

機関全体として生命倫理及び医の倫理に基づき適切に行う。申請者らは、当該センターが定期的（年2回以上）に開催している生命倫理に関する講演を受講し、適切な生命倫理観をみにつけ常に配慮し研究を実施する。国立成育医療センター研究所（機関内番号 ES 倫 2）文部科学大臣確認番号:18 諸文科振第 832 号

C. 研究結果

研究拠点の一翼をになうためのサーバー設置を行った。このサーバー設置により、拠点間のデータ共有が容易になる。次世代シーケンサー、超並列 q RT-PCR を用いた遺伝子発現データの取得を継続し、データの蓄積を図っている。これらの一次情報となる生データの記録、管理等についての文書体系の構築に着手した。

D. 考察

解析に関する作業手順の明確化とデータ保管、管理に関する手順の文書化は、今後これらのデータの共有化を行う際に重要な意義を持つ。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の臨床実用化研究事業）
分担研究年度終了報告書

研究分担者

西田幸二

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科（眼科学） 教授

研究要旨

再生医療製品の輸送を伴った研究について、他施設から輸送技術に関する研究データ収集して表化し、最適な輸送条件（輸送溶液、輸送容器、温度、評価項目など）についての検討を開始した。口腔組織及び培養口腔粘膜上皮細胞シートの航空機による輸送を可能とする技術開発を行った。さらに iPS 細胞ストックを用いた臨床試験において必要となる iPS 細胞ストックの輸送技術開発を開始した。また複数施設における輸送技術についての情報共有に対する基盤として、各拠点を結ぶネットワークシステムを導入した。

A. 研究目的

本研究の全体計画は情報通信技術等を活用することによって、自律（自立）分散した研究機関の連携を図り、研究結果及び成果の効率的活用を可能とする研究開発機関間の Open Innovation 環境を構築することである。これにより、継続的新知見及び新技術創出、具体的研究データに基づく臨床利用のためのヒト幹細胞の品質（製造工程等を含む）基準等を得て、より安全で有効で倫理面を考慮したヒト幹細胞を用いた再生医療の実用化が可能となる。

再生医療の普及に当たっては組織・細胞採取あるいは保存場所から細胞培養施設への、組織や凍結バンク細胞の搬送、また細胞培養施設から移植施設への再生医療製品の搬送が極めて重要なステップとなる。しかしながら、現在までのところ搬送に関する手順、基準などが確立されていないため、本研究では搬送に関する手順や基準の確立を行い、これに関する情報共有ネットワークの構築を行って、情報を広く活用できる基盤を構築する。

B. 研究方法

まず口腔粘膜組織および培養口腔粘膜上皮細胞シートの航空機による輸送を可能とする技術開発を行った。具体的には口腔粘膜組織及び培養口腔粘膜上皮細胞シート用輸送容器を開発し、空輸試験を行って輸送前後の口腔粘膜組織および培養口腔粘膜上皮細胞シートの評価を行い、輸送技術についての評価を行った。

さらに東京大学・中井とともに細胞輸送技術についての研究情報を共有するための共通のデータベースに登録できる研究情報基盤構築を行い、再生医療実現化のために輸送に関する研究者間の情報共有システムを構築する準備を行った。

（倫理面への配慮）

「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確

保について」、「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」、「ヒト由来組織・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する指針」、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」を遵守して研究を遂行する。

C. 研究結果

1)他施設から輸送技術に関する研究データの収集

研究協力者の武庫川女子大学・脇谷（間葉系幹細胞）、京都府立医大・外園（口腔粘膜上皮細胞）、J-TEC(株)・畠（角膜上皮細胞）、テルモ(株)・鮫島（筋芽細胞シートおよび筋肉組織）から、再生医療に用いる組織および細胞種の輸送技術に関する総計52例の情報収集を行った。さらに得られたデータ（輸送溶液、輸送容器、温度、評価項目など）を表化した。これらのデータに加え、我々が得た輸送情報から最適な輸送条件を検討を開始した。

2)口腔粘膜組織及び上皮細胞シートの輸送技術開発

口腔粘膜上皮組織および培養口腔粘膜上皮細胞シートの輸送中の温度および気圧のモニタリングを行うことが出来、航空機による輸送可能な技術開発を行った。輸送容器の簡単な構造についてだが、細菌などによる生物学的汚染を排除し、O-ringによって内部の圧を保つことができ、蓄熱材（組織輸送時には融点 6°Cのテトラデカン、細胞シートの輸送時には融点 36°Cのn-エイコサン）により輸送容器内の温度を安定化できるようになっている。この輸送容器を航空機内では客室内へ持ち込んで、座席へと静置した。

まずウサギ口腔粘膜組織の空輸試験を行い、輸送中の輸送容器内の温度および圧変化が一定であること、輸送後の組織中の細胞形態が正常であること、輸送前後の組織中の基底層には p63（幹細胞マーカー）陽性細胞が存在することを確認した。

さらに K3/76（分化マーカー）の発現、輸送したウサギ口腔粘膜組織を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製が可能であることを確認することが出来た。なお空港での保安検査では X 線照射による組織及び細胞への影響を回避するために事前に組織及び細胞輸送を航空会社へ申請し、X 線を回避した。

次にヒト口腔粘膜上皮細胞シートは CPC から出荷した日のうちに移植に用いることとし、12時間以内での移植を想定している。そこで、本輸送容器を用いて輸送した口腔粘膜組織から作製された培養ウサギ口腔粘膜上皮細胞シートを空輸し、輸送前と輸送 12 時間後において細胞シートの評価を行った。はじめに輸送中の輸送容器内外の温度および圧変化であるが、容器外の温度変化に関わらず、輸送容器内は安定して 32°C以上の温度を保持している。また気圧変化についても上空で気圧低下に関わらず、輸送容器内の気圧は輸送期間全体を通して 1000hPa 以上を維持していた。輸送前後の細胞シートの評価として、まず位相差顕微鏡によって輸送前後の細胞シートに含まれる細胞の形態を評価したところ、輸送の前後において細胞形態に変化がないことが確認できた。さらに 20°C 30 分の低温処理によって輸送前後の細胞シートはシート状の剥離が可能であった。輸送前後の細胞シート中の生細胞率は輸送前が 72.6%、輸送後が 73.1%、上皮細胞純度は輸送前が 82%、輸送後が 89.9%と同等であった。免疫染色での評価では、輸送前後の細胞で K3/76、p63、ZO-1（タイトジャンクション関連タンパク質）の発現のパターンは同様であった。

3)凍結 iPS 細胞ストックの輸送技術開発

凍結 iPS 細胞ストックを用いる臨床試験では、ストックしている施設から CPC を持つ施設へ凍結 iPS 細胞ストックを輸送する必要がある。我々が現在までに培養口腔粘膜上皮細胞シートについて開発した輸送技術を応用して、凍結 iPS 細胞ス

ストック用の輸送技術を京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) と共同開発することとなった。本年度は、輸送技術開発について CiRA と共同研究契約を締結した。また凍結 iPS 細胞ストック専用の輸送容器の基本的な仕様（一次容器、二次容器、外装容器の構造など）について検討を行った。

4)細胞輸送技術に関する情報共有のためのシステム構築

細胞輸送技術に関する情報共有のために中核機関（東京大学）との間で、日立製作所㈱製の情報共有ネットワークシステムを導入した。本システムの導入により次世代シーケンサーからのデータを含む、再生医療関連データの迅速な交換が可能となり、実験データを電子ラボノートを用いた電子記録媒体への保管が可能となった。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takagi R, Yamato M, Kushida A, Nishida K, Okano T. Profiling of Extracellular Matrix and Cadherin Family Gene Expression in Mouse Feeder Layer Cells: Type VI Collagen Is a Candidate Molecule Inducing the Colony Formation of Epithelial Cells. *Tissue Eng Part A*. 2012;18:2539-48.
- 2) Inoue Y, Oshika T, Nishida K. "The beginning of new era of corneal research" 17th annual meeting of the kyoto cornea club december 2-3, 2011. *Cornea*. 2012;31 Suppl 1:S1-2.
- 3) Koh S, Maeda N, Nakagawa T, Nishida K. Quality of vision in eyes after selective lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2012;31 Suppl 1:S45-9.
- 4) Hayashi R, Ishikawa Y, Ito M, Kageyama T, Takashiba K, Fujioka T, Tsujikawa M, Miyoshi H, Yamato M, Nakamura Y, Nishida K. Generation

of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium. *PLoS One*. 2012;7:e45435.

- 5) Koh S, Maeda N, Soma T, Hori Y, Tsujikawa M, Watanabe H, Nishida K. Development of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Keratitis in a Dry Eye Patient With a Therapeutic Contact Lens. *Eye Contact Lens*. 2012;38:200-2.

2. 学会発表

- 1) 西田幸二、先端医療の臨床研究、日本眼科学会総会 シンポジウム 18、東京国際フォーラム、東京、2012年4月5～8日
- 2) 西田幸二、Update on Corneal Surgery for the General Ophthalmologist (Sponsored by The Cornea Society), *Cornea - from Bench to Advanced Surgeries, Translational Research in Cornea & External Disease I*, 27th APAO Congress, BEXCO, 韓国, 2012年4月13～16日
- 3) 西田幸二、APPLICATION OF STEM CELL TECHNOLOGIES TO CORNEAL THERAPY, ISER2012, Maritim Hotel Berlin, ドイツ, 2012年7月21～26日
- 4) 西田幸二、Advanced corneal surgery-DSAEK and regenerative medicine, 17th Congress of Chinese Ophthalmological Society, Nanjing International Expo Center, 中国, 2012年8月21～25日
- 5) 西田幸二、角膜上皮疾患 診断と治療のコツ、第1回 O.T.C.の会、ホテル日航、大阪、2012年8月25日
- 6) 西田幸二、Application of stem cell technologies to corneal therapy, The 9th Catholic International Stem Cell Symposium, Seoul St. Mary's hospital, 韓国, 2012年9月15日
- 7) 西田幸二、角膜疾患のトピックス、Defend the ocular surface 2012 In Tokyo, 帝国ホテル、東京、2012年9月21日

- 8) 西田幸二, Application of stem cell technologies to corneal therapy, 1st Corneal Forum of Harvard-Osaka-Xiamen Universities, Xiamen University, 中国, 2012年10月19日
- 9) 西田幸二、臨床医が求めるこれからの再生医療・細胞治療技術 角膜、「再生医療・細胞治療」講習会、ゆうぽうと、東京、2012年11月21日
- 10) 西田幸二, Perspectives on stem cell therapy for corneal diseases, 2012 青島-大阪眼科学術交流会, Shandong Eye Institute, 中国, 2012年12月1日

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の臨床実用化研究事業）

分担研究年度終了報告書

研究分担者

高橋 政代

独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

網膜再生医療研究開発プロジェクト プロジェクトリーダー

研究要旨

ヒト幹細胞を用いた再生医療技術を臨床（治療）、疾患研究、創薬、検査等（以下、「臨床応用」と言う。）に対して早期の実用化を図り国民への技術還元を行うと共に、安全性・有効性をより高めるための革新的なヒト幹細胞に関する研究開発を持続的に行うことが求められている。

現在の国内でのヒト幹細胞に関する研究体制の多くは研究機関単位で自立（自律）的に研究開発が行われており、臨床研究として患者に技術提供が行われている。しかし、自立（自律）性が優先された結果、個々の研究機関が研究開発活動や情報において孤立してしまうことにより、研究結果等の共有は学会や論文を介して行われることが多く、データは存在するが十分な分析等が行われず、結果に繋がらないまま共有もされずに失われている研究も多数存在していると考えられる。

目的とする早期実用化と持続的研究開発能力の確保を行うために、自立（自律）分散した研究機関の連携を図り、孤立化を防ぐことによって研究結果及び成果を効率的に活用することが必要不可欠と考える。まさに研究開発機関間における Open Innovation 環境構築が求められており、早期の臨床応用と持続的な研究開発を可能とする All JAPAN 体制を確立し、ヒト幹細胞を用いた再生医療技術の早期の臨床実用化を図ると共に、具体的な研究実験結果に基づく品質基準の構築を目指す。最終的には新知見、新技術の継続的な創出が可能となる再生医療研究開発環境を確立する。

A. 研究目的

ヒト幹細胞を用いた再生医療技術を臨床（治療）、疾患研究に対して早期の実用化を図り、安全性・有効性をより高めるための革新的なヒト幹細胞に関する研究開発を持続的に行うことができる研究開発体制構築を目指す。

ヒト iPS 細胞から網膜色素上皮細胞へ分化・

誘導し、安全な移植治療技術確立のために得られた研究情報を広く活用することで、多施設間の連携・協力を促進し、研究開発支援体制の強化と

再生医療実用化に必要な環境の実現が可能となる。

B. 研究方法

横浜理化学研究所(オミックス基盤研究所)と共に立ち上げ、臨床応用に向けた iPS 由来網膜色素変性 (RPE : Retinal Pigment Epithelium) の機能または品質を CAGE 法(Cap-Analysis Gene Expression)という独自の方法により解析を開始した。

本年度は CAGE 法により、RNA に転写された 5' 端を解析することにより、細胞内でどの RNA が、どれだけ発現しているかを定量的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、個別研究における数値情報評価情報等を取り扱うことから、個人情報等の利用が研究遂行上で必須になる可能性は少ないと考えられるが、研究者等の個人情報や、ヒト細胞提供を行っていただいた方の情報が含まれることがあることから被調査対象者等に対しては、口頭及び書面による研究の趣旨等に関してインフォームドコンセントを行ったうえ、書面による同意を得た者のみを調査の対象とする。また、研究についての個人情報にかかわる情報については調査票及びデータ等に関する管理を厳重に行い、漏洩等不測の事態に備えるものとする。尚、本研究についての個人情報を含む調査等に関しては、それぞれの研究者の所属する機関の倫理審査委員会等の承認を得た上で実施するものとする。

また、使用する iPS 細胞は患者由来皮膚細胞を用いるが、すでに患者 iPS 細胞作製研究は先端医療センター病院、理化学研究所のそれぞれの倫理委員会の承認を受けており、iPS 細胞作製のために提供された患者皮膚細胞は遺伝カウ

セラーと研究分担者が先端医療センター病院において説明し、インフォームドコンセントを得た後、採取、連結可能匿名化され研究に携わる人員は個人情報を知り得ないしくみになっている。一方、網膜色素上皮細胞への分化誘導法の検討については、企業から提供されるヒト iPS 細胞を用いている。

C. 研究結果

CAGE 法では、RNA に転写された 5' 端を解析することにより、細胞内でどの RNA が、どれだけ発現しているかをほぼ定量的に解析でき、また、使われている開始点までも特定することができた。

今回、パイロット実験として CAGE 法を利用し、iPS 細胞由来 RPE の様々なラインについて個人の差、iPS 作成方法の違いなどの検討を行った。その結果として、クラスタリングを行ったところ、iPS 作成方法の違い、iPS 細胞の作成および維持培養時のフィーダー細胞の違いによる差が認められた。

さらに、大きく外れたサンプル(101G26 P3d14)では、RPE で特異的に発現している遺伝子の量が他と比べて多いことが分かった

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表
特になし

2. 学会発表
特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の臨床実用化研究事業）
分担研究年度終了報告書

研究分担者
大和 雅之
東京女子医科大学 教授

研究要旨

ヒト体性幹細胞に関する培養条件、培養法、前臨床試験データ、臨床研究データ等の各種情報を蓄積し、データマイニングに供することを目的として、今年度は、ヒト体性幹細胞の組織取得時、幹細胞単離時、培養時等に取得したデータの記録法について検討をおこなった。特に電子的記録法、電子的データ採取法については、東大中井研と共同で検討を進めた。電子ペンを中心にした電子ノートシステムはグループ内の情報共有、研究連携の推進にきわめて効率的に貢献した。今後、研究所内の他グループの電子ノートへの移行を進めていく。

A. 研究目的

本研究は、ヒト体性幹細胞に関する培養条件、培養法、前臨床試験データ、臨床研究データ等の各種情報を蓄積し、データマイニングに供することを目的としている。

B. 研究方法

今年度は、ヒト体性幹細胞の組織取得時、幹細胞単離時、培養時等に取得したデータの記録法について検討をおこなう。特に電子的記録法、電子的データ採取法については、東大中井研と共同で検討をおこなう。

（倫理面への配慮）

各種指針を遵守する。ヒトデータの取得、臨床研究に関しては院内倫理委員会の承認を得る。

C. 研究結果

今年度は、入力法、特に手書きノートに代わる実験記録の入力法に関して集中的に研究をおこなった。これまで研究所全体約 140 名が共通の市販の紙製ノートを実験ノートとして用いてきたが、一部の研究グループに市販の電子ペン（アノト社製、ボールペン付き）を配布し、紙製ノート上の

記録と電子データを同時に得る際の問題点を評価した。現在、メーカーから提供されている OCR（光学文字認識）ソフトの能力は実用レベルに達しないことが実証実験で示されたため、電子データにアノテーションを付ける方法に切り替えた。取得した実験ノートの電子データは Evernote を用いて、他の実験データとともに管理するシステムを構築した。ベクター、抗体などの試薬類の添付文書などの汎用データは共有化するシステムとした。

また、臨床研究に用いる細胞培養をクリーンルーム内でおこなっているが、現行では指図記録書はすべて無塵紙にプリントアウトしたものをオートクレーブにかけ、クリーンルーム内に持ち込んでいる。これを電子化し、自動で電子データとして蓄積するシステムの開発を東大中井先生と共同で検討した。

この他、実験室、クリーンルーム内で取得した画像データ・音声データを蓄積する技術についても検討した。実験者全員がインカムを装着して音声データを取得することは、少なくともバイオ系の実験室には不適切であることが示された。画像データはデータ量が大きくなることと、時間軸上の検索が現行ではうまくいかない点が問題である

ことが明らかになったが、今後も積極的に採取する方向で検討を続ける。

東大との連携に関して、研究所地下2階インフラエリア内のサーバー室に、本プロジェクト専用のサーバーを設置した。

図 Evernoteを利用した電子ノートシステム

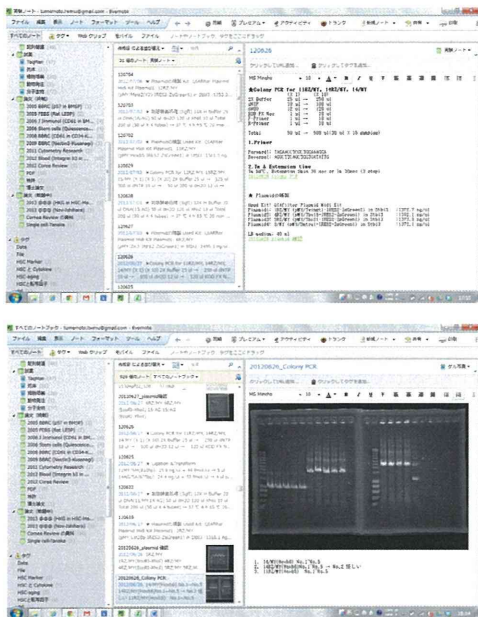


図 プロジェクト専用サーバー



D. 考察

電子ペン付属の OCR 機能が実用レベルにない点は大きな誤算であったが、アノテーションで対応できると判断された。電子ペンに関する現在の問題点は、Max OS X に対応したドライバーが存在しないことである。Windows で動く PC 経由でしたデータを取得できず、利用者からの不満も大きい。メーカーには Max OS X 対応ドライバーの開発を要求している。

Evernote を用いた電子ノートシステムは、想像以上に実験の効率化に貢献している。しかし、少なくとも 2 つの問題点があることが明らかになっている。一つは Evernote がクラウド情報サービスであることに起因するセキュリティの問題である。Evernote 社と情報交換をしており、この点については解決の可能性が高い。もう一点は知財管理である。紙の実験ノートではサイン欄があり、またボールペン、万年筆を用いることで改竄の防止や発見・発明日の厳格な同定が可能となっているが、現在までに構築した Evernote を用いるシステムでは、この機能がない。今後、別システムへの移行も視野に入れ、iLabber などの検討をおこなう。

プロジェクト専用サーバーが設置されたことによりデータの蓄積は格段に進むと期待される。これまでに DVD を用いて管理していた研究所の過去の実験データを適宜、このサーバー上に移動させる予定である。

E. 結論

電子ペンを中心とした電子ノートシステムはグループ内の情報共有、研究連携の推進にきわめて効率的に貢献した。今後、研究所内の他グループの電子ノートへの移行を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka N, Kataoka T, Kaneko M, Yamato M, Okano T. Scale-independent stiffness measurement of upper limbs with lymphedema by a circular compression. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:2013-6.
- 2) Matsuura K, Wada M, Konishi K, Sato M, Iwamoto U, Sato Y, Tachibana A, Kikuchi T, Iwamiya T, Shimizu T, Yamashita JK, Yamato M, Hagiwara N, Okano T. Fabrication of mouse embryonic stem cell-derived layered cardiac cell sheets using a bioreactor culture system. *PLoS One.* 2012;7(12):e52176.
- 3) Nakajima R, Kobayashi T, Moriya N, Mizutani M, Kan K, Nozaki T, Saitoh K, Yamato M, Okano T, Takeda S. A novel closed cell culture device for fabrication of corneal epithelial cell sheets. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012 Dec 14. doi: 10.1002/term.1639.
- 4) Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Concise review: cell therapy and tissue engineering for cardiovascular disease. *Stem Cells Transl Med.* 2012 Feb;1(2):136-41.
- 5) Hamahashi K, Sato M, Yamato M, Kokubo M, Mitani G, Ito S, Nagai T, Ebihara G, Kutsuna T, Okano T, Mochida J. Studies of the humoral factors produced by layered chondrocyte sheets. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012 Nov 19. doi: 10.1002/term.1610.
- 6) Sasaki R, Matsumine H, Matsumoto N, Watanabe Y, Yamato M, Okano T, Ando T. Spontaneous fibrosarcoma in an experimental aged Lewis rat. *Lab Anim.* 2012 Oct;46(4):352-5.
- 7) Takagi R, Yamato M, Kanai N, Murakami D, Kondo M, Ishii T, Ohki T, Namiki H, Yamamoto M, Okano T. Cell sheet technology for regeneration of esophageal mucosa. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 7;18(37):5145-50.
- 8) Yoshida T, Kumashiro Y, Iwata T, Ishihara J, Umemoto T, Shiratsuchi Y, Kawashima N, Sugiyama T, Yamato M, Okano T. Requirement of integrin $\beta 3$ for iron transportation during enamel formation. *J Dent Res.* 2012 Dec;91(12):1154-9.
- 9) Kondo M, Yamato M, Takagi R, Namiki H, Okano T. The regulation of epithelial cell proliferation and growth by IL-1 receptor antagonist. *Biomaterials.* 2013 Jan;34(1):121-9.
- 10) Hayashi R, Ishikawa Y, Ito M, Kageyama T, Takashiba K, Fujioka T, Tsujikawa M, Miyoshi H, Yamato M, Nakamura Y, Nishida K. Generation of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium. *PLoS One.* 2012;7(9):e45435.
- 11) Yamada M, Utoh R, Ohashi K, Tatsumi K, Yamato M, Okano T, Seki M. Controlled formation of heterotypic hepatic micro-organoids in anisotropic hydrogel microfibers for long-term preservation of liver-specific functions. *Biomaterials.* 2012 Nov;33(33):8304-15.
- 12) Akiyama Y, Yamato M, Higashimori T, Okano T, Sakurai H. Development of eczematous symptoms by the implanted breast prosthesis. *Aesthetic Plast Surg.* 2012 Oct;36(5):1155-9.
- 13) Kanai N, Yamato M, Ohki T, Yamamoto M, Okano T. Fabricated autologous epidermal cell sheets for the prevention of esophageal stricture after circumferential ESD in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2012 Oct;76(4):873-81.
- 14) Matsuura K, Wada M, Shimizu T, Haraguchi Y, Sato F, Sugiyama K, Konishi K, Shiba Y, Ichikawa H, Tachibana A, Ikeda U, Yamato M, Hagiwara N, Okano T. Creation of human cardiac cell sheets using pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Aug

- 24;425(2):321-7.
Epub 2012 Jul 25. PubMed PMID: 22842572.
- 15) Tang Z, Akiyama Y, Itoga K, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Shear stress-dependent cell detachment from temperature-responsive cell culture surfaces in a microfluidic device. *Biomaterials*. 2012 Oct;33(30):7405-11.
 - 16) Tamura A, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Thermally responsive microcarriers with optimal poly(N-isopropylacrylamide) grafted density for facilitating cell adhesion/detachment in suspension culture. *Acta Biomater*. 2012 Nov;8(11):3904-13.
 - 17) Takagi R, Yamato M, Kushida A, Nishida K, Okano T. Profiling of extracellular matrix and cadherin family gene expression in mouse feeder layer cells: type VI collagen is a candidate molecule inducing the colony formation of epithelial cells. *Tissue Eng Part A*. 2012 Dec;18(23-24):2539-48.
 - 18) Matsumine H, Sasaki R, Yamato M, Okano T, Sakurai H. A polylactic acid non-woven nerve conduit for facial nerve regeneration in rats. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012 Jun 11. doi:10.1002/term.1540.
 - 19) Tanaka Y, Yamato A, Yaji N, Yamato M. A simple stock of optical glasses for a catastrophic disaster: eyewear donations after the 2011 Pacific Coast Tohoku earthquake. *Tohoku J Exp Med*. 2012;227(2):93-5.
 - 20) Sasaki R, Yamato M, Takagi R, Ohki T, Matsumine H, Okano T, Ando T. Punch and spindle-shaped biopsies for collecting oral mucosal tissue for the fabrication of transplantable autologous epithelial cell sheets. *J Biomed Mater Res A*. 2012 Oct;100(10):2849-54.
 - 21) Tamura A, Nishi M, Kobayashi J, Nagase K, Yajima H, Yamato M, Okano T. Simultaneous enhancement of cell proliferation and thermally induced harvest efficiency based on temperature-responsive cationic copolymer-grafted microcarriers. *Biomacromolecules*. 2012 Jun 11;13(6):1765-73.
 - 22) Ohki T, Yamato M, Ota M, Takagi R, Murakami D, Kondo M, Sasaki R, Namiki H, Okano T, Yamamoto M. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology*. 2012 Sep;143(3):582-8.e1-2.
 - 23) Ito S, Sato M, Yamato M, Mitani G, Kutsuna T, Nagai T, Ukai T, Kobayashi M, Kokubo M, Okano T, Mochida J. Repair of articular cartilage defect with layered chondrocyte sheets and cultured synovial cells. *Biomaterials*. 2012 Jul;33(21):5278-86.
 - 24) Nakayama M, Yamada N, Kumashiro Y, Kanazawa H, Yamato M, Okano T. Thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide)-based block copolymer coating for optimizing cell sheet fabrication. *Macromol Biosci*. 2012 Jun;12(6):751-60.
 - 25) Tanaka Y, Kubota A, Yokokura S, Uematsu M, Shi D, Yamato M, Okano T, Quantock AJ, Nishida K. Optical mechanical refinement of human amniotic membrane by dehydration and cross-linking. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012 Apr 4. doi:10.1002/term.479.
 - 26) Haraguchi Y, Shimizu T, Sasagawa T, Sekine H, Sakaguchi K, Kikuchi T, Sekine W, Sekiya S, Yamato M, Umezu M, Okano T. Fabrication of functional three-dimensional tissues by stacking cell sheets in vitro. *Nat Protoc*. 2012 Apr 5;7(5):850-8.
 - 27) Mikami H, Kuwahara G, Nakamura N, Yamato M, Tanaka M, Kodama S. Two-layer tissue engineered urethra using oral epithelial and muscle

- derived cells. *J Urol*. 2012 May;187(5):1882-9.
- 28) Kumashiro Y, Ikezoe Y, Hayashi T, Okabayashi Y, Tamada K, Yamato M, Okano T, Hara M. Temperature-modulated adsorption of poly(N-isopropylacrylamide)-grafted ferritin on solid substrate. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2012 Jun 15;95:57-64.
- 29) Ebihara G, Sato M, Yamato M, Mitani G, Kutsuna T, Nagai T, Ito S, Ukai T, Kobayashi M, Kokubo M, Okano T, Mochida J. Cartilage repair in transplanted scaffold-free chondrocyte sheets using a minipig model. *Biomaterials*. 2012 May;33(15):3846-51.
- 30) Tamura A, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Temperature-responsive poly(N-isopropylacrylamide)-grafted microcarriers for large-scale non-invasive harvest of anchorage-dependent cells. *Biomaterials*. 2012 May;33(15):3803-12.
- 31) Kanzaki M, Yamato M, Takagi R, Kikkawa T, Isaka T, Okano T, Onuki T. Controlled collagen crosslinking process in tissue-engineered fibroblast sheets for preventing scar contracture on the surface of lungs. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012 Feb 2. doi: 10.1002/term.533.
2. 学会発表
- 1) サーマフィッシャー特別講演会：再生医療セミナー 2012年4月9日 東京
- 2) 第112回日本外科学会定期学術集会 2012年4月12日 東京、「細胞シート工学による再生医療：臨床応用の現状」
- 3) Joint Meeting of the British Society for Cell Biology (BSCB), Developmental Biology and the Japanese Society for Developmental Biologists (BSDB) 2012年4月17日 Warwick (England) “Tissue reconstruction with cell sheet engineering for regenerative medicine”
- 4) 第35回未来医学研究会大会 2012年4月26日 東京「日本発先端医療のグローバル展開のための提言」
- 5) The 2nd annual International Regenerative Ophthalmology Conference 2012年5月11日 Pittsburgh (USA) “Corneal Regenerative Medicine with Cell Sheet Engineering”
- 6) ICRA2012 Workshop: Bio Assembler for 3D Cellular System Innovation 2012年5月18日 Minneapolis (USA) “Robotics & Cell Sheet Engineering for Regenerative Medicine”
- 7) The 9th World Biomaterials Congress 2012年6月3日 成都 (中国) “Current status of clinical applications of cell sheet engineering for regenerative medicine: Cornea, Heart, Esophagus, and Teeth”
- 8) 先端医療イニシアチブシンポジウム～第1回日中先端医療構想～ 2012年6月19日 東京「食道上皮がんの内視鏡的切除後の細胞シート再生医療とその臨床研究」
- 9) 新学術領域ナノメディスン分子合同公開シンポジウム 2012年7月10日 東京「次世代再生医療のための超高速バイオアセンブラ」
- 10) 第2回臨床ペプチド研究会 2012年7月11日 大阪
- 11) 第31回分子病理学研究会“恵那シンポジウム” 2012年7月22日 岐阜「再生医療本格化のための細胞シート工学」
- 12) ヤンセンファーマセミナー 2012年8月9日 東京「再生医療・細胞治療 — 現状と未来」
- 13) 新潟大学泌尿器科シンポジウム 2012年8月25日 新潟「再生医療本格化のための細胞シート工学」
- 14) IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS) 2012 2012年10月7日 Algarve (Portugal) ワークショップ “Bio Assembler for 3D Cellular System in Collaboration with Micro-Nano Robotics” ,

- “Robotics for cell sheet-based regenerative medicine”
- 15) Term Stem 2012 2012年10月12日
Guimarães (Portugal) Translating Stem Cells to the Clinic, “Cell sheets from the levels of basic laboratory science to clinical applications”
- 16) 分子ロボティクス研究会・分子生物情報研究会 2012年10月15日 東京「再生医療本格化のための細胞シート工学」
- 17) 大阪商工会議所主催 次世代医療システム産業化フォーラム 2012年10月23日 大阪「再生医療本格化のための細胞シート工学」
- 18) 日本人類遺伝学会第57回大会 2012年10月26日 東京 シンポジウム 未来の医学：再生医療とゲノム医療「再生医療本格化のための細胞シート工学」
- 19) The 6th International Workshop on Advanced Material Science and Nanotechnology (IWAMSN) 2012 2012年11月1日 Ha Long City (Vietnam) Nanotechnology in life science and environmental technology “Cell-Sheet Engineering for Regenerative Medicine with Temperature-Responsive Culture Surfaces”
- 20) 日仏医療ロボットセミナー 2012年11月8日 東京 “Cell sheet-based regenerative medicine”
- 21) 知的財産マネジメント研究会 2012年11月10日 東京「再生医療の産業応用の可能性」
- 22) 日本耳鼻咽喉科学会福島県地方部会 2012年11月11日 福島「再生医療本格化のための細胞シート工学」
- 23) 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 2012年11月26日 仙台シンポジウム14 バイオアセンブラ「複雑化組織再生のための超高速バイオアセンブラ」
- 24) International Joint Symposium on Single-Cell Analysis 2012年11月28日 京都 Developmental and Medical Applications “Single Cell Gene Expression Analysis for Hematopoietic Stem Cells”
- 25) 2012年生物工学フォーラム 2012年12月4日 東京「再生医療本格化のための細胞シート工学」
- 26) テルモ研修 2013年3月7日 神奈川「再生医療の現状と将来展望」
- 27) UK-Japan Workshop on Stem Cells: Building a Better Environment for Application 2013年3月7日 京都 Session 3: Stem cell research: regulation
- 28) 科学・技術フェスタ 2013年3月17日 京都 高校生とのパネルディスカッション
- 29) 「再生医療をリードする先生方に新情報を聞いてみよう」
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

III. 研究成果の刊行に関する一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
秋山昌範、佐藤慶浩、鈴木正朝、中安一幸.	番号制度下における医療情報の活用と保護に関する検討.	医療情報学	32(Supp l.)	108-111	2012
金英子、藤田桂英、松尾豊、秋山昌範.	医療事故情報の構造化における重要語抽出としきい値設定問題の再考—自治医科大学の事故情報マイニング	医療情報学	32(Supp l.)	1094-1097	2012
ウォン・スイ、秋山昌範	医療事故分類の優先順位に関する予備的検討	医療情報学	32(Supp l.)	1098-1101	2012
藤田桂英、秋山昌範、金英子、遠山信幸、亀森康子.	患者安全のためのネットワーク解析に基づく医療インシデントレポートカテゴリ分類の提案	医療情報学	32(Supp l.)	1106-1109	2012

書籍

中畑 龍俊

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中畑龍俊、丹羽明	幹細胞増幅（第10章 内科疾患と再生医療）	門脇孝、永井良三（総編集）	カラー版内科学	西村書店	東京	2012	447-450

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakai H., Okafuji I., Nishikomori R., Abe J., Izawa K., Kambe N., Yasumi T., Nakahata T., Heike T.	The CD40-CD40L axis and INF-g play critical roles in Langerhans giant cell formation.	Int. Immunol.	24	5-15	2012
Izawa K., Hijikata A., Tanaka N., Kawai T., Saito M.K., Goldbach-Mansky R., Aksentjevich I., Yasumi T., Nakahata T., Heike T., Nishikomori R., Ohara O.	Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing.	DNA Res.	19	143-152	2012
Morishima T., Nomura A., Saida S., Watanabe K., Yagi H., Matsumoto M., Fujimura Y., Heike T., Nakahata T., Adachi S.	Pediatric idiopathic TTP diagnosed with decreased ADAMTS13 activity.	Pediatr. Int.	54	422-423	2012
Tsuchiya A., Imai M., Kamimura H., Takamura M., Yamagiwa S., Sugiyama T., Nomoto M., Heike T., Nagasawa T., Nakahata T., Aoyagi Y.	Increased susceptibility to severe chronic liver damage in CXCR4 conditional knock-out mice.	Dig. Dis. Sci.	57	2892-2900	2012
Kawai T., Nishikomori R., Izawa K., Murata Y., Tanaka N., Sakai H., Saito M., Yasumi T., Takaoka Y., Nakahata T., Mizukami T., Nunoi H., Kiyohara Y., Yoden A., Mutara T., Sasaki S., Ito E., Akutagawa H., Kawai T., Imai C., Okada S., Kobayashi M., Heike T.	Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency.	Blood	119	5458-5466	2012

Tanaka T., Takahashi K., Yamane M., Tomida S., Nakamura S., Oshima K., Niwa A., Nishikomori R., Kamaibe N., Hara H., Mitsuyama M., Morone N., Heuse J.E., Yamamoto T., Watanabe A., Sato-Otsubo A., Ozawa S., Asaka I., Heike T., Yamanaka S., Nakahata T., Saito M.K.	Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery.	Blood	120	1299-1308	2012
Egawa N., Kitaoka S., Tsukita K., Naitoh M., Takahashi K., Yamamoto T., Adachi F., Kondo T., Okita K., Asaka I., Aoi T., Watanabe A., Yamada Y., Morizane A., Takahashi J., Ayaki T., Ito H., Yoshikawa K., Yamawaki S., Suzuki S., Watanabe D., Hiroki H., Kaneko T., Makioka K., Okamoto K., Takuma H., Tamooka A., Hasegawa K., Nonaka T., Hasegawa M., Kawata A., Yoshida M., Nakahata T., Takahashi R., Marchetto M.C., Gage F.H., Yamanaka S., Inoue H.	Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells.	Sci Transl Med	4	145ra104	2012
Kawai T., Saito M., Nishikomori R., Yasumi T., Izawa K., Murakami T., Okamoto N., Mori Y., Nakagawa N., Imai K., Nonoyama S., Wada T., Yatie A., Oomori K., Nakahata T., Heike T.	Multiple reversions of an IL2RG mutation restore combined immunodeficiency patient.	J. Clin. Immunol.	32	690-697	2012
Awaya T., Kato T., Mizuno Y., Chang H., Niwa A., Umeda K., Nakahata T., Heike T.	Selective development of myogenic mesenchymal cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells.	PLoS ONE	7	e51638	2012

Nakazawa Y., Saito S., Yanagisawa R., Suzuki T., Toshiro Ito T., Ishida F., Muramatsu H., Matsumoto K., Kato K., Ishida H., Umeda K., Souichi Adachi S., Nakahata T., Koike K.	Recipient seropositivity for adenovirus type 11 is highly predictive of the development of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant.		in press	2013
Kondo T., Asai M., Tsukita K., Kutoku Y., Ohsawa Y., Sunitada Y., Imamura K., Egawa N., Yahata N., Okita K., Takahashi K., Asaka I., Aoi T., Watanabe A., Watanabe K., Kadoya C., Nakano R., Watanabe D., Maruyama K., Horii O., Hibino S., Choshi T., Nakahata T., Hioki H., Kaneko T., Naitoh M., Yoshikawa K., Yamawaki S., Suzuki S., Hata R., Ueno S., Seki T., Kobayashi K., Toda T., Murakami K., Irie K., Klein W.K., Mori H., Asada T., Takahashi R., Iwata N., Yamana S., Inoue H.:	Modeling Alzheimer's disease using iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness.	Cell Stem Cell		in press.	2013
Saida S., Watanabe K., Sato-Otsubo A., Terui K., Yoshida K., Okuno Y., Toki T., Wang RN., Shiraishi Y., Miyano S., Kato I., Morishima T., Fujino H., Umeda K., Hiramatsu H., Adachi S., Ito E., Ogawa S., Ito M., Nakahata T., Heike T.	Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome.	Blood		in press	2013
中畑龍俊	白血病治療の進歩と今後の展望.	日本小児血液・がん学会雑誌	第49巻 1・2号	11-15	2012
斎藤潤、中畑龍俊	疾患特異的iPS細胞	再生医療	12	19-29	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hasegawa, K., Yasuda, S., Teo, J.-L., Nguyen, C., McMillan, M., Hsieh, C.-L., Suemori, H., Nakatsuji, N., Yamamoto, M., Miyabayashi, T., Lutzko, C., Pera, M. F. and Kahn, M.	Wnt signaling orchestration with a small molecule DYRK inhibitor provides long-term xeno-free human pluripotent cell expansion.	Stem Cells Translational Medicine	1	18-28	2012
Wada, T., Goparaju, S. K., Tooi, N., Inoue, H., Takahashi, R., Nakatsuji, N. and Aiba, K.	Amyotrophic lateral sclerosis model derived from human embryonic stem cells overexpressing mutant superoxide dismutase 1.	Stem Cells Translational Medicine	1	396-402	2012
Otsuji, T. G., Kurose, Y., Suemori, H., Tada, M. and Nakatsuji, N.	Dynamic Link between histone H3 acetylation and an increase in the functional characteristics of human ESC/iPSC-derived cardiomyocytes.	PLoS One	7(9)	e45010	2012
Minami, I., Yamada, K., Otsuji, T. G., Yamamoto, T., Shen, Y., Otsuka, S., Kadota, S., Morone, N., Barvina, M., Asai, Y., Tenkova-Heuser, T., Heuser, J. E., Uesugi, M., Aiba, K. and Nakatsuji, N.	A Small Molecule that Promotes Cardiac Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells under Defined, Cytokine- and Xeno-free Conditions.	Cell Reports	2(5)	1448-1460	2012
Tsuneyoshi, N., Kim Tan, E. K., Sadasivam, A., Poobalan, Y., Sumi, T., Nakatsuji, N., Suemori, H., and Dunn, N. R.	The SMAD2/3 corepressor SNON maintains pluripotency through selective repression of mesendodermal genes in human ES cells.	Genes Dev.	26	2471-2476	2012
Kadota, S., Minami, I., Morone, N., Heuser, J. E., Agladze, K. and Nakatsuji, N.	Development of a reentrant arrhythmia model in human pluripotent stem cell-derived cardiac cell sheets.	European Heart Journal	Published online	DOI: 10.1093/eurheartj/ehs418	2012
Miyazaki, T., Futaki, S., Suemori, H., Taniguchi, Y., Yamada, M., Kawasaki, M., Hayashi, M., Kumagai, H., Nakatsuji, N., Sekiguchi, K. and Kawase, E.	Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells.	Nature Communications	3	article number 1236	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohyama T, Nagata T, Tsuda K, Kobayashi N, Imai T, Okano H, Yamazaki T, Katahira M.	Structure of Musashi1 in a complex with target RNA: the role of aromatic stacking interactions.	Nucleic Acids Res.	40(7)	3218-3231	2012
Kelava I, Reillo I, Murayama AY, Kalinka AT, Stenzel D, Tomancak P, Matsuzaki F, Lebrand C, Sasaki E, Schwamborn JC, Okano H, Huttner WB, Borrell V.	Abundant occurrence of basal radial glia in the subventricular zone of embryonic neocortex of a Lissencephalic Primate, the Common Marmoset Callithrix jacchus.	Cereb Cortex.	22(2)	469-481	2012
Kuzumaki N, Suzuki A, Narita M, Hosoya T, Nagasawa A, Imai S, Yamamizu K, Morita H, Nagase H, Okada Y, Okano HJ, Okano H, Suzuki T, Narita M	Effects of κ -opioid receptor agonist on the growth of non-small-cell lung cancer (NSCLC) cells.	Br J Cancer	106 (6)	1148-1152	2012
Lee EK, Kim W, Tomiyama K, Martindale JL, Yang X, Subramanian SS, Carlson OD, Merrcken EM, Kulkarni RN, Akamatsu W, Okano H.	Perrone-Bizzozero NI, de Cabo R, Egan JM, Gorspe M. RNA-Binding Protein HuD Controls Insulin Translation.	Mol Cell.	45(6)	826-835	2012
Nakamura-Ishizu A, Kurihara T, Okuno Y, Ozawa Y, Kishi K, Goda N, Tsubota K, Okano H, Suda T, Ktubota Y.	The formation of an angiogenic astrocyte template is regulated by the neuropilin-1 in a HIF-1-dependent manner.	Dev. Biol.	363(1)	106-114	2012
Lin ZY, Imamura M, Sano C, Nakajima R, Suzuki T, Yamadera R, Takehara Y, Okano HJ, Sasaki E, Okano H.	Molecular signatures to define spermatogenic cells in a common marmoset (Callithrix jacchus).	Reproduction	143(5)	597-609	2012
Yamamoto-Hino M, Abe M, Shibano T, Setoguchi Y, Awano W, Ueda R, Okano H, Garoto S.	Cisterna-specific localization of glycosylation-related proteins to the Golgi apparatus.	Cell Struct Funct.	37(1)	55-63	2012
Shibata S, Umei M, Kawahara H, Yano M, Makino S, Okano H.	Characterization of the RNA-binding protein Musashi1 in zebrafish.	Brain Res.	1462	162-73	2012