

また、培養フラスコでは 90%以上の生存率を示すものの、培養プレートでは、対照群の生存率が 80%前後、低いときには 70%未満の場合もあり、添加に用いたエタノールや DMSO の影響を含めて検討の余地がある。アストロサイト系細胞は、簡便性から神経毒性を評価することに有用と考えられるが、今後、細胞死以外の指標、例えば、グルタミン添加時のグルタミン酸産生 (Alliot et al., 1996) など機能面の指標となりうるものも含め、検討すべきであろう。

神経毒性の評価には、まだ仮題が多い。合成硬膜を含む人工医療材料は、実際に生体内に埋め込まれるので、その評価には、*in vivo* 試験、例えば神経行動学的試験などを検討する必要がある。

#### E. 結論

人工硬膜などの合成に触媒として使用される、ジブチルスズやオクチル酸スズ、人工硬膜の材料である乳酸ポリマーの市販品、触媒なしの乳酸ポリマー、スズを大量に含んだ乳酸ポリマーについて、アストロサイトへの影響を調べた。ジブチルスズは強い細胞毒性を示したが、オクチル酸スズは細胞毒性を示さなかった。乳酸ポリマーでは、スズを大量に含んだもののみ細胞生存率の低下が見られた。以上より、人工硬膜を合成した場合、ジブチルスズの毒性が問題になることが示唆された。アストロサイト系細胞は神経毒性の評価に使用しうると考える。

#### F. 研究発表

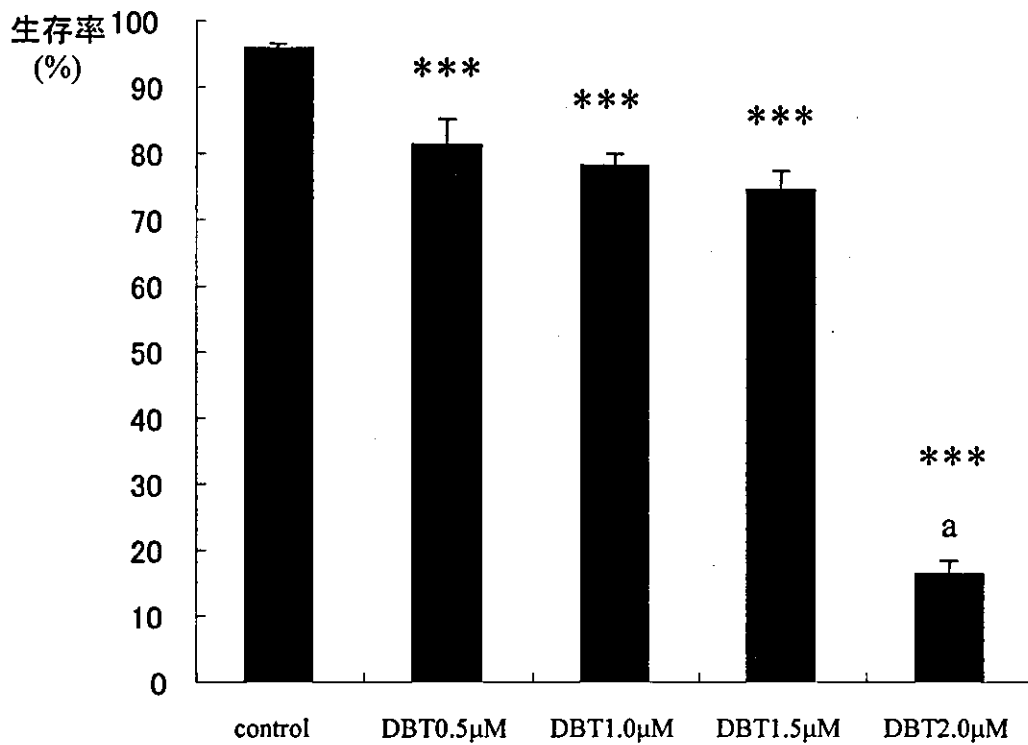
特になし。

#### G. 参考文献

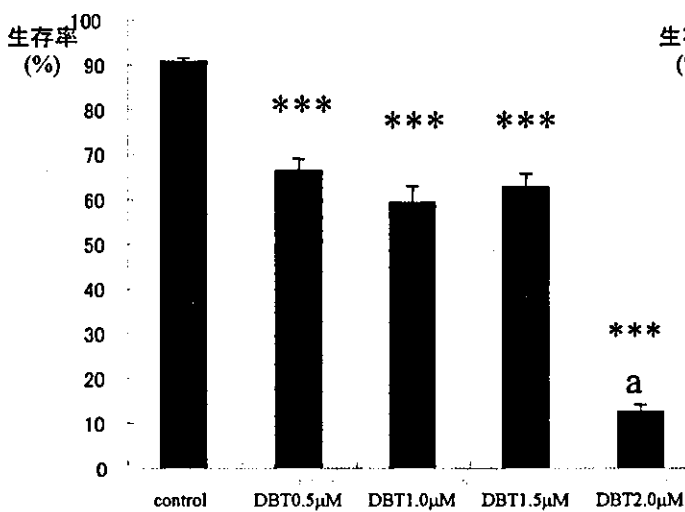
- 1) Alliot, F., Marty, M.C., Cambier, D. and Pessac, B. (1996) A spontaneously

immortalized mouse microglial cell line expressing CD4. *Developmental brain Research*, 95, 140-143.

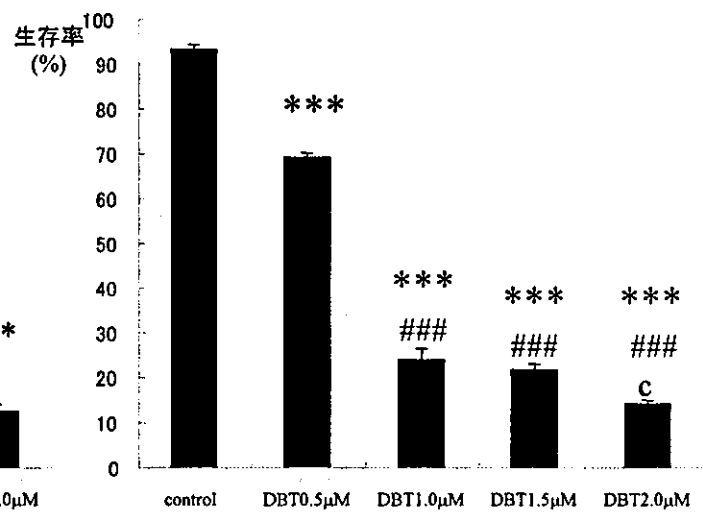
- 2) Alliot, F. and Pessac, B. (1984) Astrocytic cell clones derived from established cultures of 8-day postnatal mouse cerebella. *Brain Reserch*, 306, 283-291.
- 3) Filipov, N.M. and Tsunoda, M. (2004) Safety evaluation of new artificial dura matter (GM972) and its tin compounds constituents using *ex vivo* striatal slice. Program No. 345.13. 2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2004. Online.
- 4) Nakano, K., Tsunoda, M and Konno, N. (2004) Tributyltin (TBT) increases TNF $\alpha$  mRNA expression and induces apoptosis in the murine macrophage cell line *in vitro*. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 9, 266-271.
- 5) Tsunoda, M., Konno, N., Nakano, K. and Liu, Y. (2004) Altered metabolism of dopamine in the midbrain of mice treated with tributyltin chloride via subacute oral exposure. *Environmental Sciences*, 11, 209-219.



(A)



(B)



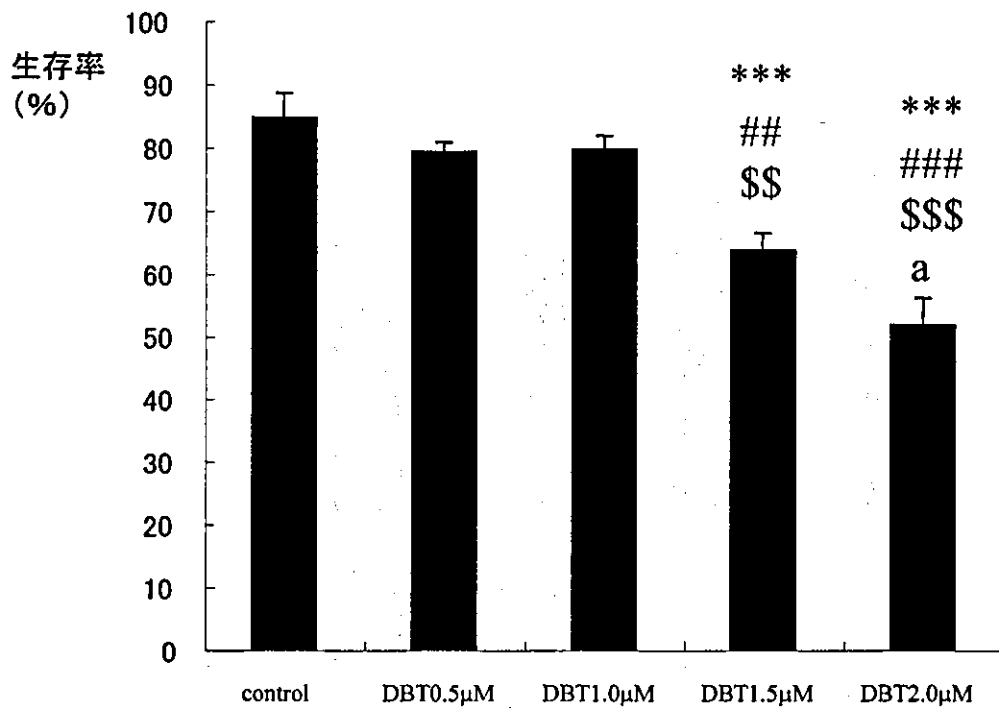
(C)

### 図1. ジブチルスズ(DBT)のJ774.1細胞の生存率に及ぼす影響

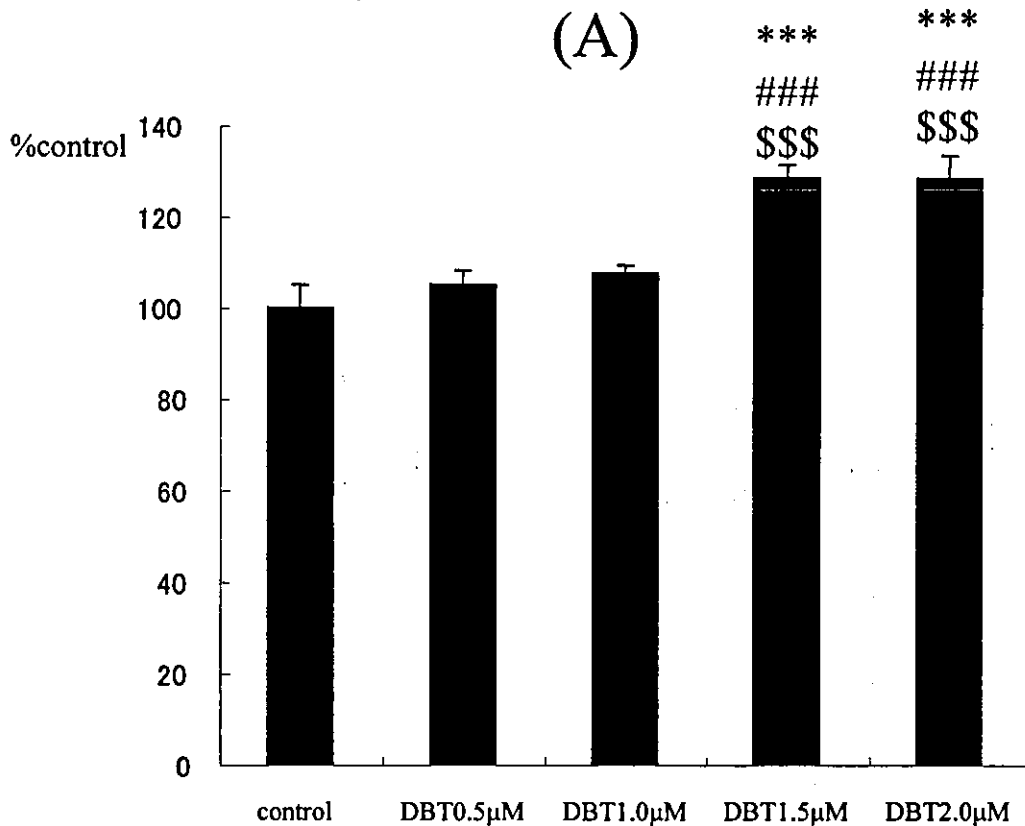
平均値±標準誤差で示す。(A)DBT添加後、18時間培養。(B)DBT添加後、18時間培養。LPSを添加し、更に6時間培養。(C)DBT添加後、18時間培養。LPSを添加し、更に24時間培養。

\*\*\*:  $p < 0.001$  (対照群との比較)、a;  $p < 0.001$  (他の投与群全てとの比較)

###;  $p < 0.001$  (0.5μM群との比較)、c;  $p < 0.01$  (1.5μM群との比較)



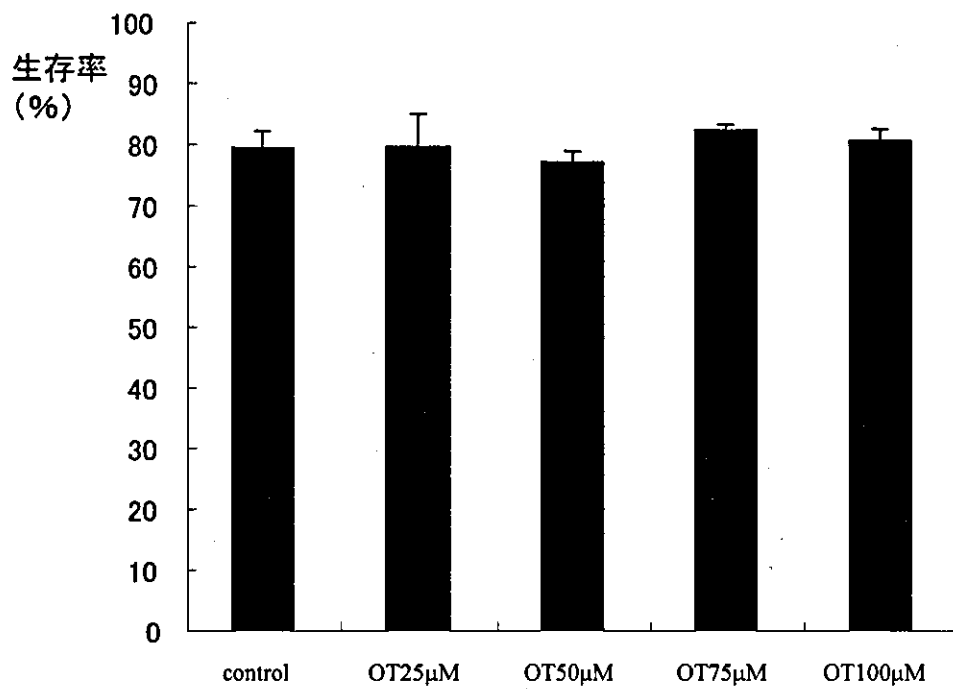
(A)



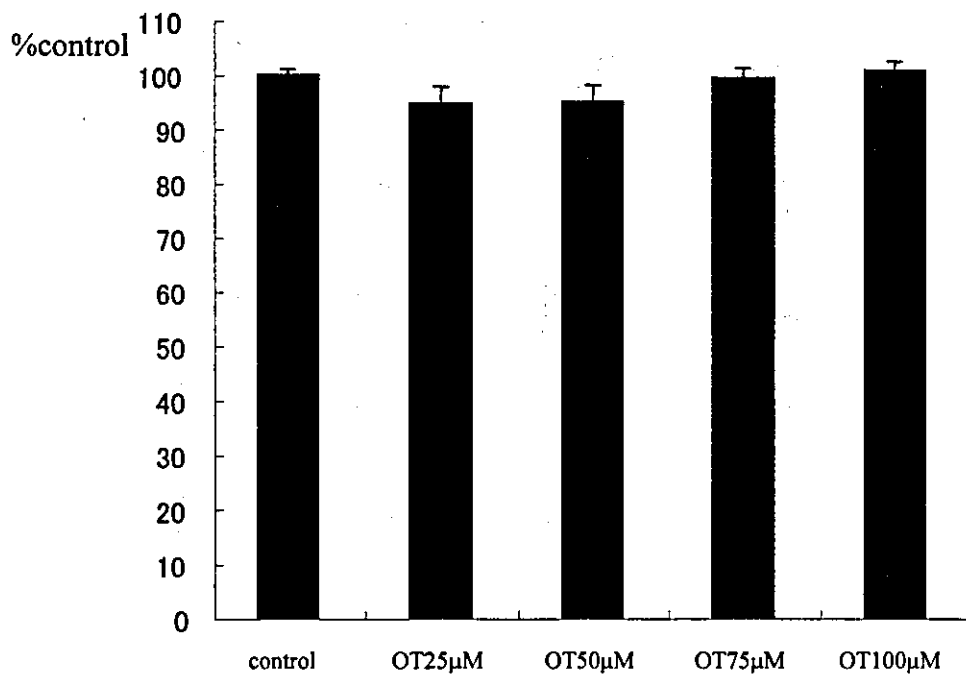
(B)

## 図2 ジブチルスズ(DBT)化合物のアストロサイトの生存率に及ぼす影響

(A)24時間培養後、トリパンブルー排除法による生存率判定、平均値±標準誤差。(B) 24時間培養後の上清中のLDH。Controlの平均を100とし、%controlの平均値±標準誤差。\*\*\*; p<0.001(対照群との比較), ##; p<0.01, ###; p<0.001(0.5μM群との比較), \$\$\$; p<0.001(1.0 μM群との比較), a; p<0.05(1.5 μM群との比較)



(A)



(B)

図3 オクチル酸スズ(OT)化合物の曝露とアストロサイトの生存率  
 (A)24時間培養後、トリパンプルー排除法による生存率判定、平均値±標準誤差。  
 (B) 24時間培養後の上清中のLDH。Controlの平均を100とし、%controlの平均値±標準誤差。

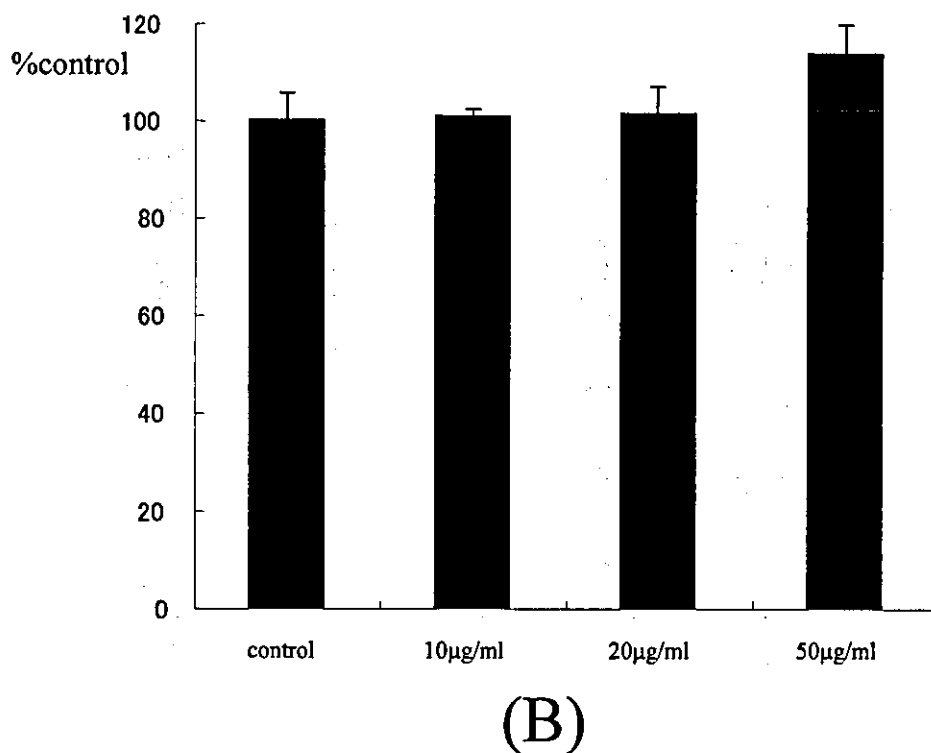
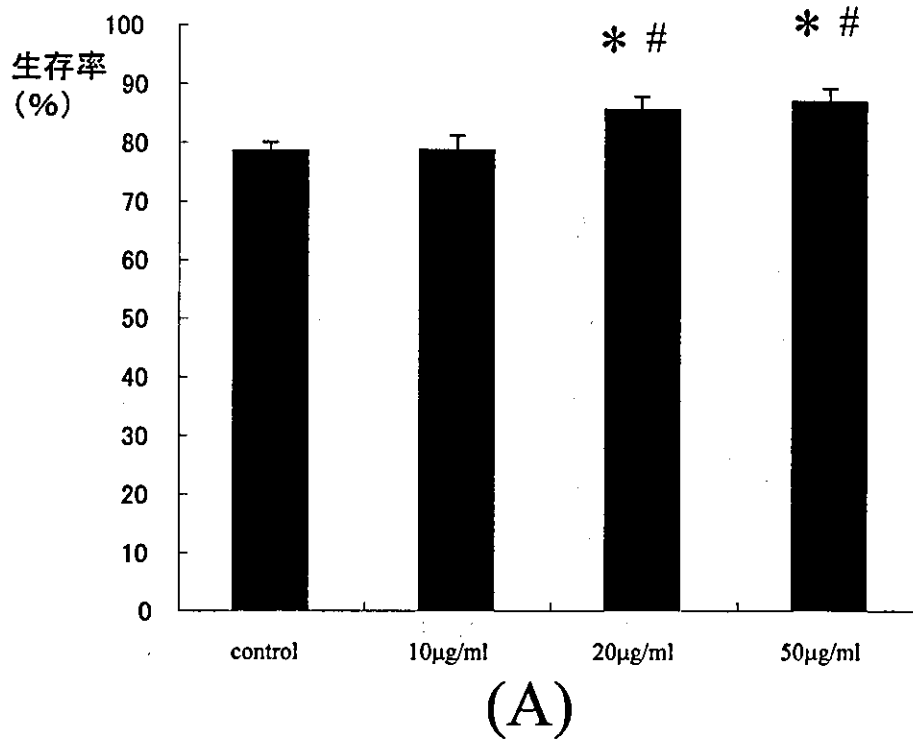
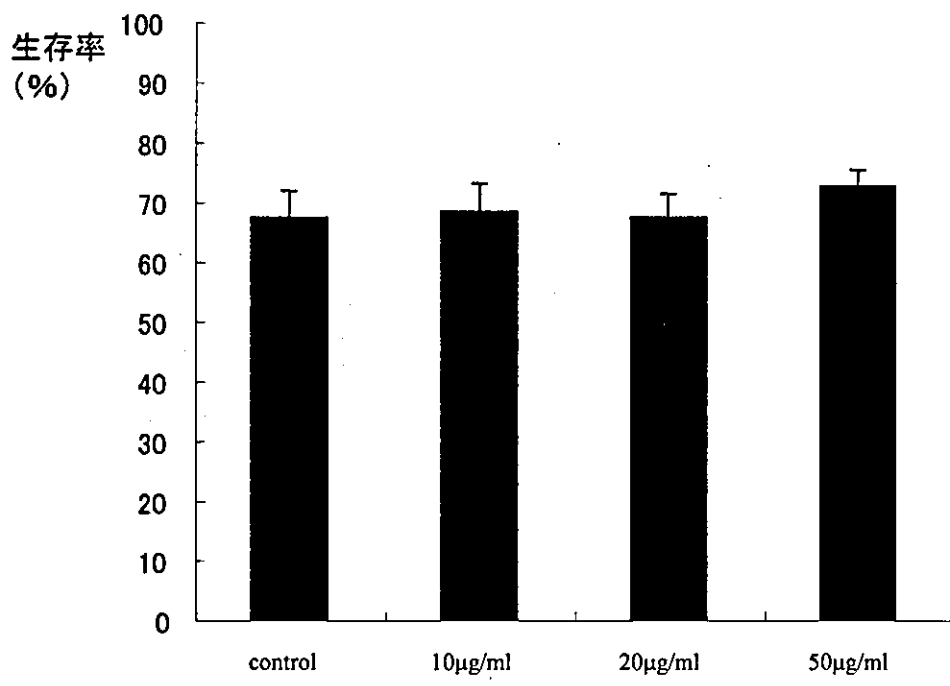


図4 PLLA 5000の曝露とアストロサイトの生存率

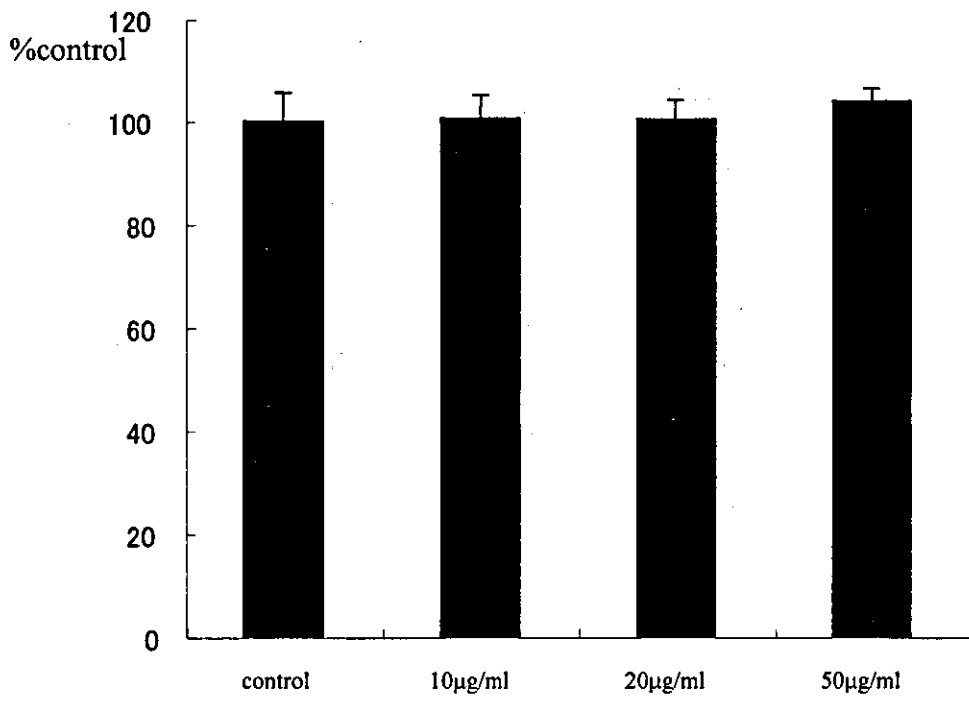
(A)24時間培養後、トリパンプルー排除法による生存率判定、平均値±標準誤差。

\*;  $p < 0.05$  (対照群との比較)、#;  $p < 0.05$  (10 µg/ml群との比較)

(B) 24時間培養後の上清中のLDH。Controlの平均を100とし、%controlの平均値±標準誤差。

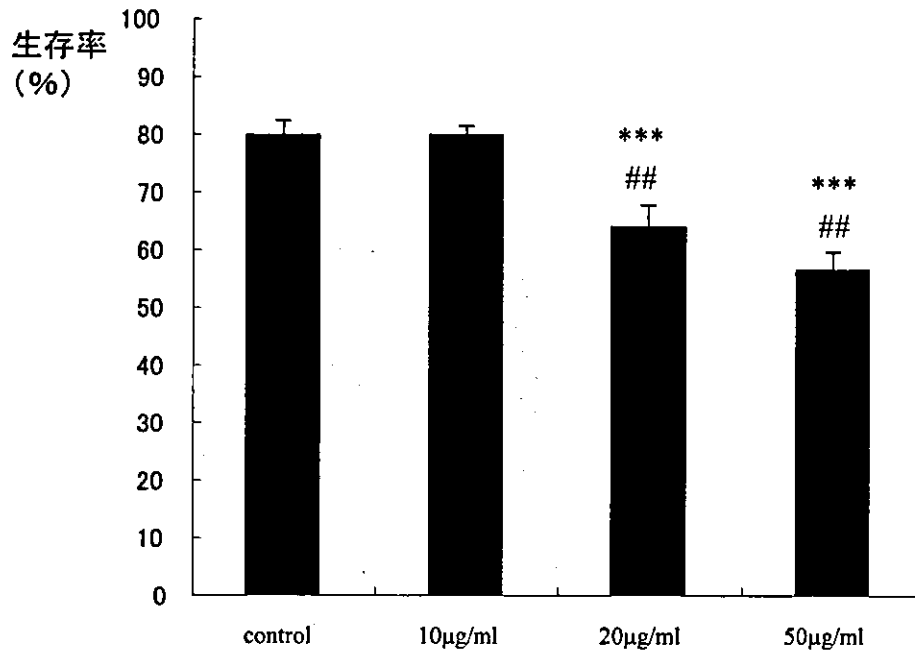


(A)

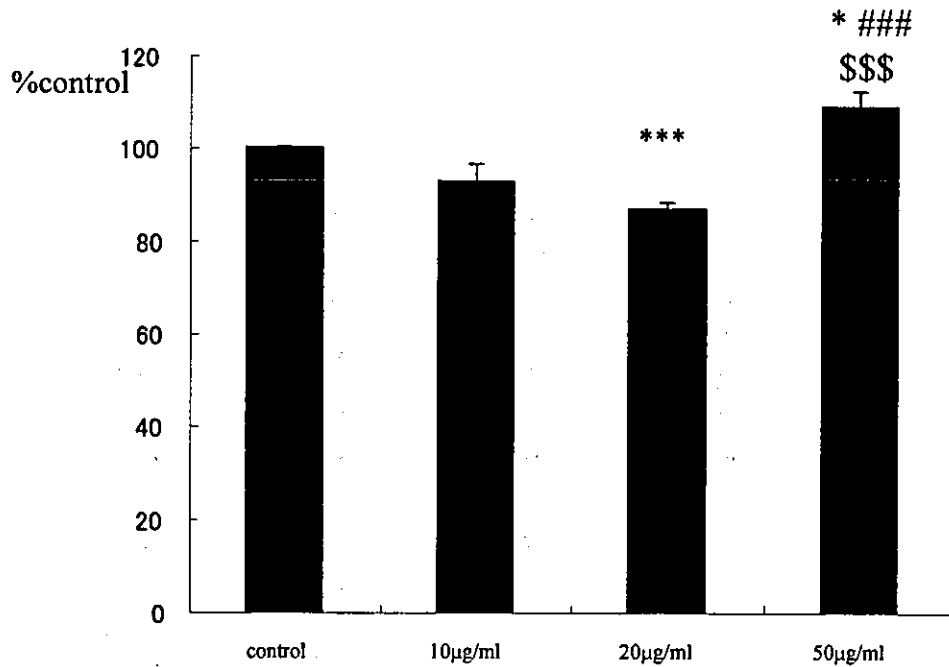


(B)

図5 100-3 (PLLA 3000, 触媒なし)の曝露とアストロサイトの生存率  
 (A)24時間培養後、トリパンブルー色素排除法による生存率判定、平均値±標準誤差。  
 (B) 24時間培養後の上清中のLDH。Controlの平均を100とし、%controlの平均値±標準誤差。



(A)



(B)

図6 S3 (PLLA スズ590ppm)によるアストロサイトの生存率への影響

(A)24時間培養後、トリパンプルー色素排除法による生存率判定、平均値±標準誤差。

(B) 24時間培養後の上清中のLDH。Controlの平均を100とし、%controlの平均値±標準誤差。

\*, p<0.05, \*\*\*, p<0.001 (対照群との比較)、##, p<0.01, ###, p<0.001 (10µg/ml群との比較)、  
 \$\$\$, p<0.001 (20µg/ml群との比較)

## 8. 脊椎固定器具等の力学的安全性評価手法の開発について

堤定美



## 分担研究報告書

### 脊椎固定器具等の力学的安全性評価手法の開発について

分担研究者 堤 定美 京都大学再生医科学研究所ナノ再生医工学研究センター

#### 研究要旨：

脊椎の破損、腫瘍、脊椎分離滑り症、あるいは変性疾患の管理をする上で、強い回復力と固定効果を得るために、様々な脊椎スクリーシステムが使用されるようになってきた。しかし、それらの臨床の成功例の陰に、脊椎スクリーの緩み（loosening）とそれに起因するスクリーの引き抜き強さと挿入トルクの低下については、いまだ主要な問題として残っている（図 1）。引き抜き強さは、椎弓根スクリー（pedicle screw）の初期固定性を決定する主要なファクターと考えられている。

引き抜き強さに影響する因子としては 1) スクリューのデザイン、2) 骨の性状、3) 外科術式など、いくつかの因子が挙げられる。中でも、骨粗鬆症による脊椎の骨密度（BMD: bone mineral density）の減少は、引き抜き強さを低下させ、継いでスクリーの破損を加速することになる。

従って、この研究の目的は、骨密度の変化に関連して、スクリーのデザインおよび外科術式による脊椎のスクリーの初期の固定性の差を評価し、実験的ならびに有限要素法（FEM: finite element method）による数値解析的な検討結果に基づいて、脊椎スクリーの初期固定性を評価する規格試験法を確立することである。

#### 1. 実験ならびに有限要素解析

この研究では、一般的な市販製品のスクリーとニッケルチタン合金製の試作スクリーについて、それぞれの引き抜き強さを実験的ならびに有限要素解析の手法を用いて調査した。

図 2 は使用したスクリーの種類と椎体に植立後のエックス線写真を示している。タイプ A は、鋸歯ねじ山（buttress threads）を有する円錐形の

スクリー、タイプ B は v-形ねじ山をもつ円筒形スクリー、タイプ C は v-形ねじ山を有し、特別にデザインした円筒形スクリーである。それらの引き抜き強さは、外科の手技のタイプ別（unicortical と bicortical）だけでなく骨密度による差についても調査した。

#### 1.1 実験法

in vitro テストとして、脊椎スクリーを、unicortical あるいは

bicortical 固定法によって新鮮な豚脊椎に挿入した。それぞれの試料の骨密度は DEXA によって測定した。引張試験機によって、軸方向荷重を 0.33mm/sec の速度で抜けるまで引き、最大引き抜き強さを測定した (図 3)。

#### 2.1 有限要素解析

適切な有限要素解析用モデルを構築し、in vitro テストのパラメータの違いによる変化をシミュレーションした。個々の有限要素モデルには、800 N の引き抜き力を脊椎スクリューの頭に負荷して、海綿骨および皮質骨に発生する最大の von Misses 応力を求め、椎体の構造の破壊傾向を推定することとした (図 4)。

### 3. 結果

得られた結果は以下の通りである。

(1) 図 5 ではそれぞれの脊椎スクリューにおける最大引き抜き強さを比較した。最も高い最大引き抜き強さを示したのは、bicortical 技法におけるタイプ C スクリューであり、unicortical 技法で最も高い最大引き抜き強さを示したのは、タイプ A であり、タイプ B およびタイプ C ではそれぞれ 26% および 13% 低くなった。

(2) 最大引き抜き強さは、スクリューのねじ山形状よりも骨密度 (BMD) の変化に対し指数的に相関した (図 6)。特に、タイプ C スクリューは低い骨密度 (BMD が  $1.0\text{g}/\text{cm}^2$  未満) の場合でもタイプ A やタイプ B スクリューよりもより高い引き抜き強さを示した。

(3) 有限要素法による応力解析の結果は in vitro テストの結果と一致する傾向を示した (図 7)。

### 4. 結論および将来の課題

今回得られた結果から、脊椎スクリューの固定性と剛性に影響を与える最も重要な因子は、形態的因子よりも骨密度 (BMD) であった。外科技法については、bicortical 技法の方が unicortical 技法よりも引き抜き強さは一般に高かった。

例外的に、円錐形のスクリュー (タイプ A) だけが uni-と bicortical の両技法においても引き抜き強さが変化せずにとどまった。

しかしながら、これらの引き抜き強さと応力レベルは、脊椎スクリューの植立直後の初期強度を保証もしくは見積もることができるけれども、長期の臨床経過における脊椎スクリュー周囲の骨吸収による緩み (loosening) やスクリューとの界面にある海綿骨の破壊、さらにはスクリューの疲労破壊などが発生して、脊椎スクリュー固定術の寿命が短命に終わるリスクシミュレーションについては今後の研究課題であり、特に、骨粗鬆症を持つ患者においては、繰り返し負荷条件の下でのリスクが予想以上に高い恐れがあるので、究明を急ぐべきである。

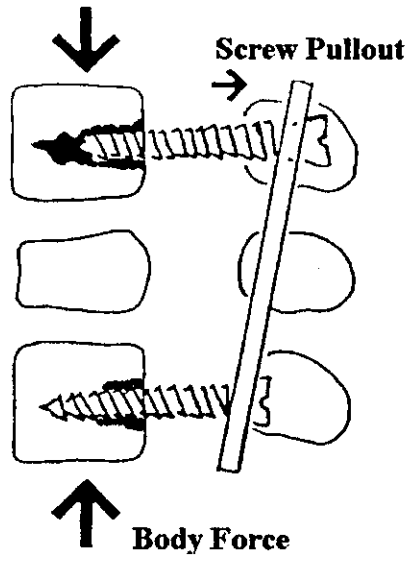


図1. 脊椎スクリューを椎体に植立後に生じる緩みと引き抜き現象

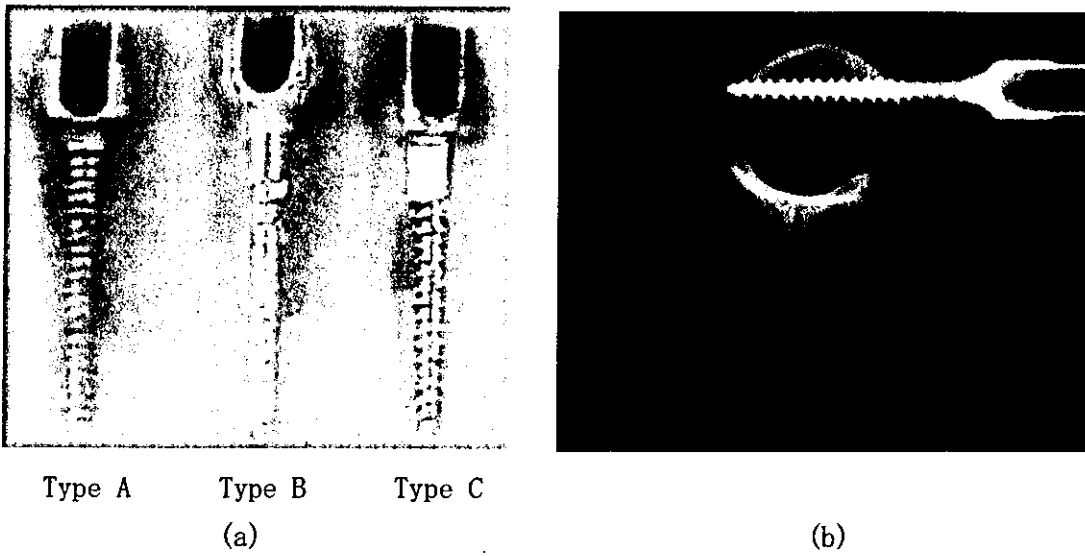


図2. (a) スクリューの種類と、(b) 椎体に植立後のエックス線写真



図3. 引き抜き試験

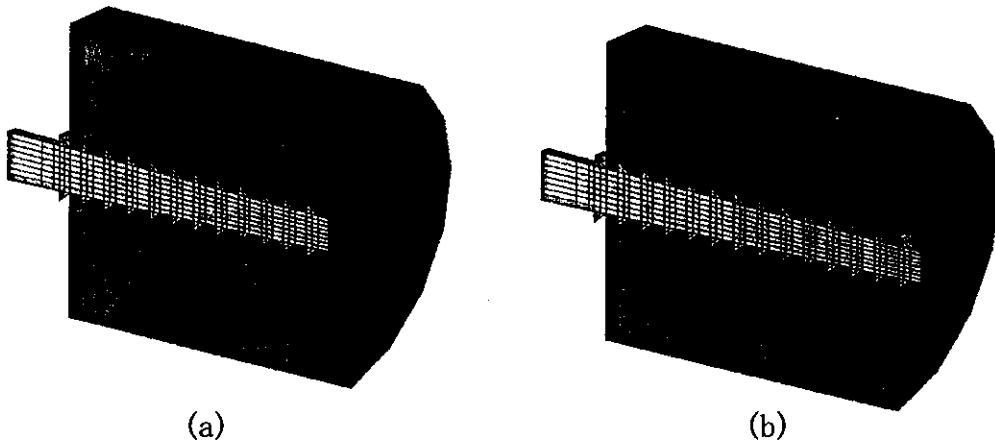


図4. 有限要素モデルの断面図、a) unicortical、b) bicortical 手技

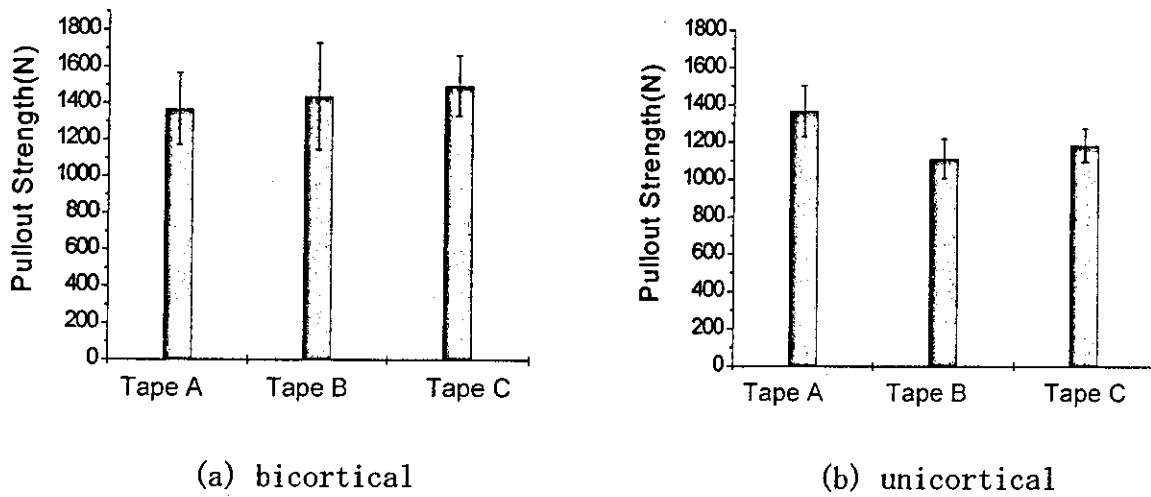


図5. 各タイプの脊椎スクリューの最大引き抜き強さと外科技法との関係

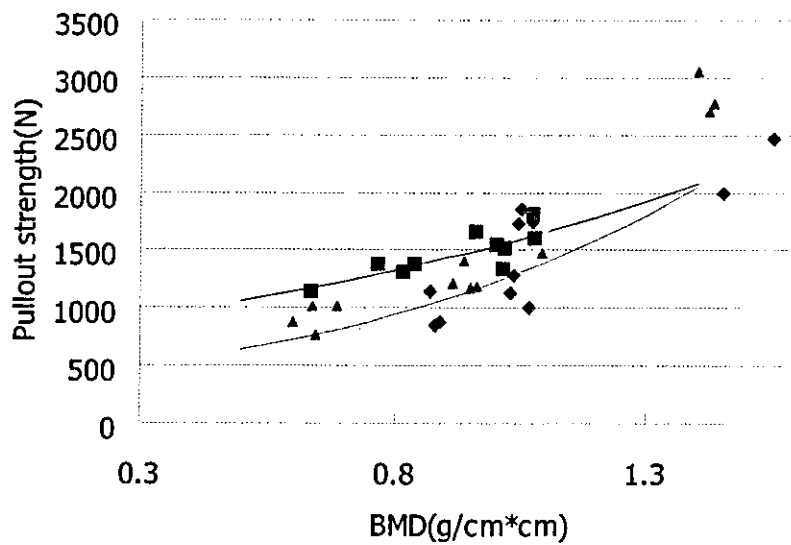


図6. 3タイプの脊椎スクリューにおける引き抜き強さと骨密度 (BMD) との関係



9. 軟骨修復のヒト臨床使用類似モデルによる有効性・  
安全性評価手法の開発

脇谷滋之

## 軟骨修復のヒト臨床使用類似モデルによる有効性・安全性評価手法の開発

分担研究者 脇谷 滋之 信州大学医学部附属病院 整形外科 講師

### 研究要旨

関節軟骨欠損修復の手術適応の決定と評価方法の開発が必要である。そのためにはヒトと同じ手術を施行し、同じ評価を行える動物モデルを作り、ヒトのデータとの比較が重要である。また、動物モデルで手術手技練習できることも有用である。今回、ミニブタによる動物モデルの開発に着手した。

### A. 研究目的

関節軟骨は関節で相対する骨の表面を覆い、衝撃吸収と摩擦低下の役割を果たしている。近年の報告では、関節鏡時の関節軟骨損傷の頻度が数%におよび、これまで思われていたより高頻度であることが明らかになってきた。

関節軟骨は自己修復能力が乏しい組織であるため、いったん損傷されると、関節軟骨の本来の組織である硝子軟骨で修復されることがない。線維組織あるいは線維軟骨で修復された場合、生体力学的に異なるために将来的には変形性関節症に進行すると考えられている。しかしながらその詳細な自然経過は明らかにされておらず、年齢、部位、大きさなどの相違によりどのように異なった経過をたどるかなどは不明である。また、関節軟骨欠損による症状はなかなか現われず、関節軟骨欠損があっても無症状のヒトは多い。10年から20年の経過で症状が出現し、変形性関節症へと進行すると考えられている。

損傷された関節軟骨を修復する方法は長年にわたって無かったが、約半世紀前から骨髄刺激法が行われるようになった。軟骨欠損部の軟骨下骨に穴を開け、骨髄から出血させ、前駆細胞と成長因子を供給しようとする方法である。この方法により関節軟骨欠損の修復は促進されるが、それでも線維軟骨であると考えられている。線維軟骨による修復では不十分で硝子軟骨でないとダメかという、必ずしもコンセンサスを得ていない。前述のように関節軟骨欠損の症状は出にくいために、線維軟骨による修復でも、症状の違いは出にくい。短期的経過では臨床的には大きな問題ではないとの意見も多く、骨髄刺激法は今でも世界中で広く行われている。

近年になり、組織細胞工学を利用した細胞移植に

よる関節軟骨欠損修復法が開発され、欧米では1万例に自己軟骨細胞移植が行われた。しかしこの治療法が確固たる地位を得ているわけではなく、その有用性については未だに論争中で結論は出ていない。軟骨細胞移植の有用性を評価するために10年から20年の経過を追わなければ明らかにならない可能性があるが、そのように長期にわたる治験の施行は不可能である。

新しい関節軟骨の治療方法が受け入れられるためには、これまでである骨髄刺激法より有効であることを証明する必要がある。そのためには、有用性を短期間の経過観察で評価できる基準の作成が必要である。

関節軟骨欠損修復の評価方法を開発するために、我々はヒトにおいて関節軟骨欠損の臨床症状、画像、血液検査所見、物理的特性を調査し、自然経過を追って観察し、将来の自然経過を予測できる方法を開発することを試みた。

ヒトでは組織の採取が十分ではないために、ヒト類似動物モデルが必要である。ヒトと同じ手術、評価が可能である動物モデルを作成し、それとヒトのデータを比較することが重要である。10年も観察しなくても短期間で軟骨欠損修復を評価できる基準を作成することが本研究の目的である。

また、ヒト類似の動物モデルが出来れば、臨床の場において医師が患者に施行する前に、動物モデルで練習することが可能であり、有用性が高いと考えられる。我々は関節切開による軟骨修復手術のみならず、関節鏡による修復が出来るモデルの作成も視野に入れている。



このようなヒト類似モデルを作成することを目的に、研究を開始した。

## B. 研究方法

動物モデルはなるべくヒトに近い形状、大きさのものが望ましい。我々は当初家畜豚、あるいは大型犬を計画したが、様々な問題があり、実用化は困難であった。ミニブタは長期間飼っても巨大化しないこと、おとなしいこと、関節軟骨が薄く大腿骨の形状がヒトに類似していることから、ミニブタをモデル動物として選定した。

### 【実験1】

まずミニブタの関節軟骨の自然修復能力を確認するために、軟骨欠損を作成し、2ヵ月後の修復を観察した。

1. ミニブタの膝関節、大腿骨顆間部に、直径 10 mmの円形、深さ 3mmの骨軟骨欠損を作成した。
2. 2ヵ月後に屠殺し、大腿骨の遠位部を採取し、組織学的に評価した。

### 【実験2】

1. ミニブタの膝関節、大腿骨顆間部に、直径 10 mmの円形、深さ 3mmの骨軟骨欠損を作成した。
2. 右膝にはあらかじめ採取し、増殖させていた自己骨髄間葉系細胞をスポンゼルに包埋して移植した。
3. 左膝にはスポンゼルだけを移植した。
4. 評価方法

#### 1) 臨床評価

ミニブタの歩行解析

#### 2) MRI

Fat-Suppressed 3D FLASH

Fat-Suppressed Fast Spin Echo

新しいシークエンスによる関節軟骨欠損修復過程の検討を行う。

#### 3) 物理学的評価

生体力学的検査

インデンテーション

粘弾性

超音波法

光音響法

#### 4) 組織学的評価

これらのデータを、軟骨欠損患者のデータと比較検討する。

組織標本など様々なデータを採取し、長期に経過を追わなくても成績を予想できるパラメータを見つけることを目標に研究を行う。

(倫理面への配慮)

実験動物が苦痛を感じないような環境で飼育する。

手術時、苦痛を感じないように麻酔をする。

屠殺時も麻酔をかける。

## C. 研究結果

### 【実験1】

まず、ミニブタの関節軟骨欠損の自然修復を確認した。

4匹のミニブタの大腿骨顆間溝に直径 10mm の骨軟骨欠損を5つ作成し、2ヵ月後に採取し観察した。

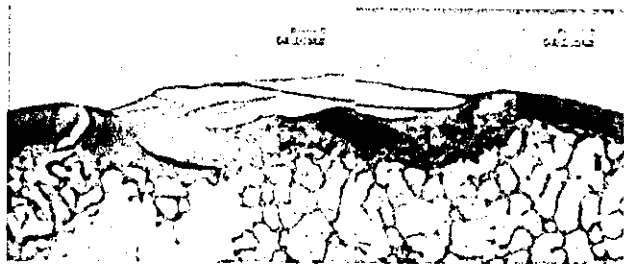


図1. 直径 10mmの骨軟骨欠損を作成した大腿骨顆間部。軟骨欠損作成後2ヶ月。

欠損部は、周囲の正常軟骨と色調の異なる、組織で充填されていた。

大きさはヒトの半分弱であるが、大腿骨の形状はヒトに類似している。

以下、すべて軟骨欠損作成後2ヶ月の修復組織のサフラニンO染色である。



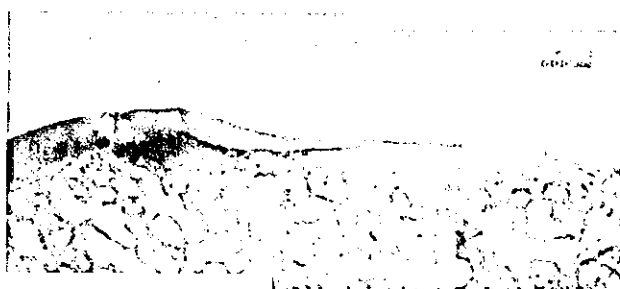
修復組織 No. 1

中央部に一部でメタクロマジーを示す軟骨組織を認めるが、他は線維組織で修復されている。



修復組織 No. 2

欠損部の両端に部分的に軟骨を認めるが中央部は線維組織である。



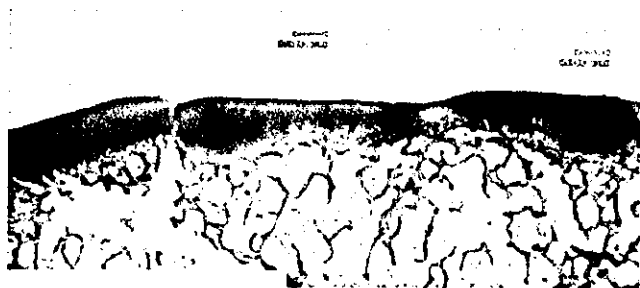
修復組織 No. 3

欠損部の左端に軟骨組織を認めるが、他は繊維組織である。



修復組織 No. 4

欠損部の右半分は軟骨組織を認めるが、関節面、および左半分は線維組織である。



修復組織 No. 5

ほぼ全域が軟骨様組織で充填されているが、中央部はやや陥凹し、軟骨組織でなく、正常軟骨との境界にはギャップがある。

5例中、1例にやや良好な修復（修復組織 No. 5）を認めたが、3例は悪く、残りの1例はその中間であり（修復組織 No. 4）、ミニブタの大腿骨顆間部の直径10mmの関節軟骨欠損は、自然には修復されないと考えてよいと判断した。

一例だけやや良好な修復であったが、この修復の違いについては、現在、検討中であり、場合によっては追加実験を行う予定である。

#### 【実験2】

移植実験を3匹のミニブタに施行。3ヶ月の経過観察の予定であり、まだ屠殺しておらず、データが得られていない。歩行は正常である。

さらに2匹に手術を施行し、長期の経過を見る予定である。

#### D. 考察

ミニブタの大腿骨の大きさはヒトの大きさの約半分ではあるが、形状はヒトのそれに類似しており、類似モデルとして使用可能と考えた。今回のように、ヒトと同じ手術を施行すること、および手術手技向上のための練習を行うことも可能であり、さらにそれらの評価も可能であると考え。評価については、今後、B. 研究方法の【実験2】に記した評価を行う予定である。

また、関節鏡視下手術が可能かどうか、今後検討する予定である。

American Society for Testing and Material (ASTM) の Standard Guide for the in vivo assessment of implantable devices intended to

repair or regenerate articular cartilage では、使用動物の特徴、動物の種類別の自己修復されない軟骨欠損の大きさ、使用する動物の大きさ、欠損の部位、年齢が記されている。

家兎を使った軟骨欠損修復の実験はこれまでたくさん行われてきた。しかしながら、家兎の場合には移植物の固定方法がヒトと大きく異なり、実用的ではない。また家兎を使った論文では、論文により修復成績が異なることが指摘されてきた。その原因のひとつとして、個体により修復が大きく異なっていたことがあげられる。動物の年齢、欠損の大きさ、部位などにより、修復が異なるためと考えられる。ASTM のガイドラインにのっとる必要がある。しかし ASTM のガイドラインに記されている兎は New Zealand white rabbit であり、わが国で通常使われる日本白色家兎とは異なる種であるために、修復も異なる可能性がある。ASTM のガイドラインには日本白色家兎についての記載はない。

ミニブタについての記載も ASTM のガイドラインにはないために、修復能力を新たに確認する必要があった。十分な修復は得られていなかったが、それでも個体差があり、その原因を明らかにする必要があり、現在計画之中である。

現在進行中の実験では、自己骨髄間葉系細胞を移植しており、細胞なしの担体のみの修復と比較する予定である。その際、B. 研究方法の【実験 2】に記した様々なデータを採取し、細胞移植の有無での成績を比較するとともに、ヒトの臨床データの照らし合わせることで、ヒト関節欠損修復の評価が可能になる指標が無いかを検討する。

ヒトの関節軟骨欠損の患者臨床症状を検討したところ、患者がもっとも困っているのは疼痛、機能など、患者立脚評価である。しかしながら疼痛などは客観的評価が出来ず、評価とはなりにくい。また、関節軟骨欠損があっても痛くない患者もあることから、疼痛だけでは評価が困難である。動物モデルの場合にも、痛みは評価できない。そこで機能評価をすることになる。我々は、ミニブタの歩行時の荷重のかけ方を検討する予定である。

MR I 像、関節鏡視所見、生検による組織像なども修復を反映するが、臨床症状と結びつかない。そこで我々は、これらの客観的評価法と、患者立脚型の評価を結びつけることの重要性を考え、本研究を立ち上げた。まだ結果が出ていないが、これが可能になると、ある程度の客観的評価が出来るのでは無いかと考える。

## E. 結論

ミニブタをヒト類似動物モデルとして使用できるかを評価した。

1. ミニブタの大腿骨顆間部の大きさ、形状は、ヒトに対する処置を行うことが可能であった。
2. ミニブタの関節軟骨欠損の自然修復は完全ではなく、修復実験モデルとして使用可能と考えた。

ミニブタで関節軟骨欠損を修復する目的で自己骨髄間葉系細胞移植を施行し、ヒトと同じ評価を行う実験を進行中である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Wakitani S, Aoki H, Harada Y, Sonobe M, Morita Y, Mu Y, Tomita N, Nakamura Y, Takeda S, Watanabe T, Tanigami A. Embryonic stem cells form articular cartilage, not teratomas, in osteochondral defects of rat joints. *Cell Transplant* 13 (4) :331-336, 2004
- 2) Wakitani S, Mitsuoka T, Nakamura N, Toritsuka Y, Nakamura Y, Horibe S. Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: Two case reports. *Cell Transplant* 13(5) : 595-600, 2004
- 3) Yamamoto T, Wakitani S, Imoto K, Hattori T, Nakaya H, Saito M, Yonenobu K. Fibroblast growth factor-2 promotes repair of partial thickness defects of immature rabbits but not in mature rabbits. *Osteoarthritis Cart* 12(8) :636-641, 2004
- 4) Katayama R, Wakitani S, Tsumaki N, Morita Y, Matsushita I, Gejo R, Kimura T. Repair of articular cartilage defects in rabbits using CDMP1 gene-transfected autologous mesenchymal cells derived from bone marrow. *Rheumatology (Oxford)* 43(8) :390-395, 2004
- 5) Takagi M, Fukui Y, Wakitani S, Yoshida T. Effect of poly DL-lactic-co-glycolic acid mesh on a three-dimensional culture of chondrocytes. *J Biosci Bioeng* 98(6) :477-481, 2004
- 6) 脇谷滋之. 関節軟骨再生現状と展望. *分子リウマチ* 1(2) :47-52 (119-124), 2004
- 7) 服部高子、脇谷滋之. 骨髄間葉系細胞移植 関節外科 23(5) :96-99 (688-691), 2004
- 8) 天正恵治、中谷宏幸、岡部高弘、脇谷滋之. 変形性関節症の軟骨再生の現状と将来. *Journal of Clinical Rehabilitation* 13: 436-442, 2004
- 9) 縄田昌司、脇谷滋之. 軟骨再生 I. *臨床スポーツ医学* 21(6) :605-610, 2004
- 10) 岡部高弘、中谷宏幸、天正恵治、脇谷滋之. 種々

細胞利用による関節軟骨修復法の現状.  
Clinical Calcium 14: 1116-1121, 2004

## 2. 学会発表

- 1) Wakitani S. Autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for cartilage repair. International Cartilage Symposium Hiroshima, 2004. 2. 12, Hiroshima
- 2) 縄田昌司、脇谷滋之、中谷宏幸、中村幸男、天正恵治、岡部高弘、加藤博之、高岡邦夫. BMP と diffusion chamber による異所性軟骨誘導と骨軟骨欠損修復への応用. 第 17 回日本軟骨代謝学会、2004 年 3 月 新宿
- 3) 縄田昌司、脇谷滋之、中谷宏幸、中村幸男、天正恵治、岡部高弘、加藤博之、高岡邦夫. BMP と diffusion chamber による異所性軟骨誘導. 第 3 回日本再生医療学会、2004 年 3 月 幕張
- 4) 中嶋正明、脇谷滋之、原田恭治、園部正人、谷上信、富田直秀. 肺性幹細胞 (ES 細胞) 移植後の関節運動が関節軟骨の再生に及ぼす影響 (part1). 第 3 回日本再生医療学会、2004 年 3 月 幕張
- 5) 原田恭治、富田直秀、中嶋正明、脇谷滋之. 肺性幹細胞 (ES 細胞) 移植後の関節運動が関節軟骨の再生に及ぼす影響 (part2: 正常修復との対比). 第 3 回日本再生医療学会、2004 年 3 月 幕張
- 6) 脇谷滋之. 骨髄間葉系細胞による関節軟骨の再生. 第 32 回日本リウマチ関節外科学会、2004 年 10 月 奈良
- 7) 脇谷滋之. ES 細胞からの軟骨分化. 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会、2004 年 10 月 高輪

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得           なし
2. 実用新案登録       なし
3. その他             なし