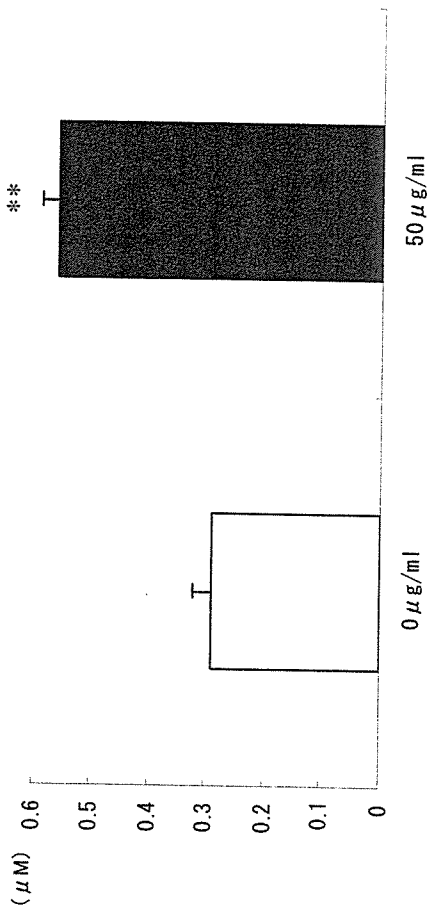


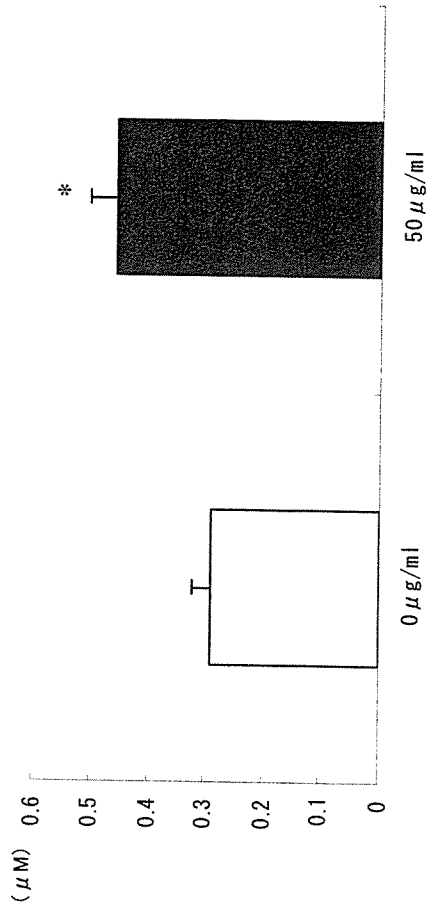
(A)1時間後 (B)2時間後

図4. S3を曝露したアストロサイト系細胞の上清中グルタミン酸濃度

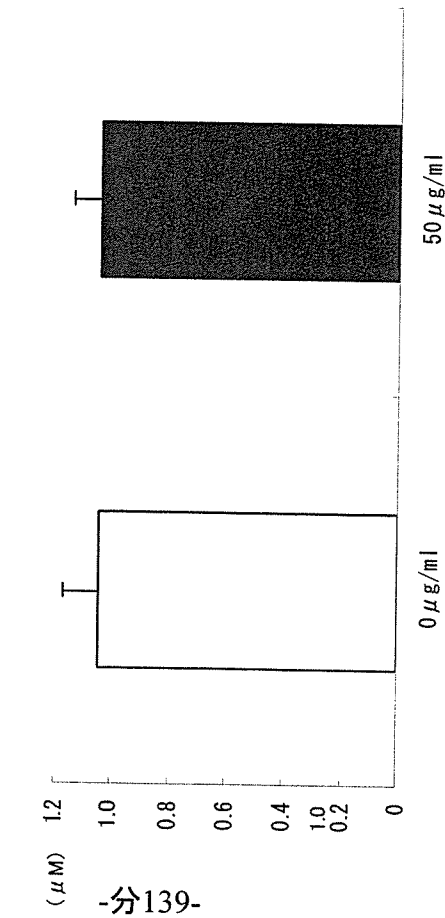
注) 平均値±標準誤差で示す。 **: $p < 0.01$ (0 μg/mlとの比較)



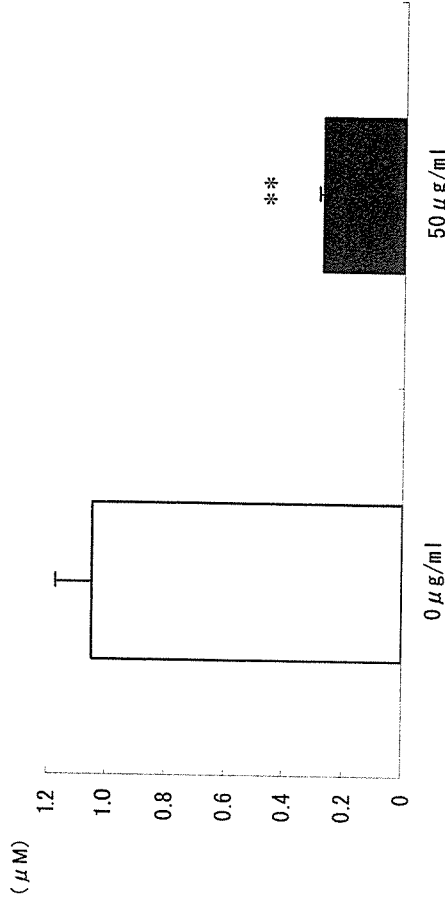
(A)ゲル層PLLAオリゴマー 3時間後



(B)ゲル層PLLAオリゴマー 6時間後



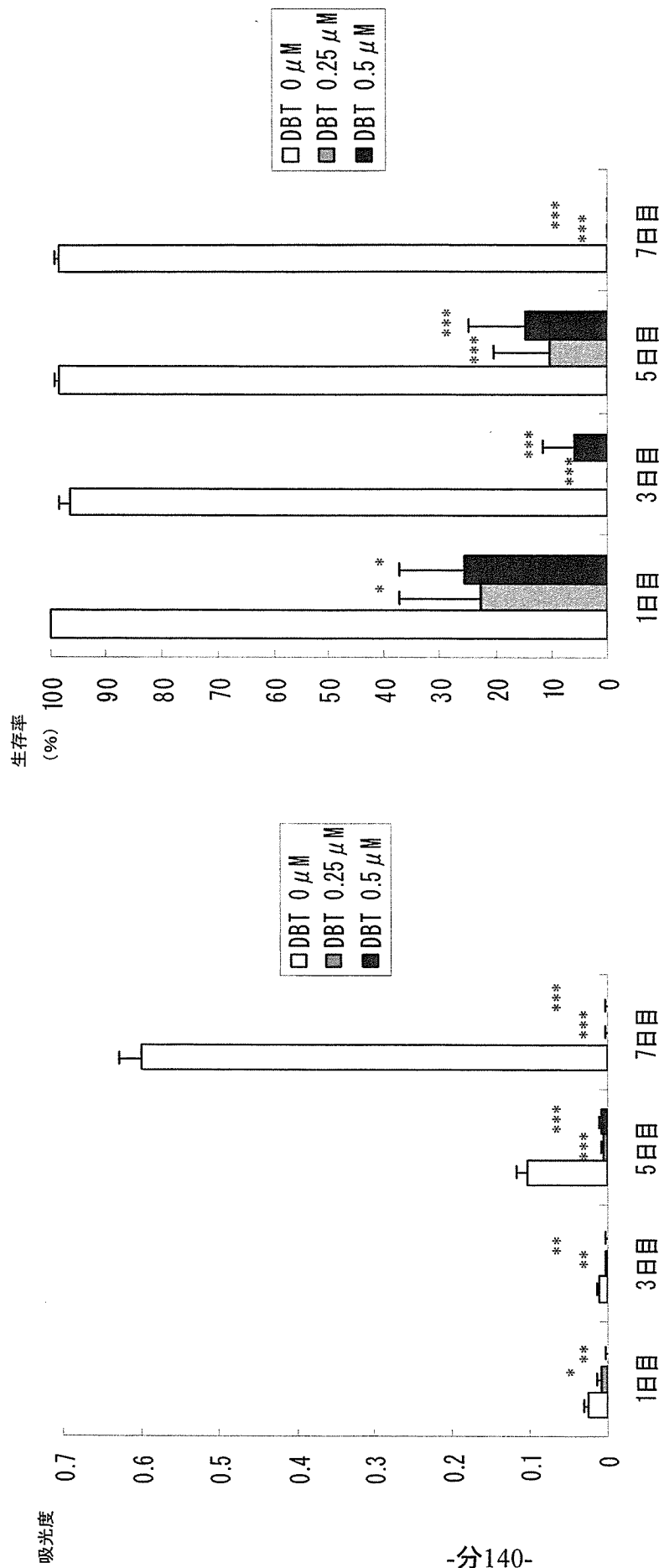
(C) 弾性形状維持層PLLAオリゴマー 3時間後



(D)弾性形状維持層PLLAオリゴマー 6時間後

図5. ゲル層PLLAオリゴマー、弾性形状維持層PLLAオリゴマーを曝露したアストロサイト系細胞の上清中グルタミン酸濃度

注) 平均値±標準誤差で示す。*: p<0.05、**: p<0.01(0 μg/mlとの比較)

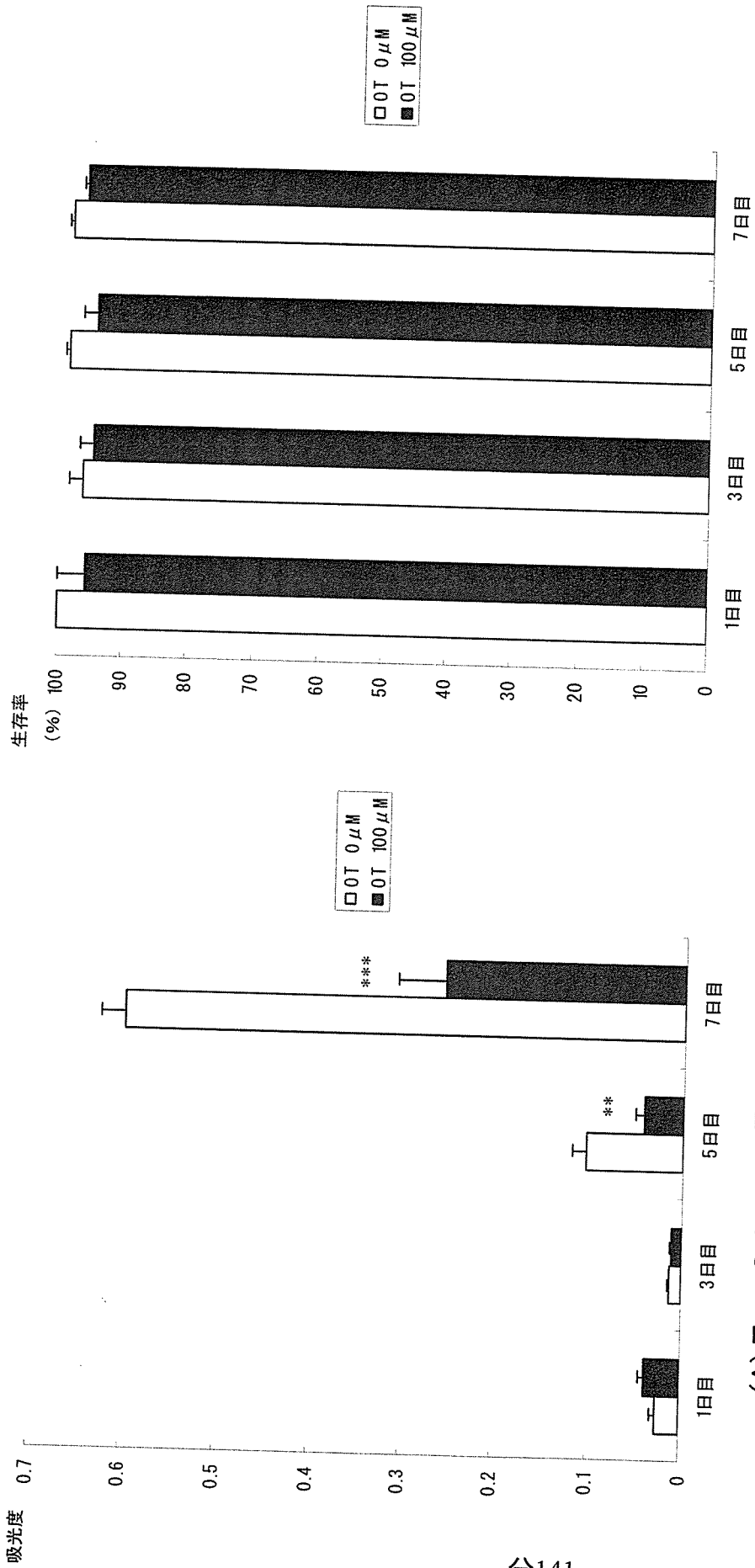


(A) TetraColor ONE取り込み

(B) 生存率

**図6. DBTを曝露したアストロサイト系細胞の増殖評価
(TetraColor ONE取り込み、生存率)**

注) 平均値±標準誤差で示す。*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (0 μMとの比較)



**図7. OTを曝露したアストロサイト系細胞の増殖評価
(TetraColor ONE取り込み、生存率)**

注) 平均値 ± 標準誤差で示す。 **: p<0.01, ***: p<0.001 (0 μMとの比較)

11. 脊椎固定器具等の力学的安全性評価手法の
開発

堤 定美

脊椎固定器具等の力学的安定性評価手法の開発

主任研究者 土屋利江（国立医薬品食品衛生研究所）

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

数値シミュレーションによって脊椎用固定器具の力学的安定性を評価する技術の開発を目的として研究を行った。有限要素解析を基にした数値シミュレーションによって、脊椎固定器具のスクリーネジ、結合アームおよびそれらを組み合わせた場合の力学的安定性を評価した。結果、部材の組み合わせによって器具の疲労寿命は低下し、構造の複雑化による力学的耐久性の低下が示された。インプラントの力学的安定性評価において、実験的手法と数値シミュレーションを用いることで、より信頼性の高い評価が可能となる。

A. 研究目的

現在、脊椎の整形外科的治療法には、スクリーネジを用いた様々な固定器具が用いられており、これらの力学的安定性は ASTM, ISO などで定められた実験的手法によって評価されている。しかし、こうした実験的手法は時間とコストがかかるだけでなく、統計的誤差も大きい。そこで、有限要素法を利用した数値シミュレーションによって、脊椎固定器具の力学的安定性を評価する新しい技術の開発を目的とした研究を行った。

B. 研究方法

脊椎を固定器具で固定した状態を想定した力学的安定性について、有限要素法による応力解析および数値シミュレーションによる疲労寿命評価を行った。ASTM F1717-04に基づき、脊椎固定器具を脊椎に装着した場合の力学安定性を評価する実験モデルを有限要素モデル化した（Fig.1）。実験モデルは左右対称であるため、有限要素モデルは半分をモデル化した。

スクリーネジと UHMWPE（超高分子量ポ

リエチレン）間の摩擦係数、スクリーネジの材質、荷重の大きさをパラメータとして、Fig.2 における Z 軸方向への圧縮荷重による鉛直方向への変位を比較した。有限要素モデルの要素は 8 節点ソリッドとし、スクリーネジと UHMWPE ブロック界面に摩擦（摩擦係数 $\mu = 0.3 \sim 0.6$ ）を考慮した非線形要素を導入した。荷重条件として、上側 UHMWPE ブロックの上面から Z 軸下向きの荷重を与えた。有限要素モデルは、実験モデルの半分をモデル化したため、荷重は実験（100N, 200N）の半分の荷重（50N, 100N）とした。拘束条件として、上側 UHMWPE ブロックの X-Y 方向と、下側 UHMWPE ブロックの X-Y-Z 方向を全方位固定とした。モデルに用いた材料特性を Table.1 に示す。数値計算には汎用有限要素解析プログラム ANSYS10.0 を使用した。

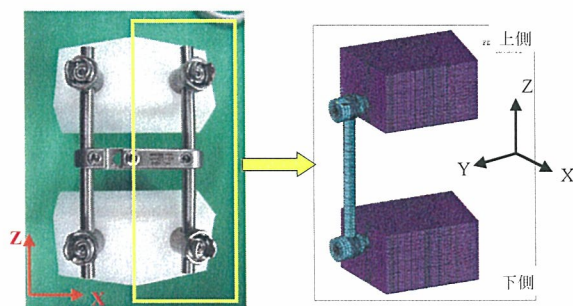


Fig.1 脊椎固定器具(左)と有限要素モデル(右)

Table.1 有限要素モデルに用いた材料特性値

器具	E [GPa]	ポアソン比
スクリューネジ	114	0.3
UHMWPE	0.7~1.0	0.3

次に、脊椎固定器具の力学的耐久性を評価するために、有限要素解析による疲労寿命推定シミュレーションを行った。ASTM F1717-04 では UHMWPE ブロックにスクリューネジを挿入して実験を行うため、UHMWPE ブロックの材料特性や、スクリューネジと UHMWPE との界面における摩擦が結果に影響を及ぼすと考えられる。そこで本研究では、これらのパラメータに影響されないように、Model-A としてスクリューネジのみ、Model-B としてスクリューネジと結合アームのみをモデル化してシミュレーションを行った。Fig.2 に疲労寿命推定シミュレーションモデルを示す。Model-A は、ネジ部分の端点二箇所を支持固定し、ネジ中央から荷重をかける三点曲げ式荷重によるシミュレーションを行い、疲労寿命を推定した。次に、Model-B では、スクリューネジ部分を全方位拘束し、アーム断面から荷重をかけることによって、実験よりもさらに大きな荷重が器具にかかる状態でシミュレーションを行った。荷重は両モデルとも 100~500 [N]とした。器具の材質は Ti-15Mo-5Zr-3Al を想定した。材料の疲労強度特性を Fig. 3 に示す。

本研究では脊椎固定器具の力学的安定性を評価する方法として、実験的手法においては、脊椎の代わりに UHMWPE を用いており、また、数値シミュレーションによる評価であるため、倫理面において何ら問題は無いと考えられる。

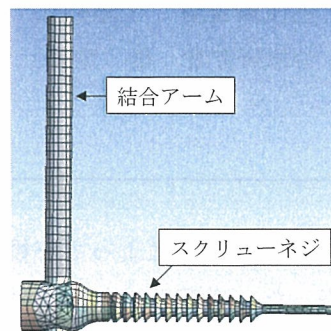


Fig.2 疲労強度推定シミュレーションモデル

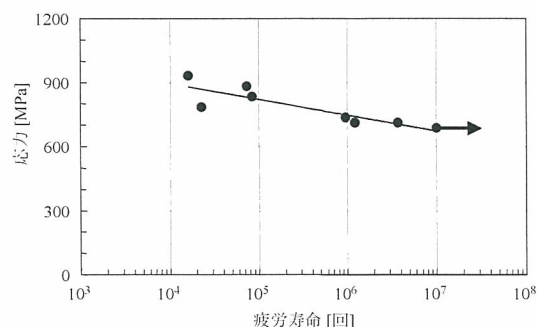


Fig.3 Ti-15Mo-5Zr-3Al の疲労特性

C. 研究結果

ASTM F1717-04 に基づく実験の結果を Table.3 に示す。荷重 100N の場合、変位は 1.65±0.18mm で、荷重 200N の場合、変位は 3.63±0.46mm であった。荷重が大きくなるほど変位も大きくなり、さらに誤差も大きくなった。

Table.3 実験結果

荷重	変位量 [mm]	S.D.
100N	1.65	0.18(N=5)
200N	3.63	0.46(N=5)

有限要素解析の結果、荷重が 50N (実験の 100N に相当) の場合、スクリューネジと

UHMWPE 間の摩擦係数が 0.3 の場合、変位は 1.46mm、摩擦係数が 0.6 の場合では 1.45mm であった。また、荷重が 100N（実験の 200N に相当）の場合、変位は 3.16mm（摩擦係数は 0.3）であった。実験結果と比較すると、いずれも誤差範囲内に収まっており、本研究で用いた有限要素モデルの妥当性が示された。

数値シミュレーションによる脊椎固定器具の疲労寿命推定の結果、Model-A（スクリーネジのみの場合）と Model-B（結合アームを組み合わせた場合）とでは疲労寿命が変化した。Fig.4 に示すように、Model-A では荷重が 300N まで疲労寿命は 10^7 回を越えるが、荷重が 400N の時、約 10^4 回まで低下した。一方、Model-B では、Fig.5 に示すように、荷重が 300N の時に疲労寿命が約 10^4 回まで低下した。これは、結合アームからの荷重によって生じるモーメントが、スクリーネジのみの場合よりも大きく、スクリーネジに大きな応力がかかるためである。シミュレーションの結果、Fig.6 に示すように、スクリーネジの根本部分で疲労破壊の生じる危険性が示された。

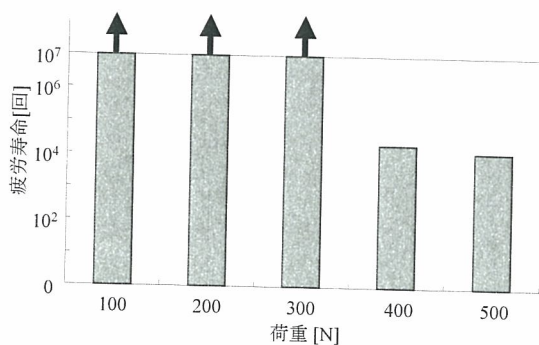


Fig.4 疲労寿命推定結果 (Model-A)

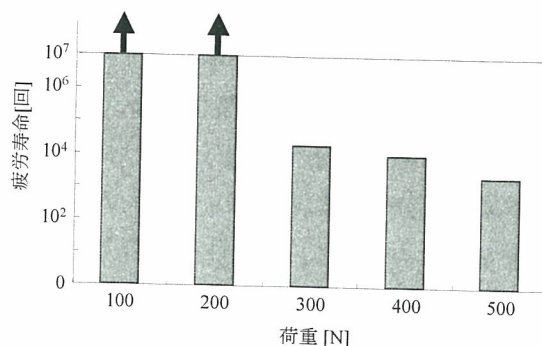


Fig.5 疲労寿命推定結果 (Model-B)

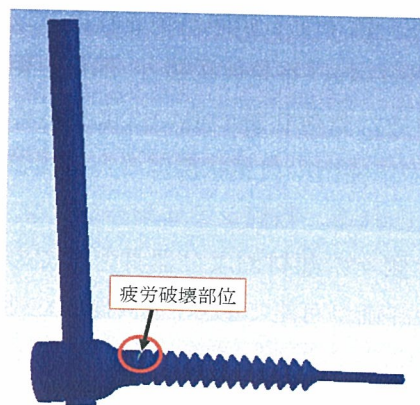


Fig.6 スクリューネジ - 結合アームの疲労強度推定分布

D. 考察

有限要素解析法を用いた数値シミュレーションによって、脊椎固定器具の疲労強度の推定を試みた。有限要素解析は、実験が不可能な場合、実験前の予備検討などの目的で様々な分野で利用されている。本研究で評価した脊椎固定器具をはじめとするインプラントの実験的評価法は ASTM や ISO によって定められているが、実際には使用する患者によって体内の荷重状態が変化するため、実験的に耐久性を評価するのは大変難しい。有限要素法による数値シミュレーションを用いれば、時間的・コスト的な面だけでなく、同じ条件下で様々な境界条件や器具の仕様・材料の変更にも即座に対応した解析が可能となる。

インプラントの力学的安定性を評価するためには、応力や歪などの相対的な比較よりも、

実験との一致性が確認されたモデルによる絶対値的な評価が重要となる。本研究では、実験的評価を再現した三次元有限要素モデルによって、圧縮荷重による変位量を比較した結果、実験結果の誤差範囲に収まり、モデルの妥当性が検証された。さらに、妥当性を検証したモデルによって、耐久性について評価した。脊椎固定器具のスクリューネジ部分の耐久性、結合アームを組み合わせた場合の耐久性についてそれぞれ評価した結果、部材の組み合わせによって、耐久性が低下する傾向が示された。これは、個々の部材における負荷状態と、部材を組み合わせた場合の負荷状態の違いによるものであり、実際の生体内の荷重状態はさらに複雑になると考えられる。数値シミュレーションでは、こうした個々の部材および器具としての力学的性能の評価が可能であり、より優れた性能へと改良するための設計指針を検討する有効な手段となる。

E. 結論

本研究の結果、脊椎固定器具をはじめとする整形外科インプラントの力学的耐久性評価の手法として、有限要素解析を基にした数値シミュレーション技術の有効性が示された。数値シミュレーションによって、実験的評価だけでは得られない情報が得られ、インプラントの性能向上のための重要な指針となる。

G. 研究発表

1. 論文発表

特に無し。

2. 学会発表

特に無し。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

12. 軟骨修復のヒト臨床使用類似動物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 大阪市立大学 整形外科 講師

研究要旨

ミニブタ（体重 30kg）の膝関節大腿骨膝蓋溝に直径 12mm 深さ 3mm の骨軟骨欠損を作成するモデルの、関節軟骨欠損ヒト臨床類似モデルとしての有用性を調査した。ヒトと同様の手術、MRI などの評価を行うことが可能であった。また移植後 12 ヶ月の経過で骨髄細胞移植群で最も良好な修復が得られた。

A. 研究目的

関節軟骨欠損修復の実験動物として、家兎が多く使用されてきた。安価であること、おとなしく扱いやすいこと、麻酔がかけやすいこと、5mm 程度の欠損を作成できることなど、有利な点が多いからである。しかしながら、自然修復能力が大きいこと、欠損が 5mm では小さすぎてヒトに行う検査のうちいくつかは施行できないなどの適さない点もある。より、ヒトに近いモデルの開発が望まれる。

ミニブタは膝関節の形状がヒトに類似していること、大きさがヒトに近いことなど利点があるが、その自然修復能力など明らかにされていないことが多い。今回、ミニブタに対して膝関節軟骨欠損を作成し、軟骨欠損修復法の有効性・安全性を評価できるかを明らかにする目的で実験を行った。

B. 研究方法

前年までの症例 6 頭にさらに症例を追加（生後約 12 ヶ月、体重約 30kg のオスのミニブタ 10 頭）、最長で 12 ヶ月まで観察した。

ミニブタからの骨髄血の採取、細胞増殖、多孔質担体への播種、移植手術は前回と同様である。その方法を簡単に以下に示す。

【ミニブタ骨髄間葉系細胞の採取】

移植の約 2 週間前に、ミニブタに全身麻酔をかけ、脛骨近位部から骨髄穿刺針で約 4ml の骨髄血をへパリン加で採取した。接着細胞を増殖させた。約 1 週間後、播きなおし増殖させ、移植の日に細胞を回収し移植に使用した。

【多孔質担体への細胞の播種】

まず多孔質体に生食をしみこませ、ろ紙に水をすすわけて脱水した後、細胞の入った培養液をしみこませた。これにより細胞が担体に接着することは確認済みである。

細胞濃度は 5×10^6 個/ml であった。

【ミニブタへの移植手術】

全身麻酔下、ミニブタの膝関節を傍膝蓋内側切開で展開し、大腿骨膝蓋骨溝に、直径 12mm、深さ 3mm の骨軟骨欠損を作成した。

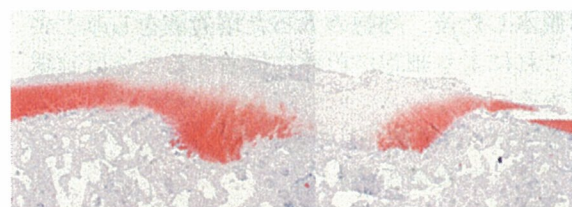
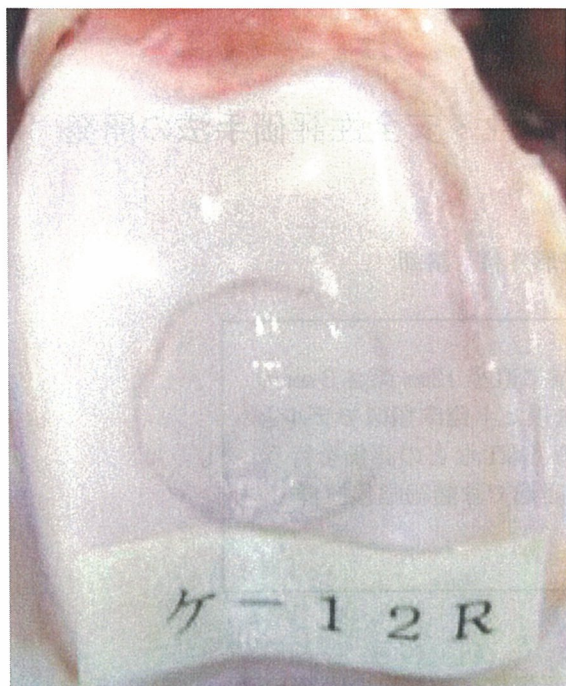
コントロール群は欠損部を放置、担体として SZ を作成し、それぞれ細胞の無い担体のみ、あるいは担体に自己骨髄細胞を入れたものを移植した。

移植後 6 ヶ月あるいは 12 ヶ月で大腿骨遠位部を採取し、Magnetic resonance imaging (MRI) を撮影後、ホルマリン固定し組織標本作製し、比較した。

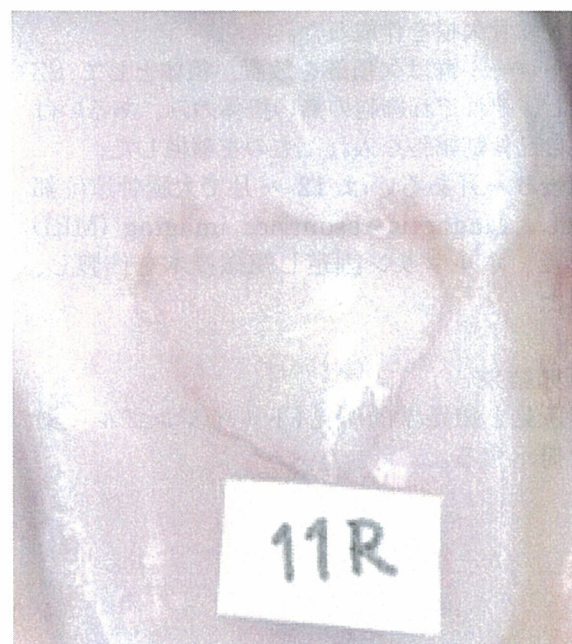
C. 研究結果

肉眼所見と組織学的所見（トルイジンブルー染色）を提示する。

【欠損放置群】
欠損作成後 6 ヶ月

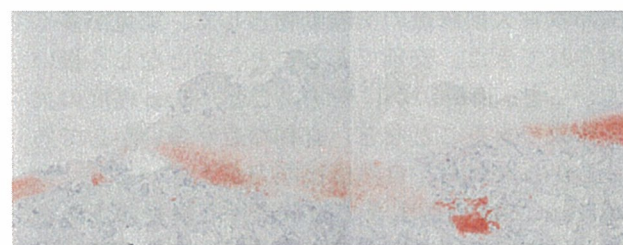


欠損作成後 12 ヶ月

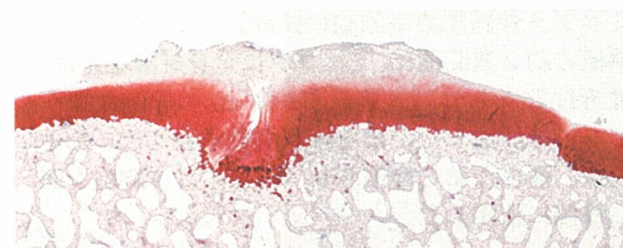


欠損放置群では、6 ヶ月で肉眼的には表面がやや膨潤しており、組織学的には表面は軟骨組織ではなく線維組織のままであった。12 ヶ月後には肉眼的には表面の不整が改善していた。12 ヶ月の組織標本はまだできていない。

【担体 SZ のみ】
欠損作成後 6 ヶ月

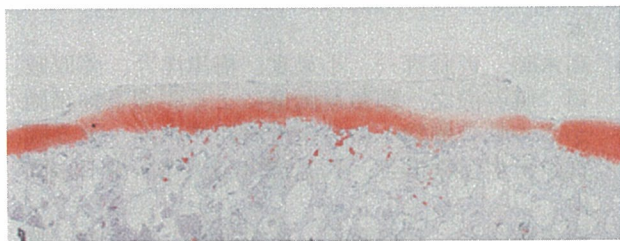


欠損作成後 12 ヶ月

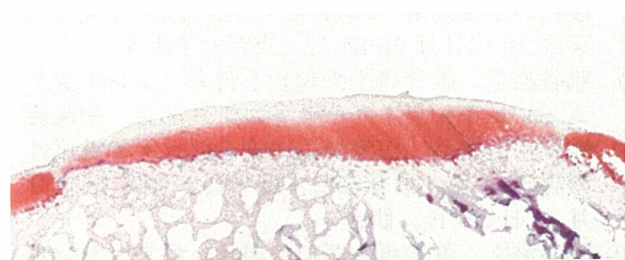


担体のみ充填群では6ヵ月後は肉眼的にも組織学的にも欠損放置群とほぼ同様であったが、12ヵ月後には組織学的には表面の線維組織はあるものの、かなり改善していた。

【担体+骨髄細胞】
欠損作成後6ヶ月



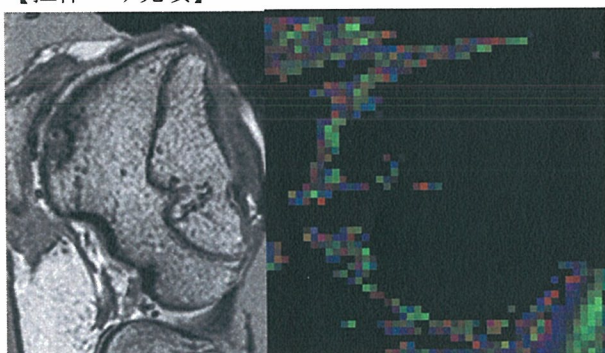
欠損作成後12ヶ月



担体+細胞移植群では、6ヶ月から組織学的には表面は線維組織であるが整であり、12ヵ月後には線維組織が減少し、深部から軟骨組織ができていた。

MRI 像

【担体のみ充填】

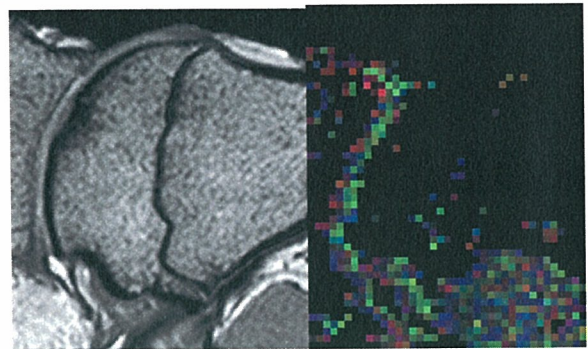


3DFLASH

Diffusion

3DFLASH では修復組織の表面が不整であり、diffusion では信号が一定せず、線維方向が一定していないことが伺えた。

【担体+細胞移植群】



3DFLASH

Diffusion

3DFLASH では修復組織は表面が滑らかである。Diffusion では修復組織は緑にそまっており、線維の走行が一定であることが伺えた。

D. 考察

ミニブタの膝関節はヒトのそれよりやや小さいものの、ヒトとほぼ同様の手術を施行することが可能であった。

今回、欠損放置、担体のみ充填、担体+細胞移植と3群を作成し、比較できた。まだすべてのサンプルを評価できていないが、細胞移植群が最も良好な修復をしめした。

組織学的評価のみならず、MRI でも評価した。ミニブタの標本の大きさは、MRI を施行するに十分であり、従来からある MRI での軟骨撮影条件である3DFLASH 法でも、修復組織の充填度、表面の不整度と評価することが可能であった。また新しいdiffusion という方法で評価したところ、細胞移植群ではコントロールに比較して良好な改善をうかがわせる変化が認められた。

ミニブタでは組織が大きいので、様々な力学的試験の施行が可能である。これらのデータと組織学的大体およびMRI 評価を比較し、その相関を明らかにすることが可能である。それにより、組織標本を採りにくいヒトでの修復を、MRI や力学的試験で類推できるようになると考えられる。

E. 結論

ミニブタ膝関節に骨軟骨欠損を作成し、欠損放置、担体移植、および担体+細胞移植群を作成して、肉眼的、組織学的大体およびMRI による評価を行った。

従来のMRI 撮影法でも修復組織の評価が可能であり、組織学的評価と比較可能であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura Y, Nakaya H, Saito N, Wakitani S. Co-ordinate expression of BMP-2, BMP receptors and Noggin in normal mouse spine. *J Clinical Neuroscience* 13(2): 250-256, 2006
- 2) Hosoya A, Nakamura H, Ninomiya T, Yoshiba K, Yoshiba N, Nakaya H, Wakitani S, Yamada H, Kasahara E, Ozawa H. Immunohistochemical localization of alpha-smooth muscle actin during rat molar tooth development. *J Histochem Cytochem* 54(12):1371-1378, 2006
- 3) Kuroda R, Ishida K, Matsumoto T, Mizuno K, Ohgushi H, Wakitani S, Kurosaka M. Autologous bone marrow stromal cell implantation for an athlete: a case report. *Osteoarthritis Cart* in press
- 4) Takagi M, Umetsu Y, Fujiwara M, Wakitani S. High inoculation cell density could accelerate the differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells to chondrocyte cells. *J Biosci Bioeng* in press
- 5) Wakitani S, Ohgushi H, Machida H, Nakaya H, Murakami N, Yamasaki H, Kato H, Kawaguchi A, Okabe T, Tensho K. Autologous culture expanded bone marrow stromal cell transplantation for cartilage repair. In: *Bone marrow transplantation. New Research* (Davidson DF, ed.), Nova Science Publishers, New York, pp97-108, 2006
- 6) 川口杏夢、脇谷滋之. 骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生. *医学のあゆみ* 216(6):455-457, 2006
- 7) 川口杏夢、脇谷滋之. 骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生 —現状と展望—. *MB Orthop* 19(6):68-73, 2006
- 8) 脇谷滋之. 関節軟骨の再生医療. *テイッシュエンジニアリング* 2006、田畑泰彦、岡野光夫編、東京、日本医学館、p120-125、2006.
- 9) 脇谷滋之、三岡智規、堀部秀二. 関節軟骨欠損に対する骨髄間葉系細胞移植術の中・長期成績. *整形・災害外科* 49:1087-1092, 2006
- 10) 脇谷滋之. 骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復. *関節軟骨の再生と修復. II. 臨床に向けた応用. 関節* 4月増刊 25:70-74, 2006
- 11) transplantation. *Cartilage Symposium. 29th Annual Scientific Meeting of Singapore Orthopaedic Association*, Nov 10-11, 2006, Singapore
- 12) Wakitani S. Articular cartilage repair with bone marrow mesenchymal cell transplantation. *大阪スポーツ医学シンポジウム*, Nov 21, 2006, Osaka
- 13) 山本貴士、鄭徳泳、中井隆介、Ron Sekel、丘進卿、堤定美. 人工股関節まわりの骨リモデリングのシミュレーション. *日本機学会第18回バイオエンジニアリング講演会*、平成18年1月13-14日、新潟
- 14) 村上成道、山崎宏、中村恒一、井坪俊郎、加藤博之、脇谷滋之、町田浩子、大串始. 離断性骨軟骨炎に対する自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復. 第18回日本肘関節学会、平成18年1月27日、名古屋
- 15) 加藤博之、脇谷滋之、村上成道、山崎宏、中村恒一、町田浩子、大串始. 上腕骨離断性骨軟骨炎に対する骨髄間葉系細胞移植の試み. 第44回信州上肢の外科研究會. 平成18年2月15日、松本
- 16) 高木睦、近藤真一、小泉覚、梅津洋介、藤原政司、脇谷滋之. 顕微鏡画像による間葉系幹細胞からの軟骨細胞への分化度診断の試み. 第5回日本再生医療学会、平成18年3月8-9日、岡山
- 17) 鍵田恵梨奈、藤原政司、脇谷滋之、高木睦. 軟骨細胞三次元培養におけるプロテオグリカン関連糖の添加効果. *日本農芸化学会2006年度大会*、平成18年3月25-28日、京都女子大学
- 18) 脇谷滋之. 軟骨再生の現状と将来 (シンポジウム S4 レギュラトリーサイエンス部会 細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性とその有用性の評価). 第126年会日本薬学会、平成18年3月28日-30日、仙台
- 19) 脇谷滋之. 軟骨再生医療の現状と将来 (シンポジウム 3 運動器移植・再生医療の現状と展望、全国アンケート調査を含めて). 第79回日本整形外科学会、平成18年5月18日-21日、横浜
- 20) 脇谷滋之. 関節軟骨再生の現状と問題点 (ミニシンポジウム). 第24回日本骨代謝学会、平成18年7月5日-7日、東京
- 21) 細谷明宏、中村浩彰、二宮禎、吉羽邦彦、脇谷滋之、山田博仁、笠原悦男、小澤英浩. α -平滑筋アクチンの歯周組織発生過程における局在と歯槽骨形成との関連. 第24回日本骨代謝学会、平成18年7月5日-7日、東京
- 22) 細谷明宏、中村浩彰、吉羽邦彦、岡部高弘、脇谷滋之、小澤英浩. ラット臼歯皮下移植実験モデルにおける歯槽骨再生に関する免疫組織化学的研究. 第9回日本組織工学会、平成18年9月7日-8日、京都
- 23) 韓東旭、Bae Young Yoon、松村和明、脇谷滋之、縄田昌司、玄丞侏. Cold preservation of human

osteocondral tissues in EGCC-added storage solution. 第9回日本組織工学会、平成18年9月7日-8日、京都

- 15) 梅津洋介、藤原政司、脇谷滋之、高木睦. 間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化誘導における播種細胞密度の影響. 日本生物工学会平成18年度大会、平成18年9月11日-13日、阪大豊中 campus
- 16) 鍵田恵梨奈、藤原政司、脇谷滋之、高木睦. 軟骨細胞三次元培養におけるグリコサミノグリカン関連糖の添加効果. 日本生物工学会平成18年度大会、平成18年9月11日-13日、阪大豊中 campus
- 17) 北林孝之、上野貢生、三澤弘明、細川陽一郎、増原宏、脇谷滋之、藤原政司、高木睦. フェムト秒レーザーを利用した単一接着細胞の遺伝子発現解析. 日本生物工学会平成18年度大会、平成18年9月11日-13日、阪大豊中 campus
- 18) 脇谷滋之. 軟骨 (パネルディスプレイ). 第25回日本運動器移植・再生医学研究会. 平成18年9月23日. 東京国際フォーラム
- 19) 脇谷滋之. 骨髄間葉系細胞移植における関節軟骨再生 (特別シンポジウム2 関節軟骨の再生) 第回日本リウマチ関節外科学会、平成18年11月11日、朱鷺メッセ

H. 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

III 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

書籍 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
土屋利江	再生医療製品のギャップ結合細胞間連絡機能評価の重要性について	岡野光夫編	再生医療技術の最前線	CMC出版		印刷中	
土屋利江	ティッシュエンジニアリングとガイドライン	岡野光夫、田畑泰彦編	ティッシュエンジニアリング 2007			印刷中	
土屋利江	再生医療の現状	土屋利江	再生医療品における幹細胞とバイオマテリアル=開発から臨床まで	培風館	東京	印刷中	
松永佳世子	接触皮膚炎(かぶれ)	岩田 誠、織田敏次、小坂樹徳、長坂 昭、溝口晶子	新・病気とからだの読本	暮らしの手帖社	東京	2006	189-204
Wakitani S, Ohgushi H, Machida H, Nakaya H, Murakami N, Yamasaki H, Kato H, Kawaguchi A, Okabe T, Tensho	Autologous culture expanded bone marrow stromal cell transplantation for cartilage repair. In. Bone marrow transplantation	Davidson DF	Bone marrow transplantation. New Research	Nova Science Publishers	New York	2006	97-108
脇谷滋之	関節軟骨の再生医療	田畑泰彦、岡野光夫	ティッシュエンジニアリング 2006	日本医学館	東京	2006	120-125

雑誌

発表者名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nasreen Banu, Toshie Tsuchiya	Markedly different effects of hyaluronic acid and chondroitin sulfate-A on the differentiation of human articular chondrocytes in micromass and 3-D honeycomb rotation culture.	J. Biomed. Mater. Res.	80	257-267	2007
土屋利江	細胞組織医療機器開発総論	薬学雑誌			印刷中
澤田留美、伊藤友美、土屋利江	細胞組織利用医療機器に用いられる幹細胞の品質及び安全性評価について	薬学雑誌			印刷中
土屋利江、俵木登美子	スペシャル対談日本の医療機器の研究開発と制度の動向	バイオテクノロジージャーナル	3-4	198-203	2007
D.Y. Jung, Y.B. Kang, T. Tsuchiya, S. Tsutsumi	A novel non-destructive method for measuring elastic moduli of cultivated cartilage tissues	Key Engineering	342-343	853-856	2007
Tutomu Nagira, Misao Nagahata-Ishiguro and Toshie Tsuchiya	Effects of sulfated hyaluronan on keratinocyte differentiation and Wnt and Notch gene expression.	Biomaterials	28	844-850	2007
山越葉子、中澤憲一、土屋利江	原子間力顕微鏡(AFM)による蛋白質のイメージング	日本臨床	2号	270-277	2007

Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Kazuo Isama and Toshie Tsuchiya	Synthesis of novel β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite biphasic calcium phosphate containing niobium ions and evaluation of osteogenic properties.	J. Artificial Organs.	10	22-28	2007
Saiffudin Ahmed, Toshie Tsuchiya	A mouse strain difference in tumorigenesis induced by biodegradable polymers	J. Biomed. Mater. Res.	79A	409-417	2006
Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya	Cytotoxicity of Various Calcium Phosphate Ceramics, Bioceramics	Key Material Eng	Vol.30	263-266	2006
Yuping 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	2006
Ahmed, S., Tsuchiya, T., Kariya, Y	Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: Enhancement of proliferation of human mesenchymal stem cells by the new polysaccharides	Animal Cell Technology	14	81-85	2006
Banu, N., Tsuchiya, T., Ahmed, S., Sawada, R.	Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: effects of a catalyst used in the synthesis of biodegradable polymer on the chondrogenesis of human articular cartilage	Animal Cell Technology	14	87-92	2006
Li, Y.P., Nagira, T., Tsuchiya, T.	Increase in the insulin secretion of HIT-T15 cells: Gap Junctional Intercellular Communications Enhanced by Hyaluronic Acid	Animal Cell Technology	14	263-269	2006
Sawada, R., Ito, T., Matsuda, Y., Tsuchiya, T.	Safety evaluation of tissue engineered medical devices using normal human mesenchymal stem cells	Animal Cell Technology	14	325-329	2006
Nakamura, N., Tsuchiya, T.	Effect of biodegradable polymer poly(L-LACTIC ACID) on the cellular function of human astrocytes	Animal Cell Technology	14	331-337	2006
盛英三、望月直樹、武田壮一、井上裕美、中村俊、土屋利江	ナノレベルイメージングによる分子構造と機能解析	日本臨床	64巻	358-364	2006
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			in press
Shintani, H	Importance of Considering Injured Microorganisms in Sterilization Validation	Biocontrol Science	11(3)	91-106	2006
新谷英晴	損傷菌ならびに貧栄養菌の特性およびこれらの菌の修復・培養条件について[5] 放射線滅菌に拠る損傷ならびにその耐性	防菌防黴	34(10)	645-652	2006
新谷英晴	損傷菌ならびに貧栄養菌の特性およびこれらの菌の修復・培養条件について[6]、化学薬剤に対する微生物の損傷と回復	防菌防黴	34(11)	731-740	2006
鶴田京子、松永佳世子	男女の金属接触皮膚炎	Visual Dermatology	5	704-708	2006
松永佳世子	歯科と皮膚科の連携には5つのCO	Visual Dermatology	5	1071	2006

押村 進、服部正巳、福井良昌、松永佳世子	歯科との連携で治す皮膚疾患 今求められている皮膚科医と歯科医との連携・ネットワーク	Visual Dermatology	5	1130-1137	2006
R. Sawada, T. Ito, and T. Tsuchiya	Changes in expression of genes related to cell proliferation in human mesenchymal stem cells during in vitro culture in comparison with cancer cells.	J. Artif. Organs.	9	179-184	2006
N. Bauu, T. Tsuchiya, and R. Sawada	Effects of a biodegradable polymer synthesized with inorganic tin on the chondrogenesis of human articular chondrocytes	J. Biomed. Mater. Res.	77A	84-89	2006
Nakamura Y, Nakaya H, Saito N, Wakitani S.	Co-ordinate expression of BMP-2, BMP receptors and Noggin in normal mouse spine.	J Clinical Neuroscience	13	250-256	2006
Hosoya A, Nakamura H, Ninomiya T, Yoshiba K, Yoshiba N, Nakaya H, Wakitani S, Yamada H, Kasahara E, Ozawa H.	Immunohistochemical localization of alpha-smooth muscle actin during rat molar tooth development.	J Histochem Cytochem	54	1371-1378	2006
Kuroda R, Ishida K, Matsumoto T, Mizuno K, Ohgushi H, Wakitani S, Kurosaka M.	Autologous bone marrow stromal cell implantation for an athlete: a case report.	Osteoarthritis Cart	In press		
Takagi M, Umetsu Y, Fujiwara M, Wakitani S.	High inoculation cell density could accelerate the differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells to chondrocyte cells.	J Biosci Bioeng	In press		
Yoshioki Ikarashi, Kazuhiro Toyoda, Equo Kobayashi, Hisashi Doi, Takayuki Yoneyama, Hitoshi Hamanaka, Toshie Tsuchiya	Improved Biocompatibility of Titanium-Zirconium(Ti-Zr) Alloy: Tissue Reaction and Sensitization to Ti-Zr Alloy Compared with Pure Ti and Rat Implantation Study	Materials Transaction	10	2260-2267	2005

IV 研究成果の刊行物・別刷