

|         |   |
|---------|---|
| Title   | 東京歯科大学研究年報 : 平成17年度   |
| Journal | 東京歯科大学研究年報, (): -   |
| URL     | <a href="http://hdl.handle.net/10130/390">http://hdl.handle.net/10130/390</a> |
| Right   |   |

## 1. 口腔科学研究センター 1)分子再生研究室

### プロフィール

#### 1. 教室員と主研究テーマ

助教授 東 俊文 幹細胞移植を用いた再生医療の基礎的、臨床的検討 (A04-0325-1)

#### 2. 成果の概要

本施設は 組織再生機構の研究を生化学的、分子生物学的な手法を中心として行い、歯科、内科領域における再生医療への応用を目指し、2004年11月に発足した。組織の再生機構の中心と考えられる組織幹細胞に焦点を当て、組織の炎症と再生機構のかかわりを解明してきた。現在、主に、肝臓に密接した関係を持つ脾臓の組織幹細胞をDNA結合色素 Hoechst33342 により染色してFACSでソートしたサイドポピュレーション細胞 (side population cell : SP細胞) を対象にした研究を遂行している。肝臓が炎症を起こすと肝臓からの炎症性サイトカインが脾臓に作用し脾臓の幹細胞が増加することを明らかにした。

次年度にはこれらの成果を元に、炎症と組織幹細胞の関係およびその先につながる組織幹細胞の癌化についての検討を行う。

#### 3. 学外共同研究

| 担当者  | 研究課題    | 学外研究施設   |     |      |
|------|---------|----------|-----|------|
|      |         | 研究施設     | 所在地 | 責任者  |
| 東 俊文 | 肝臓の再生医療 | 慶大・医・内科  | 東京  | 日比紀文 |
| 東 俊文 | S P細胞   | 慶大・医・生理学 | 東京  | 岡野栄之 |

#### 4. 科学研究費補助金・各種補助金

| 研究代表者 | 研究課題                            | 研究費                    |
|-------|---------------------------------|------------------------|
| 東 俊文  | 脾臓 SP 細胞を用いた肝再生療法の臨床応用に向けた基礎的検討 | 学術研究高度化推進経費・共同研究経費     |
| 東 俊文  | 組織幹細胞を用いた肝不全治療法開発のための基礎的研究      | 文科省科研費・基盤研究(C) (180万円) |

#### 5. 教育講演等教育に関する業績、活動

教育ワークショップ等

| 氏名   | 年月日          | ワークショップ名                  | 役割  | 開催地 |
|------|--------------|---------------------------|-----|-----|
| 東 俊文 | 2005. 8. 6~7 | 第18回東京歯科大学カリキュラム研修ワークショップ | 参加者 | 千葉市 |

## 論 文

1. 東 俊文：脂肪肝の原因とフォローアップ，総合臨床 **54**(5), 1647～1649, 2005. 総説

## 解 説

1. 東 俊文：アルコール性肝障害，肝・胆・膵 **51**(2), 219～225, 2005.

## 学会抄録

1. 東 俊文：組織幹細胞の臨床応用—展望とその問題点—，歯科学報 **105**(5), 493, 2005.(第 280 回東京歯科大学学会総会，千葉市) 延世大学校歯科大学との共同シンポジウム

1. 口腔科学研究センター 2) 国際歯科医学情報支援研究室

**プロフィール**

1. 教室員と主研究テーマ

助教授 Jeremy Williams

2. 成果の概要

1) 大学院生、大学生、および教職員のための Ronbun Workshop Lectures を計画して6講演を行った。

目的：英語で論文を書くことの必要性の認識を高める；英語の論文の書き方のレベルを上げる。

Ronbun Workshop Lectures のための手引きを執筆。

3. 教育講演等教育に関する業績、活動

教育講演

| 講演者             | 年月日        | 演題(タイトル)  | 学会・研究会名                                    | 開催地 |
|-----------------|------------|---|--|-----|
| Jeremy Williams | 05. 5. 25  | Writing a Basic Research Paper  | 平成 17 年度大学院新入<br>生学外総合セミナー                 | 千葉市 |
| Jeremy Williams | 05. 10. 11 | Tackling and Introduction<br>(Workshop on Writing Research in English 1)  | Workshop on Writing<br>Research in English | 千葉市 |
| Jeremy Williams | 05. 10. 17 | Methods and Results<br>(Workshop on Writing Research in English 2)        | Workshop on Writing<br>Research in English | 千葉市 |
| Jeremy Williams | 05. 10. 24 | Writing a Discussion<br>(Workshop on Writing Research in English 3)       | Workshop on Writing<br>Research in English | 千葉市 |
| Jeremy Williams | 05. 10. 25 | Language-specific problems<br>(Workshop on Writing Research in English 4) | Workshop on Writing<br>Research in English | 千葉市 |

その他

| 役割                       | 年月日       | 演題(タイトル)  | 学会・研究会名   | 開催地 |
|--------------------------|-----------|---|---|-----|
| Jeremy Williams<br>(世話人) | 05. 11. 5 | Building a Career in Academic<br>Medicine and Dentistry | Laboratory of International<br>Dental Information<br>1 <sup>st</sup> Annual Guest Lecture | 千葉市 |

学外での活動

| 氏名              | 役割           | 題名  | 出版社等   |
|-----------------|--------------|---|--|
| Jeremy Williams | 論文校閲専門職員     | -   | 北海道大学  |
| Jeremy Williams | 日本医学英語教育学会委員 | Medical English Journal of<br>Medical English Education | Japan Society for Medical<br>English Education |

## 1. 口腔科学研究センター 3) 脳科学研究施設

### プロフィール

#### 1. 教室員と主研究テーマ

- |       |       |   |
|-------|-------|---|
| 客員教授  | 中村 嘉男 | 口腔・顎顔面機能の中枢制御に関する研究   |
| 客員助教授 | 加藤元一郎 | Mirror Neuron System の神経基盤 - 特に精神障害（歯科口腔外科関連精神疾患を含む）における異常に関する研究（HRC6A02） |
| 助 教 授 | 新谷 益朗 | 口腔痛覚抑制の情動的要因と脳内認知機構（HRC6A04）  |

#### 2. 成果の概要

##### 1) Mirror Neuron System の神経基盤 - 特に精神障害（歯科口腔外科関連精神疾患を含む）における異常に関する研究（HRC6A02）

未服薬・未治療の統合失調症群と健常群において、顎運動に関連する MNS の比較・検討を脳磁場解析によって行ったところ、健常群全例において分析時間-100ms から 600ms 内に両半球からそれぞれ 3 つの成分が同定され、それら潜時は開口開始点より 160ms (M1 成分)、250ms (M2 成分) および 340ms (M3 成分) であった。また、これらの成分は健常群において両半球ともほぼ同じ潜時で観察された。これら成分について ECD 解析を行い、それぞれの成分に対応して MT/V5 野 (MT/V5) (M1 成分)、頭頂葉下部 (IPC) (M2 成分) および顎運動に対応した運動前野 (M1mx) (M3 成分) の電流源が両大脳半球にそれぞれ推定され、健常群ではこれら両半球で計 6 つの ECD 推定が、信号に対するもっとも適切な解を与えた。

一方、統合失調症群では健常群に比して右半球で応答が弱い傾向を認め、特に波形・RMS を用いた解析では右 M2 成分、右 M3 成分が分離されなかった。対応する ECD 解析では、健常群で右頭頂葉下部、および運動前野に推定された ECD が、同群では認められなかった。

平成 17 年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショッププログラムおよび抄録集, 48-49, 2006

##### 2) 口腔痛覚抑制の情動的要因と脳内認知機構（HRC6A04）

MSIT (multi-source interference task) 課題と CO<sub>2</sub> レーザー痛覚刺激を同期させて施行し、痛覚誘発皮質反応が他の事象への注意の転換によって受ける影響を、MEG によって採取したデータから検討した。

CO<sub>2</sub> レーザー痛覚刺激による反応のピークを潜時 180ms-220ms および 640-800ms に認めた。これらはそれぞれ A- $\delta$  線維および C 線維による刺激伝達の皮質反応潜時に関する他の報告とほぼ一致する。

痛覚刺激と MSIT 課題の同時施行においては、後期反応成分が記録された被験者では MSIT 課題の施行時には反応の振幅の減少を認め、とくに後期成分において顕著な傾向を示した。また distraction を起こさない対照課題と MSIT 課題の比較では、すべての被験者に MSIT 課題における反応時間の延長を認めた。

平成 17 年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショッププログラムおよび抄録集, 52-53, 2006

3. 科研費補助金・各種補助金

| 研究代表者 | 研究課題   | 研究費                               |
|-------|--|-----------------------------------|
| 加藤元一郎 | Mirror Neuron System の神経基盤 - 特に精神障害 (歯科口腔外科関連精神疾患を含む) における異常に関する研究 | 学術研究高度化推進経費 ハイテク・リサーチ・センター経費 (第6) |
| 新谷 益朗 | 口腔痛覚抑制の情動的要因と脳内認知機構  | 学術研究高度化推進経費 ハイテク・リサーチ・センター経費 (第6) |
| 新谷 益朗 | 口腔疼痛抑制の情動的要因と脳内認知機構の解明- 「パスカルの歯痛」の神経基盤-                            | 文科省科研費・萌芽研究                       |

4. 教育講演等教育に関する業績, 活動

教育講演

| 講演者   | 年月日          | 演 題       | 学会・研究会名                  | 開催地 |
|-------|--------------|-----------|--------------------------|-----|
| 新谷 益朗 | 2005. 7. 25  | 科学計量の面白さ1 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科大学院特別セミナー | 新潟市 |
| 新谷 益朗 | 2005. 12. 20 | 科学計量の面白さ2 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科大学院特別セミナー | 新潟市 |

## 論 文

1. Kato,Y.<sup>(1)</sup>, Muramatsu,T.<sup>(1)</sup>, Kato,M.<sup>(1)</sup>, Shibukawa,Y.<sup>(2)</sup>, Shintani,M., Yoshino,F.<sup>(3)</sup> : Cortical reorganization and somatic delusional psychosis: a magnetoencephalographic study, *Psychiatry Res* **146**(1), 91~95, 2006. 原著 HRC3A12, HRC6A02 (1)慶大・医・精神神経,(2)生理,(3)市病・精神・神経科

## 学会抄録

1. Kubo,K.<sup>(1)</sup>, Bessho,H.<sup>(2)</sup>, Shibukawa,Y.<sup>(3)</sup>, Shintani,M., Suzuki,T.<sup>(3)</sup>, Ichinohe,T.<sup>(1)</sup>, Kaneko,Y.<sup>(1)</sup> : Neural activities in primary somatosensory cortex following tooth pulp electrical stimulation:-Non-painful sensation carried by human intradental A-bata fibers-, *Dentin/Pulp Complex Meeting 2005* , 2005.(Dentin/Pulp Complex Meeting 2005 , Dusseldorf, Germany) 脳科学研 (1)歯麻,(2)口外,(3)生理
2. 加藤 隆<sup>(1)</sup>, 村松太郎<sup>(1)</sup>, 加藤元一郎<sup>(1)</sup>, 新谷益朗, 鹿島晴雄<sup>(2)</sup> : 発語の神経基盤—MEGを用いた発語想起関連脳磁場応答, 第5回精神疾患と認知機能研究会プログラム及び抄録集, 10, 2005.(第5回精神疾患と認知機能研究会, 東京) HRC3A12, HRC6A02 脳科学研 (1)慶大・医・精神神経,(2)慶大・医・精神神経
3. Bessho,H.<sup>(1)</sup>, Kubo,K.<sup>(2)</sup>, Shintani,M., Takeda,E.<sup>(1)</sup>, Yajima,Y.<sup>(3)</sup>, Tazaki,M.<sup>(4)</sup>, Suzuki,T.<sup>(4)</sup>, Shibukawa,Y.<sup>(4)</sup>, Shibahara,T.<sup>(1)</sup> : Topographic localization of the palate area in human somatosensory cortex :Topographic localization of the palate area in human somatosensory cortex, 2005.(第53回国際歯科研究学会日本部会(JADR)総会・学術大会, Okayama, Japan) 脳科学研 (1)口外,(2)歯麻,(3)口病・口腔インプラント,(4)生理
4. 井上 孝<sup>(1)</sup>, 松坂賢一<sup>(1)</sup>, 下野正基<sup>(2)</sup>, 吉成正雄<sup>(3)</sup>, 田崎雅和<sup>(4)</sup>, 山田 了<sup>(5)</sup>, 久保周平<sup>(6)</sup>, 関根秀志<sup>(7)</sup>, 茂木悦子<sup>(8)</sup>, 矢島安朝<sup>(9)</sup>, 新谷益朗, 石崎 憲<sup>(10)</sup> : 唾液検査とオーダーメイド治療, 平成17年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショッププログラムおよび抄録集, 33, 2006.(平成17年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ, 千葉市) (1)臨検査,(2)病理,(3)理工,(4)生理,(5)保存II,(6)小児歯,(7)口健臨・口腔インプラント科,(8)矯正,(9)口外,(10)補綴I
5. 一戸達也<sup>(1)</sup>, 久保浩太郎<sup>(1)</sup>, 佐野 司<sup>(2)</sup>, 新谷益朗, 澁川義幸<sup>(3)</sup>, 加藤元一郎<sup>(4)</sup>, 金子 譲<sup>(1)</sup> : 口腔の痛覚誘発脳磁場に関する総合的研究: 歯髄神経における電気刺激誘発時の脳磁場応答の観察—歯髄神経内にAβ線維が存在するか?MEG計測の観点からの検討—, 平成17年度東京歯科大学口腔外科研究センターワークショッププログラムおよび抄録集, 46~47, 2006.(平成17年度東京歯科大学口腔外科研究センターワークショップ, 千葉市) 脳科学研 (1)歯麻,(2)歯放,(3)生理,(4)慶大・医・精神神経科
6. 加藤元一郎<sup>(1)</sup>, 加藤 隆<sup>(1)</sup>, 澁川義幸<sup>(2)</sup>, 新谷益朗 : Mirror Neuron Systemの神経基盤—特に精神障害(歯科口腔外科関連精神疾患を含む)における異常に関する研究—統合失調症群におけるの神経基盤, 平成17年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ抄録集, 48~49, 2006.(平成17年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ, 千葉市) A02-0090-1 脳科学研 (1)慶大・医・精神神経,(2)生理
7. 澁川義幸<sup>(1)</sup>, 加藤元一郎<sup>(2)</sup>, 新谷益朗, 加藤 隆<sup>(2)</sup> : 口腔領域体性感覚とMirror Neuron Systemの統合異常, 平成17年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ抄録集, 50~51, 2006.(平成17年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ, 千葉市) A02-0090-1 脳科学研 (1)生理,(2)慶大・医・精神神経

8. 新谷益朗, 加藤元一郎<sup>(1)</sup>, 加藤 隆<sup>(1)</sup>, 久保浩太郎<sup>(2)</sup>, 一戸達也<sup>(2)</sup> : 口腔痛覚抑制の情動的要因と脳内認知機構, 平成 17 年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ抄録集, 52~53, 2006.(平成 17 年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ, 千葉市) HRC6A04 脳科学研 (1)慶大・医・精神神経,(2)歯麻
  
9. 大櫛哲史<sup>(1)</sup>, 中島庸也<sup>(1)</sup>, 松脇由典<sup>(2)</sup>, 飯村慈郎<sup>(2)</sup>, 新谷益朗, 外池光雄<sup>(3)</sup>, 三分一史和<sup>(3)</sup> : ヒト聴覚誘発MEGおよび嗅覚誘発MEGの検討, 平成 17 年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ抄録集, 54~55, 2006.(平成 17 年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ, 千葉市) HRC6A05 脳科学研 (1)市病・耳鼻科,(2)慈恵医大・耳鼻咽喉,(3)千葉大・工・メディカルシステム工学



## 1. 口腔科学研究センター 4) アイソトープ研究施設

### プロフィール

#### 1. 教室員と主研究テーマ

助教授 三浦 直 歯周病原性因子の分子生物学的解析 (A01-1310-1)

助手 平山 明彦 歯科医学における放射性同位元素の利用について  
タウリン負荷による脳組織の発達と学習障害

#### 2. 成果の概要

##### 1) 歯周病原性因子の分子生物学的解析 (A01-1310-1)

今回は、パーチェット病患者の歯周部位及び混合唾液から単離した口腔内細菌を材料として、ヒートショックタンパクとスーパー抗原の検出を行った。多数の嫌気性細菌が培養されたが、その主なものはPrevotella、Fusobacterium、Capnocytophaga といった歯周病原性細菌で、歯肉縁下プラークより単離された。唾液から最も多く検出されたのは、*Streptococcus mitis*であった。培養された細菌の破碎上清を、ポリクローナル抗体 (anti-E. coli DnaK) 及びモノクローナル抗体 (anti-H. pylori Gro-EL) を用いてウェスタンブロッティング法によりヒートショックタンパク (HSP) の検出を試みたところ、供試菌株の79.4%がanti-E. coli DnaKと反応し、26.5%がanti-H. pylori Gro-ELと反応した。それに対して、ヒト白血球に対するスーパー抗原活性を測定したところ、供試したグラム陰性菌すべてにおいて活性が見られなかった。すなわち患者の口腔内嫌気性細菌は、パーチェット病と関係のあるヒートショックタンパク質を産生していることが示唆された。

##### 2) 歯科医学における放射性同位元素の利用について

細胞数の測定、細胞増殖能の解析には<sup>3</sup>H-Thymidineを用いる方法が用いられてきたが、アイソトープを使う煩雑さから、アイソトープを使用しないで測定する方法が開発されている。その代表的なものはBrdU法である。ところがアイソトープを用いた場合とBrdU法では解析結果が一致しないことがあることが、骨芽細胞、繊維芽細胞、筋細胞を用いた検索で明らかになった。特に基質を作る細胞、多核細胞では顕微鏡ではBrdU法で算出した細胞数は顕微鏡で直接カウントした値よりも低くカウントされる傾向にあった。

さらに、ラットのリンパ球について解析を行った。その結果リンパ球ではアイソトープ法とBrdU法と直接法の値がほぼ一致した。浮遊細胞の細胞数測定にはアイソトープ法とBrdU法のどちらを用いても正確な値が得られることが明かとなった。

今年度は蛍光による細胞数の測定法との比較検討を試みた。その結果については検体数を増やし統計的処理を行っている。

##### 3) Taurine 負荷による脳組織の発達と学習障害

周産期のラットに母胎を介して L- taurine を過剰投与し、そのアミノ酸代謝について<sup>35</sup>S-Methionineを用いて検索した。その結果 Taurine 負荷は Taurine からMethionineの代謝を促進した。さらに海馬および大脳皮質における神経細胞の neurogenesis を促進することが示唆された。

必須アミノ酸研究 **173** 60~64, 2005.

### 3. 学外共同研究

| 担当者   | 研究課題                 | 学外研究施設     |     |       |
|-------|----------------------|------------|-----|-------|
|       |                      | 研究施設       | 所在地 | 責任者   |
| 平山 明彦 | タウリン負荷による脳組織の発達と学習障害 | 額田医学生物学研究所 | 千葉市 | 平野 修助 |

## 論文

1. 平野修助<sup>(1)</sup>, 細江伸央<sup>(2)</sup>, 二宮るみ子<sup>(2)</sup>, 山本 哲<sup>(3)</sup>, 平山明彦, 諸田 隆<sup>(4)</sup>, 浅野貴之<sup>(4)</sup>, 古部 勝<sup>(2)</sup>: 周産期におけるタウリン負荷と脳発達について, 必須アミノ酸研究(173), 60~64, 2005. 原著 A97-0090-1 実動施設 (1)額田医学生物学研究所,(2)東邦大・佐倉病院,(3)生理,(4)ツムラ医薬評価研究所
2. 青木 博<sup>(1)</sup>, 細江伸央<sup>(1)</sup>, 古部 勝<sup>(1)</sup>, 山本 哲<sup>(2)</sup>, 平山明彦, 諸田 隆<sup>(3)</sup>, 浅野貴之<sup>(3)</sup>, 平野修助<sup>(4)</sup>: 周産期におけるタウリン負荷の発育に及ぼす影響—13C-タウリンによる脳組織への移行—, 13C医学 **15**, 14~15, 2005. 原著 RI研 (1)東邦大・佐倉病院,(2)生理,(3)ツムラ医薬評価研究所,(4)額田医学生物学研究所
3. 平山明彦: 中性子ラジオグラフィ—, 理科教室 **48**(9), 54~62, 2005. 総説 RI研
4. 平野修助<sup>(1)</sup>, 山本 哲<sup>(2)</sup>, 平山明彦, 野村正彦<sup>(3)</sup>, 菅 理江<sup>(3)</sup>, 本田加奈子<sup>(3)</sup>, 細江伸央<sup>(4)</sup>, 古部 勝<sup>(4)</sup>, 諸田 隆<sup>(5)</sup>, 浅野貴之<sup>(5)</sup>, 油田正樹<sup>(6)</sup>: タウリン負荷による脳組織の発達と学習行動について, 必須アミノ酸研究(175), 69~74, 2006. 原著 A-97-0090-1 実動施設 (1)額田医学生物学研究所,(2)生理,(3)埼玉医大・生理,(4)東邦大・佐倉病院,(5)ツムラ医薬評価研究所,(6)武蔵野大・薬

## 単行図書

1. 平山明彦, 左巻健男<sup>(1)</sup>, 九里徳康<sup>(2)</sup>: 共著 :地球環境の教科書 10 講, 東京書籍, 東京, 2005. (1)同志社女子大学,(2)中央大学

## その他

1. 平山明彦: 特定外来生物による被害防止に関する法律, 理科教室 **48**(7), 79, 2005.
2. 平山明彦: 深海の生産者は, 理科教室 **48**(9), 80, 2005.
3. 平山明彦: 南極オキアミと地球温暖化, 理科教室 **48**(6), 51, 2006.

## 学会抄録

1. 吉成正雄<sup>(1)</sup>, 井上 孝<sup>(2)</sup>, 松坂賢一<sup>(2)</sup>, 阿部伸一<sup>(3)</sup>, 見明康雄<sup>(4)</sup>, 柴原孝彦<sup>(5)</sup>, 加藤哲男<sup>(6)</sup>, 平山明彦: 唾液タンパク質の吸着特性を制御した生体新素材の開発, 平成 17 年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショッププログラムおよび抄録集, 36~38, 2006.(平成 17 年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ, 千葉市) HRC5A10 細形研, 細生研, 分析生研, 生素研 (1)理工,(2)臨検査,(3)解剖,(4)超微構造,(5)口外,(6)微生物

## 2. 市川総合病院 角膜センター

### プロフィール

#### 1. 教室員と主研究テーマ

|          |              |   |
|----------|--------------|---|
| 講師       | 篠崎 尚史        | 慢性腎障害の重症化防止を目的とした幹細胞移植による残存腎機能再構築<br>移植医療の社会的基盤整備に関する研究<br>再生医療に用いる安全な細胞・培養技術の確立とその評価法<br>(染色体異常、DNA 損傷単一細胞除去による安全性確保技術)<br>移植医療に関する国際比較分析に関する研究<br>渡航移植の実施把握及びリスクの解析について |
| 客員教授     | May Griffith | 再生角膜の作成および移植に関する研究  |
| 客員講師     | 安井 正人        | 涙液・唾液分泌制御におけるアクアポリンの役割の解明<br>加齢に伴うドライアイ、口腔内乾燥症病態生理の理解   |
|          | 菅谷 健         | 慢性腎障害の重症化防止を目的とした幹細胞移植による残存腎機能再構築   |
|          | 吉田 悟         | 角膜上皮幹細胞のニッチに関する研究   |
|          | 加藤 靖浩        | スライドリングゲルを使用したソフトコンタクトレンズの生体内安全性・生体<br>適合性体内接触型試験研究<br>角膜センターにおけるステムセルを基盤とした再生医療に係わる整備事業  |
| コーディネーター | 浅水 健志        | 移植医療の社会的基盤整備に関する研究  |

#### 2. 成果の概要

##### 1) 慢性腎障害の重症化防止を目的とした幹細胞移植による残存腎機能再構築

幹細胞移植により残存腎機能を再構築し、腎障害の重症化防止を目指す実用化研究である。本研究班では移植細胞の分担別に①骨髄末梢血幹細胞チームと②組織特異的幹細胞チームとが、③それら細胞の単離培養法と細胞移植法について標準化検討を行うセルプロセッシングチームと連携を図って研究を進めている。

②組織特異的幹細胞チームはラット腎幹細胞を急性腎不全モデルに移植、腎組織への広範囲の生着を確認し報告した (FASEB J, 2005)。また、マウス腎幹細胞について致死性の Cisplatin 腎症に対し、細胞移植による 50%以上の生存率向上を達成した。さらに、ヒト腎疾患患者尿中から腎幹/前駆細胞を単離培養し、異種移植により腎組織への生着を確認した。

##### 2) 移植医療の社会的基盤整備に関する研究

日本では、①脳死を死の妥当な判断基準と考えるものが少なく、自分の死後、あるいは家族の死後臓器提供を希望するものが少ないなど、脳死と臓器提供について消極的、否定的であること、②一般人における臓器提供希望者の割合を実際よりも過小評価する、また移植待機者数を実際よりも過小評価するなど、臓器移植の社会的ニーズと効果を過小評価する傾向にあること、③臓器提供が家族の悲嘆を和らげることについて懐疑的であるものが多いこと、④グリーフケアについて不十分な教育・限られた経験しか有していないために、潜在的ドナー家族とのコミュニケーションをストレスと感じるものが多いこと、が示唆された。

これらの問題に対しては、医療スタッフに対する脳死・臓器提供についての教育研修による正確な情報の提供、日本のデータを用いての臓器提供が家族の悲嘆を軽減することの検証、グリーフケアについての体系的なプログラムの開発、を実施することが優先度の高い緊急の課題であると考えられた。

移植 **39**(2), 145~162, 2004.

日本臨床 **63**(11), 1873~1877, 2005.

### 3) 再生角膜の作成および移植に関する研究

生体適合性の高い人工角膜を実現化するために、コラーゲンなどの天然素材をベースとしたポリマーの作成に成功した。しかし、ポリマー上での角膜上皮細胞の分化が、生体での角膜上皮細胞と同様のプロファイルにならなかったため、本研究では人工ポリマーに生体材料である羊膜を架橋した材料の製造を試みた。その結果、人工ポリマーと生体材料のサンドイッチ構造の角膜実質に相当する材料の作成に成功した。

Invest Ophthalmol Vis Sci **46**(5), 1653~1658, 2005.

Br J Ophthalmol **89**(2), 134~137, 2005.

### 4) 涙液・唾液分泌制御におけるアクアポリンの役割の解明

水分子を選択的に通過させる膜チャネル蛋白、アクアポリン (AQP) の発見により、体内水分調節、分泌・吸収に対する我々の理解は急速に深まりつつある。涙腺、唾液腺では、AQP、AQP 3、AQP 5 が局在している。中でも、AQP 5 の唾液分泌における重要性は、動物モデルにおいても確立されている。また、シェーグレン症候群の病態と AQP 5 の分布異常との関連も示唆されている。我々は、AQP 5 の活性制御機序の解明、それに関わる分子の同定を試みている。涙腺・唾液分泌は、自律神経系の制御を受けているが、自律神経系の制御が、最終的にどのような細胞内情報伝達を経て AQP5 の活性を制御しているか、その機序も検討していきたい。更に、脳磁計、MR I を用いた高次脳機能の解析と組み合わせることにより、感情・記憶と涙液・唾液分泌制御との関連も徐々に明らかにしていく。また、唾液をサンプルとした、診断キットの開発も試みたい。

### 5) スライドリングゲルを使用したソフトコンタクトレンズの生体内安全性・生体適合性体内接触型試験研究

各種スライドリングゲルの生体への影響を検討するため、ガイドラインに準じて直径 6mm の試験試料を背部、腹部の皮下組織に埋没させ、4 週目に埋没させた試験試料とそれを覆う皮下組織を採取し、光学顕微鏡を用いて組織学的に解析した。

その結果、試験試料と組織との境界面において、スライドリングゲルの方向にリンパ球や好酸球など炎症性マーカーの浸潤がみられた。さらに、炎症性マーカーの浸潤の度合いが、試験試料の種類によって異なる傾向を示した。すなわち、架橋剤に CDI/DMSO を使用した試験試料が、炎症性マーカーの浸潤、反応ともに高く、つぎに DVS/NaOH 水、さらに BDGE/NaOH 水を使用した試料の順番で炎症性マーカーの浸潤、反応ともに低下した。これら試験試料の構成成分と炎症反応の度合いには高い相関性がみられた。また、長期試験では、炎症性マーカーの浸潤が少ない BDGE/NaOH 水を架橋剤として利用したスライドリングゲル (水ゲル、PEG ゲル) を用いたが、生体内における炎症反応は、認められなかった。

さらに、試験試料と生体組織との接合性を確認するために、透過型電子顕微鏡を用いて境界面を解析した。その結果、接合を示すヘミデスモソームなどの形成はみられないが、マクロファージの浸潤によるゲルの浸食が認められた。この現象は、光学顕微鏡の所見により炎症反応の比較的少ない DVS/NaOH 水を架橋剤に使用した試験組織においておこっていた。さらに、マクロファージによる浸食作用と思われる老廃物の堆積化が、試験試料埋没後 2 週目と比較して 5 週目において進んでいた。これらのことから、スライドリングゲルの生体適合性について長期的な研究を継続する必要があると思われる。また、長期的なスライドリングゲル自身の生体内での安定性を検証する必要があると思われる。

#### 6) 角膜センターにおけるステムセルを基盤とした再生医療に係わる整備事業

米国のアイバンクから提供を受ける、ヒト角膜輪部より細胞を採種し、SP分画細胞を測定後、腎細胞の増殖で用いられた条件での、増殖試験を行い、角膜用の条件検討を行う。腎細胞では、トポロジカルゲル、及び架橋羊膜材料に関しては、動物への移植実験を開始し、初年度は角膜移植として白色家兎の角膜や眼内留置を行い、安全性、安定性を検証する。

ステムセル関連では、腎細胞の前駆細胞採種時に利用した、脂肪酸結合蛋白 (FABP) の上皮系分子の抗体を開発し、本研究での前駆細胞探索に応用すると同時に、これらの細胞のプロファイリング技術として、アクアポリンの発現を利用した解析方法による未分化細胞である事の検証を行った。

#### 7) 渡航移植の実施把握及びリスクの解析について

学会員を対象とした渡航移植の実態調査が行われ、ある程度の実情把握に向けた基礎データが集積された。また、国際会議などで公表された海外のデータとの比較が行われた。しかし、根本的に日本からの渡航移植が行われる原因には、1) 小児移植を中心とした、国内法の整備不備による、移植の可能性の欠如、2) 慢性的なドナー不足による、待機時間の延長、もしくは生存権の排除、3) 海外における特定の国での臓器移植の急増などが上げられる。渡航移植を受けた患者に対する我が国の医療体制も不備で、国家、或いは医療機関同士の契約ベースによる渡航移植などの健全なネットワーク化を行うか、或いは、禁止すると同時に国内での患者の生存権が担保できるような方策を早急に立ち上げるなどの具体的対応を行う事が、国際倫理上からも求められている。

渡航移植を受けた患者において、国際倫理、医療倫理上、非難されるべきではなく、海外にて移植を受けざるを得ない、患者のためのルール作り、術後の的確なフォローの方法、医学的バリテーションの構築と医療技術への還元方法等が問題であり、今回の調査で明らかとなった、心臓などの国際シェアリングが適切に行われている例と、一部、移植情報が不明確な状況が共存している中で、全体の適正化に向けた、国際情報の共有が必要である事が明確となった。

また、アジアのリーダーとしての立場から、特に小国の多いアジア地域に置ける医療や患者生存権の平均化や、各国内整備に関する法的、医学的問題に対する貢献も期待され、この様な貢献から、我が国の水準も自動的に上昇すると同時に、新たな移植医療の倫理観の構築による、ネットワーク化が図れるものと提言する。WHO においては、渡航移植を臓器ツーリズム (Organ Tourism) と位置付け、臓器売買 (Organ Trafficking) と区別している。しかし、ある国では、生体での腎臓提供にたいして、国家が金銭的な Compensation を行っているケースもあり、この区分にも今後、国際倫理上の妥当性が示される事になるであろう。それらのディスカッションにおいても、現代の新たな医療社会学的課題として、適切な臓器ツーリズムの国際的ルール作りに、我が国も積極的に貢献して行くべきと考える。

#### 8) 再生医療に用いる安全な細胞・培養技術の確立とその評価法]

(染色体異常、DNA 損傷単一細胞除去による安全性確保技術)

単一細胞の染色体 DNA 損傷、とくに 2 重鎖切断による DNA 断片化を高精度に観察するため、single cell pulse gel field electrophoresis (SCPFGE) を開発した。本法は位相を 90 度ずらした 2 組の電極を用い、直交電場を印加することにより長鎖 DNA を分離する。ヒト精子は極めて多様な DNA 断片化パターンを示した。

SCPFGE 電気泳動像を指標として、DNA 断片化精子を分画、除去した。Percoll 沈降速度差遠心分離法。オプチデンツ沈降平衡法により精子を分画し、最終的に swim up 法により運動精子を分離すると、DNA 損傷比率は 1%以下に低下した。

Single strand break (SSB)の観察には、アルカリ処理を行ってDNA 2重鎖を開裂させ、その後電気泳動をする方法(コメント電気泳動法)が用いられてきたが、本条件では人工的にDNA断片化が発生し、本法では精子SSBの観察はできないことが示された。本研究では、SSBの定量的観察を目的としてヨーイングモーション電気泳動法を開発し、現在検出条件を詳細に検討している。

### 3. 科研費補助金・各種補助金

| 研究代表者 | 研究課題  | 研究費             |
|-------|---|-----------------|
| 篠崎 尚史 | スライドリングゲルを使用したソフトコンタクトレンズの生体内安全性・生体適合性体内接触型試験研究 | 経済産業省 NEDO 委託研究 |

### 4. 研究活動の特記すべき事項

#### 研究発表等

| 発表者   | 年月日            | 演題  | 学会名  | 開催地                        |
|-------|----------------|---|--|----------------------------|
| 篠崎 尚史 | 2005. 4. 13~15 | Cultural and Political Barriers to Corneal Donation Worldwide | World Cornea Congress                                      | Washington, D. C., U. S. A |
| 篠崎 尚史 | 2005. 10. 14   | Economical aspects of organ donation and transplantation      | World Day for Organ Donation and Transplantation           | Geneva, Switzerland        |
| 篠崎 尚史 | 2005. 11. 5    | Corneal Transplantation and Human Tissue                      | Circulation of Human Body part: Local, National and Beyond | 東京                         |

### 5. 教育講演等教育に関する業績、活動

#### 教育講演

| 講演者   | 年月日          | 演 題                      | 学会・研究会名                  | 開催地 |
|-------|--------------|--------------------------|--------------------------|-----|
| 篠崎 尚史 | 2005. 4. 9   | 日本のアイバンクの実際と移植医療の現場      | (財)兵庫アイバンク 10周年記念式典      | 神戸市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 5. 12  | 角膜センター紹介                 | フィリピンマリキナ市見学会            | 市川市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 6. 10  | ドクター・ポスドクのためのバイオ業界就職セミナー | アールアンドディーサポート(株)         | 東京  |
| 篠崎 尚史 | 2005. 6. 25  | 眼科における移植医療               | 杏林大学保健学部学生研修会            | 市川市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 8. 24  | 角膜センター概要                 | 延生大学校見学会                 | 市川市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 9. 22  | 角膜センター報告                 | 東京麻布ライオンズクラブ             | 東京  |
| 篠崎 尚史 | 2005. 10. 7  | 移植医療を推進していくために           | 第17回福岡県院内移植コーディネーター連絡協議会 | 福岡市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 11. 18 | 提供数を増やすには                | 第3回富山県院内移植コーディネーター連絡会    | 富山市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 11. 25 | 移植医療と再生医療の現状と課題          | 北斗病院院内セミナー. 北斗病院         | 帯広市 |

| 講演者   | 年月日            | 演 題  | 学会・研究会名  | 開催地 |
|-------|----------------|--|--|-----|
| 篠崎 尚史 | 2005. 12. 10   | 世界から見た日本の移植医療  | 平成17年度第2回熊本県院内移植<br>コーディネーター研修会                            | 熊本市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 12. 17   | 組織移植概論   | 平成17年度第1回 JOTCo. 都道府<br>県 Co. 組織移植 Co. アイバンク<br>Co. 合同セミナー | 市川市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 12. 17   | 日本でのDAP (Donor Action<br>Program) の現状平成15年からの<br>12都道府県の現状・実績・特徴 | 平成17年度第1回 JOTCo. 都道府<br>県Co. 組織移植Co. アイバンク Co.<br>合同セミナー   | 市川市 |
| 篠崎 尚史 | 2005. 12. 18   | DAP をインストールするために   | 平成17年度第1回 JOTCo. 都道府<br>県Co. 組織移植Co. アイバンク Co.<br>合同セミナー   | 市川市 |
| 浅水 健志 | 2005. 4. 4     | 移植医療について、新人研修オ<br>リエンテーション                                       | セコメディック病院  | 船橋市 |
| 浅水 健志 | 2005. 4. 24    | アイバンクー今後の展望  | 第51回ライオンズクラブ国際協<br>会330-C地区年次大会                            | 松戸市 |
| 浅水 健志 | 2005. 6. 4     | アイバンクコーディネーター<br>の挑戦   | 東京医科歯科大学お茶の水会同窓<br>会記念講演会                                  | 東京  |
| 浅水 健志 | 2005. 6. 11~12 | 献眼登録キャンペーン   | 東京シティロードレース2005  | 東京  |
| 浅水 健志 | 2005. 6. 25    | アイバンクコーディネーター<br>について  | 杏林大学保健学部学生研修会  | 市川市 |
| 浅水 健志 | 2005. 7. 29    | 病院開発ケーススタディ  | 第12回アイバンクワークショップ<br>セミナー                                   | 東京  |
| 浅水 健志 | 2005. 10. 23   | ドナーカードキャンペーン   | 第26回健康市川市民の集い  | 市川市 |
| 浅水 健志 | 2005. 12. 17   | 組織移植各論～インフォーム<br>ドコンセントを見据えて～皮<br>膚・心臓弁・血管・脾臓・骨・<br>角膜について       | 平成17年度第1回 JOTCo. 都道府<br>県Co. 組織移植Co. アイバンク Co.<br>合同セミナー   | 市川市 |



## 論文

1. Shinozaki,N. : Transplantation of corneal endothelium with Descemet's membrane using a hydroxyethyl methacrylate polymer as a carrier, Br J Ophthalmol **89**, 134~137, 2005. 原著
2. Shinozaki,N. : Serum-free spheroid culture of mouse corneal keratocytes, Invest Ophthalmol Vis Sci **46**, 1653~1658, 2005. 原著

## 単行図書

1. 篠崎尚史(a): 著分担 : 栄養士・介護福祉士のための解剖生理学 (a)XI. 感覚・視覚 225~233 頁, メディカルレビュー社, 大阪, 2005.
2. 篠崎尚史(a): 著分担 : 臓器移植の増加へのプロセス : 臓器提供を増やすには (a)臓器移植の増加へのプロセス - アイバンク関係の立場から - 55~63 頁, 日本医学館, 東京, 2006.

## その他

1. 篠崎尚史 : 欧州における臓器提供の現況と推進への取組み - 日本の臓器提供数増加に向けて -, 移植 **39**(2), 145~162, 2004. 2004 年度分
2. 篠崎尚史 : ドナーアクションプログラム, 日臨 **63**(11), 1873~1877, 2005.

## 学会抄録

1. 篠崎尚史, 浅水健志 : 臓器提供意思確認のための Routine Referral System, 移植 **40**(総会臨時号), 238, 2005.(第 41 回日本移植学会, 新潟市)
2. 五十嵐崇恭<sup>(1)</sup>, 外木守雄<sup>(1)</sup>, 坪田一男<sup>(2)</sup>, 篠崎尚史, 島崎 潤<sup>(2)</sup>, 山根源之<sup>(1)</sup> : ウサギ口腔粘膜上皮幹細胞の濃縮および性質の解析, 歯科学報 **105**(5), 505, 2005.(第 280 回東京歯科大学学会総会, 千葉市) 実動施設 (1)市病・オーラルメディスン,(2)市病・眼科
3. 篠崎尚史 : 病院開発における最終目標, 日本組織移植学会雑誌 **4**(1), 19~59, 2005.(第 4 回日本組織移植学会, 大阪市)
4. 篠崎尚史 : グリーフケアとなり得る臓器提供の行為 - ドナー家族の声から -, 日本臨床死生学会・自殺予防学会プログラム&抄録集, 33, 2005.(第 11 回日本臨床死生学会・第 30 回自殺予防学会, 東京)
5. 篠崎尚史 : アイバンクの発展を目指して - アメリカアイバンクの現状と課題 -, 日本臨床眼科学会プログラム&抄録集, 143, 2005.(第 59 回日本臨床眼科学会, 札幌市)