

(細胞成分)9 検体、骨髄(液体成分)9 検体、末梢血(細胞成分) 10 検体、末梢血(液体成分)10 検体、骨組織 7 検体、ハンギングドロップ法により滑膜から得た細胞を培養した滑膜幹細胞集合体(培養 14 日目) 10 検体の合計 58 検体に対して、17 種類のウイルスの検査を実施したところ、滑膜組織 1 検体、骨髄(液体成分)1 検体、血液(細胞成分)1 検体の合計 3 検体から EB ウイルス(EBV) が、骨髄(液体成分)1 検体から水痘帯状疱疹ウイルス(VZV) が、滑膜組織 2 検体、骨髄(細胞成分)1 検体、骨髄(液体成分)1 検体、骨組織 3 検体の計 7 検体からパルボ B19 ウイルス(PVB19)が検出された。しかし、培養 14 日目の滑膜幹細胞集合体からはウイルスは検出されなかった(表 1)。

検体(内訳)	陽性検体数/検体数	内訳
滑膜組織	3/10	EBV (1)・parvoB19 (2)
骨髄(細胞成分)	2/9	parvoB19 (1)
骨髄(液体成分)	3/9	EBV (1)・VZV (1)・parvoB19 (1)
血液(細胞成分)	1/10	EBV (1)
血液(液体成分)	0/10	
骨組織	3/7	parvoB19 (3)
滑膜幹細胞集合体	0/10	
合計	12/58	

表 1：各種検体に対するウイルス(17 種類)検査の結果

上記の合計 58 検体に対し、マイコプラズマ検査を実施した。その結果、各組織、培養 14 日目の滑膜幹細胞集合体いずれからもマイコプラズマは全く検出されなかった(表 2)。

検体名(内訳)	陽性検体数/検体数
滑膜組織	0/10
骨髄(細胞成分)	0/9
骨髄(液体成分)	0/9
血液(細胞成分)	0/10
血液(液体成分)	0/10
骨組織	0/7
滑膜幹細胞集合体	0/10
合計	0/65

表 2：各種検体に対するマイコプラズマ検査の結果

4. ウイルス・マイコプラズマ検査系の自動化に関する取組

・核酸抽出、分注、増幅操作を自動で行う QIA symphony に我々が開発した固相化試薬を設置し、ウイルス・マイコプラズマ検査を自動化するための検討を実施した。まずは、QIA symphony DNA kit を使用した末梢血からの DNA 抽出実験を行ったところ、末梢血から DNA が良好に抽出できることを確認した。今後、末梢血に加え組織・培養細胞からの DNA、RNA 抽出実験と抽出された核酸を用いたウイルス・マイコプラズマ検査を実施する予定である。

・、QIA symphony を使用したウイルス・マイコプラズマの自動検査の構築を目指し、現在、我々が作成した固相化試薬の使用を前提とした分注プログラムをキアゲン社と共同で作製する作業を実施中である。

D. 考察

1. 検査系の感度と特異性

ウイルス検査の検査項目(17 種類)は 5 copies/reaction の検出感度を持つ。昨年度の

研究に使用した検査系の感度は 50 copies /reaction であったが、プライマー配列の改良により感度が上昇していることが確認された。このようにプライマー配列を変更しても交差反応性に変化を与えないことも実証された。今後は、今回使用したプライマー・プローブ配列に固定し、様々なバリデーションデータを取得し、他の再生医療研究施設に技術・データの供与を行っていく予定である。

2. 関節組織・末梢血・滑膜幹細胞集合体のウイルス・マイコプラズマ検査

提供者より採取した、滑膜組織、骨髓(細胞成分・液体成分)、末梢血(細胞成分・液体成分)、骨組織、滑膜から得た細胞をハンギングドロップ法により培養した滑膜幹細胞集合体(培養14日目)の合計58検体に対してウイルスの検査を実施したところ、滑膜組織、骨髓(液体成分)、血液(細胞成分)検体からEBVが、骨髓(液体成分)VZVが、滑膜組織、骨髓(細胞成分)1検体、骨髓(液体成分)、骨組織からPVB19が検出されたが、培養14日目の滑膜幹細胞集合体からはウイルスは全く検出されなかった。

したがって、我々の培養法ではEBV、VZV、PVB19が混入しても培養中には増殖しないことが示唆された。しかし、原材料は同じでも培養法が違えばその培養系でのウイルス動態は相違する可能性がある。したがって、当該組織を利用する他の再生医療を実施する際には、これらのウイルスが混入してくる可能性を念頭に安全試験法を策定していく必要があるだろう。関節組織のウイルス・マイコプラズマ汚

染の状況は、次年度も症例数を増やしてデータの蓄積を図っていく。

マイコプラズマに関しては、各組織からも培養細胞からも全く検出されず、我々が実施する再生医療において、原材料からの持ち込みによるマイコプラズマ汚染の可能性は低いことが示唆された。マイコプラズマに関しても、今後症例数を増やしてデータの蓄積を図る予定である。本研究により得られたウイルス・マイコプラズマ感染に関する情報は再生医療実現化のための基礎資料として有用であり、今後他の再生医療実施施設に情報提供していくとともに、作成した検査系の技術導出も積極的に行っていきたい。

E. 結論

作製した、17種類のウイルス(HSV1, HSV2, CMV, VZV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, BKV, JCV, HBV, PV B19, HTLV-1, -2, HIV1, HIV-2, HCV)およびマイコプラズマ検査系により関節組織および滑膜幹細胞集合体(培養14日目)の検査を実施した。合計58検体の検査を実施したところ、滑膜組織3検体、骨髓5検体、骨組織3検体の合計11検体からEBウイルスあるいはパルボB19ウイルスが検出されたが、滑膜幹細胞集合体からはウイルスは検出されなかった。マイコプラズマに関してはすべての検体が陰性だった。

F. 健康危険情報

報告すべき健康被害、健康危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ogawa M, Sugita S, **Shimizu N**,
Watanabe K, Nakagawa I, Mochizuki M
Broad-range real-time PCR assay for
detection of bacterial DNA in ocular samples
from infectious endophthalmitis.
Jpn J Ophthalmol. 56(6):529-535, 2012.

Sugita S, **Shimizu N**, Watanabe K,
Ogawa M, Maruyama K, Usui N, Mochizuki
M.
Virological analysis in patients with human
herpes virus 6-associated ocular
inflammatory disorders.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 12;53(8):4692-8.
2012.

Ogawa M, Sugita S, Watanabe K,
Shimizu N, Mochizuki M.
Novel diagnosis of fungal endophthalmitis
by broad-range real-time PCR detection of
fungal 28S ribosomal DNA.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.
250(12):1877-1883, 2012.

Sugita S, **Shimizu N**, Watanabe K,
Ogawa M, Maruyama K, Usui N,
Mochizuki M.
Detection of Candida & Aspergillus species
DNA using broad-range real-time PCR for
fungal endophthalmitis. Graefes Arch Clin
Exp Ophthalmol. 250:391-398, 2012.

2. 学会発表

国内学会発表

吉山裕規 他3名

EBV遺伝子BNLF2aとBNLF2bは溶解感染初期
と潜伏期に発現し、腫瘍化に関与する 第
60回日本ウイルス学会 2012年11月 (大阪)

松田剛 他15名

ヒト化マウスを用いたEBウイルス関連リン
パ増殖性疾患に対する免疫細胞治療のモデ
ル実験 第60回日本ウイルス学会 2012年
11月 (大阪)

清水則夫 網羅的ウイルス検査法の開発と
臨床ウイルス学的検査への応用 第30回日
本染色体遺伝子検査学会学術集会 2012年
11月 (東京)

清水則夫

移植医療・細胞治療におけるウイルス検査
系の開発輸血学会関東甲信越支部会 2012
年9月 (東京)

今留謙一 他4名

細胞表面抗原マーカー解析によるEBV特異
的CTL誘導の検討 第27回ヘルペスウイル
ス研究会 2012年6月 (名古屋)

小川学 4名

真菌28S rRNA領域定量PCRの真菌性眼内炎診
断における有効性の検討 第116回日本眼科
学会総会 2012年4月 (東京)

今留謙一 他10名

EBウイルス関連血球貧食症候群モデルマウ
スの作成と解析、第21回EBウイルス感染症
研究会 2012年3月 (東京)

今留謙一 他8名

該当なし

EBV関連血球貪食リンパ組織球症モデルマウスの
作製と病態発現解析 第21回EBウイルス感染症
研究会 2012

2. 実用新案登録

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状

3. その他

1. 特許取得

該当なし

厚生労働科学研究費補助金(再生医療実用化研究事業)
分担研究報告書

「幹細胞による次世代の低侵襲軟骨再生治療の開発と臨床応用」

研究分担者

赤澤 智宏 東京医科歯科大学・大学院・保健衛生学 教授

研究要旨

関節軟骨は損傷すると自然治癒が困難な組織であり、根本的な治療法が確立していない。本研究では、ほぼ無限に増殖可能な iPS 細胞を利用して間葉系幹細胞を誘導し、軟骨を再生する技術開発を行った。軟骨分化に応じた蛍光発現を示す Col2-mCherry ベクターを用いて、未分化 iPS 細胞や骨細胞の混入を防ぐことが可能になると考えられた。

A. 研究目的

関節軟骨は損傷すると自然治癒が困難な組織であり、未だ有効な治療が確立していない。また、軟骨再生を目指した移植ドナー細胞に関する基礎的解析は乏しく、軟骨治療に向けての基礎的・応用的研究は急務である。本研究では、体細胞採取の際の侵襲性が低く、ほぼ無限に増殖可能な iPS 細胞を利用して間葉系幹細胞を誘導し、軟骨を再生する技術開発を目指す。

B. 研究方法

未分化の指標として Nanog もしくは Oct プロモータ制御下に EGFP を組み込んだ iPS 細胞を使用し、軟骨細胞への分化の指標となるプロモータ制御下に赤

色蛍光色素を発現する組み換え iPS 細胞を樹立する。未分化な iPS 細胞では緑色、軟骨細胞に終末分化した細胞では赤色に蛍光タンパク質がシフトする Dual color iPS 細胞を樹立する。軟骨分化誘導過程を経時的に可視化することで、未分化 iPS 細胞や骨細胞の混入を防ぎ、安全な iPS 細胞移植技術の開発を目指す。

C. 研究結果

軟骨分化の指標としてコラーゲン2 (Col2) プロモータを用い、下流に mCherry を挿入した Col2-mCherry ベクターを作成した。マウス骨髄より間葉系幹細胞を分離し、Col2-mCherry ベクターをトランスフェクションして、軟骨分化条件における mCherry の発現誘導を調べた。その結果、軟骨分化後に赤

色蛍光が観察され、またmCherry のモノクローナル抗体による免疫染色においてもmCherry の発現を確認することができた。ATDC5 細胞（マウス軟骨前駆細胞）を用いた観察でも同様に、分化に応じた赤色蛍光が観察された。現在、この発現ベクターをマウスiPS細胞にトランスフェクションして、間葉系幹細胞の誘導・軟骨細胞への分化を行なっている。

D. 考察

軟骨分化誘導過程を経時的に可視化することで、未分化iPS 細胞や骨細胞の混入を防ぐことが可能になる。現在、iPS 細胞での蛍光発現を解析中であるが、間葉系幹細胞ではCol2 プロモータは機能していたことから、Dual color iPS 細胞は樹立可能だと考えられる。iPS 細胞を用いた軟骨治療は現在基礎研究の段階であり、臨床研究までは5 年以上を要すると言われているが、分化誘導過程の最適化により安全性が向上し、より早期に臨床応用が可能になると考えられる。

E. 結論

軟骨分化に応じた蛍光発現を示すCol2-mCherry ベクターを用いて、安全なiPS 細胞移植が可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

報告すべき健康被害、健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Correlation between multiple RET mutations and severity of Hirschsprung's disease. Ishii K, Doi T, Inoue K, Okawada M, Lane GJ, Yamataka A, Akazawa C. *Pediatr Surg Int.* 2013 Feb; 29(2): 157-63.

Teneurin-4 is a novel regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination of small-diameter axons in the CNS. Suzuki N, Fukushi M, Kosaki K, Doyle AD, de Vega S, Yoshizaki K, Akazawa C, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. *J Neurosci.* 2012 Aug 22; 32(34): 11586-99.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

厚生労働科学研究費補助金(再生医療実用化研究事業)
分担研究報告書

「幹細胞による次世代の低侵襲軟骨再生治療の開発と臨床応用」

研究分担者

浅原 弘嗣 東京医科歯科大学・システム発生・再生医学分野 教授

研究要旨

これまでの研究で、滑膜由来間葉幹細胞が軟骨再生に有用であることを明らかにしてきた。現在、滑膜由来間葉幹細胞の浮遊液を軟骨欠損部に静置し、細胞を接着させる軟骨再生医療を行っている。本法は従来法よりも低侵襲である点が有用であるが、現時点で基礎研究に立ち戻り、より効率の良い、滑膜間葉幹細胞、あるいは更なる発展を目指し iPS 細胞を用いた次世代の低侵襲軟骨再生治療の開発を行なうことが本研究の目的である。しかしながら、軟骨再生の品質評価を行なうにあたり基盤となる正常な軟骨分化メカニズムの詳細は未だ不明な点も多い。本研究分担では、これまでに軟骨分化に重要な miRNA である miR-140 を同定し、軟骨分化における詳細な機能について明らかにしてきた。さらに我々は、軟骨細胞分化において機能する miRNA の同定を試み、軟骨細胞分化と共に発現が上昇し、軟骨細胞に高発現する miRNA として miR-455 を同定した。

A. 研究目的

本研究では、軟骨再生治療の開発を行なうにあたり、その再生軟骨の品質評価の基盤となる軟骨分化メカニズムについての解析を行った。我々は軟骨細胞分化に関わる miRNA に着目し、軟骨細胞に高発現する miRNA として miR-140 を同定、miR-140 が Adamts5 の抑制を介して関節軟骨の恒常性維持に関与すること、さらに BMP2、Wnt9a 及び Igfbp5 の発現を抑制することで軟骨細胞の分化にも関わることを明らかにしてきた。我々は軟骨分化

メカニズムの更なる理解を目指し、軟骨細胞に高発現する新たな miRNA の同定を試み、その結果軟骨細胞において高発現する miR-455 を同定した。本年度はこの miR-455 についての解析を行なった。

B. 研究方法

- ①軟骨細胞で高発現する miRNA の同定
軟骨細胞及び滑膜細胞から RNA を抽出し、miRNA-microarray を行なった。
- ②間葉系幹細胞の軟骨分化実験

骨髄由来間葉系幹細胞を遠心によりペレット化し、BMP2 および TGF β 3 を添加した chondrogenic medium (Lonza) で 7~21 日間培養し、軟骨分化を行なった。

③軟骨細胞における miR-455 の強制発現

軟骨細胞に miR-455-5p 及び 3p の人工二本鎖 RNA(Ambion)をトランスフェクションし、マイクロアレイ解析を行なった。

C. 研究結果

miRNA-マイクロアレイを行なった結果、滑膜細胞に比べ、軟骨細胞での発現が約 30 倍高い miRNA として miR-455 を同定した。本 miRNA は miR-455-5p 及び miR-455-3p 両鎖ともに軟骨細胞において発現が上昇していることを確認した。また、間葉系幹細胞を用いた軟骨分化系を用いて、その発現をリアルタイム PCR により調査した結果、軟骨細胞分化に重要な miRNA である miR-140 と同様に、分化に伴い、miR-455-5p 及び miR-455-3p 両鎖とも発現上昇することが分かった。さらに miR-455-5p 及び miR-455-3p を軟骨細胞にトランスフェクションして過剰発現させ、マイクロアレイ解析を行なった結果、miR-455-5p 及び miR-455-3p により発現が減少する遺伝子として、HIF2 α 、IL-6、PTGS2 を同定した。

D. 考察

本研究により、軟骨細胞に高発現する miRNA として miR-455 を同定した。miR-455 は、miR-455-5p 及び miR-455-3p 両鎖ともに軟骨細胞で発現が高く、また軟骨分化により発現が上昇することがわかり、この miRNA が正常軟骨分化のマーカーとなり、軟骨分化に重要な機能を有する可能性が示された。また、miR-455-5p、-3p それぞれの過剰発現により、HIF2 α 、IL-6 及び PTGS2 の発現低下が見られた。これらの遺伝子は炎症に関わる遺伝子であり、miR-455 は、抗炎症作用を持ち、軟骨細胞の保護に関与する可能性が考えられた。

E. 結論

軟骨細胞に発現する miRNA として miR-455 を同定し、この miRNA が炎症に関与する遺伝子を抑制することを見出した。

F. 健康危険情報

報告すべき健康被害、健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita S, Miyaki S, Kato Y,

Yokoyama S, Sato T, Barrionuevo F,
Akiyama H, Scherer G, Takada S,
Asahara H.

L-Sox5 and Sox6 proteins enhance
chondrogenic miR-140 microRNA
expression by strengthening dimeric
Sox9 activity. J Biol Chem.
287(26):22206-15. 2012

浅原弘嗣

軟骨細胞分化における miRNA
CLINICAL CALCIUM
22 (5) 653-657 2012

2. 学会発表

b) 国内学会発表

浅原弘嗣.

関節軟骨の発生と保護における miRNA
の機能. 第 30 回日本骨代謝学会学術集
会. 東京. 7 月 19-21 日, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金(再生医療実用化研究事業)
分担研究報告書

「幹細胞による次世代の低侵襲軟骨再生治療の開発と臨床応用」

研究分担者

齋藤 知行 横浜市立大学・大学院医学研究科・運動器病態学 教授

研究要旨

ラット膝関節前十字靭帯損傷モデルにおいて滑膜由来間葉系幹細胞の関節内毎週投与が軟骨変性を抑制するかについて検討した。術後1週より滑膜由来間葉系幹細胞を関節内投与を行い、術後9、13週において有意に軟骨変性を抑制した。細胞動態解析により、1回投与した細胞は数週間で急激に減少し検出されなくなったが、毎週投与した場合、常に関節内に維持されていた。関節内滑膜のPCR解析により、投与した滑膜由来間葉系幹細胞は炎症を抑制するサイトカインなどを放出しており、滑膜炎を抑制することで軟骨変性の進行を抑制したと考えられた。

A. 研究目的

われわれは、滑膜由来間葉系幹細胞(以下滑膜 MSC)の関節内投与が、骨軟骨欠損や半月板欠損の修復を促進することを報告してきた。今回、滑膜幹細胞の関節内毎週投与が膝前十字靭帯損傷後の軟骨変性を抑制するか検討した。

B. 研究方法

野生型 Lewis ラットの膝前十字靭帯を切除し、7日目より1週おきに 1×10^6 個の滑膜 MSC の関節内投与を行った(Weekly 群)。術後5、9、13週で膝関節軟骨の変性について肉眼的・組織学的に評価し、術後1週で1回のみ滑膜 MSC

を投与した One shot 群および PBS のみを投与した Control 群と比較検討した。また、滑膜の炎症所見について評価した。Luciferase あるいは LacZ 遺伝子改変 Lewis ラット由来の滑膜 MSC(Luc+ 滑膜 MSC/ LacZ+ 滑膜 MSC)を用いて、その細胞動態についても検討した。

C. 研究結果

膝関節軟骨の変性は、大腿骨遠位は術後13週で、脛骨プラトーは術後9、13週で有意に Weekly 群で他の2群よりも軽度であった。滑膜は One shot 群と Control 群において術後9、13週で血管増生などの炎症所見を認めたが、Weekly

群では軽度のみであった。In vivo imaging system 解析により、1回のみ関節内に投与された Luc+滑膜 MSC は、注射後 2-3 週で著減し、4 週で検出不能となった。一方、毎週関節内に投与された場合、関節内で検出できた。X-Gal 染色により、関節内投与された LacZ 遺伝子改変ラット由来の滑膜幹細胞は、主に滑膜に分布することが判明した。

D. 考察

滑膜 MSC の関節内毎週投与は外傷後の軟骨変性を抑制した。関節内投与された滑膜 MSC が滑膜に分布したことから、軟骨変性の進行に関与する滑膜の炎症を抑制するなどの役割を果たしたと考えられた。関節内投与された滑膜 MSC は著減する。軟骨変性は慢性的に進行することを考慮すると、滑膜 MSC は 1 回の投与ではなく、継続的に投与していくことが有効であると考えられた。

E. 結論

ラット膝関節前十字靭帯損傷モデルにおいて滑膜 MSC の関節内毎週投与は変形性膝関節症を予防した。

F. 健康危険情報

報告すべき健康被害、健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Decreased Semaphorin3A expression correlates with disease activity and histological features of rheumatoid arthritis.

Takagawa S, Nakamura F, Kumagai K, Nagashima Y, Goshima Y, Saito T. BMC Musculoskelet Disord. 2013 Jan 23;14:40.

Pyoderma gangrenosum with wrist joint destruction: case report.

Choe H, Sakano H, Takigami H, Inaba Y, Matsuo K, Saito T. J Hand Surg Am. 2013 Feb;38(2):357-61.

Mid-term results of stryker® scorpio plus mobile bearing total knee arthroplasty.

Kobayashi H, Mitsugi N, Mochida Y, Taki N, Akamatsu Y, Aratake M, Ota H, Ishii K, Harigane K, Ideno T, Saito T. Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol. 2012 Oct 18;4(1):38.

Good long-term outcome of synovectomy in advanced stages of the rheumatoid elbow.

Ishii K, Inaba Y, Mochida Y, Saito T. Acta Orthop. 2012 Aug;83(4):374-8.

Quantitative evaluation of periprosthetic infection by real-time polymerase chain reaction: a comparison with conventional methods.

Miyamae Y, Inaba Y, Kobayashi N, Choe H, Ike H, Momose T, Fujiwara S, Saito T. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Oct;74(2):125-30.

Plasma accumulation of fondaparinux 2.5 mg in patients after total hip arthroplasty.

Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, Iwamoto N, Hyonmin C, Nakamura M, Saito T.

J Thromb Thrombolysis. 2012 Nov;34(4):526-32.

Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.

Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, Miyamae T, Saito T., Yokota S.

Mod Rheumatol. 2012 Jul 13. [Epub ahead of print]

Low bone mineral density is associated with the onset of spontaneous osteonecrosis of the knee.

Akamatsu Y, Mitsugi N, Hayashi T, Kobayashi H, Saito T. Acta Orthop. 2012 Jun;83(3):249-55.

Low-intensity pulsed ultrasound accelerates fracture healing by stimulation of recruitment of both local and circulating osteogenic progenitors.

Kumagai K, Takeuchi R, Ishikawa H, Yamaguchi Y, Fujisawa T, Kuniya T, Takagawa S, Muschler GF, Saito T. J Orthop Res. 2012 Sep;30(9):1516-21.

Medial versus lateral condyle bone mineral density ratios in a cross-sectional study: a potential marker for medial knee osteoarthritis severity.

Akamatsu Y, Mitsugi N, Taki N, Kobayashi H, Saito T. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jul;64(7):1036-45.

Association between venous thromboembolism and plasma levels of both soluble fibrin and plasminogen-activator inhibitor 1 in 170 patients undergoing total hip arthroplasty.

Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, Iwamoto N, Choe H, Saito T. Acta Orthop. 2012 Feb;83(1):14-21.

2.学会発表

a)国際学会発表

Relationship between shaft bowing in the femur and tibia and bone mineral density in women with varus knee osteoarthritis.

Akamatsu Y, Mitsugi N, Kobayashi H, Kumagai K, Kusayama Y, Saito T. World congress on osteoarthritis. Barcelona, 2012

Dose radiological severity of knee osteoarthritis influence outcomes of axial radiography of the distal femur? Kobayashi H, Mitsugi N, Taki N, Akamatsu Y, Aratake M, Ota H, Ideno T, Saito T.

World congress on osteoarthritis. Barcelona, 2012

Transplantation of Achilles tendon treated with BMP-7 promoted meniscus regeneration in a rat massive meniscus defect model.

Ozeki N, Sekiya I, Saito T, Muneta T. World congress on osteoarthritis. Barcelona, 2012

The extent of degeneration of cruciate ligament is associated with chondrogenic differentiation in patients with osteoarthritis of the knee Kumagai K, Sakai K, Kusayama Y, Akamatsu Y, Saito T, Sakai T.

Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013 San Antonio

Prediction of deep vein thrombosis
after total knee and hip arthroplasty as
measured by reactive hyperemia
peripheral arterial tonometry.

Shonohara K, Mitsugi N, Taki N,
Aratake M, Ota H, Suzuki H,
Matsuzawa Y, Kimura K, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013/1/26, San
Antonio

Pattern of change in pelvic tilt after total
hip arthroplasty - a three dimensional
analysis-

Suzuki H, Inaba Y, Kobayashi N,
Yukizawa Y, Choe H, Ike H, Tomioka M,
Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013/1/26, San
Antonio

Weekly intraarticular injections of
synovial mesenchymal stem cells delay
cartilage degeneration in a rat anterior
cruciate ligament transection model

Ozeki N, Sekiya I, Tsuji K, Katagiri H,
Okuno M, Nakagawa Y, Saito T.
Muneta T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013. San Antonio

Prediction of the appearance of
collapse in osteonecrosis of the
femoral head using 18F-fluoride
positron emission tomography.

Kubota S, Inaba Y, Kobayashi N,
Yukizawa Y, Ike H, Ata Y, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting , San Antonio

Difference of pelvic anteversion
between osteoarthritis and
inflammatory arthritis.

Mochida Y, Ishii K, Yamada Y, Taki N,
Mitsugi N, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013. San Antonio

Prevalence of non-concentric loading
and impingement in a retrieval analysis
of 500 metal-on poly total hip
arthroplasties.

Momose T, Inaba Y, Kobayashi N,
Tezuka T, Ike H, Miyamae Y, Kubota S,
Ata Y, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013 San Antonio

Comparison of mechanical stress and
change in bone mineral density
between two types of femoral implant
using finite element analysis.

Hirata Y, Inaba Y, Kobayashi N, Ike H,
Fujimaki H, Tezuka T, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013 San Antonio

Different sensitivity and specificity of
C-reactive protein, real-time
polymerase chain reaction and
histopathology of frozen and
permanent sections in diagnosing
periprosthetic infection.

Miyamae Y, Inaba Y, Kobayashi N,
Choe H, Momose T, Ike H, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013/1/26, San
Antonio

Use of 18F-Fluoride positron emission
tomography as a predictor for the
progression of osteoarthritis of the hip.

Kobayashi N, Inaba Y, Yukizawa Y, Ike
H, Kubota S, Ata Y, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013/1/26, San
Antonio

Histological assessment of cruciate
ligament after biological therapy in
patients with rheumatoid arthritis.

Kusayama Y, Kumagai K, Inaba Y,
Fujisaki M, Harigane K, Kubota S,
Matsuo K, Muramatsu S, Nagaoka A,
Yukizawa Y, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013
Annual Meeting, 2013. San Antonio

Geometry of the surgical epicondylar

axis of the distal femur in the coronal and the axial plane.
Kobayashi H, Akamatsu Y, Kumagai K, Kusayama Y, Ishigatsubo R, Muramatsu S, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013 Annual Meeting, 2013. San Antonio

Pelvic flexion angle influences the distribution of subchondral bone cysts in the acetabulum.
Fujimaki H, Inaba Y, Kobayashi N, Yukizawa Y, Ike H, Tezuka T, Zhirata Y, Suzuki H, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013 Annual Meeting, 2013, San Antonio

Correlation between pelvic inclination angle and polyethylene wear after total hip arthroplasty.
Tezuka T, Inaba Y, Kobayashi N, Choe H, Yukizawa Y, Fujimaki H, Ike H, Hirata Y, Kubota S, Ata Y, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013 Annual Meeting, 2013. San Antonio

Effects of design modifications of Zweymuller type stem on the femur
Ike H, Inaba Y, Kobayashi N, Hirata Y, Yukizawa Y, Tomioka M, Kubota S, Ata Y, Saito T.
Orthopaedic Research Society 2013 Annual Meeting, 2013. San Antonio

b) 国内学会発表

生物学的製剤投与下関節リウマチ患者骨組織における TNF- α および IL-6 発現の免疫組織学的評価
熊谷研、稲葉裕、松尾光祐、針金健吾、雪澤洋平、草山喜洋、長岡亜紀子、藤崎真理、齋藤知行、
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会、2012/ 10/26, 名古屋

60 歳以上の女性に限ると特発性大腿骨内側顆部骨壊死の発症に低骨密度が関与していた
赤松泰、三ツ木直人、小林秀郎、林毅、

齋藤知行、
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会、2012/ 10/26, 名古屋

変形性股関節症の疫学
稲葉裕、小林直実、雪澤洋平、池裕之、久保田聡、阿多由梨加、齋藤知行、
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会、2012/ 10/26, 名古屋

セマフォリン 3A の発現量が関節リウマチ患者の臨床所見、組織学的所見と相関する
高川修、中村史雄、熊谷研、長嶋洋治、五嶋良郎、齋藤知行、
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会、2012/ 10/26, 名古屋

アキレス腱の半月板移植における host と donor の細胞動態
大関信武、関矢一郎、辻邦和、片桐洋樹、小田邊浩二、奥野真起子、齋藤知行、大川淳、宗田大、
第 12 回日本再生医療学会、横浜、2013/2/12

BMP-7 を投与したアキレス腱移植は半月板再生を促進する
大関信武、関矢一郎、辻邦和、片桐洋樹、小田邊浩二、奥野真起子、齋藤知行、大川淳、宗田大、
第 12 回日本再生医療学会、横浜、2013/2/12

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki S, <u>Muneta T.</u> Tsuji K, Ichinose S, Makino H, Umezawa A, <u>Sekiya I.</u>	Properties and usefulness of aggregates of synovial mesenchymal stem cells as a source for cartilage regeneration.	Arthritis Res Ther	14(3)	R136,	2012.
Nakamura T, <u>Sekiya I.</u> Muneta T, Hatsushika D, Horie M, Tsuji K, Kawarasaki T, Watanabe A, Hishikawa S, Fujimoto Y, Tanaka H, Kobayashi E.	Arthroscopic, histological and MRI analyses of cartilage repair after a minimally invasive method of transplantation of allogeneic synovial mesenchymal stromal cells into cartilage defects in pigs.	Cytherapy	14(3)	327-338	2012.
Otabe K, <u>Muneta T.</u> Kawashima N, Suda H, Tsuji K, <u>Sekiya I.</u>	Comparison of Gingiva, Dental Pulp, and Periodontal Ligament Cells From the Standpoint of Mesenchymal Stem Cell Properties.	Cell Medicine	4(1)	13-21	2012.
Horie M, Driscoll MD, Sampson HW, <u>Sekiya I.</u> Caroom CT, Prockop DJ, Thomas DB.	Implantation of allogenic synovial stem cells promotes meniscal regeneration in a rabbit meniscal defect model.	J Bone Joint Surg Am	18;94 (8)	701-12	2012.
Horie M, Choi H, Lee RH, Reger RL, Ylostalo J, <u>Muneta T.</u> <u>Sekiya I.</u>	Intra-articular injection of human mesenchymal stem cells (MSCs) promote rat meniscal regeneration by being activated to express Indian hedgehog that enhances	Osteoarthritis Cartilage	20 (10)	1197-1207	2012.

Prockop D	expression of type II collagen.				
<u>Sekiya I.</u> Ojima M, Suzuki S, Yamaga M, Horie M, Koga H, Tsuji K, Miyaguchi K, Ogishima S, Tanaka H, <u>Muneta T</u>	Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis.	JOrthop Res	30(6)	943-949	2012.
Koga H, <u>Muneta T.</u> Yagishita K, Ju YJ, <u>Sekiya I.</u>	Surgical management of grade 3 medial knee injuries combined with cruciate ligament injuries.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc	20(1)	88-94	2012.
Futami I, Ishijima M, Kaneko H, Tsuji K, Ichikawa-Tomikawa, N., Sadatsuki R, <u>Muneta T.</u> Arikawa-Hirasawa, E, <u>Sekiya I.</u> Kaneko K.	Isolation and characterization of multipotential mesenchymal cells from the mouse synovium.	PLoS One 7	E45517		2012.
鈴木 志郎、 <u>関矢 一郎、</u> <u>宗田 大</u>	軟骨再生の細胞源としての滑膜間葉系幹細胞集合体の特性と有用性	整形・災害外科	55(10)	1243-1248	2012.
<u>関矢 一郎、</u> <u>宗田 大</u>	関節と体性幹細胞 滑膜間葉系幹細胞による軟骨再生	BIO Clinica	27 (9)	830-834	2012.
<u>関矢 一郎、</u> <u>宗田 大</u>	軟骨治療の進歩：滑膜幹細胞による軟骨再生	日本医師会雑誌	141(8)	1739	2012.

関矢 一郎、 宗田 大	滑膜間葉幹細胞の役割と低侵襲な 軟骨再生への応用	整形外科	63 (3)	228	2012.
関矢 一郎、 宗田 大	滑膜間葉幹細胞を使った軟骨再生	再生医療叢書 第6巻 骨格 系		38-51	2012.
関矢 一郎、 宗田 大 赤木 将男	滑膜由来の幹細胞による再生医療 変形性膝関節症の治療 —現状と展望— 鼎談	Bone Joint Nerve	4(2)	159- 165 167- 179	2012
森尾友宏、 畠賢一郎、 中田光 (監修)	大学病院などの再生医療を支える 細胞プロセッシング室運営マニユ アル (新潟大学 医歯学総合病院 生命科学医療センター編著、	星雲社			2012.
Ogawa M, Sugita S, <u>Shimizu N.</u> Watanabe K, Nakagawa I, Mochizuki M	Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis.	Jpn J Ophthalmol.	56(6)	529- 535	2012.
Sugita S, <u>Shimizu N.</u> Watanabe K, Ogawa M, Maruyama K, Usui N, Mochizuki M.	Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53(8)	4692- 4698	2012
Ogawa M, Sugita S, Watanabe K, <u>Shimizu N.</u> Mochizuki M.	Novel diagnosis of fungal endophthalmitis by broad-range real-time PCR detection of fungal 28S ribosomal DNA.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	250 (12)	1877- 1883	2012
Sugita S, <u>Shimizu N.</u> Watanabe K, Ogawa M, Maruyama K, Usui N, Mochizuki M.	Detection of Candida & Aspergillus species DNA using broad-range real-time PCR for fungal endophthalmitis.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	250 (3)	391- 398	2012

Ishii K, Doi T, Inoue K, Okawada M, Lane GJ, Yamataka A, <u>Akazawa C.</u>	Correlation between multiple RET mutations and severity of Hirschsprung's disease	Pediatr Surg Int	29(2)	157-16 3	2013
Suzuki N, Fukushi M, Kosaki K, Doyle AD, de Vega S, Yoshizaki K, <u>Akazawa C.</u> Arikawa-Hirasaw a E, Yamada Y.	Teneurin-4 is a novel regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination of small-diameter axons in the CNS	J Neurosci		11586- 11599.	2012.
Miyahara K Kato Y Suzuki R <u>Akazawa C</u> Tanaka N Koga H Doi T Geoffrey J. Lane Yamataka A	Anorectal neural crest derived cell behavior after the migration of vagal neural crest derived cells is surgically disrupted: implications for the etiology of Hirschsprung' s disease	Springer-Verl ag Berlin Heidelberg	29	9-12	2012.
Yamashita S, Miyaki S, Kato Y, Yokoyama S, Sato T, Barrionuevo F, Akiyama H, Scherer G, Takada S, <u>Asahara H.</u>	L-Sox5 and Sox6 proteins enhance chondrogenic miR-140 microRNA expression by strengthening dimeric Sox9 activity.	The Journal of Biological Chemistry	287 (26)	22206- 22215	2012
<u>浅原弘嗣</u>	軟骨細胞分化における miRNA	CLINICAL CALCIUM	22(5)	653- 657	2012
Takagawa S, Nakamura F, Kumagai K, Nagashima Y, Goshima Y, <u>Saito T</u>	Decreased Semaphorin3A expression correlates with disease activity and histological features of rheumatoid arthritis.	BMC Musculoskele t Disord.	14(40)	1471- 2474	2013

Choe H, Sakano H, Takigami H, Inaba Y, Matsuo K, Saito T. J Hand Surg Am	Pyoderma gangrenosum with wrist joint destruction: case report.	J Hand Surg Am	38(2)	357-361.	2013
Kobayashi H, Mitsugi N, Mochida Y, Taki N, Akamatsu Y, Aratake M, Ota H, Ishii K, Harigane K, Ideno T, Saito T.	Mid- term results of stryker® scorio plus mobile bearing total knee arthroplasty.	Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol	4(1)	38	2012
Ishii K, Inaba Y, Mochida Y, Saito T.	Good long-term outcome of synovectomy in advanced stages of the rheumatoid elbow.	Acta Orthop. 2012	83(4)	374-378.	2012.
Miyamae Y, Inaba Y, Kobayashi N, Choe H, Ike H, Momose T, Fujiwara S, Saito T.	Quantitative evaluation of periprosthetic infection by real-time polymerase chain reaction: a comparison with conventional methods.	Diagn Microbiol Infect Dis.	74(2)	125-130.	2012.
Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, Iwamoto N, Hyonmin C, Nakamura M, Saito T.	Plasma accumulation of fondaparinux 2.5 mg in patients after total hip arthroplasty.	J Thromb Thrombolysis	4(4)	526-532	2012.
Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R,	Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Mod Rheumatol			2012.