

「間葉系幹細胞」というものの定義が重要になることが示唆された。また、骨芽細胞を解析した結果、CD44 弱陽性、CD140b 弱陽性、STRO-1 陰性、AL 陽性であった。いずれも CD44、CD140b という幹細胞マーカーの発現が減少し、骨芽細胞マーカーとなる ALP が陽性に变化した。このことから、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化は、フローサイトメーターで評価できることが示唆された。しかし、細胞のロット（ドナーの差）や継代数により表面マーカーの発現に変動があるため、確実な評価マーカーを決定するには、n 数を増やす必要性が認められた。また、輸入骨髄と購入した間葉系幹細胞とも、年齢も人種も様々であるため、来年度入手予定の患者さんから得られる骨髄を用いて、間葉系幹細胞の解析、およびデータ収集を実施したいと考えている。

アパタイト・コラーゲン複合体の作製には未焼結アパタイトを用いているため焼結体アパタイトと比べて比表面積が大きい。そのため、培地中の増殖・分化に影響を与える無機イオンが多く吸着したと考えられる。正常ヒト骨芽細胞は、骨補填材の安全性・有効性を評価するうえで、株化細胞とは異なりより生体内における分化能を維持していると考えられる。また、本実験に用いた正常ヒト骨芽細胞はドナーの年齢や人種が明確にされており、容易に購入できるので骨補填材の評価として用いる標準細胞に適している。しかしながら、ロットにより増殖や分化能が異なるため、今後はロットの選択など取り扱いに注意する必要がある。

蛍光ラベルによる細胞生着の確認は、あくまでも補助的なものであり、移植した骨格筋芽細胞を確実に確認するためには、免疫染色による評価が必要であると考えられる。

臨床評価

統計学的有意差などの詳細な検討は出来ていないが、関節軟骨表面の損傷のある患者では、レントゲンでは異常はなく、MRI でかろうじて関節軟骨の損傷が指摘できた程度であるが、血清中のいくつかのマーカーが上昇していることが明らかになった。この患者は 30 歳であり、通常であれば変形性関節症と

は考えられない年齢である。比較的若年で、レントゲン上異常が無い患者でも、血清中のマーカーで関節軟骨の損傷を指摘でき、将来の変形性関節症への進行を予測できたら非常に有効である。いくつかのマーカーでは、レントゲンあるいは MRI で指摘できる前から変形性関節症への進行を評価することが可能であると考えられる。これらのマーカーで変形性関節症への進行を短時間で評価できることが明らかになれば、それを使って軟骨欠損修復法を行えば変形性関節症性変化を抑制することが出来ることを証明できれば、修復方法の有用性を評価できる。

臨床での再生骨の評価方法として造影 MRI、^{99m}Tc-MDP 骨シンチ(SPECT)が期待される。MRI による造影所見は直接骨形成を反映するとは限らないが、血流のある組織が新生していることを示しており、組織再生の重要な指標となりうる。^{99m}Tc-MDP 骨シンチ(SPECT)は、骨代謝を反映しており、実際に骨再生が起こっている部位の評価が可能であった。現在のところ組織学的所見との対比は得られておらず、今後の課題である。

中期遠隔期までの経過観察で、再生血管は他に選択枝の無い複雑心奇形症例において有用で、現在まで、安全性にも問題ないと考えている。全国的に本方法が使用可能となる準備として、「医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施の基準について」(平成 14 年 9 月 30 日 医薬発第 0930001 号)の別添「医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施基準」(医療用具 GLP)に基づき本吸収材料の生物学的安全性試験を行っている。臨床の場でこれらの方法が広く普及するために、産官学の協同体制が不可欠である。

心筋梗塞モデルラットを用いた検討 MS 群において、MI 群よりも有意に心機能が改善したのは、injection 法の場合、注入直後から 70-80%の細胞が失われるとされており、シート群ではその loss が少ないことが挙げられる。また、MI 群の組織学的な観察では、筋肉様組織が島状に見られ、梗塞部における cell delivery が、MS 群ではよりシート構造により homogeneous に起こることが、心室壁肥厚の一因であろうと思われる。さらに、MS 群において、HGF、VEGF が有意に増加していたことから、HGF の抗アポ

トリス効果、VEGFの血管新生効果が梗塞部の繊維化率の減少、血管新生の増生がみられた原因であろうと思われる。

拡張型心筋症ハムスターを用いた検討 S(シート)群における拡大傾向の抑制は、T(injection)群以上に十分な cell delivery が行え、さらに、全周にわたる均一な細胞接着が一因である。また、組織学的に、重要な骨格蛋白の欠損が原因である DCM に、一部ではあるが骨格蛋白の再構築が認められたことも大きな要因である。

DCM モデル犬を用いた治療 数層重ねシート移植群は、移植後早期に心機能が改善した。効果の発現メカニズムの詳細は現在検討中であるが、移植細胞による物理的補強に加え、筋芽細胞からの各種増殖因子やサイトカインの液性分泌効果が関与していると考えられている。単層シートに比べ、重層シートでは、Delivery された細胞数の増加、分泌される増殖因子の増加によると考えられ、現在、評価中である。上記実験では、心機能評価法としてエコーを用いたが、今後、臨床応用を視野に入れ、MRI や血流シンチ、H2O-PET 等での評価を併用していく予定。

E. 結論

材料開発では、本年度は、ウシ、ブタ、サメおよびイブミダイの皮を原料として入手し、精製して得たアテロコラーゲンを用いてコラーゲンコートプレートによる平面培養およびコラーゲンスポンジによる立体培養を行い、コラーゲンの由来によってどのような差異が認められるか評価した。その結果、コラーゲンの由来による差異よりは、培養時の立体的な環境がより重要なファクターとなる事がわかった。また、由来が異なる BSE フリーコラーゲンは、それらの複合化により再生を目指す組織の特性や要求されるスカフォールドの生分解性等のコントロールに応用出来る。

比較的的低分子量のゲスト薬物(チモロール: Mw 400)を放出させるレンズを分子インプリント法によって設計した場合、レンズ合成時におけるホスト・ゲスト(MAA・チモロール)の仕込み比率を制御することによって、数時間から最長で30日の間で所望の

薬物放出速度を実現できる。このようなレンズは眼科用 DDS デバイスとしての可能性がある。高分子量であるゲスト分子(EGF: Mw 6300)の場合、分子インプリント法を用いなくても既存のレンズでも7日間程度の持続性放出が可能であった。

安心安全バイオマテリアル・組織工学材料として期待される生分解性多糖材料を開発した。従来のスズ系触媒に比べて毒性のない触媒に変更した生分解性高分子材料を合成した。

評価技術の標準化では、細胞組織医療機器に用いられる幹細胞等の細胞遺伝学的安全性評価法の開発

本研究の最終目標は、in vitro で培養、継代した幹細胞の安全性評価法を提案することであるが、今回用いた FISH 技術を用いる染色体異常解析は、その指標の一つとなりうる。本年度の研究結果から、in vitro 培養による幹細胞の安全性評価系として、下記の染色体異常解析法(案)を提案する。

解析プローブ	c-myc
観察細胞数	300 細胞
統計学的解析手法	χ^2 検定
陰性対照値(参考値)	6.1±2.5% (4.3%-9%)

ヒト間葉系幹細胞への増殖因子の影響について

hMSC の細胞老化を伴った増殖能低下に TGF β 1 及び TGF β 2 が関与している可能性を示した。次に、増殖因子である FGF-2 が hMSC の増殖能の低下及び細胞老化を抑制することを確認した。さらに FGF-2 により TGF- β 2 の mRNA 及びタンパク質レベルと p53、p16、p21 の mRNA 発現レベルの上昇を抑制した。このことから、FGF-2 は TGF- β からのシグナル伝達系へ作用し、細胞周期に影響を与える事によって hMSC の増殖能上昇や老化抑制などの効果を発揮する可能性を示唆。

組織再生材料評価方法の開発に関する研究

細胞接着性ペプチドを修飾したアルギン酸ゲル内にヒト由来細胞を3次元培養すると、そのペプチドの種類と存在比に応じて細胞の分化が促進された。このような機能性ゲル内に封入した細胞数を非侵襲的に測定する手法を見いだすために、4種類の MTT 試薬を用いて細胞数評価を行った。その結果、テト

ラズリウム塩と電子キャリアー試薬とを含む試薬を用いた場合は、培養2週間後の細胞数を推定することが可能であった。培養1週間後においては、いずれの試薬においても細胞数を多く見積もり、MTT 試薬による細胞数評価をそのまま用いることは困難である。hMSCの脂肪分化について培養系における非破壊的評価技術の検討を行った。細胞の産生物であるアジポネクチンの培地中への放出量について、二次元及び三次元培養系で経時的に定量した結果、従来の破壊的な手法による細胞中の中性脂肪量と高い相関関係が得られた。本非破壊的定量方法は従来の細胞を固定した後に染色を行うなどの方法と比較して、労力及びコストを低減、及び測定精度の高い手法として標準化可能である。

再生組織、特に再生軟骨の機能は基質産生量で評価される事が多いが、実際に摩擦摩耗特性を測定すると、基質産生能ばかりではなく、その立体構造が重要な役割を演じている。

今年度においては、軟骨再生移植試験が進行中(途中)であるため、結果を十分に示すことができないが、試験が更に進行及び試験数が増加させることにより、軟骨再生における非臨床データと臨床データを相関付けることができる有用な有効性評価方法が導き出せるものと考えられる。培養骨の品質評価の標準化を目的として、培養骨芽の分化パラメータであるALP活性を測定することで、品質評価が可能と考えられた。三次元培養した骨芽細胞の分化パラメータの測定は担体の影響を大きく受けた。担体の影響を受けないフローサイトメーターでの解析結果、CD44、ALPの変化により、骨芽細胞への分化が評価できる。

アパタイト・コラーゲン複合体を培地に含浸させ培地中の無機イオンを十分に吸着させ、正常ヒト骨芽細胞を用いて骨補填材の評価を行った。細胞のロット間格差がある。

移植細胞の生体内における滞留性の確認試験方法および移植細胞の安定性試験方法について検討し、十分とはいえないが、細胞の滞留および安定性を評価できる試験方法および実験条件として使用できる実験手法と考える。

臨床評価では、血清中、あるいは関節液中マーカーで、関節軟骨損傷があると上昇するものがある。これを使って、レントゲン、MRIで検出できない変形性関節症性変化を早期から評価できる可能性がある。臨床での骨再生の画像評価では、造影MRI、^{99m}Tc-MDP骨シンチ(SPECT)が再生骨組織の臨床評価に有用であることが示唆された。

過去5年半の臨床例の経験から、骨髄細胞と生体吸収性素材を使用し作成した再生血管は、ヒト臨床例において、安全性には問題がないと考えられた。

心機能の低下した不全心筋に対し細胞治療を行い、心機能の改善が得られた。また、組織工学的技術を駆使した細胞シート移植を行うことで、細胞注入よりも効果的な再生治療が可能であった。今後は、機能評価法を確立して、上記再生治療の臨床応用に役立てたいと考える。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Saiffudin Ahmed, Toshie Tsuchiya, A mouse strain difference in tumorigenesis induced by biodegradable polymers, J. Biomed. Mater. Res. Accepted,
2. Sawada, T. Ito, Y. Matsuda, and T. Tsuchiya "Safety evaluation of tissue engineered medical devices using normal human mesenchymal stem cells", Animal cell technology, Accepted,
3. Sadami tsutsumi, Duck-Young JUNG, Yu-Bong KANG, Toshie Tsuchiya, A Novel Non-Destructive Method To Measure Elastic Moduli Of Cartilage Cell In Situ, IFMBE, 2005, in press.
4. Nasreen Banu, Yasmin Banu, Masamune Sakai, Tadahiko Mashino, Toshie Tsuchiya, Biodegradable polymers in chondrogenesis of human articular chondrocytes, J Artif Organs, 2005, 8(3), 184-191.
5. Atsuko Matsuoka, Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, In vitro induction of polyploidy and chromatid exchanges by culture medium extracts of natural rubbers compounded with 2-mercaptobenzothiazole as a positive control candidate for genotoxicity tests, J Biomed Mater Res, 2005, 75(2), 439-444.
6. Tsutomu Nagira, Susan Bijoo Matthew, Yoko Yamakoshi,

- Toshie Tsuchiya, Enhancement of Gap Junctional Intercellular Communication of Normal Human Dermal Fibroblasts Cultured on Polystyrene Dishes Grafted with Poly-N-isopropylacrylamide (PIPAAm), *Tissue Engineering*, 2005, 11(9-10), 1392-1397.
7. Yiping Li, Tsutomu Nagira, Toshie Tsuchiya, The effect of hyaluronic acid on insulin secretion in HIT-T15 cells through the enhancement of gap junctional intercellular communication, *Biomaterial*, 27, 1437-1443, 2005
 8. Ryusuke Nakaoka Saifuddin Ahmed, Toshie Tsuchiya, Hydroxy apatite microspheres enhance gap junctional intercellular communication of human osteoblasts composed of connexin 43 and 45, *J Biomed Mater Res A*, 2005, 74(2), 181-6.
 9. Misao Nagahata, Ryusuke Nakaoka, Akira Teramoto, Koji Abe, Toshie Tsuchiya, The response of normal human osteoblasts to anionic polysaccharide polyelectrolyte complexes, *Biomaterials*, 2005, 26(25), 5138-44.
 10. Ken Nakazawa, Yoko, Yamakoshi, Toshie Tsuchiya, Yasuo Ohno, Purification and aqueous phase atomic force microscopic observation of recombinant P2X2 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 518, 107-110.
 11. Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, Osteoblast Differentiation and Apatite Formation on Gamma-Irradiated PLLA Sheets, *Key Engineering Materials*, 2005 288-289, 409-412
 12. 土屋利江, 再生医療・繊維工学・人工臓器に使用される医療用材料の安全性・有効性に関する基本的考え方, *繊維学会誌 (繊維と工業)*, 2005, 61, 148-149
 13. 石黒 (長幡) 操, 寺本彰, 阿部康次, 中岡竜介, 土屋利江, ラット頭蓋冠由来骨芽細胞の ALPase 活性を促進する硫酸化ヒアルロン酸の効果, *繊維学会誌 (報文)*, 2005, 61, 98-102
 14. Nagahata M, Tsuchiya T, Ishiguro T, Matsuda N, Nakatsuchi Y, Teramoto A, Hachimori A, Abe K, A novel function of N-cadherin and Connexin43: marked enhancement of alkaline phosphatase activity in rat calvarial osteoblast exposed to sulfated hyaluronan, *Biochem Biophys Res Commun*, 315(3), 603-11. 2005
 15. M. Nagahata, R. Nakaoka, A. Teramoto, K. Abe, T. Tsuchiya. The response of normal human osteoblasts to anionic polysaccharide polyelectrolyte complexes. *Biomaterials*, 26, 5138-5144 (2005)
 16. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, In vitro study on the osteogenesis of normal human osteoblasts cultured on the discs of various kinds of calcium phosphate ceramics, *Archives of Bioceramics Research.*, 2005, 5, 158-161.
 17. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Enhancement of differentiation and homeostasis of human osteoblasts by interaction with hydroxyapatite in microsphere form, *Bioceramics*, 2005, *Key Material Eng. 2005*, Vol. 309-311, 1293-1296
 18. Haruyuki Hiratani, Yuri Mizutani, Carmen Alvarez-Lorenzo: Controlled drug release from imprinted hydrogels by modifying the characteristics of the imprinted cavities. *Macromolecular Bioscience* 5, 728-733, 2005.
 19. Toshiharu Shin'oka Mid-term clinical results of tissue engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells *Current Perspective in Cell Based Therapy* 45:73-74, 2004
 20. 新岡俊治 骨髄細胞を使用する再生血管移植の臨床 *外科学会雑誌* 105:459-463, 2005
 21. 新岡俊治, 黒澤博身, 長津正芳, 松村剛毅, 小坂由道, 小沼武司, 日比野成俊 心臓血管外科の再生治療の臨床 *Cardiovascular Med-Surg* 6:346-356, 2004
 22. 新岡俊治 「再生医療」小澤論文に対する comment *小児循環器学会誌* 20:15-16, 2004
 23. 新岡俊治 骨髄細胞を使用する再生血管移植の臨床 *Medical View Point* 25:9, 2004
 24. 新岡俊治, 黒澤博身 「ラット肺に対する経肺動脈 HGF 遺伝子導入による新生血管の検討」小野論文に対する comment *心臓*
 25. 保々恭子, 松村剛毅, 新岡俊治, 黒澤博身 *バイオ人工血管の臨床応用 血管医学* 5:587-593, 2004
 26. 小坂由道, 松村剛毅, 新岡俊治 *ティッシュエンジニアリングによる血管再生とその臨床応用 Angiology Frontier* 3:139-142, 2004
 27. 松村剛毅, 新岡俊治, 黒澤博身 *心臓血管外科の再生治療*

- の基礎 Cardiovascular Med-Surg 6:340-345, 2004
28. 小坂由道、新岡俊治 自己骨髄細胞を用いた再生血管移植医学のあゆみ 210: 215-216, 2004
 29. 内藤祐次、新岡俊治、松村剛毅、日比野成俊、三宅武史、村田明、黒澤博身 tissue engineering 技術による血管の再生 実験医学 22:1188-1193, 2004
 30. 内藤祐次、新岡俊治、松村剛毅 生体吸収性ポリマーを使用する再生血管の臨床応用高分子 53:153, 2004
 31. 日比野成俊、新岡俊治 バイオ人工血管 バイオマテリアル 2004
 32. 松村剛毅、新岡俊治 弁の再生医療 現代医療 36:23-27, 2004
 33. Sakamoto T, Kurosawa H, Shin'oka T, Aoki M, Isomatsu Y The influence of pH strategy on cerebral and collateral circulation during hypothermic cardiopulmonary bypass in cyanotic patients with heart disease: Results of a randomized trial and real-time monitoring J Thorac Cardiovasc Surgery 127:12-19, 2004
 34. Toshiharu Shin'oka, Hiromi Kurosawa Clinical results of tissue engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells J Thorac Cardiovasc Surgery (in press), 2005
 35. Nawata M, Wakitani S, Nakaya H, Tanigami A, Seki T, Nakamura Y, Saito N, Sano K, Hidaka E, Takaoka K. Use of bone morphogenetic protein-2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. Arthritis Rheum 52:155-163, 2005
 36. Nakamura Y, Tensho K, Nakaya H, Nawata M, Okabe T, Wakitani S. Low dose fibroblast growth factor-2 (FGF-2) enhanced bone morphogenetic protein (BMP-2) induced ectopic bone formation in mice. Bone 36(3):399-407, 2005
 37. Nakamura Y, Nawata M, Wakitani S. Expression profiles and functional analyses of Wnt-related genes in human joint disorders. Am J Pathol 167:97-105, 2005
 38. Nakaya H, Shimizu T, Isobe K, Tensho K, Okabe T, Yoshikawa H, Takaoka K, Wakitani S. Microbubble-enhanced ultrasound exposure promotes uptake of methotrexate into synovial cells and enhanced anti-inflammatory effects in rabbit antigen-induced arthritic knees. Arthritis Rheum 52(8):2559-2566, 2005
 39. Nishimoto S, Takagi M, Wakitani S, Nihira T, Yoshida T. Effect of chondroitin sulfate and hyaluronic acid on gene expression in a three-dimensional culture of chondrocytes. J Biosci Bioeng 100(1):123-126, 2005
 40. Ohta H, Wakitani S, Tensho K, Horiuchi H, Wakabayashi S, Saito N, Nakamura Y, Nozaki K, Imai Y, Takaoka K. The Effects of heat denaturation on the biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein 2. J Bone Mineral Metabolism 23:420-425, 2005
 41. Nakamura Y, Wakitani S, Saito N, Takaoka K. Expression profiles of BMP-related molecules induced by BMP-2 or -4 in muscle-derived primary culture cells. J Bone Mineral Metabolism 23:426-434, 2005
 42. Harada Y, Tomita N, Nakajima M, Ikeuchi K, Wakitani S. Effect of low loading and joint immobilization for the spontaneous repair of osteochondral defect in the knees of weightless (tail suspension) rats. J Orthop Sci 10:508-514, 2005
 43. Kaito, T., Myoui, A., Takaoka, K., Saito, N., Nishikawa, M., Tamai, N., Ohgushi, H., Yoshikawa, H: Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite. Biomaterials, 26:73-79, 2005.
 44. Kishida, Y., Hirao, M., Tamai, N., Nampei, A., Fujimoto, T., Nakase, T., Shimizu, N., Yoshikawa, H, Myoui, A.: Leptin regulates chondrocyte differentiation and matrix maturation during endochondral ossification. Bone, 307:607-621, 2005.
 45. Tamai, N., Myoui, A., Hirao, M., Kaito, T., Ochi, T., Tanaka, J., Takaoka, K., Yoshikawa, H: A new biotechnology for articular cartilage repair: subchondral implantation of a composite of interconnected porous hydroxyapatite, synthetic polymer (PLA-PEG), and bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). Osteoarthritis and Cartilage, 13: 405-417, 2005.
 46. Yoshikawa, H., Myoui, A.: Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics. Journal of Artificial Organs, 8:131-136, 2005.

47. 西川昌孝、名井陽、大串始、池内正子、玉井宣行、吉川秀樹：連通多孔体ハイドロキシアパタイトと骨髄間葉系細胞を用いた骨再生、別冊整形外科, 47:7-11, 2005.
48. 中村憲正、吉川秀樹：骨・軟骨の再生医療、臨床と研究, 82:983-986, 2005.
49. 吉川秀樹：人工骨・人工関節の開発と問題点、人体にやさしい医療材料, クバプロ, p. 143-152, 2005.
50. 海渡貴司、名井陽、吉川秀樹：骨を生まれ変わらせる人工骨による骨組織再生、Biophilia, 1:28-34, 2005.
51. 中田研、堀部秀二、中村憲正、史野根生、吉川秀樹：半月板の修復、再建と再生—臨床研究と組織工学を用いた基礎研究、関節外科, 24:1076-1082, 2005.
52. 吉川秀樹、名井陽：人工骨による骨の組織工学と再生医療、人工臓器・再生医療の最先端、先端医療技術研究所, p. 230-234, 2005.
53. 吉川秀樹：運動器の再生医療の現状と展望、理学療法学, 32:441-444, 2005.
54. Nobuyuki Shibata, Naohide Tomita: The anti-oxidative properties of α -tocopherol in γ -irradiated UHMWPE with respect to fatigue and oxidation resistance, Biomaterials, 26, 5755-5762(2005)
55. 柴田延幸、富田直秀：再生用 scaffold—軟骨細胞系マイクロ有限要素モデルの構築、日本臨床バイオメカニクス学会誌, 26, 19-25(2005)
56. 寺村聡、富田直秀、原田恭治、関 上凱、前北涉、安達泰治、鈴木基史：ナノスケールで表面形状を制御した材料上における細胞培養、日本臨床バイオメカニクス学会誌, 26, 227-232(2005)
57. 山本浩司、門林義幸、中嶋正明、富田直秀：生体環境設計のための状態遷移モデルの作成、日本臨床バイオメカニクス学会誌, 26, 291-296(2005)
58. 関 上凱、原田恭治、富田直秀：Effect of sliding mechanical force on regenerated cartilage tissue construct in vitro, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 26, 297-303(2005)
59. 山本浩司、甲斐元崇、玉島康優、園部正人、森田有亮、池内健、小泉孝之、辻内伸好、玉田靖、富田直秀：再生軟骨の摩擦・摩耗特性、日本臨床バイオメカニクス学会誌, 26, 97-102(2005)
60. Yasuji Harada, Naohide Tomita, Masaaki Nakajima, Ken Ikeuchi and Shigeyuki Wakitani: Effect of low loading and joint immobilization for spontaneous repair of osteochondral defect in the knees of weightless (tail suspension) rats, J. Orthop. Sci., 10, 508-514(2005)
61. Kenji Tomihata, Masakazu Suzuki and Naohide Tomita: Handling characteristics of poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) monofilament suture, Bio-Medical Materials and Engineering, 15, 381-391(2005)
62. 富田直秀：環境設計の考え方とその応用、臨床リウマチ, 17(1), 9-15(2005)
63. 富田直秀：人工関節と関節治療、人工臓器, 33(3), 215-218(2005)
64. 富田直秀：生体吸収性材料の実用化と生体環境設計、生物工学会誌, 83(5), 227-229(2005)
65. 富田直秀：バイオエンジニアリングの基礎(1)生体機能解釈のパラダイムシフト、NEW DIAMOND, 21(3), 38-41(2005)

2) 学会発表

1. 伊藤友実、澤田留美、藤原葉子、脊山洋右、土屋利江：「ヒト間葉系幹細胞における TGF- β の関与する増殖機構に関する研究」第5回日本再生医療学会総会 (2006.3) 岡山
2. 土屋利江：「医用材料・医療器具の安全性」バイオメディカルエンジニアリング—工学技術による新しい医療の創出— (2006.2) 東京
3. 玉井将人、中岡竜介、伊佐間和郎、土屋利江：「N b イオン置換型新規ハイドロキシアパタイトセラミックスの合成とその骨形成能」第4回ナノテクノロジー総合シンポジウム (JAPAN NANO 2006) (2006.2) 東京
4. 土屋利江：「ナノイメージングによる分子構造と機能解析—新規材料開発—」萌芽の先端医療技術 (ナノメディシン) ナノイメージング成果報告部会 (2006.1) 東京
5. Banu Nasreen, Toshie Tsuchiya: Novel role of different tin products on chondrogenesis of human articular chondrocytes. JSAO 2005, 2005.12, Tokyo
6. Ahmed Saifuddin, Toshie Tsuchiya: Effect of stannous 2-ethylhexanoate in human normal astrocytes. JSAO 2005, 2005.12, Tokyo
7. Bayar Hexig, 中岡竜介、土屋利江：「吸収性局所止血材量、癒着防止材料の安全性評価に関する研究 (1) 細胞毒性試験による評価」第43回日本人工臓器学会大会 (2005.12) 東京
8. 澤田留美、土屋利江：「医療機器に併用される抗血栓薬の適合性評価手法の開発—ワーファリン関連遺伝子に関する SNP 解析—」第43回日本人工臓器学会大会 (2005.12) 東京
9. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya: Cytotoxicity of Various calcium Phosphate Ceramics.

- Bioceramics18, 2005 12, Kyoto
10. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya: Novel calcium phosphate ceramics: The remarkable promoting action on the differentiation of the normal human osteoblasts. Bioceramics18, 2005 12, Kyoto
 11. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya: Differentiation of human osteoblasts was enhanced by co-culture with hydroxy apatite microspheres but not with alumina and polymeric microspheres. Bioceramics18, 2005 12, Kyoto
 12. 伊佐間和郎, 靛島由二, 長谷川千恵, 鹿庭正昭, 土屋利江: 「紫外線照射によるポリ塩化ビニルの細胞毒性変化」第42回全国衛生化学技術協議会総会・研究会 (2005.11) 東京
 13. 伊佐間和郎, 小林郁夫, 土屋利江: 「Ti-Zr 基合金の正常ヒト骨芽細胞を用いた骨組織適合性評価」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
 14. Bayar Hexig, 中岡竜介, 土屋利江: 「外科手術材料の安全性に関する研究(1)細胞毒性試験による評価」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
 15. 伊藤友実, 澤田留美, 土屋利江: 「ヒト間葉系幹細胞の細胞老化に関する研究」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
 16. 中岡竜介, 土屋利江: 「ナノ蛍光イメージングによる細胞-多糖 Scaffold 間相互作用観察の試み」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
 17. 靛島由二, 長谷川千恵, 小園知, 佐々木和夫, 矢上健, 土屋利江: 「菌体成分含有コラーゲンの生体親和性と組織再生に対する影響」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
 18. 靛島由二, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 長谷川千恵, 松田良枝, 柚場俊康, 中橋敬輔, 矢上健, 土屋利江: 「表面改質処理を施した軟質 PVC シートの化学的・生物学的特性評価」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
 19. Ahmed Saifuddin, Toshie Tsuchiya: Novel role of modified hyaluronic acid on normal human astrocytes. 27th Annual Meeting of the Japanese Society for Biomaterials, 2005.11, Kyoto
 20. Banu Nasreen, Toshie Tsuchiya: Effects of various kinds of tin catalysts on chondrogenesis of human articular. 27th Annual Meeting of the Japanese Society for Biomaterials, 2005.11, Kyoto
 21. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya: In vitro study on the osteogenesis of normal human osteoblasts cultured on the discs of various kinds of calcium phosphate ceramics. 5th Asian BioCeramics Symposium (ABC2005), 2005 10, Sapporo
 22. Sadami Tsutsumi, Duk Young Jung, Yu Bong KANG, Tsohise Tsuchiya: A NOVEL NON-DESTRUCTIVE METHOD TO MEASURE ELASTIC MDULI OF CARLAGE CELLS IN SITU. The 7th International Conference on Cellular Engineering, 2005.9, Korea
 23. 中岡竜介, 土屋利江: 「軟骨組織再生を目指した新規アルギン酸ゲルの in vitro 機能評価」第8回日本組織工学会 (2005.9) 東京
 24. 伊藤友実, 澤田留美, 土屋利江: 「ヒト間葉系幹細胞の細胞老化における TGF- β 発現への影響」第8回日本組織工学会 (2005.9) 東京
 25. 松岡厚子, 土屋利江: 「In vitro 培養ヒト間葉系幹細胞の安全性評価法の開発」第8回日本組織工学会 (2005.9) 東京
 26. Ahmed Saifuddin, Toshie Tsuchiya, Effect of modified hyaluronic acid on the cellular function of normal human astrocytes. 第8回日本組織工学会 (2005.9) 東京
 27. Masato Tsunoda, Kyoko Ito, Yoko Inoue, Takeo Miki, Mitsuyasu Watanabe, Yuichiro Kudo, Toshihiko Satoh, Yoshiharu Aizawa, Toshie Tsuchiya: The effects of dibutyltin, octyl acid tin and poly-L-lactides on the viability of murine astrocyte-lineage cells. 第15回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(2005.6) 大阪
 28. 土屋利江: 「わが国の医療機器規制の動向」第2回次世代医療システム産業化フォーラム2005 (2005.5) 大阪
 29. 土屋利江: 「再生医療実用化に向けて-学官産の連携を-」第2回未来医療交流会 (2005.4) 大阪
 30. 松岡厚子: 細胞組織医療機器に用いられる幹細胞等の細胞遺伝学的安全性評価法の開発. 平成17年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業研究成果発表会(平成18年2月9日)
 31. 伊藤友実, 澤田留美, 土屋利江: 「ヒト間葉系幹細胞の細胞老化における FGF-2 の TGF- β 発現への影響」第8回日本組織工学会 (2005.9)
 32. 伊藤友実, 澤田留美, 土屋利江: 「ヒト間葉系幹細胞の細胞老化に関する研究-FGF-2による増殖能上昇機構の解明-」第27回日本バイオマテリアル学会 (2005.11)
 33. 澤田留美, 土屋利江: 「医療機器に併用される抗血栓薬の適合性評価手法の開発-ワーファリンの薬効関連遺伝子に関する SNP 解析-」第43回日本人工臓器学会 (2005.12)
 34. 伊藤友実, 澤田留美, 藤原葉子, 脊山洋右, 土屋利江: 「ヒト間葉系幹細胞における TGF- β の関与する増殖機構に関する研究」第5回日本再生医療学会 (2006.3)
 35. 澤田留美, 伊藤友実, 土屋利江: 「細胞組織医療機器に利用される幹細胞の品質及び安全性評価」日本薬学会第126年会 (2006.3)
 36. Haruyuki Hiratani: Controlled drug release from molecular imprinted hydrogels by modifying the characteristics of the imprinted cavities. 8th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems, 2005 12, Maui.
 37. 平谷治之: 薬物徐放性コンタクトレンズの効果-角膜に対する影響- 第25回比較眼科学会年次大会 (2005.7) 福岡
 38. 平谷治之: 薬物徐放性ヒドロゲル材料の開発-角膜上皮細胞に対する影響- 第21回日本DDS学会 (2005.7) 長崎
 39. 富畑 平成17年度厚生労働省科学研究費補助金 創薬等

- ヒューマンサイエンス総合研究推進事業研究成果発表 幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化、平成18年2月9日、東京
40. 富畑 第5回日本再生医療学会総会、発表予定
41. 秦広樹、澤芳樹 他；重症心不全に対する筋芽細胞シートを用いた心筋再生療法；第34回日本人工臓器学会2005.12. 東京
42. 脇谷滋之。骨髄間葉系細胞移植移植による関節軟骨欠損の修復の成績を臨床評価の問題点。第30回日本膝関節学会、平成17年2月 東京
43. 天正恵治、中村幸男、岡部高弘、中谷宏幸、脇谷滋之。軟骨修復におけるBMP-2とFGF-2の相互作用の検討。第4回日本再生医療学会、平成17年3月 大阪
44. 中嶋正明、秋山純一、脇谷滋之、山本浩司、關上凱、富田直秀。胚性幹細胞(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(Part 3)。第4回日本再生医療学会、平成17年3月 大阪
45. 山本浩司、中嶋正明、原田恭治、脇谷滋之、門林義幸、富田直秀。胚性幹細胞(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(Part 4:環境設定の指針)第4回日本再生医療学会、平成17年3月 大阪
46. 高木睦、近藤真一、服部裕美、梅津洋介、藤原政司、脇谷滋之。間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化培養における細胞形態によるアグリカン発現率の診断。第4回日本再生医療学会、平成17年3月 大阪
47. 天正恵治、中村幸男、岡部高弘、中谷宏幸、脇谷滋之。異所性骨形成におけるBone Morphogenetic Protein-2とFibroblast Growth Factor-2の相互作用の検討。第18回日本軟骨代謝学会、平成17年3月 吹田
48. 脇谷滋之、中村幸男、天正恵治、岡部高弘、中谷宏幸。成長因子投与による関節軟骨欠損修復。第78回日本整形外科学会、平成17年5月 横浜
49. 脇谷滋之。関節軟骨の再生(ワークショップ 再生医療は今～世界の現状～)。第26回日本炎症再生学会、平成17年7月 新宿
50. 中谷宏幸、清水富長、岡部高弘、高岡邦夫、吉川秀樹、脇谷滋之。Sonoporation(超音波遺伝子導入法)を用いた家兎関節炎モデル炎症滑膜へのMTX導入による抗炎症効果。第20回日本整形外科学会基礎学術集会、平成17年10月伊勢
51. 中谷宏幸、寺本彰、岡部高弘、吉川秀樹、阿部康次、脇谷滋之。多孔高分子複合スポンジを用いたScaffoldによる軟骨欠損修復。第20回日本整形外科学会基礎学術集会、平成17年10月 伊勢
52. 五十嵐昇、富田直秀、遠藤ミゲル雅崇、脇谷滋之、山本浩司、寺村聡、勝呂徹。骨髄間葉系幹細胞採取針の開発(Part1)。第20回日本整形外科学会基礎学術集会、平成17年10月伊勢
53. 脇谷滋之、村上成道、山崎宏、加藤博之、大串始、高倉義典。骨髄間葉系細胞による関節の再建(パネルディスカッション 関節の再生)。第32回日本股関節学会、平成17年11月 新潟
54. 五十嵐昇、富田直秀、脇谷滋之、山本浩司、玉田靖、勝呂徹。生体環境設計による軟骨再生(シンポジウム 軟骨再生の実現可能性)。第27回日本バイオマテリアル学会大会、平成17年11月 京都
55. 脇谷滋之、増田茂樹、富田直秀、土屋利江。関節軟骨欠損修復評価法の問題点(シンポジウム 軟骨再生の実現可能性)第27回日本バイオマテリアル学会大会、平成17年11月 京都
56. 吉川秀樹：第5回In silico Human 研究学術集会：医工連携による新規人工骨、人工関節の開発、平成17年2月(大阪)
57. 吉川秀樹：第4回日本再生医療学会総会(市民公阪)
58. 吉川秀樹：第4回日本再生医療学会総会(ランチョンセミナー)：骨再生、基礎研究から臨床応用へ、平成17年3月(大阪)
59. 吉川秀樹：21世紀COE国際シンポジウム『新たな再生医療に向けた革新的な総合拠点形成を目指して』：Bone tissue engineering by interconnected porous hydroxyapatite ceramics、平成17年3月(大阪)
60. 吉川秀樹：第78回日本整形外科学会学術総会シンポジウム『わが国の再生医療の現状と展望』：運動器の再生医療の現状と展望：骨、平成17年5月(横浜)
61. 吉川秀樹：第40回日本理学療法学術大会(特別講演)：運動器の再生医療の現状と展望、平成17年5月(大阪)
62. 吉川秀樹：第12回NPO法人再生医療推進センター市民公開講座：骨の病気と老化：夢の治療を目指して、骨はどこまで再生できるか、平成17年6月(高知)
63. 吉川秀樹：第15回日本リウマチ学会近畿支部学術集会(特別講演)：関節リウマチに対する新しい治療戦略-人工骨による骨軟骨再生、平成17年9月(大阪)
64. 吉川秀樹：第5回福岡骨代謝研究会：人工骨による骨再生骨粗鬆症の局所治療への応用、平成17年10月(福岡)
65. 吉川秀樹：第50回日本口腔外科学会総会(教育講演)：人工骨による骨再生-基礎研究から臨床応用へ、平成17年10月(大阪)
66. 吉川秀樹：第2回ハイブリッド培養人工骨研究会：NEOBONEによる骨再生、平成17年12月(久留米)
67. 吉川秀樹：大阪大学21世紀COEプログラム合同シンポジウム：新たな運動器再生技術の開発と臨床応用、平成17年12月(大阪)
68. 秦広樹、澤芳樹 他；重症心不全に対する筋芽細胞シートを用いた心筋再生療法；第34回日本人工臓器学会2005.12. 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2004-193233 ギャップ機能抑制剤、細胞増殖促進剤および硫酸化ポリフコース

特願 2004-167632 生体吸収性を有する新規材料、その製造方法、及びその用途

特願 2004-234069 生体組織補填材および生体組織補填体

特願 2005-126591 生体組織補填材の製造方法

特願 2005-025603 ヒトの細胞の培養方法、培養容器および生体組織補填体

特願 2005-294058 生体組織補填材とその製造方法

特願 2006-107168 細胞の増殖を促進し、かつ炎症を抑制する人工器官

米国出願 Material for repairing biological tissues, product for repairing biological tissues, and method of manufacturing material for repairing biological tissues (2005.11.8).

欧州出願 Material for repairing biological tissues, product for repairing biological tissues, and method of manufacturing material for repairing biological tissues. 05024220.5, (2005.11.7).

米国出願準備中 1件

欧州出願準備中 1件

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社