

令和元年5月28日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11676

研究課題名(和文)造血-間葉相互作用による間葉系幹細胞特性維持機構の解明と骨再生医療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of mesenchymal stem cell maintenance mechanism by hematopoietic-mesenchymal interaction and application of bone regenerative medicine

研究代表者

杉山 円 (SUGIYAMA, Madoka)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90451814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、造血幹細胞によって誘導されるMSCのステムネスシグナルを解明し、組み換えヒト(rh)BMP-2で誘導する再生骨に、シグナル関連分子を活用した、骨形成の促進と維持を実現する方法を確立し、長期に骨量・骨質を維持できる機能的骨再生を実現することで骨再生への応用を目指すとともに、口腔外科再生医療の発展の一助とすることを目的として、研究を実施した。In vivo, in vitroでの検討結果から、幹細胞特性の維持、骨髄細胞の動員、定着させるためには、ステムネス因子の持続的な徐放が必要となる。そのため、因子の徐放に関して、今後も検討していく必要があると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨髄間葉系幹細胞(MSC)は、現在有用とされているマーカーで分離したとしても、その多くは特性を異とする細胞集団であるため、極僅かであるMSC本体の特性を解明することは非常に困難である。しかしながら申請者らは、造血幹細胞(HSC)とMSC間に幹細胞間の相互作用が存在することに注目し、それにより幹細胞同士が相互の特性維持に寄与している可能性を示唆した。これまで、MSCからHSCにシグナルが伝達されていることが報告されていたが、本研究では、HSCからMSCへのシグナルも伝達されていることがわかった。この知見は、幹細胞間に特異的であり、幹細胞ニッチ研究を加速させるうえで非常に重要な結果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we will elucidate stemness signals of MSCs induced by hematopoietic stem cells and aim to establish a method to achieve the promotion and maintenance of bone formation by utilizing signal related molecules in recombinant human (rh) BMP-2 induced regenerated bone. In addition, we aim at application to bone regeneration by realizing functional bone regeneration that can maintain bone volume and bone quality for a long time. Eventually, we studied with the aim of contributory to develop oral surgery and regenerative medicine. From the results of in vivo and in vitro studies, we indicated in order to maintain stem cell properties, mobilize and establish bone marrow cells, persistent release of stemness factor is required. Therefore, we suggest that be necessary to study the continuing release of the factor in the future.

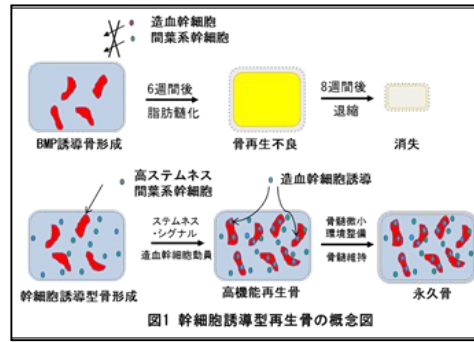
研究分野：口腔外科

キーワード：造血-間葉相互作用 間葉系幹細胞 造血幹細胞 ステムネス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨髄間葉系幹細胞(MSC)は骨髄中に存在し、一旦組織損傷が起これば損傷部へと遊走し骨、軟骨、筋肉の間葉系組織へ分化することが知られている。骨髄は骨髄穿刺という手法で患者から比較的容易に採取できるため、MSCは再生医療における細胞源として歯槽骨再生などで既に臨床応用されている[Ueda 2005 Cytotherapy]。従来、歯槽骨など骨欠損に対し、MSCを自家骨移植やGBR法などと併用させることにより骨造形がおこなわれてきたが、術後吸収や十分な量と強度を有する骨が再生できない、などといった理由から、満足のいく結果は得られていない[Kfir 2007 J Oral Implantol]。また、現在、PDGFやFGF-2といった成長因子が、骨芽細胞やその前駆細胞である間葉系幹細胞の増殖を促進し、骨表面に投与することにより添加的骨形成を促進することが知られている。しかし、新たに形成された骨は通常、幼弱な線維性骨であり、その内側に存在する骨髄は、初期には赤色髄を示すが、後に急速に黄色化し、最終的に形成された骨も消退する[Liu 2003 J Bone Miner Metab]。これは、添加的に形成される骨への**間葉系幹細胞の動員不足と、造血系からの間葉系幹細胞へのステムネスシグナルの欠如**が相俟って生じる現象であると申請者は考える(図1)。さらに、MSCの骨髄における存在確率は約200万分の1とごく少数しか存在しておらず、臨床で用いるためには大量に増殖培養する必要があることから、現行のMSC増殖培養では骨や軟骨などへの分化能、すなわち幹細胞特性(ステムネス)の顕著な低下は不可避である。そのため、口腔外科領域における骨再生医療をさらに発展させてゆくためには、MSCの培養技術を向上させてゆく必要がある。したがって申請者らは、造血-間葉シグナルを同定し、MSCのステムネスを維持するメカニズムを解明することで、MSCの大量増殖にともなう機能低下を抑制し、増殖させたMSCを用いた骨再生を実効的な医療にすることが可能であると考えた。

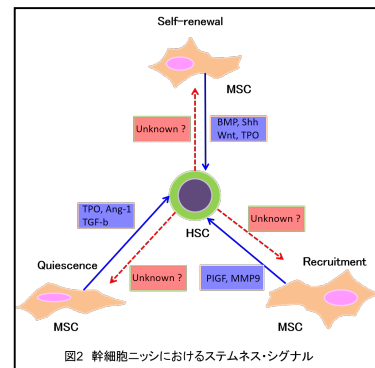


2. 研究の目的

外傷、歯周病や外科手術にともなう骨欠損に対する臨床応用として骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)を用いた骨再生が行われている。しかし、現時点の技術ではMSCは増殖培養によって幹細胞特性が著減するため、欠損に対する確実な骨再建・再生法であるとは言い難い。MSCを用いた骨再生法を実効的な医療にしてゆくためには、特性(ステムネス)を維持したMSCを再生骨に保持し続けることが不可欠である。申請者らは造血系から間葉系に対して、ステムネスを維持するシグナルの存在を示唆していることから、本研究の目的は、造血幹細胞によって誘導されるMSCのステムネス・シグナルを解明し、シグナル関連分子を活用した、骨形成の促進と維持を実現する方法を確立し、骨再生への応用を目指すとともに、口腔外科再生医療の発展の一助とすることである。

3. 研究の方法

申請者らはこれまでの報告[金澤 2014 ISSCR]と細胞の相互作用の原則から、**間葉系幹細胞のステムネス維持には造血幹細胞の支持が不可欠**であると考えた。そのため、歯槽骨において増量した骨が消退せずに、量と質を維持するためには、間葉系幹細胞が存在、増殖することが必要であり、また造血幹細胞から間葉系幹細胞への増殖刺激あるいは類似の増殖刺激が不可欠であると考えた。

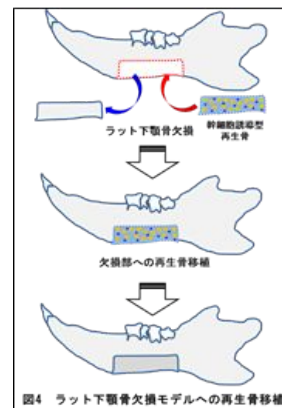


したがって、造血幹細胞によって誘導されるMSCのステムネス・シグナルを解明し、組み換えヒト(rh)BMP-2で誘導する再生骨に、シグナル関連分子を活用した、骨形成の促進と維持を実現する方法を確立し、長期に骨量・骨質を維持できる機能的骨再生を実現することで骨再生への応用を目指すとともに、口腔外科再生医療の発展の一助とすることが本研究の目的である。そのため、以下の研究を、研究期間内(平成28年-30年、3年間)に実施した。

- ステムネス・シグナル関連分子の検索と機能解析
- 幹細胞誘導評価とステムネス・シグナル関連因子の仕様設定
- マウス皮下移植実験による幹細胞誘導型再生骨の確立
- ラット下顎骨欠損モデルに対する幹細胞誘導型再生骨移植と骨再生の検証

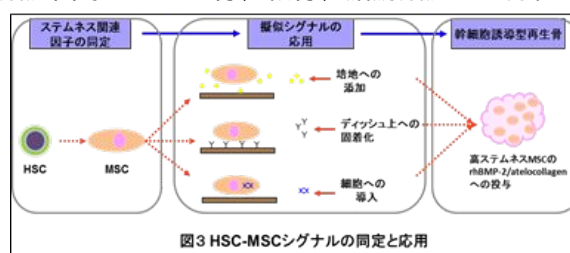
ステムネス・シグナル関連分子の検索と機能解析に関して、CD31⁻ CD45⁻ Ter119⁻ Sca-1⁺ CD140a⁺で標識される GFP 陽性マウス MSC と Sca-1⁺ c-Kit⁺ Lin⁻で標識される野生型マウス HSC の共培養系を用いて、シグナル遺伝子を解析する。共培養 6 日後に HSC を除去するために FACS にて GFP 陽性細胞のみを単離する。MSC は mRAN を回収する。対

照には同期単独培養した MSC の mRNA を用いる。これら mRNA を用いて発現上昇または抑制する遺伝子をマイクロアレイにより網羅的に解析する。また、変動遺伝子を Gene Ontology, Pathway 解析し、遺伝子変動の一般的な傾向を把握するとともに、著明な発現上昇を示す上位遺伝子を 40 程度検討する。候補遺伝子の発現上昇に対する再現性は、同共培養系を用いて GFP 陽性マウス MSC における発現変化を real time RT-PCR を用いて検討し、血球系から間葉系へのステムネス・シグナル候補を選定する。また、選定した因子に関して、機能を抑制するインヒビターが存在する場合は in vitro MSC 培養中に添加しステムネス抑制することを検証し、インヒビターが存在しない場合は因子機能を遺伝的に抑制するあるいは恒常活性型にレンチウイルスベクターを用いて培養 MSC に導入する。また、遺伝子を導入した MSC については、単独培養でもステムネスが変化することを確認する。遺伝子導入後、細胞増殖評価ならび多分化能評価を行い、導入した遺伝子が MSC 分化に促進的に働くことを確認し、シグナル分子の機能を解析し、最終的に因子を同定する。



幹細胞誘導評価とステムネス・シグナル関連因子の仕様設定に関して、

項で同定したステムネス・シグナル因子が液性因子である場合は、細胞培養液中へ添加し、増殖ならびに多分化能を評価する。培養後の細胞曲線ならびに骨、軟骨、脂肪細胞への分化を評価し、培養条件を設定する。シグナル分子が細胞外基質である場合は、培養液に添加する代わりに培養ディッシュへ固着化し、培養したヒト MSC の増殖ならびに多分化能を評価する。これらを総合し、ステムネス・シグナルを活用した MSC 増殖培養法を確立する。次に、rhBMP-2 および で同定した因子を担体として 3%アテロコラーゲンに添加して作製したゲルに、GFP マウス由来 MSC を 2.0×10^5 cells/mL 投与し、20% FBS, 20ng/mL FGF-2 を添加した IMDM にて in vitro ペレット培養をおこなう。因子の投与量は一般的に用いられる推奨濃度をベースラインとして、10, 100 倍希釈および 2, 10 倍濃縮の計 5 点を設定し、培養後、MSC のステムネス評価をおこなう。評価にはペレット培養後 1, 3 週後に細胞を回収し、FACS にて MSC の割合計測をおこない、また回収細胞を骨、軟骨、脂肪誘導をおこない分化能の変化を評価する。これらの結果をもとに因子の最適な投与量を決定する (図 3)。



評価には、DEXA 法を用いた骨塩定量、3D- μ CT による骨形態評価を行った後、組織切片を作製し組織学的に観察する。さらに、免疫組織学的に骨形成を評価し、TRAP 染色で骨吸収を評価する。また、骨髄における幹細胞の変化を FACS にて MSC、HSC を細胞免疫学的に計測し評価する。これらの結果をもとに、BMP-2/因子誘導再生骨の骨量・骨質を維持し、骨髄における幹細胞誘導能を構築するのに適した因子・細胞投与条件を設定する。

マウス皮下移植実験による幹細胞誘導型再生骨の確立に関して、

項の情報をもとに、rhBMP-2 および で決定した因子量、また担体として 3%アテロコラーゲンを凍結乾燥した BMP-2 ペレットに高ステムネス MSC を細胞濃度で投与し、in vitro にて 1 週間培養を行い、マウスの背部皮下へ移植し、骨再生を誘導する。移植後の周囲組織との親和性、相互作用、骨および骨髄の形成能あるいは幹細胞誘導能を評価する。評価には、DEXA 法を用いた骨塩定量、3D- μ CT による骨形態評価を行った後、組織切片を作製し H-E 染色法、トルイジンブルー染色法、Azan 染色法を用いて組織学的に観察する。さらに、骨分化マーカーを用いて免疫組織学的に骨形成を評価し、TRAP 染色で骨吸収を評価する。また、骨髄における幹細胞の変化を FACS にて MSC は GFP, CD140a, Sca-1 を、HSC は Lin, Sca-1, c-kit を細胞免疫学的に計測し評価する。これらの結果をもとに、BMP-2/因子誘導再生骨の骨量・骨質を維持し、骨髄における幹細胞誘導能を構築するのに適した培養条件と因子・細胞投与条件を設定する。

ラット下顎骨欠損モデルに対する幹細胞誘導型再生骨移植と骨再生の検証に関して、

最後に、Fisher 311 ラットの下顎骨 (臼歯部相当の骨体部下縁) に骨欠損を作製し、項の製造条件で製造した幹細胞誘導型再生骨を移植する。再生骨の形状に関しては、あらかじめ同週齢のラット頭蓋の CT を撮影し、コンピューターシミュレーションで欠損部の 3 次元データを作成し、その 3 次元データをもとに、欠損部の 3 次元形状と一致した再生骨を作製する。再生骨を欠損部に移植し、骨膜縫合することにより、細胞漏えい、移動を防ぐ。対照群 (n=3) として BMP-2 ペレットを移植する (図 4)。評価には経時的に移植部の単純 X 線撮影をする他、移植組織を摘出し、DEXA 法を用いた骨塩定量、3D- μ CT による骨形態評価を行い比較検討する。さらに、組織切片を作製し、H-E 染色法、トルイジンブルー染色法、Azan 染色法を用いて組織学的に観察する。これらの結果を元に、最終的な幹細胞誘導型再生骨の製造技術を確立する。

4. 研究成果

2016年度は ステムネス・シグナル関連因子の検索と機能解析および 幹細胞誘導評価と因子の仕様設定までを実施計画として研究を遂行した。まず、造血-間葉相互作用実証のため、幹細胞ニッチの本態であるマウス骨髄由来MSCおよびHSCを用いて共培養をおこなった。基礎検討により共培養によるMSCの増殖能、分化能の顕著な変化を認めたことから、共培養後のMSCのみをFACSにより分離し、非共培養MSCとの遺伝学的相違点をマイクロアレーにて解析し比較検討をおこなった。その結果、MSCのステムネスに寄与すると思われる遺伝子発現の著明な変化を認めた上位40遺伝子に着眼し、再現性確認ののち最終的に4遺伝子を検討対象とし、これら遺伝子のインヒビターを用いて、in vitro平面およびアテロコラーゲン包埋3次元培養における機能欠損モデルとして、MSC特性変化を評価した。その結果、着眼各遺伝子機能欠損によって、MSC特性の低下および向上を認めたことから、最終的な因子同定およびこれらを用いた再生骨作製を開始した。

2017年度は最終的な因子同定およびこれらを用いた再生骨作製をおこなった。インヒビターは臨床導入を目指すうえで、GMP基準に抵触する可能性があるため、着眼遺伝子がシグナル制御によって機能を抑制または促進することを鑑みて、インヒビター添加後のMSCと正常MSCとのシグナル変化を次世代シーケンサーを用いて解析をおこなった。その結果、着眼4遺伝子のインヒビター添加群において、全てに共通して発現上昇および抑制を認めるシグナルがいくつか存在することが示唆されたことから、これらのシグナルをin silicoにてgene ontology(GO)解析、パスウェイ解析をおこない、幹細胞特性に関与するシグナル内に存在し、それらのシグナルが伝達される経路から、マイクロアレーで選定した4遺伝子を通する因子、つまりマスターレギュレーターを探索した。その結果、4遺伝子を発現制御する可能性のある数十個のシグナル因子を特定した。さらに、このうちGMP基準を満たした因子の探索をおこなったところ、最終的に10シグナル因子に関して、選定をおこなった。これら因子の培地への添加方法・条件をシグナル因子の半減期から推測し、組み換えタンパク質を用いて検討をおこなった。また、同時にBMP2/アテロコラーゲンにより作製した再生骨の作製および頭蓋骨部分欠損モデルの作製を開始した。

2018年度は前年度に続き、同定因子をBMP2/アテロコラーゲンにより作製した再生骨に添加するための条件検討をおこなったが、再生骨作製時に負荷される熱で因子の失活が生じてしまうことから、再生骨作製後に因子を添加することで因子の機能を付与することとした。また、因子の徐放性能をin vitroにて評価したところ、即時的に徐放され、その後急速に効果が半減以下となった。したがってin vivoでの評価として、前年度に作製準備したラット頭蓋骨部分欠損モデルに因子添加再生骨を移植し、移植後1,2週間という短時間での再生骨の骨置換効果および再生骨内細胞動態の変化を検討した。また、再生骨の動態変化を移植後4,8週で確認をおこなった。その結果、再生骨の骨置換は移植後1週では生じず、2週で置換が始まったが、因子非添加群と比較し骨置換に有意な差は認められなかった。一方、再生骨内での細胞動態において、骨髄形成能には因子非添加群と比較し、細胞動員や血管新生の明らかな差を認めた。しかしながら、移植後4週および8週において、非添加群での骨形態は維持されているものの、細胞成分の消失および血管消失を認め、添加群においても、周囲骨との同化は接触部においては確認したが、内部では新生血管は減少し、骨髄様構造は緩慢となっていた。以上のことから、移植直後の形態を維持するためには、因子の持続的な徐放が必要となり、また、骨髄細胞は一時的に動員されるが、これらが定着するには、さらに時間を要することが分かった。そのため、因子の徐放に関して、今後も検討していく必要があると考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計28件)

1. Hoshi K, [Fujihara Y](#), [Hikita A](#). Biological aspects of tissue-engineered cartilage. *Histochem Cell Biol.* 2018; 149:375-381. DOI: 10.1007/s00418-018-1652-2.
2. [Fujihara Y](#), [Hikita A](#), Hoshi K. Periostin contributes to the maturation and shape retention of tissue-engineered cartilage. *Sci Rep.* 2018; 8: 11210. DOI: 10.1038/s41598-018-29228-6.
3. Uto S, [Hikita A](#), Hoshi K. Application of induced pluripotent stem cells for cartilage regeneration in CLAWN miniature pig osteochondral replacement model. *Regen Ther.* 2018; 9: 58-70. DOI: 10.1016/j.reth.2018.06.003.
4. [Fujihara Y](#), [Sugiyama M](#), [Saijo Hideto](#), Hoshi K. A case of cleft lip and palate associated with unilateral choanal atresia. *J Oral Maxillofac Surg, Med Pathol.* 2018; 30: 538-541. DOI: 10.1016/j.ajoms.2018.06.007.
5. Komura M, [Hikita A](#), Hoshi K, Takato T. Long-term follow-up of tracheal cartilage growth promotion by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor. *J Pediatr Surg.* 2018; 53: 2394-2398. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.021.
6. [Fujihara Y](#), [Hikita A](#), Takato T, Hoshi K. Roles of macrophage migration inhibitory factor in cartilage tissue engineering. *J Cell Physiol.* 2018; 233: 1490-1499.

7. Komura M, Komura H, Hikita A, Hoshi K, Takato T. Tracheal cartilage growth by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor. *J Pediatr Surg*. 2017; 52: 235-238.
8. Hikita A, Chung UI, Hoshi K, Takato T. Bone regenerative medicine in oral and maxillofacial region using a three-dimensional printer. *Tissue Eng Part A*. 2017; 23: 515-521.
9. Nishizawa S, Fujihara Y, Hikita A, Takato T, Hoshi K. Protocol for collagenase digestion of articular cartilage based on differences in the biological characteristics of articular and auricular cartilage. *Regen Ther*. 2017; 6: 9-14.
10. Horie N, Hikita A, Nishizawa S, Hoshi K. Impairment of the transition from proliferative stage to prehypertrophic stage in chondrogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells harboring the causative mutation of achondroplasia in fibroblast growth factor receptor 3. *Regen Ther*. 2017; 6: 15-20.
11. Hoshi K, Fujihara Y, Saijo H, Kanazawa S, Sugiyama M, Hikita A, Takato T. Implant-type tissue-engineered cartilage for secondary correction of cleft lip-nose patients: an exploratory first-in-human trial. *J Clin Trials*. 2017; 7: 1000315.
12. Kanazawa S, Nishizawa S, Takato T, Hoshi K. Biological roles of glial fibrillary acidic protein as a biomarker in cartilage regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2017; 232: 3182-3193. DOI: 10.1002/jcp.25771.
13. Harata M, Takato T, Hikita A, Hoshi K. Improving chondrocyte harvests with poly (2-hydroxyethyl methacrylate) coated materials in the preparation for cartilage tissue engineering. *Regen Ther*. 2017; 7: 61-71. DOI: 10.1016/j.reth.2017.08.002.
14. Yonenaga K, Fujihara Y, Hikita A, Takato T, Hoshi K. Optimal conditions of collagenase treatment for isolation of articular chondrocytes from aged human tissues. *Regen Ther*. 2017; 6: 9-14. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.reth.2016.08.001>.
15. Ishibashi M, Hikita A, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Human auricular chondrocytes with high proliferation rate show high production of cartilage matrix. *Regen Ther*. 2017; 6: 21-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.reth.2016.08.001>.

〔学会発表〕(計 48 件)

1. 藤原夕子、西條英人、杉山円、高戸毅、星和人：唇裂鼻変形の患者に対する再生軟骨移植の画像診断を用いた有効性評価．第 63 回日本口腔外科学会総会・学術大会 2018 年 11 月 2-4 日 千葉幕張メッセ，千葉
2. 藤原夕子、西條英人、金澤三四朗、杉山円、正田温彦、星和人：インプラント型再生軟骨移植を用いた唇裂鼻変形の修正術における顔貌変化の評価．第 17 回日本再生医療学会総会 2018 年 3 月 21-23 日 パシフィコ横浜，神奈川県
3. 稲木涼子、西條英人、藤原夕子、正田温彦、星和人：脂肪由来間葉系幹細胞を用いた顎関節症治療の臨床応用に向けた検討．第 72 回日本口腔科学会学術集会 2018 年 5 月 13 日 ウィンク愛知 愛知県名古屋市．
4. 正田温彦、坂本朋昭、星和人：シンポジウム 8 / 組織・機能を再現した体外培養系による薬効評価、病態解明・骨代謝細胞ネットワーク再現系を用いた薬効評価．第 18 回日本再生医療学会総会 2019 年 3 月 21 日 神戸国際展示場 兵庫県神戸市．
5. 稲木涼子、高戸毅、正田温彦、星和人：再生医療に用いる脂肪組織由来幹細胞採取を使用目的としたヒト脂肪組織の輸送条件に関する検討．第 18 回日本再生医療学会総会 2019 年 3 月 21 日 神戸国際展示場 兵庫県神戸市．
6. Hikita A. Three-Dimensional Tissue-Engineered Cartilage Using Biodegradable Polymers. *Frontiers 2018 Symposium* 2018 年 9 月 21 日 EPFL Lausanne, Switzerland.
7. 小松紀子、西條英人、星和人、高戸毅：口腔癌細胞株を用いた軸索ガイダンス因子 ROBO1 の発現解析．第 35 回日本口腔腫瘍学会総会学術大会, 2017 年 1 月 26 日 - 27 日, 福岡国際会議場, 福岡．
8. 石橋牧子、正田温彦、藤原夕子、高戸毅、星和人：ヒト軟骨細胞における増殖速度と軟骨気質産生能の関連についての検討．第 16 回日本再生医療学会総会, 2017 年 3 月 7 日 - 9 日, 仙台国際センター, 宮城．
9. 山脇孝徳、藤原夕子、正田温彦、高戸毅、星和人：ヒト培養軟骨細胞の再分化過程における形態的变化とホスト由来細胞との関連に対する電子顕微鏡を用いた検討．第 16 回日本再生医療学会総会, 2017 年 3 月 7 日 - 9 日, 仙台国際センター, 宮城．
10. 安部貴大、藤原夕子、西條英人、星和人、高戸毅：当院の骨吸収阻害薬使用における医科歯科連携の現状と課題, 第 71 回日本口腔科学会学術集会, 2017 年 4 月 26 日 - 28 日, ひめぎんホール, 愛媛．
11. 石橋牧子、正田温彦、松山真理子、藤原夕子、高戸毅、星和人：ヒト軟骨細胞における増殖速度と軟骨気質産生能との関連性. 第 71 回日本口腔科学会学術集会 2017 年 4 月 26-28 日, ひめぎんホール, 愛媛．
12. 谷口明紗子、西條英人、星和人、高戸毅：顎骨骨折に対し口腔前庭形成術を併用しインブ

- ラント治療を行った1例. 第34回日本顎顔面補綴学会総会・学術大会, 2017年6月2-3日, 全電通労働会館, 東京
13. 安部貴大, 藤原夕子, 西條英人: 当院の骨吸収抑制薬使用における医科歯科連携の現状と課題. 第62回日本口腔外科学会総会, 2017年10月20日, 国立京都国際会館, 京都.
 14. 久保田恵吾, 西條英人, 高戸毅: OSCC おける CD163+CD204+TAM の IL-10 および PD-L1 を介した宿主免疫抑制機構. 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2017年10月20日—22日, 京都国際会館, 京都.
 15. Fujihara Y, Hikita A, Hoshi K. Roles of macrophage migration inhibitory factor in cartilage tissue engineering. 13th World Congress on Inflammation, July 8-12, 2017, London, UK, Hilton London Metropole.
 16. Fujihara Y, Hikita A, Takato T, Hoshi K. Roles of macrophages in transplantation of tissue engineered cartilage in mice. International Congress of Immunology 2016, August 21-26, 2016, Melbourne, Australia, Melbourne Convention and Exhibition Centre.

〔図書〕(計6件)

1. 藤原夕子, 高戸毅: 第1部 再生医療等の基盤 第1章: 再生医療とは 「テキストブック再生医療～創る、行う、支える～」 12-20, 澤 芳樹 編集統括, 日本再生医療学会, 東京, 2019.
2. 高戸毅, 藤原夕子, 正田温彦, 星和人. 【再生医療-臨床応用の最前線-】 再生医療における産官学の連携 インプラント型再生軟骨の開発を例に. Progress in Medicine. 2017;37:543-46. 2017;37:543-46.
3. 西條英人: がん患者における口腔内変化. がん患者の口腔ケア. 夏目長門・池上由美子 編集代表 2-9, 医学書院, 東京, 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

1. 研究分担者氏名: 藤原 夕子
ローマ字氏名: FUJIHARA, Yuko
所属研究機関名: 東京大学
部局名: 医学部附属病院
職名: 助教
研究者番号(8桁): 50466744
2. 研究分担者氏名: 正田 温彦
ローマ字氏名: HIKITA, Atsuhiko
所属研究機関名: 東京大学
部局名: 医学部附属病院
職名: 特任准教授
研究者番号(8桁): 60443397
3. 研究分担者氏名: 西條 英人
ローマ字氏名: SAIJO, Hideto
所属研究機関名: 東京大学
部局名: 医学部附属病院
職名: 准教授
研究者番号(8桁): 80372390
4. 研究分担者氏名: 金澤 三四朗
ローマ字氏名: KANAZAWA, Sanshiro
所属研究機関名: 鶴見大学
部局名: 歯学部
職名: 助教
研究者番号(8桁): 60823466

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名: