

瘍に対する同種培養真皮の使用経験（厚生科学再生医療プロジェクト）. 第 45 回日本形成外科学会総会 2002 年 4 月 17 日（於 長崎市）
岡 博昭、森口隆彦、稲川喜一、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光：膠原病による難治性下腿皮膚潰瘍に対する同種培養真皮の使用経験. 第 46 回日本形成外科学会総会 2003 年 4 月 10 日（於 神戸市）

1. 論文発表

岡 博昭、藤津美佐子、末延耕作、森口隆彦、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光：熱傷および難治性皮膚潰瘍に対する同種培養真皮の臨床使用経験. 熱傷 28：333-342、2002.
岡 博昭、森口隆彦：培養皮膚. 救急医学 27：77-78、2003.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請

なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 古江増隆 九州大学・皮膚科教授

研究要旨：同種培養真皮の最も大きな特徴はその材料自身（コラーゲン+ヒアルロン酸）の創傷治癒促進効果と真皮内に播種された同種線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子などの各種成長因子やサイトカインを放出できることにある。これによって、創部周囲からの血管新生を促し良好な肉芽増生を可能とし、創傷の早期治癒が望める可能性を有している。そこで我々は、北里大学が開発した同種培養真皮を難治性皮膚潰瘍患者に適用し、その有用性を評価した。

A. 研究目的

当科における下腿潰瘍・膠原病性皮膚潰瘍・皮膚腫瘍切除後などの難治性皮膚潰瘍に対して、北里大学人工皮膚研究開発センターで作成された同種培養真皮を適用し、速やかな創傷治癒を目指す。

B. 研究方法

北里大学人工皮膚研究開発センターで作成された同種培養真皮は、ドライアイス梱包の後、九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野に搬送された。この同種培養真皮を同研究室で-80℃に保存、用時解凍した。患者創部へ移植する際には、皮膚欠損用被覆材を用いて同種培養真皮を保護し、その後定法に従った創部保護と管理を行った。

なお、本研究は九州大学倫理委員会の承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

皮膚腫瘍切除後の皮膚潰瘍 4 例、静脈瘤症候群に伴う皮膚潰瘍 2 例、放射線皮膚潰瘍 1 例、人工透析中の外傷性皮膚潰瘍 1 例、膠原病による皮膚潰瘍 3 例、コレステロール塞栓症による潰瘍 1 例、の計 12 例に同種培養真皮を適用した。全例において移植約 7~10 日後には肉芽が増生し、良好な植皮床となった。植皮せずに経過した例では、その後比較的速やかに創部の上皮化が進行した。

D. 考察

難治性の皮膚潰瘍は肉芽形成が不良であるため創傷治癒が遅延し、治療に難渋することが多い。今回我々は同種培養真皮を用いることで、

良好な肉芽の増生が得られ、その後の創部管理を容易にした。いずれも従来の治療では効果が無く、難治性の経過をとっていたが、同種培養真皮により速やかに移植床が形成され植皮可能となり、その生着は極めて良好であった。また、植皮しなかった例においても、特に強皮症による指の潰瘍 3 例に完全上皮化が認められた。

従来の創傷被覆材に比べ、同種培養真皮は極めて有効である。これは同種培養真皮の材料自身（コラーゲン+ヒアルロン酸）の創傷治癒促進効果と同種線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果と考える。以上の結果より、同種培養真皮の有用性が推察される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoichi Moroi et al: Clinical evaluation of allogeneic dermal substitutes for intractable skin ulcers.
Eur. J. Dermatol. 14: 172-176, 2004.

2. 学会発表

藤田尚平他：同種培養真皮を用いた難治性皮膚潰瘍治療の試み 第 102 回日本皮膚科学会総会

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請

なし

平成16年度厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要

- (1) 研究費の名称：厚生労働科学研究費補助金
- (2) 研究事業名：ヒトゲノム・再生医療等研究事業
- (3) 研究課題名：組織工学を応用した培養皮膚の実用化に向けた研究
- (4) 国庫補助金精算所要額（円）：37,185,000（うち間接経費 4,935,000）
- (5) 研究期間（西暦）：2004－2005
- (6) 研究年度（西暦）：2005
- (7) 主任研究者名：黒柳能光（北里大学医療衛生学部）
- (8) 分担研究者名：清水 宏（北海道大学医学部皮膚科）、真鍋 求（秋田大学医学部皮膚科）、百束比古（日本医科大学形成外科）、熊谷憲夫（聖マリアンナ医科大学形成外科）、鳥居修平（名古屋大学医学部形成外科）、宮地良樹（京都大学医学部皮膚科）、古川福実（和歌山県立医科大学皮膚科）、上田晃一（大阪医科大学形成外科）、森口隆彦（川崎医科大学形成外科）、古江増隆（九州大学皮膚科） *その他は、共同研究者としてプロジェクトに参加
- (9) 研究目的：皮膚分野における再生医療は、自家分層植皮という最強の競争相手がいるため、目的を明確にした人工皮膚の材料設計を行わなければ研究開発の意義が薄れて真の医療に結びつかない。本研究は、同種培養真皮と自家培養真皮の多施設臨床研究を展開して実用化の基盤を構築する。
- (10) 研究方法：北里大学医療衛生学部人工皮膚研究開発センターで製造した同種培養真皮を使用して全国26の医療施設（分担研究者および共同研究者）において多施設臨床研究を推進した。マスターセルおよびワーキングセル作成用の皮膚の入手ならびに培養真皮の臨床試験に関しては各医療施設の倫理委員会の承認を受け、同意書に基づいて行った。培養真皮の製造記録書と各施設で作成した臨床研究記録書は、人工皮膚研究開発センターで保管してある。
- (11) 結果と考察：平成13年4月～平成17年3月までに4760枚の同種培養真皮を各医療施設に供給して409症例の臨床試験を行った。一方、自家培養真皮は4施設に供給して15症例の臨床試験を行った。この内、平成16年度は、920枚の同種培養真皮を使用し65症例の臨床試験を行った。特に、重症熱傷患者の救命を目的とした症例に重点をおいて有用性を明らかにした。
- (12) 結論：本研究は、全国規模の多施設臨床研究を通して、実践的な再生医療の普及を最大の課題としている。本研究は培養真皮の実用化に向けた研究であり当初の目標は達成した。

平成16年度再生医療ミレニアムプロジェクト研究組織

主任研究者：北里大学人工皮膚研究開発センター 黒柳能光

分担研究者：

北海道大学皮膚科	清水 宏、青柳 哲
秋田大学皮膚科	真鍋 求、播摩奈津子
日本医科大学形成外科	百束比古、水野博司
聖マリアンナ医科大学形成外科	熊谷憲夫、井上 肇
名古屋大学形成外科	鳥居修平、石川博彦
京都大学皮膚科	宮地良樹、立花隆夫
和歌山県立医科大学皮膚科	古川福実、山本有紀
大阪医科大学形成外科	上田晃一、大宮由香
川崎医科大学形成外科	森口隆彦、岡 博昭
九州大学皮膚科	古江増隆、師井洋一

共同研究者：

東京女子医科大学形成外科	野崎幹宏、副島一孝
慶応義塾大学形成外科	中島龍夫、貴志和生
順天堂大学皮膚科	小川秀興、長谷川敏男
北里大学形成外科	内沼栄樹、山田直人
横浜市立大学形成外科	鳥飼勝行、前川二郎
愛知医科大学形成外科	青山 久、横尾和久
近畿大学形成外科	上石 弘、諸富公昭
福岡大学形成外科	大慈弥裕之、河野克之
千葉県立救急センター集中治療科	高橋良誌
国立京都病院皮膚科	十一英子
香川県立中央病院形成外科	柏 尚裕

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）総括研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の実用化に向けた研究
主任研究者 黒柳能光 北里大学人工皮膚研究開発センター教授

研究要旨：国産初の製品開発を目指して、13年度～14年度にかけて同種培養真皮を用いた全国規模の多施設臨床研究（30施設参加）を展開し256症例の実績を築いた。平成15年度～16年度には、さらに難しい症例に重点をおいて156症例を追加した。合計で412症例において90%近い症例で優れた結果が得られた。この他に、自家培養真皮を用いて小児の熱傷瘢痕や巨大色素性母斑15症例の臨床研究を行い優れた結果が得られた。

分担研究者：清水 宏（北大皮膚科）、真鍋 求（秋田大皮膚科）、百束比古（日本医大形成外科）、熊谷憲夫（聖マリアンナ医大形成外科）、鳥居修平（名古屋大形成外科）、宮地良樹（京都大皮膚科）、古川福実（和歌山県立医大皮膚科）、上田晃一（大阪医大形成外科）、森口隆彦（川崎医大形成外科）、古江増隆（九州大皮膚科）

自家培養真皮は、熱傷瘢痕や色素性母斑を切除した創面に適用することにより、良好な移植床を形成し、極薄い自家分層植皮を可能にした。

D. 考察

熱傷や難治性皮膚潰瘍などを対象にしてこれまでに412例に同種培養真皮を適用して約90%の症例において「有用」あるいは「極めて有用」の結果が得られた。早期の新生組織の形成は同種培養真皮から産生されるVEGFなどの細胞成長因子が大きく関与していることが示唆される。

E. 結論

ヒアルロン酸やコラーゲンは、創傷治癒を促進する生体材料であり、材料自身の創傷治癒促進効果と線維芽細胞が産生する細胞成長因子による創傷治癒促進効果が相乗的に発揮される優れた生物学的創傷被覆材として期待できる。一方、自家培養真皮は、患者自身の培養した線維芽細胞が生着して良好な移植床の形成が可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

和文5編、英文11編

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請

黒柳能光：組織再生用基材、移植用材料及びそれらの製法 特許願提出 12, 2000

A. 研究目的

同種培養真皮および自家培養真皮の多施設臨床研究を展開して再生医療の普及を目指す。

B. 研究方法

同種培養真皮および自家培養真皮はヒアルロン酸とアテロコラーゲンから成る2層構造のスポンジ状シートに線維芽細胞を播種して培養する方法により製造する。北里大学人工皮膚研究開発センターにおいて、指定の医療機関から輸送されたウイルス検査陰性の皮膚小片から線維芽細胞を採取し、大量培養して同種培養真皮を製造し、これを-152℃で冷凍保存し、当該医療機関に冷凍状態で供給する。自家培養真皮は、患者自身の線維芽細胞を用いて製造し、フレッシュな状態で各医療機関へ供給する。

C. 研究結果

同種培養真皮は種々の細胞成長因子を産生・放出することにより、熱傷や難治性皮膚潰瘍の治癒を顕著に促進した。

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
共同研究者 清水 宏 北海道大学大学院皮膚科学分野教授

研究要旨：同種培養真皮の最も大きな特徴はその真皮内に培養された線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子などの各種成長因子やサイトカインを放出出来ることにある。これによって、創部周囲からの血管新生を促し従来と比較にならない良好な肉芽増生を可能とし、創傷の早期治癒が望める可能性を有している。そこで、北里大学で開発した同種培養真皮を利用した難治性潰瘍、皮膚欠損創に対する治療を試み、その有用性を評価した。

A. 研究目的

創傷の早期治癒を実現するための新規治療法の確立を、北里大学黒柳研究班と目指す。

B. 研究方法

同種培養真皮は北里大学人工皮膚研究開発センターで作成されたものを、聖マリアンナ医科大学に於いて-152℃で保存し、用時解凍し用いた。自家培養真皮は、患者から得られた皮膚の小片を用いて北里大学人工皮膚研究開発センターで作成されたものを使用した。なお本研究は北海道大学倫理委員会承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で同種培養真皮移植術を実施した。

C. 研究結果

北里大学人工皮膚研究開発センターよりドライアイス梱包され搬送された同種培養真皮は、北海道大学大学院皮膚科学分野研究室に於いて-152℃で使用時まで保存された。また、自家培養真皮は前日に北里大学人工皮膚研究開発センターより持参した。

前腕に生じた化学熱傷後の難治性皮膚潰瘍1例に対し、皮膚移植床形成目的に同種培養真皮を用いた。培養真皮は用時解凍、洗浄後患者創部への移植を行い、抗菌剤入り皮膚欠損用一時緊急被覆材を用いて同種培養真皮を保護しその後定法に従った創部保護と管理を行った。

化学熱傷による深達性潰瘍であり、潰瘍底には一部腱が露出してみられた。培養真皮移植約7日後には良好な肉芽の増生が認められ、約2週間後にはほぼ分層植皮が可能な状態となった。しかし、腱露出部ではなかなか肉芽の増生が認められず、最終的には同部周囲の肉芽組織を外

科的に縫合したのちに分層移植を施行した。

D. 考察

化学熱傷後に生じた深達性皮膚潰瘍では、良好な肉芽形成に難渋することが多く、これが創傷治癒遅延の原因と考えられている。今回この同種培養真皮を用いることで、良好な肉芽の増生が得られ、また感染症などの合併症も認められず、その後の創部管理を容易にした。一方で、一部認められた腱露出部では固定が難しいことから良好な肉芽形成を得られなかった。この点に関しては培養真皮の移植、固定の手技についての改良が必要と考えられた。今回以上のことから、深達性難治性潰瘍に対する同種培養真皮の有用性が推察される。

E. 結論

従来型の無細胞系の真皮マトリクス製材に比べ、同種培養真皮は創治癒期間の短縮を含め極めて有効と考えられた。これは、同種培養真皮の材料自身による創傷治癒促進効果と線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果と考えられる。今後は培養真皮の移植、固定法等手技的な改良によりさらなる有用性が期待される。

F. 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

1. 特許申請

なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 真鍋 求 秋田大学感覚器学講座皮膚科学・形成外科学分野教授

研究要旨：同種培養真皮の最も大きな特徴はその真皮内に培養された線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子などの各種成長因子やサイトカインを放出出来ることにある。これによって、創部周囲からの血管新生を促し従来と比較にならない良好な肉芽増生を可能とし、創傷の早期治癒が望める可能性を有している。そこで我々は、北里大学が開発した同種培養真皮を難治性皮膚潰瘍患者に適用し、その有用性を評価した。

A. 研究目的

当科における難治性皮膚潰瘍に対して、北里大学人工皮膚研究開発センターで作成された同種培養真皮を適用し、速やかな創傷治癒を目指す。

B. 研究方法

北里大学人工皮膚研究開発センターで作成された同種培養真皮は、ドライアイス梱包の後、秋田大学感覚器学講座皮膚科学・形成外科学分野に搬送された。この同種培養真皮を同研究室で-152℃に保存、用時解凍した。患者創部へ移植する際には、皮膚欠損用被覆材を用いて同種培養真皮を保護し、その後定法に従った創部保護と管理を行った。

なお、本研究は秋田大学倫理委員会の承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

本年度は 1. 静脈瘤症候群に伴う皮膚潰瘍 1 例、2. 壊疽性膿皮症による皮膚潰瘍 1 例、3. 足背部の難治性皮膚潰瘍 1 例、計 3 例に同種培養真皮を適用した。症例 1 では創部の肉芽形成がみられ、潰瘍面積が縮小した。症例 2 ではいわゆる田植え植皮と同種培養真皮を併用し、創部の速やかな上皮化をえた。症例 3 は創部の細菌感染を合併し、上皮化が得られず中止した。

D. 考察

壊疽性膿皮症による皮膚潰瘍の症例では、8cm 大の潰瘍に 6mm パンチによる植皮を置き、その上に同種培養真皮を適用した。

パンチ植皮からの上皮化が速やかであり、創の

閉鎖を得た。また、本症例は抗血小板薬内服をしており、侵襲の少ない処置を繰り返し行い安全に上皮化が可能であった点が有用である。

E. 結論

同種培養真皮は肉芽形成を促進し、創治癒期間の短縮するなどの効果がある。これは、同種培養真皮の材料自身による創傷治癒促進効果と線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果であろう。

F. 研究発表

1. 学会発表

山田勝裕, 播摩奈津子, 安齋眞一, 輪湖雅彦, 真鍋 求, 馬淵 洋, 加川志津子, 黒柳能光: 同種培養真皮を用いた難治性皮膚潰瘍治療の試み (第 2 報): 厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト: 第 68 回日本皮膚科学会東部支部

2. 論文発表

(1)長門 一, 安齋眞一, 播摩奈津子, 小原美子, 輪湖雅彦, 梅林芳弘, 真鍋 求, 黒柳能光: Ehler-Danlos 症候群患者に生じた下腿潰瘍: 同種培養真皮が著効した 1 例: 皮膚科の臨床, 投稿中

(2)山田勝裕, 津田昌明, 安齋眞一, 梅林芳弘, 真鍋 求, 黒柳能光: インターフェロンβ1b (ベタフェロン®) 皮下注射部に生じた難治性皮膚潰瘍の 1 例: 皮膚科の臨床, 投稿中

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業） 研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 百束比古 日本医科大学形成外科教授

研究要旨：同種培養真皮の最大の特徴はその真皮内に培養された線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子など各種成長因子やサイトカインを放出することにある。これにより創部周囲からの血管新生を促し良好な肉芽増生と表皮形成を可能とし、難治性皮膚潰瘍の早期治癒が期待される。そこで最重症の虚血性難治性皮膚潰瘍に対して自己骨髄細胞を用いた血管再生療法に併用して北里大学で開発した同種培養真皮を適用し、その有用性を評価した。

A. 研究目的

他院にて切断を宣告された四肢虚血性難治性皮膚潰瘍を有する患者に対し、自己骨髄細胞を用いた血管再生療法と同種培養真皮を用いた併用療法により患肢温存治療が可能となるかどうかを、北里大学黒柳研究班と目指す。

B. 研究方法

現行の如何なる内科的および外科的治療に抵抗性の ASO、バージャー病、糖尿病による虚血性難治性皮膚潰瘍を有する患者を対象とした。同種培養真皮は北里大学人工皮膚研究開発センターで作成。日本医科大学において-85℃で保存し、用時解凍し用いた。全身麻酔下にて腸骨より骨髄を採取し分離精製後患肢に直接注入移植した。同時に潰瘍部をデブリードマン後同種培養真皮にて被覆した。同種培養真皮は週1回交換した。なお本研究は日本大学付属病院倫理委員会承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

殆どの症例で6週間以上の適応期間が必要であったが、治療開始後3週間目頃より肉芽形成が認められ、追加の植皮術により創閉鎖が達成できた症例や創の収縮とこれに伴う上皮化により追加手術なしで創閉鎖が達成できた症例もあった。

D. 考察

ASO、バージャー病、糖尿病による虚血性難治性皮膚潰瘍に対する治療は根本的な血流の増加を行ったうえで適切な局所的創管理を行うのが原則となる。自己骨髄細胞を用いた血管再生療法に同種培養真皮を用いた局所治療との併用療法はこの点から見ると理にかなっており、

しかも骨髄細胞ならびに同種培養真皮から産生されるサイトカインによる相乗効果が期待できる。

E. 結論

従来の創傷被覆材に比べ、最重症の虚血性難治性皮膚潰瘍に対し同種培養真皮は有効であった。これは同種培養真皮の材料自身の創傷治癒促進効果と線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果と考える。

F. 研究発表

水野博司他：虚血性難治性潰瘍に対する自家骨髄細胞移植と同種培養真皮の併用による治療効果 第3回日本再生医療学会（千葉）

水野博司他：血管再生療法後に同種培養真皮移植を行った最重症難治性皮膚潰瘍の治療 第47回日本形成外科学会学術集会（東京）

Mizuno H et al: Treatment of refractory ulcers using autologous bone marrow cell implantation in conjunction with allogeneic cultured dermal substitute 49th Annual meeting of the Plastic Surgery Research Council (Ann Arbor, Michigan)

Mizuno H et al: Treatment of refractory ulcers using autologous bone marrow cell implantation in conjunction with allogeneic cultured dermal substitute 7th Meeting of Tissue Engineering Society International (Lausanne)

水野博司他：自家骨髄細胞移植による血管再生治療を施行した四肢壊疽症例の外科手術に関する検討 第34回日本創傷治癒学会（金沢）

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 熊谷 憲夫 聖マリアンナ医科大学・形成外科教授

研究要旨：生細胞を含有する皮膚代替物の最大の利点はそのデバイス内に培養された表皮細胞や線維芽細胞がサイトカインバランスを崩す事無く、恒常的に創治癒関連因子を産生放出する事にある。このメカニズムをコンセプトとして、近年幹細胞移植が試みられている。今回北里大学が開発した同種培養真皮、本学における自家培養表皮の創治癒及ぼす有用性を評価した。

A. 研究目的

各種広範囲皮膚欠損患者の治療に際して最も問題となるのが、母床の血行である。近年、骨髄幹細胞移植による血管新生療法や不全心筋再生などが試みられているが、いずれも移植した幹細胞の血管内皮や心筋細胞への分化ではなく、これら移植幹細胞によるサイトカイン産生が治癒に大きく関わっている事が示唆されている。今回、本技術を北里式同種培養真皮へも応用する事で、その有用性と問題点を探る事を目的とした。

B. 研究方法

自殺企図による重度熱傷ならびに糖尿病性下腿皮膚潰瘍の患者を対象とした。同種培養真皮は、 -152°C で保存しておいたものを -85°C で30分間予備解凍し、その後 37°C で急速解凍したものを用いた。又培養表皮は、Green法において培養し凍結保存した同種培養表皮を用いた。いずれも、本学倫理委員会承認のもと、十分なICを得たうえ使用に供した。

C. 研究結果

一例を除き、同種培養真皮使用例においては、いずれも早期の肉芽増生が認められ、特に不良肉芽過増生などが認められなかった。得られた肉芽は、血行に富んだ良好なものであった。その後、創部周囲からの加速度的に上皮進展が伴い、創面積の縮小ならびに閉鎖が認められた。その結果、熱傷例においては3度熱傷を、植皮などの外科処置を行わずに治癒せしめ、同種培養真皮を用いない患側に比べて、癒痕拘縮は抑制されていた。一方、同種培養表皮移植も同様に頻回の適用で良好な肉芽増生と血管新生が認

められ、難渋する潰瘍治療に有用であった。

D. 考察

各種基礎疾患を合併する患者においては、しばしば、潰瘍治療に難渋する事が多い。また、近年開発された創治癒促進剤や創傷被覆材も無効である事が多い。これは主に、創治癒に関わる様々なサイトカインのバランスを無視した事に由来すると思われる。本培養真皮や培養表皮は生細胞を含有する製剤であり、細胞自体の生理機能に創治癒を託す形態の全く新たな治療法である。近年骨髄幹細胞の患部への適用によって良好な結果を得たとする報告が多く、トピックとなっているが、本真皮細胞や表皮細胞の利用は、まぎれも無く細胞治療である。すなわちこれら細胞の放出する因子による、生体側の治癒力向上が作用機序と考えられる。以上より同種培養真皮の今後の有用性が推察される。

E. 結論

従来の創傷被覆材ならびに創治癒促進薬剤に比べ、同種培養真皮ならびに培養表皮は極めて有効であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

高橋雄、大島秀男、井上 肇他：形成外科2004

2. 学会発表

井上 肇、熊谷憲夫、第7回日本組織工学会（東京）2004

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請 なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 鳥居修平 名古屋大学形成外科教授

研究要旨：同種培養真皮の最大の特徴はその真皮内に培養された線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子など各種成長因子やサイトカインを放出することにある。これにより創部周囲からの血管新生を促し良好な肉芽増生と表皮形成を可能とし、難治性皮膚潰瘍の植皮術前処置としておこなうことで潰瘍の十分な治癒および再発率の低下が期待される。そこで種々の難治性皮膚潰瘍に対して北里大学で開発した同種培養真皮を適用し、その有用性を評価した。

A. 研究目的

当研究班が長年臨床研究を展開してきた難治性皮膚疾患に伴う皮膚潰瘍の早期治癒を実現するための新規治療法の確立を、北里大学黒柳研究班と目指す。

B. 研究方法

数ヶ月から数年にわたり保存的治療や手術治療（植皮）に抵抗して再発を繰り返す下腿うっ滞性潰瘍に対する皮膚潰瘍を中心に、種々の難治性皮膚潰瘍を対象とした。同種培養真皮は北里大学人工皮膚研究開発センターで作成。名古屋大学形成外科において-85℃で保存し、使用時解凍し用いた。創部を洗浄後、プロジェクトのプロトコルに準じて同種培養真皮にて被覆。本操作を週1から2回繰り返した。それら操作を2から3週間続けた後、植皮術（全層植皮）を施行し、植皮部の形状、再発の有無などを確認した。

なお本研究は名古屋大学倫理委員会承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

各症例とも治療開始後約7日後には肉芽の増生が認められ、その後従来の軟膏治療などだけでは得られなかった厚さを持った肉芽が形成された。これらの肉芽組織上には周囲からの表皮形成が進行した。植皮は、植皮床の肉芽形成が十分に得られたため分層植皮でなく全層植皮でも症例は全例良好な生着を認めた。皮膚の形状も良好で、それまでの分層植皮後とことなり、

色素沈着も少なく、再発も現在起こっていない。

D. 考察

下腿うっ滞性潰瘍などの難治性皮膚潰瘍は良好な肉芽形成に難渋することが多く、これが創傷治癒遅延をひきおこし、さらに植皮等などの生着を阻害し、真皮層および皮下組織の不完全さが再発を起こしやすい一因と考えられる。今回同種培養真皮を用いて良好な肉芽形成が得られたため、今までの創傷状態では困難であった自家全層植皮術の良好な生着が可能になった。以上より同種培養真皮の有用性が推察される。

E. 結論

従来の創傷被覆材に比べ、同種培養真皮は極めて有効である。これは同種培養真皮の材料自身の創傷治癒促進効果と線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請 なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 宮地良樹 京都大学皮膚科教授

研究要旨：同種培養真皮の最も大きな特徴はその真皮内に培養された線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子などの各種成長因子やサイトカインを放出できることにある。これによって創部周囲からの血管新生を促し、従来の治療法に比して格段に良好な肉芽増生が可能となり、従来の皮膚潰瘍治療薬や創傷被覆剤で改善を認めなかった難治性皮膚潰瘍に対して、創傷の早期治癒が望める可能性を有している。そこで、北里大学で開発した同種培養真皮を適用し、その有用性を評価した。

A. 研究目的

本研究は、従来使用されている創傷被覆材や軟膏では効果が不十分と考えられる創面（難治性潰瘍、広範囲熱傷など）に対して、同種培養真皮移植を行い、その有効性を評価して、創傷の早期治癒を実現するための新規治療法の確立を、北里大学黒柳研究班と目指す。

B. 研究方法

同種培養真皮は北里大学人工皮膚研究開発センターで作成されたものを、京都大学に於いて -135°C で保存し、用時解凍し用いた。創部を洗浄後、解凍した同種培養真皮で被覆。本操作を週2回繰り返した。
なお本研究は京都大学医学部附属病院医の倫理委員会承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で同種培養真皮移植を実施した。

C. 研究結果

AV-malformation にともなう難治性下腿潰瘍1例に対し、用時解凍、洗浄後患者創部への移植を行い、定法に従った創部保護と管理を行った。

治療開始1週間から10日目頃から疼痛の軽減と壊死物質の減少や肉芽の改善がみられるようになった。

ただ根本原因であるAV-malformationが取り除けないため、改善の速度は緩徐であり上皮化はなかなか進まず、肉芽と疼痛の改善のみで閉鎖には至らないまま患者の希望にて退院となった。

D. 考察

下腿の末梢の血管のAV-malformationであるために塞栓術が困難であり、根本原因が除去できないため肉芽形成、上皮化が起こらず、他の創傷被覆材や外用剤にて工夫しても進行を抑えられず非常に難渋している症例であった。

その他の被覆材で感染を起したり疼痛が強かったことと比較して、培養真皮では創面の清浄が保たれ感染に対するコントロールが良好であり、また疼痛の緩和と肉芽の改善が得られたことが大きいと考える。AV-malformationの存在下で培養真皮による治療を行わざるをえなかったので治癒速度は緩徐であり、患者の事情により肉芽と疼痛の改善をみた段階で終了したために創の閉鎖には至らなかったが、培養真皮による治療前は潰瘍の増悪が進行状態であったことを考えるとそれを効果的に抑制することができたと考えている。

以上から、同種培養真皮の有用性が推察される。

E. 結論

同種培養真皮に播種されている線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果かつ材料自身の効果の相乗効果により肉芽形成促進と疼痛の緩和が得られたと考えられる。また感染制御が良好な点でも従来の創傷被覆材に優っている点と考えられる。

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 古川福実 和歌山医科大学・皮膚科教授

研究要旨：同種培養真皮の最大の特徴はその真皮内に培養された線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子など各種成長因子やサイトカインを放出することにある。これにより創部周囲からの血管新生を促し良好な肉芽増生と表皮形成を可能とし、難治性皮膚潰瘍の早期治癒が期待される。そこで種々の難治性皮膚潰瘍および重症熱傷に対して北里大学で開発した同種培養真皮を適用し、その有用性を評価した。

A. 研究目的

熱傷創面あるいは、基礎疾患があり標準的な治療抵抗性の難治性皮膚潰瘍へ同種培養真皮移植を行い、早期治癒を実現するための新規治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

基礎疾患があり、標準的な治療に抵抗性の難治性皮膚潰瘍と、救急搬送された全身熱傷患者の早期離床を目的とした高倍率自家メッシュグラフトの被覆保護を対象とした。同種培養真皮は北里大学人工皮膚研究開発センターで作成。順天堂大学において-85℃で保存し、用時解凍し用いた。創部を洗浄後、同種培養真皮にて被覆。本操作を週1から2回繰り返した。なお本研究は和歌山医科大学倫理委員会承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

1. 難治性皮膚潰瘍：本年度は、1症例に行なった。前年度までの症例と同様に、治療開始後約7日後には肉芽の増生が認められ、その後良好な肉芽組織上には周囲からの表皮形成が認められた。2から6週で（自家）分層植皮術を施行することが可能な肉芽形成が整い、後に良好な生着を得た。

2. 熱傷患者における高倍率自家メッシュグラフトの被覆保護：5症例に行なった。各症例とも、従来よりもかなり小範囲の採皮部で、広範囲の受傷面積を上皮下化させることができた。また、骨露出のために従来であれば切断を考慮しなければならない症例では、骨の上に良好な肉芽形成を認め、植皮することが可能となり、足肢を温存することができた。尚、熱傷患者では、

全身状態不良により採皮部位の上皮下化傾向を認めなかった症例の採皮部の皮膚欠損創（1症例）や、分層パッチグラフトの被覆保護（1症例）にも用いたが、非常に優れた治療効果が認められた。

D. 考察

血流障害、神経障害などが基礎疾患にあり標準

的な治療に難渋する患者では、良好な肉芽形成が極めて不十分で植皮片の生着も不可能なことが、創傷治癒遅延の一因として考えられる。今回の症例において表皮形成あるいは（自家）分層植皮術の良好な生着が可能になった理由として、同種培養真皮を用いて良好な肉芽形成が得られたことが最大の要因と思われる。

熱傷患者では、骨露出のために従来であれば切断を考慮しなければならない症例において足肢を温存することができた。また、全身熱傷患者の離床までの期間の短縮は、早期リハビリテーションが可能となり、QOLの改善につながる。従来では、創部が治癒しても寝たきりになってしまう症例が多かったが、今回同種培養真皮を用いて、早期離床が可能になり、患者のQOLの改善が可能となった。重症熱傷に優れた治療効果をもたらす事が判明した。

以上より同種培養真皮の有用性が推察される。

E. 結論

標準的な治療に抵抗性の難治性皮膚潰瘍や熱傷患者において、同種培養真皮は従来の創傷被覆材に比べ極めて有効である。これは同種培養真皮の材料自身の創傷治癒促進効果と線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果

と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ohtani T, Okamoto K, Kaminaka K, Kishi T, Sakurane M, Yamamoto Y, Uede K, Kubo K, Kuroyanagi Y, Furukawa F: Digital gangrene associated with idiopathic hypereosinophilia: treatment with allogeneic cultured dermal substitute (CDS). *Eur J Dermatol* 14: 168-171, 2004

大谷稔男、岡本勝行、山本有紀、古川福実：著明な好酸球増多症を伴い、急速に手足の壊疽を生じた1例、アレルギーの臨床 24:976-978、2004

2. 学会発表

岸岡亜紀子、岡本勝行、上中智香子、西出武司、山本有紀、古川福実、久保健太郎、黒柳能光：同種培養真皮を用いて加療した難治性皮膚潰瘍の4例。第103回日本皮膚科学会， 2002.4.16. 京都
木村文子、上出康二、豊澤聖子、向山弘展、貴志知生、山本有紀、古川福実、加川志津子、黒柳能光：熱傷患者に使用した培養真皮の有用性。第55回日本皮膚科学会中部支部学術大会， 2004.9.11-12. 金沢

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請

なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の臨床応用に関する研究
分担研究者 上田晃一 大阪医科大学形成外科教授

研究要旨：北里大学で開発した同種培養真皮の最大の特徴はその真皮内に培養された線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子など各種成長因子やサイトカインを放出することにある。これにより創部周囲からの血管新生を促し良好な肉芽増生と表皮形成を可能とし、瘢痕切除創の早期治癒が期待される。そこで、広範囲熱傷後瘢痕拘縮に対する瘢痕切除後の広範囲皮膚欠損創に適応し、その有効性を評価した。

A. 研究目的

当研究班が長年臨床研究を展開してきた広範囲熱傷後瘢痕拘縮に対する瘢痕切除後の広範囲皮膚欠損創の早期治癒を実現するための新規治療法の確立を、北里大学黒柳研究班と目指す。

B. 研究方法

受傷後数年を経過した広範囲熱傷後瘢痕拘縮を対象とした。同種培養真皮は北里大学人工皮膚研究開発センターで作成。大阪医科大学において-85℃で保存し、用時解凍し用いた。瘢痕切除後、同種培養真皮にて被覆。週1から2回同種培養真皮を交換した。なお本研究は大阪医科大学倫理委員会承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

各症例とも治療開始後約7日後には肉芽の増生が認められ、その後良好な移植床の形成を認めた。移植床形成後に（自家）分層植皮術を施行し良好な生着を得た。

D. 考察

広範囲熱傷後瘢痕拘縮に対する瘢痕切除後の広範囲皮膚欠損創では（自家）分層植皮術の採皮面積も広範囲となり採皮部位の負担が強いられる。採皮部位の負担を軽減するには薄い（自家）分層植皮術が必要となるが、（自家）分層植皮術は薄くすると生着率が低下する。

今回同種培養真皮を用いて良好な肉芽形成が得られたため、薄い（自家）分層植皮術で良好な生着が可能になった。

以上より同種培養真皮の有用性が推察される。

E. 結論

従来の（自家）分層植皮術に比べ、同種培

養真皮は極めて有効である。これは同種培養真皮の材料自身の創傷治癒促進効果と線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

藤森靖他：同種培養真皮の使用経験 第79回日本形成外科学会関西支部会

藤森靖他：小児熱傷瘢痕に対する自家培養真皮の臨床応用 第79回日本形成外科学会関西支部会

藤森靖他：小児広範囲熱傷後瘢痕拘縮に対する自家培養真皮の臨床応用 第12回日本形成外科学会総会基礎学術総会

文山芳貴他：同種培養真皮の使用経験 第02回日本再生医療学会総会

文山芳貴他：同種培養真皮による熱傷および熱傷後瘢痕拘縮の治療 第29回日本熱傷学会総会

藤森靖他：熱傷後瘢痕拘縮の治療を対象とした自家培養真皮の臨床応用 第29回日本熱傷学会総会

藤森靖他：自家培養真皮を用いた小児広範囲熱傷後瘢痕拘縮治療の長期経過についての考察 第47回日本形成外科学会総会

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請 なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 森口隆彦 川崎医科大学形成外科教授

研究要旨：同種培養真皮の最も大きな特徴はその真皮内に培養された線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子などの各種成長因子やサイトカインを放出出来ることにある。これによって、創部周囲からの血管新生を促し良好な肉芽増生を可能とし、創傷の早期治癒が望める可能性を有している。そこで、北里大学で開発した同種培養真皮を利用した移植を試み、その有用性を川崎医科大学にて評価した。

A. 研究目的

難治性皮膚潰瘍へ同種培養真皮移植を行い、その有用性を検討することを目的とする。本研究は、北里大学黒柳研究班ともに創傷の早期治癒を実現するための新規治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

同種培養真皮は北里大学人工皮膚研究開発センターで作成されたものを、川崎医科大学形成外科に於いて-152℃で保存し、必要時に解凍し用いた。なお本研究は川崎医科大学倫理委員会承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で同種培養真皮移植術を実施した。

C. 研究結果

北里大学人工皮膚研究開発センターよりドライアイス梱包され搬送された同種培養真皮は、川崎医科大学形成外科研究室に於いて-152℃に使用時まで保存された。

膠原病性下腿皮膚潰瘍 1 例、静脈性下腿皮膚潰瘍 1 例、熱傷後皮膚潰瘍（上腕、前腕）2 例、合計 4 例に同種培養真皮を貼付した。同種培養真皮は、必要時に解凍し創部を洗浄後移植を行った。移植後は、抗菌剤入り皮膚欠損用一時緊急被覆材を用いて同種培養真皮を保護し、その後定法に従った創部保護と管理を行った。膠原病性皮膚潰瘍と静脈性皮膚潰瘍では、貼付後良好な肉芽形成を認め、それぞれ 21 日目と 42 日目に遊離自家分層植皮術を施行した。植皮の生着は良好で、皮膚潰瘍は治癒した。上腕部熱傷後皮膚潰瘍例では、貼付後 27 日で潰瘍面積の 60%程度の縮小を認めた。しかし肘部熱傷後皮膚潰瘍例では、貼付後 19 日目に感染の悪化を認めたため中止した。中止後は特別な

処置を必要とせず、従来の治療法を行った。

D. 考察

難治性皮膚潰瘍は肉芽形成に難渋することが多く、このことが創傷治癒遅延の原因の一つと考えられている。今回この同種培養真皮を用いることで、良好な肉芽の増生が得られ、その後の遊離自家分層植皮を可能にした。また植皮を施行しなかった症例では、著明な創面積の縮小認めた。以上から同種培養真皮は従来型の無細胞系の真皮マトリックス製材に比べ良好な肉芽形成を認めることが多く、極めて有効と思われた。これは同種培養真皮の材料自身（コラーゲン+ヒアルロン酸）の創傷治癒促進効果と同種線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果と考える。

E. 結論

今回の適応症例 4 例中 3 例において改善を認めた。1 例において創感染の悪化を認めたが、中止により速やかに改善しており安全性に問題はないと判断する。今回の結果より同種培養真皮の難治性皮膚潰瘍への有用性が推察される。

F. 研究発表

なし

1. 論文発表

岡 博昭、森口隆彦：TIME の視点による褥瘡ケア。ここまできた褥瘡治療：最新の創傷治療理論と治療法。p17-33,学習研究社,2004

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請

なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）研究報告書
細胞組織工学を応用した培養皮膚の開発に関する研究
分担研究者 古江増隆 九州大学・皮膚科教授

研究要旨：同種培養真皮の最も大きな特徴はその材料自身（コラーゲン+ヒアルロン酸）の創傷治癒促進効果と真皮内に播種された同種線維芽細胞が持続的に血管内皮成長因子などの各種成長因子やサイトカインを放出できることにある。これによって、創部周囲からの血管新生を促し良好な肉芽増生を可能とし、創傷の早期治癒が望める可能性を有している。そこで我々は、北里大学が開発した同種培養真皮を難治性皮膚潰瘍患者に適用し、その有用性を評価した。

A. 研究目的

当科における下腿潰瘍・膠原病性皮膚潰瘍などの難治性皮膚潰瘍に対して、北里大学人工皮膚研究開発センターで作成された同種培養真皮を適用し、速やかな創傷治癒を目指す。

B. 研究方法

北里大学人工皮膚研究開発センターで作成された同種培養真皮は、ドライアイス梱包の後、九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野に搬送された。この同種培養真皮を同研究室で-80℃に保存、用時解凍した。患者創部へ移植する際には、皮膚欠損用被覆材を用いて同種培養真皮を保護し、その後定法に従った創部保護と管理を行った。

なお、本研究は九州大学倫理委員会の承認のもと、患者ならびに患者家族に十分な説明と同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

静脈瘤症候群に伴う皮膚潰瘍 5 例、膠原病による皮膚潰瘍 2 例、の計 7 例に同種培養真皮を適用した。全例において適用約 7～10 日後には肉芽が増生し、良好な植皮床となった。植皮せずに経過した例では、その後比較的速やかに創部の上皮化が進行した。

D. 考察

難治性の皮膚潰瘍は肉芽形成が不良であるため創傷治癒が遅延し、治療に難渋することが多い。今回我々は同種培養真皮を用いることで、

良好な肉芽の増生が得られ、その後の創部管理を容易にした。いずれも従来の治療では効果が無く、難治性の経過をとっていたが、同種培養真皮により速やかに移植床が形成され植皮可能となり、その生着は極めて良好であった。また、植皮しなかった例においても、特に強皮症による指の潰瘍 1 例に完全上皮化が認められた。

従来の創傷被覆材に比べ、同種培養真皮は極めて有効である。これは同種培養真皮の材料自身（コラーゲン+ヒアルロン酸）の創傷治癒促進効果と同種線維芽細胞から産生される血管内皮成長因子などのサイトカインによる創傷治癒促進効果の相乗効果と考える。以上の結果より、同種培養真皮の有用性が推察される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoichi Moroi et al: Clinical evaluation of allogeneic dermal substitutes for intractable skin ulcers.
Eur. J. Dermatol. 14: 172-176, 2004.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請

なし

厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト研究 組織工学を応用した培養皮膚の実用化に向けた研究

論文に関する一覧

- 岡 博昭、藤津美佐子、末延耕作、森口隆彦、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光：熱傷および難治性皮膚潰瘍に対する同種培養真皮の臨床使用経験（厚生科学再生医療ミレニアムプロジェクト）。日本熱傷学会会誌, 28: 333-342, 2002.
- 播磨奈津子、安斎眞一、輪湖雅彦、真鍋 求、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光：同種培養真皮を用いた皮膚潰瘍治療の試み（厚生科学再生医療ミレニアムプロジェクト）。日本皮膚科学会雑誌, 113:253-264, 2003.
- 黒柳能光、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、森さと子、Hyun Jung Kim、馬淵 洋：同種培養真皮の製造と供給システム（厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト）。日本熱傷学会会誌, 29: 28-38, 2003.
- 黒柳能光：皮膚の再生医療。日本再生医療学会雑誌, 2:39-45, 2003
- 藤森 靖、上田晃一、大宮由香、久保健太郎、黒柳能光：全層皮膚欠損創に対する同種培養真皮の臨床応用。日本形成外科学会誌, 23: 475-484, 2003.
- 長谷川敏男、溝口将之、須賀 康、池田志孝、小川秀興、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光：難治性皮膚潰瘍に対して同種培養真皮が奏効した先天性表皮水泡症（劣勢栄養障害型）の1例。日本皮膚科学会雑誌, 113: 1651-1659, 2003.
- 石田勝英、松島佐都子、小西朝子、岩嶋和子、加藤真弓、藤井秀孝、立花隆夫、宮地良樹、黒柳能光：難治性皮膚潰瘍に対する同種培養真皮の使用経験（厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト）。Skin Surgery, 12: 2-8, 2003.
- Kubo K, Kuroyanagi Y: Development of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and atelo-collagen combined with fibroblasts: fundamental evaluation. J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 14:625-641, 2003.

- Kubo K, Kuroyanagi Y: Spongy matrix of hyaluronic acid and collagen as a cultured dermal substitute; evaluation in an animal test. *J. Artif. Organs*, 6: 64-70, 2003.
- Kubo K, Kuroyanagi Y: Characterization of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and collagen combined with fibroblasts. *J. Artif. Organs*, 6: 138-144, 2003.
- Kubo K, Kuroyanagi Y: Effects of vascular endothelial growth factor released from cultured dermal substitute on proliferation of vascular endothelial cells in vitro. *J. Artif. Organs* 6: 267-272, 2003.
- Kuroyanagi Y: [Guest Editorial] Studies on Regenerative Medicine in Japan. *Artif. Organs*, 28: 11-12, 2004.
- Kuroyanagi Y, Kubo K, Matsui H, Kim HJ, Numari S, Mabuchi Y, Kagawa S: Establishment of banking system for allogeneic cultured dermal substitute. *Artif. Organs*, 28: 13-21, 2004.
- Kubo, K, Kuroyanagi Y: Development of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and atelo-collagen combined with fibroblasts; Cryopreservation. *Artif. Organs*, 28: 182-188, 2004.
- Kashiwa N, Ito O, Ueda T, Kubo K, Matsui H, Kuroyanagi Y: Treatment of full-thickness skin defect with concomitant grafting of 6-fold extended mesh auto-skin and allogeneic cultured dermal substitute. *Artif. Organs*, 28: 444-450, 2004.
- Ohtani T, Okamoto K, Kaminaka C, Kishi T, Sakurane M, Yamamoto Y, Ueda K, Kubo K, Kuroyanagi Y, Furukawa F: Digital gangrene associated with idiopathic hypereosinophilia; treatment with allogeneic cultured dermal substitute (CDS). *Eur. J. Dermatol*, 14: 168-171, 2004.
- Moroi Y, Fujita S, Fukagawa S, Mashino T, Goto T, Masuda T, Urabe K, Kubo K, Matsui H, Kagawa S, Kuroyanagi Y, Furue M: Clinical evaluation of allogeneic cultured dermal substitutes for intractable skin ulcers after tumor resection. *Eur. J. Dermatol*, 14: 172- 176, 2004.
- Hasegawa T, Suga Y, Mizoguchi M, Ikeda S, Ogawa H, Kubo K, Matsui H, Kagawa S, Kuroyanagi Y: Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for the treatment of intractable skin ulcers in 3 patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 50: 803-804, 2004.

- Kubo K, Kuroyanagi Y: A study of cytokines released from fibroblasts in cultured dermal substitute (CDS). *Artifi. Organs*, accepted.
- Kubo K, Kuroyanagi Y: The possibility of long-term cryopreservation of cultured dermal substitute. *Artif. Organs*, accepted.
- Hasegawa T, Suga Y, Mizoguchi M, Muramatsu S, Minuzo Y, Ogawa H, Kubo K, Kuroyanagi Y: An allogeneic cultured dermal substitute suitable for treating intractable skin ulcers and large skin defects prior to autologous skin grafting: three case reports. *J Dermatol.* accepted.

厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト研究 組織工学を応用した培養皮膚の実用化に向けた研究

学会発表に関する一覧

1) 第62回日本形成外科学会北海道地方会（平成14年1月26日、札幌）
外傷性皮膚欠損創に対する同種培養真皮の使用経験（厚生科学再生医療プロジェクト）

北海道大学大学院医学研究科・医学部機能回復医学講座形成外科学分野1、
北里大学医療衛生学部人工皮膚研究開発センター2

○今井智浩1、井川浩晴1、横山統一郎1、村尾尚規1、櫻井圭祐1、
黒柳能光2、加川志津子2、久保健太郎2、松井宏道2

2) 第8回日本熱傷学会北海道地方会（平成14年2月8日、札幌）
Ⅲ度熱傷創に対する同種培養真皮の使用経験

北海道大学大学院医学研究科・医学部機能回復医学講座形成外科学分野1、
北海道大学医学部付属病院救急部2

北里大学医療衛生学部人工皮膚研究開発センター3

○今井智浩1、杉原平樹1、井川浩晴1、横山統一郎1、櫻井圭祐1、
丸藤哲2、松田直之2、斉藤友久2、
黒柳能光3、加川志津子3、久保健太郎3、松井宏道3

3) 第39回日本形成外科学会中部支部東海地方会（平成14年2月16日、大垣）

同種培養真皮の使用経験（厚生科学再生医療プロジェクト）

名古屋大学医学部形成外科1、

北里大学医療衛生学部人工皮膚研究開発センター2

○山本将之1、蛭沢克己1、風戸 孝1、伊能和彦1、石川博彦1、窪田吉孝1、
堀 直博1、中山 敏1、鳥山和宏1、亀井 譲1、鳥居修平1
黒柳能光2、加川志津子2、久保健太郎2、松井宏道2