

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19635

研究課題名（和文）多能性幹細胞を用いた骨オルガノイドによるヒト骨代謝のインビトロモデリング

研究課題名（英文）In vitro modeling of human bone metabolism using pluripotent stem cell-derived bone organoids

研究代表者

大庭 伸介（OHBA, Shinsuke）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・教授

研究者番号：20466733

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、多能性幹細胞（PSC）を用いて、骨微小環境を三次元的に再現する骨オルガノイドを作製するインビトロ培養系を確立し、ライブイメージングを用いて骨吸収と骨形成のカップリングにおける細胞動態の可視化・観察を可能にするシステムの開発を目指した。PSCからの骨芽細胞/骨細胞誘導法を確立し、それらを三次元培養することで骨様組織を作製する基盤技術を開発した。さらに、当該三次元培養における二光子励起顕微鏡を用いた細胞間相互作用の観察と定量化法の基盤を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体骨組織の骨リモデリングにおける個々の細胞機能の改善や調節ではなく、複数の細胞種からなる骨微小環境そのものを標的とした骨代謝回転の改善は、骨粗鬆症治療に資するものと考えられる。そのためには特にヒトにおけるカップリング機構の正しい理解が必須であり、その解析を可能とする研究システムの開発が急務である。したがって、本研究で得られた成果は、ヒト多能性幹細胞を用いて、骨微小環境を三次元的に再現するヒト骨オルガノイドを作製し、ライブイメージング技術によって、カップリングにおける細胞動態の可視化・観察を可能にするシステムの開発につながることで期待される。

研究成果の概要（英文）：We aimed to develop in vitro culture systems that recapitulated the three-dimensional bone microenvironment using pluripotent stem cells (PSCs) and live imaging methods that enabled to visualize cellular dynamics underlying coupling of bone resorption and formation in the culture systems. We have established a protocol for directing PSCs toward osteoblasts and osteocytes, and developed methods to generate bone-like tissues by culturing the PSC-derived cells in a three-dimensional manner. We have also developed a platform for observation and quantification of cellular interaction in the three-dimensional culture using two-photon microscopes.

研究分野：骨軟骨生物学、幹細胞生物学

キーワード：骨代謝

1. 研究開始当初の背景

成体の骨組織は、骨基質の吸収と形成が時間的・空間的に協調して起こることで常に再構築され、形態と機能の恒常性を維持している。骨組織の形成と維持に関わる細胞要素（骨芽細胞・骨細胞・破骨細胞）の分化機構と個々の機能については多くの知見が集積している。その結果、破骨細胞と骨芽細胞/骨細胞それぞれの分化制御シグナル分子を標的とした抗体医薬（Denosumab、Romosozumab）が骨粗鬆症治療薬として開発され、当該学問分野全体のこれまでの研究成果が実を結びつつある。このような状況にある今こそ、次世代の骨生物学・代謝学が目指す新たな方向性を考える時期であると考えられる。

生体の骨組織は上記の3つの細胞要素の機能的連関による正常な骨リモデリングによって維持され、その破綻は骨粗鬆症をきたす。個々の細胞機能の改善や調節ではなく、複数の細胞種からなる骨微小環境そのものを標的とした骨代謝回転の改善は、次世代の骨粗鬆症治療薬が目指すべきゴールと考えられる。そのためには特にヒトにおけるカップリング機構の正しい理解が必須であり、その解析を可能とする研究システムの開発が急務である。

研究代表者らは、組織の正常な発生・維持過程の正しい理解が組織再生・修復療法の開発につながると考え、骨格形成を制御するシグナルの作動様式や遺伝子発現機構の研究と幹細胞を用いた骨格系細胞の分化モデリング法の開発に一貫して取り組んできた。ヘッジホッグシグナルによる骨芽細胞運命決定機構⁽¹⁻⁴⁾、マウス胚性幹細胞（ES細胞）の多能性・分化制御におけるWntシグナルの作動様式に関する知見⁽⁵⁾、骨形成性低分子化合物に関する知見⁽⁶⁾を統合し、definedな条件（無血清）で多能性幹細胞から骨芽細胞を誘導するプロトコルを開発した⁽⁷⁾。この手法を三次元培養系へと広げ、三次元骨様組織を形成する手法の開発に至った⁽⁸⁾。

以上の研究成果と上述の当該研究分野の現状を鑑みて、これらの知見を活用・発展させることで、研究代表者らの研究は次のステップへ進む段階であると考えた。そこで、多能性幹細胞（pluripotent stem cells: PSCs）を用いて、骨微小環境を三次元的に再現する骨オルガノイドを作製し、ライブイメージング技術と組み合わせることで、カップリングにおける細胞動態の可視化・観察を可能にするシステムの開発を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究は、多能性幹細胞（PSC）を用いて、骨微小環境を三次元的に再現する骨オルガノイドを作製するインビトロ培養系を確立し、ライブイメージングを用いてカップリングにおける細胞動態の可視化・観察を可能にするシステムの開発を目指した。以下の3つのサブテーマを設けた：

- (1) PSCからの骨芽細胞/骨細胞・破骨前駆細胞誘導法の確立
- (2) PSC由来骨芽細胞/骨細胞・破骨前駆細胞と三次元担体を用いた三次元骨様組織（骨オルガノイド）の構築による骨微小環境の再現
- (3) PSC由来骨オルガノイドのイメージングによる動的解析系の確立

3. 研究の方法

(1) PSCからの骨芽細胞/骨細胞・破骨細胞前駆細胞誘導法の確立

研究代表者らは、definedな条件で多能性幹細胞から骨芽細胞を形成する手法をすでに開発していた⁽⁷⁾。そこで、本法において、誘導因子の種類、濃度、処理期間の検討を通じて誘導条件の最適化を行い、ヒトiPS細胞（hiPSC）を高効率に成熟骨芽細胞へ誘導する手法の確立を試みた。RT-qPCRによる分化マーカー遺伝子の発現検討、von Kossa染色による基質の石灰化の検討を中心に分化状態を判定した。さらに、骨芽細胞特異的に活性化するI型コラーゲンプロモーター2.3 kb断片（Col2.3）の制御下に赤色蛍光蛋白質を発現するCol2.3RFP-hiPSCを用いることで、RFP発現も指標に分化系の最適化を行った。破骨前駆細胞に関しては、既報の方法を中心に検討することとした。

(2) PSC由来骨芽細胞/骨細胞・破骨細胞前駆細胞と三次元担体を用いた三次元骨様組織（骨オルガノイド）の構築による骨微小環境の再現

(1)で作製したPSC由来骨芽細胞/骨細胞・破骨前駆細胞をアテロコラーゲンスポンジやコラーゲンペプチドスポンジ等の三次元担体に播種する。播種条件、播種後の培養期間、培地に加える誘導因子の検討を行い、三次元骨様組織（骨オルガノイド）を誘導する条件の最適化を試みた。判定においては、分化に応じて蛍光蛋白質を発現する細胞を用いるとともに、RT-qPCRによって分化マーカー遺伝子の発現の検討を行った。また、骨芽細胞誘導においてはvon Kossa染色による基質の石灰化の検討を、破骨細胞誘導においてはTRAP染色も併用した。

(3) PSC由来骨オルガノイドのイメージングによる動的解析系の確立

(2)で作製した骨オルガノイドを二光子励起顕微鏡で経時的に観察することでカップリングの動的解析が可能なる系の確立を目指した。骨基質蛋白質あるいは担体に存在するコラーゲンを第二次高調波発生（second harmonic generation: SHG）で可視化し、骨芽細胞と破骨細胞前駆細胞をそれぞれ異なる蛍光で可視化する。骨芽細胞と破骨細胞の動態と相互作用を、骨基質の吸収と形成と併せて経時的に観察し、定量化する手法の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

(1) 多能性幹細胞 (PSC) からの骨芽細胞/骨細胞・破骨細胞前駆細胞誘導法の確立

①骨芽細胞/骨細胞誘導法

研究代表者の大庭と研究分担者の北條がすでに報告していたマウスおよびヒト多能性幹細胞の骨芽細胞誘導法⁽⁷⁾を起点にし、ヒト多能性幹細胞からより効率的に骨芽細胞および骨細胞を誘導する方法の開発を行った。無血清、無フィーダー細胞の defined な培養方法の確立を目指した。まず、維持培養系を defined な条件で行うため、ビトロネクチンコートをした培養皿と無血清培地を用いた Essential 8 システム⁽⁹⁾にヒト iPS 細胞を馴化させ、維持した。

続いて、中胚葉形成を介して骨芽細胞を誘導する既報の手法をもとに、各ステップの最適化を図った。その結果、「3 日間の中胚葉誘導期→7 日間の骨芽細胞前駆細胞誘導期→4 日間の骨芽細胞誘導期→7 日間以上の成熟誘導期」からなるプロトコルを開発した (図 1)。中胚葉誘導では、DMEM/F12 培地に B27 サプリメント、ITS+1、MEM non-essential amino acids、2-Mercaptoethanol を加えたものを基礎培地 (B27+ITS 培地) とし、GSK3 阻害剤である CHIR99021 とヘッジホッグシグナル阻害剤であるサイクロパミンの存在下で培養する。次に、B27+ITS 培地にアスコルビン酸リン酸、β-グリセロリン酸、デキサメサゾン、FGF-2 を加えた基礎培地に変え、骨芽細胞前駆細胞誘導ではヘッジホッグシグナル活性化剤である SAG と骨形成性低分子 TH⁽⁶⁾の存在下で、骨芽細胞誘導では TH と CHIR99021 の存在下で、成熟誘導期では基礎培地のみで培養する。本法でヒト iPS 細胞を培養すると、RUNX2、COL1A1、SP7、BGLAP といった骨芽細胞マーカー遺伝子の発現上昇と石灰化が誘導された (図 1)。また、骨芽細胞特異的に活性化する I 型コラーゲンプロモーター 2.3 kb 断片 (Col2.3) の制御下に赤色蛍光蛋白質を発現する Col2.3RFP-hiPSC を本法に従って培養し、赤色蛍光の誘導を確認した。FACS による各種マーカーを発現する細胞の定量化によっても骨芽細胞様細胞の形成を確認した。

次に、B27+ITS 培地に加えていた蛋白質を全てヒト由来のものに変えることで、異種由来の動物を含まないゼノフリーの培養系とした。ゼノフリーの培養系において、Col2.3RFP-hiPSC を培養すると、赤色蛍光の発現を認めた (図 2)。また、骨芽細胞マーカー遺伝子 (RUNX2、COL1A1、SP7、BGLAP) のほか、骨細胞マーカー遺伝子 (DMP1、SOST) の発現上昇を確認した (図 2)。

最後に、本誘導系が 3 次元培養系においても有効であることを確認するために、中胚葉誘導までを 2 次元培養で行ったのち、ヒト I 型コラーゲンペプチドスポンジ上で骨芽細胞誘導を行った。その結果、三次元培養であっても骨芽細胞マーカー遺伝子の発現上昇と基質産生を確認した。以上の一連の結果を、日本再生医療学会の公式雑誌である Regenerative Therapy 誌に発表した⁽¹⁰⁾。

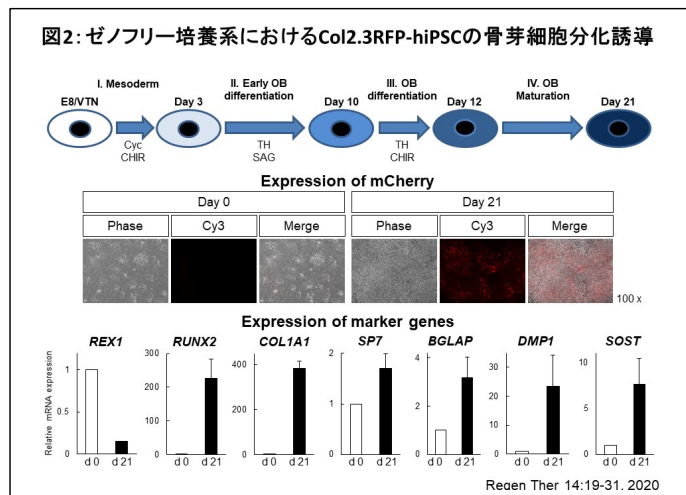
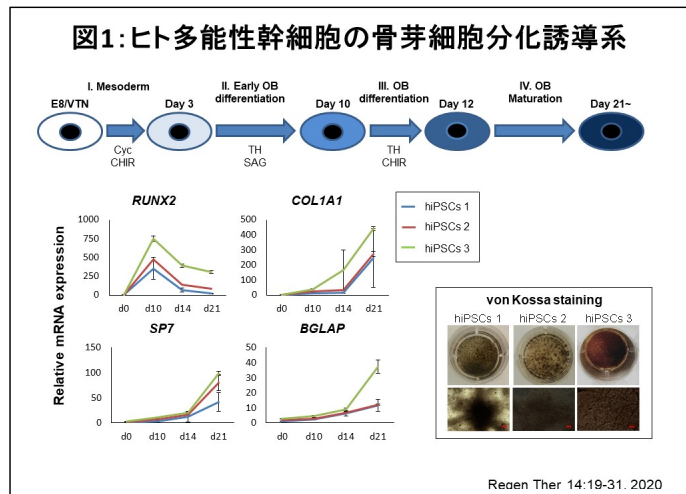
②破骨細胞前駆細胞誘導法

既報の 3 種の方法について予備検討を行い、Chen らの方法⁽¹¹⁾を採用することとした。その結果、ヒト iPS 細胞において、胚葉体形成による中胚葉誘導を通じて骨髄単球系細胞を誘導できることを確認した。①で作製した細胞と組み合わせることで骨芽細胞/骨細胞と骨髄単球系細胞の相互作用を誘導できると考えられた。

(2) PSC由来骨芽細胞/骨細胞・破骨細胞前駆細胞と三次元担体を用いた三次元骨様組織 (骨オルガノイド) の構築による骨微小環境の再現

(3) PSC由来骨オルガノイドのイメージングによる動的解析系の確立

研究分担者の疋田は、マウス初代骨芽細胞と骨髄細胞の二次元共存培養系において骨リモデ



リングを再現し、二光子励起顕微鏡を用いた細胞動態の経時的な可視化に成功していた⁽¹²⁾。そこで、本観察系を活用し、PSC由来細胞で作製した骨オルガノイドを二光子励起顕微鏡で経時的に観察することでカップリングの動的解析が可能な系の確立を目指した。

基礎検討として、マウス PSC 由来骨芽細胞とマウス骨髄細胞の三次元共存培養系において、観察条件と定量化の方法を検索した。まず、骨芽細胞特異的に活性化する I 型コラーゲンプロモーター 2.3 kb 断片 (Col2.3) の制御下に緑色蛍光蛋白質を発現するマウス ES 細胞 (Col2.3GFP-mESC) (7) をアテロコラーゲンスポンジに播種し、既報の方法⁽⁸⁾で骨芽細胞に誘導した。本法においては、骨芽細胞が誘導されるのみならず、一部の細胞が DMP1 陽性の骨細胞様細胞となっていることが確認された。次に、Rank-Cre;Rosa26-tdTomato マウスから採取した骨髄細胞の三次元培養によって、破骨細胞形成を誘導できるかを検討した。アテロコラーゲンスポンジにある一定の濃度で播種後、M-CSF および RANKL 存在下で 5 日間培養すると、TRAP と Cathepsin K の mRNA 発現が誘導されるとともに、赤色蛍光を認めた。また、TRAP 陽性細胞の存在も染色により確認した。以上より、前駆細胞の三次元培養によっても破骨細胞形成を誘導できると考えられた。

上記の結果をふまえ、マウス PSC 由来骨芽細胞とマウス骨髄細胞の三次元共存培養系の二光子励起顕微鏡を用いた観察に取り組んだ。アテロコラーゲンスポンジ中で Col2.3GFP-mESC を骨芽細胞へ誘導したところへ、Rank-Cre;Rosa26-tdTomato マウス骨髄細胞を播種し、さらに 7 日間の培養を行った。共存培養の期間中、二光子励起顕微鏡を用い、第二次高調波発生 (SHG) により可視化したコラーゲン、骨芽細胞が発現する GFP および骨髄細胞～破骨細胞が発現する tdTomato を経時的に観察した。その結果、GFP 陽性の骨芽細胞様細胞と tdTomato 陽性の破骨細胞様細胞が相互に作用する様子を捉えることが可能であった (図 3)。さらに、経時的に同一箇所を観察し、各細胞とコラーゲンが占める容積を画像ソフトによって定量化することで、時空間的な遷移を追跡することが可能であった。

以上の基礎データをもとに、ヒト多能性幹細胞由来細胞を用いた観察系への展開を試みている。具体的には、(1) で開発した手法によりヒト多能性幹細胞から作製した骨芽細胞様細胞と破骨細胞様細胞を、(2) で最適化した三次元共存培養系で培養する手法の最適化、さらに (3) の観察系を応用するための検討が進行中である。本研究で得られた成果は、ヒト多能性幹細胞を用いて、骨微小環境を三次元的に再現するヒト骨オルガノイドを作製し、ライブイメージング技術によって、カップリングにおける細胞動態の可視化・観察を可能にするシステムの開発につながる事が期待される。

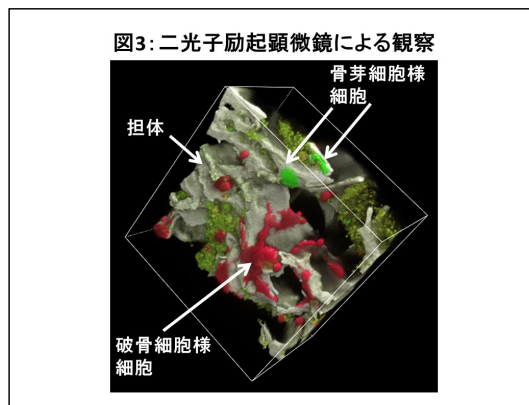


図3: 二光子励起顕微鏡による観察

<引用文献>

- ① Long F, Chung UI, Ohba S, McMahon J, Kronenberg HM, McMahon AP. Ihh signaling is directly required for the osteoblast lineage in the endochondral skeleton. *Development*. 2004;131(6):1309-18.
- ② Ohba S, Kawaguchi H, Kugimiya F, Ogasawara T, Kawamura N, Saito T, et al. Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. *Dev Cell*. 2008;14(5):689-99.
- ③ Hojo H, Ohba S, Taniguchi K, Shirai M, Yano F, Saito T, et al. Hedgehog-Gli Activators Direct Osteochondrogenic Function of Bone Morphogenetic Protein toward Osteogenesis in the Perichondrium. *J Biol Chem*. 2013;288(14):9924-32.
- ④ Hojo H, Ohba S, Yano F, Saito T, Ikeda T, Nakajima K, et al. Gli1 Protein Participates in Hedgehog-mediated Specification of Osteoblast Lineage during Endochondral Ossification. *J Biol Chem*. 2012;287(21):17860-9.
- ⑤ Zhang X, Peterson KA, Liu XS, McMahon AP, Ohba S. Gene regulatory networks mediating canonical Wnt signal-directed control of pluripotency and differentiation in embryo stem cells. *Stem Cells*. 2013;31(12):2667-79.
- ⑥ Ohba S, Nakajima K, Komiyama Y, Kugimiya F, Igawa K, Itaka K, et al. A novel osteogenic helioxanthin-derivative acts in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357(4):854-60.
- ⑦ Kanke K, Masaki H, Saito T, Komiyama Y, Hojo H, Nakauchi H, et al. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into osteoblasts using four small molecules under serum-free and feeder-free conditions. *Stem cell reports*. 2014;2(6):751-60.
- ⑧ Zujur D, Kanke K, Lichtler AC, Hojo H, Chung UI, Ohba S. Three-dimensional system enabling the maintenance and directed differentiation of pluripotent stem cells under defined conditions. *Sci Adv*. 2017;3(5):e1602875.
- ⑨ Chen G, Gulbranson DR, Hou Z, Bolin JM, Ruotti V, Probasco MD, et al. Chemically defined conditions for human iPSC derivation and culture. *Nat Methods*. 2011;8(5):424-9.

- ⑩ Zujur D, Kanke K, Onodera S, Tani S, Lai J, Azuma T, et al. Stepwise strategy for generating osteoblasts from human pluripotent stem cells under fully defined xeno-free conditions with small-molecule inducers. *Regen Ther.* 2020;14:19-31.
- ⑪ Chen IP, Luxmi R, Kanaujiya J, Hao Z, Reichenberger EJ. Craniometaphyseal Dysplasia Mutations in ANKH Negatively Affect Human Induced Pluripotent Stem Cell Differentiation into Osteoclasts. *Stem cell reports.* 2017;9(5):1369-76.
- ⑫ Hikita A, Iimura T, Oshima Y, Saitou T, Yamamoto S, Imamura T. Analyses of bone modeling and remodeling using in vitro reconstitution system with two-photon microscopy. *Bone.* 2015;76:5-17.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tani S, Okada H, Chung UI, Ohba S, Hojo H	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
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 Zujur D, Kanke K, Onodera S, Tani S, Lai J, Azuma T, Xin X, Lichtler AC, Rowe DW, Saito T, Tanaka S, Masaki H, Nakauchi H, Chung UI, Hojo H, Ohba S	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 Amano H, Iwaki F, Oki M, Aoki K, Ohba S	4. 巻 11
2. 論文標題 An osteogenic helioxanthin derivative suppresses the formation of bone-resorbing osteoclasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 290-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.08.007	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 Oki Y, Kirita K, Ohta S, Ohba S, Horiguchi I, Sakai Y, Ito T	4. 巻 20
2. 論文標題 Switching of cell proliferation/differentiation in thiol-maleimide clickable microcapsules triggered by in situ conjugation of biomimetic peptides.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 2350-2359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.9b00333	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 Yano F, Ohba S, Murahashi Y, Tanaka S, Saito T, Chung UI	4. 巻 9
2. 論文標題 Runx1 contributes to articular cartilage maintenance by enhancement of cartilage matrix production and suppression of hypertrophic differentiation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43948-3	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 Yanagihara K, Uchida S, Ohba S, Kataoka K, Itaka K	4. 巻 9
2. 論文標題 Treatment of Bone Defects by Transplantation of Genetically Modified Mesenchymal Stem Cell Spheroids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods & Clinical Development	6. 最初と最後の頁 358 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2018.04.006	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 -

[学会発表] 計10件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 骨軟骨形成機構の理解に向けて.
3. 学会等名 第62回日本顕微鏡学会九州支部集会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinsuke Ohba
2. 発表標題 Generation of skeletal cells from pluripotent stem cells.
3. 学会等名 The 68th Meeting of Japanese Association for Dental Research (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 骨・軟骨の形成における遺伝子発現制御機構の探索.
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会（誌上開催）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 多能性幹細胞由来の骨形成性細胞の作製と応用.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 骨・軟骨発生の理解と多能性幹細胞を用いた発生過程の再現.
3. 学会等名 日本解剖学会第75回九州支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka J, Ogawa M, Hojo H, Mabuchi Y, Yasuhara R, Takamatsu K, Ohba S, Tsuji T, Mishima K
2. 発表標題 Generation of functional salivary gland organoid from mouse embryonic stem cells by Sox9 and Foxc1 transduction.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanazawa S, Hojo H, Ohba S, Hikita A, Hamada Y, Hoshi K
2. 発表標題 Identification of bone marrow mesenchymal stromal cell population and stem cell niche signal.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 多能性幹細胞の分化システムとChIP-seqを駆使して骨芽細胞分化における転写制御を理解する
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会・総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 多能性幹細胞を用いた骨芽細胞分化のインビトロモデリングと分化機序解析への応用
3. 学会等名 第4回日本筋学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 骨再生療法・基礎的観点から
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 椎板細胞の製造方法および該椎板細胞の利用	発明者 大庭伸介、谷彰一 郎、北條宏徳、鄭雄 一	権利者 国立大学法人長 崎大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-041384	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/dokuji/kaibou-2/
--

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	疋田 温彦 (HIKITA Atsuhiko) (60443397)	東京大学・医学部附属病院・特任研究員 (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)	

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	University of Connecticut Health Center	Stanford University	