

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実績報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	糖尿病性潰瘍に対するハイブリッド型生体外増幅血管内皮前駆細胞による新しい血管再生治療の開発
研究機関・ 部局・職名	順天堂大学・医学部・准教授
氏名	田中 里佳

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	119,000,000	119,000,000	0	119,000,000	119,000,000	0	0
間接経費	35,700,000	35,700,000	0	35,700,000	35,700,000	0	0
合計	154,700,000	154,700,000	0	154,700,000	154,700,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	2,097,937	30,430,214	23,779,810	14,490,787	70,798,748
旅費	0	2,414,700	1,683,428	2,472,110	6,570,238
謝金・人件費等	0	10,036,820	12,536,593	15,066,743	37,640,156
その他	103,560	703,093	1,681,582	1,502,623	3,990,858
直接経費計	2,201,497	43,584,827	39,681,413	33,532,263	119,000,000
間接経費計	660,449	0	24,979,872	10,059,679	35,700,000
合計	2,861,946	43,584,827	64,661,285	43,591,942	154,700,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
HSオールインワン蛍光顕微鏡	BZ-9000	1	12,701,850	12,701,850	2011/6/7	順天堂大学形成外科学講座
ダイレクトヒートCO2インキュベーター310	CO2(T/Cセンサー) Thermo	1	1,811,775	1,811,775	2011/6/14	順天堂大学形成外科学講座
小型冷却遠心機	CF16RX II	1	661,500	661,500	2011/6/24	順天堂大学形成外科学講座
インテリジェント顕微鏡	DM4000B	1	5,250,000	5,250,000	2012/5/31	順天堂大学形成外科学講座
ニコン 研究用倒立顕微鏡	TI-U 本機 セット	1	2,238,138	2,238,138	2012/6/12	順天堂大学形成外科学講座
高精細カラーカメラ	DS-Fil-L3標準 セット	1	505,512	505,512	2012/6/12	順天堂大学形成外科学講座
フリーズ超低温槽	CLN-51UD2	1	1,453,200	1,453,200	2014/5/31	順天堂大学形成外科学講座
液体窒素凍結保存容器	LS-4800	1	596,400	596,400	2014/8/22	順天堂大学形成外科学講座
BZ-II 解析アプリケーション	BZ-H2A	1	682,500	682,500	2014/10/11	順天堂大学形成外科学講座

5. 研究成果の概要

糖尿病(DM)性下腿潰瘍は、従来、有効な治療法が存在せず、未だに下腿切断を余儀なくされる症例が多いことから新たに有効性が確実な治療法の開発が切望される。近年、自己末梢血中の未分化血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell= EPC)移植による血管再生療法の臨床試験が当該施設で行われているが、DM患者では本質的に末梢血中EPC(CD34+細胞)の数、内皮細胞分化能の低下を認め、十分な移植治療効果が得られていない。また、現在行われている血管幹細胞移植の細胞採取方法にはG-CSF(顆粒球増殖刺激因子)動因末梢血単核球をアフレーション後に採取する方法、骨髄から採取する方法があるが、どれも患者に対する侵襲が懸念される。今後の血管幹細胞移植の理想的細胞採取移植方法は、より非侵襲的で簡便な方法で細胞が採取でき、より多くの機能的細胞を移植できることである。我々は、DMマウスEPCを生体外増幅培養によりその細胞数を400倍に増幅し、機能も回復することを世界で初めて見出した。その後、患者EPCも生体外培養により分化能及び血管再生能が回復することを確認し、末梢血中CD34+細胞の生体外『再教育』による分化増幅培養EPC移植療法の開発を目的として基礎研究を行ってきた。しかし、DM患者末梢血CD34+細胞単独培養では、本細胞の機能的分化能は回復するが、増幅による細胞数の獲得が不十分であることが判明した。そこで、末梢血中には、血管形成促進性血液細胞が存在し、ある細胞はEPCの細胞活性を促進するとの報告からEPC分化増幅培養法の改良法として、これらaccessory細胞と共培養を行うことにより、真にEPCの分化増幅が可能な「EPCハイブリッド分化増幅法」の開発を考えた。本研究の成果として、我々は末梢血単核球を独自で開発した「EPCハイブリッド分化増幅法」で培養することで血管再生能の高いEPCとM2マクロファージを増幅することができた。平成22年度から平成25年度にかけて糖尿病患者末梢血を用いてその有効性をマウスとブタで証明した。我々の開発した方法で、従来の血管再生治療法以上の効果を得られる血管再生治療を200ccの採血で可能となった。現在、「EPCハイブリッド分化増幅法」をもちいた血管再生治療をヒト幹細胞倫理指針に基づいた検証を行い、厚労省に申請した。承認が得られれば、世界で初めて少量の血液から実施可能となる血管再生治療が患者に届くことになる。生体外増幅による血管幹細胞移植療法の利点は、小数の血管幹細胞でも血管再生能が改善した十分量の血管幹細胞が保証されること、採取血管幹細胞の分割凍結保存により随時増幅/複数回移植療法が可能となり患者の身体的負担を軽減できることで、より効果的な血管再生療法が開発されることになる。本研究が実現可能となると下肢切断の回避、患者QOLの向上、介護費の軽減というライフインベションがもたらせ、社会的意義は大きい。

課題番号

LS113

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	糖尿病性潰瘍に対するハイブリッド型生体外増幅血管内皮前駆細胞による新しい血管再生治療の開発
	Establishment of hybrid ex vivo expansion system as a novel vascular regenerative therapy for non-healing diabetic ulcer
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	順天堂大学・医学部・准教授
	Juntendo University, School of Medicine, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	田中 里佳
	Rica Tanaka

研究成果の概要

(和文):

糖尿病性下腿潰瘍は、従来、有効な治療法が存在せず、未だに下腿切断を余儀なくされる症例が多いことから新たに有効性が確実な治療法の開発が切望される。血管の幹細である血管内皮前駆細胞(EPC)による血管再生治療が試みられているが糖尿病はEPCの数と機能が劣っているため自己EPC移植は十分な効果が期待できない。また現方法では患者の身体的負担が大きい。本研究は、糖尿病患者のEPCの数と機能を飛躍的に改善するハイブリッド型生体外培養増幅法を開発し、本技法を用いることで採血のみから実施できる低侵襲であり、高効果な新しい血管再生治療が実施可能となった。本技法は多くの虚血性病変の治療にも適用できることから下肢切断の回避のみならず、患者QOLの向上、介護費の軽減というライフイノベーションがもたらせ、社会的意義は大きい。

(英文):

The quality and quantity of endothelial progenitor cells (EPC) is known to be impaired in diabetic patients, thereby autologous EPC therapy is thought to be less effective. We have recently disclosed the newly developed a serum free ex vivo expansion system called Hybrid Quantity and Quality Control Culture System (HyQQc) to potentiate the

様式21

vasculogenic property of diabetic EPCs for enhanced vasculogenesis and tissue repair from small amount of peripheral blood. HyQQc system of autologous peripheral blood MNC provides the methodological clue to overcome the insufficient efficacy of naïve mononuclear cell therapy for wound healing in diabetic patients. From our data, we assume that 150cc of peripheral blood will be necessary to replace the existing EPC therapy for diabetic patients for wound healing. With this new technology, we will be able to establish outpatient based simple, safe and effective vascular and regenerative therapy for diabetic patients.

1. 執行金額 154,700,000 円
 (うち、直接経費 119,000,000 円、 間接経費 35,700,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

糖尿病性下腿潰瘍は、従来、有効な治療法が存在せず、未だに下腿切断を余儀なくされる症例が多いことから新たに有効性が確実な治療法の開発が切望される。血管の幹細胞である血管内皮前駆細胞(EPC)による血管再生治療が試みられているが糖尿病は EPC の数と機能が劣っているため自己 EPC 移植は十分な効果が期待できない。また現方法では患者の身体的負担が大きい。本研究の目的は糖尿病難治性潰瘍患者に対して低侵襲的(採血)に幹細胞を採取でき少量の細胞からより多くの質の高い細胞を生産、移植できる治療効果が高く患者身体的負担の少ない理想的な再生治療を開発し臨床応用まで実現することである。本研究は主テーマとして(1)主テーマ:糖尿病難治性潰瘍患者に対する「ハイブリッド型生体外培養増幅移植による新血管再生治療の開発」(2)副テーマ 1:糖尿病血管幹細胞機能障害改善のメカニズム解明(3)副テーマ 2:EPC 増幅効果 Key 因子の同定である。

(1) 主テーマ: [糖尿病難治性潰瘍患者に対する「ハイブリッド型生体外培養増幅移植による新血管再生治療の開発」]

研究代表者(田中)は、浅原らとの共同で無血清生体外培養増幅法という血管幹細胞(血管内皮前駆細胞:EPC; CD34 陽性細胞中に存在する)の数と機能を増幅する培地を開発した。そして、本技法において糖尿病性マウスにおいては EPC を糖尿病環境から解放、再教育した結果、血管幹細胞数が正常マウス同様に数百倍にも増幅され、さらにその血管再生能が正常に戻り、糖尿病性潰瘍治療に対する有効性を世界で初めて突き止めた(Diabetes 2013)。しかしヒト末梢血中の細胞は本技法のみでは、細胞数の増幅と機能改善はまだ不十分であることが以前の研究成果で分かった。そこで、CD34 陰性細胞集団である CD34 陽性細胞のアクセサリー細胞(EPC の機能を助ける細胞)である angiogenic

T cell 等 (Hur J et al, 2007) が末梢血中の EPC を含む CD34 陽性細胞の分化を促進することが報告されている。このように血液中のアクセサリ細胞と EPC をハイブリッド培養することにより更なる増幅能、細胞機能改善を図れないと考えた。本研究は糖尿病患者を対象とした Hybrid 型生体外培養増幅方法という新たな血管幹細胞治療の開発と臨床応用を目的とする。

(2) 副テーマ 1：糖尿病血管幹細胞機能障害改善のメカニズム解明

研究代表者が開発した無血清生体外培養増幅法がどのようなメカニズムにて糖尿病 EPC の数を増やし機能を改善する機序は明らかになっていない。そこで本研究ではこれらを明らかにすることで EPC の機能改善を図れるさらなる方法を模索する。

(3) 副テーマ 2：無血清生体外培養増幅培養法による EPC 増幅効果責任因子の解明

研究代表者が開発した無血清生体外培養増幅法により EPC の数と機能が増幅する際に EPC に働きかける因子を同定する。本因子を同定することにより、EPC 増幅、血管再生能力改善効果にもっとも影響している因子や作用機序を解明することが出来る。

4. 研究計画・方法

(1) 主テーマ：糖尿病難治性潰瘍患者に対する「ハイブリッド型生体外培養増幅移植による新血管再生治療の開発」

① ハイブリッド型生体外培養増幅培養法の確立

無血清生体外増幅培養法にて CD34 陽性細胞 (EPC) と共培養する CD34 陰性細胞集団の中から増幅効率がもっともよい細胞を同定し少量の血液から多くの EPC を増幅でき、血管再生能を改善できる培養方法を確立する。

健常人より末梢血 50ml 採取し、磁気細胞分離装置にて CD34 陽性細胞と CD34 陰性細胞集団 (CD3、CD19、CD14、CD41 陽性細胞) 回収した CD34 陽性細胞と CD34 陰性細胞を体外増幅後の増幅細胞数と血管再生能を評価する。血管再生能の評価は、EPC-Colony Forming Assay (EPC-CFU) にて血管幹細胞コロニー産生能及び分化能評価を行い、血管網形成能評価アッセイと EPC Assay にて血管の形成能を評価し、FACS 解析にて内皮系細胞表面抗原に対する標識抗体による血管幹細胞の数的評価する。

② 糖尿病患者におけるハイブリッド型生体外培養増幅培養法の有効性の検討

健常人の EPC で確立したハイブリッド型生体外増幅培養法が糖尿病患者末梢血 EPC においても同様の増幅効果、血管再生能力の改善が図れるかを上記と同様な方法にて検討する。

③ 免疫不全マウス潰瘍モデルにおける糖尿病患者ハイブリッド型生体外培養増幅細胞移植の有効性の検討

糖尿病患者生体外培養増幅細胞が糖尿病難治性潰瘍に対して創傷治癒効果、血管再生効果が認められるかを確認する。また造腫瘍性効果がないかの検討を行う。

方法としては、健常人ボランティアと糖尿病患者から上記の研究にて同定した最適なコンビネーション（ベストミックス）の細胞集団を採取し、その細胞をハイブリッド型生体外増幅培養法にて一週間培養する。糖尿病潰瘍モデルヌードマウスにその細胞を移植する。移植していないマウス群とその効果を比べ創傷治癒効果、組織内血管再生効果を評価する。創傷治癒効果は、潰瘍の縮小率、治癒期間、組織の構築等で調べる。そのほかに免疫組織学的解析にて組織中の移植細胞の内皮の分化を CD31、VE-Cad などの内皮マーカーを染色にて確認する。また、分子生物学的解として組織中に存在する血管形成液性因子である VEGF, Angiopoietin1, Angiopoietin2 などを RT-PCR 法, ELISA 法にて定量する。

④ 免疫抑制ブタ潰瘍モデルにおけるハイブリッド型生体外培養増幅細胞移植の有効性の検討

前臨床試験として、大型動物に対するハイブリッド型生体外培養増幅細胞の有効性を確認する必要があるため、免疫抑制剤投与後の家畜ブタに潰瘍モデルを作成し、創傷治癒効果、血管再生効果の検討を行う。健常人ボランティアから採取した 200ml の血液から上記実験にて決定した EPC とベストミックスな細胞を採取し、一週間のハイブリッド型生体外培養増幅法にて培養を行ったあとに、ハイブリッド型生体外培養増幅細胞を免疫抑制ブタの背部潰瘍に移植し、実験③と同様な方法にて創傷治癒効果、組織内血管再生効果を検証する。

⑤ ヒト幹細胞倫理指針に基づいた難治性潰瘍に対するハイブリッド型生体外培養増幅細胞移植の臨床研究の実施

実験①～④にて糖尿病患者におけるハイブリッド型生体外培養増幅法が確立し、マウスとブタにおける創傷治癒効果と組織内血管再生能効果による有効性が証明されたのちに糖尿病性潰瘍患者に対して少量の血液で実施できる自己末梢血 EPC ハイブリッド型生体外培養増幅細胞移植の有効性を検証する臨床研究の第 I 相試験を計画する。本研究の臨床研究を開始するには厚労省が定めるヒト幹細胞臨床研究の倫理指針に基づいた臨床研究の手順書を作成し厚労大臣の認可が必要となるためその申請を行い、許可が得られた段階で臨床研究を開始する。

(2) **副テーマ 1：糖尿病血管幹細胞機能障害改善のメカニズム解明**

増幅前 EPC 及び Expansion 後血管幹細胞の microarray による血管形成能を生じる責任遺伝子を探索する。

(3) **副テーマ 2：無血清生体培増幅培養法による EPC 増幅効果責任因子の解明**

CD34 陽性細胞と CD34 陰性細胞集団と共培養時に分泌される蛋白を qRT-PCR、Elisa 法で

同定し、増幅効果のもっとも高い培養条件にて作用していると考えられる蛋白、サイトカイン因子を同定する。

5. 研究成果・波及効果

<研究成果>

1) 主テーマ：糖尿病難治性潰瘍患者に対する「ハイブリッド型生体外培養増幅移植による新血管再生治療の開発」

① ハイブリッド型生体外培養増幅培養法の確立

健常人ボランティアと糖尿病患者の血液を用い CD34+細胞と CD34 陰性細胞集団 (CD3, CD19, CD14, CD41 陽性細胞) を分離して、無血清生体外培養増幅法にて一週間培養し、EPC の増幅細胞数、増幅血管再生能、増幅血管形成能を検査した。結果、CD34 陰性細胞集団を分離し、CD34+細胞と共培養した群と単核球のみを分離し培養した群を比較したところ、その間に大きな差はなかった。CD34 陽性と陰性細胞群を分離し、培養するという過程は臨床応用を考えた際にその操作が複雑となり、コストがかかることが予想される。そのため分離操作が簡便である末梢血単核球を用いたハイブリッド型生体外増幅培養法 (Hybrid Quality and Quantity Culture (Hybrid QQc) の開発を行うこととした。末梢血単核球を用いた Hybrid QQc 細胞は培養前細胞に比べ CD34 陽性細胞は約 4 倍に増幅し EPC 数は約 6 倍に増幅した。さらに本技法の特徴は炎症性マクロファージである CCR2 細胞を有意に低下させ抗炎症性マクロファージである CD206 細胞を約 10 倍に増幅する。また増幅前に比べ増幅後の細胞は血管再生能と血管形成能を約 10 倍に増幅することを認めた。本技法を用いることで血液 150ml を採取できれば血管再生治療に必要な末梢血単核球 Hybrid 型生体外培養細胞を採取移植可能である結果が得られた。

1. 生体外培養 CD34 陽性細胞(CD34-QQc)の皮膚細胞 (ケラチノサイトへの分化能) の可能性についての検討結果 : CD34-QQc 後の EPC には高い血管再生能、皮膚組織再生効果が認められていることから皮膚細胞への直接的分化の可能性を検証した。結果、QQc による新培養法はヒト末梢血 EPCs の数と血管再生能を改善するだけでなく、ケラチノサイトへの分化能力を高めることで創傷治癒を促進する可能性が示唆された。

- ② 糖尿病患者におけるハイブリッド型生体外培養増幅培養法 (HyQQc) の有効性の検討
糖尿病患者において HyQQc 後 CD34 陽性細胞数は約 4 に増幅し、血管再生能の指標となる EPC-CFA のコロニー数は HyQQc 前では健常人に比べコロニー数が有意に低下していたが、HyQQc 後は HyQQc 前に比べ約 7 倍に増幅した。また EPC 数は約 9 倍に増幅している。血管形成能においても HyQQc 法により糖尿病患者 EPC 血管再生能力を健常人以上に回復させたと考えられる。遺伝子発現を検査する RT-PCR においては HyQQc 増幅後糖尿病患者 EPC の血管新生遺伝子の VEGF,

Ang1, MMP9 の有意な発現増加を認めた。さらに本技法の特徴は、Hybrid QQc 培養後単核球成分中の Regulatory T cell (制御性 T 細胞), Angiogenic T cell (血管形成関連 T 細胞) の数が増加、抗炎症効果のある M2 マクロファージの増加を認め糖尿病患者の末梢血単核球成分をから抗炎症・血管再生の重要な EPC と抗炎症性マクロファージ (CD206) を有意に増幅することが明らかとなった。

③ 免疫不全マウス潰瘍モデルにおける糖尿病患者ハイブリッド型生体外培養増幅細胞移植の有効性の検討

健常と糖尿病を誘発した免疫不全のマウスに背部潰瘍モデルを作成し、糖尿病患者 HyQQc 細胞を移植したところ糖尿病患者 HyQQc 培養前の細胞にくらべ有意に高い創傷治癒効果、潰瘍縮小率を認めた。さらに、組織学的解析において有意に高い肉芽形成、組織内血管再生を認めた。

また、臨床研究を行うことを前提に幹細胞倫理指針基準に適した培養細胞の安全性を担保するため培養細胞の細菌検査、ウイルス検査、腫瘍化の検討などを行い HyQQc の細胞において造腫瘍性はなく、細菌検査、ウイルス検査においても安全であることを証明した。

④ 免疫抑制ブタ潰瘍モデルにおけるハイブリッド型生体外培養増幅細胞移植の有効性の検討

本技法の臨床応用前の前臨床試験として、免疫抑制剤にて免疫抑制されている家畜ブタの背部に潰瘍を作成し、健常人末梢血の HyQQc 細胞を移植した。結果、細胞移植を行っていない群に比べ HyQQc 細胞を移植した潰瘍においては有意に高い潰瘍縮小率を認めた。さらに、組織学的解析において有意に高い肉芽形成、組織内血管再生を認め、大型動物においても HyQQc 細胞移植の有効性を確認した。

⑤ ヒト幹細胞倫理指針に基づいた難治性潰瘍に対するハイブリッド型生体外培養増幅細胞移植の臨床研究の申請

糖尿病患者末梢血 150cc から単核球を採取し一週間 HyQQc 法にて培養することで自己末梢血単核球移植による組織再生、血管再生治療に必要な細胞数が得られ、効果的な血管再生治療が可能であることが明らかになった。実際の臨床応用では細胞の安全性と出荷基準を決定するための検査を行うため、最終的には 200ml の血液を患者から採取するプロトコールとなった。採血された末梢血は速やかに自施設の医学部再生医療研究施設 (CPF) に運ばれ、施設内で無菌的に移植用細胞の調製 (Hybrid QQc 細胞) を行う。細胞の調製は、単核球を分離したのち 7 日間培養後に回収し移植用細胞とする。移植は下記の対象症例に対して行う。

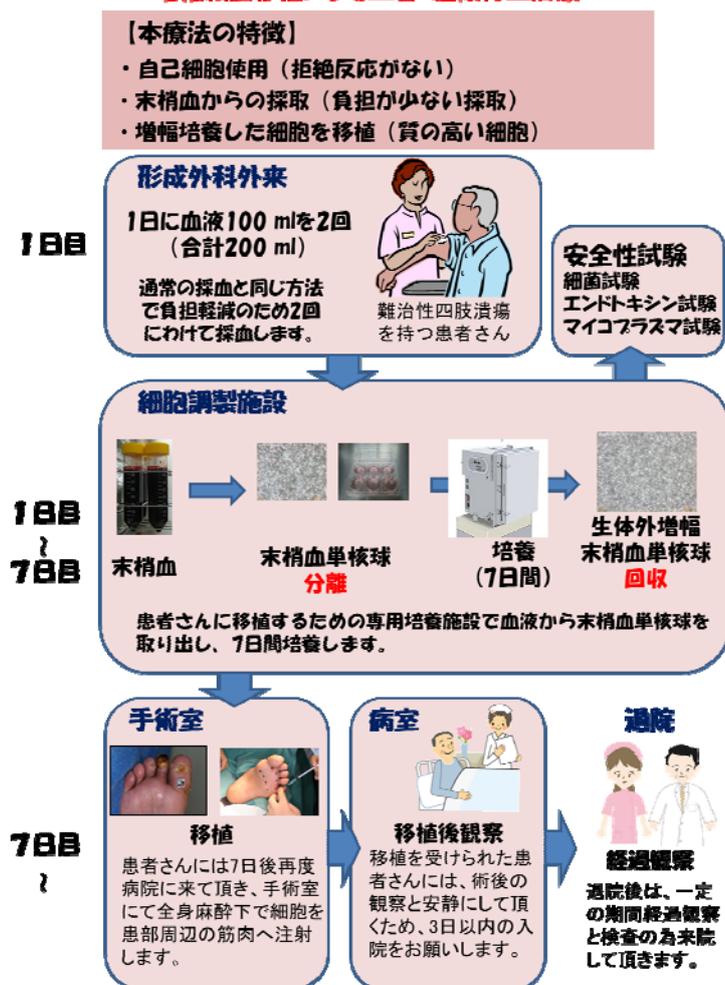
<対象症例>

1. **Wagner** の分類でグレード 1 以上の重度の難治性四肢潰瘍を有する例で、保存的治療を 3 ヶ月続けても抵抗性で改善が期待できない患者、または著しく QOL が障害されており将来切断が予想される重症例

2. 1ヶ月間の内科的治療を行っても潰瘍の明らかな改善が認められないもの
3. 年齢：20歳以上75歳以下の患者（同意取得時の年齢）

実際に臨床研究プロトコールは下記図のごとく行う。本研究は最先端次世代研究支援プログラム助成期間に基礎研究から前臨床研究による本技法の有効性を確認、証明できたため、臨床研究を実施するためヒト幹細胞倫理指針に基づいたすべての手順書の作成を完了し、厚生労働省に書類の提出を完了し受理されている。現在、承認の許可を待っている段階である。厚生労働大臣の許可が得られた場合に速やかに臨床研究が実施できる体制は整っている。臨床研究が実施でき、本技法の有効性が確認できた場合には先進医療、医師指導型治験等へ進めていく予定である。現在、日立製作所との共同研究を開始しており、本技法をより多くの疾患に応用できるさらなる発展を期待する。

難治性四肢潰瘍を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療



<波及効果>

糖尿病性潰瘍 Diabetic Ulcer は糖尿病の重要な合併症の一つである。近年、食生活の変化や高齢化に伴い動脈硬化、糖尿病の患者が増加の一途をたどっている。それに伴い糖尿病足病変も頻度が高まっている。治療を受けている糖尿病患者のうち下肢血管病変合併率は4~10%とされ、その数も増加している。切断率は国や地域によって大きく異なるが、非外傷性の下肢切断の約40~60%は糖尿病患者であり、人口10万人に対して5~24人と報告されている。また、下肢切断術後の生命予後については、一年生存率が47.0~70.0%、2年生存率が30.3%~62.0%であり、5年生存率はわずか38%との報告もある。糖尿病性潰瘍患者に対する有効な治療法を開発することは下肢切断の回避、患者QOLの向上、介護費の軽減が実現可能になり社会的意義は大きい。

本研究は糖尿病患者に対するハイブリッド型生体外培養増幅法という新しい血管再生治療の開発に成功した。現在他施設で実施されている血管再生治療の方法は、血管幹細胞数を確保するため大量の骨髓液や末梢血を採取する必要があり、全身麻酔や自己血輸血が必要で患者の負担が大きい。ハイブリッド型生体外増幅による血管幹細胞移植療法の利点は、小数の血管幹細胞でも血管再生能が改善した十分量の血管幹細胞が保証されること、採取血管幹細胞の分割凍結保存により随時増幅/複数回移植療法が可能となり患者の身体的負担を軽減できることで、より効果的な血管再生治療の開発が実現可能となる。これらの成果は世界で初めて外来での採血のみで実施できる低侵襲・高効果な血管再生治療である。

難治性糖尿病性潰瘍患者におけるハイブリッド型生体外増幅培養細胞移植の臨床研究にて有効性が確認できれば先進医療に申請し、または保険適応に向けての医師指導型治験の可能性を検討する。現在、糖尿病性下腿潰瘍治療に対する有効な治療がないが、本研究により開発されたハイブリッド型生体外増幅培養装置による新しい血管再生治療が可能となると下肢切断の回避、患者QOLの向上、介護費の軽減が実現可能になり社会的意義は大きい。また、下肢潰瘍のみでなく、糖尿病患者の虚血性病変すべてに対する血管再生治療として応用可能であり、本研究成果は下肢切断回避のみでなく血管再生治療を必要とする患者に対するライフ・イノベーション推進に関与すると考える。

(2) 副テーマ1: 糖尿病血管幹細胞機能障害改善のメカニズム解明

①酸化ストレスの関与: 糖尿病血管幹細胞の機能障害の一つの原因として参加ストレスの関与が報告されているため我々は糖尿病EPCの網羅的遺伝子解析を行った。その結果、糖尿病未分化EPCにおいては、抗酸化関連遺伝子の発現上昇を認め、酸化ストレスによる細胞障害は相殺されていることが明らかになった。糖尿病EPCが分化するにつれて酸化ストレスを受けるが、未分化な段階においては細胞が酸化ストレスを受けないよう代償機構が働いていると考えられる。また、HyQQc法による培養により糖尿病EPC細胞の機能が改善するとともに酸化ストレスは有意に減少し、抗酸化関連遺伝子の発現も低下する。

②PGC1a (ミトコンドリア代謝関連遺伝子) の関与:

PGC1a はエネルギー代謝に重要な転写共役因子であり、我々は糖尿病の血管内皮においては本因子の活性がその分化と細胞の遊走に重要であることを発見し報告した。健常人に比べ糖尿病患者の EPC においては本因子の遺伝子が著明に発現上昇しているが、HyQQc によりその遺伝子発現は低下する。これらの血管から、本因子は糖尿病患者 EPC 機能障害の関連遺伝子であることが示唆された。

③Notch 経路の関与: Notch 経路は神経、造血、血管、体節などの様々な分化過程に関係する、ヒトを含め脊椎動物から節足動物まで多くの後生動物でよく保存された遺伝子調節（シグナル伝達）経路である。糖尿病 EPC の機能障害にはこの経路が障害されていることにより EPC が血管内皮細胞へ分化する際の分化能力が障害されていることが明らかになりつつある。

<波及効果>

本研究結果にて糖尿病患者血管幹細胞（EPC）の機能障害責任因子が明らかになり、これらの結果をもとに糖尿病血管障害関連疾患である下肢壊疽、脳梗塞、心筋梗塞など疾患に対して血管障害進展阻害などの創薬開発に貢献することが予想される。

（3）HyQQc による糖尿病血管幹細胞増幅効果 Key 因子の同定：

①炎症性マクロファージの（CCR2）：糖尿病末梢の炎症性マクロファージの比率が高い患者は、HyQQc における EPC 増幅効果が得られていない。更にこれらの値が Hybrid QQc 細胞移植効果に相関している結果が得られている。末梢血中の炎症性マクロファージが糖尿病患者の EPC 増幅効果因子となっている可能性が高いことが明らかとなった。

<波及効果>現在はまだ研究段階ではあるが、今後これらの因子がどのように再生治療効果と関連しているかを検証し、最終的には、HyQQc による再生治療による効果を事前に予想できるスクリーニング技術開発につなげたいと考えている。再生治療適応細胞の有無を治療前に診断できる技術は患者に対する適切な治療選択を実施でき患者負担や医療経済の負担軽減につながると考える。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 27 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 18 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tepper OM, Carr J, Allen RJ Jr, Chang CC, Lin CD, Tanaka R, Gulpa SM, Levine JP, Saadeh PB, Warren SM. Decreased circulating progenitor cell number and failed mechanisms of stromal cell-derived factor-1alpha mediated bone marrow mobilization impair diabetic tissue repair. <i>Diabetes</i>.2010.Aug59(8):1974-83. 2. Josh F, Tobita M, Tanaka R, Orbay H, Ogata K, Suzuki K, and Mizuno H .Concentration of PDGF-AB, BB and TGF-β 1 as valuable human serum parameters in adipose-derived stem cell proliferation.J Nippon Med Sch J Nippon Med Sch. 2012;79(6):444-52. 3. Tanaka R, Masuda H, Kato S, Imagawa K, Kanabuchi K, Nakashioya C, Yoshiba F, Fukui T, Kobori M, Wada M, Asahara T, Miyasaka M. Autologous G-CSF mobilized peripheral blood CD34+ cell therapy for diabetic patients with chronic non-healing ulcer. <i>Cell Transplantation</i>. <i>Cell Transplant</i>. 2012 Oct 25. doi: 10.3727/096368912X658007. [Epub ahead of print] 4. Tanaka R, Masuda H, Arita K, Hirano R, Sukmawati, D, Fujimura S, Mizuno H, Asahara T. Quality and Quantity Culture Restore Diabetic Endothelial Progenitor Cell Dysfunction for wound healing. <i>Circulation (Suppl. 21)</i>:126,2012 5. Masuda H, Tanaka R, Fujimura S, Akimaru H, Shizuno T, Horii M, Ishikawa M, Obi S, Kawamoto A, Asahara T. Development of Serum-Free Suspension Culture System of Peripheral Blood Mononuclear Cells to Potentiate Vascular Regeneration. <i>Circulation. (Suppl 21)</i> 126.2012 6. Ervinna N, Mita T, Yasunari E, Azuma K, Tanaka R, Fujimura S, Sukmawati D, Nomiya T, Kanazawa A, Kawamori R, Fujitani Y, Watada H: Anagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Suppresses Proliferation of Vascular Smooth Muscles and Monocyte Inflammatory Reaction and Attenuates Atherosclerosis in Male apo E-Deficient Mice. <i>Endocrinology</i> 2013;154:1260-1270 7. Josh F, Kobe K, Tobita M, Tanaka R, Suzuki K, Ono K, Hyakusoku H and Mizuno H .Accelerated and safe proliferation of human adipose-derived stem cells in medium supplemented with human serum.J Nippon Med Sch J Nippon Med Sch. 2013;80(2):140-7 8. Tanaka R, Vaynrub M, Masuda H, Ito R, Kobori M, Miyasaka M, Mizuno H, Warren SM, Asahara T. Quality-control culture system restores diabetic endothelial progenitor cell vasculogenesis and accelerates wound closure. <i>Diabetes</i>. 2013;62:3207-3217 9. Matsumoto S, Tanaka R, Okada K, Arita K, Hyakusoku H, Miyamoto M, Tabata Y and Mizuno H .The effect of control-released basic fibroblast growth factor in wound healing; Histological analyses and clinical application. <i>Plast Reconstr Surg Global Open (in press)</i> 10. Matsumoto S, Tanaka R, Okada K, Fujimura S, Tsukiyama Y, Arita K, Tabata Y and Mizuno H.The efficacy of basic fibroblast growth factor impregnated gelatin-sheet for mouse dorsal wound healing model <i>Wound Repair Regen</i> 21: A1, 2013 11. Tanaka R, Masuda H, Ito R, Kobori M, Hanano H, Matsumoto S, Arita K, Fujimura S, Asahara T and Mizuno H.Skin regeneration effect of serum free ex vivo expanded human diabetic endothelial progenitor cell <i>Wound Repair Regen</i> 21: A2, 2013 12. Tanaka R, Arita K, Ishihara H, Jitsukawa S, Hirano R, Tago N, Okada K, Mizuno.Keratinocyte contact plays a role in keratinocyte differentiation of Quality and Quantity Cultured Peripheral Blood Human EPC. <i>Plastic Surgery and Reconstructive Surgery</i> 131:55 p177 2013 13. Tanaka R, Arita K, Jitsukawa S, Ishihara S, Hirano R, Okada K, Mizuno HNovel methodology using diabetic peripheral blood stem cells for effective tissue regeneration. <i>Plastic Surgery and Reconstructive Surgery</i> 132. p506. 2013 14. 田中里佳, 今川孝太郎, 青木敏行, 小原武博, 亀井真由美, 水野博司 透析足潰瘍患者の施設間フットケア地域連携クリニカルパス運用における経験日本フットケア学会雑誌 11: 12-16, 2013 15. 田村佳奈, 田宮紫穂, 加藤正幸, 赤坂江美子, 生駒憲広, 小澤明,田中里佳, 鈴木沙知, 宮坂宗男, 稲葉良子 全身の広範囲に多発したケロイドの 1 例。皮膚科の臨床 55:1037-1042,2013 16. 田中里佳, 増田治史, 有田佳代, 実川佐智恵, 平野理恵, Dewi Sukmawati, 藤村聡, 三田智也, 綿田裕孝, 浅原孝之, 水野博司糖尿病患者に対する新しい血管再生の開発
------------------------	---

	<p>糖尿病 56:S-253,2013</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. Sawada N, Jiang A, Takizawa F, Safdar A, Manika A, Tesmenitsky Y, Kang KT, Bischoff J, Kalwa H, Sartoretto JL, Kamei Y, Benjamin LE, Watada H, Ogawa Y, Higashikuni Y, Kessinger CW, Jaffer FA, Michel T, Sata M, Croce K, Tanaka R, Arany Z. Endothelial pgc-1alpha mediates vascular dysfunction in diabetes. Cell metabolism. 2014;19:246-258 18. Tanaka R, Masuda H, Kato S, Imagawa K, Kanabuchi K, Nakashioya C, Yoshiba F, Fukui T, Kobori M, Wada M, Asahara T, Miyasaka M. Autologous G-CSF mobilized peripheral blood CD34+ cell therapy for diabetic patients with chronic non-healing ulcer. Cell Transplant. 2014;23(2):167-79 <p>(掲載済み一査読無し) 計7件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 田中里佳、宮坂宗男。糖尿病性潰瘍患者、虚血性潰瘍患者を形成外科に紹介するときのコツ。治療。92巻。1190-1195。2010。 2. 田中里佳、浅原孝之、宮坂宗男。糖尿病性潰瘍に対する末梢血血管幹細胞治療。PEPAR S。39巻。67-73。2010。 3. 田中里佳、浅原孝之、宮坂宗男。血管内皮前駆細胞による血管再生と創傷治癒。PEPAR S。2010。 4. Tanaka R, Muneo M, Asahara T. Clinical Application of Autologous Endothelial Progenitor Cell Therapy for Diabetic Foot Ulcers. Journal of Wound Healing. 2011 5. Tanaka R, Komoto M, Mizuno H. Skin perfusion press measurements-potentially the technique for assessing tissue viability in the distal foot. Journal of Wound Technology. 16:6-10. 2012 6. 田中里佳、宮坂宗男、浅原孝之。創傷治癒の最前線:血管幹細胞を用いた糖尿病性潰瘍に対する最新治療。医学のあゆみ。2011。 7. 水野 博司, 田中 里佳【形成外科領域における体性幹細胞・前駆細胞の臨床応用】幹細胞と増殖因子の臨床応用。形成外科(0021-5228)55巻10号 Page1091-1097(2012.10) <p>(未掲載) 計2件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Layliev J, Marchac M, Szapalski C, Henderson R, Saadeh P, Tanaka R, Warren. Endogenous cell therapy improves bone healing. Journal of Craniofacial Surgery; 2014 in press 2. Masuda H, Tanaka R, Fujimura S, Ishikawa M, Akimaru H, Shizuno H, Sato A, Okada Y, Iida Y, Itoh J, Itoh Y, Kamiguchi H, Kawamoto A, Asahara T. Vasculogenic Conditioning of Peripheral Blood Mononuclear Cells Promotes Endothelial Progenitor Cell Expansion and Phenotype Transition of Anti-Inflammatory Macrophage and T Lymphocyte to Cells with Regenerative Potential. JAHA.; 2014 in press
<p>会議発表 計59件</p>	<p>専門家向け 計51件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 田中里佳、今川孝太郎、菅野聖李奈、小林めぐみ、増田治史、浅原孝之、宮坂宗男。難治性糖尿病性潰瘍患者を対象とした自己末梢血血管内皮前駆細胞移植第1相臨床試験の経過報告。第53回日本形成外科学会総会・学術集会。金沢。2010年5月22日～26日 2. Rica Tanaka, Haruchika Masuda, Yusuke Kurihara, Rie Ito, Kobori Michiru, Takayuki Asahara, Muneo Miyasaka. Serum free ex vivo expansion restores human diabetic endothelial progenitor cell function. 55th Plastic Surgery Research Council. San Francisco, California. 22 May-26 May 2010 3. 田中里佳、増田治史、伊藤理恵、小堀みちる、浅原孝之、宮坂宗男。生体外増幅培養方法による糖尿病患者血管内前駆細胞の細胞生物学的活性の制御。第2回日本創傷外科学会総会。神戸。2010年7月30日～31日。 4. 田中里佳、浅原孝之、宮坂宗男。皮膚・皮下組織に対する血管再生治療の現状。第19回日本形成外科基礎学術集会。横浜。2010年9月16日～17日。 5. 田中里佳、増田治史、伊藤理恵、小堀みちる、栗原佑輔、福井剛志、浅原孝之、宮坂宗男。ヌードマウス潰瘍モデルにおける生体外増幅糖尿病患者末梢血血管内皮前駆細胞移植効果の検討。第19回日本形成外科基礎学術集会。横浜。2010年9月16日～17日。

	<p>6. Rica Tanaka, Haruchika Masuda, Rie Ito, Michiru Kobori, Tsuyoshi Fukui, Takayuki Asahara, Muneo Miyasaka. Ex vivo expanded endothelial progenitor cell transplantation improves wound healing and scarring. International Scar Meeting, Tokyo. 30 Nov-1 Dec 2010.</p> <p>7. 田中里佳, 今川孝太郎, 福井剛志, 浅原孝之, 宮坂宗男. 難治性糖尿病性潰瘍患者に対する自己末梢血管内皮前駆細胞移植療法. 第40回日本創傷治癒学会. 東京. 2010年12月2日~3日</p> <p>8. 田中里佳, 緒方信彦, 亀井真由美, 山田浩輔, 今川孝太郎, 宮坂宗男, 伊苅裕二, 角田隆俊. 足潰瘍患者の神奈川県西湘地区フットケア地域連携における今後の課題. 第9回日本フットケア年次学術集会. 福岡. 2011年2月12日~13日.</p> <p>9. 田中里佳, 増田治史, 伊藤理恵, 小堀みちる, 栗原佑輔, 福井剛志, 浅原孝之, 宮坂宗男. 生体外増幅血管幹細胞移植による新しい血管再生療法の臨床応用に向けての開発. 第10回日本再生医療学会総会. 東京. 2011年3月1日~3月2日.</p> <p>10. 田中里佳「難治性糖尿病性潰瘍患者に対する自己末梢血管内皮前駆細胞移植両方の有効性」第54回日本形成外科学会総会・学術集会 徳島市(あわぎんホール) 2011年4月13日~15日</p> <p>11. 田中里佳「EFFICACY OF G-CSF MOBILIZED AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD EPC TRANSPLANT FOR NON HEALING DIABETIC FOOT PATIENTS」 第55回米国形成外科学会基礎学術集会 アメリカ ケンタッキー(ルイビル) 2011年4月28日~30日</p> <p>12. 田中里佳「西湘フットケアを考える会」発足による地域連携の円滑化とフットケアの効果 第3回日本下肢救済・足病学術集会 横浜(パシフィコ横浜) 2011年5月13日~14日</p> <p>13. 田中里佳「Efficacy of Micro-Focused Ultrasound for Brow Lift, Facial Skin Contour and Texture on Japanese Patient」 16th Congress of International Confederation for Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery カナダ バンクーバー 2011年5月22日~27日</p> <p>14. 田中里佳「糖尿病性潰瘍と抹消動脈疾患患者に対するフットウェアの留意点 ~装具外来の経験を経て~」 第3回日本創傷外科学会総会・学術集会 札幌 ルネッサンスサッポロホテル 2011年7月8日~9日</p> <p>15. 田中里佳 ポスター発表「血管細胞(EPC)における組織再生治療はここまで来た！」 第20回日本形成外科学会基礎学術集会 東京(新宿ハイアットリージェンシー) 2011年10月6日~7日</p> <p>16. 田中里佳「糖尿病患者に対する生体外増幅・新血管再生治療法による組織再生効果」 第41回日本創傷治癒学会 名古屋(ウインクあいち) 2011年12月5日</p> <p>17. 田中里佳「糖尿病性潰瘍患者に対する新・血管再生治療の開発」 東北大学形成外科学教室 仙台(東北大学) 2012年1月19日</p> <p>18. 田中里佳「透析足潰瘍患者の施設間クリニカルパス作成における経験」 第10回日本フットケア学会年次学術集会 大阪(大阪国際会議場) 2012年3月17日~18日</p> <p>19. 田中里佳、「透析足潰瘍患者の円滑な医療連携をはかるためのクリニカルパスの作成」第55回日本形成外科学会総会・学術集会、東京、2012年4月11日~13日、北里大学医学部形成外科</p> <p>20. Tanaka R, et al. Quantity and quality control culture system enforces therapeutic potential of clinical diabetic CD34+ cells for wound healing 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research, Yokohama, 2012年6月13日~16日</p> <p>21. Tanaka R et al. 「Ex vivo expansion restores diabetic EPC function and accelerate wound healing by recovering the cells from oxidative stress」 57th Annal Meeting of the Plastic Surgery Research Council, アメリカ(ミシガン)2012年6月14日~17日、</p>
--	--

22. **田中里佳**、「末梢血管幹細胞治療による創傷治癒」第4回日本創傷外科学会総会・学術集会、福岡、2012年7月26日～27日、久留米大学形成外科
23. **Tanaka R.** et al. Future perspective of bone marrow derived peripheral blood stem cell therapy for non-healing diabetic foot patients. 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, Yokohama, 2012年9月2日～6日
24. Mizuno H, **Tanaka R.** et al. Therapeutic strategies for wound healing by regenerative medicine 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, Yokohama, 2012年9月2日～6日
25. **田中里佳**、「無血清生体外増幅ヒト末梢血管内皮前駆細胞のセラチノサイトへの分化の検討」第21回日本形成外科学会基礎学術集会、福島、2012年10月3日～5日、福島県立医科大学形成外科学講座
26. **田中里佳**、「生体外増幅培養法による糖尿病マウス血管内皮前駆細胞機能改善のメカニズム解明—酸化ストレスの影響」第21回日本形成外科学会基礎学術集会、福島、2012年10月3日～5日、福島県立医科大学形成外科学講座
27. **Tanaka R.** Quality and Quantity Culture Restore Diabetic Endothelial Progenitor Cell Dysfunction for wound healing. American Heart Association, Los Angeles, 2012年11月2日～8日
28. Masuda H, **Tanaka R.** et al. Development of Serum-Free Suspension Culture System of Peripheral Blood Mononuclear Cells to Potentiate Vascular Regeneration. American Heart Association, Los Angeles, 2012年11月2日～8日
29. **田中里佳**「糖尿病性潰瘍に対する末梢血管内皮前駆細胞を用いた新血管・皮膚再生治療の開発」第42回日本創傷治癒学会シンポジウム、札幌、2012年12月2日～4日、札幌医科大学 医学部
30. **田中里佳** 「無血清生体外増幅ヒト末梢血管内皮前駆細胞のセラチノサイトへの分化の検討」第42回日本創傷治癒学会 奨励賞受賞講演、札幌、2012年12月2日～4日、札幌医科大学皮膚科学講座
31. **田中里佳**、臨床医が必要とする基礎研究とは？（再生医療実用化に向けた研究開発）医療の実際とそこで期待されている技術革命第35回日本分子生物学会、福岡、2012年12月13日
32. **Tanaka R.** Basics of adult stem cells; mesenchymal and hematopoietic stem cells for future clinical application Reconstructive and Aesthetic Breast Surgery 2013(London UK)
33. Josh F, Tobita M, **Tanaka R.** Ogata K, Suzuki K and Mizuno H Proliferation and differentiation potential of adipose-derived stem cells cultured in human serum depend on the concentration of platelet-derived soluble factors.The 17th international congress of the international confederation for plastic, reconstructive and aesthetic surgery (Santiago, Chile, 2013)
34. Josh F, Tobita M, **Tanaka R.** Ogata K, Suzuki K and Mizuno H.Platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 level as a valuable screening parameter for human serum on adipose derived stem cells proliferation.Plastic Surgery Congress 2013 (Melbourne, Australia, 2013)
35. **Tanaka R.** Arita K, Jitsukawa S, Ishihara H, Hirano R, Okada K, Mizuno H.Novel methodology using diabetic peripheral blood stem cells for effective tissue regeneration 5th European Plastic Surgery Research Council(Hamburg Germany)
36. **Tanaka R.** Arita K, Jitsukawa S, Ishihara R. Hirano R, Tago N, Okada K, Mizuno H Keratinocyte contact plays a role in keratinocyte differentiation of Quality and Quantity Cultured Peripheral Blood Human EPC the 58th Annual Meeting of the Plastic Surgery Research Council(Los angeles, America, 2013)
37. **Tanaka R.** Ishihara H, Arita K, Jitsukawa S, Hirano R, Okada K, Mizuno H.Keratinocyte Differentiation of Quality and Quantity Cultured. Peripheral Blood Human CD34 positive cells ISSCR(Boston, America, 2013)
38. **Tanaka R.** Ando E, Komoto M, Mizuno H. Challenges and future perspective of autologous peripheral blood vascular progenitor cell therapy for diabetic patients with chronic non-healing ulcer DIABETIV LIMB SALVAGE(Washington D.C, America, 2013)
39. **Tanaka R.** Masuda H, Arita K, Dewi S, Jitsukawa S, Fujimura S, Asahara T, Mizuno H

	<p>Simple, easy, and effective vascular and tissue regenerative therapy for diabetic patients by quality and quantity culture of peripheral blood mononuclear cells. Word Sten Cell Summit 2013 (San Diego, America, 2013)</p> <p>40. Warren SM, Allen RJ Jr., Szpalski C, Tanaka R, Saadeh P. Endogeneous progenitor cell therapy for non-healing diabetic wounds 第12回日本再生医療学会総会(2013年 横浜)</p> <p>41. 田中里佳, 増田浩史, 有田佳代, 實川佐智恵, 内田和代, 岡田佳代子, 浅原孝之, 水野博司自己血管幹細胞治療の最前線第22回日本形成外科学会基礎学術集会(2013年 新潟)</p> <p>42. 田中里佳, 有田佳代, 實川佐智恵, 平野理恵, 石原久子, 岡田佳代子, 増田浩史, 浅原孝之, 水野博司.Simple, Easy and Effective な自己末梢血血管幹細胞による新・血管治療の開発第6回日本創傷外科学会(2013年 京都)</p> <p>43. 田中里佳, 増田浩史, 有田佳代, 実川佐智恵, 伊藤理恵, Dewi Sukmawati, 藤村 聡, 三田智也, 綿田裕孝, 浅原孝之, 水野博司 Quality and Quantity Culture 糖尿病患者末梢血 CD34陽性細胞による組織再生効果の検討.第12回日本再生医療学会総会(2013年 横浜)</p> <p>44. 田中里佳, 古元将和, 名取悠平, 林 礼人, 水野博司.当院における形成外科の Limb Salvage の役割ー創傷治療, 皮弁移植と再生医療ー第56回日本形成外科学会総会・学術集会(2013年 東京)</p> <p>45. 饗場恵美子, 名取悠平, 古元将和, 堀口雅敏, 田中里佳, 林 礼人, 水野博司, 小室裕造 スムースタイプエキスパンダーの被膜切除症例に関する整容的長期フォロー結果について 第56回日本形成外科学会総会・学術集会(2013年 東京)</p> <p>46. Dewi Sukmawati, 田中里佳, 平野理恵, 實川佐智恵, 伊藤誠悟, 代田浩之, 水野博司, 澤田直. PGC-1alpha is required for functional vasculogenic property of bone marrow-derived EPCs 第22回日本形成外科学会基礎学術集会(2013年 新潟)</p> <p>47. 古元将和, 田中里佳, 名取悠平, 林 礼人, 水野博司.当院における Limb Salvage:院内チーム医療の構築と他施設との連携 第43回日本創傷治療学会(2013年 別府)</p> <p>48. 田中里佳, 増田浩史, 有田佳代, 實川佐智恵, 伊藤理恵, Dewi Sukmawati, 藤村聡, 三田智也, 綿田裕孝, 浅原孝之, 水野博司. 糖尿病患者に対する新しい血管再生の開発. 第56回糖尿病学会年次学術集会(2013年 熊本)</p> <p>49. Fukui T, Kawaguchi A, Saito N, Kawaguchi G, Miyasaka M, Tanaka R. LEH accelerates skin wound healing in diabetic dB/dB mic. 第51回日本人工臓器学会大会・第5回国際人工臓器学. JSAO/IFAO/ISRBP 2013 (2013年 横浜)</p> <p>50. 平野理恵, 田中里佳, 水野博司, Warren S. 頭蓋骨修復におけるAMD3100とPTH 動因血管内皮細胞の役割. 第22回日本形成外科学会基礎学術集会(2013年 新潟)</p> <p>51. 田中里佳, 有田佳代, 實川佐智恵, 平野理恵, 石原久子, 岡田佳世子, 増田浩史, 浅原孝之, 水野博司 Simple, Easy and Effective な自己末梢血血管幹細胞による新・血管治療の開発」第5回日本創傷外科学会総会・学術集会(2013年 京都)</p> <p>一般向け 計8件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 田中里佳, 「糖尿病患者さんの足と命を救う最先端治療。フットケア～再生治療について」練馬市民健康医学講座、東京、2012年12月15日、順天堂大学練馬病院 2. 田中里佳, 「フットケアをはじめよう～今日から出来るケアとは、私たちに必要な知識とは～」健康祭り、静岡、2013年2月1日、湯河原年金厚生病院、 3. 田中里佳, 「糖尿病患者さんの足と命を救う最先端治療。フットケア～再生治療について」石井病院市民講座、群馬、2013年3月9日、石井病院 4. 田中里佳, 「順天堂大学におけるCLI治療に対する取り組み:フットケアパスによる地域連携から再生治療まで」足立区 PAD 治療講演会。東京、2013年3月12日、大塚製薬 5. 田中里佳, 「末梢血を用いた新血管再生治療」第4回医療介護ビジネス創造研究会、大阪、2013年3月30日、NPO 法人 MVC メディカルベンチャー会議 6. 「病状連携の現状と課題～ワークショップ～」第8回末梢循環セミナー 2014年1月18日 横浜 7. 「閉会の辞」第6回西湘フットケアを考える会 2014年1月23日 神奈川 8. 「末梢血単核球を用いた血管再生と抗炎症効果による新しい血管・組織再生治療の開発」第20回炎症と循環器疾患研究会 2014年2月7日
--	---

<p>図書 計2件</p>	<p>1. 田中里佳【最新臨床糖尿病学 下-糖尿病学の最新動向-】糖尿病合併症・糖尿病関連疾患各種糖尿病合併症の概念・成因・診断・治療 糖尿病性足病変とフットケア 糖尿病性足病変の治療 糖尿病性潰瘍患者に対する血管再生治療(細胞治療)日本臨床(0047-1852)70 巻増刊5 最新臨床糖尿病学(下) Page493-498(2012.07)</p> <p>2. 田中里佳。分担)糖尿病性潰瘍患者に対する末梢血血管内皮前駆細胞移植:課題と将来の展望「幹細胞技術の標準化:再生治療への期待」。編集:田中,正躬。2012.10 日本規格協会。</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>1. 最先端・次世代研究開発支援プログラム 「糖尿病性潰瘍に対するハイブリッド型生体外増幅血管内皮前駆細胞による新しい血管再生治療の開発」 http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/saientan2/index.html</p> <p>2. 順天堂大学医学部附属順天堂医院 形成外科フットケア地域連携バス ～バスを使用したフットケア病診連携・病病連携のご提案～ http://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/keisei/iryo02.html</p> <p>3. 順天堂大学医学部附属順天堂医院 難治性潰瘍の治療 http://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/keisei/nanjiseikaiyo.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1. 田中里佳、「将来、世界をリードすることが期待される若手研究者の研究紹介」順天堂大学オープンキャンパス 東京、2012年8月25日、順天堂大学本郷</p> <p>2. 田中里佳、「糖尿病患者さんの足と命を救う最先端治療。フットケア～再生治療について」練馬市民健康医学講座、東京、2012年12月15日、順天堂大学練馬病院</p> <p>3. 田中里佳、順天堂大学最先端・次世代研究開発支援プログラム 第2回シンポジウム ～最先端のアレルギ治療と再生治療の開発研究～東京、2012年12月21日、順天堂大学本郷</p> <p>4. 田中里佳、「フットケアをはじめよう～今日から出来るケアとは、私たちに必要な知識とは～」健康祭り、静岡、2013年2月1日、湯河原年金厚生病院、</p> <p>5. 田中里佳、「糖尿病患者さんの足と命を救う最先端治療。フットケア～再生治療について」石井病院市民講座、群馬、2013年3月9日、石井病院</p> <p>6. 田中里佳、「末梢血を用いた新血管再生治療」第4回医療介護ビジネス創造研究会、大阪、2013年3月30日、NPO 法人 MVC メディカルベンチャー会議</p> <p>上記の市民講座、公開講座、オープンキャンパス講演を実施し、国民に最先端次世代支援プログラム助成による本研究成果を公開、発表、報告を行った。 私が一個人の医師として糖尿病足患者を身近で診察し、下肢切断となりその後死亡する患者を実際に治療してきたため一人一人の患者に我々の研究について説明し将来に対する希望を与えてきた。しかし、市民講座やシンポジウムを実施することにより本研究課題を国民の皆様理解していただけた、下肢救済の必要性を理解していただけたことともに、糖尿病患者の下肢切断に至る将来的な不安を解消し希望をもたらすことが出来たと考える。オープンキャンパスなどで高校生に本研究課題について講演し、研究の素晴らしさを知ってもらえたことにより将来医学の道を目指す学生に希望をもたせたと考える</p> <p><シンポジウム:最先端次世代支援プログラムシンポジウム研究成果報告会> 国民との科学・技術対話の実施に当たって、セミナーを通し患者さんやコメディカルや医師に対して糖尿病性潰瘍とその治療法と本研究の重要性について講演し理解を深めるだけでなく患者さんに対話の場を提供している。 また、本研究成果報告会(最先端次世代支援プログラムシンポジウム研究成果報告会)を開催し、本研究に関連する研究分野でご高名な研究者に講演いただき、パネルディスカッションの場を設け、本研究の課題、今後の発展性について討論し多くの研究者と本研究に関する対話の場を設けている。</p>

様式21

新聞・一般雑誌等掲載 計2件	1. 上毛新聞:2013年3月18日:群馬県の伊勢崎市文化会館で医学部卒業生の田中里佳氏(順天堂大学准教授)が、医療講演会で『糖尿病の最先端治療』について講演した要旨を伝える記事が掲載。 2. 読売新聞夕刊:2013年12月12日:11頁「駆ける～糖尿病 足は切らない」に田中里佳の研究業績を掲載。
その他	

7. その他特記事項