

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06312

研究課題名(和文) シグナル因子と三次元構造材料を統合する「四次元足場システム」の創製

研究課題名(英文) Development of 4-dimensional scaffold system that integrates signaling factors and 3-dimensional structural biomaterials

研究代表者

鄭 雄一 (Tei, Yuichi)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授

研究者番号：30345053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 121,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、骨格組織再生に向けた、シグナル因子の時空間的制御能を有する再生性足場材料の創製を目指し、骨・軟骨誘導性シグナル因子の同定、三次元人工骨足場材料の造形法の最適化、および両者を繋ぐインターフェースとしてはたらく「Tetra-PEGスポンジ」を開発した。Tetra-PEGスポンジは $\mu\text{m}$ スケールの編み目構造を介した細胞浸潤の制御と薬剤担持能を介したシグナル因子の空間的制御の可能性を示した。これにより新規インターフェース材料を統合した新たな再生医療戦略の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格組織における再生医療の実現は、健康寿命の延伸に関わる重要な課題です。我々は、骨・軟骨再生性シグナルの同定と3次元人工骨作製の最適化、および両者をつなぐインターフェースとしてはたらく高機能ハイドロゲルを開発しました。本研究を通して、インターフェースによる細胞浸潤・シグナル因子徐放の制御を介する新たな組織再生法の可能性が提案されました。

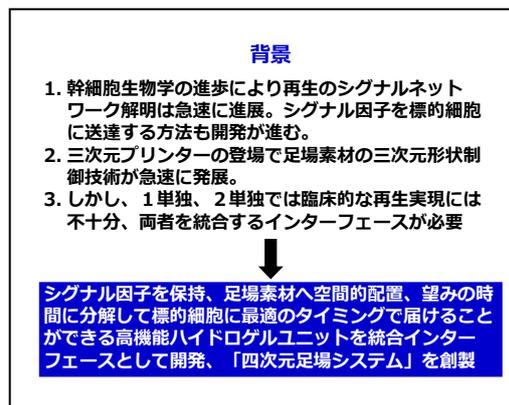
研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed at development of high-performance biomaterials that enable to control signaling molecules in a spatial-temporal manner for skeletal regeneration. We identified signaling molecules for bone and cartilage regeneration, optimized a method for constructing three-dimensional artificial bones, and developed "Tetra-PEG sponge", a novel biomaterial that functions to integrate the signaling molecules and artificial bones. The Tetra-PEG sponge has  $\mu\text{m}$ -scale pore structures and drug-carrier properties, which may allow the spatial regulation of drug release and cell invasion into the materials. This study provides a potential to develop a regenerative strategy by integrating the novel interface material.

研究分野：生体医工学・生体材料学

キーワード：再生医工学 骨軟骨生物学 ハイドロゲル 人工骨 シグナル

## 1. 研究開始当初の背景

【背景】骨格系の機能障害の多くは、外傷・変性による正常な骨・軟骨の喪失に起因するため、治療法として組織工学・再生医学が注目を浴びている。現在までに多くの研究がなされているが、安全性・有効性・操作性の全てを満たし臨床家が満足する骨・軟骨の再生方法は未だ存在しない(右図)。申請者らの研究グループは、上記の要件を満たす骨・軟骨再生の基盤科学技術開発を目指し、再生の3要素(細胞・シグナル・足場)のうち、「足場素材」と「シグナル因子とその送達法」を両輪とした研究を推進してきた。以下にその概要を示す。



### ➤ 足場素材に関する研究

三次元形状をミリメートルからナノメートルレベルで精密制御することで、バイオマテリアルの高機能化に成功した。まず、インクジェットプリンターで積層造形することで、三次元構造を精密に制御した人工骨を創製した (*J Artif Organs* 9:234, 2006; *J Artif Organs* 12: 274, 2009; *J Artif Organs* 12:200, 2009; *Int J Oral Maxillofac Surg* 40:955, 2011)。次に、高さ1 mmのテトラポッド形状に成形された顆粒状リン酸三カルシウム人工骨を創製し (*Acta Biomaterialia* 8:2340, 2012)、骨形成性薬剤を搭載させることで、滅菌可能な骨誘導性人工骨を開発した (*Biomaterials* 34:5530, 2013)。

さらに、上記の知見にヒントを得て、構造材料となり得る高強度ハイドロゲルを創製した (*Macromolecules* 41:5379, 2008)。従来のハイドロゲルがもつ高分子ネットワークの不均一性を除くことに成功した (*Macromolecules* 42:1344, 2009; *Macromolecules* 42:6245, 2009; *Macromolecules* 43:488, 2010)。このハイドロゲルは均一な網目構造をもつために、これまでの高強度ゲルに匹敵する力学的強度を持ち (*Macromolecular Rapid Commun* 31:1954, 2010)、理論に基づいた力学的特性の予測と制御が可能である (*Macromolecules* 43:3935, 2010; *Macromolecules* 44:3567, 2011; *Macromolecules* 44:5817, 2011; *Macromolecules* 45:1031, 2012)。生体温度で収縮する温度応答性ポリマーを一定の割合で組み込むことで、生体環境でのハイドロゲルの膨潤を相殺する非膨潤ハイドロゲルの創製にも成功した (*Science* 343:873, 2014)。

### ➤ 骨・軟骨再生を誘導するシグナル因子とその送達法に関する研究

骨・軟骨の発生、病気、再生にかかわるシグナルネットワークを系統的に解明してきた。骨軟骨の発生段階で、肥大軟骨という特殊な軟骨から分泌されるヘッジホッグシグナルが副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) とネガティブフィードバックを形成し、発生制御に重要な役割を果たしていること (*Proc Natl Acad Sci USA* 95:13030, 1998; *J Clin Invest* 107:295, 2001)、様々な因子がこのフィードバックループと相互作用することを明らかにした (*Development* 129:2977, 2002; *Dev Cell* 3:183, 2002 等)。骨形成の制御因子 (*Development* 131:1309, 2004; *J Biol Chem* 280: 35704, 2005; *FASEB J* 21:1777, 2007; *Dev Cell* 14:689, 2008; *J Biol Chem* 287:17860, 2012 等) や軟骨形成の制御因子 (*Genes Dev* 18:2418, 2004; *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:14794, 2004; *Nat Med* 12: 665, 2006; *EMBO Rep* 8: 504, 2007; *J Clin Invest* 118:2506, 2008; *Nat Med* 16:678, 2010 等) も詳細に明らかにした。次世代シーケンサーを用いたゲノムワイド解析により、骨格形成における転写ネットワークの解析を行った (*Cell Rep* 12:229, 2015; *Stem Cells* 31:2667, 2013)。

## 2. 研究の目的

以上を踏まえて、申請者らが見出してきた足場素材の三次元形状制御技術、骨・軟骨再生誘導のためのシグナルネットワークに関する知見・技術を、高機能ハイドロゲルユニットをインターフェースとして用いて統合することで、四次元足場システムの創製を目指した。シグナル因子を放出する三次元的な位置と時間的要素を制御することで、局所細胞の分化・増殖を精密に制御することが可能であると考えた。さらに、ゲノムワイド解析を用いて、本法による再生メカニズムを分子生物学・エピゲノムの観点から検証し、従来にはない切り口で、足場材料と生体とのインターフェースで起こる現象に迫り、実用化への有効性と安全性を保障するゲノムレベルの分子基盤を得る。具体的には以下の4つのサブテーマを行う。

- (1) 骨・軟骨再生誘導シグナルネットワークとシグナル因子送達法の最適化
- (2) 足場素材の三次元形状制御方法の最適化
- (3) 高機能ハイドロゲルユニットの開発と四次元足場システムの創製
- (4) 動物実験による四次元足場システムの機能検証と再生メカニズムの解析

### 3. 研究の方法

- (1) 骨・軟骨再生誘導シグナルネットワークとシグナル因子送達法の最適化：マウス・ヒト多能性幹細胞の分化誘導系を用いて、骨・軟骨再生誘導シグナル因子の絞り込みを行った。得られた候補について、マウス組織欠損モデル等でその有用性を確認した。
- (2) 足場素材の三次元形状制御方法の最適化：三次元プリンターを用いた人工骨の基本設計を最適化するため、粉体粒径およびインクの粘度・pH・液滴量の物性評価を行った。
- (3) 高機能ハイドロゲルユニットの開発と四次元足場システムの創製：作成したPEG材料の物性と細胞との相互作用を評価するため、FITCを用いた観察、in vitro細胞培養およびin vivo皮下埋植を行った。
- (4) 動物実験による四次元足場システムの機能検証と再生メカニズムの解析：作成したPEG材料および骨再生性シグナル搭載型マテリアルの骨再生効果を検証するため、マウス左大腿四頭筋内注射による異所性骨化モデル、マウス頭蓋骨臨界骨欠損モデルおよび、マウス膝関節軟骨欠損モデルを用いた検証を行った。

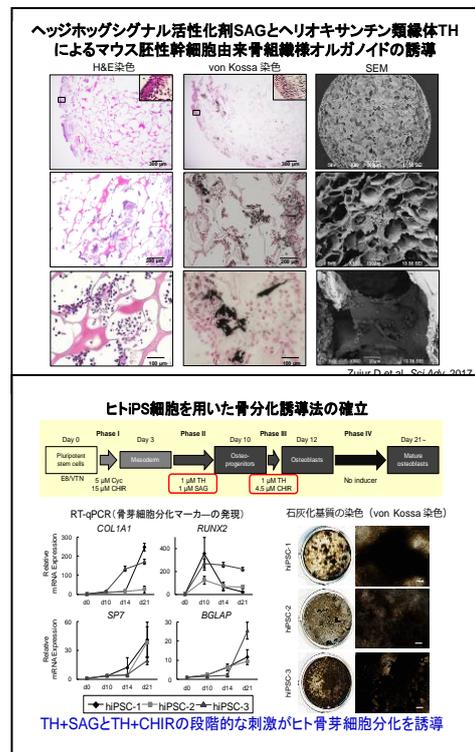
### 4. 研究成果

#### (1) 骨・軟骨再生誘導シグナルネットワークとシグナル因子送達法の最適化

これまでに当研究グループで得られた知見および過去の報告をもとに、骨・軟骨再生誘導シグナル因子に関する絞り込みを試みた。骨再生に関して、*in vitro*で骨芽細胞を誘導するシグナルとそれらの処理条件が同定できれば、再生誘導シグナルとして利用できるのではないかと仮説を立てた。そこで、発生を模倣するモデルとして胚性幹細胞の分化培養系を用い、骨発生において重要な、BMP、Hedgehog (Hh)、Wnt、FGFの4種類のシグナル経路に着目して、それらのシグナル活性を調節する低分子化合物を中心に検討を進めた。

マウス胚性幹細胞由来の中胚葉細胞を、Hhシグナル活性化剤SAGと骨形成性低分子TH（ヘリオキサンチン類縁体）で処理することで、骨芽細胞が三次元培養中で誘導され、骨組織様オルガノイドを形成できることを見出した（Zujur et al. *Sci Adv*, 2017、右図）。さらにヒトiPS細胞を用いたヒト骨芽細胞分化系においても検討を行った。マウス実験で明らかになったSAGとTHの処理後に、THとGSK阻害剤（Wnt活性化剤）CHIRの組み合わせを段階的に処理することでヒト骨芽細胞が誘導されることが明らかになった（右下図、Zujur et al. *Regen Ther.* 2020）。また、本研究を通して、ヒト多能性幹細胞から効率的に骨軟骨前駆細胞を誘導する手法を開発し（特許：特願2021-041384）、骨再生性シグナルのスクリーニングの効率化に寄与した。この中で、SAGの骨修復促進効果は、マウス骨折モデルにおいても確認された（Kashiwagi M et al. *Biophys Biochem Res Commun*, 2016）。

軟骨再生に関して、軟骨形成性低分子化合物TDが転写因子Runx1の発現を誘導することで軟骨形成を促進することをすでに見出していたため（Ann Rheum Dis, 2013）、TDおよびRunx1の軟骨の維持および再生効果を検証した。その結果、Runx1は関節軟骨における基質産生と肥大化抑制を介して関節軟骨の維持に寄与することが明らかになった（Yano et al. *Sci Rep*. 2019）。また、TDが脱分化した軟骨細胞の分化誘導促進効果を示し、コラーゲン足場材料における軟骨組織の誘導効果を有すること（Hamamoto S. et al., *J Exp Orthop*, 2020）、ヒト滑膜細胞由来幹細胞に対して軟骨細胞分化誘導能を有すること（Kobayashi M. et al., *J Tissue Eng Regen Med*, 2021）が明らかになった。さらにCHIRとレ



チノイン酸受容体アゴニストTTNPBの組み合わせがヒト多能性幹細胞から軟骨細胞の分化誘導を促進することが明らかとなった (Kawata M. et al., *Stem Cell Reports*. 2019)。

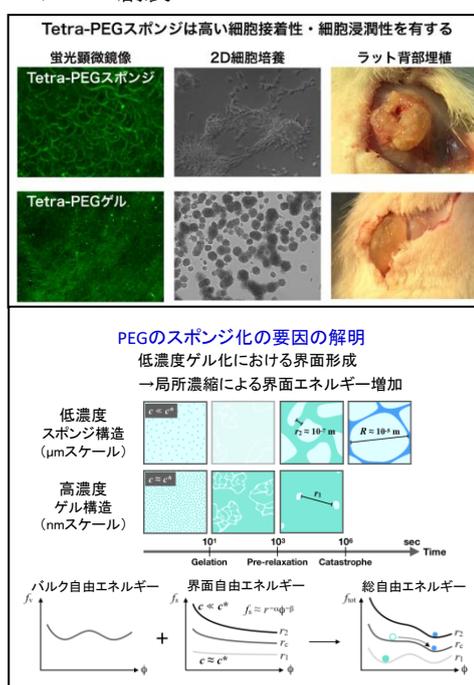
当初計画では、シグナル因子としてmRNA送達を考えていたものの、これまでの研究で単一mRNA発現誘導では機能的な骨再生を誘導するには不十分であること、およびmRNA送達キャリアの最適化条件はmRNAごとに異なり複雑な制御機構を構築する必要があることが判明した。そのため、より簡便・安定・低コストに使用可能な低分子化合物を用いた研究に方針を変更し、上記の研究を行った。その結果、上述の通り骨・軟骨再生性低分子化合物およびその組み合わせをマウス・ヒト発生モデルおよびマウス組織修復モデルを用いて同定した。

## (2) 足場素材の三次元形状制御方法の最適化

申請者らのバイオマテリアル三次元形状制御に関するこれまでの成果に基づき (*J Artif Organs* 12:200, 2009; *Acta Biomaterialial* 8:2340, 2012; *Biomaterials* 34:9056, 2013)、三次元造形したリン酸カルシウムを骨・軟骨再生用足場材料として使用するための基礎的検討を行った。インターフェースとなる高機能ハイドロゲルユニットと統合することを想定し、三次元プリンターを用いて足場材料を造形する際の基本設計、および骨・軟骨欠損の形状に適合するために要求される造形精度について最適化を行った。その結果、粒径：10  $\mu\text{m}$ 、インクの粘度：コンドロイチン硫酸4%、pH5.5、液滴量：25  $\mu\text{L}$ が最適値であることが明らかになった。以上より様々な形状の骨格組織欠損に対して、欠損構造に応じた足場材料を成型し、高機能ハイドロゲルユニットと統合する技術基盤が確立した。

## (3) 高機能ハイドロゲルユニットの開発と四次元足場システムの創製

生体への安全性や生体適合性が広く知られた高分子であり、組織損傷部位に合わせた整形が可能で、人工材料として大量生産可能なポリエチレングリコール (PEG) ベースのハイドロゲルに着目し研究を進めた。非膨潤性のゲルである臨界ゲルの開発を進める中で、再生医療用足場材料として有用な「Tetra-PEG スポンジ」の開発に世界で初めて成功した (右図、特許 PCT/JP2019/029574 および特願 2020-011428)。本 Tetra-PEG スポンジは、親水性のポリエチレングリコール (PEG) のみからなるものの、同様に PEG からなる Tetra-PEG ゲルとは全く異なる特性・細胞親和性を有していた。構造に関して、従来の Tetra-PEG ゲルが nm オーダーの網目構造を持つのに対して、Tetra-PEG スポンジは  $\mu\text{m}$  オーダーの構造を有する。Tetra-PEG スポンジの構造は、適切な蛍光染色のもと蛍光顕微鏡で直接的に観察することが可能であった。その結果、PEG が密な構造と PEG がほとんど存在しない粗な構造の二相からなることが明らかとなった。本構造は、PEG 濃度の低下に伴う相分離現象により形成される可能性が考えられ、バルク自由エネルギーと界面自由エネルギーの総和として計算できることが高分子物理の理論に基づき見出された (上図)。



次に、Tetra-PEG スポンジが有する  $\mu\text{m}$ スケールの編み目構造が細胞浸潤に有用か検討した。Tetra-PEG スポンジに細胞 (ATDC5) を播種したところ、旺盛な接着・伸展挙動が確認された。また、Tetra-PEG スポンジをラット背部の皮下に2週間埋植したところ、極めて旺盛な線維性組織の浸潤・血管誘導が確認された。一方で、Tetra-PEG ゲルを用いた場合には、従来の PEG からなるゲルと同様に細胞浸潤は確認されなかった。このように、PEG 単体からなるゲルにおいて、構造を制御することで細胞接着性・細胞浸潤性の機能を誘起することに成功した (投稿準備中)。Tetra-PEG スポンジはゲル前駆体水溶液の二液混合により容易に作製が可能であるために、インジェクタブルな再生用足場材料として有望であることが示唆された。さらに、Tetra-PEG 合成時に易分解性のリンカーを一定量組み込むことで、生分解スピードを制御できる可能性が *in vitro* で示唆されており、より厳密な薬物徐放とゲルの生体内挙動の制御が可能になりつつある。

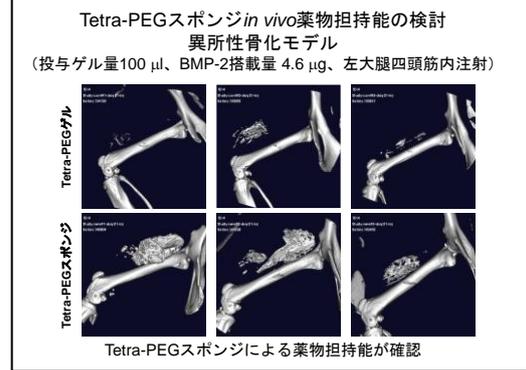
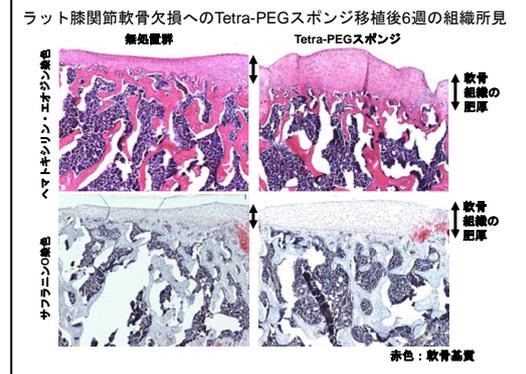
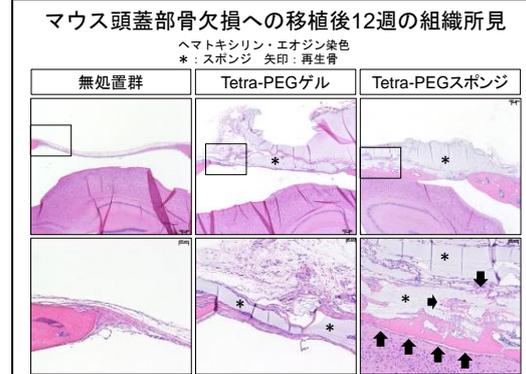
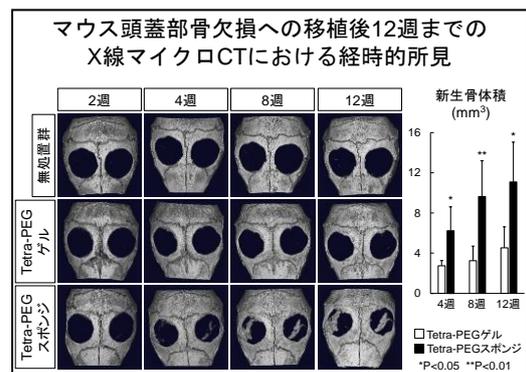
## (4) 動物実験による骨・軟骨再生効果の検証と再生メカニズムの解析

Tetra-PEG スポンジが良好な細胞侵入性を示したため、まず、本材が組織修復時の再生の場を確保し、骨組織を誘導することで組織誘導を達成できるのではないかと仮説を立てた。仮説の検証のため、成獣マウス頭蓋部に作製した臨界骨欠損（直径4 mm）を on site gelation により Tetra-PEG スポンジで被覆し、無処置群、Tetra-PEG ゲル被覆群と比較して、12 週間にわたって骨再生効果を検証した。X 線マイクロ CT 解析において、術後 4 週より Tetra-PEG スポンジ群でのみ旺盛な骨再生が認められ、その量は経時的に有意に増加した（右図）。

術後 12 週サンプルの組織学的解析から、Tetra-PEG スポンジ群においては、細胞がスポンジ内部に侵入し、骨再生が一部スポンジ周囲のみならずスポンジ内においても誘導されていることが明らかとなった（右図・矢印；投稿準備中）。さらに免疫組織化学染色により、再生骨領域において骨芽細胞分化マーカーの Runx2 および Osterix の発現を確認した。

次に、Tetra-PEG スポンジの関節軟骨組織の欠損に対する再生効果を検証するため、ラット膝関節における骨軟骨欠損モデルを作製し、Tetra-PEG スポンジ埋植の影響を検討した。埋植 6 週間後の組織学的解析の結果、Tetra-PEG スポンジ群において関節軟骨組織が肥厚することが分かった。しかしながら、再生組織において、サフラニン O 染色陽性の軟骨基質産生は十分に認められなかった（右図）。以上より、Tetra-PEG スポンジ単独で一定の軟骨再生効果はあるものの、その効果は十分ではなく、薬物との統合が必要であることが確認された。

次に、Tetra-PEG スポンジの *in vivo* 薬物徐放性を検討するため、BMP-2 の異所性骨化モデルを用いたパイロット実験を行った。Tetra-PEG スポンジに 4.6  $\mu$ g の BMP-2 を浸潤させた後、マウス左大腿四頭筋内に注入し、異所性骨化を軟 X 線 CT により評価した。比較対象として、同量の BMP-2 を、従来型の Tetra-PEG ゲルと混和したサンプルを用いた。移植後 21 日目におけるマイクロ CT 解析の結果、BMP-2 搭載型の Tetra-PEG スポンジは顕著な異所性骨化を誘導した（右図）。以上より、Tetra-PEG スポンジの薬物担持能を支持する結果が *in vivo* で確認できた。現在、本研究で得られた骨形成性低分子化合物（SAG・TH・CHIR）および軟骨形成性化合物（TD）を含めた組織再生性インプラントの検討を進めている。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yoshikawa Yuki, Sakumichi Naoyuki, Chung Ung-il, Sakai Takamasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Negative Energy Elasticity in a Rubberlike Gel	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Review X	6. 最初と最後の頁 11045
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevX.11.011045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tani Shoichiro, Okada Hiroyuki, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke, Hojo Hironori	4. 巻 22
2. 論文標題 The Progress of Stem Cell Technology for Skeletal Regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1404 ~ 1404
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22031404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Onodera Shoko, Saito Akiko, Hojo Hironori, Nakamura Takashi, Zujur Denise, Watanabe Katsuhito, Morita Nana, Hasegawa Daigo, Masaki Hideki, Nakauchi Hiromitsu, Nomura Takeshi, Shibahara Takahiko, Yamaguchi Akira, Chung Ung-il, Azuma Toshifumi, Ohba Shinsuke	4. 巻 15
2. 論文標題 Hedgehog Activation Regulates Human Osteoblastogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 125 ~ 139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.stemcr.2020.05.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasuda Takashi, Sakumichi Naoyuki, Chung Ung-il, Sakai Takamasa	4. 巻 125
2. 論文標題 Universal Equation of State Describes Osmotic Pressure throughout Gelation Process	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review Letters	6. 最初と最後の頁 267801
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevLett.125.267801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tang Jian, Katashima Takuya, Li Xiang, Mitsukami Yoshiro, Yokoyama Yuki, Sakumichi Naoyuki, Chung Ung-il, Shibayama Mitsuhiro, Sakai Takamasa	4. 巻 53
2. 論文標題 Swelling Behaviors of Hydrogels with Alternating Neutral/Highly Charged Sequences	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 8244 ~ 8254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.0c01221	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tani Shoichiro, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke, Hojo Hironori	4. 巻 52
2. 論文標題 Understanding paraxial mesoderm development and sclerotome specification for skeletal repair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental & Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1166 ~ 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-020-0482-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Masato, Chijimatsu Ryota, Hart David A., Hamamoto Shuichi, Jacob George, Yano Fumiko, Saito Taku, Shimomura Kazunori, Ando Wataru, Chung Ung il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki, Nakamura Norimasa	4. 巻 15
2. 論文標題 Evidence that TD 198946 enhances the chondrogenic potential of human synovium derived stem cells through the NOTCH3 signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 103 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.3149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hojo Hironori, Ohba Shinsuke	4. 巻 137
2. 論文標題 Gene regulatory landscape in osteoblast differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115458 ~ 115458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zujur Denise, Kanke Kosuke, Onodera Shoko, Tani Shoichiro, Lai Jenny, Azuma Toshifumi, Xin Xiaonan, Lichtler Alexander C., Rowe David W., Saito Taku, Tanaka Sakae, Masaki Hideki, Nakauchi Hiromitsu, Chung Ung-il, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Stepwise strategy for generating osteoblasts from human pluripotent stem cells under fully defined xeno-free conditions with small-molecule inducers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 19 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hojo Hironori, Ohba Shinsuke	4. 巻 20
2. 論文標題 Insights into Gene Regulatory Networks in Chondrocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6324 ~ 6324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Mori Daisuke, Chijimatsu Ryota, Maenohara Yuji, Nakamoto Hideki, Mori Yoshifumi, Makii Yuma, Oichi Takeshi, Taketo Makoto Mark, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 21
2. 論文標題 Wnt/ -catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2041-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawata Manabu, Mori Daisuke, Kanke Kosuke, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Yano Fumiko, Masaki Hideki, Otsu Makoto, Nakauchi Hiromitsu, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 13
2. 論文標題 Simple and Robust Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells toward Chondrocytes by Two Small-Molecule Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 530 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.07.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujinaga Ikuo, Yasuda Takashi, Asai Makoto, Chung Ung-il, Katashima Takuya, Sakai Takamasa	4. 巻 52
2. 論文標題 Cluster growth from a dilute system in a percolation process	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 289 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-019-0279-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katashima Takuya, Chung Ung-il, Sakai Takamasa	4. 巻 51
2. 論文標題 Mechanical properties of doubly crosslinked gels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 851 ~ 859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-019-0203-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tan Z, Niu B, Tsang KY, Melhado IG, Ohba S, He X, Huang Y, Wang C, McMahon AP, Jauch R, Chan D, Zhang MQ, Cheah KSE.	4. 巻 14
2. 論文標題 Synergistic co-regulation and competition by a SOX9-GLI-FOXA phasic transcriptional network coordinate chondrocyte differentiation transitions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007346	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Qi P, Ohba S, Hara Y, Fuke M, Ogawa T, Ohta S, Ito T.	4. 巻 189
2. 論文標題 Fabrication of calcium phosphate-loaded carboxymethyl cellulose non-woven sheets for bone regeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Carbohydrate Polymers	6. 最初と最後の頁 322-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carbpol.2018.02.050.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohhira M, Li X, Gupit CI, Kamata H, Sakai T, Shibayama M	4. 巻 155
2. 論文標題 Dynamics of thermoresponsive conetwork gels composed of poly(ethylene glycol) and poly(ethyl glycidyl ether-co-methyl glycidyl ether)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Polymer	6. 最初と最後の頁 75-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.polymer.2018.09.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa S, Li X, Shibayama M, Kamata H, Sakai T, Gilbert EP, Shibayama M	4. 巻 51
2. 論文標題 Insight into the Microscopic Structure of Module-Assembled Thermoresponsive Conetwork Hydrogels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 6645-6652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.8b00868	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Han J, Yoshitake M, Sakai T, Yoshimoto N, Morita M, Fujii K	4. 巻 47
2. 論文標題 Electrochemical properties of a TetraPEG-based gel electrolyte containing a nonflammable fluorinated alkyl phosphate for safer lithium-ion batteries	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 909-912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.180283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiiyabu T, Toni F, Li X, Chung UI, Sakai T	4. 巻 54
2. 論文標題 Three Cooperative Diffusion Coefficients describing Dynamics of Polymer Gels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6784-6787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cc01357h	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zujur D, Kanke K, Lichtler AC, Hojo H, Chung UI, Ohba S	4. 巻 3
2. 論文標題 Three-dimensional system enabling the maintenance and directed differentiation of pluripotent stem cells under defined conditions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 e1602875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.1602875	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hojo H, Chung UI, Ohba S	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of the gene-regulatory landscape in skeletal development and potential links to skeletal regeneration.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 100-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2017.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiyabu T, Li X, Shibayama M, Chung UI, Sakai T	4. 巻 50
2. 論文標題 Permeation of Water through Hydrogels with Controlled Network Structure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 9411-9416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.7b01807	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishi K, Fujii K, Chung UI, Sakai T	4. 巻 119
2. 論文標題 Experimental observation of two features unexpected from the classical theories of rubber elasticity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physical Review Letters	6. 最初と最後の頁 267801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevLett.119.267801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khairulina K, Chung UI, Sakai T	4. 巻 5
2. 論文標題 Hydrogels with tuned electro-osmosis: potential model system to understand electro-kinetic transport in biological tissues	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Mater. Chem. B	6. 最初と最後の頁 4526-4534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7TB00064B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi K, Okamoto F, Hoshi S, Katashima T, Zujur D, Li X, Shibayama M, Gilbert EP, Chung U, Ohba S, Oshika T, Sakai T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Fast-forming hydrogel with ultralow polymeric content as an artificial vitreous body.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Biomed Eng	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-017-0044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kashiwagi M, Hojo H, Kitaura Y, Maeda Y, Aini H, Takato T, Chung U, Ohba S.	4. 巻 479
2. 論文標題 Local administration of a hedgehog agonist accelerates fracture healing in a mouse model.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Comm	6. 最初と最後の頁 772-778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.09.134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamata H, Kushiro K, Takai M, Chung U, Sakai T.	4. 巻 55
2. 論文標題 Non-osmotic hydrogels: a rational strategy for safely degradable hydrogels.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed	6. 最初と最後の頁 9282-9286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ange.201602610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi H, Chang S, Mori D, Itoh S, Hirata M, Hosaka Y, Taniguchi Y, Okada K, Mori Y, Yano F, Chung U, Akiyama H, Kawaguchi H, Tanaka S, Saito T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Biphasic regulation of chondrocytes by Rela through induction of anti-apoptotic and catabolic target genes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 13336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms13336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanno Y, Nakatsuka T, Saijo H, Fujihara Y, Atsuhiko H, Chung U, Takato T, Hoshi K.	4. 巻 5
2. 論文標題 8.Kanno Y, Nakatsuka T, Saijo H, Fujihara Y, Atsuhiko H, Chung U, Takato T, Hoshi K.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Computed tomographic evaluation of novel custom-made artificial bones, "CT-bone", applied for maxillofacial reconstruction.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2016.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件(うち招待講演 5件/うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Hojo H, Ohba S, Yamakawa A, Guo Q, He X, Saito T, Onodera S, Azuma T, Chung UI, McMahon AP.
2. 発表標題 Cell-type-distinct regulatory action of Runx2 on the genome underlies its distinct roles in osteoblasts and chondrocytes.
3. 学会等名 2019 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北條宏徳、山川晃、齋藤琢、小野寺晶子、東俊文、鄭雄一、大庭伸介
2. 発表標題 Runx2は骨格発生において細胞種特異的な転写制御領域に作用する
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai T
2. 発表標題 Instantly formative hydrogels with super-low polymeric component
3. 学会等名 SPSI-MACRO-2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohba S
2. 発表標題 Exploring the gene regulatory landscape in skeletal cells
3. 学会等名 2019 Gordon Research Conference Cartilage Biology & Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai T
2. 発表標題 Design of hydrogels for biomedical applications
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohba S
2. 発表標題 Identification of gene regulatory landscape in skeletal formation and maintenance.
3. 学会等名 Japan - Latin America Academic Conference 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakai T
2. 発表標題 Instantly formative hydrogels with super-low polymeric component
3. 学会等名 First International Conference on 4D Materials and Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kitaura Y, Nakamura U, Sakashita M, Yamaghuchi M, Kim M, Chung UI, Ohba S
2. 発表標題 Oral administration of an egg yolk-derived peptide promotes fracture healing in a mouse model.
3. 学会等名 39th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Zujur DC, Kanke K, Hojo H, Onodera S, Azuma T, Chung UI, Ohba S
2. 発表標題 In vivo bone formation by osteoblasts generated from human induced pluripotent stem cells under fully defined xeno-free conditions.
3. 学会等名 39th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Zujur DC, Hikita A, Kanke K, Hojo H, Chung UI, Ohba S
2. 発表標題 Modeling of bone remodeling by three-dimensional co-culture of mouse embryonic stem cell-derived osteoblasts and osteoclast precursors.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research 15th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北浦義昭, 中村唱乃, 坂下真耶, 山口基徳, 金武祚, 鄭雄一, 大庭伸介
2. 発表標題 卵黄由来生理活性ペプチドの骨形成作用II: 経口投与によりマウスモデルにおいて骨折治癒を促進する.
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村唱乃, 粟田ちひろ, 坂下真耶, 北浦義昭, 鄭雄一, 大庭伸介, 山口基徳, 金武祚
2. 発表標題 卵黄由来生理活性ペプチドの骨形成作用I: 経口投与によりラットモデルにおいて骨形成を促進する.
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山川晃, 北條宏徳, 鄭雄一, 大庭伸介
2. 発表標題 軟骨細胞特異的なIhhのエンハンサーの同定とSox9によるその活性化機構.
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山川晃, 北條宏徳, 鄭雄一, 大庭伸介
2. 発表標題 軟骨細胞におけるエンハンサーネットワークを介したIndian hedgehogの発現制御機構.
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kashiwagi M, Hojo H, Kitaura Y, Maeda Y, Aini H, Takato T, Chung UI, Ohba S
2. 発表標題 Hedgehog agonist promotes callus formation in a mouse fracture model.
3. 学会等名 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamakawa A, Hojo H, Chung UI, Ohba S
2. 発表標題 Enhancer network for Ihh transcription in chondrocytes.
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society (ORS) 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamakawa A, Chung UI, Ohba S
2. 発表標題 Regulatory mechanisms underlying Ihh transcription in chondrocytes.
3. 学会等名 38th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Zujur DC, Kanke K, Chung UI, Ohba S
2. 発表標題 Differentiation of mouse pluripotent stem cells in three-dimensional cultures under defined conditions.
3. 学会等名 38th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Zujur DC, Kanke K, Chung UI, Ohba S
2. 発表標題 Differentiation of mouse pluripotent stem cells in three-dimensional cultures under defined conditions.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research 14th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 再生医療用ゲル材料	発明者 酒井崇匡、北條宏 徳、谷彰一郎、増井 公祐、成田真一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-011428	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 スポンジ様の多孔体構造を有する高分子ゲル	発明者 酒井崇匡、鄭雄一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-144002	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>東京大学 鄭雄一研究室  <a href="https://gel.tokyo/">https://gel.tokyo/</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	大庭 伸介  (Ohba Shinsuke)  (20466733)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授   (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	酒井 崇匡 (Sakai Takamasa)  (70456151)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授  (12601)	
研究分担者	北條 宏徳 (Hojo Hironori)  (80788422)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授  (12601)	
研究分担者	位高 啓史 (Itaka Keiji)  (60292926)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任准教授  (12601)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	本阿彌 宗紀 (Honnami Muneki)		
研究協力者	藤澤 彩乃 (Fujisawa Ayano)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	南カリフォルニア大学	マサチューセッツ総合病院	国立衛生研究所
米国	コネチカット大学		
オーストラリア	オーストラリア原子力科学技術機構		