

研究の分類・属性

TR/早期開発

研究の概要

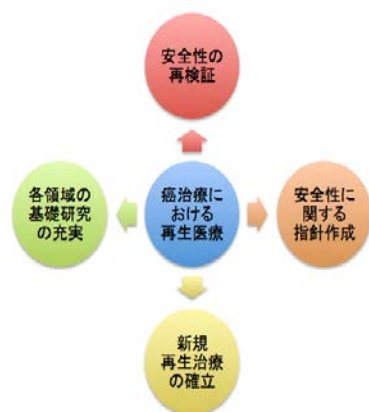
【研究の背景、目的、必要性】

近年の iPS 細胞の研究に代表されるように再生医療の基礎研究は飛躍的に進み、臨床応用の可能なシーズが登場し始めている。これらは、がん治療においても応用可能な治療法として注目されている。再生医療の分野では、未分化な多能性幹細胞を対象となる治療に最適な形で提供することと、細胞が生着・機能するための最適な足場を提供することが重要であり、各研究テーマにおいて最適な細胞と足場のコンビネーションを構築することが、最大の研究テーマである。一方、がん治療における再生医療の導入は、疾患自体の悪性度を高め、再発を懸念する必要から、その推進に疑問を持たれることもある。しかしながら、近年では比較的安全性が確認されている cell source に関連した研究が進み、食道 ESD 後に細胞シートを用いた食道粘膜の再生に関わる再生医療や乳がん術後の乳房再建に関わる再生医療が臨床応用可能なフェーズに到達している。

このような再生医療とがん治療を融合する新たな治療体系は、がん治療において特に病変を切除した後の組織再生や機能再生の領域に貢献しうるものである。特に従来であればがん治療により機能温存や QOL 維持が大きく損なわれてきた領域に再生医療を導入することにより、画期的な治療成果が期待される。

本研究ではがん治療に関連した再生医療の中で、直腸がん術後におこる性功能、排尿機能あるいは肛門機能の障害を補てんするための神経再生と括約筋再生の研究と早期食道がん ESD 後の食道狭窄を予防するための粘膜上皮再生の研究を行う。これらのがん治療後の再生治療における安全性と早期有効性を評価し、薬事承認や臨床導入に向けた早期開発を推進する。一方より先進的な新規治療開発として、膣全摘出後の膣再生についても臨床応用に向けた開発に取り組む。

これらの研究により、がん治療における再生治療の安全性に関する指針作成も行う。



【研究計画・方法】

がん治療術後の機能温存は、重要な課題であり、再生医療の応用が期待される分野の一つである。本研究の一つの柱として、術後機能温存への再生医療の応用した新たな治療方法を確立する。

1. 直腸がん術後機能障害と術後縫合不全に対する再生治療

肛門機能障害に関しては肛門括約筋の近傍に自家組織を再生させ、肛門内圧を上昇させる、再生治療モデルを既に確立した。長期に肛門機能の経過観察を行う基礎研究を進めると共に、乳がん術後の再生治療に関する安全性の評価を参考にしながら、プロトコールを作成して臨床研究をスタートさせる。

性功能障害においては基礎研究において人工神経を用いた神経再生が可能であることが示された。機能面での評価を充実させることと、実臨床に向けた人工神経使用に関するプロトコールの作成をすることを目標とする。

また、重大な合併症である直腸癌術後縫合不全に対する予防を念頭においた再生医療モデルの作成を目標とする。

2. 早期食道がんに対する ESD 後の組織再生の臨床研究

内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection, ESD) は、食道表在がんを内視鏡的に切除する方法で、広範囲な病変でも一括切除が可能であるが、3/4 周以上の切除では術後狭窄が高頻度に起きる。東京女子医科大学の大木らは、自己の口腔粘膜から組織片を採取して温度応答性培養皿を用いて粘膜上皮細胞シート (以下、培養上皮細胞シート) を作製し、経内視鏡的に ESD 後の食道潰瘍面に移植する再生医療を開発し、9 例の臨床試験において、その安全性および狭窄予防の可能性を報告している (Ohki T et al. Gastroenterology. 2012)。また、現在、調製機関 (東京女子医科大学) において調製・シート化した培養上皮細胞シートを、異なる投与機関 (長崎

大学)において用いることの安全性確認を主要評価項目とした臨床試験が進捗中であるが、すでにボランティアによる輸送予備実験には成功している。

本研究では先行する臨床試験にならない、食道表在がんに対する広範囲ESD後の食道潰瘍へ培養上皮細胞シートを移植する再生医療の狭窄予防の有効性を評価する。本研究成果により、広範囲ESD後の狭窄予防法が確立される可能性があるとともに、平成25年度がん研究開発費重点課題の一つである「再生医療のがん治療応用を目指した基盤整備に関する研究」の内視鏡治療分野におけるFirst Stepになり得ると期待される。

3. 膵がんに対する膵全摘後の膵再生の研究

間葉系幹細胞を基調とした膵再生を目指し、ラットの間葉系幹細胞をインスリン分泌細胞に分化誘導できるかを検討し、インスリンの産生が確認されれば実際に糖尿病ラットの腎被膜下に移植することで血糖の低下が得られるかを検討する。併せてラットの膵全摘モデルにおいて間葉系幹細胞より分化したインスリン産生細胞を膵全摘モデルに移植し、膵機能評価を充分に行うと共に、がん化が見られず安全性が担保されるかを検討する。

平成27年度研究経費

8,002千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名・項目
中村達雄	京都大学再生医 科学研究所 臓器再建応用分野 准教授	がん治療における再生医療に関する安全性を再検証し、指針を作成する研究
伊藤雅昭	国立がん研究センター東病院 大腸外科 科長	直腸がん手術後性機能、排尿機能障害を予防しうる再生治療の研究
西澤祐吏	国立がん研究センター東病院 大腸外科 医員	直腸がん手術後の肛門括約筋障害を補てんする再生治療の研究
小田一郎	国立がん研究センター中央病院・内視鏡科医 長	食道表在がんに対する広範囲内視鏡的粘膜下層剥離術後食道潰瘍への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植による食道狭窄予防の有効性評価試験
矢野友規	国立がん研究センター東病院・消化管内視鏡 科医長	食道表在がんに対する広範囲内視鏡的粘膜下層剥離術後食道潰瘍への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植による食道狭窄予防の有効性評価試験
坂田直昭	東北大学病院 肝胆膵外科 院内講師	再生医療のがん治療応用を目指した基盤整備に関する研究
佐藤暁洋	国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部長	再生医療における臨床試験支援体制の統括・整備

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

(目的)

近年の iPS 細胞の研究に代表されるように再生医療の基礎研究は飛躍的に進み、臨床応用の可能なシーズが登場し始め、がん治療においても応用可能な治療法として注目されている。近年では比較的安全性が確認されている cell source に関連した研究が進み、食道 ESD 後に細胞シートを用いた食道粘膜の再生に関わる再生医療や乳がん術後の乳房再建に関わる再生医療が臨床応用可能なフェーズに到達している。

このような再生医療とがん治療を融合する新たな治療体系は、がん治療において特に病変を切除した後の組織再生や機能再生の領域に貢献しうるものである。特に従来であればがん治療により機能温存や QOL 維持が大きく損なわれてきた領域に再生医療を導入することにより、画期的な治療成果が期待される。

本研究ではがん治療に関連した再生医療の中で、①直腸がん術後の性機能、排尿機能あるいは肛門機能障害を補てんするための神経再生と括約筋再生、術後縫合不全予防②早期食道がん ESD 後の食道狭窄を予防するための粘膜上皮再生、③膵全摘出後の膵再生に関する臨床研究を行う。これらのがん治療後の組織や機能損失に対する再生治療の安全性と早期有効性を評価するための臨床試験を行い、薬事承認や臨床導入に向けた早期開発を推進する。

(到達目標)

1. 現在がん治療に関連して行われている再生医療に関する安全性、問題点と倫理的観点を分析し、がん治療に適切な再生医療の臨床試験デザインを構築する。
2. がん治療に応用しうる再生医療として、安全に使用できる cell source の検証を行い、直腸がん術後の神経損傷や括約筋障害をモデルに用いた再生医療の早期開発に関する臨床試験プロトコルを作成し、その安全性と有効性を評価する。
3. 早期食道がんの ESD 治療後における再生治療として、現在進捗中の培養上皮細胞シート輸送の安全性確認の臨床試験（東京女子医科大学・長崎大学）の課題を整理し、狭窄予防の有効性評価の研究プロトコル作成を行い、本臨床試験を実施しその安全性と有効性を評価する。
4. がん治療における再生医療の臨床導入や薬事承認に向けた臨床試験体制の基盤整備を行う。

(第3年次評価時点の実績要点)

1. 早期食道がんに対する ESD 後の組織再生の臨床研究

早期食道がんに対する ESD 後の組織再生の臨床研究について、株式会社セルシードと産学連携して、平成 28 年 1 月～ 6 月まで治験計画届を提出可能な段階となり、臨床試験体制の基盤が整った。

2. 膵がんに対する膵全摘後の膵機能再生の研究

マウス間葉系幹細胞よりインスリンの分泌を呈する細胞塊：膵島様細胞の形成を進めた。この膵島様細胞は 2X10⁶ 細胞より 5 個程度の形成にとどまり、加えてマウス膵島に比べインスリン分泌能が著しく劣ることがこれまでの経過で判明している。そのため、糖尿病動物の血糖を正常化させる移植実験を進めるためには絶対数が足りないことが判明した。

3. 直腸がん術後機能障害に対する再生治療

現在がん治療に関連して行われている再生医療に関する臨床研究について、安全性や問題点と実用化に向けたがん治療に適切な再生医療の臨床試験デザインの検討を図った。その上で脂肪幹細胞の臨床使用について薬事取得を念頭においたプロトコル作製を検討した。

肛門括約筋の障害モデルを用いた再生医療研究、直腸癌術後性・排尿機能障害に関する再生医療研究に関して、臨床応用や薬事承認まで考慮した研究デザインを計画した。この研究デザインをもとにした動物実験を実施し、ラット肛門およびビーグル犬を用いた肛門機能評価モデルの作製を施行した。

第3年次

(到達目標)

1. がん治療における再生医療の臨床導入や薬事承認に向けた臨床試験体制の基盤整備を行う
2. 直腸癌術後の神経損傷や括約筋障害、術後縫合不全に対する再生医療の有効性評価を目的とした臨床試験を

実施するために、脂肪幹細胞の臨床使用に関する整備を進めていく。仙骨神経刺激療法と脂肪幹細胞を用いた再生治療を組み合わせた、新規再生治療モデルの開発を行う。脂肪幹細胞に関しては、未分化な細胞であるためがん治療中においては再発や増悪の危険性があるが、一方で癌細胞の増殖しにくい局所環境を作る可能性があり、脂肪幹細胞の癌治療に対する影響を基礎実験として明らかにしていく。

3. 「食道表在がんに対する広範囲内視鏡的粘膜下層剥離術後食道潰瘍への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植による食道狭窄予防の有効性評価試験」を、改正薬事法のもとで早期薬事承認を目指し、企業治験の形で開始する。
4. 大型動物（ミニブタ）に骨髓細胞採取と膣全摘術を行い、インスリン産生細胞に分化誘導し移植する。その効果と安全性を評価する。
5. ヒト間葉系幹細胞よりインスリン産生細胞を分化誘導させ、その機能を評価し、安全性が担保されれば臨床試験を目指す。

(3 年次評価時点の実績要点)

1. 早期食道がんに対する ESD 後の組織再生の臨床研究
東京女子医科大学で開発・改良された一連の自家上皮細胞シートによる再生医療技術を用いた食道再生治療について、医薬品医療機器等法(平成26年11月施行)に従い、治験実施医療機関を国立がん研究センター中央病院(NCCH)および東病院(NCCH)とし、株式会社セルシードと産学連携して、治験プロトコル作成を行った。平成28年1月～6月まで治験計画届を提出可能な段階となった。
2. 膣がんに対する膣全摘後の膣機能再生の研究
マウス間葉系幹細胞よりインスリンの分泌を呈する細胞塊：膣島様細胞の形成を進めた。この膣島様細胞は2X10⁶細胞より5個程度の形成にとどまり、加えてマウス膣島に比べインスリン分泌能が著しく劣ることがこれまでの経過で判明している。そのため、糖尿病動物の血糖を正常化させる移植実験を進めるためには絶対数が足りないことが判明した。
3. 直腸がん術後機能障害に対する再生治療
現在がん治療に関連して行われている再生医療に関する臨床研究について、安全性と問題点、そして実用化するためのロードマップについて(保険収載や先進医療など)レビューを行い、班会議における議論を経てがん治療に適切な再生医療の臨床試験デザインの検討を図った。がん治療に応用しうる再生医療として、現時点で安全に使用できる cell source を考慮すると、本班研究において臨床試験が計画されている頬粘膜を用いた培養上皮細胞シートや脂肪幹細胞の使用が現実的であることを本研究班のコンセンサスとした。脂肪幹細胞の臨床使用に関するレビューを行い、班会議では有識者に議論に参加してもらう事で、実臨床で使用されている脂肪幹細胞のセルーションシステムやコラゲナーゼの薬事取得事情を検討した。この検討を基にして、現状で計画可能な脂肪幹細胞を用いた再生医療のプロトコル作製と、薬事承認や保険収載を視野に入れたロードマップを検討していく必要があることを認識し、各研究計画における見直しを実施した。
肛門括約筋の障害モデルを用いた再生医療研究、直腸癌術後性・排尿機能障害に関する再生医療研究に関しては、脂肪幹細胞のセルーションシステムを用いた研究デザインと薬事承認されているコラゲナーゼを用いた脂肪幹細胞の利用した研究デザインの双方で研究を進めていく方針とした。動物実験で示した結果が、臨床試験や医師主導治験においてスムーズに利用できるように研究デザインの変更を図った。実施された動物実験においては、肛門括約筋の障害モデルをラット肛門の放射線照射によって作製し、10Gy 照射モデルと20Gy 照射モデルにおいて、組織標本で組織障害が評価できることの確認と、括約筋障害に差があることを確認した。このモデルをベースとした、括約筋障害軽減を目的とした脂肪幹細胞を用いた再生医療研究を進めていくことが可能である。また、ビーグル犬の陰部神経障害モデルにおいて仙骨神経を刺激(仙骨神経刺激療法)する性機能・排尿機能改善ビーグル犬モデルを作製し、数ヶ月にわたる長期観察の可否に関する検討を施行した。

研究成果と考察

第3年次評価時点

1. 早期食道がんに対する ESD 後の組織再生の臨床研究
自家上皮細胞シートによる再生医療技術を用いた食道再生治療は、株式会社セルシードと産学連携して、治験プロトコル作成を行い、平成28年1月～6月まで治験計画届を提出可能な段階となっている。平成28年度中の治験開始を想定している。本治験により、安全性と有効性を明らかにし、「医薬品医療機器等法」のもとで、再生医療等製品ならびにコンビネーション製品としての新規申請をし、早期承認を目指す。

2. 膵がんに対する膵全摘後の膵機能再生の研究

マウス間葉系幹細胞よりインスリンの分泌を呈する細胞塊：膵島様細胞の形成を進めた。この膵島様細胞は 2×10^6 細胞より 5 個程度の形成にとどまり、加えてマウス膵島に比べインスリン分泌能が著しく劣ることがこれまでの経過で判明している。そのため、糖尿病動物の血糖を正常化させる移植実験を進めるためには絶対数が足りないことが判明し、間葉系幹細胞からの分化による膵島様細胞の動物実験による機能評価には限界があり、より効率的に膵島様細胞を作成するためのドナーソースが必要であると考えられた。

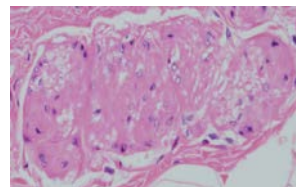
3. 直腸がん術後機能障害に対する再生治療

1) 現在がん治療に関連して行われている再生医療に関する臨床研究について、安全性と問題点、そして実用化するためのロードマップについて（保険収載や先進医療など）レビューを行い、班会議における議論を経てがん治療に適切な再生医療の臨床試験デザインの検討を図った。がん治療に応用しうる再生医療として、現時点で安全に使用できる cell source を考慮すると、本班研究において臨床試験が計画されている頬粘膜を用いた培養上皮細胞シートや脂肪幹細胞の使用が現実的であることを本研究班のコンセンサスとした。脂肪幹細胞の臨床使用に関するレビューを行い、班会議では有識者に議論に参加してもらった事で、実臨床で使用されている脂肪幹細胞のセルレーションシステムやコラゲナーゼの薬事取得事情を検討した。この検討を基にして、現状で計画可能な脂肪幹細胞を用いた再生医療のプロトコル作製と、薬事承認や保険収載を視野に入れたロードマップを検討していく必要があることを認識し、各研究計画における見直しを実施した。

2) 肛門括約筋の障害モデルを用いた再生医療研究、直腸癌術後性・排尿機能障害に関する再生医療研究に関しては、脂肪幹細胞のセルレーションシステムを用いた研究デザインと薬事承認されているコラゲナーゼを用いた脂肪幹細胞の利用した研究デザインの双方で研究を進めていく方針とした。動物実験で示した結果が、臨床試験や医師主導治験においてスムーズに利用できるように研究デザインの変更を図った。実施された動物実験においては、肛門括約筋の障害モデルをラット肛門の放射線照射によって作製し、10Gy 照射モデルと 20Gy 照射モデルにおいて、組織標本で組織障害が評価できることの確認と、括約筋障害に差があることを確認した。このモデルをベースとした、括約筋障害軽減を目的とした脂肪幹細胞を用いた再生医療研究を進めていくことが可能である。また、ビーグル犬の陰部神経障害モデルにおいて仙骨神経を刺激（仙骨神経刺激療法）する性機能・排尿機能改善ビーグル犬モデルを作製し、数ヶ月にわたる長期観察の可否に関する検討を施行した。



実験室で使用されているセルレーションシステム



ラット：
放射線照射で変性を来した神経組織

倫理面への配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」、「人を対象とする医学系研究に関わる倫理指針（平成26年12月22日公表、平成27年4月1日施行）」を遵守して実施する。本研究では、十分に安全性に配慮したプロトコルを作成し、各施設の倫理委員会等で承認されたがん治療に関わる再生医療の新規試験を実施する。また、試験開始後調査をかねて、がん治療に関わる再生医療の指針作成を目指す。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文

第3年次

【雑誌論文】

(中村達雄)

1. 中村達雄: *in situ* ティッシュエンジニアリング. 「再生医療 用語ハンドブック」(編集統括: 岡野光夫/浅島 誠. 監修: 日本再生医療学会. 発行: メディカルトリビューン, 全333頁) 121-123 (2015)
2. 稲田有史, 諸井慶七朗, 中村達雄, 森本 茂: CRPS に対する手術治療-病態別治療と生体内再生治療-. 「複合性局所疼痛症候群(CRP)をもっと知ろう-病態・診断・治療から後遺障害診断まで-」(編者: 堀内行雄, 発行所: 株式

- 会社 全日本病院出版会、全129頁) 87-91 (2015)
3. 稲田有史、中村達雄、『生体内再生治療【in-situ tissue engineering】の適応性と有効性は?』、8. 臨床に役立つ神経障害性痛の理解、(株) 文光堂、271-273、2015年5月25日
 4. Hamaji, M., Nakamura, T.: A successful attempt to prevent postoperative adhesions between the mediastinum and a lung: a canine model. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 63:483-4 (2015)
 5. Hamaji, M., Kojima, F., Koyasu, S., Nobashi, T., Tsuruyama, T., Date, H., Nakamura, T.: A rigid and bioabsorbable material for anterior chest wall reconstruction in a canine model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 20:322-8 (2015)
 6. Tamura, K., Harada, Y., Kunimi, M., Takemitsu, H., Hara, Y., Nakamura, T., Tagawa, M.: Autologous bone marrow mononuclear cell transplant and surgical decompression in a dog with chronic spinal cord injury. *Exp Clin Transplant.* 13:100-5 (2015)
 7. Ichihara, S., Facca, S., Liverneaux, P., Inada, Y., Takigawa, T., Kaneko, K., Nakamura, T.: Mechanical properties of a bioabsorbable nerve guide tube for long nerve defects. *Chir Main.* 34: 186-192 (2015)
 8. Kawai, T., Shin, M., Nishizawa, Y., Horise, Y., Nishikawa, A., Nakamura, T.: Mobile locally operated detachable end-effector manipulator for endoscopic surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg*10:161-9 (2015)
 9. 照光 真、瀬尾憲司、松澤 等、稲田有史、中村達雄、茂野啓示、渡辺将樹、鈴木清隆、中田 力: 三叉神経障害に対するPGA-C tubeによる生体内再生治療の高分解能神経MRIを用いた予後評価。 *Peripheral Nerve* 26: 71-79 (2015)
 10. Hiwatashi, N., Hirano, S., Suzuki, R., Kawai, Y., Mizuta, M., Kishimoto, Y., Tateya, I., Kanemaru, S., Nakamura, T., Dezawa, M., Ito, J.: Comparison of ASCs and BMSCs combined with atelocollagen for vocal fold scar regeneration. *The Laryngoscope* (in press)
 11. Nakamura, H., Matsuno, T., Hashimoto, Y., Nakamura, T., Mataga, I.: Comparison of a hydroxyapatite-coated and an anodic oxidized titanium implant for experimentally induced peri-implantitis: Macroscopic and novel radiographic evaluations in a canine model. *Jouranal of Hard Tissue Biology* 24 (inpress)
- (伊藤雅昭、西澤祐史)
12. 西澤祐史、伊藤雅昭、合志健一、塚田祐一郎、横田満、小林昭広、齋藤典男 治療成績と術後排便機能の両立をめざしたISR 外科 2015 77 (3) ;289-296
 13. 伊藤雅昭、西澤祐史、横田満、合志健一、塚田祐一郎、野口慶太、池田公治、柵山尚紀、松永理絵、岡田晃一郎、三浦奈緒子、榎本剛史 認定資格取得のための腹腔鏡下S状結腸切除術徹底レクチャー 2015 ;
 14. Yokota M, Kojima M, Higuchi Y, Nishizawa Y, Kobayashi A, Ito M, Saito N, Ochiai A. Spread of tumor microenvironment contributes to colonic obstruction through subperitoneal fibroblast activation in colon cancer. *Cancer Sci.* 2015 106(4);466-474
 15. Yokota M, Kobayashi A, Nomura S, Nishizawa Y, Ito M, Nagai K, Saito N. Patterns and treatment of recurrence following pulmonary resection for colorectal metastases. *World J Surg.* 2015 39(7);1758-1766
- (小田一郎)
16. Bhatt A, Abe S, Kumaravel A, Parsi MA, Stevens T, Jang S, Lopez R, Oda I, Vargo JJ, Saito Y. Video-based supervision for training of endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2016 Apr 29. [Epub ahead of print]
 17. Sekiguchi M, Oda I, Taniguchi H, Suzuki H, Morita S, Fukagawa T, Sekine S, Kushima R, Katai H. Risk stratification and predictive risk-scoring model for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2016 Feb 16. [Epub ahead of print].
 18. Suzuki H, Oda I, Sekiguchi M, Abe S, Nonaka S, Yoshinaga S, Nakajima T, Saito Y. Management and associated factors of delayed perforation after gastric endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol.* 2015;21(44):12635-43.
 19. Kinjo Y, Nonaka S, Oda I, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Maki D, Yoshimoto S, Taniguchi H, Saito Y. The short-term and long-term outcomes of the endoscopic resection for the superficial pharyngeal squamous cell carcinoma. *Endosc Int Open.* 2015 Aug;3(4):E266-73.
 20. Oda I, Nonaka S, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Saito Y. Is there a need to shield ulcers after endoscopic submucosal dissection in the gastrointestinal tract? *Endosc Int Open.* 2015; 03(02): E152-E153
 21. Mori G, Nonaka S, Oda I, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Nakajima T, Saito Y. Novel strategy of endoscopic submucosal dissection using an insulation-tipped knife for early gastric cancer: near-side approach method. *Endosc Int Open.* 2015 Oct;3(5):E425-31.

22. Mori G, Nakajima T, Asada K, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Yokoi C, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T, Oda I. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful Helicobacter pylori eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer*. 2015 Sep 29. [Epub ahead of print]
 23. Abe S, Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S, Nakajima T, Sekiguchi M, Mori G, Taniguchi H, Sekine S, Katai H, Saito Y. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015 Jul 10. [Epub ahead of print]
 24. Yoshinaga S, Oda I, Abe S, Nonaka S, Suzuki H, Takisawa H, Taniguchi H, Saito Y. Evaluation of the margins of differentiated early gastric cancer by using conventional endoscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Jun 10;7(6):659-64.
 25. Emura F, Mejía J, Donneys A, Ricaurte O, Sabbagh L, Giraldo-Cadavid L, Oda I, Saito Y, Osorio C. Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection of differentiated early gastric cancer in a Western endoscopy setting (with video). *Gastrointest Endosc*. 2015 Nov;82(5):804-11.
 26. Abe S, Oda I, Mori G, Nonaka S, Suzuki H, Yoshinaga S, Saito Y. Complete endoscopic closure of a large gastric defect with endoloop and endoclips after complex endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015;47 Suppl 1 UCTN:E374-5.
 27. Shirahige A, Suzuki H, Oda I, Sekiguchi M, Mori G, Abe S, Nonaka S, Yoshinaga S, Sekine S, Kushima R, Saito Y, Fukagawa T, Katai H. Fatal submucosal invasive gastric adenocarcinoma detected at surveillance after gastric endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 14;21(14):4385-90.
 28. Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, Oda I, Kushima R, Katai H. Functional Advantages of Proximal Gastrectomy with Jejunal Interposition Over Total Gastrectomy with Roux-en-Y Esophagojejunostomy for Early Gastric Cancer. *World J Surg*. 2015 Nov;39(11):2726-33.
 29. Kakushima N, Hori K, Ono H, Horimatsu T, Uedo N, Ohata K, Doyama H, Kaneko K, Oda I, Hikichi T, Kawahara Y, Niimi K, Takaki Y, Mizuno M, Yazumi S, Hosokawa A, Imagawa A, Niimi M, Yoshimura K, Muto M. Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol*. 2015 May 5. [Epub ahead of print]
 30. Matsubara A, Ogawa R, Suzuki H, Oda I, Taniguchi H, Kanai Y, Kushima R, Sekine S. Activating GNAS and KRAS mutations in gastric foveolar metaplasia, gastric heterotopia, and adenocarcinoma of the duodenum. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1398-404
 31. Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for ESD and EMR for Early Gastric Cancer. *Dig Endosc*. 2015 Aug 1. doi: 10.1111/den.12518. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26234303
- (矢野友規)
32. Hatogai K, Yano T, Kojima T, Onozawa M, Fujii S, Daiko H, Yoda Y, Hombu T, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Local efficacy and survival outcome of salvage endoscopic therapy for local recurrent lesions after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol*. 2016 Feb 27;11:31
 33. Satake H, Yano T, Yoda Y, Fujii S, Zenda S, Tomioka T, Shinozaki T, Miyazaki M, Kaneko K, Hayashi R. Feasibility of salvage endoscopic resection for patients with locoregional failure after definitive radiotherapy for pharyngeal cancer. *Endosc Int Open*. 2015 Aug;3(4):E274-80. doi: 10.1055/s-0034-1392093. Epub 2015 May 26.
 34. Hatogai K, Yano T, Kojima T, Onozawa M, Daiko H, Nomura S, Yoda Y, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2015 Nov 19. pii: S0016-5107(15)03086-2. doi: 10.1016/j.gie.2015.11.016. [Epub ahead of print]
 35. Kadota T, Fujii S, Oono Y, Imajoh M, Yano T, Kaneko K. Adenocarcinoma arising from heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus and upper thoracic esophagus: two case reports and literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov 26. [Epub ahead of print]
 36. Kataoka K, Aoyama I, Mizusawa J, Eba J, Minashi K, Yano T, Tanaka M, Hanaoka N, Katayama H, Takizawa K, Fukuda H, Muto M. A randomized controlled Phase II/III study comparing endoscopic balloon dilation combined with steroid injection versus radial incision and cutting combined with steroid injection for refractory anastomotic stricture after esophagectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1207. *Gastrointestinal*

Endoscopy Study Group (GIESG) of the Japan Clinical Oncology Group. Jpn J Clin Oncol. 2015 Apr;45(4):385-9. doi: 10.1093/jjco/hyv006. Epub 2015 Jan 27.

37. Takizawa K, Ono H, Yamamoto Y, Katai H, Hori S, Yano T, Umegaki E, Sasaki S, Iizuka T, Kawagoe K, Shimoda T, Muto M, Sasako M. Incidence of lymph node metastasis in intramucosal gastric cancer measuring 30 mm or less, with ulceration; mixed, predominantly differentiated-type histology; and no lymphovascular invasion: a multicenter retrospective study. Gastric Cancer. 2015 Nov 17. [Epub ahead of print]

(金井信雄)

38. Maeda M, Kanai N, Yamato M, Kobayashi S, Hosoi T, Takagi R, Ohki T, Muragaki Y, Yamato M, Okano T. Endoscopic cell sheet transplantation device developed by using a 3D printer and its feasibility evaluation in a porcine model. Gastrointestinal Endoscopy. 82(1), 147-152, 2015.
39. Koshino K, Kanai N, Yamato M, Okano T, Yamamoto M. A novel isolated cecal pouch model for endoscopic observation in rats. World Journal of gastroenterology. 21(17), 5242-5249, 2015.
40. Takagi R, Kobayashi S, Yamato M, Owaki T, Kasai Y, Hosoi T, Sakai Y, Kanetaka K, Minamizato T, Minematsu A, Kondo M, Kanai N, Yamaguchi N, Nagai K, Miyazaki Y, Kohno S, Yamamoto M, Nakao K, Eguchi S, Okano T. How to prevent contamination with *Candida albicans* during the fabrication of transplantable oral mucosal epithelial cell sheets. Regenerative therapy, 1, 1-4, 2015.
41. 金井信雄, 大和雅之、細胞シート食道再生治療：日本・欧州で治験へ、月刊細胞、47巻8号、374-377、2015年
42. 金井信雄、細胞シートによる食道再生治療の普及を目指して、日本気管食道科学会会報、66巻2号、73-74、2015年
43. 金井信雄, 岡野光夫、日本が発信する再生医療の実用化と展望、日本耳鼻咽喉科学会会報、118巻、171-175、2015年

(坂田直昭)

44. Hata T, Ishida M, Motoi F, Sakata N, Yoshimatsu G, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Clinical Characteristics and Risk Factors for the Development of Postoperative Hepatic Steatosis After Total Pancreatectomy. Pancreas. 2015. [Epub ahead of print]
45. Tsuchiya H, Sakata N, Yoshimatsu G, Fukase M, Aoki T, Ishida M, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Extracellular Matrix and Growth Factors Improve the Efficacy of Intramuscular Islet Transplantation. PLoS One. 2015;10:e0140910.
46. Hata T, Sakata N, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Fukase M, Ishida M, Aoki T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Cholestatic Liver Injury After Biliary Reconstruction Impairs Transplanted Islet Viability and Function. Am J Transplant. 2015;15:2085-95.
47. Sakata N, Sax N, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Kato S, Aoki T, Ishida M, Katayose Y, Egawa S, Kodama T, Unno M. Enhanced ultrasonography using a nano/microbubble contrast agent for islet transplantation. Am J Transplant. 2015;15:1531-42.
48. Hata T, Sakata N, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Fukase M, Ishida M, Aoki T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Nerve Growth Factor Improves Survival and Function of Transplanted Islets Via TrkA-mediated β Cell Proliferation and Revascularization. Transplantation. 2015;99:1132-43.
49. Yoshimatsu G, Sakata N, Tsuchiya H, Minowa T, Takemura T, Morita H, Hata T, Fukase M, Aoki T, Ishida M, Motoi F, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. The co-transplantation of bone marrow derived mesenchymal stem cells reduced inflammation in intramuscular islet transplantation. PLoS One. 2015;10:e0117561.
50. Komatsu H, Egawa S, Motoi F, Morikawa T, Sakata N, Naitoh T, Katayose Y, Ishida K, Unno M. Clinicopathological features and surgical outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a retrospective analysis of patients with resectable stage tumors. Surg Today. 2015;45:297-304.

【学会発表】

(中村達雄)

1. 中村達雄 : *in situ* Tissue Engineering (生体内再生) の臨床応用. 第16回耳鼻咽喉科再生医学研究会 (福島 2015. 4. 28)
2. 中村達雄 : 末梢神経の再生医療と *in situ* Tissue Engineering (生体内再生). 第37回日本バイオマテリアル学会大会 (2015. 10. 9-10 京都)
3. 中村達雄 : 海外招聘講演2 司会. 第67回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会 (2015. 11. 19-20 福島) (伊藤雅昭, 西澤祐吏)

4. 西澤祐吏、伊藤雅昭、小林昭広、酒井康之、駒井好信、横田満、合志健一、塚田祐一郎、齋藤典男 骨盤内他臓器浸潤悪性腫瘍における機能温存・再見手術の開発-TPE の回避を目指して- 第 115 回日本外科学会的学術集会 (2015/4/16-18)名古屋
5. 西澤祐吏、伊藤雅昭、合志健一、塚田祐一郎、小林昭広、齋藤典男 直腸癌術後の性・排尿機能障害に関する科学的検討-神経解剖と手術手技における熱損傷の観点から- 第 69 回手術手技研究会 (2015/5/15-16)高崎
6. 西澤祐吏、伊藤雅昭、荒木淳、中村達雄、齋藤典男 治療成績と術後肛門機能の両立を目指した直腸癌治療-術前治療から術後肛門機能不全に対する治療まで- 第 70 回日本消化器外科学会総会 (2015/7/15-17) 浜松
7. 西澤祐吏、伊藤雅昭、佐々木剛志、小林昭広 腹腔鏡下手術における腹壁支点の可動性に関する検討 4th Reduced Port Surgery (2015/7/31-8/1)秋田
8. 西澤祐吏、伊藤雅昭、佐々木剛志、小林昭広 ISR 術後の排便機能障害に対する治療 第 21 回大腸肛門機能障害研究会 (2015/9/5)千代田区
9. 西澤祐吏、伊藤雅昭、塚田祐一郎、合志健一、小林昭広、佐々木剛志 ISR 術後の排便機能障害に対する治療 [The therapeutic strategy for anal dysfunction followed by ISR] 第 70 回日本大腸肛門病学会学術集会 (2015/11/13-14)名古屋
10. 西澤祐吏、伊藤雅昭、塚田祐一郎、合志健一、小林昭広、佐々木剛志 ISR を念頭に置いた cT3N1 下部直腸がんの治療戦略 [Therapeutic strategy for locally advanced lower rectal cancer (cT3N1) with ISR] 第 70 回日本大腸肛門病学会学術集会 (2015/11/13-14)名古屋
11. 西澤祐吏、伊藤雅昭、佐々木剛志、小林昭広 腹腔鏡下 S 状結腸切除術の定型化から考える外科教育のイノベーション 第 77 回日本臨床外科学会総会 (2015/11/26-28)福岡
12. 西澤祐吏、伊藤雅昭、佐々木剛志、小林昭広 腹腔鏡下 ISR における鏡視下解剖を考慮した安全な肛門管剥離 第 28 回日本内視鏡外科学会総会 (2015/12/10-12)大阪
13. 西澤祐吏、伊藤雅昭、塚田祐一郎、合志健一、佐々木剛志、小林昭広 通常腹腔鏡下手術を応用したロボット支援腹腔鏡下直腸癌手術の導入とフィードバック 第 28 回日本内視鏡外科学会総会 (2015/12/10-12)大阪
14. 西澤祐吏、伊藤雅昭、佐々木剛志、小林昭広 腹壁支点のピボット運動と可動性を理解した鉗子操作の重要性 第 28 回日本内視鏡外科学会総会 (2015/12/10-12)大阪
(小田一郎)
15. 小田一郎、阿部清一郎、鈴木晴久 食道癌術後狭窄に対する内視鏡治療. 第 101 回日本消化器病学会総会 (2015/4/23-4/25) 仙台
(金井信雄)
16. 金井信雄, A novel endoscopic device for transplantation of tissue-engineered cell sheets. 4th TERMIS World Congress, Boston, USA. 2015. 9. 9
17. Kobayashi S, Kanai N, Hosoi T, Maeda M, Maruya Y, Kanetaka K, Eguchi S, Yamato M. Balloon dilatation with epidermal cell sheet transplantation to esophageal stricture for avoiding re-strictures- A new endoscopic procedure for regenerative medicine. 23rd UEGW, Barcelona Spain, 2015/10/27
18. 金井信雄, 前田真法, 大和雅之, 腰野蔵人, 安部真, 大木岳志, 小林慎一郎, 江口晋, Peter Elbe, Eduard Jonas, 岡野光夫: 上皮細胞シート製品およびコンビネーション移植器具を用いた食道再生治療, 第 15 回日本再生医療学会総会シンポジウム: 神経・感覚器・上皮の再生医療, 大阪, 2016/3/18
19. 金井信雄, 炎症と組織構築の両面を制御した細胞シート食道再生治療, シンポジウム, 第 36 回日本炎症・再生医学会, 東京, 日本, 2015 年 7 月 21 日
20. 金井信雄, 上皮細胞シートを用いた食道再生治療; 日本・欧州で治験へ, 特別講演, Hokkaido Digestive Disease Forum 2015, 札幌, 日本, 2015 年 9 月 5 日
(坂田直昭)
21. 坂田直昭, Sax Nicolas, 小玉哲也, 海野倫明: 膵島移植における超音波検査の有効性. 第 13 回日本超音波治療研究会 (仙台) (平成 26 年 11 月)
22. 坂田直昭, Sax Nicolas, 吉松軍平, 土屋朗之, 畠 達夫, 青木 豪, 石田晶玄, 片寄 友, 江川新一, 小玉哲也, 海野倫明: Enhanced Ultrasonography for Islet Transplantation. 第 18 回武田科学振興財団生命科学シンポジウム (大阪) (平成 27 年 1 月)
23. 坂田直昭, Sax Nicolas, 青木 豪, 石田晶玄, 片寄 友, 江川新一, 小玉哲也, 海野倫明: 移植膵島の生着を評価するための超音波検査研究のこれまでの足取り. 第 42 回日本膵・膵島移植研究会 (東京) (平成 27 年 3 月)
24. 坂田直昭, 畠 達夫, 土屋朗之, 深瀬正彦, 青木 豪, 石田晶玄, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 海野倫明: 神経成長因子 Nerve growth factor は血管新生を誘導し膵島移植成績を向上させる. 第 42 回日本膵・膵島移植研究会 (東京) (平成 27 年 3 月)

25. 坂田直昭, 小玉哲也, Sax N, 片寄 友, 海野倫明: 膵島移植における超音波検査の有用性. 第14回日本再生医療学会総会 (横浜) (平成27年3月)
26. 坂田直昭, 土屋朗之, 青木 豪, 石田晶玄, 川口 桂, 益田邦洋, 岡田 良, 藪内伸一, 深瀬耕二, 大塚英郎, 水間正道, 岡田恭穂, 林 洋毅, 中川 圭, 森川孝則, 吉田 寛, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明: 細胞外基質と成長因子の処置により筋肉内膵島移植の移植効果は劇的に向上する. 第14回日本再生医療学会総会 (横浜) (平成27年3月)
27. 坂田直昭, 小玉哲也, 吉松軍平, 青木 豪, 石田晶玄, 川口 桂, 益田邦洋, 藪内伸一, 深瀬耕二, 大塚英郎, 水間正道, 林 洋毅, 中川 圭, 岡田恭穂, 森川孝則, 吉田 寛, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 海野倫明: 膵島移植生着を評価するための画像検査-超音波検査を中心に- Imaging examination for evaluating engraftment of transplanted islets -Possibility of ultrasonography-. 第115回日本外科学会定期学術集会 (名古屋) (平成27年4月)
28. 坂田直昭, 土屋朗之, 青木 豪, 石田晶玄, 益田邦洋, 岡田 良, 藪内伸一, 深瀬耕二, 大塚英郎, 水間正道, 岡田恭穂, 林 洋毅, 中川 圭, 森川孝則, 吉田 寛, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明: 筋肉内膵島移植を成功させるための戦略 細胞外基質と成長因子の有効性と超音波検査による移植膵島のモニタリング. 第101回日本消化器病学会総会 (仙台) (平成27年4月)
29. 坂田直昭, 後藤昌史, 元井冬彦, 林 洋毅, 澤田正二郎, 中川 圭, 水間正道, 深瀬耕二, 五十嵐康弘, 廣田衛久, 岡田恭穂, 森川孝則, 吉田 寛, 内藤 剛, 片寄 友, 正宗 淳, 下瀬川徹, 片桐秀樹, 里見 進, 海野倫明: 当院で施行した膵全摘術および自家膵島移植症例の長期経過. 第46回日本膵臓学会大会 (名古屋) (平成27年6月)
30. Sakata N, Goto M, Motoi F, Hayashi H, Sawada S, Naitoh T, Unno M: Pancreatic Islet Autotransplantation Preserves Sufficient Endocrinal Function for 5 Years in a Pancreatized Patient. 18th International Association of Pancreatology (IAP) meeting (Shanghai) (平成27年8月)
31. 坂田直昭, 元井冬彦, 林 洋毅, 青木 豪, 石田晶玄, 内藤 剛, 澤田正二郎, 後藤昌史, 海野倫明: 自家膵島移植における術後胆管炎の移植膵島への影響. 第51回日本移植学会総会 (熊本) (平成27年10月)
32. Sakata N, Motoi F, Hayashi H, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Sawada S, Naitoh T, Katayose Y, Goto M, Unno M: Cholestatic Liver Injury after Biliary Reconstruction Impairs Transplanted Islet Viability and Function due to Oxidative Stress. the 2015 Joint Congress of the IPITA-IXA-CTS (Melbourne) (平成27年11月)
33. 坂田直昭, 元井 冬彦, 林 洋毅, 吉松 軍平, 川口 桂, 益田 邦洋, 青木 豪, 石田 晶玄, 深瀬 耕二, 水間 正道, 大塚 英郎, 中川 圭, 森川 孝則, 内藤 剛, 海野 倫明: 自家膵島移植後5年間良好な耐糖能を維持している膵動静脈奇形の1例. 第77回日本臨床外科学会総会 (福岡) (平成27年11月)

【書籍】

(金井信雄)

1. 再生医療用語ハンドブック、部分執筆、メディカルトリビューン社、2015年

【知的財産権】

(金井信雄)

1. 治療物質運搬デバイス、及び治療物質運搬キット、発明者 (前田真法、金井信雄、他)、出願人 (学校法人東京女子医科大学)、出願番号2015-177993、出願日平成27年9月9日
(坂田直昭)
2. 特願2014-107529 移植材料およびその調整法 角昭一郎、大木理恵子、坂田直昭
3. 特願2014-248292 人工組織及びその製造方法 明
4. 石 満、松崎典弥、海野倫明、坂田直昭、吉松軍平