

2004000.82 B

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

組織工学、再生医療技術を応用した
凍結保存同種あるいは異種弁移植の質の向上に関する研究

平成15年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 北村 惣一郎

平成17年（2005年）4月



厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

組織工学、再生医療技術を応用した

凍結保存同種あるいは異種弁移植の質の向上に関する研究

平成16年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 北村 惣一郎

平成17年（2005年）4月

目 次

I. 総合研究報告

組織工学、再生医療技術を応用した凍結保存同種あるいは異種弁移植の質の向上に関する研究

..... 1

北村 惣一郎

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 27

III. 研究成果の刊行物・別刷 31

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
総合研究報告書

組織工学、再生医療技術を応用した凍結保存同種あるいは異種弁移植の質の向上に関する研究

主任研究者 北村惣一郎 国立循環器病センター総長

研究要旨 昨年度までに開発した、超高静水圧印加及びマイクロ波照射下洗浄による脱細胞化方法を用いた移植用心臓弁について、脱細胞化効果、異種由来組織の安全性、異種移植による生体適合性評価、及び同種移植による有効性を検討した。また、患者自己細胞を播種したテーラーメイド型組織移植を目指し、清潔環境下で細胞を播種・培養するためのバイオリクター及び細胞注入装置について検討した。さらに、心臓弁採取動物の安全について、外因性微生物のモニタリングを実施した。

分担研究者
中谷武嗣
国立循環器病センター臓器移植部長
岸田晶夫
国立循環器病センター生体工学部長
(現東京医科歯科大学教授)
庭屋和夫
国立循環器病センター心臓血管外科医師
藤里俊哉
国立循環器病センター再生医療部室長
吉田光敏
鹿児島大学農学部教授

A. 研究目的

我が国では年間1万件以上、米国では約3万件、世界中では約30万件の心臓弁置換術が施行されている。代用心臓弁としては機械弁の他に、ブタやウシ組織をグルタルアルデヒドで固定化した異種生体弁があり、機械弁とは異なって抗凝固剤の服用が不必要であるというQOL上の利点から、米国では約半数に使用され、我が国でも現在は約3割であるが、その割合は徐々に増加している。しかし、グルタルアルデヒドによって化学的に処理され、組織が固定化されているがゆえ、石灰化等による構造的劣化の問題を抱え、高齢者

では15～20年程度の耐久性を有するが、若年者では5～10年程度の耐久性しか有せず、米国のガイドラインでは65歳以上の高齢者に使用が奨励されている。

近年、凍結保存による組織バンクが整備されたことで、死体から提供された凍結保存同種心臓弁が臨床で使用されつつあり、良好な成績が報告されている。凍結保存同種弁は機械弁に比べて抗血栓性で、異種生体弁に比べて耐久性で、さらに両者に比べて抗感染性で長所を持っているとされる。また、不全の大動脈弁位に自己肺動脈弁を、肺動脈弁位に凍結保存同種弁を移植するロスと呼ばれる術式も優れた成績を上げている。自己肺動脈弁は抗原性を有さず、かつ患者の成長に伴ってサイズが大きくなる成長性を有しているため、特に小児患者で有効とされている。しかし、我が国では凍結保存同種弁の供給が絶対的に不足しており、限られた施設でのみ施行されているのが現状である。

これらの諸問題を解決するために、組織工学及び再生医療技術を応用した代用弁及び血管の開発が試みられている。我々は、心臓弁組織からドナー由来細胞を除去したマトリックスをスキヤフォールドとして利用するアプローチを採用しており、ヒトあるいは動物から採取した心臓弁から、細胞成分や細菌、ウイルス、DNAを完全に除去あるいは不活化することで、現在の生体弁で

は不可能である再生型の組織置換を目指している。現在の異種生体弁では移植後も体内では異物として存在し、自己化されない。しかし再生型組織では、固定化されておらず、かつ細胞成分が除去されているため、移植後に自己細胞が侵入することでリモデリングされ、自己組織化される。さらに、この脱細胞化したスキヤフォールドに、*in vitro*において患者の自己細胞を播種し、自己組織と同等の組織構築を行った後で移植するテーラーメイド移植によって、より移植後早期の自己化を獲得できると考えられる(図1)。これにより、現在では自己組織移植以外では不可能な、小児患者においても移植後に成長する移植組織が作出し得ると考えられる。現在、ドナーから摘出された同種弁は10%から30%の割合で、摘出時の細菌感染等によって臨床使用が不可能になる。本研究は、それら廃棄される凍結保存同種弁組織の新たな臨床使用の可能性を開き、社会資本としての提供組織の有効利用にも結びつく。

本研究では、我々が独自に開発し、世界7カ国へ特許出願している超高静水圧印加及びマイクロ波照射下洗浄による脱細胞化処理法によってミニブタ心臓弁組織を脱細胞化し、その安全性及びミニブタ同種移植実験による有効性を検討するとともに、心臓弁組織採取動物の安全性についても検討した。

B. 研究方法

脱細胞化処理: クラウン系ミニブタ(株) ジャパンファーム) から清潔下にてブタ心臓を摘出し、心臓弁及び心筋を採取した。各組織の摘出における温阻血時間は20分以下とした。なお、清潔である必要のない脱細胞化処理の基礎的検討については、食用ブタ殖場(株) ジャパンファーム) から購入したブタ心臓及び大動脈組織を使用した。いずれも生理食塩水で洗浄後、冷間等方圧加圧装置(神戸製鋼所製Dr. CHEF)を用いた低温下超高压印加処理(4℃、10,000気圧)によってドナー細胞を破壊し、マイクロ波照射下(株) 東屋医科機械製MI-33)にてPBS溶液にて洗浄除去した。あるいは、マイクロ波を照射せず、攪拌振盪下にて洗浄を行った。トリトンX-100による脱細胞化を対照とした。処理後の組織は、光学顕微鏡並びに電子顕微鏡を用いた組織学的観察によって、脱細胞化を評価した。また、処理

組織からDNAを抽出し、吸光度法によって全DNA量を定量するとともに、ブタ内在性レトロウイルス(PERV)のDNAを増幅後、PCR産物を電気泳動することで組織内のPERVを測定した。

放射線照射: 未処理のブタ血管組織を、コバルト60を使用したガンマ線照射施設(日本原子力研究所高崎研究所)にて、通常の医療用具の滅菌に使用される線量である20~30kGyを含む範囲で、100kGyまでの線量を照射した。照射後の組織について、その力学特性を測定した。血流方向の長さ20mm、巾5mmの試料片を作成し、力学試験機(株) オリエンテック製テンシロン)にて引っ張り試験を行い、破断までの張力を測定した。測定後の切断片の重量と平均比重から弁葉の試料の厚みを求め、弾性率を計算した。

異種異所性組織移植: 採取したミニブタ大動脈及び脱細胞化処理したミニブタ大動脈を、1cm×1cmに切断し、ウイスターラット皮下にそれぞれ埋植した。所定期間経過後に摘出した後、組織染色を行い光学顕微鏡により観察した。

同種肺動脈弁移植: クラウン系ミニブタを用い、右心バイパス下にて、脱細胞化同種肺動脈弁による肺動脈弁置換手術を行った。所定期間経過後、超音波診断装置を用いて弁機能を観察するとともに、移植組織を摘出し、HE染色、抗vWF(血管内皮細胞)、抗 α -SMA(平滑筋細胞)、及び抗ビメンチン(間質細胞)免疫染色によって組織学的所見を検討した。各移植期間とも3頭使用した。

同種大動脈弁導管部移植: クラウン系ミニブタを用い、左側臥位第4肋間開胸下行大動脈置換術にて、脱細胞化同種大動脈弁導管による大動脈置換手術を行った。所定期間経過後に移植組織を摘出し、各種免疫染色、並びに走査型電子顕微鏡によって組織学的所見を検討した。各移植期間とも3頭使用した。

脱細胞化組織表面への細胞組込: 脱細胞化処理したミニブタ大動脈内腔面を、新たに作製した回転培養装置を用いて血管内皮細胞播種を行った。1軸あるいは2軸回転によって細胞が均一に播種される条件を探索した。また、細胞播種後のマトリックスを長期培養し生体外での組織構築をある程度実現するためのバイオリクターも作製した。

脱細胞化組織内部への細胞組込:脱細胞化組織内部への細胞移植を実現するために、細胞注入するシステムおよび媒体について検討を行い、自動注入装置の導入、及び媒体としてコラーゲン並びに生分解性高分子の応用について検討を行った。また、表面播種後の組織内部への浸潤についても検討した。

採取ブタのモニタリング:鹿児島大学農学部付属農場飼育棟において飼養管理されていたクラウン系ミニブタを用いた。供試ミニブタの頸静脈より無菌的に血液を採取し、分離した血清サンプルについて、オーエスキー病(AD)、ブタ繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)、ブタ流行性下痢症(PED)、ブタ胸膜肺炎(APP)、及びマイコプラズマ性肺炎(MPS)の感染状況を検査した。

卵子のモニタリング:PRRSウイルス(PRRSV)抗体陽性の産業雌ブタより卵丘細胞・卵子複合体(COC)を採取した。総RNAを抽出し、PRRSV特異的プライマー対によりPCRを行った。また、食肉センター由来の産業雌ブタ卵巣よりランダムに採取したCOCからPRRSV検出状況を調べた。

PERVのモニタリング:交雑種ブタ卵巣から卵丘細胞-卵子複合体を採取し、採取直後に卵核胞期(GV)卵子およびその周囲の卵丘細胞を、体外成熟42時間後に第2減数分裂中期(MII)卵子およびその周囲の卵丘細胞を回収した。精子はパークシャー種雄6頭およびクラウン系ミニブタ種雄2頭より採取した。卵子、卵丘細胞および精子におけるPERV外被(env)領域遺伝子DNAおよびRNAのモニタリング領域遺伝子の有無をPCR法で調べた。3種(A、B、C型)のPERV-env領域遺伝子特異的プライマー対を用い、標的バンド(A型;320 bp、B型;223 bp、C型;280 bp)の検出状況を観察した。

(倫理面への配慮)

動物実験に対する動物愛護上の配慮は、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号)及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行った。具体的には、上記法律及び基準に則った当該施設の指針に従い、適切な麻酔剤及び鎮痛剤を用いて動物の苦痛の軽減に努めるとともに、実験計画を綿密に練

ることにより、不要な動物実験を避け必要最低限の頭数で目的を達成するよう努めた。また、研究に利用されるヒト組織は厚生労働省の指針に沿って、臨床応用に適さない場合の研究目的使用に関して「屍体からの人組織採取・保存・利用に関する取扱い基準」に従い、組織提供の際の説明(インフォームドコンセント)により文書での同意を得ることで、施設内倫理委員会から承認を得た。

C. 研究結果

脱細胞化処理:HE染色による光学顕微鏡観察では、超高静水圧印加及びマイクロ波照射化洗浄による脱細胞化処理後の組織内では細胞核は全く染色されなかった。また、血管内腔面では内皮細胞が完全に剥離していた(図3)。しかしながら、トルイジンブルー染色後の光学顕微鏡観察並びに透過型電子顕微鏡による観察では、組織内では平滑筋細胞の残渣物が認められ、また、コラーゲン繊維及びエラスチン繊維には若干の走行の乱れが認められた(図4)。一方、脱細胞化処理後の組織内からは、組織内で最も量の多いタンパク質であるβ-アクチンが全く検出されなかったことから、細胞残渣は存在しても、細胞内タンパク質は除去あるいは完全に変性していると思われる。また、組織内のPERVは、超高静水圧処理の場合、いずれの組織試料からも全く検出されなかった。これらに対し、トリトンX-100溶液内への浸漬による脱細胞化では、処理後でもβ-アクチン並びにPERVが検出された(図5)。マイクロ波照射装置は、脱細胞化処理の期間短縮に有効であったが、同時に多数の試料を処理することが容易でないため、マイクロ波照射装置を使用せずに、低温攪拌振盪下での洗浄についても検討した。その結果、超高圧印加処理後の組織内のDNA量は、洗浄期間の増加とともに減少し、14日以降は未処理の10分の1以下になることが確認された(図6)。

放射線照射:ガンマ線照射量を20~100kGyに変化させ、その力学特性を検討した。その結果、未処理の組織と比較して大きな差は見られなかった(図7)。

異種異所性組織移植:ミニブタ大動脈の細切片をラット皮下に埋植し、1及び4週間後に取り出して観察した。1週間後の組織反応について、コントロールである脱細胞化処理を行っていない

組織では周辺に大量の炎症細胞が観察されたが、脱細胞化組織周辺では炎症も程度も軽く、重篤な反応は見られなかった。また、脱細胞化組織内に浸潤細胞像が観察されたことから、一般的な脱細胞化組織によく観察される界面活性剤残渣による毒性もないことがわかった(図8)。また、4週間後の組織反応を同様に観察すると、コントロールでは巨核球の存在が観察され、また炎症が継続していることがわかった。一方、脱細胞化組織の場合には組織内への細胞の浸潤が進行し、組織と生体との界面が不明瞭になっていた。

肺動脈弁移植：全例において、移植組織の破断等の所見は見られなかった。移植6ヶ月後の超音波診断装置による観察から、弁機能は良好であることが確認された(図9)。移植組織を摘出したところ、血栓の付着は見られず、3枚の弁葉は正常な状態及び形態を保ち、閉鎖等の機能も良好であった(図10)。摘出組織を免疫組織学的に観察したところ、弁葉の先端部分を除き、組織内への細胞浸潤が認められた。血管内皮細胞は、先端部分でも完全に内腔面を覆っていた。組織内では平滑筋細胞や線維芽細胞の豊富な浸潤が認められた(図11～14)。また、炎症反応もほとんど認められなかった。

大動脈弁導管部移植：移植後の破断や膨潤等の所見は見られなかった。細胞浸潤は良好であったが(図15)、大動脈弁導管部中心部で細胞の見られない領域があった。また、内腔面に新たな内膜が肥厚化している所見も見られた(図16)が、肺動脈では見られなかった。また、大動脈弁導管部では石灰化も見られた。特に前述の組織中心部に顕著で、その形態はエラスチン線維の走行に並行しているように思われた。これに対して、肺動脈弁では、弁葉部及び導管部ともに石灰化は全く認められなかった(図17)。

脱細胞化組織表面への細胞組込：新たに開発した回転培養装置を用い、1軸回転もしくは2軸回転による播種の検討を行った。血管を用いた場合には1軸回転で均一に播種することが可能であった。播種する細胞密度が高くなるほど接着数は増加した。また、回転速度についても、低速では細胞が下方に沈殿し、また、あまりに高速すぎると生存率が低下した。心臓弁への細胞播種では、1軸回転では内部の弁葉の複雑な形状面への均一な播種が困難であったが、2軸回転型装置を用

いることで、均一に細胞を播種することができた。さらに、循環培養装置を用いることで、内皮細胞の伸展が認められた(図18)。

脱細胞化組織内部への細胞組込：汎用ディスペンサ装置を用いた場合、微量注入は可能であったが、使用した細胞浮遊液の大部分が組織内からあふれ出てしまい、効率が非常に低かった。コラーゲン溶液を用いたところ、微量注入装置での定量的注入が困難であったが、組織内部に塊状に細胞が存在していることが確認された(図19)。また、表面から細胞を播種し、内部への細胞の浸潤を期待する方法と、表面へは同じように播種し、内部へはシリンジ等を用いて直接注入する方法の2種について(図20)、細胞の増殖を比較した。その結果、表層から播種した場合、組織表面に細胞は接着し、水平方向に広がりながら増殖するため、細胞が増殖していることがわかった。一方、内部に直接注入のみした場合、細胞が減少・増殖どちらもしていない事が示唆された(図21)。

採取ブタの外因性微生物モニタリング：ウイルス感染症であるAD、PRRS、及びPEDは全ての検査個体で陰性であった。しかし、細菌性及びマイコプラズマ感染症であるAPP及びMPSの陽性率は、それぞれ63%及び76%と高かった(表1)。

卵子の外因性微生物モニタリング：PRRSV抗体陽性産雌ブタからの卵丘細胞及び卵子においては、PRRSV遺伝子やPRRSV遺伝子転写産物は検出されなかった。食肉センター由来の雌ブタ卵巣より回収した卵丘細胞および卵子においても、全サンプルでPRRSV遺伝子やPRRSV遺伝子転写産物は検出されなかった。

PERVのモニタリング：卵子、卵丘細胞および精子におけるすべての検査材料において、A、B、C型3種のPERV-env領域遺伝子の内、1種以上が検出され、PERVフリーのものは見られなかった。特に、パークシャー種雄4個体、ミニブタ種雄2個体および卵丘細胞材料すべてでは、A、B、C型3種のPERV-env領域遺伝子が存在した(表2)。また、卵子および卵丘細胞において、PERV-env領域遺伝子発現が観察され、特に、卵丘細胞材料では、A、B、C型3種のPERV-env領域遺伝子発現がすべて高かった(表3)。

D. 考察

未だ長期間に渡って満足できる性能を発揮する人工臓器や組織は開発されておらず、また、患者の成長に伴って人工臓器に成長性を与えることはほとんど不可能である。一方、ブタやウシ等の生体由来の医療用素材も古くから使用されてきたが、最近のBSE及びCJD問題を契機として、我が国においては新GMP基準が策定され、使用が制限あるいは禁止されつつある。

我々は、再生医療の一つのアプローチとして、*in vitro*において患者の自己組織と同等の組織構築を行った後で移植するテーラーメイド移植を目指している。欠損した心臓弁に対する置換再生型医療素材では生体吸収性材料を用いたアプローチが主流である。しかし、ポリ乳酸などの生体吸収性材料では心臓弁のような形状を造形することが容易でなく、生体よりも硬いという欠点がある。また、高圧に耐える必要のある左心系では分解吸収速度の制御も容易ではない。我々のアプローチである生体由来組織ではこれらの欠点はないが、ドナー由来の抗原性を減弱する必要があり、動物由来の場合は未知の感染性や、移植後のヒトへの感染が懸念されている内在性レトロウイルスの除去が必須である。

欧米では界面活性剤や酵素を用いた脱細胞化によって、臨床応用の報告もなされているが、組織深部の細胞除去は容易でなく、移植直後の急性拒絶反応による不全例も報告されている。これに対して、我々の開発した超高静水圧引加による処理法では、組織内の細菌やウイルス、異常プリオンの不活化されることが報告されており、本方法は極めて高い安全性が確保できると考えられる。臨床使用における滅菌方法として、前述の欧米のグループはガンマ線照射を行っている。生物試料へのガンマ線照射の影響については、構成繊維の架橋や分解反応が考えられる。我々の脱細胞化処理法は、超高静水圧を印加していることから、処理自体が滅菌を兼ねているとも思われるが、より安全性を高めるため、ガンマ線照射の力学特性に与える影響についても検討した。通常の医療用具では、20~30kGyの線量が使用される。本研究の結果からは、大きな変化は認められず、最終製品の滅菌手段として、ガンマ線照射が有効であると考えられる。

細胞化した同種肺動脈弁の移植実験の結果か

らは、移植組織の破断等の異常所見も見られず、同種移植後6ヶ月で、弁機能は良好に維持されており、また、レシピエントの細胞の豊富な浸潤が確認された。浸潤細胞は、正常組織と同様に、主として平滑筋細胞と線維芽細胞であり、未熟ながらも正常組織と同様の層構造も見られている。同種肺動脈弁に関しては、臨床的には問題が無く、より長期の動物実験による検証後、早期の臨床応用が可能であると考えられる。

これに対して、大動脈弁移植では、破断や膨潤は見られなかったが、組織学的に検討したところ、大動脈では内膜肥厚の所見あるいは一部において狭窄傾向が見られ、石灰化も認められた。これらは肺動脈では見られず、その違いの理由は不明である。エラスチンの変性や細胞膜成分の残存が考えられるが、今後の検討課題であり、より詳細な検討を行いたい。

テーラーメイド組織移植では、移植前に患者の自己細胞をスキャフォールドに組み込む必要がある。血管内皮細胞については、回転細胞播種及び循環培養装置によって、高い細胞播種率を達成することができたが、平滑筋細胞の組織内部への組み込みは容易でない。細胞注入によって、ある程度達成できている段階であるが、もう少しの検討を要する状況である。

異種組織を用いる場合は、採取動物の安全性も重要となる。本研究ではこの点にも注目し、採取動物として想定しているクラウン系ミニブタのウイルスのモニタリングを実施した。各個体における外因性ウイルスの感染は認められず良好な状態であることが示された。さらに、産業雌ブタ卵子からの外因性ウイルス伝播のリスクは極めて小さいことが示唆された。しかし、PERVウイルスのモニタリングからは、PERVフリーの個体は存在しなかった。脱細胞化処理によって除去できるため、問題はないと考えられるが、より高い安全性を目指して、遺伝子組換技術を用いた改良を続けていく予定である。

既に市販されている米国CryoLife社のブタ組織を脱細胞化したSynerGraft弁では、死亡事故も報告されており、同社は当該製品を製造中止にしている。これは脱細胞化が不十分であったのではないかと推測されている。一方、独国フンボルト大学のKonertz教授らのグループは、脱細胞化に薬液処理のみを行っているが、用いる界面活性剤等を

工夫することで、臨床でも優れた成績を報告している。我々も早期の臨床応用を実施し、我が国発の再生型組織移植技術を確立する必要がある。数年以内の臨床応用を目指し、より長期の動物実験を進めている。

E. 結論

超高静水圧印加及びマイクロ波照射処理により、ミニブタ心臓弁組織から力学特性を有効に維持したままドナー由来細胞を除去することができた。ミニブタ同種移植実験にて有効性を検討したところ、肺動脈弁では狭窄や石灰化等の病変は見られず、良好な結果が得られた。また、テーラーメード型組織移植を目指して、脱細胞化組織への血管内皮細胞の播種について検討したところ、細胞を均一に播種することができた。より長期の動物実験による有効性の確認後、早期に臨床応用へと移行したい。

研究協力者

小林泰彦 日本原子力研究所高崎研究所
イオンビーム生物応用研究部
山崎祥子 国立循環器病センター心臓血管外科
殷 猛 国立循環器病センター臓器移植部
西岡 宏 ヒューマンサイエンス振興財団
吉田謙一 先端医療振興財団

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岸田晶夫. IV. 細胞足場材料、再生医療 ティッシュエンジニアリング&生体材料最前線、田中順三・四宮謙一監修. 再生医療技術開発懇話会編. 日刊工業新聞社、東京、104-10, 2003.
- 2) 岸田晶夫. 第5章解説、人工臓器はいま、日本人工臓器学会編. はる書房、東京、345-50, 2003.
- 3) Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: Risk factor analysis of a 24-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(2), 358-64, 2003.
- 4) Fukuhara S, Tomita S, Yamashiro S, Morisaki T, Yuatani C, Kitamura S and Nakatani T. Direct cell-cell interaction of cardiomyocyte is key for bone marrow stromal cells to go into cardiac lineage in vitro. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125(6), 1470-80, 2003
- 5) Hamamoto M, Bando K, Kobayashi J, Satoh T, Sasako Y, Niwaya K, Tagusari O, Yagihara T, Kitamura S. Durability and outcome of aortic valve replacement with mitral valve repair versus double valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 75(1), 28, 2003.
- 6) Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, Tsujiya-Kurida Y, Bando K, Kobayashi J, Yamagishi M, Kitakaze M, Kitamura S, Miyatake K. Failure to prevent progress dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation*, 108(10), II291-4, 2003.
- 7) 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久. 本邦における心臓移植と問題点. *Annual Review 循環器*2003, 263-71, 2003.
- 8) 中谷武嗣、北村惣一郎. 日本の心臓移植の現況. *移植*, 38(4), 253-7, 2003.
- 9) 中谷武嗣. 心不全治療としての心臓移植の現状. *今月の治療*, 11(2), 87-92, 2003.
- 10) 中谷武嗣. 心不全の外科的治療—補助循環・左室形成術・心臓移植. 第122回日本医学会シンポジウム記録集:心不全診療の最前線, 79-85, 2003.
- 11) 中谷武嗣、富田伸司、藤里俊哉. 心臓および心臓弁における組織工学・再生医療技術の応用. *Ischemic Heart Disease (IHD) Frontier*, 4(4), 88-92, 2003.
- 12) 中谷武嗣、高野久輝. 補助人工心臓の進歩とポンプ失調の治療動向. *日本臨牀*, 61(5), 472-7, 2003.
- 13) 中谷武嗣. レーザー心筋内血行再建術. *内科*, 91(6), 1190, 2003.
- 14) 中谷武嗣. 虚血性心疾患における心臓移植の動向と問題点. *日本臨牀*, 61(5), 478-83, 2003.

- 15) 富田伸司、中谷武嗣. 心筋細胞との共培養による骨髄細胞の心筋分化. 再生医療, 2(1), 65-9, 2003.
- 16) 富田伸司、中谷武嗣. 骨髄由来外因性および内因性幹細胞による心筋分化. 最新医学, 58, 641-6, 2003.
- 17) 富田伸司、中谷武嗣、福原慎也、大津義徳、石田理子、濱本正樹、久 容輔、藤里俊哉、由谷親夫、山田和彦、北村惣一郎. 骨盤細胞を用いた心筋再生研究. 第15回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 269-70, 2003.
- 18) Serizawa T, Yamaguchi M, Kishida A, Akashi M. Alternating gene expression in fibroblasts adhering to multilayers of chitosan and dextran sulfate. J Biomed Mater Res. 67A, 1060-3, 2003.
- 19) Sakuma S, Sudo R, Suzuki N, Kikuchi H, Takamori H, Sato T, Minamitake Y, Hayashi Y, Sugita O, Hiwatari K, Kishida A, Akashi M. Human Calcitonin delivered orally by means of nanoparticles composed of novel graft copolymers. J Dispe Sci Tech, 24, 623-32, 2003.
- 20) Shimozuru T, Kamezawa T, Kuratsu J, Sakai N, Nagata I, Kishida A, Akashi M, Matsusaki M. Hydroxyapatite and bFGF coating of detachable coils for endovascular occlusion of experimental aneurysm, Interventional Neuroradiology, 9(Suppl. 1), 29-33, 2003.
- 21) Furuzono T, Kishida A, Tanaka J. Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite I. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(γ -methacryloxypropyl trimethoxysilane)-grafted silk fibroin fibers through chemical bonding. J Mater Sci Mater Med, 14, 1-5, 2003.
- 22) Korematsu A, Furuzono T, Kishida A. Synthesis of a novel block copolymer containing aromatic polyamide and fluoroethylene segments. J Biomater Sci Polym Chem. 41, 2840-5, 2003.
- 23) Matsuda A, Furuzono T, Walsh D, Kishida A, Tanaka J. Surface modification of a porous hydroxyapatite to promote bonded polymer coatings. J Mater Sci Mater Med, 14, 973-8, 2003.
- 24) Matsusaki M, Kamezawa T, Shimozuru T, Kuratsu J, Kishida A, Akashi M. Novel Guglielmi Detachable Coils(GDCs) for the Treatment of Brain Aneurysms. In Vitro study of Hydroxyapatite Coating on Pt Plate as GDCs Model. J Biomed Mater Res Part B, Appl Biomater. 66B, 429-38, 2003.
- 25) Furuzono T, Wang P-L, Korematsu A, Miyazaki K, Oido-Mori M, Kowashi Y, Ohura K, Tanaka J, Kishida A. Physical and biological Evaluations of Sintered Hydroxyapatite/Silicone Composite with Covalent Bonding for a Percutaneous Implant Material. J Biomed Mater Res Part B, Appl Biomater. 65B, 217-26, 2003.
- 26) 岸田晶夫. ESCAの測定法と接着. 接着の技術. 23(2), 21-5, 2003.
- 27) Kishida A. A site-specific polymeric drug carrier for renal disease treatment. Trends in Pharmaceutical Science. 24(12), 611-3, 2003.
- 28) 庭屋和夫、北村惣一郎. 心臓弁の凍結保存 [臓器保存シリーズ23]. Organ Biology, 10(3), 199-204, 2003.
- 29) 藤里俊哉、北村惣一郎. 生物組織スキャフォールドを用いたテーラード心臓弁. 循環器病研究の進歩, 24(1), 65-71, 2003.
- 30) 庭屋和夫、沼田 智、藤里俊哉、小林順二郎、板東 興、田鎖 治、中嶋博之、八木原俊克、中谷武嗣、北村惣一郎. 同種弁無細胞化と自己血管内皮細胞播種による Tissue Engineering Valve研究の展開. 日本心臓血管外科学会雑誌, 32(Suppl), 132, 2003.
- 31) 沼田 智、庭屋和夫、藤里俊哉、小林順二郎、板東 興、田鎖 治、中嶋博之、八木原俊克、中谷武嗣、北村惣一郎. 凍結保存allograftを用いたTissue engineering valveの実験的検討. 日本心臓血管外科学会雑誌, 32(Suppl), 439, 2003.
- 32) 藤里俊哉、岩澤伸明、小越拓郎、菅 裕亮、西岡 宏、沼田 智、庭屋和夫、中谷武嗣、

- 北村惣一郎. 再生医療を目的とした凍結保存同種弁のレシピエント自己細胞化. *Organ Biol*, 10(2), 172, 2003.
- 33) 藤里俊哉、岸田晶夫、庭屋和夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 新しい物理処理による再生医療用バイオスキャフォールドの開発. *生体医工学*, 41(Suppl 1), 39, 2003.
- 34) 藤里俊哉、小越拓郎、菅 裕亮、岸田晶夫、大場謙吉、山田和彦、北村惣一郎. 回転及び循環培養装置を用いた三次元scaffold表面への細胞播種. *生体医工学*, 41(Suppl 1), 407, 2003.
- 35) Fujisato T, Nishioka H, Kamata W, Yamahigashi N, Yoshida K, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Vascular Wall Cell Injection and Endothelial Cell Seeding to Decellularized Tissue Scaffold. *Intl J Artif Organs*, 26(9), 824, 2003.
- 36) Kishida A, Fujisato T, Funamoto S, Nishioka H, Yoshida K, Kamata W, Yamahigashi N, Suga M, Kimura T, Miyazaki K, Niwaya K, Nakatani T, Kitamura S. Various Decellularized Tissues for Tissue Engineering Scaffold Prepared by New Technology. *Intl J Artif Organs*, 26(9), 864, 2003.
- 37) 藤里俊哉、西岡 宏、沼田 智、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 生体弁の脱細胞化とin vitroでのレシピエント自己細胞化. *移植*, 38(Suppl), 142, 2003.
- 38) 藤里俊哉、岸田晶夫、菅 理晴、船本誠一、西岡 宏、吉田謙一、鎌田和加子、山東奈津子、木村 剛、宮崎幸造、古菌 勉、庭屋和夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 再生医療用scaffoldのための新規技術による種々の生体組織の脱細胞化. *Jpn J Artif Organs*, 32(2), S-68, 2003.
- 39) 藤里俊哉、鎌田和加子、山東奈津子、吉田謙一、西岡 宏、船本誠一、庭屋和夫、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎. 再生医療用生体scaffoldのin vitro自己細胞化. *Jpn J Artif Organs*, 32(2), S-73, 2003.
- 40) 藤里俊哉、西岡 宏、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 超高压処理による完全な生体スキャフォールドの開発とそのレシピエント細胞化. 第16回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 435-6, 2004.
- 41) Ishida M, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Fukushima S, Kitamura S. Comparison of off-pump coronary artery bypass grafting in midterm results. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52 (5): 240-6.
- 42) Lee H, Tsukiya T, Homma A, Kamimura T, Takewa Y, Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takeno H, Kitamura S. Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart. *ASAIO J* 2004; 50: 205-10.
- 43) Matsuura K, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S. Rationale for off-pump coronary revascularization to small branches - angiographic study of 1,283 anastomoses in 408 patients. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1530-4.
- 44) Tagusari O, Ogino H, Kobayashi J, Bando K, Minatoya K, Sasaki H, Niwaya K, Okita Y, Ando M, Yagihara T, Kitamura S. Should the transverse aortic arch be replaced simultaneously with aortic root replacement for annuloarortic ectasia in marfan syndrome? *J Thoracic & Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1373-80.
- 45) Tagusari O, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S. Total arterial off-pump coronary artery bypass grafting for revascularization of the total coronary system: Clinical outcome and angiographic evaluation. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(4): 1304-11.
- 46) 永井良三、堀 正二、三田村秀雄、高野照夫編集. 細田嵯一、篠山重威、北村惣一郎監修. 心臓病: 診断と治療の最前線. 先端医療技術研究所、東京、2004.
- 47) 北村惣一郎. 巻頭言. 田中秀治、篠崎尚史編集. 日本組織移植学会監修. 移植コーディネーター概論. へるす出版、東京、2004.

- 48) 中谷武嗣. 補助循環と心臓移植. CURRENT THERAPY 2004; 22: 175-80.
- 49) 中谷武嗣. 人工心臓の現状と将来. 赤阪隆史、吉川純一、笠貫 宏、土師一夫、別府慎太郎、松崎益徳編. 新・心臓病診療プラクティス 2. 心疾患の手術適応と至適時期. 文光堂、東京、2004; 358-90.
- 50) 中谷武嗣. 体外設置式補助人工心臓. Clinical Engineering 2004; 15: 480-6.
- 51) 中谷武嗣、工藤龍彦. 人工肺・体外循環 2. 人工臓器 2004; 33: 76-7.
- 52) 中谷武嗣、富田伸司. 骨髄幹細胞の心筋細胞への分化. 生体の科学 2004; 55: 334-7.
- 53) 中谷武嗣. ここまで進んだ補助人工心臓. NHK きょうの健康 2004; 197(8月号): 102-4.
- 54) 中谷武嗣、花谷彰久. 補助人工心臓、心臓移植時の Brain attack. Cardiovascular Med-Surg 2004; 6: 499-502.
- 55) Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hamamoto M, Nagaya N, Ohtsu Y, Suga M, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S. Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin-induced cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 436-45.
- 56) Hisashi Y, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Yutani C, Kitamura S. Granulocyte-colony stimulating factor enhanced the recruitment of bone marrow cells into the heart: Time course evaluation of phenotypic differentiation in the doxorubicin-induced cardiomyopathic model. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 52: 451-5.
- 57) Hamamoto M, Tomita S, Nakatani T, Yutani C, Yamashiro S, Sueda T, Yagihara T, Kitamura S. Granulocyte-colony stimulating factor directly enhances proliferation of human troponin I-positive cells derived from idiopathic dilated cardiomyopathy through specific receptors. J Heart Lung Transplant. 2004; 23: 1430-7.
- 58) Kimura T, Okuno A, Miyazaki K, Furuzono T, Ohya Y, Ouchi T, Mutsuo S, Yoshizawa H, Kitamura Y, Fujisato T, Kishida A. Novel PVA-DNA nanoparticle prepared by ultra high pressure technology for gene delivery. Mater Sci Eng C. 2004; 24: 797-801.
- 59) Fujisato T, Minatoya K, Yamazaki S, Yin M, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Preparation and recellularization of tissue engineered bioscaffold for heart valve replacement. In Mori H, Matsuda H. ed. Cardiovascular regeneration therapies using tissue engineering approaches. Springer-Verlag, Tokyo. 2004; 83-94.
- 60) Numata S, Fujisato T, Niwaya K, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Kitamura S. Immunological and histological evaluation of decellularized allograft in a pig model: Comparison with cryopreserved allograft. J Heart Valve Dis 2004; 13(5): 984-90.
- 61) Yoshida M, Miyazaki N, Matsuba J, Yamanouchi T. Why does developmental potential differ between oocytes from prepubertal and adult pig? Proc 2nd Intl Symp "Present and Future of Transgenic Cloned Pig Research" 2004; 39-44.
- 62) Miyoshi K, Yuki Y, Yoshida M. J Reprod Dev in press.

学会発表

- 1) Fujisato T, Kishida A, Hasegawa M, Numata S, Niwaya K, Nakatani T, Yamada K, Kitamura S. A Novel Decellularized Technology for Preparing a Tissue Engineering Scaffold. 2003 Japan-Taiwan Symposium on Stem Cell and Tissue Engineering, 口頭、2003年3月8日、京都.
- 2) Fujisato T, Numata S, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Yamada K, Kitamura S. Endothelial Cell Seeding and Expansion on Three-Dimensional Biological Scaffold. 29th Annual Meeting of Society for

- Biomaterials, 口頭, 2003年4月24~27日、レノ(米)。
- 3) 庭屋和夫、沼田 智、藤里俊哉、小林順二郎、板東 興、田鎖 治、中嶋博之、八木原俊克、中谷武嗣、北村惣一郎。同種弁無細胞化と自己血管内皮細胞播種による Tissue Engineering Valve研究の展開。第34回日本心臓血管外科学会学術総会、口頭、2003年5月14~16日、札幌。
 - 4) 沼田 智、庭屋和夫、藤里俊哉、小林順二郎、板東 興、田鎖 治、中嶋博之、八木原俊克、中谷武嗣、北村惣一郎。凍結保存allograftを用いたTissue engineering valveの実験的検討。第34回日本心臓血管外科学会学術総会、口頭、2003年5月14~16日、札幌。
 - 5) 藤里俊哉、西岡 宏、沼田 智、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。心臓弁組織の脱細胞化とそのレシピエント細胞化。第2回再生心臓血管外科治療研究会、口頭、2003年5月16日、札幌。
 - 6) 藤里俊哉、小越拓郎、菅 裕亮、岸田晶夫、大場謙吉、中谷武嗣、北村惣一郎。循環培養による生体scaffoldへの血管内皮細胞播種。生活支援工学系学会連合大会、口頭、2003年5月16~17日、愛知県東浦町。
 - 7) 奥野 暁、大内辰郎、大矢裕一、岸田晶夫、古菌 勉、宮崎幸造、吉澤秀和、北村吉朗、六雄伸吾。超高压処理によるDNAとポリビニルアルコール(PVA)の相互作用評価。第52回高分子年次大会、口頭、2003年5月28~30日。
 - 8) 松崎典弥、芹澤 武、岸田晶夫、明石 満。スルホン化ポリ(γ-グルタミン酸)によるサイトカインリリース。第52回高分子年次大会、口頭、2003年5月28~30日。
 - 9) 古菌 勉、是松 新、岸田晶夫。アミノ酸化化チタンナノ粒子・シリコーン複合体の開発。第52回高分子年次大会、口頭、2003年5月28~30日。
 - 10) 古菌 勉、安田昌司、田中順三、岸田晶夫。ブロックドイソシアネートによるアパタイトナノ単結晶体の高分子繊維表面への固定化。第52回高分子年次大会、口頭、2003年5月28~30日。
 - 11) 有村英俊、大矢裕一、大内辰郎、岸田晶夫。荷電表面を有するポリ乳酸ミクロスフェアと多糖類とのポリイオンコンプレックス形成から成る生分解性マトリックスの生医学材料としての検討。第52回高分子年次大会、口頭、2003年5月28~30日。
 - 12) 二宮正紀、大矢裕一、大内辰郎、岸田晶夫、古菌 勉。リシノール酸とL-乳酸から成る新規な生分解性共重合体の合成およびその特性評価。第52回高分子年次大会、口頭、2003年5月28~30日。
 - 13) 是松 新、古菌 勉、岸田晶夫。フルオロエチレン・アラミドブロック共重合体の合成とその特性解析。第52回高分子年次大会、口頭、2003年5月28~30日。
 - 14) 藤里俊哉、岸田晶夫、庭屋和夫、中谷武嗣、北村惣一郎。新しい物理処理による再生医療用バイオスキャフォールドの開発。第42回日本エム・イー学会大会、口頭(シンポジウム)、2003年6月3~5日、札幌。
 - 15) 藤里俊哉、小越拓郎、菅 裕亮、岸田晶夫、大場謙吉、山田和彦、北村惣一郎。回転及び循環培養装置を用いた三次元scaffold表面への細胞播種。第42回日本エム・イー学会大会、口頭、2003年6月3~5日、札幌。
 - 16) 藤里俊哉、西岡 宏、岸田晶夫、中谷武嗣、山田和彦、北村惣一郎。複雑な表面を有するスキャフォールドへの細胞組込。平成15年度繊維学会年次大会、口頭、2003年6月11~13日、京都。
 - 17) 藤里俊哉、沼田 智、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。生体組織の脱細胞化及び自己細胞化によるテーラーメイド型心臓弁移植。第6回日本組織工学会、口頭(シンポジウム)、2003年6月12~13日、東京。
 - 18) Fujisato T, Numata S, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Yamada K, Kitamura S. In Vitro Endothelial Cell Seeding and Expansion on Decellularized 3D Valve Scaffold. The Society for Heart Valve Disease 2nd Biennial Meeting、口頭、2003年6月28日~7月1日、パリ。
 - 19) Numata S, Niwaya K, Fujisato T, Nakatani T, Kitamura S. Immunological and histological evaluation of decellularized allograft in a pig model:

comparing with cryopreserved allograft. The Society for Heart Valve Disease 2nd Biennial Meeting, ポスター、2003年6月28日～7月1日、パリ。

- 20) 奥野 暁、大矢裕一、大内辰郎、宮崎幸造、古菌 勉、岸田晶夫、六雄伸吾、北村吉朗、吉澤秀和。超高压処理によるDNAとポリビニルアルコール(PVA)の複合体形成評価。第13回バイオ・高分子シンポジウム、口頭、2003年7月31日～8月1日、東京。
- 21) 松崎典弥、芹澤 武、明石 満、岸田晶夫。スルホン化ポリ(γ-グルタミン酸)ハイドロゲルの組織工学材料への応用展開。第32回医用高分子シンポジウム、口頭、2003年7月31日～8月1日、東京。
- 22) 藤里俊哉、小越拓郎、菅 裕亮、岸田晶夫、大場謙吉、中谷武嗣、北村惣一郎。テーラメード型組織移植を目的とした循環器系組織のin vitro再構築。日本機械学会2002年度年次大会、口頭、2003年8月5～8日、徳島。
- 23) 藤里俊哉、西岡 宏、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。異種組織の脱細胞化による安全な異種組織移植技術の開発。第2回日本組織移植学会大会、口頭、2003年8月9日、神戸。
- 24) 古菌 勉、安田昌司、田中順三、岸田晶夫。ナノセラミクスハイブリッド：細菌感染防止デバイスを目指して。第52回高分子討論会、口頭、2003年9月24～26日、山口。
- 25) 木村 剛、古菌 勉、宮崎幸造、奥野 暁、大矢裕一、大内辰郎、六雄伸吾、北村吉朗、吉澤秀和、岸田晶夫。超高压処理によって形成したPVA粒子のDDSへの応用。第52回高分子討論会、口頭、2003年9月24～26日、山口。
- 26) 是松 新、古菌 勉、岸田晶夫。アラミド鎖長制御によるフルオロエチレン-アラミドブロック共重合体の合成。第52回高分子討論会、口頭、2003年9月24～26日、山口。
- 27) 奥野 暁、大矢裕一、大内辰郎、木村 剛、宮崎幸造、古菌 勉、岸田晶夫、六雄伸吾、北村吉朗、吉澤秀和。超高压処理による水素結合性の相互作用を利用したDNA-PVA複合体の形成評価。第52回高分子討論会、口頭、2003年9月24～26日、山口。
- 28) 二宮正紀、大矢裕一、大内辰郎、古菌 勉、

- 岸田晶夫。リシノール酸とL-乳酸から成る新規な生分解性共重合体の合成および生医学材料としての特性評価。第52回高分子討論会、口頭、2003年9月24～26日、山口。
- 29) 遊木靖人、三好和陸、大石勝昭、吉田光敏。除核法の違いがミニブタ体細胞核移植胚の作出効率に及ぼす影響。日本畜産学会第102回大会。口頭、2003年9月26～29日、岐阜。
- 30) A. Kishida. Application of Organic and Inorganic Nanoparticle for cardiovascular tissue engineering. US-Japan Symposium on Nanotechnology in Advance Therapy and diagnosis (第2回NSF-文部科学省合同シンポジウム)、口頭、2003年10月～11日、横浜。
- 31) Kimura T, Furuzono T, Miyazaki K, Okuno A, Ohya Y, Ohuchi T, Mutsuo S, Kitamura S, Yoshizawa H, Kishida A. Preparation of PVA nano-particles using ultra-high pressure technology for drug carrier. US-Japan Symposium on Nanotechnology in Advance Therapy and diagnosis (第2回NSF-文部科学省合同シンポジウム)、口頭、2003年10月～11日、横浜。
- 32) Furuzono T, Yasuda S, Tanaka J, Kishida A. Nano-ceramics hybrid: Development of hydroxyapatite-silk fibroin composite and its properties for a percutaneous device. US-Japan Symposium on Nanotechnology in Advance Therapy and diagnosis (第2回NSF-文部科学省合同シンポジウム)、口頭、2003年10月～11日、横浜。
- 33) 吉田光敏、橋本紘子、坂下満明、黒川 知、矢原芳博。卵細胞を介した豚生殖器・呼吸症候群ウイルス(PRRSV)伝播の可能性に関する研究。第52回九州地区獣医師大会。口頭、2003年10月19日、宮崎。
- 34) Fujisato T, Nishioka H, Kamata W, Yamahigashi N, Yoshida K, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Vascular Wall Cell Injection and Endothelial Cell Seeding to Decellularized Tissue Scaffold. 1st World Congress on Regenerative Medicine, 口頭、2003年10月22～24日、ライブチヒ。

- 35) Kishia A, Fujisato T, Funamoto S, Nishioka H, Yoshida K, Kamata W, Yamahigashi N, Suga M, Kimura T, Miyazaki K, Niwaya K, Nakatani T, Kitamura S. Various Decellularized Tissues for Tissue Engineering Scaffold Prepared by New Technology. 1st World Congress on Regenerative Medicine, 口頭、2003年10月22～24日、ライプチヒ。
- 36) 藤里俊哉、西岡 宏、沼田 智、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。生体弁の脱細胞化と *in vitro* でのレシピエント自己細胞化。第39回日本移植学会総会、口頭、2003年10月26～28日、大阪。
- 37) 藤里俊哉、岸田晶夫、菅 理晴、船本誠一、西岡 宏、吉田謙一、鎌田和加子、山東奈津子、木村 剛、宮崎幸造、古菌 勉、庭屋和夫、中谷武嗣、北村惣一郎。再生医療用 scaffold のための新規技術による種々の生体組織の脱細胞化。第41回日本人工臓器学会大会、口頭（オリジナル賞候補）、2003年10月30日～11月1日、仙台。
- 38) 藤里俊哉、鎌田和加子、山東奈津子、吉田謙一、西岡 宏、船本誠一、庭屋和夫、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎。再生医療用生体 scaffold の *in vitro* 自己細胞化。第41回日本人工臓器学会大会、口頭、2003年10月30日～11月1日、仙台。
- 39) 田中咲子、馬越純子、三好和陸、森崎隆幸、吉田光敏。体外で作出したブタ胚への外来遺伝子導入に関する研究。第54回西日本畜産学会。2003年10月30日～11月1日、沖縄。
- 40) 宮崎 直、田中咲子、遊木靖人、三好和陸、吉田光敏。ブタ性成熟雌由来卵子の細胞質内物質を注入した未性成熟雌由来卵子における単為発生能の改善。第54回西日本畜産学会。2003年10月30日～11月1日、沖縄。
- 41) Kawaguchi A, Kishida A, Yamaoka T, Satoh M. Static Cardiomyoplasty Suppresses Left Ventricular Dilatation and Dysfunction Early and Late After Myocardial Infarction in the Rat. 5th International Symposium on Less Invasive Volume Reduction Procedures、口頭、2003年11月22日、東京。
- 42) Fujisato T, Nishioka H, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. In Vitro Vascular Cell Seeding and Expansion of Decellularized Valve Scaffold. 6th International Meeting of the Tissue Engineering Society international、口頭、2003年12月10～13日、オーランド。
- 43) 古菌 勉、安田昌司、田中順三、岸田晶夫。ナノスケールハイドロキシアパタイト単結晶体を固定化した無機・有機複合体の開発。第25回日本バイオマテリアル学会大会、口頭、2003年12月16～17日、大阪。
- 44) 古菌 勉、安田昌司、岸田晶夫、Walsh D、佐藤公康、田中順三。界面複合化を目的とした新規な多孔板状リン酸カルシウムの開発。第25回日本バイオマテリアル学会大会、口頭、2003年12月16～17日、大阪。
- 45) 古菌 勉、安田昌司、田中順三、岸田晶夫。ナノスケールハイドロキシアパタイト単結晶体が自己集合した新規な球状微粒子の開発。第25回日本バイオマテリアル学会大会、口頭、2003年12月16～17日、大阪。
- 46) 是松 新、古菌 勉、安田昌司、岸田晶夫。新しい医用材料としての含フッ素アラムド共重合体の開発。第25回日本バイオマテリアル学会大会、口頭、2003年12月16～17日、大阪。
- 47) 山東奈津子、西岡 宏、藤里俊哉、菅 理晴、庭屋和夫、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎。動物実験によるバイオスキャフォールドの評価。第25回日本バイオマテリアル学会大会、ポスター、2003年12月16～17日、大阪。
- 48) 吉田謙一、西岡 宏、藤里俊哉、菅 理晴、庭屋和夫、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎。バイオスキャフォールドの *in vitro* 再細胞化。第25回日本バイオマテリアル学会大会、ポスター、2003年12月16～17日、大阪。
- 49) 鎌田和加子、西岡 宏、藤里俊哉、菅 理晴、庭屋和夫、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎。生体組織の脱細胞によるバイオスキャフォールドの作製。第25回日本バイオマテリアル学会大会、ポスター、2003年12月16～17日、大阪。
- 50) 藤里俊哉、西岡 宏、庭屋和夫、岸田晶夫、

- 中谷武嗣、北村惣一郎. 超高压処理による安全な生体スキャフォールドの開発とそのレシピエント細胞化. 第16回バイオエンジニアリング講演会、口頭、2004年1月22～23日、北九州.
- 51) 西岡 宏、鎌田和加子、松本誠一、藤里俊哉、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎. テーラーメイド型組織移植のための安全な生体スキャフォールドの開発. 第3回日本再生医療学会大会、ポスター、2004年3月23～25日、千葉.
- 52) 吉田謙一、山東奈津子、松本誠一、藤里俊哉、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎. 生体スキャフォールドへのレシピエント細胞の播種と移植による評価. 第3回日本再生医療学会大会、ポスター、2004年3月23～25日、千葉.
- 53) 宮崎 直、吉田光敏、三好和睦. 成熟雌ブタ卵子に由来する胚発生能促進因子に関する研究. 日本畜産学会第103回大会. 口頭、2004年3月29～31日、東京.
- 54) 峰 尚美・糸井史陽・宮村元晴・浜野晴三・村山嘉延・尾股定夫・吉田光敏. 体外成熟・体外受精・体外発生に伴うウシ卵透明帯の硬度変化について. 日本畜産学会第103回大会. 口頭、2004年3月29～31日、東京.
- 55) 日高知保、吉田光敏. PCRチューブを用いたブタ卵子の体外成熟・体外受精について. 日本畜産学会第103回大会. 口頭、2004年3月29～31日、東京.
- 56) 木村 剛、古菌 勉、宮崎幸造、奥野 暁、大矢裕一、大内辰郎、六雄伸吾、北村吉朗、吉澤秀和、岸田晶夫. 超高压技術を用いた水素結合性高分子-薬物集合体の開発. 第20回日本DDS学会、東京.
- 57) 古菌 勉、岡田正弘、安田昌司、田中順三、岸田晶夫. ナノセラミックス複合化によるボタン型経皮デバイスの開発. 第42回日本人工臓器学会大会、東京.
- 58) 岡田正弘、安田昌司、田中順三、岸田晶夫、古菌 勉. 界面複合化を目指したリン酸カルシウム微粒子の形態制御. J S T H16年度シンポジウム、東京.
- 59) 岸田晶夫. 医療用材料の動向と新技術. 第13回ポリマー材料フォーラム、名古屋.
- 60) 岡田正弘、芹澤 武、安田昌司、田中順三、岸田晶夫、古菌 勉. 基板上でのナノアパタイト単結晶を用いた界面複合化法の精密制御. 日本バイオマテリアルシンポジウム2004、つくば.
- 61) Fujisato T, Funamoto S, Nishioka H, Kamata W, Yamahigashi N, Yoshida K, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Vascular wall cell injection and endothelial cell seeding to tissue scaffold acellularized by cold isostatic pressing. 7th World Biomaterials Congress、口頭、2004年5月17～21日、シドニー.
- 62) 藤里俊哉、西岡 宏、吉田謙一、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、中谷武嗣、北村惣一郎. 生体組織の脱細胞化処理による再生型移植組織の開発. 第11回日本臓器生物医学会総会、口頭. 2004年5月21～22日、広島.
- 63) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、湊谷謙司、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 生体組織の脱細胞化による安全な生物由来繊維素材の開発. 平成16年度繊維学会年次大会、口頭. 2004年6月9～11日、東京.
- 64) 岸田晶夫、木村 剛、古菌 勉、藤里俊哉、奥野 暁、大矢裕一、大内辰郎、六雄伸吾、吉澤秀和. 超高压処理による高分子複合体形成とその医用材料としての応用. 平成16年度繊維学会年次大会、口頭. 2004年6月9～11日、東京.
- 65) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 超圧処理による安全な再生型移植組織. 第7回日本組織工学会、口頭. 2004年7月1～2日、東京.
- 66) Fujisato T, Yoshida K, Nishioka H, Yamazaki S, Yin M, Minatoya K, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Novel tissue processing for xenograft valve transplantation secure from xenogeneic rejection and unknown animal related infection: PowerGraft. Advances in Tissue Engineering and Biology of Heart Valves、

- ポスター. 2004年9月15~18日、フィレンツェ.
- 67) Minatoya K, Fujisato T, Yamazaki S, Yin M, Yoshida K, Nishioka H, Niwaya K, Ogino H, Ishibashi-Ueda H, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. A tissue engineered aorta and aortic root in a porcine model: novel tissue processing of acellularization by ultrahigh pressure treatment. *Advances in Tissue Engineering and Biology of Heart Valves*, ポスター. 2004年9月15~18日、フィレンツェ.
- 68) 吉田謙一、西岡 宏、澤田和也、藤里俊哉、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 細胞を除去した生物組織由来繊維素材による再生型組織移植. 2004年度繊維学会秋季研究発表会、ポスター. 2004年9月30~10月1日、熊本.
- 69) 澤田和也、野木千賀子、吉田謙一、西岡 宏、殷 猛、山崎祥子、藤里俊哉、中谷武嗣、北村惣一郎. 生体組織における細胞膜リン脂質の評価. 2004年度繊維学会秋季研究発表会、口頭. 2004年9月30~10月1日、熊本.
- 70) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡宏、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 超高圧による脱細胞化生体組織. 第42回日本人工臓器学会大会、口頭. 2004年10月5~7日、東京.
- 71) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、沼田 智、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 基材として脱細胞化組織を用いたハイブリッド血管・心臓弁. 第42回日本人工臓器学会大会、パネルディスカッション. 2004年10月5~7日、東京.
- 72) 岸田晶夫、藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、沼田 智、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、中谷武嗣、北村惣一郎. 血行再建における人工臓器と再生医療. 第42回日本人工臓器学会大会、シンポジウム. 2004年10月5~7日、東京.
- 73) 木村 剛、古菌 勉、奥野 暁、大矢裕一、大内辰郎、六雄伸吾、吉澤秀和、藤里俊哉、岸田晶夫. 水素結合性複合体の生医学応用における超高圧印加効果. 第42回日本人工臓器学会大会、口頭. 2004年10月5~7日、東京.
- 74) Fujisato T, Minatoya K, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Vascular tissue regeneration using bioscaffold acellularized by ultrahigh pressure treatment. Joint Meeting of the Tissue Engineering Society International and the European Tissue Engineering Society, ポスター. 2004年10月10~13日、ローザンヌ.
- 75) Kishida A, Kimura T, Furuzono T, Fujisato T, Masuzawa T. Acceleration of cell proliferation by nano-vibration stimulation. Joint Meeting of the Tissue Engineering Society International and the European Tissue Engineering Society, ポスター. 2004年10月10~13日、ローザンヌ.
- 76) 野木千賀子、西岡 宏、澤田和也、藤里俊哉、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎. 超高圧処理による再生型組織移植を目的とした生体組織の脱細胞化. 第18回日本エム・イー学会秋季大会、ポスター. 2004年11月4~6日、松山.
- 77) 館 義人、吉田謙一、殷 猛、山崎祥子、藤里俊哉、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎. 脱細胞化生体組織による再生型同種組織移植. 第18回日本エム・イー学会秋季大会、ポスター. 2004年11月4~6日、松山.
- 78) 角田卓哉、西岡 宏、船本誠一、藤里俊哉、岸田晶夫、菅 理晴. 異種気管移植を目指した気管Scaffoldの開発—超高圧処理による脱細胞化—. 第18回日本エム・イー学会秋季大会、ポスター. 2004年11月4~6日、松山.
- 79) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、殷 猛、山崎祥子、澤田和也、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 超高圧処理による脱細胞化生体組織: パワーグラフト. 日本バイオマテリアルシンポジウム2004、シンポジウム. 2004年11月15~16日、つくば.
- 80) 藤里俊哉、沼田 智、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 再生医工学技術を用いた生体組織の再生. 第9回関西大学先端科学シンポジウム、招待講演. 2005年1月17~18日、吹田.
- 81) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、山崎祥子、

- 殷 猛、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。脱細胞化生体スキャフォールドを用いた組織再生。第17回バイオエンジニアリング講演会。2005年1月22～23日、名古屋。
- 82) 殷 猛、山崎祥子、湊谷謙司、吉田謙一、西岡 宏、藤里俊哉、岸田晶夫、中谷武嗣、高野久輝。コラーゲン製人工血管のミニブタ大動脈への置換移植。第4回日本再生医療学会総会、ポスター。2005年3月1～2日、大阪。
- 83) 須崎智之、森反俊幸、西岡 宏、吉田謙一、木村 剛、古菌 勉、藤里俊哉、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。心筋バイオスキャフォールドの作製と細胞播種法の開発。第4回日本再生医療学会総会、ポスター。2005年3月1～2日、大阪。
- 84) 岩井彩夏、森反俊幸、大矢裕一、大内辰郎、六雄伸吾、吉澤秀和、木村 剛、古菌 勉、藤里俊哉、岸田晶夫。超高压誘起PVA/DNAハイドロゲルの調製とDNA徐放解析。第4回日本再生医療学会総会、ポスター。2005年3月1～2日、大阪。
- 85) 湊谷謙司、藤里俊哉、山崎祥子、殷 猛、吉田謙一、西岡 宏、荻野 均、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。新しい脱細胞化処理を施したブタの大動脈弁同種移植実験の検討。第4回日本再生医療学会総会、ポスター。2005年3月1～2日、大阪。
- 86) 植木光樹、岡田正弘、須崎智之、安田昌司、藤里俊哉、古菌 勉。早期創傷治癒効果を発現するハイブリッド型経皮デバイスの検討。第4回日本再生医療学会総会、ポスター。2005年3月1～2日、大阪。
- 87) 澤田和也、野木千賀子、平工香織、殷 猛、山崎祥子、藤里俊哉、森反俊幸、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。バイオスキャフォールド調製を目的とする脱細胞化手法の評価。第4回日本再生医療学会総会、ワークショップ。2005年3月1～2日、大阪。
- 88) 殷 猛、庭屋和夫、山崎祥子、吉田謙一、西岡 宏、藤里俊哉、湊谷謙司、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。脱細胞化心臓弁による組織再生。第3回再生心臓血管外科治療研究会、口頭。005年2月23日、浜松。
- 89) Kishida A, Kimura T, Miyazaki K, Ishimaru M, Uetake M, Kusakari N, Masuzawa T, Okuno A, Ohya Y, Ouchi T, Mutsuo S, Yoshizawa H, Furuzono T, Fujisato T. Cellular and Tissue Engineering with Nanotechnology. Artificial Organs and Biomaterials with Nanotechnology、口頭。2005年3月4日、東京。
- 90) 遊木靖人、三好和睦、吉田光敏。ミニブタ体細胞クローン胚の作製に用いる融合および活性化培地中のカルシウム濃度の最適化。日本繁殖生物学会第97回大会。2004年。
- 91) 佐藤啓介、三好和睦、吉田光敏。超音波を用いたブタ卵子の活性化。日本繁殖生物学会第97回大会。2004年。
- 92) 渡邊弘樹、窪田 力、三好和睦、吉田光敏。Flow-FISH法を用いたウシ精子DNAのテロメア長検出技術の開発。日本繁殖生物学会第97回大会。2004年。
- 93) 日巻武裕、糸井史陽、三好和睦、吉田光敏。ウシ卵子の成熟・受精・発生過程におけるプリオンタンパク質遺伝子発現。日本畜産学会第104回大会。2005年。
- 94) 佐藤啓介、三好和睦、吉田光敏。超音波により活性化したミニブタ体細胞クローン胚の体外発生。日本畜産学会第104回大会。2005年。

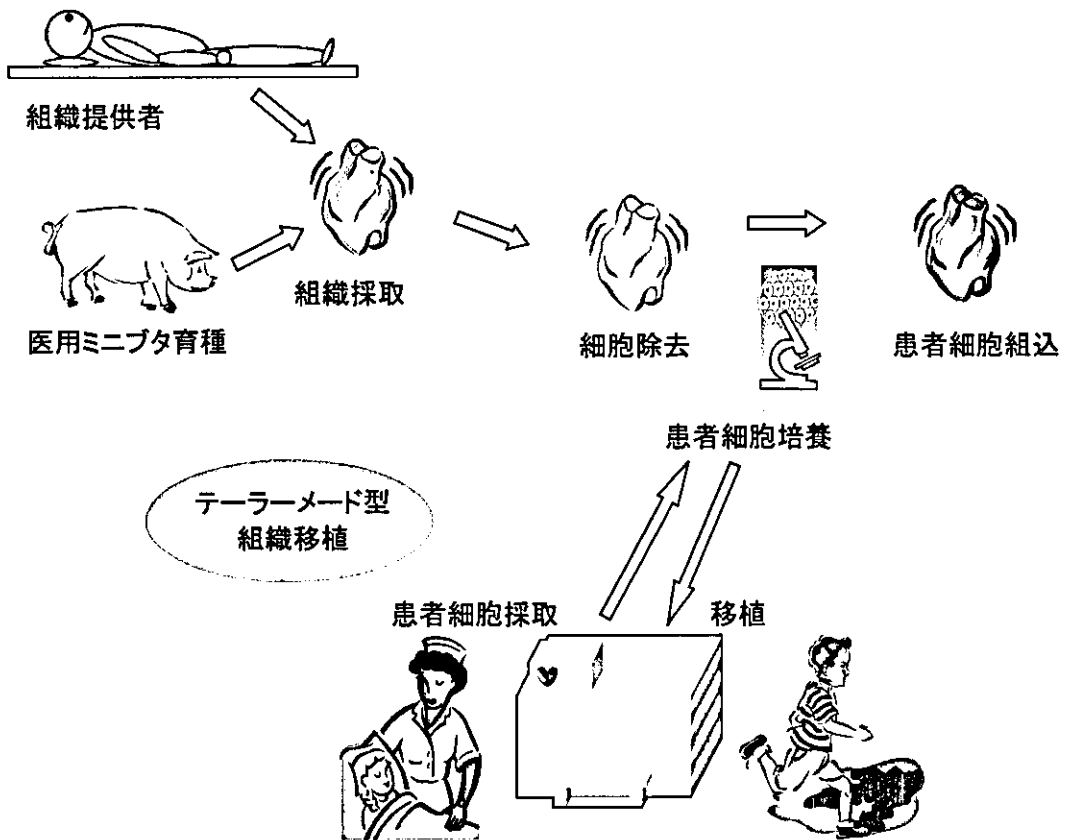


図1. テーラーメイド型組織移植

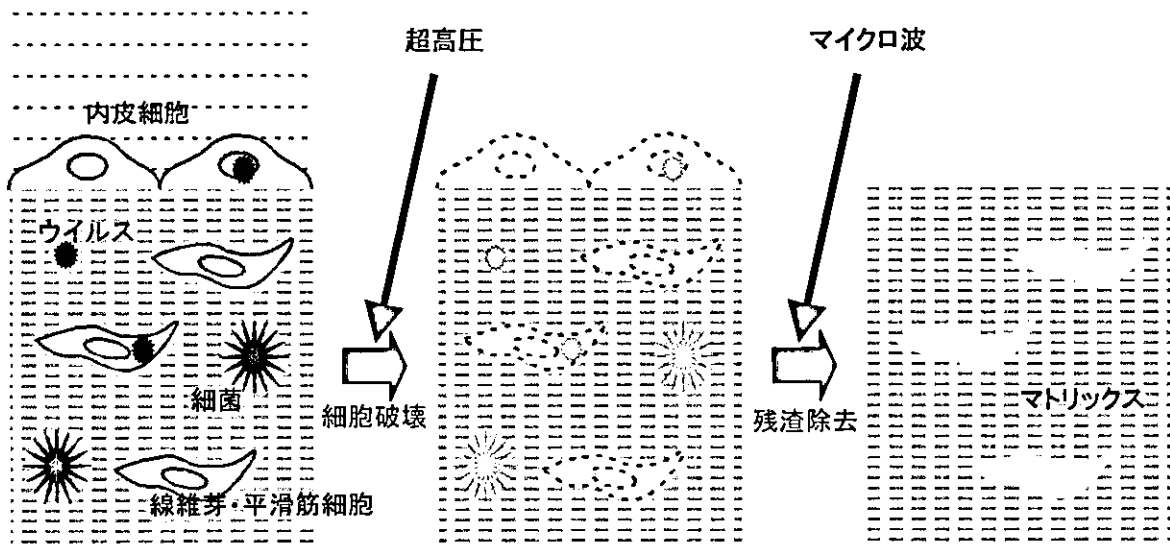


図2. 我々が開発した超高静水圧印加及びマイクロ波照射下洗浄による脱細胞化