

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

平成18年度

政策創薬総合研究

重点研究報告書（Ⅱ）

目 次

KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の実用化	藤原成悦 ……	589
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆宇 ……	636
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 ……	656
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 ……	671
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 ……	680
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 ……	691
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 ……	707
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 ……	720
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 ……	728
KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 ……	740
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 ……	761
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 ……	772
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 ……	783
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 ……	795
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 ……	814
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 ……	826
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 ……	836
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 ……	839
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 ……	919
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 ……	939
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	乾 賢一 ……	951
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 ……	966

KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 ……	979
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間 正充 ……	1000
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森 静志 ……	1021
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾 和人 ……	1042
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野 泰雄 ……	1054
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田 康文 ……	1070
KHB1201	タンパクリン酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	竹森 洋 ……	1080
KHB1202	家族性黄斑変性カニクイザルを用いた加齢黄斑変性の新規治療及び予防薬の開発	寺尾 恵治 ……	1086
KHC1203	弱毒性ウイルスワクチンの品質向上、生産性向上に関する研究	大隈 邦夫 ……	1090
KHC1204	チオレドキシシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発	井上 達 ……	1096
KHC2206	腹膜癒着予防剤の開発と応用	土肥多恵子 ……	1106
KHD1205	ヒト乾燥羊膜の機能再生医療材料への実用化に関する研究	阿久津英憲 ……	1111
KHD2207	ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究	後藤 雄一 ……	1115

新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発

所 属 東京医科歯科大学生体材料工学研究所
研究者 岸田 晶夫

研究要旨 生物由来素材を再生医療用 Scaffold として用いるために、新しい脱細胞技術、および新しい加工法・修飾法に関して検討を行い、さらに動物実験を用いた評価を還元することによって、詳細な検討を行った。

分担研究者

- (1) 東京医科歯科大学生体材料工学研究所
岸田晶夫
- (2) 国立循環器病センター研究所
藤里俊哉
- (3) ニプロ株式会社総合研究所
白数昭雄

A. 研究目的

絶対的なドナー不足である脳死臓器移植、再生医療に用いる足場材料、あるいは既存の人工臓器・医用材料の欠点を克服するため、新しい生体材料の必要性が高まっている。このうち、現在でも必要性の高い心臓弁、小口径血管、気管、食道などの比較的単純な組織構成の臓器の再生のための足場材料は、生体内分解吸収性の合成材料が用いられている。しかし、既存の材料は加工が困難で、物性が生体のものとは大きく異なる。これらを解決するために、申請者らは新しい処理法による脱細胞化生物組織および生物素材の積極的な応用を試みている。本研究では、優れた力学特性を有する生物由来組織の高機能化を実現するための、新しい加工法について検討を行う。これにより、複雑な構造でも造形する必要がなく、あるいは生体と同等の力学特性を有する再生医療用素材を、特別な化学薬品を用いることなく高機能化することができる。新規な再生医療用素材として広範な応用が期待できる。

本研究は、①既存の生体素材を高度に機能化できる、②国産化あるいは輸出も可能な高度な処理法、③既存の製品と比較して大幅な低価格化が可能、④新規な再生医療用 Scaffold の提供、⑤移植医療の普及による医療費の圧縮が可能、などが必要性および期待される成果として挙げられる。このうち、製品

化に関しては、国内に生物素材を加工できる企業がなく、採取動物の管理、GMP 対応の製造プラント設計から品質管理まで幅広い検討が必要である。このため、それぞれの分野で高い技術を有するニプロ株式会社と共同体制をとり、ベンチャー企業設立を視野に入れた研究開発を行う。これにより、わが国に高機能生物由来材料を取り扱う拠点を形成し、欧米にはライセンス化、東南アジアには技術供与をもって、国際的な医療技術向上に貢献することを目標としている。

B. 研究方法

生物素材の生体適合化処理方法の開発を目的に、生体組織スキャフォールドへの機能性分子の複合化について検討した。複合化する機能性分子としては、抗血栓性付与のために生体親和性合成高分子、デキストラン、ポリエチレングリコール、ヘパリンなどが挙げられる。また、細胞接着性のために血清タンパク質、ハイドロキシアパタイト、さらに遺伝子発現のためにプラスミドベクターが挙げられる。上記の機能性分子のいくつかを用いてそれらの複合化の条件について、物理化学的な評価を行い、物性、安定性、再現性について検討した。

小口径動脈として、SDラット腹部下行大動脈（直径1.5mm、長さ10mm）を摘出した。冷間等方圧加圧装置（株）神戸製鋼所を用い、30℃にて980MPaの超高静水圧印加処理を10分間行った後、PBSをベースとする洗浄液で洗浄した。作成した脱細胞化スキャフォールドを、同種ラットの総頸動脈（直径1.0mm）に置換移植した。4週間後に摘出し、組織学的に評価した。

また、新たなコラーゲン素材の人工血管として検討するため、新たな方法で作成した長さ約2.5cm、内径約7mmの架橋コラーゲン製人工血管を、生後3

ヶ月（体重約5kg）のクラウン系ミニブタ（（株）ジャパンファーム）下行大動脈に、左側開胸、単純遮断下にて置換移植した。所定期間経過後、移植した人工血管を摘出し、大きさ等の所見を調べた後、組織標本を作製した。

（倫理面への配慮）

動物実験は、「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。当該実験動物管理施設の指針に従い、適切な麻酔剤を用い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、不必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に努めた。

C. 研究結果

昨年度までは、中性の水溶性条件（2-morpholinoethane sulfonic acid, MES buffer）でコラーゲンの架橋およびポリマー修飾ではEDCを用いていたが、水の中での架橋、特にポリマー修飾の効率が低いという欠点があった。EDCの場合、加水分解速度が速く、反応のコントロールが困難であるためと考えられる。そこで、pH調節とNHSを用いて、架橋およびポリマー修飾率の向上を目的に種々の検討を行った。pH調節とNHSの使用はEDCの加水分解を防ぎ、カルボキシル基とアミン基間反応を誘導して効率よくアミド結合を形成させることができる。結果としては、EDCの加水分解の速度は低下させることができたものの、架橋反応の上昇にはあまり影響しなかった。同様の目的で、次にエタノールと水の混合溶媒でのEDC架橋およびポリマー修飾を検討した。これまで、エタノールと水の混合溶媒でのEDC架橋は報告されているが、架橋率のコントロールに関する研究は報告されていない。コラーゲンの構造は疎水条件では親水条件とは異なり、 α -ヘリックスの中で疎水部分が外側に向けられコラーゲン構造が逆転する恐れがある。つまり、カルボキシル基とアミン基の反応のためのEDC架橋には適当でない。これを防ぐためにはエタノールと水の割合のバランスを調べて、最高架橋率の条件を探る必要がある。

エタノールと水の混合溶媒を使ってEDC/NHSによるコラーゲングルの架橋率のコントロールについて検討した。また、EDCとNHSの割合、架橋反応の時間依存性についても検討し、EDCによるコラーゲン最高架橋率を探索した。コラーゲン表面へのポリマー修飾条件も同様に検討した。MPCポリマーをコラ

ーゲングルに固定化したリン脂質ポリマーハイブリッドコラーゲングルを種々の条件にて作製した。本研究では架橋密度と固定化されたpoly(MPC-co-methacrylic acid) (PMA)の濃度を高めたリン脂質ポリマーハイブリッドコラーゲングルを作製し、その物性と生物学的物性への影響を解析し、コラーゲンを基盤とする新しい生体材料としての可能性を検討した。

まず、エタノールと水の混合溶媒がコラーゲンに与える影響について調べた。コラーゲンは純粋なエタノール下では硬くなる。これは、コラーゲン繊維が全部脱水してしまい、コラーゲン構造が変化し、 α -ヘリックス中での親水性と疎水性ペプチドの位置に変化が起きて変性するからである。しかしながら、水との混合によってその脱水程度をコントロールすれば、コラーゲンの変性も防ぐことも可能である。実際、架橋されていないコラーゲングルはエタノールモル濃度(NA)が0.27以下では溶解してしまう。これは水によるヘリックス構造の解離が原因であり、またコラーゲン構造の相逆転が行われていないため、 α -ヘリックスが吸水効果によってランダムコイル化するからである。結局、EDCを使って架橋できる反応はNAが0.27以下であることを示している。エタノール濃度が増加すると、架橋率も上昇する。これは、EDCの加水分解が遅くなって架橋反応に参加することを意味する。架橋率はNA=0.1(エタノール30% v/v)の時に最高値に到達し、その後低下することを見出した。この構成が、エタノールによる α -ヘリックスの相逆転とEDCの加水分解の一番よいバランスを持つポイントであると考えられる。EDCの場合、エタノールの条件では架橋を進めるが、水が存在する限りEDCの加水分解は避けられない。コラーゲンの場合、水の条件で α -ヘリックス構造を維持するが、エタノール存在は α -ヘリックスが相逆転して架橋を邪魔する。コラーゲン構造を維持しながらEDCの加水分解を防ぎ、架橋を進めるエタノールと水のバランスが一番よい条件がNA=0.1であると思われる。膨潤度では、NA=0.4(エタノール70% v/v)以上では1000%以上膨潤した。これはコラーゲンヘリックスの構造変化によるものの、構造体深部までEDCによる架橋反応が行われていないためであると思われる。このゲルを再度水に浸した場合、架橋されていない α -ヘリックスが全部ランダムコイル化して膨潤したと考えられる。架橋度と架橋時間に関係があるかを調べるために反応時間を72時間まで延ばしてコラーゲングルを架橋した。その結果、コラーゲングルの架橋反応は12時間までは進むことが分かった。これは、NA=0.1の条件では約12時間程度の加水分解防止効果があることを示している。EDCはNHSが存在する時、30分から4時間

以内に加水分解起こると知られている。エタノールの導入は EDC の加水分解を確実に防ぐ効果があると思われる。しかしながら、まだカルボキシル基、EDC と NHS の比率によって架橋率が変化する可能性は十分ある。それは、カルボキシル基と EDC 間反応の場合、カルボキシル : EDC の比率は基本的に 1 : 5 以上にする必要があるのである。NHS の役割も非常に重要であって、EDC で置換されたカルボキシル基と反応し、NHS-カルボキシル基を形成した後、アミン基と反応する。つまり、いくら EDC の加水分解を防ぐことができあっても、カルボキシルを活性化に失敗したり、アミン基と反応しない限り、架橋反応は起こらないと考えられる。EDC : NHS : カルボキシル基の比率が 10 : 10 : 1 の時一番架橋反応が進行した。これは、EDC と NHS が十分エタノール/水溶媒に存在しないと架橋反応は起こらないことを示している。リン脂質ポリマーは、NA=0.4 以上(エタノール 70%、v/v)では沈殿してしまう。この条件ではリン脂質のモル分率に関係なく沈殿する。その結果、ポリマー修飾実験はすべて NA=0.3 の以下で行われた。ポリマー修飾実験の結果、NA=0.1 で架橋率が最高であることが分かった。表面に存在するリン脂質基の量を調べた結果、NA=0.1 でのリン原子濃度が 0.88 になった。もし、 α -ヘリックス-ポリマー間架橋に失敗し、 α -ヘリックス内部架橋だけ起こったとするとリン原子は検出できないはずである。最低自由アミン基のポイントと最高リン酸基量のポイントが一致することは、この修飾方法を使えば α -ヘリックス-ポリマー間分子間架橋をうまく起こすことができることを示している。原子間力顕微鏡 (AFM) を使用しコラーゲンゲルの表面を分析した結果、ポリマー修飾したコラーゲンゲルの表面は非常に粗面であった。自由アミン基は NA=0.1 で PMA30 を使った時より低かったが、リン酸基量が上がらず低下した。これは PMA90 を使った場合、PMA90 のカルボキシル基だけではなく、 α -ヘリックスのカルボキシルとも反応したことを記している。結局、ポリマー修飾の場合はポリマーと反応しなかつた EDC がコラーゲンと反応し、 α -ヘリックス内部架橋を起こすと考えられる。次に 40%の未反応アミン基に注目した。同じポリマー修飾方法を繰り返して、残ったアミン基を再び反応させ、ポリマー修飾率の上昇を目指した。再修飾反応により架橋密度を上昇させることができた。上述した水系での反応と比べるとエタノールを添加した場合、架橋効率と修飾率が上昇したことが分かった。特に、PMA30 を再び修飾したときは Sibarani らが得たデータと殆ど一致する。物理的に接着した MPC-ポリウレタン表面に近い量のリン基が表面に存在することを意味する。しかしながら、同じ PMA 量を再反応させたにもかかわらず、

架橋率とリン基の量を 2 倍より低下させられなかった。これは、表面に多く存在するポリマーの密度に関係すると思われる。ポリマー密度が高くなるとともに、反応場所 (reaction site) が少なくなると、反応が難しくなると考えられる。しかしながら、 α -ヘリックス内部架橋は起こらない。これは、PMA90 を使って再修飾した場合におこる。PMA90 を再修飾した時は架橋率とリン基量には変化が見られなかった。これは、EDC/NHS によるヘリックス内部架橋はポリマー修飾の時には起こらないことを示している。これを証明するために、Mdc-0 を EDC/NHS 架橋してみた。その結果、 α -ヘリックス内部架橋が起こり、自由アミン基の低下が見られた。

コラーゲンゲルの表面は細胞接着性が高い。これは、コラーゲンのヘリックスを構成しているペプチド (RGD 配列) あるいは血清中の細胞接着性タンパク質 (フィブロネクチン等) がコラーゲンに吸着しやすいためである。EDC 架橋およびリン脂質ポリマーを修飾した場合、これらの現象を防ぎ、細胞接着を阻止する効果が得られると考えられる。特にリン脂質ポリマーのような分子運動性 (chain mobility) が大きい分子が表面に存在する場合は細胞接着を弱めると報告されている。48 時間後の細胞接着性を観察すると、ポリマー修飾コラーゲンゲルに接着した細胞の数はグルタルアルデヒドで架橋したコラーゲンゲル (G-gel) に接着した数と同程度の高いものであり、24 時間と 48 時間接着した細胞の数はあまり変わらなかった。これは、リン脂質ポリマー修飾では、細胞の細胞接着を完全に防げないことを意味する。接着した細胞の形態は、Uc ゲルと EN ゲルの表面に接着した細胞はゲルの表面と強い相互作用を起こし、扁平化していた。一方、Mdc、Mdc ゲルの表面にはすべて球形であった。これは PMA 表面と細胞間相互作用が弱いことを示している。顕微鏡観察では、播種された細胞の生存性は良好であった。

コラーゲンゲルをラットの皮膚の下に移植し、4 週間後に石灰化と炎症反応を調べた。その結果、皮膚の下に移植したコラーゲンゲルは石灰化と炎症を起こさないことが分かった。コラーゲンゲルの場合、ゲルが周りの組織に次第に吸収されるが、ポリマー修飾したコラーゲンゲルの場合、ゲルの形が変わらず、分解・吸収は観察されなかった。我々が検討している脱細胞化組織は、動脈血にさらされると石灰化が起こることを報告している。このコラーゲンゲルは石灰化を起こさず、ゆっくり分解した。ポリマー修飾したコラーゲンゲルの場合、細胞の接着を阻害するため、カプセル化が惹起されると考えていたが、結果は、ゲル表面に接着した細胞が多数みられ、カプセル化は観察されなかった。これらの結果

から、ポリマー修飾したコラーゲンゲルは毒性や炎症反応を起こさない、安全な移植組織であると考えられる。

小口径動脈について、脱細胞処理した組織のHE染色では、組織内の細胞核は染色されず、細胞は残留していないことが確認された。また、組織内の空隙率も未処理と比較して高かった。引張り試験にて未処理の血管と比較した結果、脱細胞化処理を行っても力学特性への影響はほとんど見られなかった。脱細胞血管スキャフォールドをラット頸動脈に移植したところ、4週経過時の開存率は83%であった。組織学的に検討したところ、内皮細胞や平滑筋細胞の浸潤が確認できた。脱細胞化組織開発の先駆である米国CryoLife社は、SynerGraftと称する細胞除去方法を発表している。しかし、脱細胞化異種肺動脈弁の多施設臨床試験の結果、断裂等による死亡例も報告され、不十分な脱細胞が原因であると推測されている。ドイツ・フンボルト大学のKonertz教授のグループは、異種脱細胞化肺動脈弁の臨床応用を開始し、良好な成績を報告している。同国ハノーバー医科大学のHaverich教授のグループも同種肺動脈弁の臨床応用を報告している。いずれも界面活性剤やタンパク分解酵素を細胞除去に用いているが、動脈組織では内部まで完全に細胞を除去することが困難である。このため、大動脈組織での臨床報告例は未だない。我々は、独自の脱細胞処理法を用いた血管あるいは心臓弁の開発を目指している。近い将来の臨床応用を目指して、より長期の動物移植実験を実施している。

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、近年の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。再生型の人工血管や人工弁では、生体吸収性合成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合成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。我々は、基材として架橋コラーゲンや脱細胞化組織の利用を試みている。これらの基材では、単純に加水分解される吸収性合成材料とは異なり、主として浸潤した細胞によって分解されるため、自己組織化が達成される以前の強度低下が抑制され

る特色がある。このため、左心系での使用が期待できるとともに、自己組織化が達成された後は、体の成長に従って移植組織も成長することが見込まれる。

E. 結論

本研究で開発した生物由来材料の生体適合性などについて詳細に検討した結果、*in vitro*、*in vivo*において良好な結果が得られた。脱細胞化組織は、物性が生体のものとほぼ同じで、埋植後に宿主の細胞が内部に入り込んで再構築を行うことが期待されている。一方、石灰化や炎症反応の懸念が残ることが問題点である。本技術は、生物由来組織にも適用可能であり、特に炎症反応や石灰化を惹起しない修飾法として有用である。用いる修飾用高分子の種類によって、組織接着性あるいは非接着性を制御でき、新しい技術である脱細胞化組織や既存のコラーゲン製材料と組み合わせることによる、新しい再生医療用 Scaffold の開発が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Akio Kishida. Influence of cross-linking on physicochemical and biological properties of collagen-phospholipid hybrid gel, *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2006, 31, No.2, 735-738
 - 2) Tsuyoshi Kimura, Kwangwoo Nam, Shingo Mutsuo, Hidekazu Yoshizawa, Masahiro Okada, Tsutomu Furuzono, Toshiya Fujisato, Akio Kishida, Gene Transfection Using Inorganic Particle/PVA/DNA Complexes Prepared by Ultra High Pressure Technology, *Molecular Therapy*, 2006, 13, Suppl1, S75
 - 3) Masahiro Okada, Syoji Yasuda, Tsuyoshi Kimura, Mitsunobu Iwasaki, Seishiro Ito, Akio Kishida and Tsutomu Furuzono, Optimization of amino group density on surfaces of titanium dioxide nanoparticles covalently bonded to a silicone substrate for antibacterial and cell adhesion activities, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2006, 76A, 95-101,
 - 4) Chiaki Yoshikawa, Atsushi Goto, Yoshinobu Tsujii, Takeshi Fukuda, Tsuyoshi Kimura, Kazuya Yamamoto, and Akio Kishida, Protein Repellency of Well-Defined, Concentrated Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Brushes by the Size-Exclusion Effect, *Macromolecules*, 2006, 39, 2284-2290
 - 5) Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Akio Kishida, Preparation and characterization of cross-linked collagen-phospholipid polymer hybrid gel, *Biomaterials*, 2007, 28, 1-8

- 6) 木村剛、古蘭勉、岸田晶夫、遺伝子導入におけるセラミック材料ーリン酸カルシウムを中心に、先端生物医学研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー「ウイルスを用いない遺伝子導入法の材料、技術、方法論の新たな展開」、原島秀吉、田畑泰彦編、メディカルドゥ、遺伝子MOOK 5号、2006、pp75-78
- 7) 木村剛、船本誠一、橋本良秀、佐々木秀次、岸田晶夫、小林尚俊、人工角膜としての脱細胞化角膜の創製、生体材料工学研究所年報、40、16-19、2007
- 8) Tsuyoshi Kimura, Sayaka Iwai, Toshiya Moritan, Kwangwoo Nam, Shingo Mutsuo, Hidekazu Yoshizawa, Masahiro Okada, Tsutomu Furuzono, Toshiya Fujisato, Akio Kishida, Preparation of PVA/DNA hydrogels via hydrogen bonds with ultra high pressurization and controlled release of DNA from the hydrogels for gene delivery, J. Artif. Organs, in press
- 9) Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Akio Kishida, Physical and biological properties of collagen-phospholipid polymer hybrid gels, Biomaterials, in press, Online published 14 March 2007
- 10) 山岡哲二、木村良晴、藤里俊哉、医療用バイオベースマテリアル、バイオベースマテリアルの新展開、187-97、シーエムシー出版
2. 学会発表
- 11) Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Toshiya Fujisato, Takeshi Nakatani, Soichiro Kitamura, Akio Kishida, Collagen-phospholipid polymer hybrid gel designed for artificial blood vessel, World Congress on Tissue Engineering and Regenerative Medicine
- 12) Kwangwoo Nam, 木村剛, 岸田晶夫, In Vitro Surface Characterization Of Collagen-Phospholipid Polymer Hybrid Gel Designed For Artificial Blood Vessel, 7th Asian Symposium on Biomedical Materials
- 13) Kwangwoo Nam, 木村剛, 岸田晶夫, リン脂質ポリマー/コラーゲンハイブリッドゲルの組織工学材料への応用展開、第 35 回医用高分子シンポジウム
- 14) Kwangwoo Nam, 木村剛, 岸田晶夫, リン脂質ポリマーハイブリッドコラーゲンゲルの構造による生物学的特性の調節、Polymer Preprints, Japan Vol.55, No2, 2006
- 15) 村越彩子, 木村剛, 南広祐, 船本誠一, 藤里俊哉, 岸田晶夫, 脱細胞化血管調整における超高静水圧印加速処理の最適条件の検討、第 9 回日本組織工学会プログラム抄録集、2006
- 16) 村越彩子, 木村剛, 南広祐, 船本誠一, 藤里俊哉, 岸田晶夫, 種々の超高静水圧印加条件にて調製した脱細胞化血管の特性検討、第 44 回日本人工臓器学会予稿集、2006
- 17) 南広祐, 木村剛, 村越綾子, 藤里俊哉, 岸田晶夫, リン脂質ポリマーで修飾した脱細胞化血管組織作製、第 44 回日本人工臓器学会予稿集、2006
- 18) 村越彩子, 船本誠一, 木村剛, 南広祐, 岸田晶夫, 藤里俊哉, 高静水圧処理による生物組織からの脱細胞化における圧力印加条件の影響、高圧力の科学と技術第 16 巻 (2006 年) 特別号、2006
- 19) 田頭保彰, 木村剛, 南広裕, 船本誠一, 藤里俊哉, 岸田晶夫, 生体スキャフォールドの保存に関する検討、日本再生医療学会雑誌 再生医療第 6 巻/増刊号 (通巻 23 号)、249, 2006
- 20) Fujiasto T, Sasayama N, Minatoya K, Yoshida K, Funamoto S, Kishida A, Shirasu A, Nakatani T, Takano H, Hattori H, Host Cell Infiltration to Implanted Vascular Grafts Made of Collagen Fibers in Porcine Model. Society For Biomaterials 2006 Annual Meeting, Pittsburgh, USA. Apr26-29, 2006, Transaction of the 31st Annual meeting of the Society for Biomaterials, Volume XXIX, 252.
- 21) 藤里俊哉, 岸田晶夫, 湊谷謙司, 庭谷和夫, 中谷武嗣, 北村惣一郎, 生物組織の再生医療への応用、第 45 回 日本生体医工学会大会、福岡、5 月 15-17 日、2006 年、日本生体医工学会誌、第 44 巻特別号プログラム論文集、P.286、OS9-6
- 22) 寺田堂彦, 澤田和也, 緒方裕之, 吉田謙一, 船本誠一, 藤里俊哉, 岸田晶夫, 永谷憲歳, 中谷武嗣, 北村惣一郎, 生体由来コラーゲン製人工血管の開発、第 45 回 日本生体医工学会大会、福岡、5 月 15-17 日、2006 年、日本生体医工学会誌、第 44 巻特別号プログラム論文集、P.470、

- 23) 藤里俊哉、船本誠一、吉田謙一、山岡哲二、中谷武嗣、菊池正博、小林泰彦、木村 剛、岸田晶夫、 γ 線照射による移植用生体組織の開発、第55回 高分子学会年次大会、名古屋、5月24-26日、2006年、第55回 高分子学会年次大会予稿集、Vol.55、No.1、P.2082、2Pe169
- 24) 寺田堂彦、澤田和也、吉田謙一、岸田晶夫、緒方裕之、船本誠一、藤里俊哉、永谷憲歳、中谷武嗣、北村惣一郎、生体由来組織を用いた再生型人工血管の開発、第55回 高分子学会年次大会、名古屋、5月24-26日、2006年、第55回 高分子学会年次大会予稿集、Vol.55、No.1、P.2156、3Pd162
- 25) 澤田和也、寺田堂彦、緒方裕之、吉田謙一、藤里俊哉、岸田晶夫、船本誠一、永谷憲歳、中谷武嗣、北村惣一郎、生体由来組織の超臨界流体処理、平成18年度繊維学会年次大会、東京、6月12-14日、2006年、繊維学会予稿集2006、61巻2号(シンポジウム)、P.63、3F07
- 26) 寺田堂彦、澤田和也、緒方裕之、吉田謙一、船本誠一、藤里俊哉、岸田晶夫、永谷憲歳、中谷武嗣、コラーゲン構造を保存した生体由来スキャフォールドの作製、第35回 医用高分子シンポジウム、東京、8月1-2日、2006年、第35回 医用高分子シンポジウム講演要旨集、P.69、33)
- 27) 藤里俊哉、寺田堂彦、湊谷謙司、吉田謙一、庭谷和夫、永谷憲歳、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎、脱細胞化組織を用いた再生型動脈移植における石灰化抑制の試み、第5回 日本組織移植学会総会・学術集会、東京、8月26日、2006年、日本組織移植学会雑誌、第5巻 第1号(通巻5号)、P.41、演題19
- 28) 澤田和也、寺田堂彦、吉田謙一、船本誠一、藤里俊哉、岸田晶夫、永谷憲歳、中谷武嗣、北村惣一郎、生体由来組織の脱細胞化のための超臨界流体抽出、日本機械学会2006年度年次大会、熊本、9月18-22日、2006年、No.06-1 2006年度年次大会講演論文集 Vol.5、P.211、704
- 29) 藤里俊哉、寺田堂彦、吉田謙一、湊谷謙司、庭谷和夫、中谷武嗣、北村惣一郎、木村 剛、岸田晶夫、澤田和也、生体組織構造を利用した再生型人工血管、第55回 高分子討論会、富山、9月20-22日、2006年、第55回 高分子討論会予稿集 Vol.55、No.2、P.5383、2Y02
- 30) Toshia Fujisato, Kazuo Niwaya, Kenji Minatoya, Akio Kishida, Takeshi Nakatani, Soichiro Kitamura, Reduction of antigenicity and risk of infection in regenerative tissue transplantation by cold isostatic pressing, The Fourth International Conference on High Pressure Bioscience and Biotechnology, AIST, Tsukuba, Japan, Sept.25-29, 2006, The Fourth International Conference on High Pressure Bioscience and Biotechnology, PROGRAM and ABSTRACTS
- 31) T Ehashi, W Kamata, S Funamoto, K Yoshida, A Kishida, N Nagaya, T Fujisato, Preparation of a decellularized tissue as a scaffold for reconstructing skeletal muscle in vitro., Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Chapter Meeting 2006, Rotterdam, The Netherlands, Oct.8-11, 2006, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Chapter Meeting 2006, ABSTRACT BOOK, P.206, P84
- 32) D Terada, K Sawada, H Ogata, K Yoshida, S Funamoto, T Fujisato, A Kishida, N Nagaya, T Nakatani, S Kitamura, Development of bioscaffold preserving collagenic structure in biological tissue., Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Chapter Meeting 2006, Rotterdam, The Netherlands, Oct.8-11, 2006, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Chapter Meeting 2006, ABSTRACT BOOK, P.176, P29
- 33) T Fujisato, K Yoshida, D Terada, K Sawada, S Funamoto, K Minatoya, A Kishida, T Nakatani, S Kitamura, Residual phospholipids may cause calcification in acellular aortic tissue transplantation., Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Chapter Meeting 2006, Rotterdam, The Netherlands, Oct.8-11, 2006, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Chapter Meeting 2006, LATE POSTERS, P.23, P168
- 34) 江橋 具、鎌田和加子、船本誠一、吉田謙一、岸田晶夫、中谷武嗣、永谷憲歳、藤里俊哉、脱

- 細胞化筋スキャフォールドを用いる筋芽細胞の伸長培養、第 44 回 日本人工臓器学会大会、横浜、10 月 31 日-11 月 2 日、2006 年、人工臓器 35 巻 2 号、第 44 回 日本人工臓器学会大会予稿集、S-131、G-117
- 35) 寺田堂彦、澤田和也、吉田謙一、岸田晶夫、藤里俊哉、永谷憲歳、中谷武嗣、北村惣一郎、高圧流体下における生体由来組織からの細胞抽出、第 47 回 高圧討論会、熊本、11 月 9-11 日、2006 年、第 47 回 高圧討論会要旨集、高圧力の科学と技術第 16 巻 (2006 年) 特別号、P.357、3P45
- 36) 江橋 具、鎌田和加子、船本誠一、吉田謙一、岸田晶夫、永谷憲歳、中谷武嗣、藤里俊哉、再生骨格筋作製を目的とした間葉系幹細胞の伸長培養、第 28 回 日本バイオマテリアル学会、東京、11 月 27-28 日、2006 年、第 28 回 日本バイオマテリアル学会予稿集、P.173、CG-906
- 37) 寺田堂彦、澤田和也、緒方裕之、吉田謙一、船本誠一、藤里俊哉、岸田晶夫、永谷憲歳、中谷武嗣、生体組織内コラーゲン構造を利用したバイオスキャフォールドの開発、第 28 回 日本バイオマテリアル学会、東京、11 月 27-28 日、2006 年、第 28 回 日本バイオマテリアル学会予稿集、P.246、1P-66
- 38) 澤田和也、寺田堂彦、江橋 具、吉田謙一、船本誠一、岸田晶夫、藤里俊哉、永谷憲歳、中谷武嗣、北村惣一郎、バイオサーファクタントを用いた生体由来スキャフォールド調製、第 28 回 日本バイオマテリアル学会、東京、11 月 27-28 日、2006 年、第 28 回 日本バイオマテリアル学会予稿集、P.247、1P-67
- 39) 玉井克明、染川将太、湊谷謙司、吉田謙一、藤里俊哉、森反俊幸、永谷憲歳、岸田晶夫、中谷武嗣、脱細胞化大動脈組織内の残存リン脂質除去によるミニブタ同種移植での効果、第 6 回日本再生医療学会総会、横浜、3 月 13-14 日、2007、日本再生医療学会雑誌 再生医療 第 6 巻 増刊号、第 6 回日本再生医療学会総会プログラム・抄録 P.202、P.254、O-15-5、P-198
- 40) 戸川祐一、江橋 具、吉田謙一、船本誠一、西岡 宏、大場謙吉、藤里俊哉、中谷武嗣、バイオリクターを用いた脱細胞化ブタ大動脈血管への細胞播種、第 45 回 日本生体医工学会大会、福岡、5 月 15-17 日、2006 年、日本生体医工学会誌、第 44 巻特別号プログラム論文集、P.469、P2(15PM)-34-3
- 41) 菅 理晴、藤里俊哉、永谷憲歳、中谷武嗣、再生型気管移植法の開発 - 間葉系幹細胞導入による脱細胞化気管グラフトの再細胞化 - 、第 59 回日本胸部外科学会定期学術集会、東京、10 月 1-4 日、2006 年、第 59 回日本胸部外科学会定期学術集会 Volume54 Supplement、P.433、LP3-20
- 42) 湊谷謙司、藤里俊哉、吉田謙一、船本誠一、荻野 均、中谷武嗣、北村惣一郎、脱細胞化処理した下行大動脈並びに肺動脈同種移植実験の検討、第 59 回日本胸部外科学会定期学術集会、東京、10 月 1-4 日、2006 年、第 59 回日本胸部外科学会定期学術集会 Volume54 Supplement、P.471、HP4-66
- 43) T Yamaoka, T Kitagawa, T Fujisato, Three-dimensional cell seeding and growth in radial-flow perfusion bioreactor., Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Chapter Meeting 2006, Rotterdam, The Netherlands, Oct.8-11, 2006, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Chapter Meeting 2006, ABSTRACT BOOK, P.160, P2
- 44) 湊谷謙司、藤里俊哉、吉田謙一、船本誠一、中谷武嗣、北村惣一郎、脱細胞化による新しい動脈グラフトの開発；ブタ同種移植実験における石灰化軽減のための方策、第 44 回 日本人工臓器学会大会、横浜、10 月 31 日-11 月 2 日、2006 年、人工臓器 35 巻 2 号、第 44 回 日本人工臓器学会大会予稿集、S-132、G-119
- 45) 戸川祐一、江橋 具、吉田謙一、藤里俊哉、大場謙吉、中谷武嗣、バイオリクターを用いた血管 scaffold への細胞播種、第 17 回 バイオフロンティア講演会、長野、11 月 11-12 日、2006 年、No.06-46 第 17 回 バイオフロンティア講演会講演論文集、P.93、A208
- 46) Wang Liming, Toshia Fujisato, Dohiko Terada, Takeshi Nakatani, Regenerative small-diameter vascular graft using acellular tissue, 第 6 回 再生心臓血管外科治療研究会 (第 37 回日本心臓血管外科学会学術総会)、東京、2 月 21 日、2006 年、第 6 回 再生心臓血管外科治療研究会プロ

- 47) 江橋 具、染川将太、藤里俊哉、注射器を用いる新規細胞播種法の開発、ライフサポート学会専門研究会 第2回細胞制御工学研究会、東京、2月28日、2006年、ライフサポート学会専門研究会 細胞制御工学研究会
- 48) 江橋 具、永谷憲歳、橋本成広、藤里俊哉、骨格筋再生を目指した骨髄由来間葉系幹細胞の静的伸長培養、第6回日本再生医療学会総会、横浜、3月13-14日、2007、日本再生医療学会雑誌 再生医療 第6巻 増刊号、第6回日本再生医療学会総会プログラム・抄録 P.196、P.298、O-10-3、P-374、
- 49) 戸川祐一、江橋 具、吉田謙一、藤里俊哉、大場謙吉、中谷武嗣、バイオリアクターを用いた脱細胞化 scaffold への細胞播種と培養、第6回日本再生医療学会総会、横浜、3月13-14日、2007、日本再生医療学会雑誌 再生医療 第6巻 増刊号、第6回日本再生医療学会総会プログラム・抄録 P.204、P.248、O-16-7、P-173
- 50) 高瀬 潤、江橋 具、藤里俊哉、橋本成広、筋芽細胞に対する磁場の影響、第6回日本再生医療学会総会、横浜、3月13-14日、2007、日本再生医療学会雑誌 再生医療 第6巻 増刊号、第6回日本再生医療学会総会プログラム・抄録 P.297、P-370
- 51) 染川将太、江橋 具、森反俊幸、藤里俊哉、スキャフォールドへの新規細胞播種方法の検討、第6回日本再生医療学会総会、横浜、3月13-14日、2007、日本再生医療学会雑誌 再生医療 第6巻 増刊号、第6回日本再生医療学会総会プログラム・抄録 P.308、P-412

- 3) 黒岩貴文、湊谷謙司、船本誠一、永谷憲歳、藤里俊哉、中谷武嗣、笹山典久、白数昭雄、高野久輝、鳴海敏行、森反俊幸、人工血管、特許出願2006-215239、2006年8月8日
- 4) 藤里俊哉、寺田堂彦、澤田和也、中谷武嗣、生物由来スキャフォールドの作製方法、特許出願2006-207384、2006年7月31日、

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 岸田晶夫、木村 剛、小林尚俊、藤里俊哉、脱細胞化軟組織の調製方法、移植片、及び培養部材、特許出願2007-61025、2007年3月9日
- 2) 藤里俊哉、染川将太、戸川祐一、江橋 具、中谷武嗣、向田嘉宏、宇田川晴英、無針注射器を用いた細胞播種法、特許出願2007-47829、2007年2月27日

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅱ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル(小伝馬町駅前)4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社