

筋再生メカニズムに基づいた腹圧性尿失禁に対する再生治療の開発（23-7）

主任研究者 橋本 有弘 国立長寿医療研究センター 再生再建医学研究部（部長）

研究要旨

尿失禁は、認知症や骨粗鬆症などとともに、高齢者のQOLを著しく損なう原因となるうえに、介護者の体力的・経済的負担が大きいと、解決の望まれている課題である。自己骨格筋幹細胞を用いた再生医療は、腹圧性尿失禁に対する有効性が期待される、将来性の高い治療法である。本研究は「高齢者の腹圧性尿失禁に対する自己骨格筋幹細胞移植治療」の実現を目的とする。申請者らは、前臨床研究において高齢者の骨格筋から、再現性よく筋幹細胞を分離・培養する独自の技術を確認した。本研究では、前臨床研究の成果を臨床応用に発展させるために、試薬および細胞などの安全性を担保するとともに、再生医療の実施に必要な施設・設備の改良および臨床研究設実施に必要なとされる整備・管理運用体制を提案し、国立長寿医療研究センターに『安全性と効率性を兼ね備えた再生医療の総合的モデルシステム』を構築するために必要な調査検討を行う。そのうえで、『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』にしたがって厚生労働大臣の承認を受け、臨床研究として「高齢者の腹圧性尿失禁に対する自己骨格筋幹細胞移植治療」を実施することが、本研究における当該研究期間内の最終目標である。

主任研究者の橋本および分担研究者の岡村は、先行研究においてヒト骨格筋から再現性よく筋幹細胞を分離・培養する独自の技術を確認し、世界的にみても当該再生医療の実現に最も近い研究水準に達している。

再生医療を実現するためには、GMPに相当する安全性を担保したうえで、前臨床研究の成果を臨床研究に発展応用することが求められている。そのためには、前臨床で用いた試薬・器具・プロトコルなどをGMPレベルのもので代替することが必要になる。3年計画の1年目にあたる平成23年度は、前臨床研究において得た成果を、臨床研究に適用可能にすることを最優先課題として取り組み、以下のような成果を得た。

- ① 移植に用いるヒト未分化筋細胞の培養液を改良し、ウシ胎児血清以外の動物由来成分を非動物由来成分で代替することに成功した。
- ② 臨床研究に適用可能な「筋細胞純化法」を確認した。セルソーターに替わる方法として、抗体磁気ビーズ法の有効性を確認し、作業工程を確認した。
- ③ 免疫不全マウスに移植したヒト筋細胞の造腫瘍性について、マイクロダイセクション法を用いて遺伝子レベルで検討し、増殖マーカー遺伝子の発現がないことを確認した。

- ④ 外尿道括約筋特異的に発現上昇が認められるタンパク質および遺伝子を同定した。さらに、それらの生理的意義を解明するための解析系として、「不死化ヒト外尿道括約筋細胞培養系」を確立し、その有用性を確認した。
- ⑤ 臨床研究で必要とされる「標準作業手順書 (Standard operation paratice)」を作成するための基盤となるプロトコル (原案) を作成した。
- ⑥ 国立長寿医療研究センターにおいて再生医療に関する臨床研究を実施するために必要な施設・設備および臨床研究管理体制を整備するための調査を行った。それを基に、第二研究棟 4 階に設置された「再生医療用細胞調製施設 (Cell Processing System)」を整備した。

主任研究者

橋本 有弘 国立長寿医療研究センター 部再生再建医学研究部 (部長)

分担研究者

岡村 菊夫 国立長寿医療研究センター 手術・集中治療部 (部長)

宋 時栄 徳島文理大学 神経科学研究所 (教授)

三股 浩光 大分大学 医学部 (教授)

#### A. 研究目的

尿失禁は、認知症や骨粗鬆症などとともに、高齢者の QOL を著しく損なう原因となるうえに、介護者の体力的・経済的負担が大きいと、解決の望まれる課題である。自己骨格筋幹細胞を用いた再生医療は、腹圧性尿失禁に対する将来性の高い治療法である。本研究は「高齢者の腹圧性尿失禁に対する自己骨格筋幹細胞移植治療」の実現を目標とする。申請者らは、前臨床研究において高齢者の骨格筋から、再現性よく筋幹細胞を分離・培養する独自の技術を確立した。本研究では、前臨床研究の成果を臨床応用に発展させるために、試薬および細胞などの安全性を担保するとともに、再生医療の実施に必要な施設・設備の改良および臨床研究管理体制の整備を行い、国立長寿医療研究センターに『安全性と効率性を兼ね備えた再生医療の総合的モデルシステム』を構築する。

世界的にみても高齢化の進行が著しいわが国においては、今後、尿失禁に悩む高齢者は、さらに増加するものと考えられる。本研究によって腹圧性尿失禁の再生治療が開発されれば、治癒できる可能性が高まり、高齢者の QOL は向上し、健康長寿社会の実現に大いに貢献できるものと考えられる。

## B. 研究方法

### a) 骨格筋幹細胞の採取

国立長寿医療センターにおいて泌尿器科疾患のため開腹手術を受けられる方で、本人からの同意が可能な方を対象とした。なお、梅毒や肝炎などの感染症に罹患している方および主治医が不相当と認めた方は対象から除外した。同意が得られた方について、全身麻酔下での開腹手術時に切開部の腹直筋あるいは錐体筋を1 g程度摘出した。

### b) ヒト筋細胞培養液成分の検討

動物由来成分を含む培養添加物 Ultrosor G の増殖促進効果を代替する非動物性成分を探索するため、High Content Screening 系を確立した。独自に樹立した不死化ヒト筋細胞を、20% ウシ胎児血清 (FBS) 含有ダルベッコ改変 MEM 培地 (DMEM) に懸濁し、I 型 collagen-coated 96 well dish (スミロン) に、各 well 当たり 300 細胞となるように播いた。細胞は、水蒸気を飽和させた細胞培養器内で、二酸化炭素 10%、空気 90%、36.7°C の条件下で培養した。培養開始翌日に培養液を様々な組成の培養液 (「20%FBS-DMEM」に成長因子などを添加したもの) に置き換え、6 日間培養した。培地交換後、0、3、6 日後に細胞をパラフォルムアルデヒドで固定し、蛍光核染色試薬 DAPI (1 ug/ml) および蛍光細胞質染色試薬 Cell Mask Red (Invitrogen, 1:20000) で染色した。In Cell Analyzer 2000 (GE) を用いて各 well に含まれる全核数を定量した。

### c) CD56 抗体結合磁気ビーズを用いたヒト筋細胞の分離

緑色蛍光タンパク質 GFP で標識した不死化ヒト筋細胞と未標識ヒト非筋細胞を混合し、CD56 (NCAM) 抗体を結合させた磁気ビーズ (Myteny) と反応させた。磁気によって細胞を分画し、I 型 collagen-coated 24-well plate で培養した。培養翌日に細胞を固定し、抗 GFP 抗体、Cell Mask Red および DAPI で染色した後、In Cell Analyzer 2000 を用いて解析した。Cell Mask Red 陽性細胞に含まれる核数 (全細胞数に相当) および GFP 陽性細胞に含まれる核数 (筋細胞数に相当) を、それぞれ定量した。

### d) 移植用ヒト筋細胞の安全性 (リスク) 評価

カルディオトキシンによって筋再生を誘導した免疫不全マウス NOD/Scid の骨格筋に、GFP で標識した初代培養ヒト筋細胞を移植し、5 週間後に筋組織を分離した。移植後のヒト筋細胞が腫瘍マーカーを発現しているか否かを検討するために、マイクロダイセクションによって、組織切片から移植細胞を切り出し、その遺伝子発現パターンを RT-PCR で解析した。

### e) ヒト外尿道括約筋細胞の不死化

橋本、清野らの樹立したヒト筋細胞不死化法 (Shiomi et al., 2011) にしたがって、3 遺伝子 (ヒトテロメラーゼ、CDK4 変異体、Cyclin D1) を初代培養ヒト外尿道括約筋細胞に導入した。

### f) ヒト外尿道括約筋組織の発現解析

前立腺全摘出手術時に尿道組織の摘出を伴う症例において、外尿道括約筋を含む組織を

分離した。外尿道括約筋および肛門挙筋より RNA およびタンパク質を調製し、DNA チップによるトランスクリプトーム解析および質量分析 (LC-MS/MS 解析) によるプロテオーム解析を行った。

(倫理面への配慮)

動物およびヒト材料を用いた実験に関しては、国立長寿医療研究センター、徳島文理大学、大分大学の動物実験倫理委員会、生命倫理委員会、生物試料安全委員会の承認を得、規定にしたがって実施する。ヒト骨格筋組織の採取に関しては、国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認および大分大学 IRB の承認を受けた。臨床研究に関する倫理指針に則り、患者に対しては、文書を用いて説明し、患者本人より文書にて同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. 高齢者由来骨格筋幹細胞移植治療の確立

#### ①臨床応用のためのプロトコル作成

臨床研究を実施するためのプロトコル(細胞調製以外の工程に関する原案)を作成した。平成 24 年度に作成する予定である「GMP レベル細胞調製施設 (CPS) における作業プロトコル」と統合し、作業工程全体をカバーする『プロトコル』を完成させる。

#### ②ヒト筋細胞培養条件の改良

a) High-Content Screening 系の確立 前臨床研究において有効性が確認された培養液 (pmGM) に含まれる動物由来成分を安全性確認可能な試薬で置き換えるために、「細胞の有する複数の特徴を、同時に個々の細胞毎に検出する」検定系を確立した。詳細な解析の結果、4 あるいは 7 種類の成長因子など (組換え成長因子および合成ホルモン) を組み合わせることで添加することによって、ウシ胎児血清以外の動物由来成分の増殖促進活性を代替できることが明らかになった。特に、単独では増殖促進活性を示さない「塩基性繊維芽細胞成長因子 bFGF」と「副腎皮質ホルモン、糖質コルチコイド」をともに添加すると著しい相乗的増殖促進効果が認められた。

#### b) ヒト筋組織からの筋前駆細胞分離法の改良

初代培養におけるヒト筋前駆細胞の収量は、年齢が高くなるにつれて、数的 (細胞数) ・質的 (純度) に低下する傾向が認められた。クローン解析によって確認したところ、筋前駆細胞を高年齢者筋組織から効率よく回収するためには、培養の早い段階 (継代数 1) で非筋細胞を除去することが有効であると考えられた。フローサイトメーターは、前臨床研究においてヒト筋細胞の分画に有効であったが、GMP に対応していないため、臨床応用はできない。緑色蛍光タンパク質 GFP で標識した不死化ヒト筋細胞と未標識ヒト非筋細胞を混合し、CD56(NCAM)抗体を結合させた磁気ビーズで筋細胞の分離濃縮を試みたところ、1%の筋細胞しか含まない標品を用いて、筋細胞を 50%まで濃縮できることが示された。回収率は 90%だった。筋細胞 8%を出発材料としたところ、筋細胞の含有率は 93%にま

で向上した。以上の結果は、筋細胞を1%程度しか含まない培養からでも、抗体ビーズによる分画を2回行うことによって純度の高い細胞集団を分離することができることを示唆している。

さらに、抗体ビーズを用いたマニュアル法によって初代培養ヒト筋細胞の分画を試みた。その結果、筋前駆細胞の純度の低い初代培養から、効率よく筋細胞を濃縮できることが明らかになった。

### ③培養ヒト筋細胞の安全性評価法

ヒト筋細胞を免疫不全マウスの骨格筋に移植し、造腫瘍性の有無を遺伝子発現によって評価する「分子生物学的解析技術」を確立した。ヒト筋細胞を移植した免疫不全マウスの筋組織切片から、マイクロダイセクションによって、移植細胞を含む領域を切り出し、増殖マーカー遺伝子の発現を定量的PCR法によって解析したところ、Ki67などの細胞増殖マーカーの発現増強は認められず、ヒト筋細胞の造腫瘍性は認められなかった。

### ④移植用細胞の品質管理指標および品質管理手順の確立

培養ヒト筋細胞の品質を評価するための指標分子として、CD56(NCAM)が適切であることを初代培養細胞で確認した。これまでは、フローサイトメトリー法によってNCAM陽性細胞を検出してきたが、特別な機器操作技術の習得が前提となるため、臨床応用のためには、より簡便で迅速な検出方法を確立する必要がある。

### ⑤高齢者筋組織における加齢変化の解明

高齢者筋組織から抽出したタンパク質をi-Traq/LC-MAS/MASによって網羅的に解析した。成人筋組織と比較した結果、多様なタンパク質に変動が認められた。しかし、その多くは収縮関連タンパク質であり、筋組織の加齢変化の原因となる微小変化（成長因子、サイトカイン、ホルモンなどの応答系など）を明らかにすることは難しいと判断した。そこで、分泌性因子に焦点を絞った遺伝子発現解析を行い、複数の候補分子を見出した。今後は、機能補充治療、加齢性筋機能低下に対する薬物による予防・治療法開発の基盤情報を得るために、定量解析を行う予定である。

### ⑥ヒト尿道括約筋の特異性解明

a) ヒト外尿道括約筋細胞の細胞融合能 3遺伝子(ヒトテロメラーゼ、CDK4変異体、Cyclin D1)の導入により、不死化ヒト外尿道括約筋細胞を世界で初めて分離・樹立した。不死化ヒト外尿道括約筋細胞が不死化ヒト皮下筋由来筋細胞とも効率よく融合し、最終分化細胞である筋線維を形成することを確認した。異所性筋細胞が外尿道括約筋細胞の再生に寄与しうることが示唆された。

b) 外尿道括約筋組織の発現解析 肛門挙筋組織との違いを、タンパク質および遺伝子レベルで、網羅的に解析した。質量分析機を用いたタンパク質解析(LC-MS/MS解析)を行い、尿道括約筋にのみ含まれるタンパク質38個、および肛門挙筋に比べて尿道括約筋で量が多いタンパク質21個を同定した。また、cDNAマイクロアレイ解析の結果、発現量に2倍以上の差がある遺伝子を約1万個同定した。これらの解析で尿道括約筋での発現が示唆

された decorin について、抗体染色、イムノブロット解析およびリアルタイム PCR 解析の結果、尿道括約筋における発現を確認した。

## 2. 再生医療に関する臨床研究を実現するための環境の整備

①新設された「GMP レベル細胞調製施設 (CPS)」を稼働させるための設備面での整備を行った。順次ハード面での整備を行い、「GMP 基準を満たす設備」として使用可能な状態にまで整備した。今後、当該設備の「GMP 基準を満たす設備としての機能」を維持し続けるためには、適切な管理・運用をする必要があり、機関レベルで管理組織体制、運用規則などを整備する必要がある。

## D. 考察と結論

前臨床研究において、私たちはヒト筋細胞の分離培養法を確立し、自己筋細胞移植治療の実現可能性を示してきた。しかし、臨床研究を実現するためには、GMP に準拠した安全性の担保が求められている。そのため、前臨床研究で用いられた試薬、器具、実験手法などを一から見直す必要がある。特に、ヒト筋細胞を培養するために、私たちが開発・改良してきた培養液 pmGM には、動物由来の成分が含まれており、安全性の担保という点から非動物成分による代替が強く望まれている。動物由来成分は、ウシ胎児血清と培養添加物 Ultrosor G に含まれている。しかし、これらに含まれる増殖促進因子が何であるか、は明らかではない。また、おそらく単一成分ではないと予想されるため、従来、解析は極めて困難であった。今回、私たちは High-Content Screening 系を導入・確立することによって、様々な組成の培養液の増殖促進活性を比較検討することができた。その結果、Ultrosor G による増殖促進活性を、4 あるいは 7 種類の因子（組換え成長因子および合成ホルモン）によって、ほぼ完全に代替できたことは大きな進捗である。これら複数因子による増殖促進活性の主要な部分は、「塩基性繊維芽細胞成長因子 bFGF」と「糖質コルチコイド」の相乗的増殖促進効果に依存している。bFGF および糖質コルチコイドは、単独ではヒト筋細胞に対する増殖促進活性を示さない。したがって、これらが相乗的に働いてヒト筋細胞の増殖促進をもたらす作用機序の解明が重要である。bFGF および糖質コルチコイドの横紋筋組織への作用については、多くの研究が報告されているものの、ほとんどは増殖能を喪失した最終分化細胞（筋線維）の萎縮あるいは肥大に関するものである。また、bFGF と糖質コルチコイドの相乗作用については報告がない。今回の知見は、bFGF および糖質コルチコイドの同時投与によって、内在性筋幹細胞の増殖活性を制御できる可能性を示している。さらには、成長因子およびホルモンの相乗効果を利用した、加齢にともなう筋再生能力の低下に対する予防法・治療法開発の端緒となることが期待される。

ヒト筋細胞の初代培養においては、筋細胞の純度、増殖能などの個人差が大きい。個人差は、年齢、性別をはじめとする様々な要因が原因となつてと生じると思われるが、自己筋細胞治療を適用するためには、是非とも克服しなければならない課題である。しかし、これまで、初代培養における筋細胞の純度および増殖能力の違いを比較するための検定系

は確立されていなかった。High-Content Screening 系は、ヒト筋細胞の初代培養における筋細胞の純度、増殖能を定量化することのできる検定系の有力な候補である。現在、私たちは、増殖・分化能を保持した筋幹細胞が、どれくらいヒト筋組織に含まれているのか、を示す指標として、筋分化能を有するコロニーの形成頻度 (**Capacity of Myogenesis (COM) of Human Muscle**) を検討している。

初代培養における筋細胞の含有率が低い場合、しばしば非筋細胞の増殖がさかんになり、筋細胞の分離が困難になる場合がある。培養後、早い段階で筋細胞を分離・純化することによって、この問題は克服できることが、セルソーターを用いた前臨床研究によって示唆されていた。しかし、GMPに準拠したセルソーターを臨床研究に用いることは、機器保守のための作業負担が大きいことに加えて、経済的にも現実的ではない。一方、CD56 抗体磁気ビーズを用いた筋細胞分離法には、①GMPに準拠したプロトコルを作成することが可能、②分画操作が簡便、③機器整備などのための初期投資がほとんど不要、という利点がある。今回、ヒト筋細胞の分画における CD56 抗体磁気ビーズの有効性が確認された。これは、個人差による初代培養の成否のバラツキを減少させる技術的改善策の一つとなる。

「移植用ヒト筋細胞の安全性 (リスク) 評価」は、最も重要な検討課題の一つである。しかし、何をもちいて安全性が担保されたと判断するか、評価指標と基準については、明確な線を引きすることはできない。私たちは、免疫不全マウス骨格筋へのヒト筋細胞移植を行い、造腫瘍性の有無を組織学的に検索するのみならず、マイクロダイセクション法を用いて、より高感度かつ、分子レベルで正確に造腫瘍性を検定した。今後は、増殖マーカーのみならず、「前がん状態の細胞」を検出する分子指標を確立することが望まれる。

ヒト外尿道括約筋の解析には、大きな制限があるため、その性質については不明の点が多い。トランスクリプトーム解析およびプロテオーム解析によって、外尿道括約筋組織と肛門挙筋組織における発現に差が認められた分子は、外尿道括約筋の特性を解明する端緒となりうる。それらの外尿道括約筋細胞における機能を検討するための実験系として、私たちが独自に樹立したヒト不死化外尿道括約筋細胞は、極めて有用性が高い。不死化外尿道括約筋細胞は、これまで不明の点が多かったヒト外尿道括約筋の特性を解明するための優れたアッセイ系を提供するとともに、創薬開発のためのきわめて有用な系を提供すると期待される。

#### E. 健康危険情報

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shiomi, K., Kiyono, T., Okamura, K., Uezumi, M., Goto, Y., Yasumoto, S., Shimizu, S. and Hashimoto, N (2011) Cdk4 and cyclin D1 allow human myogenic cells to recapture growth

property without compromising differentiation potential. *Gene Therapy* 18:857-866.

- 2) Kikuo Okamura, Yoshikatsu Nojiri, Narihito Seki, Yoichi Arai, Tadashi Matsuda, Ryohei Hattori, Tomonori Hasegawa and Seiji Naito: Perioperative management of transurethral surgery for benign prostatic hyperplasia: A nationwide survey in Japan. *International Journal of Urology*. 18:304-311, 2011
- 3) 岡村菊夫、津島知靖、川喜田睦司、野尻佳克、内藤誠二、松田公志、服部良平、長谷川友紀、海法康裕、荒井陽一：根治的前立腺全摘除術の周術期管理に関する全国調査 日本泌尿器科学会雑誌 102:713-720, 2011
- 4) 岡村菊夫：内科医の不適切な水分摂取指導のため、頻尿で困った事例 臨牀看護 37:1874-1879, 2011
- 5) 岡村菊夫：下部尿路症状に対する生活習慣改善指導 週間日本医事新報 No.4562:46-47, 2011
- 6) 岡村菊夫：高齢者の尿失禁（蓄尿障害） 日本老年医学会雑誌 48:475-477, 2011
- 7) Kazuyoshi Senda, Yoko Osuga, Shosuke Satake, Kazumitsu Nakashima, Kikuo Okamura, Hidetoshi Endo and Kenji Toba: Report from Sepulveda: A visit to the California Geriatric Evaluation Unit and Dr Rubenstein (the father of the Comprehensive Geriatric Assessment) *Geriatr Gerontol Int*. 11:131-132, 2011
- 8) 野尻佳克、尿道カテーテル、消化器外科 *NURSING* 16(6):81-86, 2011
- 9) 野尻佳克、高齢者の尿失禁対策、*Journal of Clinical Rehabilitation* 20(10):974-978, 2011
- 10) 野尻佳克、岡村菊夫他、TURP 術後の最適なカテーテル抜去日 *Japanese Journal of Endourology* (in press)

## 2. 学会発表

- 1) Kosuke Shiomi and Naohiro Hashimoto Immortalization of Human Myogenic Cells from Healthy and Diseased Muscles Without Compromising Differentiation Potential. Cold Spring Harbor Asia and ISSCR Conference: Cellular Programs and Reprogramming, Shuzo, China, October 24-28, 2011
- 2) Naohiro Hashimoto, Yuki Nagata, and Kosuke Shiomi Immortalized Human Myogenic Cells Derived From Muscle Satellite Cells: New Cell Models Of Neuromuscular Diseases BIT Life Sciences'4<sup>th</sup> Annual Congress of Regenerative Medicine and Stem Cell Beijing, China, November 11-13,20
- 3) K. Nakashima, N. Hashimoto, C. Kato, S.-Y. Song Quantitative analysis of gene expression at cellular-scale using laser capture microdissection and real-time PCR Society for Neuroscience, Washington, September 2011.
- 4) Ikemoto-Uezumi M. Uezumi A. Tsuchida K. Fukada S. and Hashimoto N.



Age-related changes in prospectively isolated muscle satellite cells.

Keystone Symposia, The Life of a Stem Cell: From Birth to Death.

March 11-16, 2012. Resort at Squaw Creek, Olympic Valley, California, USA.

- 5) 橋本有弘、塩見浩介、永田有希、向敦史、上住円、岡村菊夫  
自己筋幹細胞を用いた高齢者の尿失禁に対する再生治療の開発  
第99回日本泌尿器科学会総会シンポジウム  
2011年4月25日、名古屋
- 6) 橋本有弘  
転倒防止研究会 第8回研究集会  
サルコペニア発症における筋再生システムの役割解明をめざして  
～骨格筋幹細胞生物学からのアプローチ～  
2011年10月2日、東京
- 7) 向敦史、橋本有弘  
骨格筋細胞融合におけるM-カドヘリンの動態制御機構の解明  
第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜
- 8) 塩見浩介、橋本有弘  
グルココルチコイドのヒト筋細胞への増殖促進作用  
第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜
- 9) 永田有希、清野透、後藤雄一、橋本有弘  
DMD由来不死化筋細胞における自己分泌因子の発現解析  
第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜
- 10) 下田修義、井澤俊明、吉澤明生、菊池裕、橋本有弘  
ゼブラフィッシュの体細胞ゲノムに生じる2種類の加齢変化  
第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜
- 11) 下田修義、井澤俊明、吉澤明生、菊池裕、橋本有弘  
ゼブラフィッシュの体細胞ゲノムに生じる2種類の加齢変化  
日本エピジェネティクス研究会、平成23年5月19日 KKR ホテル熊本
- 12) 下田修義、井澤俊明、吉澤明生、菊池裕、橋本有弘  
ゼブラフィッシュの体細胞ゲノムに生じる2種類の加齢変化  
日本基礎老化学会、平成23年6月16日、京王プラザホテル
- 13) 野尻佳克、荒井陽一、長谷川友紀、服部良平、松田公志、内藤誠二、矢内原 仁、関 成人、岡村菊夫：前立腺肥大症手術周術期管理の標準化研究に見る最適なTURPクリニカルパス 第99回日本泌尿器科学会総会 名古屋 2011.4.22
- 14) 岡村菊夫、大菅陽子、野尻佳克：主要下部尿路症状スコアによる市民公開講座出席者の下部尿路症状評価 第24回日本老年泌尿器科学会 名古屋 2011.5.28

- 15) 野尻佳克、岡村菊夫：認知症患者に対する TURP 第 24 回日本老年泌尿器科学会 名古屋 2011.5.29
- 16) 岡村菊夫：排尿障害（尿失禁）第 53 回日本老年医学会学術集会 教育講演 東京 2011.6.16
- 17) 岡村菊夫：高齢者の蓄尿症状に対する治療・ケアの戦略 第 13 回埼玉 老年・泌尿器科研究会 特別講演 大宮 2011.7.23
- 18) 野尻佳克、岡村菊夫、粕谷 豊、松田陽介、増田朋子：TURP 術後一過性排尿障害の検討 第 18 回日本排尿機能学会 福井 2011.9.16
- 19) 岡村菊夫、大菅陽子、野尻佳克、榊原敏文、小林峰生、渡邊博幸：前立腺肥大症（BPH）に対する生活様式改善指導パンフレットの効果 第 18 回日本排尿機能学会 福井 2011.9.17
- 20) 横山剛志、野尻佳克、岡村菊夫：高齢者脊椎骨折（圧迫骨折）患者の尿排出障害と ADL 第 18 回日本排尿機能学会 福井 2011.9.18
- 21) 野尻佳克、岡村菊夫、粕谷 豊、榊永浩一、松田陽介、増田朋子：TURP 術後管理と術後出血 第 61 回日本泌尿器学会中部総会 京都 2011.11.18
- 22) 岡村菊夫、大菅陽子、下方浩史、安藤富士子：下部尿路症状とテストステロン—長期縦断疫学研究— 第 2 回テストステロン研究会 福岡 2011.11.25
- 23) Nojiri Yoshikatsu, Okamura Kikuo, et al. Bleeding after TURP and electrosurgical units, the 8th Annual Meeting of the East Asian Society of Endourology (EASE2011) 2011.11.29 Kyoto
- 24) 榊永浩一、野尻佳克、松田陽介、増田朋子、粕谷 豊、岡村菊夫：Clinical statistics: The differences of irrigation types on TURP (TURP における術中灌流方式の違いによる臨床的検討) 第 25 回日本泌尿器内視鏡学会総会 京都 2011.11.30
- 25) 野尻佳克、岡村菊夫、粕谷 豊、松田陽介、増田朋子、榊永浩一：Bleeding after TURP and electrosurgical units (電気メスと TURP 術後出血の検討) 第 25 回日本泌尿器内視鏡学会総会 京都 2011.11.30
- 26) Nojiri Yoshikatsu, Okamura Kikuo, et al. Bleeding after TURP and electrosurgical units, the 29th World Congress of Endourology and SWL (WCE2011) 2011.12.1 Kyoto
- 27) 野尻佳克、岡村菊夫 粕谷 豊 榊永浩一 松田 陽介 増田 朋子、TUR 反応 第 7 回内視鏡的前立腺治療研究会 2011.12.1 京都
- 28) Kentaro Nakashima, Naohiro Hashimoto, Chieko Kato, Si-Young Song. Quantitative analysis of gene expression at cellular-scale using laser capture microdissection and real-time PCR. Neuroscience 2011 (Society for Neuroscience 年会)、2011 年 11 月 12～16 日、Washington DC, U.S.A.
- 29) Kentaro Nakashima, Naohiro Hashimoto, Chieko Kato, Si-Young Song. Cellular scale quantitative gene expression analysis of fixed pathological specimens by using laser capture microdissection. 第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 13～16 日、横浜

- 30) 秋田泰之, 三股浩光 プロテオミクスによる外尿道括約筋特異蛋白の同定  
第 8 回泌尿器科再建再生研究会、2011 年 6 月 11 日、京都市
- 31) 三木大輔, 秋田泰之、住野泰弘、佐藤文憲、三股浩光 ヒト外尿道括約筋衛星細胞における TGF- $\beta$  の増殖抑制作用  
第 8 回泌尿器科再建再生研究会、2011 年 6 月 11 日、京都市
- 32) 秋田泰之, 三股浩光 ヒト外尿道括約筋に高発現する分子の同定  
第 18 回日本排尿機能学会、2011 年 9 月 5-18 日、福井市
- 33) 三木大輔, 秋田泰之、住野泰弘、佐藤文憲、三股浩光 ヒト外尿道括約筋衛星細胞における TGF- $\beta$  の増殖抑制作用
- 34) 秋田泰之、三股浩光 Distinct Gene and Protein Expression Profile in Human Urethral Rhabdosphincter  
第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 13~16 日、横浜
- 35) 三木大輔、秋田泰之、住野泰弘、佐藤文憲、三股浩光 ヒト外尿道括約筋衛星細胞における TGF- $\beta$  の増殖抑制作用 (第 2 報)  
第 21 回泌尿器科分子・細胞研究会、2012 年 2 月 11 日、札幌市

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。