

# 第10回 多血小板血漿（PRP）療法研究会

## 第8回 DDS 再生医療研究会

### プログラム・抄録集

日 時 : 平成30年11月18日(日) 9時00分～17時30分

会 場 : ホテルマイステイズ新大阪コンファレンスセンター  
(〒532-0011 大阪市淀川区西中島 6-2-19)

第10回 PRP 療法研究会

会 長 楠本 健司

第8回 DDS 再生医療研究会

会 長 森本 尚樹

関西医科大学 形成外科学講座

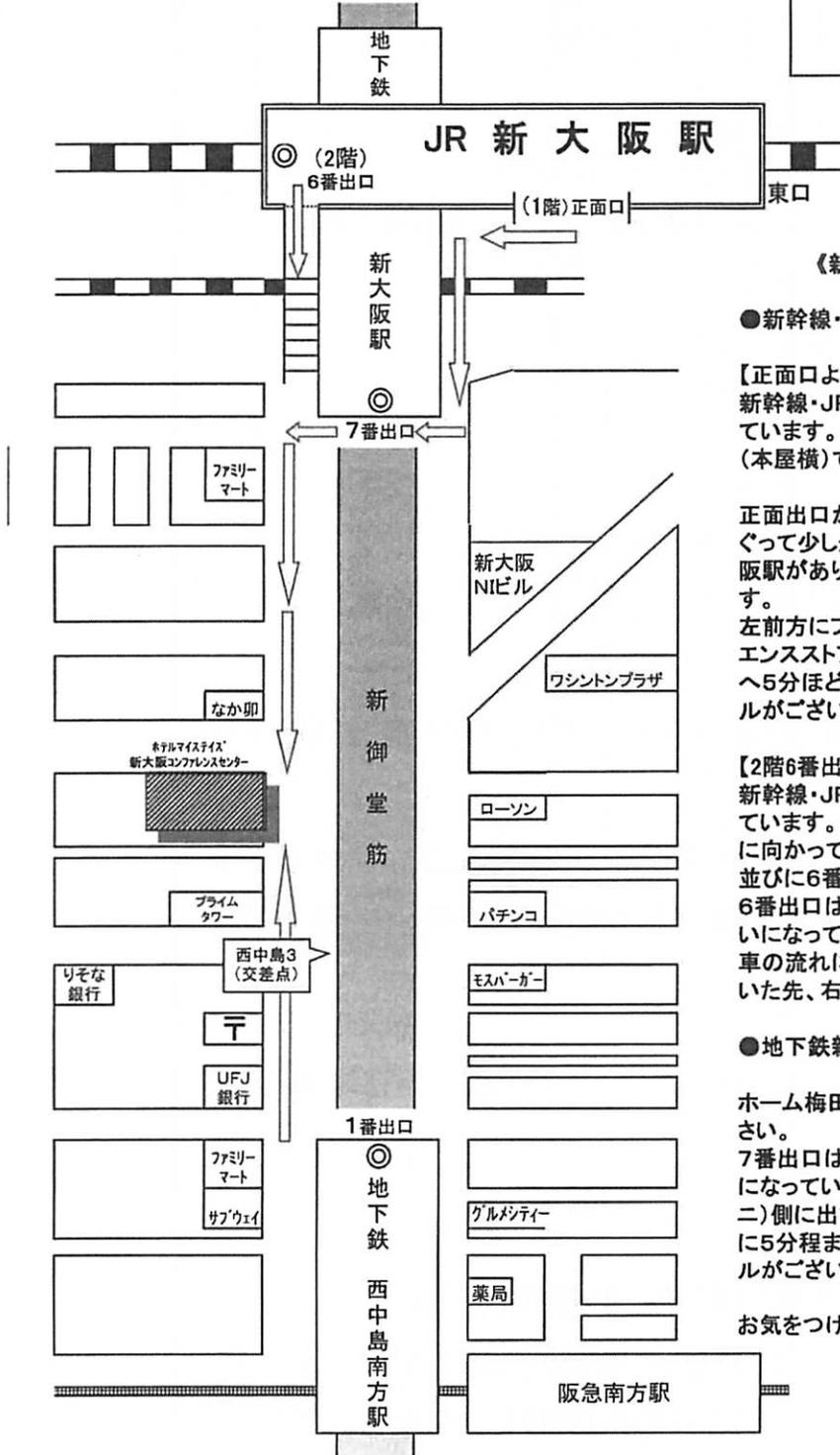
〒573-0101 大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL : 072-804-0101 (内線 2610)

FAX : 072-804-2031

# 会場のご案内

ホテルマイステイズ新大阪  
コンファレンスセンター  
大阪市淀川区西中島6-2-19  
TEL 06-6302-5571  
FAX 06-6305-0083



## 《新大阪駅からの道順》

### ●新幹線・JR線でお越しのお客様●

#### 【正面口より】

新幹線・JR線の改札は駅の3階になっています。正面口のエスカレーター(本屋横)で1階に下りていただきます。

正面出口から右へ進み、線路の下をくぐって少し進みますと右側に地下鉄新大阪駅がありますので横切ってください。左前方にファミリーマートというコンビニエンスストアがございますのでその方向へ5分ほどお歩きいただきましたらホテルがございます。

#### 【2階6番出口より】

新幹線・JR線の改札は駅の3階になっています。まず2階に降り、地下鉄方面に向かってください。地下鉄の改札口の並びに6番出口への通路があります。6番出口は、北向き一方通行の車道沿いになっています。車の流れに逆らって、5・6分まっすぐ歩いた先、右手にホテルがございます。

### ●地下鉄新大阪駅でお越しのお客様●

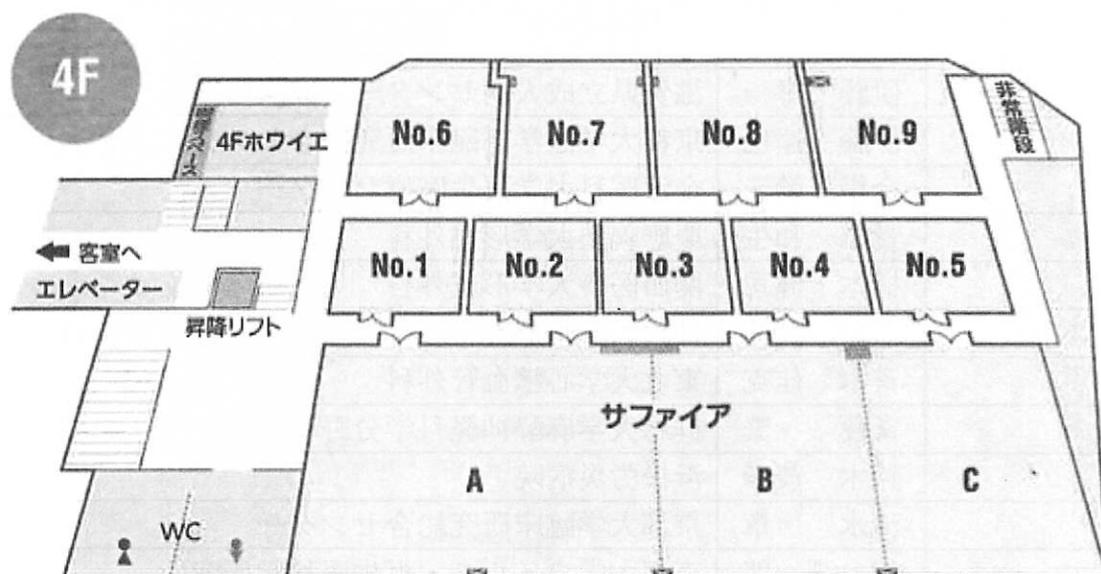
ホーム梅田寄りの7番出口をご利用ください。

7番出口は新御堂筋の高架道路の真下になっています。ファミリーマート(コンビニ)側に出て、そのまま駅から離れるように5分程まっすぐ歩いた先、右手にホテルがございます。

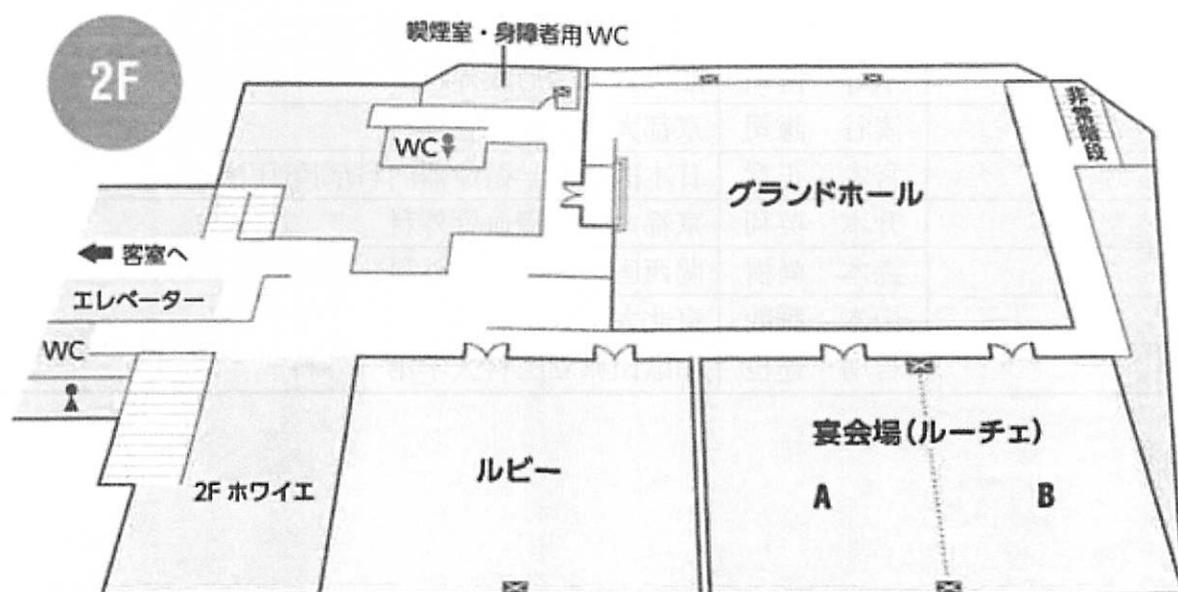
お気をつけてお越しくださいませ。

## 館内のご案内

研究会会場：ホテルマイステイズ新大阪コンファレンスセンター 4階  
「サファイア A・B」 展示会場：「サファイア C」



懇親会会場：ホテルマイステイズ新大阪コンファレンスセンター 2階  
「宴会場 ルーチェ」



DDS 再生医療研究会 役員名簿

	氏 名	所 属
代表世話人	田畑 泰彦	京都大学ウイルス・再生医科学研究所
世話人	秋山 治彦	岐阜大学整形外科
	朝比奈 泉	長崎大学顎口腔再生外科
	和泉 雄一	東京医科歯科大学歯周病科
	磯貝 典孝	近畿大学形成外科
	伊藤 壽一	滋賀県立成人病センター研究所
	伊藤 達也	京都大学医学部臨床研究総合センター
	金指 幹元	金沢医科大学再生医療センター
	貴志 和生	慶應義塾大学形成外科
	楠本 健司	関西医科大学形成外科
	黒田 良祐	神戸大学整形外科
	斎木 佳克	東北大学心臓血管外科
	斎藤 繁	群馬大学麻酔神経科学分野
	鈴木 茂彦	浜松労災病院
	清水 章	京都大学臨床研究総合センター
	城 潤一郎	京都大学ウイルス・再生医科学研究所
	高井 信朗	日本医科大学整形外科
	高木 元	日本医科大学循環器内科
	田中 里佳	順天堂大学形成外科
	中村 雅也	慶應義塾大学整形外科
	羽藤 直人	愛媛大学耳鼻咽喉科
	平岡 陽介	新田ゼラチン株式会社
	土方 重樹	科研製薬株式会社
	松野 智宣	日本歯科大学口腔外科
	水野 博司	順天堂大学形成外科
	湊谷 謙司	京都大学心臓血管外科
	宮本 正章	日本医科大学循環器内科/高気圧酸素治療室
	升本 英利	京都大学心臓血管外科
	森本 尚樹	関西医科大学形成外科
	山本 雅哉	東北大学大学院工学研究科
	吉増 達也	和歌山県立医科大学第一外科

## ご挨拶

深秋の候、皆様には益々御清祥のことと存じ上げます。

この度、第10回多血小板血漿（PRP）療法研究会を関西医科大学形成外科学講座が担当させていただくことになりました。本研究会の設立主旨に鑑み、医療担当者ならびに医療研究者、医療関係者の皆様がPRPを深く検討し、PRP療法の発展のための情報交換の場となりますよう鋭意準備を進めて参りました。

本研究会は、2008（平成20）年11月15日に美容外科、形成外科、歯科口腔外科や基礎分野の方々にご賛同をいただいて第1回PRP療法研究会を大阪にて開催させていただき、本日実に10年の活動を重ね今回第10回研究会の開催に至りました。発足当時、PRP療法という言葉が公的用語ではなかった時代から、医療領域から一般にまでPRP療法が認知されるようになり、本研究会でのPRPの基礎的検討から皮膚、毛、軟部組織、筋肉、腱、骨、歯牙、神経などに対するPRPによる治療や有効性の報告などによる学術的広報の場を担ってきたかと思っております。このPRP療法研究会の活動は、世界でもユニークで意義深いものと自負するところです。

またこの間、2014（平成26）年11月25日に施行された再生医療等安全性確保法では、PRP療法が公的に再生医療の一つとして挙げられ、自費、臨床研究を問わず、またクリニック、大学附属病院を問わず、特定認定再生医療等委員会や認定再生医療等委員会へ申請し、さらに厚生労働省への届け出を行うことになりました。以来、本研究会では厚生労働省、専門官のご協力をいただき、多数の参加者にPRP療法に特化した再生医療等安全性確保法を理解いただき、啓蒙できる場ともなっております。

今回の第10回研究会での特別講演には、皆様とともにPRP療法においても重要な考え方であるDrug Delivery Systemについて京都大学ウイルス・再生医科学研究所の田畑泰彦教授に「細胞増殖因子とドラッグデリバリーシステム（DDS）技術」のご講演をお願いしました。また、厚生労働省医政局再生医療等研究推進室専門官の藤原なほ先生には、再生医療等安全性確保法実施の現状と臨床研究法との関連や再生医療推進に必須となる医療倫理についてのご講演をしていただきます。皆様には、この良き機会にPRP療法についての正しくかつ極めて有意義な情報を得ていただけるものと存じます。

今回、近しい領域での学術的研究会であるDDS再生医療研究会の幹部の皆様のご理解を得て、第10回PRP療法研究会と第8回DDS再生医療研究会との共催が実現しました。従来に増して幅広く、充実した学術的検討や情報交換が進むことを大いに期待しております。ご出席いただきます皆様には、実り多い収穫を得ていただけますことを願っております。両研究会にご関心のある方々やご関係の多くの皆様のご出席を心よりお待ちしております。

平成30年11月18日

第10回多血小板血漿（PRP）療法研究会

会長 楠本健司

関西医科大学 形成外科学講座 教授

## ご挨拶

この度、第8回 DDS 再生医療研究会を平成30年11月18日にホテルマイステイズ新大阪コンファレンスセンターにて開催させていただくことを大変光栄に存じます

2001年に世界初の塩基性線維芽細胞増殖因子製剤（bFGF:フィブラストスプレー<sup>®</sup>）が皮膚潰瘍治療薬として発売されましたとき、私は神戸市内の三次救急病院で熱傷治療、切断肢指再接着に明け暮れていました。それまで、通常の皮膚潰瘍治療薬は軟膏しかなかったのですが、フィブラストスプレー<sup>®</sup>がそれまでにないスプレー製剤であったことは臨床医として戸惑いを覚えたことを記憶しています。当初は使いにくい剤型だと感じましたが、それまでにない臨床効果を実感し、その後京都大学形成外科で皮膚再生研究を行う過程で、ドラッグデリバリーシステム(Drug Delivery System: DDS)という技術に出会いました。特に田畑泰彦教授が提唱されているゼラチンとbFGFの併用治療は、それまでの臨床経験とも合わせ必ず画期的な治療になると確信いたしました。ゼラチンに含浸させたbFGFがきれいに徐放されるのを、覚えてばかりのELISA法を使って自分の目で確かめたときの感動は未だに忘れられません。2012年にPRP研究のメッカである関西医大形成外科へ異動し、PRPも徐放することが可能で、活性化、凍結乾燥など自家由来であるPRPを効率的に使用する手段としてDDS技術が応用可能であることにも気づかされ、基礎研究、臨床応用とDDS技術を用いた研究を実施してきました。

昨年、DDS再生医療研究会を担当させていただくことになった際に一番思ったことは、関西医大が主導しているPRP研究会と共催することでした。この二つの研究会は共通点が多く、共催することで大きな相乗効果があると感じたからです。今回、田畑泰彦教授の特別講演、再生医療等安全性確保法及び特定臨床研究法に関する藤原なほ先生のご講演、更には京大発ベンチャーキャピタルの河野修己先生のご講演をいただき、基礎・臨床研究を実際に標準治療化するために必要な知識と情報が共有されると共に皆様の今後のご研究にも寄与すると考えています。

第10回PRP療法研究会・第8回DDS再生医療研究会で、皆様の活発な議論を通じて再生医療、DDS技術に関する理解を深め、研究成果の結実と新規治療の実用化まで寄与できましたら幸いです。至らない所もあるかと思いますが、多くの方にご参加いただき、皆様のお力添えで実りある研究会にしたいと思っております。宜しくお願い申し上げます。

平成30年11月18日

第8回 DDS 再生医療研究会

会長 森本尚樹

関西医科大学 形成外科学講座 准教授

## ご案内

### ご参加の先生方へ

- 当日受付は 8:30 から行います。
- 当日会費として 5,000 円(懇親会費無料)を受付にてお支払い下さい。
- 質問・討論は座長の指示に従って下さい。
- 口演やプレゼンテーションの写真撮影および動画撮影は、研究会写真担当者以外にご遠慮下さい。
- 研究会終了後、懇親会を予定しておりますので、是非ご参加下さい。  
(会場はホテルマイステイズ新大阪コンファレンスセンター2階『ルーチェ』です。)

### 単位について

- 共通講習、領域講習の講習認定は、それぞれ 1,000 円とします。
- 受付時間内に受付にて受講料をそえてお申し込み下さい。
- 単位不要の方はそのまま受講頂けます。

### 発表される先生方へ

- 当日は 8:30 より開場し、受付を行います。  
(会場はホテルマイステイズ新大阪コンファレンスセンター4階『サファイアA・B』です。)
- 発表形式は口演とします。DDS 再生医療研究会一般演題(無印)は発表10分、質疑応答5分です。PRP 療法研究会一般演題(\*印)は発表8分、質疑応答4分とします。
- 発表 30 分前までに会場前の演者受付で受付までお越し下さい。基本的にはスライドデータをこちらで用意する USB メモリーにコピーさせて頂き、発表用 PC での発表となります。
- ご用意させて頂く発表用 PC の環境は、Windows7 32bit Power Point 2010 です。
- 発表データについては、研究会終了後、データ削除ツールにて責任を持って削除致します。
- パソコン持込での発表も可能ですが、上記環境と異なる場合、動作不良が見られる可能性があります。万一 PC 持込の場合は Windows のみでモニタ出力は D-SUB15 ピンに限定させていただきます。
- スライドは単写で枚数制限は致しませんが、時間厳守でお願いします。
- 動画は正常に作動しない場合がありますのでご了承下さい。
- 一つ前の演題が始まりましたら、次演者席にご着席下さい。

### 座長の先生方へ

- 座長の先生は担当セッションの開始予定時刻の 10 分前までに、次演者席にご着席下さい。
- 所定の時間で進行できるように、発表・質疑応答の時間にご配慮下さいますよう、よろしくお願い申し上げます。

日本形成外科学会専門医生涯教育基準点数が得られます。  
(旧)出席:4点 発表 筆頭:3点 共同2名まで:1点  
(新)出席:1単位 筆頭・司会・座長:1単位

## 発表される皆様へ

個人情報保護法の施行により、学会・研究会において発表される症例報告は、医学研究において医学・医療の進歩に貢献する極めて重要なものと捉えられておりますが、特定の患者の疾患や治療内容に関する情報が含まれる場合には、その個人情報の保護に配慮し、患者が特定されないよう留意する必要があります。研究会で発表される皆様におかれましては、以下の点に留意してご発表の準備をお願い申し上げます。

- 1) 患者個人が特定可能な氏名、入院番号、イニシャルまたは「呼び名」は記載しない。
- 2) 患者の住所は記載しない。但し、疾患の発生場所が病態等に関与する場合は、区域までに限定して記載することを可とする。(例:東京都、新宿区など)
- 3) 日付は、臨床経過を知る上で必要となることが多いので、個人が特定できないと判断される場合は年月までを記載してよい。
- 4) 他の情報と診療科名を照合することにより患者が特定される場合、診療科名は記載しない。
- 5) 既に他院などで診断・治療を受けている場合、その施設ならびに所在地を記載しない。但し、救急医療などで搬送元の記載が不可欠な場合はこの限りではない。
- 6) 顔写真を提示する際には目を隠す。眼疾患の場合は、顔全体がわからないよう、眼球のみの拡大写真とする。
- 7) 症例を特定できる生検、剖検、画像情報に含まれる番号などは削除する。
- 8) 以上の配慮をしても個人が特定される可能性のある場合は、発表に関する同意を患者自身(または遺族か代理人、小児では保護者)から得る。
- 9) 遺伝子疾患やヒトゲノム・遺伝子解析を伴う症例では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省および経済産業省 平成 13 年 3 月 29 日)による規定を遵守する。

## 第10回 PRP 療法・第8回 DDS 再生医療研究会 プログラム

【開会挨拶】 9:00 ~ 9:05

第10回 PRP 療法研究会 会長 楠本 健司 (関西医科大学形成外科学講座 教授)

第8回 DDS 再生医療研究会 会長 森本 尚樹 (関西医科大学形成外科学講座 准教授)

【1群:一般演題:皮膚軟部組織再生】 9:05 ~ 10:20

座長 森本 尚樹 (関西医科大学 形成外科学講座)

### 1. シルクエラスチンスポンジのDDS機能を利用した熱傷治療への応用

○<sup>まつうらよしたか</sup>松浦喜貴, 河合勝也, 野田和男, 川端慎吾, 齊藤 晋  
京都大学 形成外科

### 2. beMatrix®ゼラチン、コラーゲンについて

○モニカ パテル, 塚本啓司, 平岡陽介  
新田ゼラチン株式会社 総合研究所 バイオマテリアルグループ

### 3. Protective effect of collagen/gelatin sponges (CGSs) on the basic fibroblast growth factor (bFGF) release in vitro

○Maria Chiara Munisso, Naoki Morimoto, Kenji Kusumoto  
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kansai Medical University

### 4. The sustained release of basic fibroblast growth factor accelerates angiogenesis and the survival of the inactivated dermis by high hydrostatic pressure

○Tien Minh Le, Naoki Morimoto, Toshihito Mitsui,  
Sharon Claudia Notodihardjo, Natsuko Kakudo, Kenji Kusumoto  
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kansai Medical University

### 5. FGF-2 のイヌ歯周組織欠損モデルを用いた歯周組織再生作用の機序解析

○<sup>あんざいじゅん</sup>安齋 純<sup>1)</sup>, 永安-田中利江<sup>1)</sup>, 寺嶋昭夫<sup>1)</sup>, 白石紀子<sup>1)</sup>, 高木 崇<sup>1)</sup>,  
野崎剛徳<sup>2)</sup>, 北村正博<sup>2)</sup>, 村上伸也<sup>2)</sup>  
1) 科研製薬株式会社  
2) 大阪大学大学院 歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座

【休憩】 10:20 ~ 10:25

【2群:一般演題:DDS 技術基礎】10:25 ~ 11:55

座長 宮本 正章 (日本医科大学付属病院循環器内科)

6. 幹細胞由来 Extracellular Vesicle を用いた中枢神経治療法の開発

○西田英高<sup>1)</sup>, 吉崎香琳<sup>1)</sup>, 桑原由季菜<sup>2)</sup>, 三重慧一郎<sup>1)</sup>, 秋吉秀保<sup>1)</sup>,  
Kim Dong-Ki<sup>3)</sup>, Prockop Darwin<sup>3)</sup>

1) 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 獣医臨床科学分野

2) 岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科

3) Texas A&M Health Science Center, Institute for Regenerative Medicine

7. ゼラチンハイドロゲルを用いた徐放化抗がん剤局所投与による骨転移局所制御

○神田裕太郎<sup>1)2)</sup>, 角谷賢一朗<sup>1)</sup>, 由留部 崇<sup>1)</sup>, 張 鍾穎<sup>1)</sup>, 宮崎真吾<sup>1)</sup>,  
垣内裕司<sup>1)</sup>, 武岡由樹<sup>1)</sup>, 辻本 龍<sup>1)</sup>, 高田 徹<sup>2)</sup>, 西田康太郎<sup>1)</sup>, 田畑泰彦<sup>3)</sup>,  
黒田良祐<sup>1)</sup>

1) 神戸大学大学院 整形外科

2) 神戸ほくと病院 整形外科

3) 京都大学 ウイルス・再生医学研究所 生体材料学分野

8. 核酸の細胞内徐放技術に基づく生物機能イメージング法の開発

○村田勇樹, 城 潤一郎, 田畑泰彦  
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所

9. 細胞低接着性コラーゲン(LASCol)を用いた脊椎椎間板再生の可能性

○武岡由樹<sup>1)</sup>, 由留部 崇<sup>1)</sup>, 國井沙織<sup>2)</sup>, 森本康一<sup>2)</sup>, 深瀬直政<sup>1)</sup>,  
竹森俊幸<sup>1)</sup>, 垣内裕司<sup>1)</sup>, 辻本 龍<sup>1)</sup>, 角谷賢一朗<sup>1)</sup>, 高田 徹<sup>1)</sup>, 黒田良祐<sup>1)</sup>,  
西田康太郎<sup>1)</sup>

1) 神戸大学大学院 整形外科

2) 近畿大学 生物理工学部

10. ポリ乳酸グリコール酸共重合体ナノ粒子による静脈グラフトへの microRNA-145 の導入

○黒川俊嗣, 西尾博臣, 升本英利, 川東正英, 坂本和久, 金光ひでお,  
山崎和裕, 池田 義, 湊谷謙司  
京都大学 心臓血管外科

11. Collagenase digestion technique にて表面処理を行った微細加工軟骨の性状が軟骨再生に及ぼす影響

○末吉 <sup>すえよし</sup>遊<sup>ゆう</sup>, 西川有輝, 福田智一, 西脇 仁, 磯貝典孝  
近畿大学医学部 形成外科

【休憩】 11:55 ~ 12:10

【ランチョンセミナー】 12:10 ~ 12:55

司会 土方 重樹 (科研製薬株式会社医薬事業開発部)

「活用しなければもったいない ~大学発ベンチャーキャピタルが実用化を支援します~」

河野 修己 先生 京都大学イノベーションキャピタル投資部プリンシパル

【休憩】 12:55 ~ 13:05

【特別講演 1】 **専門医共通講習** 13:05 ~ 14:05

司会 井上 肇 (聖マリアンナ医科大学 形成外科・幹細胞再生医学講座)

再生医療等安全性確保法実施の現状と施行規則改正

藤原 なほ 先生

厚生労働省 医政局 研究開発振興課

再生医療等研究推進室 再生医療等対策専門官

【休憩】 14:05 ~ 14:10

【3群:一般演題:PRP 基礎】 14:10 ~ 15:13

座長 高木 元 (日本医科大学付属病院循環器内科)

12. ラット腱板断裂に対するbFGFとPRPの治癒促進効果の検討

○片岡<sup>かたおか</sup>武史<sup>たけし</sup><sup>1)</sup>, 美船 泰<sup>1)</sup>, 乾 淳幸<sup>1)</sup>, 西本華子<sup>1)</sup>, 黒澤 堯<sup>1)</sup>, 山裏耕平<sup>1)</sup>,  
向原伸太郎<sup>1)</sup>, 田畑泰彦<sup>2)</sup>, 黒田良祐<sup>1)</sup>

1) 神戸大学大学院 整形外科

2) 京都大学再生医科学研究所 生体材料学分野

**\*13. Efficacy Comparison of Cryopreserved and Lyophilized Human Platelet Lysate for Wound Healing**

○Sharon Claudia Notodihardjo<sup>1)</sup>, Naoki Morimoto<sup>1)</sup>, Natsuko Kakudo<sup>1)</sup>, Toshihito Mitsui<sup>1)</sup>, Tien Minh Le<sup>1)</sup>, Yasuhiko Tabata<sup>2)</sup>, Kenji Kusumoto<sup>1)</sup>

1) Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kansai Medical University

2) Department of Biomaterials, Field of Tissue Engineering, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University

**\*14. Platelet-rich plasma (PRP)はシュワン細胞を介して末梢神経再生を亢進させる**

○素輪善弘<sup>1)</sup>, 岸田綱郎<sup>2)</sup>, 沼尻敏明<sup>1)</sup>, 松田 修<sup>2)</sup>

1) 京都府立医科大学 形成外科

2) 京都府立医科大学 免疫学

**\*15. 乳児自家多血小板血漿の骨形成に対する促進作用**

○小林眞司<sup>1)</sup>, 矢吹雄一郎<sup>1A)</sup>, 福井厚子<sup>1)</sup>, 安村和則<sup>1)</sup>, 新保裕子<sup>2)</sup>, 田中祐吉<sup>3)</sup>, 前川二郎<sup>4)</sup>

1) 神奈川県立こども医療センター 形成外科

2) 神奈川県立こども医療センター 臨床研究所

3) 神奈川県立こども医療センター 病理診断部

4) 横浜市立大学附属病院 形成外科

**\*16. 多血小板血漿 (PRP) がヒト培養毛乳頭細胞に及ぼす影響**

○藤田千春<sup>1)</sup>, 宮野竜太郎<sup>2)</sup>, 住江玲奈<sup>2)</sup>, 市田美緒<sup>1)</sup>, 梶川明義<sup>2)</sup>, 井上 肇<sup>1)</sup>

1) 聖マリアンナ医科大学 形成外科・幹細胞再生医学 (angfa 寄附) 講座

2) 聖マリアンナ医科大学 形成外科学講座

**【4 群:一般演題:臨床応用】 15:13 ~ 16:04**

座長 田中 里佳 (順天堂大学 形成外科学講座)

**\*17. 異なる遠心分離条件・凝固系で作製した血漿とフィブリンの比較検討**

○押部成美<sup>1)</sup>, 丸川恵理子<sup>2)</sup>, 宇尾基弘<sup>3)</sup>, 依田哲也<sup>1)</sup>, 原田浩之<sup>2)</sup>

1) 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎顔面外科学分野

2) 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎口腔外科学分野

3) 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 先端材料評価学分野

**\*18再生医療安全確保法施行下における当院でのPRP療法症例**

- 竹治幸大<sup>1)</sup>, 笹尾卓史<sup>1)</sup>, 福田 智<sup>2)</sup>, 覚道奈津子<sup>3)</sup>, 楠本健司<sup>3)</sup>,  
1) 医誠会病院 形成・美容外科  
2) ふくだ形成外科クリニック  
3) 関西医科大学附属病院 形成外科

**\*19. Healing of Hydroxyurea-Related Leg Ulcers with Allogeneic Platelet-Rich Plasma and Artificial Dermis**

- Yuemin Zhou<sup>1)2)</sup>, Yuan Chai<sup>1)</sup>, Yuanyuan Ma<sup>1)</sup>, Qiannan Zhao<sup>1)</sup>, Yuquan Lu<sup>2)</sup>  
1) Department of Reconstructive and Plastic Surgery, Huaihe Hospital of Henan University  
2) International Joint Research Laboratory for Cell Medical Engineering of Henan, Huaihe Hospital of Henan University

**20. 血管再生治療患者のリスク管理**

- 高木 元<sup>たかぎ げん</sup>, 桐木園子, 太良修平, 高木郁代, 宮本正章, 清水 涉  
日本医科大学付属病院 循環器内科

**【休憩】 16:04 ~ 16:10**

**【PRP 療法研究会 総会】 16:10 ~ 16:25**

**【特別講演 2】 形成外科領域講習 16:25 ~ 17:25**

司会 楠本 健司 (関西医科大学 形成外科学講座)

細胞増殖因子とドラッグデリバリーシステム(DDS)技術

田畑 泰彦 先生

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授

再生組織構築研究部門 生体材料学分野

**【閉会の辞】 17:25 ~ 17:30**

**【懇親会】 17:40 ~**

ホテルマイステイズ新大阪コンファレンスセンター 2階  
『ルーチェ』

\*\*\*\*\* *memo* \*\*\*\*\*

# 特別講演

## 特別講演 1 <新専門医制度 共通講習(医療安全)>

### 再生医療等安全性確保法実施の現状と取り巻く医療安全

藤原 なほ

厚生労働省 医政局 研究開発振興課 再生医療等研究推進室 再生医療等対策専門官

平成 26 年 11 月に再生医療等の安全性の確保等に関する法律(平成 25 年法律第 85 号。以下「再生医療法」という。)及び薬事法等の一部を改正する法律が施行された。再生医療法は、再生医療等の迅速かつ安全な提供や普及の促進を図る目的としており、再生医療等(再生医療及び細胞治療)を臨床研究や自由診療として行う場合は、再生医療等の対象となる。

再生医療法は、医療機関が再生医療等を提供しようとするときに遵守しなければならない事項(計画の提出、定期報告等)を定めたものである。再生医療法の対象となる再生医療等は、医療のリスクに応じて第 1 種、第 2 種、第 3 種再生医療等技術に分類される。どのリスク区分に分類された場合であっても、再生医療等提供計画を厚生労働省または地方厚生局へ再生医療等提供計画の提出をすることが必要となる。また、細胞培養加工施設の構造設備基準や、細胞を培養加工する上での基準が設けられたが、原則として医療機関内に制限されていた細胞培養加工を外部委託することが可能となった。

一方、臨床研究については、平成 30 年 4 月 1 日に、臨床研究実施の手続き等を定めることにより、国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを目的とした、臨床研究法が施行された。これに伴い、再生医療等の提供においては研究として行われる場合が含まれることから制度運用に齟齬が生じることのないように、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則の改正を行う予定としている。

本講演では、現行の再生医療法、また、現在、検討を行っている再生医療法施行規則の改正について解説する。

## 藤原 なほ 先生 御略歴

厚生労働省 医政局 研究開発振興課  
再生医療等研究推進室  
再生医療等対策専門官



### 経歴:

平成 16 年 杏林大学医学部卒 医師免許取得  
同年 順天堂大学医学部附属順天堂医院 初期臨床研修医  
平成 18 年 順天堂大学医学部小児外科学講座 入局  
平成 22 年 同大学博士号取得  
平成 23～25 年 アイルランド National Children's Research Centre 留学  
平成 25～26 年 聖隷浜松病院 小児外科勤務  
平成 26～30 年 順天堂大学医学部小児外科講座 准教授  
平成 30 年 4 月～現職

## 特別講演 2 <新専門医制度 形成外科領域講習>

### 再生医療におけるドラッグデリバリーシステム(DDS)技術の重要性

田畑 泰彦

京都大学ウイルス・再生医科学研究所 生体材料学分野 教授

ドラッグデリバリーシステム(DDS)とは、drug と材料とを組み合わせ、その生物活性を最大限に発揮させる技術・方法論である。これまで、drug=治療薬という考えの下、様々な材料を利用したDDS治療薬の研究が行われ、治療効果の改善が報告されている。しかしながら、drug とは、本来生物活性をもつ物質と定義され、治療薬に留まらない。DDSの対象は診断薬や予防薬、化粧品、研究試薬なども含まれ、DDS技術の守備範囲は急速に広まっている。

その中で、注目されている分野が再生医療であり、生体のもつ自然治癒力を活用する医療である。その基本アイデアは、自然治癒力の基である細胞の増殖、分化能力を高めて病気を治すことである。自然治癒力を促すアプローチには、①能力の高い細胞の移植、②周辺環境を整えて細胞の能力を高める、2つの方法がある。

現在、能力の高い幹細胞の移植治療が行われているが、期待したほどの高い治療効果が認められているとはいえない。これは、細胞はその周辺環境と相互作用しながら、生物機能を発揮しているからである。そのため、細胞能力を促す適切な局所周辺環境を作り与える工夫が必要不可欠となる。バイオマテリアル(生体材料)を利用して、この細胞環境を作り与える研究領域が組織工学である。例えば、生体吸収性ハイドロゲルを用いることによって、細胞増殖因子(drug)を必要な量、必要な期間にわたって、再生修復を期待する部位近傍で徐放させる。これにより体内細胞の能力は高まり、血管、骨、軟骨、皮膚、脂肪、半月板、歯周組織などの生体組織のヒト再生治療、加えて、移植細胞の生着率と治療効果を向上などが実現している。PRP 中に含まれる細胞増殖因子カクテルの徐放化による生体組織の再生治療も行われている。また、体内細胞動員や炎症制御と細胞増殖因子徐放化や細胞足場を組み合わせた治療も始まっている。本講演では、再生医療分野におけるDDS技術の重要性を議論したい。

## 田畑 泰彦 (たばた やすひこ)

京都大学工学博士(1988年)。京都大学医学博士(2002年)。京都大学薬学博士(2003年)。

1981年京都大学工学部高分子化学科卒業。同年京都大学医用高分子研究センター助手。1990年生体医療工学研究センター助手。1991-1992年米国マサチューセッツ工科大学、ハーバード大学医学部外科客員研究員。1996年生体医療工学研究センター助教授。2000年より再生医科学研究所生体組織工学研究部門生体材料学分野教授。2016年ウイルス・再生医科学研究所再生組織構築研究部門 生体材料学分野教授(現職)。



## 受賞

1990年日本バイオマテリアル学会科学奨励賞、2002年日本バイオマテリアル学会学会賞、2011年日本DDS学会学会賞(水島賞)、2014年日本再生医療学会学会賞、2016年日本学術会議会長賞、2018年Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society-Asian Pacific (TERMIS-AP) Outstanding Scientist Awardなど、他6つの受賞。

日本再生医療学会理事(編集委員長)、日本炎症再生学会理事、日本バイオマテリアル学会理事、日本DDS学会副理事長、TERMIS学会理事フェロー、TERMIS-AP理事長、世界バイオマテリアル学会(WBS)フェロー、New York Academy of Scienceフェロー、American Institute for Medical and Biological Engineering (AIMBE)フェローなど、日本創傷治癒学会評議員、日本人工臓器学会評議員、内閣府日本学術会議連携委員、

工学、医学、歯学、薬学の17大学の客員教授、1550報の学術論文。130件の特許申請。Editorial Board: Tissue Engineering など7以上。

## 著書

田畑泰彦 編 再生医療のためのバイオマテリアル (株)コロナ社 2006年

原島秀吉、田畑泰彦 編 ウイルスを用いない遺伝子導入法 (株)メディカルドゥ 2008年

田畑泰彦 編 絵で見てわかるナノDDS (株)メディカルドゥ 2007年

佐治英郎、田畑泰彦 編 ますます広がる分子イメージング技術 (株)メディカルドゥ 2008年

田畑泰彦 編 進みつつける細胞移植治療の実際、上巻、下巻 (株)メディカルドゥ 2008年

田畑泰彦 編 患者までとどいている再生誘導治療、メディカルドゥ 2009年

田畑泰彦 編 ますます重要になる細胞周辺環境の科学技術、メディカルドゥ 2009年

田畑泰彦 編 ものづくり技術からみる再生医療ー細胞研究・創薬。治療ー シーエムシー出版 2011年

田畑泰彦 編 ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線 古くて新しいドラッグデリバリーシステム (DDS)、(株)メディカルドゥ 2013年

田畑泰彦 編 細胞の3次元組織化に不可欠な最先端材料技術ー再生医療、その支援分野(細胞研究、創薬研究)への応用と発展のためにー(株)メディカルドゥ2014年

田畑泰彦 自然治癒力を介して病気を治す。体にやさしい医療「再生医療」ー細胞を元気づけて病気を治すー(株)メディカルドゥ2014年

田畑泰彦共著 バイオマテリアル 東京化学同人 2016年 他9冊

## 専門分野

バイオマテリアル、生体組織工学、再生医療、ドラッグデリバリーシステム(DDS)、幹細胞工学。研究目的は、基礎生物医学研究あるいは医療(予防、診断、治療)、ヘルスケア領域に応用可能な方法、手段、および技術を材料科学の立場に立って研究開発していくことである。生体組織工学、DDS、幹細胞工学、医療機器、化粧品を旨とした生体吸収性あるいは非吸収性の生体材料(体内あるいは生体成分と接触して使用する材料)の開発研究を行っている。材料科学のバックグラウンドをもち、医歯学、生物学、薬学に flexibility のある材料科学研究者を育て、「人を幸せにする」ための材料技術の研究開発を行って行きたいと常々思っている。

\*\*\*\*\* *memo* \*\*\*\*\*

# 一般演題

## 一般演題

### 1. シルクエラスチンスポンジのDDS機能を利用した熱傷治療への応用

○松浦喜貴, 河合勝也, 野田和男, 川端慎吾, 齊藤 晋  
京都大学 形成外科

【目的】シルクエラスチンは、エラスチン配列(GVGVP)とシルクフィブロイン配列(GAGAGS)との繰り返し構造を持つ人工のタンパク質である。われわれは、これまでにシルクエラスチンによる創傷治癒について確認してきた。また、熱傷による組織損傷は、熱傷直後から経時的に深部に進行し、熱傷進行の完了前に手術手技として tangential excision を行うこともある。今回、ラットを用いた熱傷モデルに tangential excision を行い、シルクエラスチンスポンジおよび bFGF の併用療法について検証を行った。

【方法】当科の熱傷作成装置を用いて、ラット背部に径 8mm の DDB(深達性Ⅱ度熱傷)、DB(Ⅲ度熱傷)を作成した。DDB モデルは 2 時間後に、DB モデルは 2 日後にそれぞれ tangential excision を行い、シルクエラスチン単独、bFGF (7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )含有シルクエラスチン、bFGF(7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )連日投与、コントロールの 4 群を設定した。DDB モデルは 5 日後と 7 日後に、DB モデルは 7 日後と 14 日後に検体を採取し、肉眼的な創治癒率と HE 染色による肉芽形成、上皮化形成について計測を行った。

【結果】DDB モデルでの肉眼的な創傷治癒率は、シルクエラスチン単独群、bFGF 含有シルクエラスチン群はコントロール群と比較して有意に良かった。さらに上皮化率は、bFGF 含有シルクエラスチン群とコントロール群で有意差を認めた。DB モデルでは、サンプル投与後の 14 日目の上皮化はシルクエラスチン単独群と bFGF 含有シルクエラスチン群では、コントロール群と比較して有意差を認めた。また肉芽形成については、コントロール群と他の 3 群で有意差を認めた。

【結論】シルクエラスチンスポンジは、熱傷の tangential excision 後の創傷治癒を促進する。さらに bFGF 含有シルクエラスチンスポンジで最良な結果が得られたことは、bFGF の徐放による有効性が示唆された。シルクエラスチンスポンジ及び bFGF 含有シルクエラスチンスポンジは熱傷の局所治療に有用であると考えられる。

### 2. beMatrix®ゼラチン、コラーゲンについて

○モニカ パテル, 塚本啓司, 平岡陽介  
新田ゼラチン株式会社 総合研究所 バイオマテリアルグループ

新田ゼラチン(株)は社名の通りゼラチンを扱う会社である。弊社では、コラーゲン、ゼラチンの研究開発から製造・販売までを一貫して行い、今年 1 月には創業 100 周年を迎えた。コラーゲンと人類との付き合いは大変古く、原始時代において人類は衣類として毛皮を利用し、また、古代エジプト時代においては、膠が接着剤として利用されていた。近年では、食品素材、医薬

品カプセル、化粧品、健康補助食品などの用途の他、細胞培養のための足場材料や医療機器の原材料といった医療分野でもさかんに使用されてきている。

また、細胞移植やティッシュ・エンジニアリングなどの技術を用いた再生医療分野においても、ゼラチン、コラーゲンの使用が積極的に検討されてきている。例えば、細胞とともにスキャフォールドとして使用されるケースや、医薬品添加剤としてのニーズ(増粘剤、安定剤、など)などもまた増えてきている。

こういった検討テーマの中には、臨床ステージへと発展するケースも少なくない。そのような背景の中で、弊社では、ユーザーのご要望から安全性を高めた beMatrix®ゼラチンやコラーゲンを開発してきた。本発表では、beMatrix®ゼラチンおよびコラーゲンについて紹介するとともに、新たに開発した beMatrix®ゼラチンについても紹介する。

### **3. Protective effect of collagen/gelatin sponges (CGSs) on the basic fibroblast growth factor (bFGF) release in vitro**

○Maria Chiara Munisso, Naoki Morimoto, Kenji Kusumoto

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kansai Medical University

Therapeutic strategies to induce the repair of the tissue damage are based on creating a suitable environment for the cell proliferation and differentiation. Thus, the use of an effective combination of scaffolds and bioactive molecules, such as cellular growth factors, is indispensable. In wound healing, several studies have shown the beneficial effect of the combination of basic fibroblast growth factor (bFGF), a glycoprotein which enhances granulation and inhibits scar formation [1-7], and artificial dermis [1-3, 8-12], such as collagen/gelatin sponges (CGSs).

The aim of our study was to assess the ability of CGS impregnated with bFGF, stored at 37°C for up to 14 days, to promote fibroblast proliferation and sustained release of bFGF. In this work, the fibroblast proliferation was evaluated in 2D and 3D culture. Furthermore, the amount of bFGF in CGSs was measured immunoenzymatically using ELISA (R&D System).

Our analyses reveal not only that fibroblasts infiltrated and migrated inside the CGSs, but also proved the CGSs ability to protect and sustain the efficient release of growth factor for more than 7 days.

### **4. The sustained release of basic fibroblast growth factor accelerates angiogenesis and the survival of the inactivated dermis by high hydrostatic pressure**

○Tien Minh Le, Naoki Morimoto, Toshihito Mitsui, Sharon Claudia Notodihardjo, Natsuko Kakudo, Kenji Kusumoto

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kansai Medical University

Giant congenital melanocytic nevi (GCMN) are rare pigmented lesions most commonly defined as those > 20 cm in greatest dimension in adulthood or > 6-cm trunk lesion in an infant. Due to the increased risk of melanoma in such lesions, surgical excision in early childhood is recommended in order to prevent malignant transformation. We developed a

novel skin regeneration therapy combining nevus tissue inactivated by high hydrostatic pressure (HHP) in the reconstruction of the dermis with a cultured epidermal autograft (CEA). The issue with this treatment is the unstable survival of CEA on the inactivated dermis. In this study, we applied collagen/gelatin sponge (CGS), which can sustain the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), to the inactivated skin in order to accelerate angiogenesis. The murine skin was inactivated by HHP at 200 MPa and implanted subcutaneously onto the back of other mice in combination with a bFGF-impregnated CGS. Grafts were taken after one, two and eight weeks, at which point the survival was evaluated through histology and angiogenesis-related gene expression determined by real-time polymerase chain reaction. Histological sections showed that the dermal cellular density and newly formed capillaries in the bFGF group were significantly higher than in the control group. The relative expression of FGF-2, PDGF-A and VEGF-A genes in the bFGF group was significantly higher than in the control group at Week 1. This study suggested that the angiogenesis into grafts was accelerated, which might improve the survival in combination with the sustained release of bFGF by CGSs.

## 5. FGF-2 のイヌ歯周組織欠損モデルを用いた歯周組織再生作用の機序解析

○安齋 純<sup>1)</sup>, 永安-田中利江<sup>1)</sup>, 寺嶋昭夫<sup>1)</sup>, 白石紀子<sup>1)</sup>, 高木 崇<sup>1)</sup>, 野崎剛徳<sup>2)</sup>, 北村正博<sup>2)</sup>, 村上伸也<sup>2)</sup>

1) 科研製薬株式会社

2) 大阪大学大学院 歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座

FGF-2 は、褥瘡や熱傷潰瘍の治療剤としてだけでなく、歯周病による骨欠損に対する歯周組織再生剤としても実用化されリグロス®の名称で広く臨床で使用されている。

これまで我々は、イヌやサルを用いた試験で FGF-2 が、歯を支える土台となる歯槽骨だけでなく、歯を歯槽骨に付着させる歯根膜やセメント質を機能的に再構築する、すなわち歯周組織再生作用を示してきた。本作用は、FGF-2 が骨髄や歯根膜に存在する未分化な細胞を刺激していると推察したが、歯周組織再生の場でどのように作用しているのか明らかではなかった。

本研究では、FGF-2 の作用機序を明らかにするため、イヌ 3 壁性歯周組織欠損モデルを製作し(欠損サイズ:3 mm×4 mm×5 mm)、FGF-2 投与後の欠損部の再生組織を経時的に観察した(FGF-2:180 μg/site)。また、real-time PCR により再生組織における骨形成関連遺伝子の発現を解析した。

病理組織学的な解析から、非投与の欠損部では欠損作製直後に形成される血餅が、骨髄や歯根膜から増生する細胞により徐々に肉芽組織、続いて骨組織に置換され、投与 28 日目では軟組織が陥入し凹状に新生骨が形成された。一方 FGF-2 の投与により、欠損部への細胞の遊走・増殖が促進し肉芽組織及び骨組織の形成が早まり、投与 28 日目には欠損部の全域が新生骨で占められた。歯根面でも、シャーピー線維を埋入したセメント質の形成が、FGF-2 により投与 14 日目から観察され、新生骨だけでなく歯根膜やセメント質の再生も促進していることが示された。また、投与 7 日目では FGF-2 により欠損部の血管数が有意に増加した。加

えて、骨形成関連遺伝子である BMP-2、Osterix、Alkaline Phosphatase、osteocalcin の mRNA 発現量が FGF-2 により増加した。

これらの結果から、歯周組織欠損部に投与された FGF-2 は、骨髄や歯根膜からの細胞増殖に加えて血管新生を促進し、BMP-2 の産生を亢進させることが明らかとなった。これらの多面的な作用を介して FGF-2 は歯槽骨、歯根膜及びセメント質からなる歯周組織の再生を誘導すると考えられた。

## 6. 幹細胞由来 Extracellular Vesicle を用いた中枢神経治療法の開発

○西田英高<sup>1)</sup>、吉崎香琳<sup>1)</sup>、桑原由季菜<sup>2)</sup>、三重慧一郎<sup>1)</sup>、秋吉秀保<sup>1)</sup>、Kim Dong-Ki<sup>3)</sup>、Prockop Darwin<sup>3)</sup>

- 1) 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 獣医臨床科学分野
- 2) 岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科
- 3) Texas A&M Health Science Center, Institute for Regenerative Medicine

脳損傷や脊髄損傷など中枢神経損傷は神経の物理的損傷とその後の炎症反応によって不可逆的に機能低下を引き起こす。間葉系幹細胞は、抗炎症作用や組織修復を促進することが明らかとなっており、再生医療の細胞源として期待されている。我々は重度脊髄損傷の犬に対する自家間葉系幹細胞の安全性及び有効性について明らかにしてきた。しかしながら、自家の間葉系幹細胞の投与は培養から投与までの時間を要し、個体差などの問題があることから、我々は自家細胞を用いない新たな治療を模索していた。近年、間葉系幹細胞によって分泌される Extracellular Vesicles (EVs) は、抗炎症作用や組織修復の促進作用を有することが明らかとなってきている。そこで、幹細胞由来 EV に着目し、中枢神経損傷に対する新たな治療法の開発を試みた。

Chemical Defined Protein Free (CDPF) 培地を用いて、培地成分にタンパク質を含まない間葉系幹細胞の培養法に成功した。また、間葉系幹細胞は CDPF 培地にて培養することによって、EV の分泌量が増加することを明らかにした。さらに陰イオンカラムクロマトグラフィー法を用いて、エクソソーム成分を含む分画を回収することに成功した。これらの EV は脳損傷モデルマウスの脳内の IL-1 $\beta$  産生量を低下させ、記憶機能の低下を抑制することが明らかとなった。以上のことから、間葉系幹細胞由来 EV は中枢神経損傷に対する新規治療法として有効である可能性が示唆された。今後、ハイドロゲルを用いて EV の徐放化技術を確立し、より少量で持続的に効果が認められる治療法を開発し、臨床応用につなげたいと考えている。

## 7. ゼラチンハイドロゲルを用いた徐放化抗がん剤局所投与による骨転移局所制御

○神田裕太郎<sup>1)2)</sup>、角谷賢一朗<sup>1)</sup>、由留部崇<sup>1)</sup>、張鍾穎<sup>1)</sup>、宮崎真吾<sup>1)</sup>、垣内裕司<sup>1)</sup>、武岡由樹<sup>1)</sup>、辻本龍<sup>1)</sup>、高田徹<sup>2)</sup>、西田康太郎<sup>1)</sup>、田畑泰彦<sup>3)</sup>、黒田良祐<sup>1)</sup>

- 1) 神戸大学大学院 整形外科
- 2) 神戸ほくと病院 整形外科
- 3) 京都大学 ウイルス・再生医学研究所 生体材料学分野

## 【目的】

がん骨転移は疼痛や病的骨折の原因となり、近年骨転移の局所制御の重要性が注目されている。今回、我々はゼラチンハイドロゲル微粒子(GM)を用いた徐放化抗がん剤(シスプラチン:CDDP)を作製し、骨転移局所制御への有効性について検討した。

## 【方法】

ゼラチン溶液を脱水熱架橋した後に粉碎して GM を作製した。熱処理時間によって 3 種類の架橋度の GM を作製し、CDDP を含浸した GM をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に 24 時間浸漬後、コラゲナーゼ溶液に 24 時間浸漬して経時的にタンパクと CDDP の濃度を測定して in vitro における分解性と徐放性を評価した。さらに、GFP を導入したヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 をヌードマウス右脛骨に注入して骨転移モデルを作製した。GM-PBS 局所投与(C 群)、CDDP(2mg/kg)腹腔内投与(P 群)、CDDP(2mg/kg)局所投与(F 群)、GM-CDDP(2mg/kg)局所投与(G 群)の 4 群に分類し(各群 n=6)、治療介入後 4 週で in vivo imaging system (IVIS)を用いて腫瘍体積を評価した。統計学的検討には Tukey-Kramer test を用いた。

## 【結果】

徐放試験の結果、3 種類とも 30~40%程度の初期放出とコラゲナーゼ溶液浸漬後に CDDP の放出を認め、最終的にはほぼ 100%が放出された。また、熱処理時間が短いほど GM の分解、CDDP の放出ともに速やかに生じた。IVIS の結果、S 群( $1.2 \times 10^{11}$  photon/s/mW)に対して P 群、F 群は有意に低値を示し、さらに G 群( $9.9 \times 10^9$  photon/s/mW)は P 群、F 群よりも有意に低値であった( $P < 0.05$ )。

## 【考察】

本薬剤における徐放速度は架橋度によって調整可能であった。さらに、GM を用いた徐放化抗がん剤局所投与はがん骨転移の局所制御に有用である可能性が示唆された。

## 8. 核酸の細胞内徐放技術に基づく生物機能イメージング法の開発

○村田勇樹, 城潤一郎, 田畑泰彦

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所

細胞移植治療のさらなる発展のためには、生体内に移植された細胞の生物機能を非侵襲的かつ長期的に可視化するイメージング技術の研究開発が必要不可欠である。モレキュラービーコン(MB)は、細胞内で様々な生物機能を制御する mRNA を汎用的に検出する核酸由来の蛍光イメージングプローブである。しかしながら、単独の MB は細胞内に導入されにくく、細胞内での活性が一過的であることが知られている。その一方で、カチオン化ゼラチンナノ粒子は核酸物質を細胞内で徐放することで、その生理活性を延長することができる。そこで本研究では、MB を細胞内で徐放し、その活性を延長することによって mRNA の長期的なイメージングを試みた。また、MB の細胞内徐放を基に、細胞の生存機能(アポトーシス)を可視化することを試みた。グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)mRNA に対する MB を設計し、異なる量のグルタルアルデヒド(GA)で架橋した、分解性の異なる MB 内包カチオン化ゼラチンナノ粒子(cGNS-MB)を作製した。マウス間葉系幹細胞(KUM6)に cGNS-MB を添加し、経時的に蛍光顕微鏡で観察したところ、ナノ粒子作製時の添加 GA 量の増加とともに、より

長期にわたって蛍光が観察された。これは、作製したナノ粒子が効率よく細胞に取り込まれ、細胞内でカチオン化ゼラチンナノ粒子の分解にともなって、MB が徐放されたためであると考えられる。次に、アポトーシス細胞でのみ特異的に発現するカスパーゼ-3 の mRNA に対する MB を設計、同様にナノ粒子を作製し、細胞に取り込ませた。その後、カンプトテシンによって細胞にアポトーシスを誘導したところ、アポトーシス誘導後でのみ特異的に蛍光が観察された。これは、細胞内で徐放された MB がアポトーシス誘導によって増加した mRNA と特異的に反応し、蛍光発光したためであると考えられる。

## 9. 細胞低接着性コラーゲン(LASCol)を用いた脊椎椎間板再生の可能性

○武岡由樹<sup>1)</sup>, 由留部 崇<sup>1)</sup>, 國井沙織<sup>2)</sup>, 森本康一<sup>2)</sup>, 深瀬直政<sup>1)</sup>, 竹森俊幸<sup>1)</sup>, 垣内裕司<sup>1)</sup>, 辻本 龍<sup>1)</sup>, 角谷賢一朗<sup>1)</sup>, 高田 徹<sup>1)</sup>, 黒田良祐<sup>1)</sup>, 西田康太郎<sup>1)</sup>

1) 神戸大学大学院 整形外科

2) 近畿大学 生物理工学部

**【目的】**近年、組織再生において細胞が生体に近い三次元の微小環境を維持できる凝集塊(スフェロイド)が注目されている。我々は高いスフェロイド形成能を持つ細胞低接着性コラーゲン(Low Adhesive Scaffold Collagen:LASCol)を開発し、脊椎椎間板再生能について検討した。

**【方法】**細胞実験:ヒト椎間板髄核・線維輪手術検体 15 例より細胞を抽出して LASCol ゲルとアテロコラーゲン(AC)ゲル上で培養し、スフェロイド数を経時的に計測した。また多重蛍光免疫染色で Brachyury, Tie2, PAX1, Aggrecan の発現を検討した。

動物実験:12 週齢雄 SD ラット 16 匹の第 8/9, 9/10, 10/11 尾椎椎間板直上に切開を加え、髄核を吸引摘出した。各椎間へ 15  $\mu$ l の LASCol ゲル, AC ゲル, 溶媒(対照)を注入し、術後 56 日まで観察した。経時的な X 線撮影から椎間板高(%DHI)の推移を比較した。組織標本を作成し、H-E 染色で細胞浸潤を、Safranin-O 染色で椎間板内細胞外基質を評価した。

**【結果】**細胞実験:髄核・線維輪細胞ともに LASCol 上でスフェロイドが形成・増加したが、AC 上ではスフェロイド形成はみられなかった( $p < 0.01$ )。髄核細胞においては LASCol 上で AC 上に比べて Brachyury, Tie2, Aggrecan の発現亢進を認めた( $p < 0.01$ )。線維輪細胞においては両群で PAX1 と Aggrecan の発現を認め、LASCol 上で Aggrecan の発現が増大していた( $p < 0.01$ )。

動物実験:%DHI の計測では術後 56 日に渡り LASCol 群で AC 群と対照群よりも高値に椎間板高が維持され、対照群との比較で有意差を認めた( $p < 0.01$ )。H-E 染色では LASCol・AC 群ともに髄核様組織が存在したが、LASCol 群でのみ細胞浸潤が観察された( $p < 0.01$ )。Safranin-O 染色では LASCol 群で AC 群に比べ髄核様組織でのプロテオグリカンの誘導・蓄積が著しかった( $p < 0.01$ )。

**【考察】**LASCol はスキャフォールド単独で椎間板再生を可能にする、新規生体材料となる可能性が示唆された。

10. ポリ乳酸グリコール酸共重合体ナノ粒子による静脈グラフトへの microRNA-145 の導入  
○黒川俊嗣, 西尾博臣, 升本英利, 川東正英, 坂本和久, 金光ひでお, 山崎和裕, 池田 義,  
湊谷謙司  
京都大学 心臓血管外科

【背景】静脈グラフトへの microRNA-145 (miR-145)の導入にはこれまで微生物ベクターが用いられてきた。今回、我々はポリ乳酸グリコール酸共重合体 (PLGA) ナノ粒子 (NPs) を用いて静脈グラフトに miR-145 を導入する方法を開発した。そこで PLGA NPs により導入された miR-145 が移植静脈の内膜肥厚を抑制するかを検討した。

【方法】日本白色種ウサギの頸静脈を摘出し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、control-microRNA (cont-miR) 封入 PLGA NP 溶解液、miR-145 封入 PLGA NP 溶解液のいずれか (各  $n = 8$ ) に 30 分間浸漬した後、端々吻合により同側頸動脈を置換した。導入後 2 週間で、移植した頸静脈を摘出して組織学的検査による内膜肥厚および細胞増殖、遺伝子発現を比較検討した。

【結果】miR-145 発現量は miR-145 群で有意に高かった (PBS 群 vs. cont-miR 群 vs. miR-145 群;  $0.69 \pm 0.17$  vs.  $0.70 \pm 0.19$  vs.  $1.03 \pm 0.28$ ;  $P = 0.03$ , miR-145 群 vs. cont-miR 群)。グラフト短軸断面の内膜面積は miR-145 群で有意に低値であった ( $1.63 \pm 0.52 \text{ mm}^2$  vs.  $1.67 \pm 0.49 \text{ mm}^2$  vs.  $0.88 \pm 0.34 \text{ mm}^2$ ;  $P < 0.01$ , miR-145 群 vs. cont-miR 群)。Ki-67 陽性細胞数割合は miR-145 群で有意に低値であり ( $42.5\% \pm 7.3\%$  vs.  $42.2\% \pm 6.7\%$  vs.  $28.9\% \pm 4.1\%$ ;  $P < 0.01$ , miR-145 群 vs. cont-miR 群; 各  $n = 6$ )、血管平滑筋細胞 (VSMC) の増殖活性の抑制が示唆された。qPCR による miR-145 標的遺伝子 myocardin の発現量は miR-145 群で有意に高かった ( $0.58 \pm 0.67$  vs.  $0.61 \pm 0.46$  vs.  $1.70 \pm 0.72$ ;  $P = 0.02$ , miR-145 群 vs. cont-miR 群; 各  $n = 6$ )。

【結語】miR-145 封入 PLGA NPs は VSMC の表現型変化を制御し、導入後 2 週間の時点においても静脈グラフトの内膜肥厚を抑制していた。PLGA NPs を用いた miR-145 の標的局所への導入は微生物ベクターを必要としない簡便な方法であり、臨床応用にとって有利である。

11. Collagenase digestion technique にて表面処理を行った微細加工軟骨の性状が軟骨再生に及ぼす影響

○末吉 遊, 西川有輝, 福田智一, 西脇 仁, 磯貝典孝  
近畿大学 医学部 形成外科

近年、幹細胞を用いた軟骨再生誘導の技術開発が進行している。これまでの幹細胞に関する研究から、幹細胞の分化増殖には適切な組織内微小環境、特に適切なサイトカイン環境が必要であることが分かっている。したがって、幹細胞を含む最小単位の軟骨細胞塊を均一サイズの大量微細組織 (以下マイクロ軟骨と略す) に分離加工して新たな幹細胞供給源とし、さらにサイトカイン併用により分化増殖を促すことで、培養行程を介さない軟骨組織の再生誘導が可能になることが推測される。これまでわれわれは、上記マイクロ軟骨を用いた新規軟骨再生技術の確立を試みてきた。まず(1)軟骨を低侵襲的に微細加工する装置を作製し、加工した

マイクロ軟骨に含まれる軟骨細胞数および細胞活性の評価を行った。次に(2)マイクロ軟骨を吸収性足場材料に接着させ、マイクロ軟骨・足場・bFGF 徐放化システムを組み合わせた自家移植を行い、細胞培養行程を介さない新規軟骨組織再生誘導を試みた。これらの結果から、bFGF 徐放システムによる移植軟骨の量的拡大は SOX5 活性化を介した軟骨芽細胞の増殖および細胞外基質形成の亢進によるものと考えられた。かつその作用は、マイクロ軟骨サイズに示される栄養拡散の距離に相関することが示唆された。そこで今回の研究では、ゼラチン微粒子を用いた bFGF 徐放化システムを併用して自家移植を行う際、collagenase による前処理を加えたマイクロ軟骨を PGA 不織布に接着させ、前処理(collagenase digestion technique)が軟骨再生に及ぼす影響について検討した。その結果、collagenase digestion による前処理は有効であり、その至適時間は 15 分間であることが判明した。今後、軟骨再生におけるさらなる条件の最適化を検証していく予定である。

## 12. ラット腱板断裂に対する bFGF と PRP の治癒促進効果の検討

○片岡武史<sup>1)</sup>, 美船 泰<sup>1)</sup>, 乾 淳幸<sup>1)</sup>, 西本華子<sup>1)</sup>, 黒澤 堯<sup>1)</sup>, 山裏耕平<sup>1)</sup>, 向原伸太郎<sup>1)</sup>, 田畑泰彦<sup>2)</sup>, 黒田良祐<sup>1)</sup>

1) 神戸大学大学院 整形外科

2) 京都大学 再生医科学研究所 生体材料学分野

**【目的】**肩腱板断裂に対する鏡視下腱板修復術は良好な臨床成績を得ているが、大・広範囲断裂における合併症として再断裂の報告は多く、さらに術後早期に生じることが知られている。そのため再断裂を防ぐには修復腱板の生物学的治癒を促進し、術後早期の強度をあげることが必要である。過去に bFGF および PRP がそれぞれ腱板修復を促進すると報告されている。我々は bFGF と PRP を同時投与することでより腱板修復が促進されると仮説を立て、ラット腱板修復モデルに、bFGF および PRP を含浸させたゼラチンハイドロゲルシート(以下 GHS)を移植し、腱板修復部の治癒促進効果を評価した。**【方法】**SD ラットの棘下筋腱を上腕骨から切離し、腱板断裂モデルを作成した。腱板修復後に GHS に PBS(コントロール)、bFGF、PRP、bFGF+PRP をそれぞれ含浸させ、修復部に移植した。術後 2, 4 週で HE 染色、サフラニン O 染色で組織学的に評価した。また Isolectin B4 および 2 型コラーゲンの蛍光免疫染色で、血管新生と軟骨再生を評価した。さらに術後 6 週で最大破断強度を測定した。**【結果】**bFGF+PRP 群では術後 2 週での HE 染色を用いた Tendon Maturing Score で PBS 群に比べ有意に高値となり、サフラニン O 染色での腱骨移行部での軟骨再生も他の 3 群に比べ有意に強く認めた。術後 2 週での Isolectin B4 および 2 型コラーゲンの発現も bFGF+PRP 群で亢進していた。術後 6 週での最大破断強度は bFGF+PRP 群は PBS 群に比べ有意に高かった。**【考察】**bFGF と PRP を同時投与することで、それぞれを単独投与するよりも腱は成熟し、腱骨移行部の軟骨再生は促進され、力学的に強固となっていた。bFGF と PRP の同時投与は腱板修復後早期の治癒を促進し、再断裂予防に有効であると考えられる。

### \*13. Efficacy Comparison of Cryopreserved and Lyophilized Human Platelet Lysate for Wound Healing

○Sharon Claudia Notodihardjo<sup>1)</sup>, Naoki Morimoto<sup>1)</sup>, Natsuko Kakudo<sup>1)</sup>, Toshihito Mitsui<sup>1)</sup>, Tien Minh Le<sup>1)</sup>, Yasuhiko Tabata<sup>2)</sup>, Kenji Kusumoto<sup>1)</sup>

1) Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kansai Medical University

2) Department of Biomaterials, Field of Tissue Engineering, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University

Human platelet lysate (hPL) is part of the growth factor cocktail derived from human platelets. The production process is easier in comparison to platelet-rich plasma; thus, hPL is now considered for use in wound healing therapy. However, methods for preserving hPL for more than several months that maintain its bioactivity must be considered, especially for chronic wound treatment. The present study compared the effects of preservation for 9 months using a refrigerator or deep freezer. We investigated three preservation conditions. In the C-hPL group, hPL was stored at -80°C in a deep freezer for 9 months; in the CL-hPL group, hPL was cryopreserved for 9 months at -80°C in a deep freezer then lyophilized; in the L-hPL group, lyophilized hPL was refrigerated at 4°C for 9 months. The quantity and quality of growth factors in these three groups were measured by an ELISA and in fibroblast cell cultures. Then, gelatin hydrogel discs were impregnated with hPL and its effects with regard to the promotion of wound healing in mice were evaluated by histologic examinations. In cell culture medium, fibroblast cell cultures were better supported in the hPL groups than in the fetal bovine serum group. In the histologic examination of the wound healing process, no differences were observed among the three preserved hPL groups with regard to epithelialization, or granulation tissue or capillary formation. The stability of growth factors contained in lyophilized hPL is maintained at 4°C for up to 9 months. This was a versatile preservation method that can be applied in clinical practice.

### \*14. Platelet-rich plasma (PRP)はシュワン細胞を介して末梢神経再生を亢進させる

○素輪善弘<sup>1)</sup>, 岸田綱郎<sup>2)</sup>, 沼尻敏明<sup>1)</sup>, 松田 修<sup>2)</sup>

1) 京都府立医科大学 形成外科

2) 京都府立医科大学 免疫学

Platelet-rich plasma (PRP)は、これまで様々な組織損傷に対する再生・修復能を持つことが報告されている。しかし、末梢神経再生への利用やその機序解明についての報告は少ない。末梢神経再生においてシュワン細胞は、その再生過程において必須の役割を果たす。PRPの局所投与により神経障害時に損傷部位での内在性シュワン細胞の様々な機能を活性化することで、末梢神経再生を促進させることが期待される。われわれはPRPのヒトシュワン細胞に対する増殖・遊走能促進・神経栄養因子発現亢進効果をその至適濃度とともに検討した。さらに詳細に末梢神経再生メカニズム解明を行ったのでその成果を報告する。

#### \*15. 乳児自家多血小板血漿の骨形成に対する促進作用

○小林眞司<sup>1)</sup>, 矢吹雄一郎<sup>1)4)</sup>, 福井厚子<sup>1)</sup>, 安村和則<sup>1)</sup>, 新保裕子<sup>2)</sup>, 田中祐吉<sup>3)</sup>, 前川二郎<sup>4)</sup>

- 1) 神奈川県立こども医療センター 形成外科
- 2) 神奈川県立こども医療センター 臨床研究所
- 3) 神奈川県立こども医療センター 病理診断部
- 4) 横浜市立大学附属病院 形成外科

我々は再生医療等安全性確保法下に唇顎口蓋裂の顎裂骨欠損部に対して、感染などの不具合なく PRP 移植を行っているが、PRP の骨形成能に関しては未解明な部分も多い。我々は、骨形成に対する PRP の効果を検討するために、ヒト乳児 PRP とヒト乳児骨膜細胞(human infant periosteum cells:hiPC) を用いて、ウシ胎児血清非存在下で PRP および乏多血小板血漿(platelet Poor plasma:PPP)添加による hiPC の増殖能と骨分化能を評価した。その結果、PRP 添加群の方が PPP 添加群よりも高い増殖能を有しているだけでなく、組織学的に骨分化能が高かった。さらに 5%PRP 添加群の方が 1%PRP 添加群よりも高い増殖能および骨分化能を有していた。PRP の骨形成に対する促進作用が示唆され、さらに詳細な解析のために定量 PCR や In vivo での多角的な検討を行っている。

#### \*16. 多血小板血漿 (PRP) がヒト培養毛乳頭細胞に及ぼす影響

○藤田千春<sup>1)</sup>, 宮野竜太郎<sup>2)</sup>, 住江玲奈<sup>2)</sup>, 市田美緒<sup>1)</sup>, 梶川明義<sup>2)</sup>, 井上 肇<sup>1)</sup>

- 1) 聖マリアンナ医科大学 形成外科・幹細胞再生医学(angfa 寄附)講座
- 2) 聖マリアンナ医科大学 形成外科学講座

(序論)多血小板血漿 (PRP)は育毛治療として用いられるが、その有効性については客観的評価が難しい。今回 PRP がヒト培養毛乳頭細胞に及ぼす影響を分子生物学的に検討した。

(方法)ヒト培養毛乳頭細胞に PRP を添加し、一定時間培養後発毛に関わるとされる FGF-2、VEGF、BMP-2、Wnt5a、EFNA3 の遺伝子発現を定量 PCR で測定した。

(結果)無添加に比較して、PRP は毛乳頭細胞の FGF-2、VEGF、BMP-2、Wnt5a の遺伝子発現を 2 時間で有意に増加させた。また、FGF-2、Wnt5a は 24 時間後までその発現を維持したが、VEGF の発現は低下した。一方、BMP-2 は有意に発現が低下した。EFNA3 には変化を認めなかった。

(考察)毛乳頭細胞への発毛関連遺伝子群の発現増強が退行期の毛包の活性化を促しているものと推察された。特に Wnt5a の持続的な発現と、BMP-2 の短期的強発現とその後の消退は、毛乳頭の分化誘導と萎縮を抑制している可能性が示唆された。

(結論)PRP による毛乳頭細胞からの発毛関連遺伝子の発現は、毛包を活性化し育毛に関わると考えられた。

## \*17. 異なる遠心分離条件・凝固系で作製した血漿とフィブリンの比較検討

○押部成美<sup>1)</sup>, 丸川恵理子<sup>2)</sup>, 宇尾基弘<sup>3)</sup>, 依田哲也<sup>1)</sup>, 原田浩之<sup>2)</sup>

- 1) 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎顔面外科学分野
- 2) 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎口腔外科学分野
- 3) 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 先端材料評価学分野

PRP や PRF は様々な再生医療分野で応用されてきた。近年、PRF を改良した injectable PRF(iPRF)の使用も報告されている。本研究では、異なる遠心分離条件と凝固系で作成した血漿とフィブリンの違いを比較検討する。

各材料は①PRF、②iPRF 低遠心、③iPRF 中遠心、④iPRF 高遠心、⑤injectable Platelet Poor Fibrin (iPPF)、⑥PRP、⑦PPP を用いた 7 群とした。採血時、抗凝固薬を①-⑤群は使用せず、⑥⑦群は使用した。①-⑤群は自然凝固後、⑥⑦群は2%塩化カルシウム溶液を加えて凝固させた後に、血小板由来成長因子濃度を測定し、SEM を用いてゲルの形態学的評価を行った。⑥⑦群において EDS を用い含有元素の定量分析を行った。

血小板数の少ない⑤と⑦群のフィブリン線維は②③④⑥群に比べて太く、血小板数が最も多い⑥群では最も細く、ゲル強度への影響が示唆された。また、PPP ゲルは PRP ゲルと比べて Ca および P を多く含む構造物が確認され、PPP の骨形成促進作用に関与している可能性が示唆された。今後はこれらの違いが骨形成に与える影響を *in vivo* で検討する予定である。

## \*18. 再生医療安全確保法施行下における当院での PRP 療法症例

○竹治幸大<sup>1)</sup>, 笹尾卓史<sup>1)</sup>, 福田 智<sup>2)</sup>, 覚道奈津子<sup>3)</sup>, 楠本健司<sup>3)</sup>,

- 1) 医誠会病院 形成・美容外科
- 2) ふくだ形成外科クリニック
- 3) 関西医科大学附属病院 形成外科

PRP (platelet rich plasma ; 多血小板血漿)療法とは、患者からの全血を遠心分離により血小板や複数の成長因子を濃縮した PRP を活性化させ、患部に塗布・注入することで状態改善を進める治療法である。再生医療等の安全性の確保等に関する法律が制定され、PRP 療法を患者におこなう際には、リスクに応じた再生医療等の提供計画書を認定再生医療等委員会及び厚生労働大臣に提出することが義務づけられている。

当院では上記法律に則した第 3 種の再生医療等提供計画書を提出し、再生医療提供を開始した。慢性創傷に対しては創面に直接塗布をおこない、アンチエイジング(しわ・たるみ改善)目的には該当部に皮下・真皮内に注入をしている。2016 年 6 月から 2018 年 9 月の期間に、8 例 26 回(慢性潰瘍 5 例 23 回、美容目的 3 例 3 回)に施行した。慢性潰瘍に関しては複数回使用し、完全上皮化に至った 1 例と創状態を改善させ手術を行った 3 例があった。血小板の濃縮率は 4~7 倍程度が良いと報告されており、その範囲での調整を目指しているが、美容目的の 3 例は満たし、難治性潰瘍は逸脱した症例があった。今回、当院における PRP の再生医療提供に至る審査と提出への過程を提示し、代表症例を供覧する。

## \*19. Healing of Hydroxyurea-Related Leg Ulcers with Allogeneic Platelet-Rich Plasma and Artificial Dermis

○Yuemin Zhou<sup>1)2)</sup>, Yuan Chai<sup>1)</sup>, Yuanyuan Ma<sup>1)</sup>, Qiannan Zhao<sup>1)</sup>, Yuquan Lu<sup>2)</sup>

1) Department of Reconstructive and Plastic Surgery, Huaihe Hospital of Henan University

2) International Joint Research Laboratory for Cell Medical Engineering of Henan, Huaihe Hospital of Henan University

Hydroxyurea has been associated with painful non-healing ulcers, which has no effective treatment method but permanently discontinuation of hydroxyurea<sup>1,2</sup>. We present a case of leg ulcers that likely occurred from hydroxyurea use in a patient with essential thrombocythemia. Topical treatment with allogeneic PRP and artificial dermis for five weeks (once a week) almostly completely healed the leg ulcers.

## 20. 血管再生治療患者のリスク管理

○高木 元, 桐木園子, 太良修平, 高木郁代, 宮本正章, 清水 渉

日本医科大学付属病院 循環器内科

【目的】加齢により避けることのできない動脈硬化は予後に影響を及ぼすが、再生医療適応患者のリスクは明確でない。そこで動脈硬化疾患の週末像である重症末梢動脈疾患患者における予後指標と相関する因子を栄養管理の観点から多変量解析にて調査した。

【方法】安静時疼痛もしくは潰瘍を有する重症下肢虚血患者を登録し追跡調査を行った。各種血液検査所見に加え、BMI、基礎エネルギー消費量 (basal energy expenditure: BEE)、CONUT score を検討因子とし比較した。主要評価項目は下肢切断、生命予後とした。

【結果】対象は重症下肢虚血患者 293 例 (平均年齢 67±13 才)。平均追跡期間 10.6 年において 238 人 (81.2%) が生存し 216 人 (80.6%) が切断を回避した。多変量解析で独立危険因子は生命予後に関しては透析患者 (p=0.007)、CRP 高値 (p=0.007)、貧血 (p=0.007)、コレステロール低値 (p=0.031)、低アルブミン (p=0.035) であった。一方下肢切断の独立危険因子は透析患者 (p<0.001)、潰瘍あり (p=0.005)、CRP 高値 (p=0.012)、低アルブミン (p=0.017)、CONUT スコア高値 (p<0.001) であった。

【考察】動脈硬化の週末像において、下肢切断に関しては CONUT スコアが有用な指標であり、生命予後に関しては脂質代謝と蛋白代謝が独立して関与していると想定された。また透析と腎性貧血がいずれの予後にも影響を及ぼすことが確認できた。

\*\*\*\*\* *memo* \*\*\*\*\*

**第10回多血小板血漿 (PRP) 療法研究会  
第8回 DDS 再生医療研究会  
協賛企業一覧(50 音順)**

2018 年 10 月 31 日現在

第10回多血小板血漿 (PRP) 療法研究会ならびに第8回 DDS 再生医療研究会の趣旨にご賛同頂き、ご支援、ご協力を賜りましたことを心より感謝申し上げます。

第10回多血小板血漿 (PRP) 療法研究会

会長 楠本 健司

第 8 回 DDS 再生医療研究会

会長 森本 尚樹

ASTI 株式会社

ジンマーバイオメット合同会社

スミス・アンド・ネフュー株式会社

株式会社ウイステリア

株式会社エムエムアンドニーク

株式会社ジェイ・エム・エス

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

株式会社全日本病院出版会

株式会社メドブリッジ

クラシエ薬品株式会社

ゲンゼ株式会社

帝人メディカルテクノロジー株式会社

常盤薬品工業株式会社

新田ゼラチン株式会社

ビーエスメディカル株式会社

富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社

八洲薬品株式会社

和研薬株式会社