

200821060A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

変形性関節症の病態把握と治療効果判定を可能にする
定量的機能診断システムの開発

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 佐藤 正人

平成21年 4月

はじめに

本研究報告書は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金「長寿科学総合研究事業」において実施された「変形性関節症の病態把握と治療効果判定を可能にする定量的機能診断システムの開発」に関する研究成果報告を纏めたものである。本年は3年度計画の2年目であるが、研究期間内に一定の成果を上げることができた。特筆すべきは、分担研究者の石原美弥、研究協力者の番作勲らが中心で進めている超音波法による軟骨の粘弾性特性を計測するためのプローブの細径化の実現である。このプローブはブタでの動物実験により、関節鏡視下に流水中でも計測に影響を与えないほど感度も良くなり、毎年改善されてきており、直接論文として完結するような研究テーマではないかもしれないが、臨床応用する際に大いに役立つ知見や工夫を見出している。他の大きな成果のひとつは、軟骨の組織性状評価としての時間分解自家蛍光スペクトル計測において、各々のパラメータの意味するところが、分担研究者の沓名寿治らの努力によって少しずつではあるが判明してきたことである。時間と共に放出される実に膨大なデータを、各パラメータ毎に辛抱強く解析を継続することは、いくら解析ソフトがあるとはいえ、試行錯誤の連続であり、並大抵の努力では成し得ないものと感じている。彼の努力に敬意を払いたい。システム開発には人的、時間的、そして空間的にも適切な研究の場と各研究者のモチベーションのベクトルの一致が必要不可欠であることを、本報告書を纏めながらあらためて実感している。

本研究の目的は、高齢化社会で問題となる関節軟骨変性を伴う運動器疾患の正確な病態把握と治療計画を確立するために、光を用いて、関節軟骨本来の特性を定量的に評価可能な計測評価法を確立することである。そのために、私共が世界で初めて実証した超音波原理に基づく力学特性評価と、時間分解自家蛍光スペクトル分析による組織性状評価とを、同時に実施可能な低侵襲の計測システムの構築を目指している。本システム開発により、関節軟骨本来の定量的機能特性診断法が確立されれば、きめ細かな治療計画の遂行が可能

となり、高齢者のADL向上と健康寿命の延伸に寄与するものとする。

既に日本では約3000万人が罹患していると推測されている変形性膝関節症をはじめとした運動器疾患は、加齢と共に増加し、直接生命を脅かすものではないが、ADLやQOLを著しく低下させるため、疾患をもたらす身体的苦痛ばかりでなく、精神的、社会的な影響は計り知れないものがある。本研究成果が、将来その克服に僅かばかりでも貢献できることを切に願い、本研究を支えて頂いている分担研究者、研究協力者、並びに関係者の方々に深謝する次第である。

2009年4月

東海大学医学部外科学系整形外科学

准教授 佐藤 正人

目 次

I. 研究班の構成	1
-----------	---

II. 総括研究報告

変形性関節症の病態把握と治療効果判定を可能にする定量的機能診断システムの開発に関する研究 —平成20年度総括研究報告— 佐藤正人	3
---	---

III. 分担研究報告

1. 超音響原理に基づく力学特性計測法を用いた関節軟骨変性診断システムの開発に関する研究 —システム全体の構築について— 石原美弥、番作勲、石原雅之、菊地眞	13
2. 超音響原理に基づく力学特性計測法を用いた関節軟骨変性診断システムの開発に関する研究 —プローブの開発について1— 番作勲、石原美弥、石原雅之、菊地眞	17
3. 超音響原理に基づく力学特性計測法を用いた関節軟骨変性診断システムの開発に関する研究 —光ファイバーと受信側システムの最適化— 石原美弥、番作勲、石原雅之、菊地眞	51
4. ナノ秒パルスレーザー励起自家蛍光時間分解スペクトル分析による scaffold free 組織工学的軟骨の非侵襲的組織性状評価 杏名寿治、三谷玄弥、持田譲治	57

5. Measurement of the diffusion in articular cartilage using a fluorescence correlation spectroscopy (FCS)	
李 禎翼、丑田公規 67
IV. 研究成果の刊行（平成 20 年度） に関する一覧表 81
V. 研究成果の刊行物・別刷 83

I. 研究班の構成

研究班の構成

	研究者名	所属研究機関・役職	専門	分担研究項目
主任研究者	佐藤 正人	東海大学医学部外科学系 整形外科学・准教授	整形外科学 再生医学	研究統括・研究計画立案
分担研究者	石原 美弥	防衛医科大学校医用工 学・准教授	医用工学・ 光計測	光学技術開発・力学特性解 析・性状分析
	三谷 玄弥	東海大学医学部外科学系 整形外科学・講師	整形外科学	臨床診断・力学特性解析
	杓名 寿治	東海大学医学部外科学系 整形外科学・助教	整形外科学	臨床診断・性状分析
	李 禎翼	長寿科学振興財団・非常勤 職員(リサーチレジデント) 東海大学医学部外科学系 整形外科学・研究生	獣医学 再生医学	動物実験・蛍光相関分光分析
	石原 雅之	防衛医学研究センター医 療工学研究部門・教授	医療工学 糖鎖工学	糖鎖分析アドバイザー・性状 分析評価
	菊地 眞	防衛医科大学校医用工 学・教授・副校長	医用工学	光学技術アドバイザー・力学 特性解析評価
	持田 讓治	東海大学医学部外科学系 整形外科学・教授・副学部 長	整形外科学 再生医学	臨床研究アドバイザー
研究協力者	丑田 公規	理化学研究所環境ソフト マテリアル研究ユニッ ト・ユニット長	バイオマテ リアル工学	蛍光相関分光分析アドバイ ザー
	番作 勲	防衛医科大学校医用工 学・研究員	医用工学 電子工学	力学特性解析・性状分析

研究班の構成

経理事務局	須藤 武	東海大学伊勢原研究推進 部伊勢原研究業務課・課 長		経理事務
-------	------	---------------------------------	--	------

II. 総括研究報告書

変形性関節症の病態把握と治療効果判定を可能にする

定量的機能診断システムの開発に関する研究

— 平成20年度総括研究報告 —

主任研究者 佐藤正人 東海大学医学部外科学系整形外科学・准教授

研究要旨：高齢者のADL並びにQOLを著しく阻害する要因のひとつが変形性関節症等の運動器疾患である。疾患の病態解明に関しての遺伝子解析、疫学調査、分子生物学的なアプローチの取り組みにより、近年、より詳細にその疾患像は明確となってきた。しかしながら、病態の本質（あるいは終末像かもしれないが）である関節軟骨の変性を定量的に機能診断する技術はない。我々が世界で初めて実証した光音響原理に基づく力学特性評価と、時間分解自家蛍光スペクトル分析による組織性状評価とを合わせ、定量的機能的臨床診断が確立されれば、変形性関節症の患者に対してきめ細かな治療計画の立案と遂行が可能となり、高齢者の健康寿命延伸に寄与するものと考えられる。

【分担研究者】

三谷玄弥：東海大学医学部外科学系
整形外科学・講師

沓名寿治：同・助教

持田謙治：同・教授・副学部長

石原美弥：防衛医科大学校医用工学・
准教授

菊地 眞：同・教授・副校長

石原雅之：防衛医学研究センター
医療工学研究部門・教授

李 禎翼：長寿科学振興財団・
リサーチレジデント
東海大学医学部・客員研究員

【研究協力者】

丑田公規：理化学研究所環境ソフトマテリアル研究ユニット・ユニット長

番作 勲：防衛医科大学校医用工学・研究員

A. 研究背景と目的

高齢化社会の日本において既に約 3000 万人が罹患していると考えられている変形性関節症は、生命を直接脅かすものではないが、日常生活動作に支障をきたし、QOLの低下を招き、それによる人的社会的損失は計り知れない。変形性関節症の疾患本態は軟骨変性に伴う機能破綻であるが、現状では関節軟骨本来の機能に基づく客観的評価方法が普及していないため、病態そのものの把握は主としてレントゲン写真での関節裂隙の狭小化程度で評価しているのが、日常臨床では一般的である。各種の臨床評価方法で患者の抱える痛みをはじめとしたコンディションを評価することはもちろんであるが、普遍的かつ客観的評価法としての軟骨評価法が臨床の現場では待望されている。軟骨本来の機能とは、力学特性（粘

弾性特性）と特異な細胞外マトリックス性状、そして、優れた潤滑性である。これらの正確かつ詳細な定量的な機能診断が達成されない限り、正確な病態把握は困難である。しかし、現状では単純レントゲン写真での関節裂隙の狭小化程度、関節鏡視下での表面形状やプロービング、あるいは生検による組織学的な評価法が施行されている（表1）。

表1. 変形性関節症の軟骨評価法

変形性関節症の評価法

臨床での評価法	軟骨本来の機能評価法
1. 関節裂隙狭小化 (レントゲン)	1. 力学特性評価 → 超音波法(関節鏡)
2. 軟骨表面形状 (関節鏡)	2. 細胞外マトリックス性状評価 → 時間分解自家蛍光スペクトル解析(関節鏡)
3. プロービング (関節鏡)	3. 潤滑性 → in vivoでは計測困難
4. 組織像 (生検)	

本事業により低侵襲で関節軟骨本来の機能である力学特性と組織性状を正確に計測し、定量的に評価することができれば、変形性関節症をはじめとする軟骨変性を伴う運動器疾患の正確な病態把握と治療計画並びにその遂行が可能となるばかりか、新薬等の治験の際の客観的評価法としても有用であると考ええる。

本研究で用いる計測技術は、日本発世界初のもので、光音響原理に基づく粘弾性計測法の原理を提案し、検証実験でその有用性を確認したものである。光音響信号を効率的に励起できる波長330nmのパルスレーザーを使用することで、薬剤等の修飾なく測定可能な自家蛍光波長と時間を関数とした分析も

可能となり、力学特性と組織性状とを同時に定量的に計測する可能な技術を開発した。本計測技術は当初、組織工学的に作製した再生軟骨の移植前の *in vitro* 評価法として確立し、現在その評価技術の標準化を目指し、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構・健康安心プログラム/再生医療評価研究開発事業「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」委託研究助成を受け研究を継続中（平成18～21年度）である。しかし、実際の臨床で、関節軟骨の診断において使用しなければならないのは、関節鏡視下環境であることが多い。

本事業においては、本評価技術を関節鏡視下で実施可能なレベルまでスケールダウンする。つまり、励起用レーザー光の導光系と光音響信号と自家蛍光の検出センサーを一体化し、関節内計測用の曲げプローブを開発し、さらに、測定プロトコルの最適化によりハイスループットな計測を目指す。これらが実現できれば、臨床へのアプリケーションは大いに拡大される。すなわち、再生医療の評価技術として用いるばかりでなく、高齢者の多くに認められる軟骨変性の診断を関節軟骨本来の組織性状と力学特性に基づく、低侵襲で定量的評価が可能な新規の機能診断法として、疾患病態解明と治療効果判定に威力を発揮するものと考ええる。そして、将来的に本研究により開発された関節軟骨の評価技術により診断された臨床データの蓄積により、詳細な病態把握と予後診断が可能となり、個々の患者の病態に応じた、きめ細かな治療計画が可能となり、ADLの向上並びに、ひいては健康寿命の延伸に寄与するものと考ええる。

B. 研究方法と計画

光やレーザー光を計測対象である生体へ照射すると、散乱、反射、並びに吸収に伴う温度上昇、さらには蛍光や音響波発生等が主な作用として上げられる（図1）。

レーザー光と生体の相互作用



多様な相互作用=情報量の多い、多角的評価の可能性

相互作用は予測・制御可能

図1. レーザー光と生体の相互作用

最近注目されている光を利用した経ファイバー的、非侵襲的、選択的な診断補助装置は、このようなレーザー光と生体との相互作用の特長を生かした技術に立脚している（表2）。本研究で使用している軟骨の粘弾性計測のための光音響法は応力波発生という現象を利用した Photoacoustic な作用を利用したものであり、一方、軟骨の性状評価のための自家蛍光スペクトル解析は蛍光発生という現象を利用した Photochemical な作用を利用したものである。同一のレーザーが生体との間で異なる相互作用を生じるため、それを各々利用した計測評価技術である。これらの相互作用を利用することで、形態情報だけでなく、生理的、生化学的な多情報をも同時取得することが可能であることから、超音波のような単一情報の解析よりも、診断装置としての将来性が大いに見込まれている。

表2. レーザー光を利用した特長

レーザー光を利用した特長

1. 至適な照射条件により安全で正確な診断が可能
2. 力学特性と性状評価の同時計測の可能性
3. 小型化、可搬化かつ経ファイバー化により臨床応用へのハードルが低い
4. 他部位、他科領域への応用の可能性

我々は、関節軟骨の本来の機能特性である力学特性と組織性状をナノ秒パルスレーザー照射により非侵襲的に得られる光音響信号と蛍光情報から評価する技術を開発し、関節鏡視下に適用可能とし、変形性関節症など軟骨変性を伴う慢性関節炎等の正確な病態把握と各種治療による効果判定の定量評価を可能とするシステムを開発する（図2）。

光音響原理に基づく力学特性計測法と時間分解自家蛍光スペクトル分析による性状評価法の同時計測

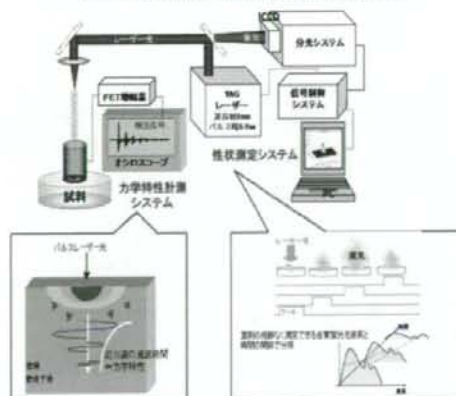


図2. 光音響原理に基づく力学特性計測法と時間分解自家蛍光スペクトル分析による性状評価法の同時計測（概念図）

光音響法と時間分解スペクトル分析法に必要不可欠な各要素技術を臨床使用可能なレベルに押し上げること、及びその結果得られた測定システムの診断法としての有用性を確認することが必要である。平成20年度は3年計画の2年目であり、昨年度の実績を踏まえて、システム要素技術開発、特にプローブの開発及び試作を中心とした（図3）。

具体的な研究計画としては、現在分担研究者、研究協力者を下記の3グループに分け、研究を鋭意継続中であるが、必要に応じて各グループ間でも討議を行い、人的交流をグループ間で行いながら、効率的な研究が実施できるような体制を整えている。分担研究報告は下記グループ毎に報告する。

1. ナノ秒パルスレーザー励起自家蛍光時間分解スペクトル分析による scaffold free 組織工学的軟骨の非侵襲的組織性状評価に関する研究グループ

分担研究者 香名寿治

分担研究者 三谷玄弥

分担研究者 持田讓治

2. 光音響原理に基づく力学特性計測法を用いた関節軟骨変性診断システムの開発に関する研究グループ

分担研究者 石原美弥

分担研究者 石原雅之

分担研究者 菊地 眞

研究協力者 番作 勲

3. 蛍光相関分光法による関節軟骨中の拡散現象に関する研究グループ

分担研究者 李 禎翼

研究協力者 丑田公規

【倫理面への配慮】

動物実験においては、東海大学動物実験委員会並びに防衛医科大学校動物実験施設主催の動物実験講習会に本事業の動物実験担当研究員は全員受講し、動物実験に関する理念：3Rの原則を理解し、「動物の愛護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼育及び保育並びに苦痛の軽減に関する基準」、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」並びに「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」を遵守し、動物愛護の精神に基づいた十分な配慮がなされている。東海大学では、臨床研究審査委員会並びに医の倫理委員会を設けており、厳格な審査の上に臨床研究を行っている。厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者に対してのインフォームドコンセント、患者の権利、守秘義務、プライバシーの保護に十分に留意している。本研究内容に関しては平成17年から臨床研究審査委員会の承認の下、東海大学においてヒトサンプルを用いた臨床研究を実施している。また、

C. 研究結果

【光音響法による力学特性評価法】

我々は、局所で発生した応力波が組織内を伝播する過程で組織固有の粘弾性により減衰する現象に着目し、光音響法で力学特性を計測できる基本原理を提案した。スプリングとダッシュポットから構成される線形粘弾性体に作用した応力の緩和時間が粘

弾性パラメータに関係することを、ナノ秒パルスレーザー光を照射して発生させた応力波の減衰時間に適用させた計測法である。時間 t における応力波の強度の時間変化 I_t は次式で表される。

$$I_t = I_0 \times R \times \exp(-t/\tau)$$

I_0 は $t=0$ の時の応力波の強度、 R は反射率の積（試料の両端の界面での内部反射率の積）、 t_0 はレーザー照射後の時間で、 τ は応力波の減衰時間であり、粘性と弾性の比に相当する。

研究開発当初はレーザー光の至適な波長が不明であったため、OPO（光パラメトリック発振器）を用いて、コラーゲンやタンパクを光の吸収体として、発振波長を 250-355nm で設定し、この範囲のどの波長においても光音響信号の計測は可能であった。この波長範囲内では短い波長の方が生体の吸収は大きくなるため、発生する光音響波のピーク値を高めることと光音響波発生深度を浅く設定できる。しかしながら、実用性を考慮すると、小型、可搬、安価な励起光源が望まれるため、Q スイッチ Nd:YAG レーザーの第 3 高調波（波長：355nm、パルス幅：5-6ns）を使用したシステムとした。出力光は石英光ファイバー（コア径：400nm）で導光し、光音響波の検出には、圧電性高分子フィルムのポリフッ化ポリビニリデン共重合体 (P(VdF/TrFE)) を用いたプローブを開発した。これも当初は、レーザー照射側と計測側が対向する、すなわち透過型の *in vitro* での評価しかできないものであったが、幾多の試行錯誤の結果、光ファイバーをプローブの中央に配置して、センサーをその周囲にリング状に配置することで、一体化し

た反射型プローブを開発し、*in vivo* すなわち関節鏡視下でも計測可能となった（図 3）。

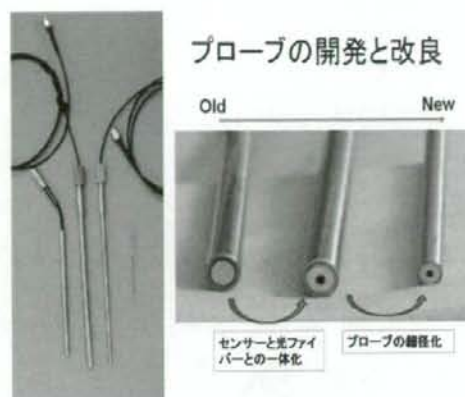


図 3. プローブの開発と改良

プローブは細径化されたが、感度低下は抑えられ、より実用化に近い形状に近づいた。開発したプローブの特徴に関しては、分担研究者石原美弥が担当した後述の分担研究報告書を参照頂きたい。

【時間分解自家蛍光スペクトル解析による性状評価法】

時間分解自家蛍光計測においても、光音響法と同様に、励起光は光ファイバーで導光した Q スイッチ Nd:YAG レーザー第 3 高調波を用い、イメージインテンシティファイア付 CCD センサーを光検出器として、ナノ秒オーダーのゲートで測定可能な分光システムを 4 チャンネルのデジタルパルスジェネレーターで制御しながら施行した。計測パラメータは、蛍光ピーク強度、半値幅、ピーク波長、蛍光体積、蛍光寿命を算出した。対象サンプルとしては、日本白色家兔の関節軟骨、椎間板線維輪外層、市販の I 型並びに II 型コラーゲン（粉末）を各々用

いた。その結果、関節軟骨は、II型コラーゲンに近似したスペクトルを呈し、ピーク波長並びに半値幅も近似した。一方、線維輪外層はI型コラーゲンに近似したスペクトルを呈し、同様にピーク波長並びに半値幅も近似した（図4）。

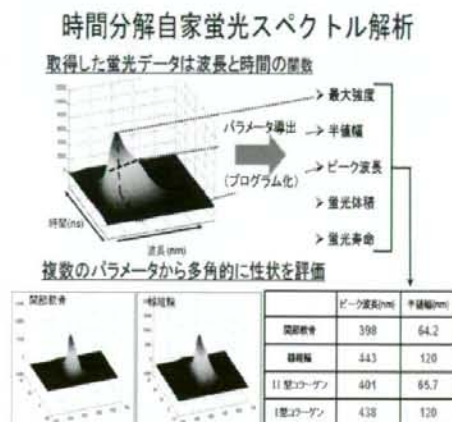


図4. 時間分解自家蛍光スペクトル解析

これは、生体内の自家蛍光物質であるコラーゲンの組成までも、非接触で計測可能であることを示したものであり、特に軟骨の変性度の診断に関してはI型、II型コラーゲンの含有比は重要と考えられており、意義深い。

D. 考察

現在臨床の現場で gold standard として行われている変形性関節症の治療は、保存療法と手術療法に大別される。手術療法は人工関節あるいは骨切り術によるアライメント矯正であるが、いずれも末期の患者に適用されることが多い。それまでの間、患者は進行を止めることができない保存療法

を漫然と享受するしかなく、医者も手術までの待機期間としてこの間の保存療法と認識している場合が多い。保存療法または手術療法によって早期に本疾患を完治させるような治療法はまだない。疾患の病態解明に関しての遺伝子解析、疫学調査、分子生物学的なアプローチの取り組みにより、近年、より詳細にその疾患像は明確となってきた。しかしながら、病態の本質（あるいは終末像かもしれない）である関節軟骨の変性を定量的に機能診断する技術はないために、疾患の病態把握が不十分だからではないだろうか。我々整形外科医は、本疾患の解明に全力を尽くさなければならない。

「健康日本21」は新世紀の道標となる健康施策であり、国民の健康づくり対策が推進されている。また、国民の3分の2は運動習慣がないという状況を鑑みて「健康づくりのための運動指針2006」が生活習慣病予防のために策定された。しかしながら、生活習慣病を抱えている多くの高齢者は実は変形性関節症に罹患しており、身体能力的にはできるかもしれない運動が、関節の痛みと可動域制限のために実施できない場合も多い。特に糖尿病、高脂血症、肥満の患者では、運動療法は必須であるにもかかわらず、変形性関節症のために思うように実施できず、さらなる疾患の増悪を招き、深刻である。変形性関節症では保存療法の予後や手術後の治療効果判定が患者の自覚症状に基づく場合が多く、正確な病態把握がなされていないばかりか、人工関節置換術等の手術的治療は末期の患者になされるため、初期から中期の患者は漫然と保存的に加療されている現状がある。

我々は、本事業を通して、非侵襲的な強

度のパルスレーザーを用いて、関節鏡視下に関節軟骨の力学特性と性状評価を同時に施行可能であることを示す。そして、現在その装置化に向けて、試行錯誤を繰り返している。装置化が実現し、関節鏡視下で関節軟骨本来の機能である力学特性と組織性状を正確に計測し、誰もが定量的に機能評価することが可能となれば、変形性関節症の正確な病態把握ときめ細かな治療計画及びその遂行が可能となる。さらに、各種の薬剤等の治療効果に関しても、従来の関節周囲の痛みや炎症症状といった臨床症状評価に加え、定量的に力学特性と組織性状とを同時に計測し評価する本技術は、新薬等の治験の際の関節軟骨の客観的評価法としても有用と考えられる。

本診断システムは、計測そのもので用いるレーザー照射は非侵襲的なものではあるが、関節鏡視下での評価法であり、全くの非侵襲評価とはいえない。しかし、関節鏡視下での観察や治療の際に、定量的なデータが今後集積されれば、軟骨変性の重症度による各種保存療法の効果も予測可能となり、個々の患者に合わせた、よりきめ細かな治療計画の作成とその遂行が可能となる。上記のような理由から、本技術開発並びに装置化は患者のADLとQOLの向上ひいては国民の健康寿命の延伸に寄与するものと確信している。

E. 結論

1. 非侵襲的なナノ秒パルスレーザー誘起の光音響法で軟骨の力学特性を、時間分解自家蛍光スペクトルで性状分析を評価可能であった。
2. 光と生体との相互作用を利用した本計測システムは、種々のパラメータに基づき、

多角的かつ定量的に軟骨本来の機能評価が可能であり、関節鏡視下診断に適した評価法である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 佐藤正人, 石原美弥, 杓名寿治, 三谷玄弥, 菊地眞, 持田譲治 変形性関節症の病態把握と治療効果判定を可能にする定量的機能診断システムの開発—ナノ秒パルスレーザーを用いた力学特性と組織性状の同時計測を目指して別冊整形外科 53, 76-82, 2008
2. Ishihara M, Sato M, Kutsuna T, Mochida J, Kikuchi M. Modification of measurement methods for evaluation of tissue-engineered cartilage function and biochemical properties using nanosecond pulsed laser. Proceeding of SPIE 6858, 685804-1-685804-5, 2008
3. 石原美弥, 佐藤正人, 三谷玄弥, 長井敏洋, 杓名寿治, 持田譲治, 菊地眞, ナノ秒パルスレーザーによる細胞外マトリックスの構築モニター, 電気学会論文誌, 127-C(12), 2166-2170, 2007
4. 石原美弥, 佐藤正人, 持田譲治, 菊地眞, 大串始(監訳). レーザーを用いた培養軟骨評価, 再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性, 123-137, シーエムシー, 2007
5. Ishihara M, Sato M, Ishihara M, Mochida J, Kikuchi M. Multifunctional evaluation of tissue engineered

cartilage using nano-pulsed light for validation of regenerative. IFMBE Proceedings WC 2007 14, 3187-3189, 2007

6. Ishihara M, Sato M, Kaneshiro N, Mitani G, Nagai T, Kutsuna T, Ishihara M, Mochida J, Kikuchi M. Usefulness and limitation of measurement methods for evaluation of tissue-engineered cartilage function and characterization using nanosecond pulsed laser. Proceedings of SPIE 6439, 643909-1-643909-4, 2007

7. 石原美弥, 菊地眞: 光による再生医療に用いる組織・細胞の評価, MICROOPTICS NEWS, 26(3) p.31-36 (2008)

8. 石原美弥, 佐藤正人, 持田譲治, 菊地眞: 光による軟骨再生医療の評価, 日本整形外科学会雑誌, 82(8) p.S952-S952 (2008)

9. 石原美弥, 菊地眞: 再生医療を光で評価する, 第4回集積光デバイス技術時限専門委員会誌, IPD08(25) p.44-49 (2008)

10. Sato M, Ishihara M, Furukawa SK, Kaneshiro N, Nagai T, Mitani G, Kutsuna T, Ohta N, Kokubo M, Kikuchi T, Sakai H, Ushida T, Kikuchi M, Mochida J. Recent technological advancements related to articular cartilage regeneration. Medical and Biological Engineering and Computing, 46(8), 735-743, 2008

2. 学会発表

1. Ishihara M, Sato M, Kutsuna T,

Mochida J, Kikuchi M. Modification of measurement methods for evaluation of tissue-engineered cartilage function and biochemical properties using nanosecond pulsed laser. SPIE Photonics West, BIOS2008: Abstract Summaries(CD-ROM) 6853-A2, 172-172, 2008

2. Ishihara M, Sato M, Mochida J, Kikuchi M, Noninvasive functional evaluation of tissue engineered cartilage using nano-pulsed light. 2007 BMES Annual Fall Meeting, Abstract Summaries(CD-ROM), 2007

3. Ishihara M, Sato M, Kaneshiro N, Mitani G, Nagai T, Kutsuna T, Mochida J, Kikuchi M. Development of fluorescent measurement system for evaluation of articular cartilage characteristic using nano-pulsed light; simultaneous evaluation with viscoelasticity. 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Abstract Summaries(CD-ROM), 2007

4. 石原美弥, 佐藤正人, 持田譲治, 菊地眞, 軟骨再生医療評価のための光計測技術開発, 第7回日本再生医療学会総会日本再生医療学会雑誌 7suppl, 101-101, 2008

5. 石原美弥, 光を用いた再生軟骨組織の評価, 第34回日本臨床バイオメカニクス学会, 204-204, 2007

6. 石原美弥, 佐藤正人, 三谷玄弥, 杵名寿治, 持田譲治, 菊地眞, レーザー誘起光音響法による変形性関節症診断システムの開発 第22回日本整形外科学会基礎学術集会, 日

- 本整形外科学会雑誌 81(8), S1077, 2007
7. 石原美弥, 佐藤正人, 持田譲治, 菊地眞, 光技術を用いた軟骨再生医療評価, 第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会, 日本整形外科学会雑誌 81(8), S941, 2007
8. 杵名寿治, 佐藤正人, 石原美弥, 古川克子, 長井敏洋, 持田譲治, 自家蛍光時間分解スペクトルによる巡回培養法を用いて作製した組織工学的軟骨の非侵襲的性状評価, 第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会, 日本整形外科学会雑誌 81(8), S1061, 2007
9. 石原美弥 軟骨再生医療バリデーションのためのナノ秒パルスレーザー光を用いた非侵襲的多機能計測法の開発, 第 28 回日本レーザー医学会総会, 日本レーザー医学学会誌 28(3), 293-293, 2007
10. 杵名寿治, 佐藤正人, 石原美弥, 古川克子, 牛田多加志, 菊地眞, 持田譲治 自家蛍光時間分解スペクトルによる巡回培養法を用いて作製した組織工学的軟骨の非侵襲的性状評価, 第 3 4 回日本臨床バイオメカニクス学会 2007 年 1 2 月 7 日
11. 李 禎翼, 小池 亮一, 森戸 崇暁, 佐藤正人, 丑田 公規 蛍光相関分光法による関節軟骨中の拡散現象の研究 理研シンポジウム「蛍光相関分光で見る生体系の情報伝達」
12. 石原美弥: 光技術による再生医療の細胞・組織の評価, 第 9 回 医療・バイオデバイス応用レーザー専門委員会, 2008.9.26
13. 石原美弥, 佐藤正人, 持田譲治, 菊地眞: 再生医学における光技術, 第 47 回日本生体医工学会大会, 2008.05.08-10
14. 石原美弥, 佐藤正人, 持田譲治, 菊地眞: 軟骨再生医療評価のための光計測技術開発, 第 7 回日本再生医療学会総会, 2008.03.13-14
15. 石原美弥, 菊地眞: 再生医療を光で評価する, 第 4 回集積光デバイス技術研究会, 2008.07.30
16. 石原美弥, 佐藤正人, 持田譲治, 菊地眞: 光による再生医療の評価, 第 23 回日整会基礎学術集会, 2008.10.23-24
17. 石原美弥, 菊地眞: 再生医療に用いられる組織・細胞のレーザーによる評価, レーザ学会学術講演会第 29 回年次大会, 2009.01.10-12
18. 李 禎翼, 丑田 公規 佐藤 正人, 小池 亮一, 森戸 崇暁, 持田 譲治: 蛍光相関分光法による関節軟骨中の拡散現象の評価, 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2008. 10.23
19. 佐藤正人: 変形性関節症の病態把握と治療効果判定を可能にする定量的機能診断システムの開発 2007 年度東海大学医学部研究助成金（重点研究）報告会, 伊勢原 2008.4
20. 佐藤正人, 石原美弥: 再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発—軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 BioJapan2008, 横浜 2008.10
21. 佐藤正人, 石原美弥, 三谷玄弥, 杵名寿治, 菊地眞, 持田譲治: 光による関節軟骨の機能評価と ASTM(米国材料試験協会)標準化, 第 8 回日本再生医療学会総会, 東京 2009.3
22. 杵名寿治 佐藤正人 石原美弥 古川克子 長井敏洋 牛田 多加志 菊地 眞 持田譲治; 自家蛍光時間分解スペクトルによる巡回培養法を用いて作製した組織工学的軟骨の非侵襲的性状評価 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 年 10 月 23 日
23. 杵名寿治 佐藤正人 石原美弥 古川克

子 長井敏洋 牛田 多加志 菊地 眞 持田
譲治；自家蛍光時間分解スペクトルによる
旋回培養法を用いて作製した組織工学的軟
骨の非侵襲的性状評価 第 8 回日本再生医
療学会総会 2009 年 3 月 6 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 分担研究報告