

**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)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	医工連携による磁場下過冷却(細胞)臓器凍結保存技術開発と 臨床応用を目指した国際共同研究
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人東京大学・医学部附属病院・助教
氏名	三原 誠

当該年度の研究目的

<<平成22年度>>

1) 磁場下過冷却凍結技術開発 ※医療現場での使用を考慮し、小型化・軽量化を目指す・

凍結装置本体; 重量:20kg (交流電源・制御用PC を含まない)・サイズ:30*40*70cm以下で設計する。

2) 臓器凍結保存技術開発 ※臓器ごとの至適凍結条件を作成する。子宮→卵巣→精巣→各種細胞で解析。凍結解凍後の細胞生存率, DNA 断片化率について下記目標を達成することが必要と考えられる。

1. 細胞生存率75%以上
2. DNA 断片化率(1%以下)を達成する。

凍結解凍後の細胞生存率, DNA 断片化率について下記目標を達成することが必要と考えられる。

3) バイオリソース資源保存技術開発(iPS細胞・がん幹細胞・がん微小環境)

iPS細胞の評価項目としては、ヒトiPS細胞の原料となる細胞種(皮膚繊維芽細胞、胃粘膜細胞、肝細胞など)ごと、導入転写因子の数ごと、あるいはウイルスの存在の有無によって、従来の冷却・解凍技術と過冷却保存技術との間で、樹立されたiPS細胞の生存率や多能性関連マーカー及びテラトーマ形成能に差が生じるか否か、あるいは染色体の正常核型の維持に差が生じるかが問題となる。医療技術として確立するためにも、それらを定性的かつ定量的に評価する。(平成22年度から24年度までの継続研究)。森口尚史氏を特任研究員として雇用して研究を遂行する。

4) 最先端外科技術を基礎研究への応用することこそが最大の強みとなる。本研究ではSuperMicrosurgery Instruments(顕微鏡・実験器具・手術道具)も開発し、研究の推進を図る。リンパ組織移植・リンパ管吻合技術の確立を目指す。

5) これまで世界中で不可能とされた子宮移植技術確立及び子宮保存技術の確立を行う

研究の実施状況

- 1) 磁場下過冷却凍結技術開発 ※医療現場での使用を考慮し、小型化・軽量化を目指す・
 現在、工学部(東京大学情報理工学部 土肥健純教授)との共同研究により、ヒト心臓を過冷却保存できる、新型の過冷却凍結装置を開発している。開発要件としては、①-5℃から-10℃を安定的に維持できる冷却器であり、②なお、30×30×30cm 以上のサイズを留置できる冷却槽が必要となる。
- 2) 臓器凍結保存技術開発
 過冷却状態の維持については、より最適な条件を探索するため磁場の強さを変動させ、生理食塩水の過冷却解消温度を測定している。さらには、凍結保護剤、純水における過冷却解消温度を測定することで、他の性質を持つ液体間での比較を行い、さまざまな条件における最適条件を探っている。
- 3) バイオリソース資源保存技術開発 (iPS細胞・がん幹細胞・がん微小環境)
 研究を実施していない。
- 4) リンパ管吻合技術の確立
 我々が有するリンパ外科技術を確立し、またリンパ節の過冷却保存研究を行うことで、リンパ節の小臓器移植技術確立を目指す。リンパ節・リンパ系ネットワークは全身の免疫系を司っており、癌再発抑制及び癌切除後のリンパ浮腫改善を目的として行っている。
- 5) 子宮移植技術確立及び子宮保存技術の確立
 霊長類(カニクイザル)を用いた子宮(自家)移植に成功した。今後は他家移植の基礎データを蓄積し、速やかな臨床応用を目指す。子宮過冷却保存によるドナー／レシピエントマッチングシステムを充実させる。

3. 研究発表等

雑誌論文 計 6 件	(掲載済み一査読有り) 計 2 件 Vascularized nerve flap for spinal cord repair—a preliminary study. Kikuchi K, Yoshimatsu H, Mihara M , Narushima M, Iida T, Koshima I. Eplasty. 2011 Mar 16;11:e13. Lymphaticovenous anastomosis for facial lymphoedema after multiple courses of therapy for
-------------------	---

様式19 別紙1

	<p>head-and-neck cancer.</p> <p>Mihara M, Uchida G, Hara H, Hayashi Y, Moriguchi H, Narushima M, Iida T, Yamamoto T, Koshima I. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011 Mar 4.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 4 件</p> <p>Rapidly Enlarging Orbital Tumor in a Facial Fibrous Dysplasia Lesion. Iida T, Mihara M, Narushima M, Koshima I, Asakage T, Kawai K. Ann Plast Surg. <i>in press</i></p> <p>Lower Extremity Lymphedema Index: A Simple Method for Severity Evaluation of Lower Extremity Lymphedema. Yamamoto T, Matsuda N, Todokoro T, Yoshimatsu H, Narushima M, Mihara M, Uchida G, Koshima I. Ann Plast Surg. <i>in press</i></p> <p>Lambda-shaped anastomosis with intravascular stenting method for safe and effective lymphaticovenular anastomosis. Yamamoto T, Narushima M, Kikuchi K, Yoshimatsu H, Todokoro T, Mihara M, Koshima I. Plast Reconstr Surg. <i>in press</i></p> <p>Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, Koshima I, Mundinger GS. Plast Reconstr Surg. <i>in press</i></p>
<p>会議発表</p> <p>計 0 件</p>	<p>専門家向け 計 0 件</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書</p> <p>計 1 件</p>	<p>Academic Collaborations for Sick Children</p> <p>Vol. 3 (2011), No. 1</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	http://www.jstage.jst.go.jp/browse/acsc/3/1/_contents/-char/ja/
国民との科学・技術対話の実施状況	<ul style="list-style-type: none"> ●場所: 東京大学医学部付属病院入院棟 A 15 階 小会議室 ●内容: 小児血液がん患者の QOL について <p>毎週 1 回一般に開放した本プロジェクトの研究成果報告会・ディスカッションを行っている。平成 22 年度は、4 回開催した。(本プロジェクト採択以降)</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件	特になし。
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	126,000,000	0	88,850,000	37,150,000
間接経費	37,800,000	0	26,655,000	11,145,000
合計	163,800,000	0	115,505,000	48,295,000

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	88,850,000	0	88,850,000	2,748,825	86,101,175
間接経費	0	26,655,000	0	26,655,000	0	26,655,000
合計	0	115,505,000	0	115,505,000	2,748,825	112,756,175

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	553,264	デジタル顕微鏡 他
旅費	0	
謝金・人件費等	455,399	常勤教員人件費
その他	1,740,162	標本作製 他
直接経費計	2,748,825	
間接経費計	0	
合計	2,748,825	

4. 当該年度の主な購入物品(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
該当なし				0		
				0		
				0		

課題番号 LS039

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) 実施状況報告書(平成22年度)

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	医工連携による磁場下過冷却(細胞)臓器凍結保存技術開発と 臨床応用を目指した国際共同研究
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人東京大学・医学部附属病院・助教
氏名	三原 誠

当該年度の研究目的

<<平成22年度>>

1) 磁場下過冷却凍結技術開発 ※医療現場での使用を考慮し、小型化・軽量化を目指す・

凍結装置本体; 重量: 20kg (交流電源・制御用PC を含まない)・サイズ: 30*40*70cm以下で設計する。

2) 臓器凍結保存技術開発 ※臓器ごとの至適凍結条件を作成する。子宮→卵巣→精巣→各種細胞で解析。凍結解凍後の細胞生存率, DNA 断片化率について下記目標を達成することが必要と考えられる。

1. 細胞生存率75%以上 2. DNA 断片化率(1%以下)を達成する。

凍結解凍後の細胞生存率, DNA 断片化率について下記目標を達成することが必要と考えられる。

3) バイオリソース資源保存技術開発(iPS細胞・がん幹細胞・がん微小環境)

iPS細胞の評価項目としては、ヒトiPS細胞の原料となる細胞種(皮膚繊維芽細胞、胃粘膜細胞、肝細胞など)ごと、導入転写因子の数ごと、あるいはウイルスの存在の有無によって、従来の冷却・解凍技術と過冷却保存技術との間で、樹立されたiPS細胞の生存率や多能性関連マーカー及びテラトーマ形成能に差が生じるか否か、あるいは染色体の正常核型の維持に差が生じるかが問題となる。医療技術として確立するためにも、それらを定性的かつ定量的に評価する。(平成22年度から24年度までの継続研究)。森口尚史氏を特任研究員として雇用して研究を遂行する。

4) 最先端外科技術を基礎研究への応用することこそが最大の強みとなる。本研究ではSuperMicrosurgery Instruments(顕微鏡・実験器具・手術道具)も開発し、研究の推進を図る。リンパ組織移植・リンパ管吻合技術の確立を目指す。

5) これまで世界中で不可能とされた子宮移植技術確立及び子宮保存技術の確立を行う

様式 19 別紙 1 研究の実施状況

1) 磁場下過冷却凍結技術開発 ※医療現場での使用を考慮し、小型化・軽量化を目指す・

現在、工学部(東京大学情報理工学部 土肥健純教授)との共同研究により、ヒト心臓を過冷却保存できる、新型の過冷却凍結装置を開発している。開発要件としては、①-5°Cから-10°Cを安定的に維持できる冷却器であり、②なお、30×30×30cm 以上のサイズを留置できる冷却槽が必要となる。

2) 臓器凍結保存技術開発

過冷却状態の維持については、より最適な条件を探索するため変動磁場の強さ変動させ、生理食塩水の過冷却解消温度を測定している。さらには、凍結保護剤、純水における過冷却解消温度を測定することで、他の性質を持つ液体間での比較を行い、さまざまな条件における最適条件を探っている。

3) バイオリソース資源保存技術開発(iPS細胞・がん幹細胞・がん微小環境)

1. iPS 細胞保存研究に関しては、特任研究員 森口尚史を中心として進めている。Rock 阻害剤を用い、公表されたプロトコール (*Nature Protocols* 2010) に従い、-80°Cで、ヒト iPS 細胞 (Oct3/4, Sox2, KLF 4, c-Myc の「山中 4 因子」をレトロウイルスを用いて樹立されたもの) を通常の方法で凍結した後、使用時に 37 度まで急速解凍し評価している。

2. 上記と同様の方法で樹立されたヒト iPS 細胞を、-5°Cで過冷却 (Super-cooling)。そこから、-80°Cまで下げて凍結保存。その後、使用時に 37 度まで急速解凍し評価している。

4) リンパ管吻合技術の確立

我々が有するリンパ外科技術を確立し、またリンパ節の過冷却保存研究を行うことで、リンパ節の小臓器移植技術確立を目指す。リンパ節・リンパ系ネットワークは全身の免疫系を司っており、癌再発抑制及び癌切除後のリンパ浮腫改善を目的として行っている。

5) 子宮移植技術確立及び子宮保存技術の確立

霊長類 (カニクイザル) を用いた子宮 (自家) 移植に成功した。今後は他家移植の基礎データを蓄積し、速やかな臨床応用を目指す。子宮過冷却保存によるドナー/レシピエントマッチングシステムを充実させる。

様式 19 別紙 1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 6 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件</p> <p>Vascularized nerve flap for spinal cord repair—a preliminary study. Kikuchi K, Yoshimatsu H, Mihara M, Narushima M, Iida T, Koshima I. Eplasty. 2011 Mar 16;11:e13.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 5 件</p> <p>Lymphaticovenous anastomosis for facial lymphoedema after multiple courses of therapy for head-and-neck cancer. Mihara M, Uchida G, Hara H, Hayashi Y, Moriguchi H, Narushima M, Iida T, Yamamoto T, Koshima I. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011 Mar 4.</p> <p>Rapidly Enlarging Orbital Tumor in a Facial Fibrous Dysplasia Lesion. Iida T, Mihara M, Narushima M, Koshima I, Asakage T, Kawai K. Ann Plast Surg. 2011 Mar 2.</p> <p>Lower Extremity Lymphedema Index: A Simple Method for Severity Evaluation of Lower Extremity Lymphedema. Yamamoto T, Matsuda N, Todokoro T, Yoshimatsu H, Narushima M, Mihara M, Uchida G, Koshima I. Ann Plast Surg. 2011 Mar 14.</p> <p>Lambda-shaped anastomosis with intravascular stenting method for safe and effective lymphaticovenular anastomosis. Yamamoto T, Narushima M, Kikuchi K, Yoshimatsu H, Todokoro T, Mihara M, Koshima I. Plast Reconstr Surg. In press</p> <p>Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, Koshima I, Munding GS. Plast Reconstr Surg. In press</p>
<p>会議発表</p> <p>計 0 件</p>	<p>専門家向け 計 0 件</p> <p>一般向け 計 0 件</p>

様式19 別紙1

図書 計 1 件	Academic Collaborations for Sick Children Vol. 3 (2011), No. 1
産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件	(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件
Webページ (URL)	http://www.jstage.jst.go.jp/browse/acsc/3/1/_contents/-char/ja/
国民との科 学・技術対話 の実施状況	<ul style="list-style-type: none"> ●第 114 回ワークショップ ●日時:5 月 31 日(火) 20:00 - 20:30 ●場所:東京大学医学部付属病院入院棟 A 15 階 小会議室 http://www.h.u-tokyo.ac.jp/access/map2.html <ul style="list-style-type: none"> ●内容:小児血液がん患者の QOL について <p>以上、毎週 1 回一般に開放した本プロジェクトの研究成果報告会・ディスカッションを行っている。</p>
新聞・一般雑 誌等掲載 計 0 件	特になし。
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	126,000,000	0	88,850,000	37,150,000
間接経費	37,800,000	0	26,655,000	11,145,000
合計	163,800,000	0	115,505,000	48,295,000

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	88,850,000	0	88,850,000	2,748,825	86,101,175
間接経費	0	26,655,000	0	26,655,000	0	26,655,000
合計	0	115,505,000	0	115,505,000	2,748,825	112,756,175

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	553,264	デジタル顕微鏡 他
旅費	0	
謝金・人件費等	455,399	常勤教員人件費
その他	1,740,162	標本作製 他
直接経費計	2,748,825	
間接経費計	0	
合計	2,748,825	

4. 当該年度の主な購入物品(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
該当なし				0		
				0		
				0		