

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04534

研究課題名（和文）細胞膜ナノフラグメントを核とした初期骨髄形成過程の理解とその再現および制御

研究課題名（英文）Reproduction and control of the initial steps of bone marrow formation by using cell membrane nanofragments

研究代表者

ハラ エミリオ・サトシ（HARA, EMILIO SATOSHI）

岡山大学・医歯薬学域・研究准教授

研究者番号：40779443

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：骨髄組織内では、造血幹細胞と間葉系幹細胞が「幹細胞ニッチ」と呼ばれる特別な微小環境にて存在しているが、この幹細胞ニッチの形成については、不明な点が多く残っており、そのin vitro構築も未だ実現されていない。

本研究では、骨髄初期形成過程に着目し、骨髄の初期形成に関与する細胞集団を同定し、また細胞外基質の経時的変化を明らかにすることを第一目的とした。次に、リバースエンジニアリング的なアプローチにて、培養細胞から単離した細胞膜ナノフラグメントを材料として用い、骨髄初期形成過程をin vitroにて再現することで、そのメカニズムを再検討し、より深い理解を目指すことを第二目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の推進により得られる成果は、骨髄幹細胞ニッチ形成や維持および骨髄細胞と周囲基質の相互作用について、より深い理解につながる。さらに、これらの情報をもとに、リバースエンジニアリング的なアプローチにて、細胞膜ナノフラグメントを利用した新しい産業（in vitro骨髄組織の構築や幹細胞操作・制御技術開発）に繋がることから、学術的・社会的に重要な研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this research, we aimed to first understand the mechanisms of early bone and bone marrow formation. Next, by reverse engineering approaches, we aimed to develop novel biomimetic platforms to culture mesenchymal and hematopoietic stem cells in vitro. Based on these novel platforms, we aim to obtain further insight into the mechanisms of bone marrow formation, and the interactions between the cells and extracellular matrix (including bone) within the marrow.

研究分野：生体材料

キーワード：骨髄初期形成 細胞膜ナノフラグメント 骨基質

1．研究開始当初の背景

骨組織は約 70%無機成分で構成されており、支持や器官保護、鈣物代謝、造血などの重要な機能を有している。近年、組織工学に基づいて *in vitro* (実験室) で生体組織を構築する研究が多く進められており、創薬や新規技術の開発および再生医療への応用が大変期待されている。骨髄を含む骨組織の *in vitro* 構築においても、様々な足場材料が使用されているが、完全な機能を持つ骨組織を再現するには多くの課題が残っている。その理由の一つとして、骨・骨髄形成の詳細なメカニズムについて不明な点が多いことが挙げられる。また、一般的に、骨組織の *in vitro* 構築では、細胞を 2~3 週間程培養した後、骨様石灰化物がみられるが、これらの技術では、骨髄を含む骨組織の構造や機能を緊密に再現・模倣することは困難であり、時間やコストがかかることも問題点として挙げられる。以上のことより、骨・骨髄形成を生物学的・材料学的に理解し、得た情報をもとに、より迅速・より生体内に近いバイオミメティクス技術の開発が必要であると考えられていた。

これまでに、研究代表は、マウス大腿骨骨端部における二次骨化の初期骨形成過程に着目し、生後 6 日目に開始することを明らかにしていた (Hara et al., ACS Biomater Sci Eng, 2018)。また、詳細な解析により、軟骨細胞の膜断片 (ナノフラグメント) が海綿骨形成の起点となることを見出していた。この海綿骨形成数日後で間葉系細胞が海綿骨表面に接着し、血管が形成され、造血幹細胞ニッチを形成することを明らかにしていた。

一方、培養細胞から細胞膜断片を作製・回収し、その石灰化形成能を検討した結果、21 日程かかる生細胞を用いた石灰化を、わずか 2 日で誘導することに成功した (Hara et al., J Mater Chem B, 2018)。これらの結果より、細胞膜ナノフラグメントが *in vitro* での骨髄を含む骨組織の作製においてキー材料であることが示され、この独創的な技術を駆使し、より迅速かつ、より生体内に近い骨組織模倣技術の開発に応用できると考えた。

2．研究の目的

本研究では、I. マウス大腿骨骨端部における骨髄初期形成において、骨髄を形成する細胞集団の同定及び経時的分布変化を細胞生物学的に評価し、また、足場材料 (骨基質) の形成、成長及び成熟化を材料学的に評価することを第一目的とした。さらに、得た情報のもとに、II. 細胞膜ナノフラグメントを基盤材料として用い、骨髄微小環境を *in vitro* にて構築する方法を確立することで、骨髄形成過程の統合的な理解を目指すことを第二目的とした。

3．研究の方法

本研究項目では、海綿骨の初期形成 (生後 6 日目) から成熟までの過程において、海綿骨およびその周囲微小環境の詳細な構造・組成およびこれらの経時的変化を、走査型・透過型電子顕微鏡 (SEM・STEM) と元素マッピングにて計測した。また、マクロレベルでは、micro-CT および組織学的 (HE 染色、トルイジンブルー染色、アリザリンレッド染色など) にて計測した。骨髄を形成する細胞集団について、Spatial Transcriptomics を実施することで、どのような細胞が軟骨組織に侵入し、海綿骨に定着するかを明らかにし、またこれらの細胞の経時的分布変化を免疫染色などにて計測した。

骨髄の構築については、細胞膜ナノフラグメントを材料の表面上に固定し、その上にバイオミメティックな骨ミネラルを含む骨髄微小環境を構築した。そして、その上に、間葉系の細胞（血管内皮細胞や骨芽細胞、間葉系幹細胞など）を培養し、これらの細胞の接着率、幹細胞性および骨分化誘導能を計測した。

4. 研究成果

4.1. マウス大腿骨骨端部における骨髄初期形成の同定について

これまでの研究では、海面骨の初期形成が新生児マウス生後 6 日目に開始することを同定していた。今回の研究では、生後 6 日目から生後 14 日目まで、2 日毎（生後 8、10 と 12 日目）で膝を回収し、レジン包埋した後、SEM 観察を行ない、構造変化を詳細に解析した。その結果、生後 8 日目に間葉系の細胞が海綿骨に定着し、生後 10 日目には血管新生が見られ、そして、生後 12 日目に骨髄の初期形成が確認できた。

次に、生後 6 日目、生後 8 日目および生後 12 日目の膝を用い、Spatial Transcriptomics を実施した。その結果、生後 6 日目では、軟骨細胞のクリアランスに働く破軟骨細胞や軟骨基質を分解する MMP13 陽性の細胞が軟骨組織に侵入している細胞集団として同定された。また、これらの細胞の分布変化について、免疫染色を行なったところ、生後 10 日目では、骨芽細胞が海綿骨に定着していることが認められ、それに伴い、海綿骨の表面の微細構造は初期に形成されていた海綿骨の結晶クラスターより小さいことが明らかとなった。また、生後 12 日目では、赤血球産生に重要な因子（Nfe2、Ypel4、Gata1 など）が確認できたことから、造血が開始していることが示された。さらに、免疫染色により、幹細胞ニッチェに存在する Cxcl12 陽性細胞が確認でき、幹細胞ニッチェが形成されていることが認められた。

4.2. 細胞膜ナノフラグメントを材料として用いた骨髄微小環境の in vitro 構築

これらの情報のもと、細胞膜ナノフラグメントの石灰化から形成される骨様ミネラルの上に間葉系の細胞を撒いて、これらの細胞の接着や骨分化誘導の培養条件を検討した。細胞接着については、細胞膜ナノフラグメントが足場として存在していれば、血管系や骨芽細胞の接着率がより上昇することが認められた。また、骨分化については、細胞膜ナノフラグメントを導電性ポリマーの表面上に結合させ、異なる電位（oxidation, reduction, neutral conditions）を用いたところ、電位によって、形成される骨様ミネラルが異なることが明らかとなった。特に、Reduction condition にて、比較的大きいミネラルクラスターが形成された。そして、そのミネラルクラスター上に培養した間葉系幹細胞の骨分化誘導は、他の対処群と比べて、より強力に促進されていた。特に、骨分化の代表的なマーカーの一つであるオステオポンチンの遺伝子発現量は 5 倍以上上昇していた。次に、間葉系幹細胞および造血系細胞を共培養した結果、Reduction condition にて幹細胞ニッチェに存在する Cxcl12 陽性細胞の数が、他の群と比較し、多かった。

以上の結果から、本研究において、生後 6 日目に細胞膜ナノフラグメントを起点に海綿骨が形成され、生後 12 日目に初期骨髄形成が確認できた。一方、培養細胞から単離した細胞膜ナノフラグメントを材料として、間葉系幹細胞と造血系細胞を培養することに成功し、比較的大きいミネラルクラスター上に培養した間葉系幹細胞はより高い幹細胞性および骨分化誘導能を示した。

今後、造血系細胞の評価や長期的な培養に関する条件の最適化について、より詳細に、多面的に検討することで、骨髄形成の深い理解を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Cao Danfeng, Martinez Jose G., Hara Emilio Satoshi, Jager Edwin W. H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Variable Stiffness Actuators with Covalently Attached Nanofragments that Induce Mineralization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Materials Technologies	6. 最初と最後の頁 202201651
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/admt.202201651	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 Cao Danfeng, Martinez Jose G., Skalla Laetitia, Hultin Erik, Jonsson Jan-Ingvar, Anada Risa, Kamioka Hiroshi, Jager Edwin W. H., Hara Emilio Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Tunable electroactive biomimetic bone-like surfaces for bone marrow-on-chips	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 2023 IEEE BioSensors Conference (BioSensors)	6. 最初と最後の頁 10281047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/biosensors58001.2023.10281047	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 Cao Danfeng, Martinez Jose G., Anada Risa, Hara Emilio Satoshi, Kamioka Hiroshi, Jager Edwin W. H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Electrochemical control of bone microstructure on electroactive surfaces for modulation of stem cells and bone tissue engineering	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 2183710
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14686996.2023.2183710	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 Hara Emilio Satoshi, Nagaoka Noriyuki, Okada Masahiro, Nakano Takayoshi, Matsumoto Takuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Distinct Morphologies of Bone Apatite Clusters in Endochondral and Intramembranous Ossification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Biology	6. 最初と最後の頁 2200076 ~ 2200076
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adbi.202200076	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 Cao Danfeng, Martinez Jose G., Satoshi Hara Emilio, Jager Edwin W. H.	4. 巻 0
2. 論文標題 Soft actuators that self-create bone for biohybrid (micro)robotics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 2022 International Conference on Manipulation, Automation and Robotics at Small Scales (MARSS)	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/marss55884.2022.9870251	査読の有無 無
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 Kadoya Koichi, Hara Emilio Satoshi, Okada Masahiro, Jiao Yu Yang, Nakano Takayoshi, Sasaki Akira, Matsumoto Takuya	4. 巻 10
2. 論文標題 Fabrication of initial trabecular bone-inspired three-dimensional structure with cell membrane nano fragments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regenerative Biomaterials	6. 最初と最後の頁 rbac088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rb/rbac088	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 Anada Risa, Hara Emilio Satoshi, Nagaoka Noriyuki, Okada Masahiro, Kamioka Hiroshi, Matsumoto Takuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Important roles of odontoblast membrane phospholipids in early dentin mineralization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 657 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2tb02351b	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 Farahat Mahmoud, Hara Emilio S., Anada Risa, Kazi Gulshan A.S., Akhter Nahid M., Matsumoto Takuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Mechanotransductive Mechanisms of Biomimetic Hydrogel Cues Modulating Meckel's Cartilage Degeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Biology	6. 最初と最後の頁 2101315 ~ 2101315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.202101315	査読の有無 無
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 Cao Danfeng, Martinez Jose G., Hara Emilio Satoshi, Jager Edwin W. H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Biohybrid Variable Stiffness Soft Actuators that Self Create Bone	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 2107345 ~ 2107345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adma.202107345	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 Hara Emilio Satoshi, Oozawa Susumu, Nagaoka Noriyuki, Okada Masahiro, Kasahara Shingo, Matsumoto Takuya	4. 巻 2
2. 論文標題 Nanostructural analysis of distinct nucleation sites in pathological mineralization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials Advances	6. 最初と最後の頁 4423 ~ 4431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ma00273b	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 Hara Emilio Satoshi, Okada Masahiro, Nagaoka Noriyuki, Nakano Takayoshi, Matsumoto Takuya	4. 巻 28
2. 論文標題 Re-Evaluation of Initial Bone Mineralization from an Engineering Perspective	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part B: Reviews	6. 最初と最後の頁 246 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.teb.2020.0352	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 Hara Emilio Satoshi, Okada Masahiro, Nagaoka Noriyuki, Nakano Takayoshi, Matsumoto Takuya	4. 巻 In press
2. 論文標題 Re-Evaluation of Initial Bone Mineralization from an Engineering Perspective	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part B: Reviews	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.teb.2020.0352	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 Farahat M., Kazi G.A.S., Hara E.S., Matsumoto T.	4. 巻 100
2. 論文標題 Effect of Biomechanical Environment on Degeneration of Meckel 's Cartilage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 171 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520960118	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 Pham Hai, Ono Mitsuaki, Hara Emilio, Nguyen Ha, Dang Anh, Do Hang, Komori Taishi, Tosa Ikue, Hazahara-Kunitomo Yuri, Yoshioka Yuya, Oida Yasutaka, Akiyama Kentaro, Kuboki Takuo	4. 巻 14
2. 論文標題 Tryptophan and Kynurenine Enhances the Stemness and Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells In Vitro and In Vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 208 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14010208	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 Jiao Yu Yang, Okada Masahiro, Hara Emilio Satoshi, Xie Shi Chao, Nagaoka Noriyuki, Nakano Takayoshi, Matsumoto Takuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Micro-Architectural Investigation of Teleost Fish Rib Inducing Pliant Mechanical Property	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 5099 ~ 5099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13225099	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 Nosho Shuji, Tosa Ikue, Ono Mitsuaki, Hara Emilio Satoshi, Ishibashi Kei, Mikai Akihiro, Tanaka Yukie, Kimura-Ono Aya, Komori Taishi, Maekawa Kenji, Kuboki Takuo, Oohashi Toshitaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Distinct Osteogenic Potentials of BMP-2 and FGF-2 in Extramedullary and Medullary Microenvironments	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7967 ~ 7967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21217967	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 Akhter Mst Nahid, Hara Emilio Satoshi, Kadoya Koichi, Okada Masahiro, Matsumoto Takuya	4. 巻 21
2. 論文標題 Cellular Fragments as Biomaterial for Rapid In Vitro Bone-Like Tissue Synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5327 ~ 5327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21155327	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42件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 21件)

1. 発表者名 Cheng Y, Hara ES, Kunioshi N
2. 発表標題 Quantum chemical analysis of the hydrolysis reactions of different types of phospholipids
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 Cell membrane as a potential cell-free therapeutic for rapid bone tissue engineering
3. 学会等名 XII Latin-American Congress of Artificial Organs and Biomaterials (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 細胞膜を材料として用いた組織工学アプローチ
3. 学会等名 第45回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 穴田 理嵯, Hara ES, 長岡 紀幸, 松本 卓也, 上岡 寛
2. 発表標題 歯の初期石灰化部位の三次元観察・解析
3. 学会等名 第82回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hara ES, Tsz Long Chu, Andrei Chagin
2. 発表標題 Spatio-temporal and 3D imaging analysis of the initial stages of bone marrow formation
3. 学会等名 ASBMR 2023 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 細胞膜を基盤としたバイオハイブリッド材料の開発および組織工学への応用
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 Basic of Tissue Engineering
3. 学会等名 introductory Lecturer for Dental Specialist Program, Master & Doctor Degree (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kunioishi N, Hara ES
2. 発表標題 Computational investigations of the formation mechanism of bone-like minerals from phospholipids
3. 学会等名 The International Conference on Crystal Growth and Epitaxy-ICCGE-20 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Danfeng Cao, Jose G. Martinez, Laetitia Skalla, Erik Hultin, Jan-Ingvar Jonsson, Risa Anada, Hiroshi Kamioka, Edwin W. H. Jager, Emilio S. Hara
2. 発表標題 Tunable Electroactive Biomimetic Bone-Like Surfaces for Bone Marrow-on-Chips
3. 学会等名 IEEE BioSensors 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 Process-biomimicking approaches for hard tissue bioengineering and beyond
3. 学会等名 Sahlgrenska Academy Science Seminars, Gothenburg University (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 Preliminary investigations on the "cartilage-to-bone-to-bone marrow transition" in mouse femur epiphysis
3. 学会等名 KI BoneHub retreat 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 穴田理嵯, Hara ES, 長岡紀幸, 岡田正弘, 松本卓也
2. 発表標題 象牙質石灰化における細胞膜由来リン脂質の局在と役割
3. 学会等名 第81回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hara ES, 穴田理嵯, 岡田正弘, 松本卓也
2. 発表標題 初期骨髄形成過程における海綿骨微細構造の経時的評価
3. 学会等名 第79回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 穴田理嵯, Hara ES, 松本卓也
2. 発表標題 3次元生体模倣ゲル培養システムを用いたメッケル軟骨周囲硬さ環境の再現とその影響
3. 学会等名 第79回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Anada R, Farahat M, Hara ES, Kamioka H, Matsumoto T
2. 発表標題 Mechanotransductive mechanisms of microenvironmental stiffness-induced Meckel 's cartilage degeneration
3. 学会等名 The 100th General Session of the IADR/APR (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 穴田理嵯, Hara ES, Farahat M, 上岡 寛, 松本卓也
2. 発表標題 周囲硬さ環境に起因する発生時メッセル軟骨のメカノトランスダクション
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Cao D, Martinez Gil JG, Hara ES, Jager EWH
2. 発表標題 Biohybrid variable-stiffness soft actuators that self-create bone.
3. 学会等名 EuroEAP 2022 -Tenth international conference on Electromechanically Active Polymer (EAP) transducers & artificial muscles (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hara ES, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 "Analysis of mineralization mechanisms of plasma membrane nanofragments for rapid in vitro bone tissue engineering"
3. 学会等名 International Dental Materials Congress 2022 (IDMC2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Anada R, Hara ES, Nagaoka N, Okada M, Kamioka H, Matsumoto T
2. 発表標題 Identification and evaluation of initial dentin mineralization from material science perspective
3. 学会等名 International Dental Materials Congress 2022 (IDMC2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hara ES, 穴田理嵯, 岡田正弘, 松本卓也
2. 発表標題 細胞膜断片の石灰化機序の理解と骨組織修復への応用
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Anada R, Hara ES, Nagaoka N, Okada M, Kamioka H, Matsumoto T
2. 発表標題 象牙質初期石灰化過程の工学的詳細検討
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Musa R, Hara ES, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 Molecular destribution around early endochondral ossification area in femur epiphysis
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sung P, Hara ES, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 Nanofragment distributions around the initial mineralization area in femur epiphysis大腿骨骨端部の初期鉱化域周辺のナノフラグメント分布
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fang CL, JIAO YY, Kadoya K, Hara ES, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 Investigation of calcospherite growth and fusion at the early endochondral ossification area in femur epiphysis
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hara ES, Anada R, Hatano E, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 生体内初期石灰化を模倣したセラミックス複合材料の開発とその応用
3. 学会等名 第61回セラミックス基礎科学討論会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 穴田理嵯, Hara ES, 長岡紀幸, 岡田正弘, 松本卓也.
2. 発表標題 歯の初期石灰化部位の同定と最初期石灰化の材料学的検討
3. 学会等名 第 77 回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hara ES, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 Biomimetic approaches for rapid bone-like tissue synthesis
3. 学会等名 1st NRF-JSPS Joint Symposium on advanced biomaterials for tissue engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Farahat M, Hara ES, Matsumoto T
2. 発表標題 Mechanotransduction in Meckel's cartilage morphogenesis; A new insight into the biomechanical aspects of cartilage development
3. 学会等名 1st NRF-JSPS Joint Symposium on advanced biomaterials for tissue engineering (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 Application of Cell Membrane Nanocomposites for Bone Regeneration
3. 学会等名 The 99th General Session of the IADR (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Anada R, Hara ES, Nagaoka N, Okada M, Kamioka H, Matsumoto T
2. 発表標題 A Materials Science-based Re-evaluation of Initial Tooth Mineralization
3. 学会等名 第69回JADR総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hara ES, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 Bone apatite-clusters in intramembranous and endochondral ossification show distinct morphologies
3. 学会等名 第69回JADR総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 Tissue Engineering: An Introduction and Recent Knowledge
3. 学会等名 Hasanuddin University Top Scientist Webnar Series 9 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hara ES, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 初期骨髄形成部位における海綿骨の定量・定性解析
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会 & 第8回アジアバイオマテリアル学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hara ES, Okada M, Nakano T, Matsumoto T
2. 発表標題 Initial bone apatite clusters in early endochondral and membranous ossification show different morphologies
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会 & 第8回アジアバイオマテリアル学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 穴田理嵯, Hara ES, 長岡紀幸, 岡田正弘, 上岡寛, 松本卓也.
2. 発表標題 マウス第一大臼歯の初期石灰化部位の特定と石灰化過程の材料学的評価
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会 & 第8回アジアバイオマテリアル学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hara ES, Okada M, Matsumoto T
2. 発表標題 Rapid bone regeneration using biomimetic cellular membrane biocomposite
3. 学会等名 2022 Joint Symposium SFB+JSB (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Cao D, Jager EWH, Martinez Gil JG, Hara ES
2. 発表標題 Biohybrid variable stiffness actuators for morphing bio-robotics and bone tissue engineering
3. 学会等名 Electroactive Polymer Actuators and Devices (EAPAD) XXIV (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩谷 恭史, ハラ エミリオ サトシ, 山口 勉功, 国吉 ニルソン
2. 発表標題 石灰化機構の解明を目的としたリン脂質分子の反応における量子化学計算
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hara ES
2. 発表標題 Cell-derived Materials for Bone Tissue Engineering
3. 学会等名 Bone-Bio-Engineering Kick-off Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 HARA ES, KUNIOSHI N, OKADA M, MATSUMOTO T
2. 発表標題 Computational chemistry of phospholipid mineralization
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会総会(JADR)総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 FARAHAT M, KAZI GAS, HARA ES, MATSUMOTO T
2. 発表標題 Hydrogel-based biomechanical environment for understanding Meckel's cartilage fate
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会総会(JADR)総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗原 令奈, Hara ES, 国吉 ニルソン, 山口 勉功
2. 発表標題 量子化学計算によるリン脂質の加水分解反応経路解析
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 骨再生材料及びその製造方法	発明者 松本卓也, Hara ES	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-179245	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	松本 卓也 (Matsumoto Takuya) (40324793)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	
研究分担者	大野 充昭 (Ono Mitsuaki) (60613156)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	
研究分担者	長岡 紀幸 (Nagaoka Noriyuki) (70304326)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	
研究分担者	岡田 正弘 (Okada Masahiro) (70416220)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	
研究分担者	藤枝 俊宣 (Fujie Toshinori) (70538735)	東京工業大学・生命理工学院・准教授 (12608)	

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