka Toda, Toshiko Yoshida, Motonori Okabe, Osamu Higuchi, Makiko Nogami, Noriko Yoneda, Zhou Kaixuan, Satoru Kyo, Tohru Kiyono and Toshio Nikaido, Establishment and Characterization of an Immortalized Human Amniotic Membrane Cells, 第7回再生医療学会, 2008, 3. 13-14, 名古屋
- ⑯ 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回再生医療学会, 2008, 3. 13-14, 名古屋
- ⑰ 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回再生医療学会, 2008, 3. 13-14, 名古屋
- ⑱ Zhou Kaixuan, Ayaka Toda, Teng Zan, Toshiko Yoshida, Motonori Okabe, Osamu Higuchi, Makiko Nogami, Noriko Yoneda, Satoru Kyo, Tohru Kiyono and Toshiko Nikaido, Immortalized Human Amniotic Epithelial Cells maintained the characteristics of stem cells, 第7回再生医療学会, 2008, 3. 13-14, 名古屋
- ⑲ 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回再生医療学会, 2008, 3. 13-14, 名古屋
- ⑳ 吉田淑子, Teng Zanl, 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, 日本解剖学会総会, 2008, 3. 28-31, 大分
- ㉑ Nikaido T.: The application of amniotic cells to regenerative medicine. WORKSHOP ON PLACENTA DERIVED STEM CELLS, 2007, 3. 21-27, Brescia Italy.
- ㉒ 吉田淑子, 岡部素典, 戸田文香, 古市恵津子, 二階堂敏雄: Virtual slide system利用に際しての問題点. 第112回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2007, 3, 27-29, 大阪.
- ㉓ 岡部素典, 吉田淑子, 戸田文香, 古市恵津子, 二階堂敏雄: Virtual slideを利用した組織学実習への取り組み. 第112回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2007, 3, 27-29, 大阪.
- ㉔ 二階堂敏雄: 羊膜と再生医学. 第59回日本産科婦人科学会総会・全国学術集会, 2007, 4, 14-17, 京都.
- ㉕ Nikaido T.: Amnion Derived Stem Cell. 4TH MEETING OF THE WOUND HEALING SOCIETY, 2007, 8. 30 - 9. 3, Singapore.
- ㉖ 戸田文香, 泉 徳子, 酒井正利, 齋藤 滋, 小西郁生, 二階堂敏雄: 羊膜細胞における幹細胞の同定と分離. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会、2006, 4, 横浜.
- ㉗ 泉徳子, 戸田文香, 酒井正利, 齋藤 滋, 小西郁生, 二階堂敏雄: 羊膜細胞における蛋白質分解酵素 (MMP9) 及び酵素阻害剤 ( $\alpha$ 1AT) の産生とその発現制御. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会, 2006, 4, 横浜.
- ㉘ Nikaido T., Izumi N., Takashima S., Sekiguchi K., Toda A., Okabe M., Yoshida Y., Saito S.: Human amniotic cells have side population cells and several types of the subunits of laminin isoform. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006, 6, Kyoto.
- ㉙ Nikaido T., Izumi N., Takashima S., Sekiguti S., Toda A., Okabe M., Yoshida T., Saito S.: Human amniotic cells have side population (SP) cells and several types of the subunits of laminin isoform, 4th International Society for Stem Cell Research, 2006, 6, Toronto, Canada.

- ⑤ Okabe M., Yokoyama K., yoshida T., Nikaido T., H. J. Mathieu., Kawabata S., Kajimoto Y., Miyatake S.: The Analysis of p-Boronophenyl Alanine (BPA) and Sodium Broncapte (BSH) in the Human Glyoma Graft by Dynamic Secondary Ion Mass Spectrometry (SIMS). The 16th International Microscopy Congress (IMC16), 2006, 9, 札幌.
- ⑥ 吉田淑子: リンパ系における免疫組織の役割. 第30回日本リンパ学会総会, 2006, 6, 東京.

〔図書〕(計4件)

- ① 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
- ② 米田徳子., 岡部素典., 吉田淑子., 齋藤 滋., 二階堂敏雄, 幹細胞1胚性幹細胞および体性幹細胞. 「産婦人科の実際」, 金原出版, 56, 1369-1374, 2007
- ③ 米田徳子., 岡部素典., 吉田淑子., 齋藤 滋., 二階堂敏雄, 幹細胞2胚性幹細胞および体性幹細胞. 「産婦人科の実際」, 金原出版, 56, 1525-1530, 2007
- ④ 米田徳子., 岡部素典., 吉田淑子., 齋藤 滋., 二階堂敏雄, 幹細胞3胚性幹細胞および体性幹細胞. 「産婦人科の実際」, 金原出版, 56, 1993-2000, 2007

〔産業財産権〕

- 出願状況(計7件)
- ① 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, 国立大学法人金沢大学, 国立がんセンター, 特願2008-213301, 2008年8月21日, 国内
- ② 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, 特願2008-106448, 2008年4月16日, 国内
- ③ 乾燥羊膜からなる医用代用膜, 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: 国立法人富山大学, PCT/JP2008/052973, 2008年2月21日, 外国
- ④ 乾燥羊膜からなる医用代用膜, 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: 国立法人富山大学, 特願2007-43814, 2007年2月23日, 国内
- ⑤ 培養重層上皮シートの作製方法, 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, 特願2007-40378, 2007年2月21日, 国内
- ⑥ 乾燥羊膜及び羊膜の乾燥処理方法, 発明者: 二階堂敏雄, 岡部素典, 吉田淑子, 戸田文香,

荒川雅彦, 権利者: 国立大学法人富山大学, サクラ精機(株) PCT/JP2006/316269: 平成2006年8月18日, 外国

- ⑦ 乾燥羊膜からなる眼表面の再建用医療材料, 発明者: 二階堂敏雄, 北川清隆, 岡部素典: 権利者: 国立大学法人富山大学, 特願2006-218297: 平成2006年8月10日, 国内

○取得状況(計0件)  
なし

〔その他〕

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田 淑子 (YOSHIA TOSHIKO)  
富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授

研究者番号: 00171421

### (2) 研究分担者

二階堂 敏雄 (NIKAIDO TOSHIO)  
富山大学・大学院医学薬学研究部・教授  
研究者番号: 50180568

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

加藤 一郎 (KATOU ICHIRO)  
富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授  
研究者番号: 50250741

齋藤 滋 (SAITHO SHIGERU)  
富山大学・大学院医学薬学研究部・教授  
研究者番号: 30175351

福岡 順也 (FUKUOKA JYUNNYA)  
富山大学・大学病院・准教授  
研究者番号: 20303969