

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460647

研究課題名(和文) 新しい再生医療材料の作製をめざしたスーパー・ヒト乾燥羊膜の作製技術に関する研究

研究課題名(英文) Study on super human dried amniotic membrane manufacture technology aiming at the manufacture of new materials for the regenerative therapy

研究代表者

岡部 素典 (Okabe, Motonori)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・助教

研究者番号：60283066

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト羊膜(AM)は眼科で治療に使われているが、含浸した薬剤放出に効果的かどうかは分かっていない。

ハイパードライヒト乾燥羊膜(HD-AM)、グルタルアルデヒド架橋化HD-AM(Glu HD-AM)とポリ-N-p-ビニルベンジル-D-lactonamide(PVLA)溶媒に、眼刺激はなかった。Glu HD-AMにグルタルアルデヒドが約40ppm(乾燥重量比)残留していた。アシクロビル(疎水性)/PVLA含浸HD-AMはヘルペスウイルスによる感染治療に有効で、用量依存的だった。HD-AMは、ドラッグデリバリーシステムに利用でき、HD-AMとPVLAの組合せで、疎水性薬剤の放出制御の可能性はある。

研究成果の概要(英文)：The human amniotic membrane (AM) has been widely used in ophthalmic surgery. However, it has never been explored that AM is effective for the release of impregnated drugs.

Hyperdry-AM (HD-AM), glutaraldehyde cross-linked HD-AM (Glu HD-AM) and a solvent of poly-N-p-vinylbenzyl-D-lactonamide (PVLA) were all found not to cause irritation to the rabbit eye. Residual glutaraldehyde in Glu HD-AM was about 40 ppm (dry-weight basis). HD-AM (ACV/PVLA HD-AM) loaded Acyclovir (ACV; hydrophobic medicine) containing PVLA-bearing nanospheres (ACV/PVLA) was more effective against a herpes simplex virus-1 (HSV-1) eye infection model and its efficacy was dose- and volume-dependent.

A combination of HD-AM and PVLA can be working as drug delivery system that may be possible to control the release of hydrophobic medicines.

研究分野：境界医学、応用薬理学、ヒト組織利用研究、再生医学、

キーワード：ヒト組織利用研究 ハイパードライヒト乾燥羊膜 抗生物質 抗菌効果 定量 国際特許

1. 研究開始当初の背景

新たな乾燥方法によるヒト乾燥羊膜を眼科領域、脳神経外科領域、耳鼻科領域、歯科口腔外科領域の治療材料として供給し、先の研究にてその強度の増強技術技術を構築し、それにより機能を付加した乾燥羊膜の作成技術の構築を目指してきた。

2. 研究の目的

ハイパードライヒト乾燥羊膜 (HD-AM) を基剤とした薬剤徐放性治療デバイスの開発を目的とする。HD-AM の安全性を眼刺激性試験により評価する。有効性をウサギ HSV-1 角膜炎モデルに対して ACV 溶液含浸 HD-AM を結膜嚢内に留置させた群と、ACV 溶液点眼群とで治療効果を比較評価する。

3. 研究の方法

1) HD-AM およびグルタルアルデヒドにて架橋させた HD-AM (Glu HD-AM) に生理食塩水を加えて磨砕し、20mg/mL の羊膜磨砕懸濁液とし眼刺激試験を行った。ウサギ 2羽 2眼に懸濁液 100µL を点眼した後 0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間、24時間、48時間、72時間まで観察した。対照として対眼に生理食塩水 100µL を点眼し、同様に観察した。状態を Draize 法 (表 1) 及び KAY&CARANDRA の眼刺激評価基準 (表 2) により評価した。各試料溶液または生理食塩水を投与する前に Draize スコアが 0 であることを確認した。

表 1

Table 3 Criteria of score for grading the severity of different locations in the eye

Finding	Score
I. Cornea	
A. Opacity-Degree of Density (Most dense area was taken for reading)	
No opacity	0
Scattered or diffuse area, details of iris clearly visible	1
Easily discernible translucent areas, details of iris slightly obscured	2
Opalescent areas, no details of iris visible, size of pupil barely discernible	3
Opaque, iris invisible	4
B. Area of cornea involved	
Zero	0
One quarter (or less)	1
Greater than one quarter, but less than half	2
Greater than one half, but less than three-quarters	3
Greater than three-quarters, up to whole area	4
Total score = A x B x 5 Theoretical maximum = 80	
II. Iris	
A. Normal	
Folds above normal, congestion, swelling, circumcorneal injection (any or all of these or combination of any thereof) iris still reacting to light (sluggish reaction is positive)	1
No reaction to light, hemorrhage, gross destruction (any or all of these)	2
Total score = A x 5 Theoretical maximum = 10	
III. Conjunctivae	
A. Redness (refers to palpebral conjunctivae only)	
Normal	0
Vessels definitely injected above normal	1
More diffuse, deeper crimson red, individual vessels not easily discernible	2
Diffuse beefy red	3
B. Chemosis	
No swelling	0
Any swelling above normal (includes nictitating membrane)	1
Obvious swelling with partial eversion of lids	2
Swelling with lids about half closed	3
Swelling with lids half closed to completely closed	4
C. Discharge	
No discharge	0
Any amount different from normal	1
Discharge with moistening of lids and hairs adjacent to lids	2
Discharge with moistening of lids and hairs and considerable area around eye	3
Total score = (A + B + C) x 2 Theoretical maximum = 20	

The maximum total score was the sum of all scores obtained from the cornea, iris and conjunctivae

表 2

Table 5 Classification of materials based on eye irritation property

Maximum of average (until 72hr)	Requirement for Maintenance	Class
0.0 to 0.5 points	MTS ₂₄ = 0	Nonirritating
0.5 to 2.5 points	MTS ₂₄ > 0	Practically Nonirritating
2.5 to 15 points	MTS ₂₄ > 0	Minimally irritating
15 to 25 points	MTS ₄₈ > 0	Mildly irritating
25 to 50 points (MTS ₇₂ ≤ 20)	MTS ₇₂ > 0	Moderately irritating
25 to 50 points (MTS ₇₂ ≤ 40)	ITS (60%) ≤ 30 and No ITS (60%) > 30	Moderately irritating
50 to 80 points (MTS ₇₂ ≤ 60)	ITS (60%) > 10 and any ITS (60%) > 30	Severely irritating
80 to 100 points (MTS ₇₂ ≤ 80)	ITS (60%) > 30 and any ITS (60%) > 60	Extremely irritating
100 to 110 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Maximally irritating
110 to 120 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating
120 to 130 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating
130 to 140 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating
140 to 150 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating
150 to 160 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating
160 to 170 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating
170 to 180 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating
180 to 190 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating
190 to 200 points	ITS (60%) > 60 and any ITS (60%) > 100	Extremely irritating

Symbols: MTS = Mean total score. ITS = Individual rabbit total score.
 Subscripts denote scoring interval (24, 48 or 72. f = final score (168 hr = 7 days).
 *Find a maximum, mean total score for all three tissues occurring within the first 72 hr, following instillation for which the incidence of this score plus or minus 5 points was at least 40 percent.

2) 0.5%ACV 溶液:0.1%ACV 溶液に ACV を 0.5%になるよう添加し、40~45 で 90 分間超音波処理して溶解させた。ACV 溶液含浸 HD-AM:HD-AM 片約 400mm² を、0.1%または 0.5%ACV 溶液 100µL 中に浸漬し、37 で 1 時間含浸させた。

雄性ニュージールランドホワイトウサギ (SPF,10W(2Kg), 北山ラベス(株)) を 1 週間の検疫馴化後に使用した。HSV-1 (McKrae 株) を Myles らの方法 (2003) を改変してウサギの角膜に接種した。ウサギ角膜表面を綿棒にて擦過し、フルオレセイン染色により角膜上皮の創面が均一であることを確認後、10µl (1×10³pfu/eye) ウイルス液を滴下し、眼瞼上から 30 秒間マッサージして感染を惹起した。

・点眼麻酔下で 0.1 あるいは 0.5%ACV 溶液含浸羊膜約 400mm² (ACV 溶液含浸量約 50mg) を 1 日 3 回、3 時間間隔でそれぞれ 1 時間結膜嚢内に留置し、これを 3 日間繰り返した。

・点眼群は、0.5%ACV 溶液 1 回 50µL を 1 日 3 回、3 時間間隔で 3 日間点眼した。

病状を肉眼及びスリットランプで観察し、Nauss らの方法 (1985) に準じて角膜上皮及び角膜実質の各評点を合計した。これを SLE (slit lamp examination) スコアとし、HSV-1 角膜炎の重症度を評価した (表 3)。またフルオレセイン染色斑の大きさ及び個数も判定項目とした。片眼に HSV-1 を感染させ、対眼は非感染無処置とし、感染後 4 日目に感染症状を確認した (図 1)。

表 3 (SLE Score)

Table 6 Gross scoring system for HSV-1 infected rabbit eyes

Tissue	Score	Gross lesions
I. Cornea		
Epithelium	0	Normal
	0.5	Superficial punctate keratitis
	1.0	Dendrites ulcer
	2.0	Small geographic ulcer
	3.0	Geographic ulcer (<50% of surface)
4.0	Geographic ulcer (>50% of surface)	
Stroma	0	Normal
	0.5	
	1.0	Mild edema and inflammation
	2.0	Moderate edema and inflammation
	3.0	Severe edema and inflammation
4.0	Total opacification	

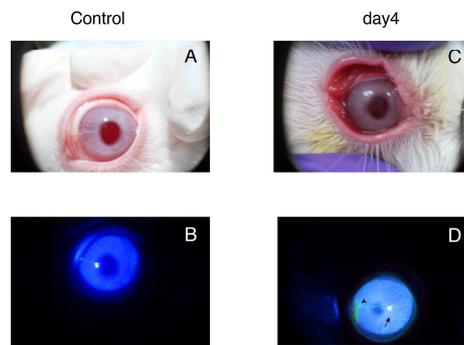


図 1 The eye of ocular infections with HSV-1 in the rabbit. (A,B) Control. (C,D) Eyes infected with HSV-1. (A,C) Macroscopic images. (B,D) The fluorescent staining for the visualization of epithelial defects. Arrowhead: geographic ulcer. Arrow: dendritic ulcer.

3) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)による誘導体化の後に、逆相高性能液体クロマトグラフィ(HPLC)を使用することによりGlu HD-AMのグルタルアルデヒドの残余の濃度を測定した。すなわち、0.1g Glu HD-AMを3ml 0.1M 氷酢酸-NaOH(pH 4.93)で4、0.N.で抽出した。遠心後、残渣を除去し、3ml 1M クエン酸塩バッファでpH 3.0に調整し40、1hr インキュベートした。0.1ml 70%DNPH(アセトニトリルのw/w)で反応させた。DNPH誘導化合物を2mlのdichlormethaneで二回連続的に抽出した。SpeedVac(R)システム(学者、Farmingdale, NY)で有機相を蒸発乾固し、500μlのアセトニトリルで溶解した。HPLCシステム[SPD-10Avp 紫外線検出器、Inertsil(R) ODS-3、LC-10ATvp Liquid Chromatograph シリーズ(島津、京都)(15cm / 4.6mm、40 の i.d.; 3 μm の粒径; GL Sciences、東京) 移動相 = アセトニトリル : 水(70:30のv/v) 流速1.2ml/分]で360nmのピークを測定した。グルタルアルデヒド-DNPH 滞留時間は4.6分で、定量限界は50nmであった。

4. 研究成果

1) HD-AMの安全性(眼刺激性試験)

HD-AM、Glu HD-AMおよびPVLA溶液(基材溶液)の評価をDraize法で判定した結果いずれも0であった(表4)。また、KAY&CALANDRAの眼刺激評価基準法での判定でも「無刺激」と分類された。

2つの判定からそれぞれ眼刺激性はないものと評価した。

表4

Table 1 Classification of HD-AM, Glu HD-AM and PVLA solution without aciclovir (solvent of PVLA)

hr	HD-AM(n=2)	Glu HD-AM(n=1)	solvent of PVLA(n=2)
Before instillation	0	0	0
0.5	0	-	0
1	0	0	0
1.5	0	-	0
2	0	-	0
4	0	-	0
24	0	0	0
48	0	0	0
72	0	0	0

2) グルタルアルデヒドの残留濃度

グルタルアルデヒドの抽出物濃度は、No.1とNo.2検体のための3.29 μMと3.73 μMであった(表5)。平均グルタルアルデヒドが乾燥重量ベースで約40ppmであると推定された。

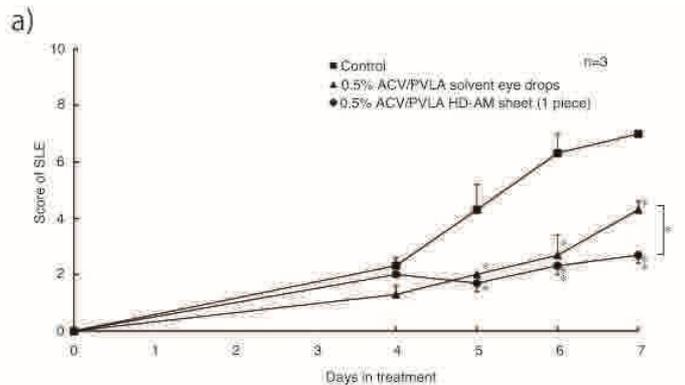
表5

Table 2 Concentration of residual Glutaraldehyde in the Glu HD-AM

Glu HD-AM	Sample No.	Concentration(μM)	Concentration(ppm)
	1	3.29	36.3
	2	3.73	43.7
	Average	3.51	40

3) 薬剤の投与方法の違いによる治療効果の比較(ACV-PVLA含浸HD-AM vs ACV-PVLA点眼) 7日目(感染・治療後)点眼治療は、樹枝状潰瘍のウサギが2匹、地図状潰瘍のウサギが1匹になった。ACV/PVLA HD-AM治療では、3

匹のウサギにおいて、樹枝状潰瘍が観察された。直径()または上皮不足の矩形の領域は、点眼治療を受けている群で1.0-2.0mmであった。または上皮不足の矩形の領域は、ACV/PVLA HD-AM治療群で0.5-1.0mmであった。治療効果は含浸群の方が強かった。



b)

	No. of Rabbit	Score Epithelium	Score Stroma	Total Score	Gross lesions	% or rectangle size of epithelium deficiency area (mm)	No. of Epithelium Deficiency Area
Control	(1)	3.0	4.0	7.0	Geographic ulcer	>3.0	>50
	(2)	3.0	4.0	7.0	Geographic ulcer	5.0, 1~1.5	1, >50
	(3)	3.0	4.0	7.0	Geographic ulcer	3 × 8, 1 × 7~8	1, >50
0.5% ACV/PVLA Eye Drop	(1)	2.0	3.0	5.0	Geographic ulcer	1.0~2.0	>50
	(2)	1.0	3.0	4.0	Dendrites	~1.5	10~20
	(3)	2.0	2.0	4.0	Geographic ulcer	1.0~2.0	30~40
0.5% ACV/PVLA HD-AM sheet (1 piece)	(1)	1.0	1.0	2.0	Dendrites	~0.5	7
	(2)	1.0	2.0	3.0	Dendrites	0.5	15
	(3)	1.0	2.0	3.0	Dendrites	0.5~1.0	6

When different sever staining spots was found in the same eyes, the seriously worst staining macule were used.

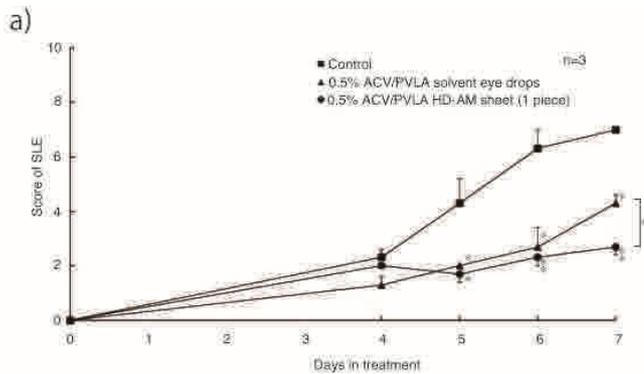
図2 Time course of SLE (Slit Lamp score) score treated by 0.5% ACV/PVLA solvent eye drop or 0.5% ACV/PVLA HD-AM sheet for ocular infection.

a) ACV mitigated the symptoms of virus infection in rabbit eyes. The treatment was started from day 4 to 6, and the scores were taken after treatment on days 4, 5, 6 and 7. Control; 0.5% ACV/PVLA solvent eye drops; 0.5% ACV/PVLA HD-AM sheet (1 piece). The values shown are the means ± S.E.M. of triplicate assays. Double and single asterisks (* and **) indicate significant differences at the level of P<0.05 and P<0.01 by Student's t-test, respectively. b) Gross lesion score levels of rabbits treated with different method on day 7.

4) 投与量の違いによる治療効果の比較(0.1% 1piece vs 0.5% 3pieces of ACV-PVLA含浸HD-AM)

7日目(感染・治療後)0.1%のACV/PVLA HD-AMシート一つでの処置または0.5%のACV/PVLA HD-AMシート三つでの処置で、HSV-1感染の病状悪化は、用量依存的(図4)に減少した。0.5%のACV/PVLA HD-AM治療は、6と7日に、有意に強い抑制を成し遂げた。

7日目(図4b)に、0.1%のACV/PVLA HD-AM治療では上皮が欠損している部分の数と大きさは、0.5%のACV/PVLA HD-AM治療より非常に大きかった。



b)

	No. of Rabbit	Score		Total Score	Gross lesions	% of rectangular size of epithelium deficiency area (mm)	No. of Epithelium Deficiency Area
		Epithelium	Stroma				
Control	①	±0	4.0	7.0	Geographic ulcer	>3.0	≤50
	②	±0	4.0	7.0	Geographic ulcer	5.0, 1~1.5	1, >50
	③	±0	4.0	7.0	Geographic ulcer	3 × 8, 1 × 7~8	1, >50
0.5% ACV/PVLA Eye Drop	①	2.0	3.0	5.0	Geographic ulcer	1.0~2.0	≤50
	②	1.0	3.0	4.0	Dendrites	~1.5	10~20
	③	2.0	2.0	4.0	Geographic ulcer	1.0~2.0	30~40
0.5% ACV/PVLA HD-AM sheet (1 piece)	①	1.0	1.0	2.0	Dendrites	~0.5	7
	②	1.0	2.0	3.0	Dendrites	0.5	15
	③	1.0	2.0	3.0	Dendrites	0.5~1.0	6

When different sever staining spots was found in the same eyes, the seriously worst staining macule were used.

図 3 Time course of SLE score treated by a 0.1% ACV/PVLA HD-AM sheet (1 piece) or 0.5% ACV/PVLA HD-AM sheet (3 pieces).

a) The treatment was started from day 4 to 6, and the scores were taken after treatment in the manner described in Fig. 3. □: Control; ○: 0.1% ACV/PVLA HD-AM sheet (1 piece); △: 0.5% ACV/PVLA HD-AM sheet (3 pieces). The values shown are the means ± S.E.M. of triplicate assays. Single and double asterisks (* and **) indicate significant differences at the level of P<0.05 and P<0.01 by Student's t-test, respectively. b) Gross lesion score levels of rabbits treated with different dose on day 7.

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 11 件)

1) Hiroaki Tsuno, Makoto Noguchi, Motonori Okabe, Kei Tomihara, Toshiko Yoshida, Toshio Nikaido. Use of hyperdry amniotic membrane in operations for cleft palate: a study in rats. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.01018>

2) 將積日出夫, 藤坂実千郎, 高倉大匡, 坪田雅仁, 金沢祐治, 館野宏彦, 岡部素典, 吉田淑子, 二階堂敏雄. 耳科手術における Hyperdry ヒト乾燥羊膜の使用経験. 耳鼻臨床. 2014; 107(3):173-80.

3) Nikaido T. Characteristics of human amniotic membrane and Application to regenerative medicine. Placenta. 2014 Oct ; 35:A3-A4., DOI= 10.1016/j.placenta.2004.12.007

4) Tsuno H, Arai N, Sakai C, Okabe M, Koike C, Yoshida T, Nikaido T, Noguchi M. Intraoral application of hyperdry amniotic membrane to surgically exposed bone surface. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;117:e83-7., DOI=10.1016/j.oooo.2012.05.014

5) Koike C, Zhou K, Takeda Y, Fathy M, Okabe M, Yoshida T, Nakamura Y, Kato Y, Nikaido T. Characterization of amniotic stem cells. Cellular Reprogramming. 2014;16:298-305., DOI=10.1089/cell.2012.0021

6) Okabe M, Kitagawa K, Yoshida T, Suzuki T, Waki H, Koike C, Furuichi E, Katou K, Nomura Y, Uji Y, Hayashi A, Saito S, Nikaido T. Hyperdry human amniotic membrane is useful material for tissue engineering: physical, morphological properties, and safety as the new biological material. J Biomed Mater Res A. 2014;102:862-70., DOI=10.1002/jbm.a.34753

7) Okabe M, Kitagawa K., Yoshida T., Koike C., Katsumoto T., Fujihara E., Nikaido T. : Application of 2-octyl-cyanoacrylate for corneal perforation and glaucoma filtering bleb leak. Clinical Ophthalmology, 7 :649-653, 2013., <https://www.dovepress.com/clinical-ophtalmology-journal>

8) Nakashima A., Yamanaka-Tatematsu M., Fujita N., Koizumi K., Shima T., Yoshida T., Nikaido T., Okamoto A., Yoshimori T., and Saito S. : Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. Autophagy, 9:303-16, 2013., DOI= 10.4161/auto.22927

9) Fujitani N., Furukawa J., Araki K. Fujioka T., Takegawa Y., Piao J., Nishioka T., Tamura T., Nikaido T., Ito M., Nakamura Y., Shinohara Y. : Total cellular glycomics allows characterizing cells and streamlining the discovery process for cellular biomarkers. Proc Natl Acad Sci USA, 110:2105-2110, 2013., DOI= 10.1073/pnas.1214233110

10) Otaka S., Nagura S., Koike C., Okabe M., Yoshida T., Fathy M., Yanagi K., Masaki T., and Nikaido T. : Selective isolation of Nanog positive human amniotic mesenchymal cells and differentiation into cardiomyocytes. Cellular Reprogramming, 15:80-91, 2013., DOI=10.1089/cell.2012.0021

11) Zhou K., Koike C., Yoshida T., Okabe M., Fathy M., Kyo S., Kiyono T., Saito S., and

Nikaido T. : Establishment and Characterization of Immortalized Human Amniotic Epithelial Cells. Cellular Reprogramming, 15:55-67, 2013., DOI= 10.1089/cell.2012.0021
〔学会発表〕(計 30 件)
1) 岡部素典, 吉田淑子, 鈴木拓馬, 小池千加, 野村義宏, 齋藤 滋, 二階堂敏雄. 乾燥羊膜と絹由来タンパクによる新規バイオデバイスの開発. 第 14 回日本再生医療学会総会; 2015March 19-21; 横浜.
2) Li J, Yoshida T, Koike-Soko C, Okabe M, Sugimoto J, Nikaido T. Immunosuppressive activity of amnion-derived cells. 第 14 回日本再生医療学会総会; 2015March 19-21; 横浜.
3) Faruk, H. Md., Yoshida T, Okabe M, Zho K, Soko C and Nikaido T. Direct Reprogramming of Immortalized Human Amniotic Epithelial cells towards insulin producing cells. 第 14 回日本再生医療学会総会; 2015March 19-21; 横浜.
4) Yi Sun, Toshiko Yoshida, Motonori Okabe, Kaixuan Zhou, Fang Wang, Chika Soko, Sigeru Saito, and Toshio Nikaido. Identification of cancer stem cells/cancer initiating cells in endometrial cancer cells. 第 14 回日本再生医療学会総会; 2015March 19-21; 横浜.
5) 吉田佳奈美, 吉田淑子, 岡部素典, 周凱旋, 平田陽子, 相古千加, 二階堂敏雄, CHT 遺伝子導入ヒト羊膜細胞の特徴. 第 14 回日本再生医療学会総会; 2015March 19-21; 横浜.
6) 吉田淑子. 再生医療材料として有効な羊膜幹細胞 Availability of amnion derived cells for the material of regenerative therapy. メディカル ジャパン大阪 2015 アカデミックフォーラム: 2015 Feb 2-4; 大阪.
7) Md. Faruk Hasan, Toshiko Yoshida, Motonori Okabe, Kaixuan Zhou, Chika Soko and Toshio Nikaido. Direct reprogramming of immortalized human amniotic epithelial (iHAE) cells towards insulin producing cells. 平成 27 年度 富山大学若手研究者等の学術交流・発表会 平成 27 年 9 月 8 日 富山.
8) Yi Sun, Toshiko Yoshida, Motonori Okabe, Kaixuan Zhou, Fang Wang, Chika Soko, Sigeru Saito, and Toshio Nikaido. Identification of cancer stem cells/cancer initiating cells in endometrial cancer cells. 平成 27 年度 富山大学若手研究者等の学術交流・発表会 平成 27 年 9 月 8 日 富山.
9) 二階堂敏雄. ヒト羊膜の生物学的特性と臨床応用. 第 22 回日本胎盤学会・第 31 回日本絨毛性疾患研究会; 2014.Oct 3-4; 京都.
10) 吉田淑子, 岡部素典, 王 芳, 吉田佳奈美, 小池千加, 齋藤 滋, 二階堂敏雄. ヒト

ト羊膜間葉系細胞 (HAM) およびヒト臍帯静脈上皮細胞 (HUVEC) 移植後のマウス肝硬変モデル. 第 13 回日本再生医療学会総会; 2014.Mar 4-6; 京都.
11) 岡部素典, 北川清隆, 吉田淑子, 小池千加, 鈴木拓馬, 野村義宏, 林 篤志, 齋藤 滋, 二階堂敏雄. ヒト乾燥羊膜を用いた再生医療材料の作製. 第 13 回日本再生医療学会総会; 2014.Mar 4-6; 京都.
12) 小池千加, 吉田淑子, 岡部素典, 二階堂敏雄. 羊膜由来幹細胞単離マーカーの探索. 第 13 回日本再生医療学会総会; 2014.Mar 4-6; 京都.
13) 王 芳, 吉田淑子, 岡部素典, 小池千加, 齋藤 滋, 二階堂敏雄. CD24+SSEA4+human ovarian carcinoma cells possessed the nature of cancer stem cells. 第 13 回日本再生医療学会総会; 2014.Mar 4-6; 京都.
14) 李 佳麗, 小池千加, 杉本 潤, 吉田淑子, 岡部素典, 二階堂敏雄. Immunosuppressive activity of amnion-derived cells. 第 13 回日本再生医療学会総会; 2014.Mar 4-6; 京都.
15) Sang Meijie, Chika Koike, Toshiko Yoshida, Motonori Okabe, Toshio Nikaido. Human amnion epithelial cells expansion in vitro in a feeder cell dependent manner. 第 13 回日本再生医療学会総会; 2014.Mar 4-6; 京都.
16) 平田陽子, 吉田淑子, 周 凱旋, 岡部素典, 小池千加, 二階堂敏雄. 高親和性コリントランスポーター (CHT) 遺伝子導入ヒト羊膜上皮細胞の性質. 第 13 回日本再生医療学会総会; 2014.Mar 4-6; 京都.
17) 鳥越甲順, 吉田淑子, 吉田一晴. ヒアルロン酸 4 糖 (HA4) は末梢神経の再生を促進する: フィルムモデル法による検証. 第 13 回日本再生医療学会総会; 2014.Mar 4-6; 京都.
18) 吉田淑子, 岡部素典, Li Jiali, 小池千加, 吉田佳奈美, 吉田 聡, 齋藤 滋, 二階堂敏雄. 羊膜上皮系幹細胞と羊膜間葉系細胞の生活習慣病に対する効果. 第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会; 2014.Mar 27-29; 栃木.
19) 岡部素典, 吉田淑子, 野上真紀子, 津野宏彰, 小池千加, 竹田祐治, 木村友厚, 野口 誠, 齋藤 滋, 二階堂敏雄. ヒト羊膜幹細胞 問題点と特質点 . 第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会; 2014.Mar 27-29; 栃木.
20) 吉田淑子. 羊膜 (プラセンタ) は生活習慣病, アンチエイジングに有効!. 第 14 回日本抗加齢医学学会総会; 2014.Jun 6-8; 大阪.
21) 岡部素典. 羊膜を利用した再生医療はここまで進んでいる. 第 14 回日本抗加齢医学学会総会; 2014.Jun 6-8; 大阪.
22) 王 芳, 吉田淑子, 岡部素典, 小池千

加, 齋藤 滋, 二階堂 敏雄. CD24+SSEA4+ovarian carcinoma cells exhibit self renewal ability and tumorigenicity. 第 35 回日本炎症・再生医学学会; 2014.Jul 1-4, 沖縄

23) 吉田淑子, 王 芳, 齋藤 滋, 二階堂 敏雄. 卵巣癌に存在する CD24(+)/SSEA4(+)細胞の特性. 第 73 回日本癌学会学術総会; 2014.Sep 25-27; 横浜.

24) 吉田淑子, Wang Fang, Zhou Kaixuan, 古市恵津子, 岡部素典, 吉田佳奈美, 齋藤 滋, 二階堂 敏雄. ヒト卵巣癌由来 CD24(+)/SSEA4(+)細胞の特性. 日本解剖学会第 74 回中部支部学術集会; 2014.Oct 11-12; 石川.

25) Nikaido T. Application of Amniotic Membrane / Amnion-Derived Cells for Regenerative Medicine. 河北医科大学; 2014. Jun 5-13; 石家庄, 中国.

26) Nikaido T. Application of Amniotic Membrane / Amnion-Derived Cells for Regenerative Medicine. 同済大学附属肺科医院; 2014. Jun 5-13; 上海, 中国.

27) Nikaido T. Characteristics of Human Amniotic Membrane and Application to Regenerative Medicine. 浙江大学医学院附属第一医院; 2014. Dec 9; 杭州, 中国.

28) 二階堂敏雄. 再生医学と研究倫理について. 平成 26 年度富山県試験研究機関研究員交流集会; 2014.Dec 30; 富山.

29) 二階堂敏雄. 細胞の甦り - 細胞や組織は再生可能か?. 富山大学しらゆり会総会; 2014.Aug 1; 富山.

30) 二階堂敏雄. ヒト羊膜の再生医療への応用. 第 3 回富山・パーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2014.Aug 12; 富山.

〔図書〕(計 1 件)

Koike C, Okabe M, Yoshida T, and Nikaido T. Therapeutic potential of amnion epithelial cells for diabetes. Perinatal Stem Cells.Springer, Editors: Atala, Anthony, Murphy, Sean V. (Eds.),2014; 23:253-257. ISBN 978-1-4939-1118-9

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: バイオコンジュゲートデバイス
発明者: 岡部素典, 二階堂敏雄, 吉田淑子, 葭田隆治, 古米 保
権利者: 国立大学法人、葭田隆治、古米 保
種類: 特許
番号: 特願 2013-136802
出願年月日: 平成 25 年 6 月 28 日
国内外の別: 国内

取得状況 (計 2 件)

名称: MEDICAL SUBSTITUTE MEMBRANE, USE THEREOF, AND METHOD FOR REPAIR OF MEMBRANE TISSUE IN LIVING BODY.

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: 国際特許

番号: US 8,414,929

取得年月日: 9Apr13

国内外の別: USA

名称: DRIED AMNION AND METHOD FOR DRYING TREATMENT OF AMNION.

発明者: 二階堂敏雄, 吉田淑子, 岡部素典,

戸田文香, 北川清隆, 荒川雅彦

権利者: 国立大学法人 富山大学

種類: 国際特許

番号: US 8,932,641

取得年月日: 13Jan15

国内外の別: USA

〔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

岡部 素典 (OKABE MOTONORI)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・助教

研究者番号: 60283066

(2) 研究分担者

二階堂 敏雄 (NIKAIDO TOSHIO)

富山大学・事務局・理事・副学長

研究者番号: 50180568

吉田 淑子 (YOSHIA TOSHIKO)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・准教授

研究者番号: 00171421

小池 千加 (CHIKA KOIKE)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・助教

研究者番号: 10523889

野村 義宏 (YOSHIHIRO NOMURA)

東京農工大学・農学部・准教授

研究者番号: 10228372

林 京子 (KYOUKO HAYASHI)

中部大学・生命健康科学研究所 付置研究所・客員研究員

研究者番号: 60110623

(3) 連携研究者

水田 尚志 (SYOUSHI MIZUTA)

福井県立大学・生物資源学・准教授

研究者番号: 30254246

土岐 善紀 (YOSHINORI DOKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・講師

研究者番号: 90303221