

201206015A

別添1

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

「多施設ヒト幹細胞臨床研究による3次元再生皮下軟骨の有効性確認」

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高戸 毅

平成25（2013）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
「多施設ヒト幹細胞臨床研究による3次元再生皮下軟骨の有効性確認」に関する研究	3
高戸 毅	
II. 分担研究報告	
1. 「画像診断を用いた有用性解析」に関する研究	7
大友 邦	
2. 「3次元皮下再生軟骨の技術開発ならびに製造」に関する研究	9
星 和人	
3. 「臨床研究の企画・支援」に関する研究	12
荒川 義弘	
4. 「臨床研究申請の支援ならびに有効性評価に関する助言」に関する研究	13
小室 美子	
5. 「3次元皮下再生軟骨の臨床実施」に関する研究	14
岡崎 睦	
6. 「3次元皮下再生軟骨の臨床実施」に関する研究	16
飯野 光喜	
7. 「有効性評価技術の開発」に関する研究	18
新田 尚隆	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	20
IV. 研究成果の刊行物・別刷	22

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
 （総括・分担）研究報告書

「多施設ヒト幹細胞臨床研究による3次元再生皮下軟骨の有効性確認」に関する研究

研究代表者 高戸 毅 東京大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 われわれは世界に先駆けて力学強度と3次元形態を有する3次元皮下再生軟骨を開発した。現在、東京大学医学部附属病院において、口唇口蓋裂の鼻変形患者に3次元皮下再生軟骨を移植するヒト幹細胞臨床研究を実施している。しかし臨床研究を通じて、治験実施に向けて有効性エビデンスを補強すること、多施設研究が未実施であること、製造プロセスと品質管理法が煩雑であることの3つ課題が明らかとなった。本研究ではこの3つの課題を解決し、3次元皮下再生軟骨の有効性を確立するとともに、東京医科歯科大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院と連携し多施設臨床研究を実施し、治験開始に資する臨床データを作成し、速やかに治験に移行させることを目的としている。

本年度は、まず有効性評価法を検討した。ヌードラットへ移植した再生軟骨組織を超音波、MRI、CTなどを用いて非侵襲的に計測し、その後、組織学的、生化学的解析を行った。その結果、平均音速、D値、X線吸収係数が非侵襲的に再生軟骨の特性を示す有効な評価法であることが示唆された。

次に、多施設臨床研究の実施にむけて、再生軟骨の搬出入技術の確立をめざした。富士ソフト社と東京大学が共同開発した再生軟骨の長期保存方法（特願2011-263837）や輸送法を用いて、再生軟骨組織を東京大学から山形大学や東京医科歯科大学へ輸送し、それぞれの施設でヌードラットへ移植した。移植後の組織学的、生化学的評価から、各施設において良好な軟骨再生が観察され、開発した長期保存法および搬出入法が有効であることが示された。再生軟骨作製後2週間までの保管期間であれば、安定した再生軟骨移植が可能であることも示唆された。

また、インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究の実施に向け、ヒト幹細胞臨床研究指針に則る審査の手続きをすすめた。

研究分担者氏名・所属研究機関名・職名

大友 邦・東京大学・教授
 星 和人・東京大学・特任准教授
 荒川 義弘・東京大学・准教授
 小室 美子・東京大学・特任講師
 岡崎 睦・東京医科歯科大学・教授
 飯野 光喜・山形大学・教授
 新田 尚隆・(独)産業技術総合研究所・主任研究員

A. 研究目的

われわれは世界に先駆けて力学強度と3次元形態を有する3次元皮下再生軟骨を開発した。現在、東京大学医学部附属病院において、口唇口蓋裂の鼻変形患者に3次元皮下再生軟骨を移植するヒト幹細胞臨床研究を実施している。今回の臨床研究を通じて、治験実施に向けての3つ課題、有効性エビデンスを補強すること、多施設研究が未実施であること、製造プロセスと品質管理法が煩雑であること、が明らかとなった。本研究では3つの課題を解決し、治験実施

に資する臨床データを作成し、速やかに治験に移行することを目的としている。そこで、現在実施中の臨床研究に対して、有効性の評価項目を追加し、研究機関に同一のスーパー特区内の東京医科歯科大学と、関東から距離のある山形大学を加える改訂版ヒト幹細胞臨床研究実施し、同時に高度医療導入を図る。

B. 研究方法

1. 有効性評価法の確立

1-1) 3次元皮下再生軟骨の非侵襲的評価

有効性評価法を確立するため、現在の製造法に則り、実験的にヒト3次元皮下再生軟骨を作製した。移植組織としては、線維芽細胞や細胞生存性が低下した軟骨細胞の混入を想定し、①100%ヒト耳介軟骨細胞、②ヒト耳介軟骨細胞：線維芽細胞=10:90、③ヒト耳介軟骨細胞：線維芽細胞=1:99、④100%線維芽細胞、⑤100%55℃処理ヒト耳介軟骨細胞をそれぞれ 5×10^7 cells /mLで1%アテロコラーゲンに懸濁し、PLLA足場素材（5 mm x 3 mm x 50 mm）へ播種した。ヌードラット背部皮下へ移植後、2週と8週でヌード

ラットを産総研に搬送し、超音波、CT、MRI、血流測定などを用いて再生軟骨組織の力学的、生化学的特性を非侵襲的に評価した。その後、ヌードラットから再生軟骨組織を摘出し、トルイジンブルー染色やHE染色などによる組織学的評価、ならびにGAGやCOL2 ELISAなどによる生化学的評価を行った。

1-2) 対照群(従来法)のデータ作成

臨床上的の有効性評価には、従来の治療法との比較が不可欠である。そこで、従来法の自家腸骨移植法を施行した患者に対し、現行のヒト幹細胞臨床研究での評価項目(有害事象の有無、血液検査、疾患関連QOL評価、生活活動度評価、顔面形態評価、など)を実施し、プロスペクティブに経過を追跡した。

2. 多施設臨床研究の実施

2-1) 採取した軟骨組織および製造した再生軟骨の搬出入技術の確立と実証

再生軟骨組織は、現行のヒト幹細胞臨床研究に則って作製し、富士ソフト社と東京大学が共同開発した再生軟骨の長期保存方法(特願2011-263837)で保管した。その後、東京大学から東京医科歯科大学および山形大学にヒト再生軟骨組織を輸送し、ヌードラットの背部皮下へ移植した。再生軟骨組織の保管期間による影響を検討するため、再生軟骨作製後、保管容器に入れて速やかに輸送、移植する群と、2週間保管した後、輸送、移植する群とで比較を行った。移植後8週に再生軟骨組織を摘出し、組織学的、生化学的に評価した。

2-2) 多施設間でのトレーサビリティ構築

現行のヒト幹細胞臨床研究では、東京大学医学部附属病院内で採取から移植まで、使用するすべての容器にICタグをつけて一貫したトレーサビリティを実現している。多施設臨床研究を実施するにあたり、東京大学医学部附属病院内で運用されているトレーサビリティを、東京医科歯科大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院に拡張する必要があるため、ソフトのバージョンアップとシステム開発を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の動物実験プロトコールに関しては、国の「動物の保護及び管理に関する法律」及び東京大学、東京医科歯科大学、山形大学、(独)産業技術総合研究所の動物実験実施規則、動物実験実施マニュアルに従い、動物愛護の観点に十分留意して行った。

3. 改定版ヒト幹細胞臨床研究の申請書作成

インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究に向けて、臨床研究の専門家に相談をしながら、ヒト幹細胞臨床研究の申請書に関して、改訂を検討した。

C. 研究結果

1. 有効性評価法の確立

1-1) 3次元皮下再生軟骨の非侵襲的評価

100%ヒト耳介軟骨細胞を使用した移植組織では、移植後2週から8週にかけて成熟が進行し、トルイジンブルー染色で広範なメタクロマジーが観察された。一方、線維芽細胞が混入している再生軟骨では、ほとんど軟骨再生が認められなかった。熱処理を行って細胞

生存性を低下させた細胞を用いた再生軟骨組織では、軟骨基質の蓄積は認められたものの、その程度は低かった(図1)。ELISAやGAGなどの生化学的評価においても、同様の傾向が観察された。一方、産総研で行った超音波、CT、MRI、血流測定のうち、平均音速、D値、X線吸収係数が、組織学的検討やELISAやGAGなどの生化学的評価などの軟骨特性を反映していることが示唆された(図2)。

図1. 再生軟骨組織における軟骨基質の蓄積(移植後2週)
軟骨細胞:線維芽細胞

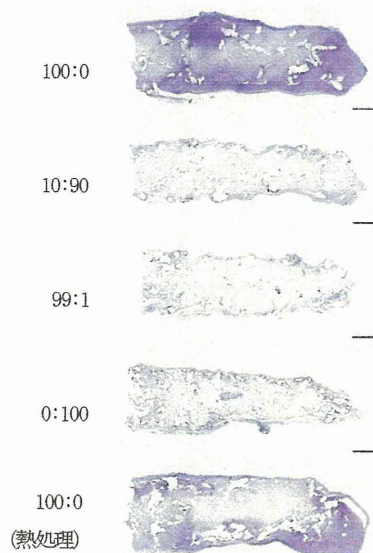
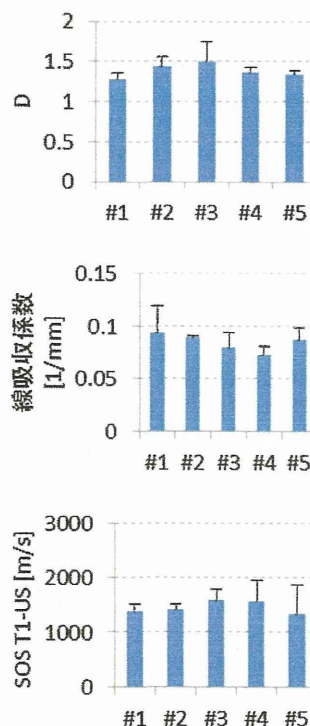


図2. 超音波、CT、MRI 検査(移植後2週)



#1 100%ヒト耳介軟骨細胞
#2 ヒト耳介軟骨細胞:線維芽細胞=10:90
#3 ヒト耳介軟骨細胞:線維芽細胞=1:99
#4 100%線維芽細胞
#5 100% 55°C処理ヒト耳介軟骨細胞

1-2) 対照群(従来法)のデータ作成

自家腸骨移植法を施行した患者に対し、現行のヒト幹細胞臨床研究での評価項目(有害事象の有無、血液検査、疾患関連 QOL 評価、生活活動度評価、顔面形態評価、など)を実施した。

2. 多施設臨床研究の実施

2-1) 採取した軟骨組織および製造した再生軟骨の搬出入技術の確立と実証

東京医科歯科大学および山形大学において移植し、移植後8週で回収した再生軟骨組織は、トルイジンブルー染色、HE染色において、良好な軟骨成熟が観察された。移植前の保管期間の違いによる明らかな差は観察されなかった(図3)。

軟骨基質の定量評価を行うためのGlycosaminoglycans (GAGs)測定においても、培養期間の違いに関わらず、高い基質の蓄積が検出された。COL2 ELISAでも同様に、再生軟骨で高い値を示した。

図3. 再生軟骨組織における軟骨基質の蓄積(移植後8週)

東京医科歯科大学

移植前保存期間

0 day



1 mm

14 days



山形大学

移植前保存期間

0 day



1 mm

14 days



2-2) 多施設間でのトレーサビリティ構築

東京大学医学部附属病院内で運用されているトレーサビリティを、東京医科歯科大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院でも使用できるようにソフトのバージョンアップとシステム開発を行った。

3. 改定版ヒト幹細胞臨床研究の申請書作成

インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究に向けて、臨床研究の専門家に相談をしながら、ヒト幹細胞

臨床研究の申請書の改訂を検討した。東京医科歯科大学、山形大学と共同で行う多施設臨床研究では、東京大学が単施設で実施しているfirst in human trial自主臨床研究での研究内容と比較し、組織の搬出入のプロセスが新たに加わる。そこで、組織の搬出入が加わった条件において、安全かつ有効に再生軟骨が移植できることを示すデータの項目について、検討を行った。

また、本技術は、将来的には、富士ソフト社(東証一部、証券コード9749)に技術移転し、同社が治験実施、産業課を行う予定となっている。本プロジェクトにおいて、将来的な治験を見据えて、効率よくデータを収集することが出来るよう、平成25年1月11日に厚生労働省医政局研究開発振興課に相談した。その結果、治験を念頭に置いた多施設臨床研究を行うに当たり、インプラント型再生軟骨の製造場所としては東京大学医学部附属病院の細胞プロセッシングセンターの代替えとして、治験における製造場所となる富士ソフト社のCPCを用いることも可能である、とのアドバイスをいただいた。

D. 考察

1. 有効性評価法の確立

現在、東京大学医学部附属病院で実施している3次元皮下再生軟骨の自主臨床研究は、安全性の確認を主目的としている。一方、治験の主目的の一つが有効性の実証であるため、治験実施にむけて有効性評価指標を確立することは必須である。しかし、軟骨の特徴である力学強度やII型コラーゲンやプロテオグリカン(GAG)の蓄積を生体内で評価する手法は確立されていないのが現状である。そのため、超音波で軟骨の生体内での力学強度を評価し、またCTやMRIで生化学的組成を評価できるようになれば、評価項目が明確になり効率的な治験実施が可能となると思われる。本年度の検討により、平均音速、D値、X線吸収係数を用いることにより非侵襲的に移植後の軟骨成熟を評価することが可能となることが示唆された。

2. 多施設臨床研究の実施

東京大学から東京医科歯科大学や山形大学に輸送されたヒト再生軟骨組織を、ヌードラットの背部皮下へ移植し、組織の搬出入に伴う影響を検討した。搬送時間をあまり要さない東京医科歯科大学でも、関東から距離の離れた山形においても、移植された再生軟骨で良好な軟骨再生を認め、組織の搬出入に伴う影響は殆どないことが示唆された。また移植前の保存期間の違いによる明らかな差が認められなかったことから、開発した長期保存法が有効であることも示唆された。

3. 改定版ヒト幹細胞臨床研究の申請書作成

東京大学から東京医科歯科大学や山形大学に輸送したヒト再生軟骨組織を移植し、組織の搬出入に伴う影響を検討した。各施設とも、生化学的、組織学的に良好な軟骨再生を認めたことから、開発してき

た組織搬出入法の妥当性が示された。

また、多施設臨床研究のヒト幹細胞臨床研究申請においては、組織の搬出入に伴うプロトコールの変更に加えて、有害事象発生時の対応や患者情報の管理などについて、施設間で調整していくことが重要であると考えられる。

E. 結論

インプラント型再生軟骨の有効性評価法を確立する一助として、ヌードラットに移植した再生軟骨組織に対し、超音波診断装置による力学評価、MRI・CTによる生化学評価、GAGやII型コラーゲンの定量解析や組織学的評価を行った。非侵襲的評価法としては、平均音速、D値、X線吸収係数が有用であることが示唆された。

また、開発した長期保存法と搬送法により、安定した再生軟骨移植が可能であることが示された。

F. 健康危機情報

特記事項なし。

G. 研究発表

<論文発表>

1. Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Kanazawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Application of floating cells for improved harvest in human chondrocyte culture. *Biomed Res.* 2012;33(5):281-9.

2. 高戸 毅, 星 和人, 藤原夕子, 西條英人, 菅野勇樹, 大久保和美, 鄭 雄一, 森 良之. 顎顔面領域における骨軟骨再生医療の現状と展望. *頭頸部外科.* 22(2):121-124, 2012.

3. Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K. Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry. *Magn Reson Med Sci.* 2012; 11(1): 27-34

4. Katsura M, Matsuda I, Akahane M, Sato J, Akai H, Yasaka K, Kunimatsu A, Ohtomo K. Model-based iterative reconstruction technique for radiation dose reduction in chest CT: comparison with the adaptive statistical iterative reconstruction technique. *Eur Radiol* 22(8):1613-23, 2012.

5. Matsuda I, Akahane M, Sato J, Katsura M, Kiryu S, Yoshioka N, Kunimatsu A, Ino K, Ohtomo K. Precision of the measurement of CT numbers: comparison of dual-energy CT spectral imaging with fast kVp switching and conventional CT with phantoms. *Jpn J Radiol* 30(1): 34-9, 2012

6. Sato J, Akahane M, Inano S, Terasaki M, Akai H, Katsura M, Matsuda I, Kunimatsu A, Ohtomo K. Effect of radiation dose and adaptive statistical iterative reconstruction on image quality of pulmonary computed tomography. *Jpn J Radiol* 30(2): 146-53, 2012

7. Tomizawa N, Komatsu S, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K. Relationship between beat to beat coronary artery motion and image quality in prospectively ECG-gated two heart beat 320-detector row coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 28(1): 139-46, 2012

8. Tomizawa N, Nojo T, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K. Adaptive Iterative Dose Reduction in coronary CT angiography using 320-row CT: assessment of radiation dose reduction and image quality. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 6(5):318-24, 2012

9. Kurita M, Okazaki M, Kaminishi-Tanikawa A, Niikura M, Takushima A, Harii K. Differential expression of wound fibrotic factors between facial and trunk dermal fibroblasts. *Connect Tissue Res* 2012; 53: 349-54.

10. Aini H, Ochi H, Iwata M, Okawa A, Koga D, Okazaki M, Sano A, Asou Y. Procyanidin B3 prevents articular cartilage degeneration and heterotopic cartilage formation in a mouse surgical osteoarthritis model. *PLoS One.* 2012; 7:e37728.

11. Nitta N, Misawa M, Homma K, Shiina T. Elasticity evaluation of regenerating cartilage sample based on laser Doppler measurement of ultrasonic particle velocity. *Jpn. J. Appl. Phys.* 2012;51(7):07GF15-1-8.

<学会発表>

1. Takato T. The Present and Future of Bone and Cartilage Regenerative Medicine in the Oral and Maxillofacial Area. 21st European Association of Cranio-Maxillofacial Surgery. 11-15 Sep 2012, Croatia.

2. 高戸 毅: 骨・軟骨再生医療の現状と将来展望. 第22回日本歯科医学会総会 2012年11月10日 大阪

3. Takato T. Application of bone and cartilage regenerative medicine in oral and maxillofacial areas. 10th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. 15-16 Nov 2012, Indonesia.

4. 高戸 毅: 今後の臨床展開が期待される骨軟骨再生医療. 日本再生医療学会 エデュケーショナルセミナー 2013年2月26日 東京

5. 高戸 毅: 軟骨再生医療の顎顔面領域への応用. 日本再生医療学会 ランチョンセミナー 2013年3月21日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

厚生労働科学研究費補助金 (再生医療実用化研究事業)
(総括・分担) 研究報告書

「画像診断を用いた有用性解析」に関する研究

研究分担者 大友 邦 東京大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 本研究は、「ヒト幹細胞臨床研究による3次元再生皮下軟骨の有効性確認」の一環として、画像診断、特にCT, MRIを用いた皮下軟骨の状態を評価するための撮像プロトコルの最適化を最終目的とし、本年度は特に逐次近似法を用いたCT画像再構成法の有用性の評価と、MRIによる臓器容積の測定の精度、再現性の評価を中心に研究を行った。

A. 研究目的

1. CTの画像再構成法として長らく用いられてきたFBP法の弱点を補う方法として注目されている逐次近似法を用いたMBR法の有用性についての検討
2. MRによる臓器組織の容積測定の精度、再現性についての検討

B. 研究方法

1. 逐次近似法を用いたCTの画像再構成法であるMBR法の有用性についての検討
100例の症例の胸部CTを、FBP/ASIRとASIR/MBRで再構成し、2人の放射線科医が画像のノイズ、アーチファクト、診断能の3点に関して評価した。
2. MRによる臓器組織の容積測定の精度、再現性についての検討
22例の健常ボランティアを対象として、1.5Tと3T MR装置を用いて、頭部の矢状断T1強調画像を連続的に撮像し、SPM5を用いた画像を得て、VBMで測定した脳容積に対するdistortion correctionの影響を評価した。

(倫理面への配慮)

データの収集、保管に関しては、東大病院の倫理規定に則り、情報管理にも十分配慮した。

C. 研究結果

1. 逐次近似法を用いたCTの画像再構成法であるMBR法の有用性についての検討
ASIR/MBRではFBP/ASIRと比較して、線量は80%低減することができ、ノイズも低下した。(49.24→16.93) そのうえ撮像目的である胸部疾患の診断能はほぼ同等に保たれていた。
2. MRによる臓器組織の容積測定の精度、再現性についての検討
補正画像における脳容積は、非補正画像と比較して明らかな増減が認められた。

D. 考察

1. 逐次近似法を用いたCTの画像再構成法であるMBR法の有用性についての検討
MBR法はASIR法と比較して、画質・臨床的有用性を損なうことなく、80%の線量低減を実現することができた。
2. MRによる臓器組織の容積測定の精度、再現性についての検討
VBMによる脳容積測定では、補正により測定値の増減は生じる。MR画像を得るための傾斜磁場のnonlinearityが主な原因と考えられる。したがって異なる装置、施設でのデータを比較検討する際にはこの点に十分な配慮が必要となる。

E. 結論

1. 逐次近似法を用いたCTの画像再構成法であるMBR法の有用性についての検討
MBIRにより従来より低線量でも臨床的に有用な画像を得られることが明らかとなった。再生軟骨の生体での評価においても有用な方法となることが推察された。
2. MRによる臓器組織の容積測定の精度、再現性についての検討
今回は脳容積による検討を行ったが、再生軟骨を評価する際にも、異なる装置、施設でのデータを比較する際には十分な配慮が必要であることが推察された。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表
〈論文発表〉

- 1) Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K. Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry. Magn Reson Med Sci. 2012; 11(1): 27-34
- 2) Katsura M, Matsuda I, Akahane M, Sato J, Akai H, Yasaka K, Kunimatsu A, Ohtomo K. Model-based iterative reconstruction technique for radiation dose reduction in chest CT: comparison with the adaptive statistical iterative reconstruction technique. Eur Radiol 22(8):1613-23, 2012.
- 3) Matsuda I, Akahane M, Sato J, Katsura M, Kiryu S, Yoshioka N, Kunimatsu A, Ino K, Ohtomo K. Precision of the measurement of CT numbers: comparison of dual-energy CT spectral imaging with fast kVp switching and conventional CT with phantoms. Jpn J Radiol 30(1): 34-9, 2012
- 4) Sato J, Akahane M, Inano S, Terasaki M, Akai H, Katsura M, Matsuda I, Kunimatsu A, Ohtomo K. Effect of radiation dose and adaptive statistical iterative reconstruction on image quality of pulmonary computed tomography. Jpn J Radiol 30(2): 146-53, 2012
- 5) Tomizawa N, Komatsu S, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K. Relationship between beat to beat coronary artery motion and image quality in prospectively ECG-gated two heart beat 320-detector row coronary CT angiography. Int J Cardiovasc Imaging 28(1): 139-46, 2012
- 6) Tomizawa N, Nojo T, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K. Adaptive Iterative Dose Reduction in coronary CT angiography using 320-row CT: assessment of radiation dose reduction and image quality. J Cardiovasc Comput Tomogr 6(5):318-24, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特に無し
2. 実用新案登録
特に無し
3. その他
1. 特に無し

「3次元皮下再生軟骨の技術開発ならびに製造」に関する研究

研究分担者 星 和人 東京大学大学院医学系研究科 特任准教授

研究要旨 本研究は、東京大学医学部附属病院で自主臨床研究を行っている3次元再生軟骨を産業化する事を最終目標として、治験実施に資する臨床データを作成し、速やかに治験に移行させることを目的としている。本年度は、インプラント型再生軟骨の有効性評価法を確立する一助として、ヌードラットに移植した再生軟骨組織を超音波診断装置による力学評価、MRI・CTによる生化学評価と、GAGやII型コラーゲンの定量解析や組織学的評価を比較し、非侵襲的評価法としては平均音速、D値、X線吸収係数が有用であることが明らかとなった。また従来法の自家腸骨移植法を施行した患者に対し、現行のヒト幹細胞臨床研究での評価項目を実施し、コホートを作成した。

A. 研究目的

われわれは世界に先駆けて力学強度と3次元形態を有する3次元皮下再生軟骨を開発した。現在、東京大学医学部附属病院において、口唇口蓋裂の鼻変形患者にヒト幹細胞臨床研究を実施している（n=3）。しかし、今回の臨床研究を通じて、治験実施に向けての3つ課題、すなわち、有効性エビデンスを補強すること、多施設研究が未実施であること、製造プロセスと品質管理法が煩雑であること、が明らかとなった。

本研究では3つの課題を解決し、治験実施に資する臨床データを作成し、速やかに治験に移行させることを目的としている。

B. 研究方法

1. 3次元皮下再生軟骨の非侵襲的評価法の検討

有効性評価法を確立するため、現在の製造法に則り、実験的にヒト3次元皮下再生軟骨を作製した。移植組織としては、線維芽細胞や細胞生存性が低下した軟骨細胞の混入を想定し、①100%ヒト耳介軟骨細胞、②ヒト耳介軟骨細胞：線維芽細胞=10:90、③ヒト耳介軟骨細胞：線維芽細胞=1:99、④100%線維芽細胞、⑤100% 55℃処理ヒト耳介軟骨細胞をそれぞれ 5×10^7 cells /mL で1%アテロコラーゲンに懸濁し、PLLA 足場素材（5 mm x 3 mm x 50 mm）へ播種した。ヌードラット背部皮下へ移植後、2週と8週でヌードラットを産総研に搬送し、超音波、CT、MRI、血流測定などを用いて再生軟骨組織の力学的、生化学的特性を非侵襲的に評価した。その後、ヌードラットから再生軟骨組織を摘出し、トルイジンブルー染色やHE染色などによる組織学的評価、ならびにGAGやCOL2 ELISAなどによる生化学的評価を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験は、国の「動物の保護及び管理に関する法律」及び東京大学動物実験実施規則、東京大学動物実験実施マニュアルに従い、動物愛護の観点に十分留意して行った。

2. 対照群（従来法）のデータ作成

臨床上の有効性評価には、従来の治療法との比較が不可欠である。そこで、従来法の自家腸骨移植法を施行した患者に対し、現行のヒト幹細胞臨床研究での評価項目（有害事象の有無、血液検査、疾患関連QOL評価、生活活動度評価、顔面形態評価、など）を実施し、プロスペクティブに経過を追跡した。

3. 多施設間でのトレーサビリティ構築

現行のヒト幹細胞臨床研究では、東京大学医学部附属病院内で採取から移植まで、使用するすべての容器にICタグをつけて一貫したトレーサビリティを実現している。多施設臨床研究を実施するにあたり、東京大学医学部附属病院内で運用されているトレーサビリティを、東京医科歯科大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院に拡張する必要があるため、ソフトのバージョンアップとシステム開発を行った。

C. 研究結果

1. 3次元皮下再生軟骨の非侵襲的評価法の検討

100%ヒト耳介軟骨細胞を使用した移植組織では、移植後2週から8週にかけて成熟が進行し、トルイジンブルー染色で広範なメタクロマジーが観察された。一方、線維芽細胞が混入している再生軟骨では、ほとんど軟骨再生が認められなかった。熱処理を行って細胞生存性を低下させた細胞を用いた再生軟骨組織では、軟骨基質の蓄積は認められたものの、その程度は低かった（図1）。ELISAやGAGなどの生化学的評価においても、同様の傾向が観察された。

一方、産総研で行った超音波、CT、MRI、血流測定のうち、平均音速、D値、X線吸収係数が、組織学的検討やELISAやGAGなどの生化学的評価などの軟骨特性を反映していることが示唆された（図2）。

図1. 再生軟骨組織における軟骨基質の蓄積 (移植後2週)

軟骨細胞:線維芽細胞

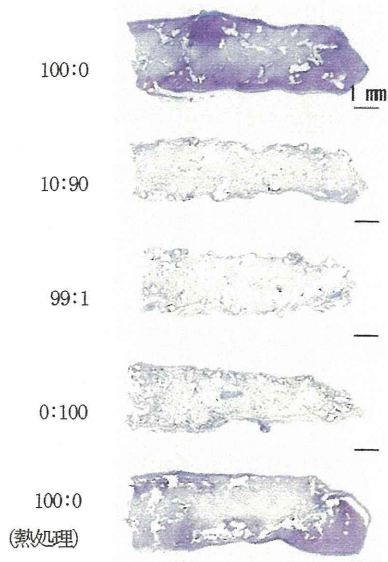
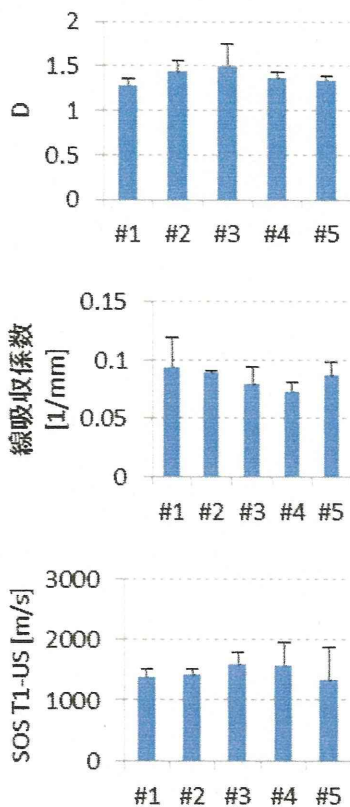


図2. 超音波、CT、MRI 検査 (移植後2週)



- #1 100%ヒト耳介軟骨細胞
- #2 ヒト耳介軟骨細胞:線維芽細胞=10:90
- #3 ヒト耳介軟骨細胞:線維芽細胞=1:99
- #4 100% 線維芽細胞
- #5 100% 55°C処理ヒト耳介軟骨細胞

2. 対照群(従来法)のデータ作成

自家腸骨移植法を施行した患者に対し、現行のヒト幹細胞臨床研究での評価項目(有害事象の有無、血液検査、疾患関連 QOL 評価、生活活動度評価、顔面形態評価、など)を実施した。

3. 多施設間でのトレーサビリティ構築

東京大学医学部附属病院内で運用されているトレーサビリティを、東京医科歯科大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院でも使用できるようにソフトのバージョンアップとシステム開発を行った。

D. 考察

現在、東大病院で実施している3次元皮下再生軟骨の自主臨床研究は、安全性の確認を主目的としている。一方、治験の主目的の一つが有効性の実証であるため、治験実施にむけて有効性評価指標を確立することは必須である。しかし、軟骨の特徴である力学強度や II 型コラーゲンやプロテオグリカン(GAG)の蓄積を生体内で評価する手法が確立されていないのが現状である。そのため、超音波で軟骨の生体内での力学強度を評価し、また CT や MRI で生化学的組成を評価できるようになれば、評価項目が明確になり効率的な治験実施が可能となる。本年度の検討により、平均音速、D 値、X 線吸収係数を用いることにより非侵襲的に移植後の軟骨成熟を評価することが可能となることが示唆された。

E. 結論

インプラント型再生軟骨の有効性評価法を確立する一助として、ヌードラットに移植した再生軟骨組織を超音波診断装置による力学評価、MRI・CTによる生化学評価を、GAGやII型コラーゲンの定量解析や組織学的評価を行った。有効性評価法としては、平均音速、D値、X線吸収係数が有用であることが示唆された。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<論文発表>

1. Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Kanazawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Application of floating cells for improved harvest in human chondrocyte culture. Biomed Res. 2012;33(5):281-9.
2. 高戸 毅, 星 和人, 藤原夕子, 西條英人, 菅野勇樹, 大久保和美, 鄭 雄一, 森 良之. 顎顔面領域における骨軟骨再生医療の現状と展望. 顎顔面外科. 22(2):121-124, 2012.

〈学会発表〉

1. Hoshi K et al. Research and development of implant-type tissue-engineered cartilage clinically applied for the nasal correction of the cleft lip and palate patients. 3rd TERMIS World Congress 2012. September 5-8, 2012. Vienna, Austria.

2. Hoshi et al. Innovation of Cartilage Regenerative Medicine by Implant-type Tissue-engineered Cartilage. 第12回日本再生医療学会総会. 2013年3月21-23日 横浜

3. 星 和人：自己血清を軟骨再生医療の臨床展開と安全性確保の試み. 第12回日本再生医療学会総会. 2013年3月21-23日 横浜

4. 星 和人：生分解性ポリマー足場素材を用いたインプラント型再生軟骨の研究開発と臨床導入. 第12回日本再生医療学会総会. 2013年3月21-23日 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

「臨床研究の企画・支援」に関する研究

研究分担者 荒川 義弘 東京大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨 本研究は、東大病院で行ってきた3次元再生軟骨の自主臨床研究を通じて明らかとなった課題を解決し、3次元再生軟骨の有効性を確立すると共に、多施設臨床研究を行い、速やかに治験に移行させることを目的としている。平成24年度は、多施設臨床研究に向けて、改訂版ヒト幹細胞臨床研究の申請を行うための体制を整えた。

A. 研究目的

本研究は、3次元再生軟骨を産業化することを最終目標として、多施設臨床研究を行い、治験実施に資する臨床データを作成することを目的としている。

B. 研究方法

インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究に向けて、現行のヒト幹細胞臨床研究の改訂項目と、多施設臨床研究における体制を検討した。

C. 研究結果

多施設臨床研究を実施するため、改訂版ヒト幹細胞臨床研究の申請を行うための体制を整えた。

また、本技術は、将来的には、富士ソフト社（東証一部、証券コード9749）に技術移転し、同社が治験実施、産業課を行う予定となっている。本プロジェクトにおいて、将来的な治験を見据えて、効率よくデータを収集することが出来るよう、平成25年1月11日に厚生労働省医政局研究開発振興課に相談した。その結果、治験を念頭に置いた多施設臨床研究を行うに当たり、インプラント型再生軟骨の製造場所としては東京大学医学部附属病院の細胞プロセッシングセンターの代替えとして、治験における製造場所となる富士ソフト社のCPCを用いることも可能である、とのアドバイスをいただいた。

D. 考察

2013年4月26日に、再生医療推進法が成立した。今後、再生医療安全性確保等法と改正薬事法の成立によって、本格的に再生医療が推進していくことが期待されている。インプラント型再生軟骨の産業化においても、その製造を医療機関外に委託することが可能となるため、本プロジェクトにおいて富士ソフト社のCPCを利用し、企業と医療施設間での組織搬出入技術を確認し有効性を確認することは、有意義な知見になると考える。

E. 結論

インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究を実施に向けて、ヒト幹細胞臨床研究の改訂内容を検討した。引き続き、臨床研究の側面から、企画、支援を行う。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

〈論文発表〉

特に無し

〈学会発表〉

特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

「臨床研究申請の支援ならびに有効性評価に関する助言」に関する研究

研究分担者 小室 美子 東京大学大学院医学系研究科 特任講師

研究要旨 本研究は、3次元再生軟骨の有効性を確立すると共に、多施設臨床研究を行い、速やかに治験に移行させることを目的としている。平成24年度には、多施設臨床研究に向けて、有効性評価の評価方法と評価項目に関する助言を行った。また、改訂版ヒト幹細胞臨床研究の申請を支援した。

A. 研究目的

本研究は、3次元再生軟骨を産業化することを最終目標として、多施設臨床研究を行って治験実施に資する臨床データを作成することを目的としている。

B. 研究方法

インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究に向けて、有効性評価の評価方法と評価項目に関する助言を行った。また、改訂版ヒト幹細胞臨床研究の申請を支援した。

C. 研究結果

東京医科歯科大学、山形大学と共同で行う多施設臨床研究では、東京大学が単施設で実施している first in human trial 自主臨床研究での研究内容と比較し、組織の搬出入のプロセスが新たに加わる。そこで、組織の搬出入が加わった条件において、安全かつ有効に再生軟骨が移植できることを示すデータの項目について、検討を行った。

また、ヒト幹細胞臨床研究申請における組織の搬出入に伴うプロトコル、および製品管理法の変更箇所を検討した。

D. 考察

東京大学から東京医科歯科大学や山形大学に輸送したヒト再生軟骨組織を移植し、組織の搬出入に伴う影響を検討した。各施設とも、生化学的、組織学的に良好な軟骨再生を認めたことから、開発してきた組織搬出入法の妥当性が示された。

また、多施設臨床研究のヒト幹細胞臨床研究申請においては、組織の搬出入に伴うプロトコルの変更に加えて、有害事象発生時の対応や患者情報の管理などについて、施設間で調整していくことが重要であると考える。

E. 結論

インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究を実施に向けて、有効性評価の助言を行い、ヒト幹細胞臨床研究の改訂内容を検討した。引き続き、臨床研究の側面から、臨床研究申請を支援する。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<論文発表>

特に無し

<学会発表>

特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

「東京医科歯科大学での3次元皮下再生軟骨の臨床実施」に関する研究

研究分担者 岡崎 睦 東京医科歯科大学大学院 教授

研究要旨 本研究は、東京大学医学部附属病院で自主臨床研究を行っている3次元再生軟骨に関して、治験実施に資する臨床データを蓄積することを目的としている。本年度は、多施設臨床研究の実施に向けて、東京大学から東京医科歯科大学に搬入された再生軟骨を実験動物へ移植し、組織搬出入技術を確認した。

A. 研究目的

現在、東京大学医学部附属病院において、口唇口蓋裂の鼻変形患者に3次元皮下再生軟骨を移植するヒト幹細胞臨床研究が実施されている。本研究は、その3次元再生軟骨に関して、治験実施に資する臨床データを作成することを目的としている。そのために、先端医療開発特区「先進的外科系インプラントとしての3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発拠点プロジェクト(研究代表者 高戸毅)」の参加機関である東京医科歯科大学と、遠隔地の医療機関である山形大学とが協力して多施設臨床研究を実施し、治験開始に資する臨床データを蓄積する。

B. 研究方法

再生軟骨組織は、現行のヒト幹細胞臨床研究に則って作製し、富士ソフト社と東京大学が共同開発した再生軟骨の長期保存方法(特願2011-263837)で保管した。その後、東京大学から東京医科歯科大学にヒト再生軟骨組織を輸送し、ヌードラットの背部皮下へ移植した。再生軟骨組織の保管期間による影響を検討するため、再生軟骨作製後、保管容器に入れて速やかに輸送、移植する群と、2週間保管した後、輸送、移植する群とで比較を行った。移植後8週に再生軟骨組織を摘出し、組織学的、生化学的に評価した。

(倫理面への配慮)

国の「動物の保護及び管理に関する法律」及び東京医科歯科大学の動物実験実施規則、動物実験実施マニュアルに従い、ヘルシンキ宣言に基づいて動物愛護の観点に十分留意して行った。

C. 研究結果

移植後8週で回収した再生軟骨組織のトルイジンブルー染色、HE染色において、良好な軟骨成熟が確認された。移植前の保管期間の違いによる明らかな差は観察されなかった(図1)。

軟骨基質の定量評価を行うためGlycosaminoglycans (GAGs)を測定したところ、培養期間の違いに関わらず、高い基質の蓄積が検出された。COL2 ELISAでも同様に、すべての再生軟骨で高い値を示した。

また、インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究の実施に向け、ヒト幹細胞臨床研究指針に則る審査の手続きをすすめた。

図1. 再生軟骨組織における軟骨基質の蓄積(移植後8週)



D. 考察

東京大学から東京医科歯科大学に輸送されたヒト再生軟骨組織を、ヌードラットの背部皮下へ移植し、組織の搬出入に伴う影響を検討した。東京大学と東京医科歯科大学は、同じ都内にあり近距離であるため搬送時間はあまりかからない。しかし、移植された再生軟骨で良好な軟骨再生を認めたことから、両大学間では、組織の搬出入に伴う影響は殆どないことが示唆された。また移植前の保存期間の違いによる明らかな差が認められなかったことから、開発した長期保存法が有効であることが示唆された。

E. 結論

東京医科歯科大学と東京大学の間では、開発した長期保存法と搬送法により安定した再生軟骨移植が可能であることが示された。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<論文発表>

1. Kurita M, Okazaki M, Kaminishi-Tanikawa A, Niikura M, Takushima A, Harii K. Differential expression of wound fibrotic factors between facial and trunk dermal fibroblasts. Connect Tissue Res 2012; 53: 349-54.
2. Aini H, Ochi H, Iwata M, Okawa A, Koga D, Okazaki M, Sano A, Asou Y. Procyanidin B3 prevents articular cartilage degeneration and heterotopic cartilage formation in a mouse surgical osteoarthritis model. PLoS One. 2012; 7:e37728.

<学会発表>

特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

「山形大学での3次元皮下再生軟骨の臨床実施」に関する研究

研究分担者 飯野 光喜 山形大学医学部 教授

研究要旨 本研究は、東京大学医学部附属病院で自主臨床研究を行っている3次元再生軟骨に関して、治験実施に資する臨床データを蓄積することを目的としている。本年度は、多施設臨床研究の実施に向けて、東京大学から山形大学に搬入された再生軟骨を実験動物へ移植し、組織搬出入技術を検討した。

A. 研究目的

現在、東京大学医学部附属病院において、口唇口蓋裂の鼻変形患者に3次元皮下再生軟骨を移植するヒト幹細胞臨床研究が実施されている。

本研究は、その3次元再生軟骨に関して、治験実施に資する臨床データを作成することを目的としている。そのために、先端医療開発特区「先進的外科系インプラントとしての3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発拠点プロジェクト(研究代表者 高戸 毅)」の参加機関である東京医科歯科大学と、遠隔地の医療機関である山形大学とが協力して多施設臨床研究を実施し、治験開始に資する臨床データを蓄積する。

B. 研究方法

再生軟骨組織は、現行のヒト幹細胞臨床研究に則って作製し、富士ソフト社と東京大学が共同開発した再生軟骨の長期保存方法(特願2011-263837)で保管した。その後、東京大学から山形大学に再生軟骨組織を輸送し、ヌードラットの背部皮下へ移植した。再生軟骨組織の保管期間による影響を検討するため、再生軟骨作製後、保管容器に入れて速やかに輸送・移植する群と、2週間保管した後、輸送・移植する群とで比較を行った。移植後8週に再生軟骨組織を摘出し、組織学的、生化学的に評価した。

(倫理面への配慮)

国の「動物の保護及び管理に関する法律」及び山形大学の動物実験実施規則、動物実験実施マニュアルに従い、ヘルシンキ宣言に基づいて動物愛護の観点に十分留意して行った。

C. 研究結果

移植後8週で回収した再生軟骨組織のトルイジンブルー染色において、広範なメタクロマジーが観察された(図1)。HE染色においても、良好な軟骨成熟が確認された。移植前の保管期間の違いによる明らかな軟骨成熟の差は観察されなかった。

COL2 ELISAやGAG測定でも同様に、良好な軟骨成熟を示す高い値が示された。

また、インプラント型再生軟骨の多施設臨床研究の実施に向け、ヒト幹細胞臨床研究指針に則る審査の手続きをすすめた。

図1. 再生軟骨組織における軟骨基質の蓄積(移植後8週)



D. 考察

東京大学から山形大学に輸送されたヒト再生軟骨組織を、ヌードラットの背部皮下へ移植し、組織の搬出入に伴う影響を検討した。移植後8週で、広範な軟骨成熟が観察された。また、移植前の保管期間による影響は認められなかった。以上から、関東から距離の離れた山形においても、開発した長期保存法および搬出入法が有効であることが示唆された。

E. 結論

東京大学医学部附属病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院における多施設臨床研究の実施に向けて、組織搬出入技術を検討するため、ヌードラットを用いた移植実験を行った。関東から距離のある山形大学においても、安定した再生軟骨移植が可能であることが、示された。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<論文発表>

特に無し

<学会発表>

1. 尾崎 尚、石川恵生、小林武仁、橘 寛彦、櫻井博理、飯野光喜：再建用プレートおよびメッシュプレートと腸骨PCBMによる下顎骨再建. 第38回日本口腔外科学会北日本地方会、札幌；2012年6月.
2. 土谷理恵子、田中俊昭、飯野光喜：DGK α の軟骨細胞分化調節における役割. 第33回東北骨代謝研究会、仙台；2012年3月
3. 山本 修、右田 聖、飯野光喜：亜鉛修飾型チタンインプラントの骨接着性. 実験動物セミナー第23回研究成果発表会、山形；2012年12月.
4. 飯野光喜：腸骨海綿骨細片を用いたin vivo tissue engineering による顎骨再建について. 第12回日本再生医療学会総会、横浜；2013年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

「有効性評価技術の開発」に関する研究

研究分担者 新田 尚隆 (独) 産業技術総合研究所 主任研究員

研究要旨 本研究は、東京大学医学部附属病院で自主臨床研究を行っている3次元再生軟骨を産業化することを最終目標として、治験実施に資する臨床データを作成し、速やかに治験に移行させることを目的としている。本年度は、インプラント型再生軟骨の有効性評価法を確立する一助として、ヌードラットに移植した再生軟骨組織を超音波診断装置による力学評価、MRI・CTによる生化学評価と、GAGやII型コラーゲンの定量解析や組織学的評価と比較し、有効性評価法としては平均音速、D値、X線吸収係数の計測が有用であることが明らかとなった。。

A. 研究目的

現在、東京大学医学部附属病院において、口唇口蓋裂の鼻変形患者に3次元皮下再生軟骨を移植するヒト幹細胞臨床研究が実施されている。本研究では、治験実施に向けて有効性エビデンスを補強して多施設研究を実施し、製造プロセスと品質管理法を整備し、治験実施に資する臨床データを作成することを目的としている。

B. 研究方法

3次元皮下再生軟骨の非侵襲的評価法の検討
有効性評価法を確立するため、現在の製造法に則り、実験的にヒト3次元皮下再生軟骨を作製した。移植組織としては、線維芽細胞や細胞生存性が低下した軟骨細胞の混入を想定し、①100%ヒト耳介軟骨細胞、②ヒト耳介軟骨細胞：線維芽細胞=10:90、③ヒト耳介軟骨細胞：線維芽細胞=1:99、④100%線維芽細胞、⑤100%55℃処理ヒト耳介軟骨細胞をそれぞれ 5×10^7 cells /mL で1%アテロコラーゲンに懸濁し、PLLA 足場素材 (5 mm x 3 mm x 50 mm) へ播種した。ヌードラット背部皮下へ移植後、2 週と 8 週でヌードラットを産総研に搬送し、超音波、CT、MRI、血流測定などを用いて再生軟骨組織の力学的、生化学的特性を非侵襲的に評価した。その後、ヌードラットから再生軟骨組織を摘出し、トルイジンブルー染色やHE染色などによる組織学的評価、ならびにGAGやCOL2ELISAなどによる生化学的評価を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国の「動物の保護及び管理に関する法律」及び(独)産業技術総合研究所動物実験実施規則、(独)産業技術総合研究所動物実験実施マニュアルに従い、動物愛護の観点に十分留意して行った。

C. 研究結果

非侵襲的力学評価において、移植後2週及び8週の再生軟骨に対し、超音波診断装置とMRIを併用して非侵襲的に平均音速を算出した結果、①～④群では軟骨細胞の混入率低下に伴う平均音速の上昇が見られ、⑤群の平均音速は①群と同程度となった。同部位の摘出再生軟骨に対して力学試験を実施したところ、弾性率と平均音速は正の相関を示し ($R^2 = 0.73$)、平均音速-弾性率の校正係数を設定することで力学評価が可能になることが示唆された。1-2) 生化学評価において、MRIでT1値、T2値、D値を計測した結果、①～④群では軟骨細胞の混入率に対応したD値の変化が見られ、⑤群は①群と同程度となった。またX線の線吸収係数を計測した結果、①～④群では軟骨細胞の混入率による基質産生量に比例した線吸収係数の上昇が見られ、⑤群は①群と同程度となった。D値及び線吸収係数における上記の傾向は組織所見とも総じてよく一致し、軟骨再生の指標として有用と考えられた。

D. 考察

軟骨の特徴である力学強度やII型コラーゲンやプロテオグリカン(GAG)の蓄積を生体内で評価する手法が確立されていないのが現状である。そのため、超音波で軟骨の生体内での力学強度を評価し、またCTやMRIで生化学的組成を評価できるようになれば、評価項目が明確になり効率的な治験実施が可能となる。本年度の検討により、平均音速、D値、X線吸収係数を用いることにより非侵襲的に移植後の軟骨成熟を評価することが可能となることが示唆された。

E. 結論

インプラント型再生軟骨の有効性評価法を確立するため、ヌードラットに移植した再生軟骨組織を超音波診断装置による力学評価、MRI・CTによる生化学評価を、GAG や II 型コラーゲンの定量解析や組織学的評価を行った。有効性評価法としては、平均音速、D 値、X 線吸収係数の計測が有用であることが示唆された。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<論文発表>

Nitta N, Misawa M, Homma K, Shiina T. Elasticity evaluation of regenerating cartilage sample based on laser Doppler measurement of ultrasonic particle velocity. Jpn. J. Appl. Phys. 2012;51(7):07GF15-1-8.

<学会発表>

新田尚隆他：軟骨性状の非侵襲評価を目指したマルチモダリティ音速測定. 第40回日本磁気共鳴医学会大会. 2012年9月6-8日 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

2. 特に無し

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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
なし							

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
Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Kanazawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K.	Application of floating cells for improved harvest in human chondrocyte culture.	Biomed Res	3(5)	281-289	2012
高戸 毅, 星 和 人, 藤原夕子, 西 條英人, 菅野勇樹, 大久保和美, 鄭 雄一, 森 良之.	顎顔面領域における骨 軟骨再生医療の現状と 展望	頭頸部外科	22(2)	121-124	2012
Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K.	Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry.	Magn Reson Med Sci	11(1)	27-34	2012
Katsura M, Matsuda I, Akahane M, Sato J, Akai H, Yasaka K, Kunimatsu A, Ohtomo K.	Model-based iterative reconstruction technique for radiation dose reduction in chest CT: comparison with the adaptive statistical iterative reconstruction technique.	Eur Radiol	22(8)	1613-23	2012
Matsuda I, Akahane M, Sato J, Katsura M, Kiryu S, Yoshioka N, Kunimatsu A, Ino K, Ohtomo K.	Precision of the measurement of CT numbers: comparison of dual-energy CT spectral imaging with fast kVp switching and conventional CT with phantoms.	Jpn J Radiol	30(1)	34-9	2012