

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300169

研究課題名(和文) DNゲルを用いた関節軟骨自然再生誘導を制御する物理・生物学的因子の解明と応用

研究課題名(英文) Analyses on physical and biological factors regulating spontaneous articular cartilage regeneration induced by DN gel

研究代表者

北村 信人 (KITAMURA, NOBUTO)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80447044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：DNゲルを用いた関節軟骨自然再生治療戦略を確立するために、臨床治療用インプラントの開発とこの現象を制御する物理・生物学的因子を解明した。(1)厚さ0.5mmの膜型DNゲルインプラントを開発した。(2)DNゲルは厚さに関わらず生体内軟骨再生誘導能を有するが家兎モデルでは厚さ1.0mm以上で良好な再生を認めた。(3)DNゲルは埋植部位に関わらず、良好な軟骨再生を示した。(4)DNゲルは欠損の大きさに関わらず軟骨再生を誘導した。(5)大動物(羊)モデルにおいてもDNゲルは良好な生体内軟骨再生を誘導した。(6)DNゲルによる軟骨再生においてヒアルロン酸は促進因子として有用であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：This study investigated to develop a clinical applicable DN gel implant and elucidated physical and biological factors regulating the DN gel-induced cartilage regeneration. (1) We developed a 0.5-mm thick gel implant. (2) We found that a 1.0-mm DN gel implant induced in vivo cartilage regeneration in a rabbit model. (3) We observed that DN gel induced in vivo cartilage regeneration regardless of location in which the DN gel was implanted in the joint. (4) We observed that DN gel induced in vivo cartilage regeneration regardless of the size of osteochondral defect. (5) We found that DN gel induced in vivo cartilage regeneration in a sheep model. (6) We found that the hyaluronic acid was a useful molecule to promote cartilage regeneration induced by DN gel.

研究分野：総合領域

キーワード：生体機能材料 再生医学 骨・軟骨代謝学 軟骨再生

1. 研究開始当初の背景

関節(硝子)軟骨は一旦損傷すると自然再生せず、放置すると変形性関節症を生じるため、関節軟骨の障害に対する治療は先進諸国において大きな国家的問題として、巨費を投じてその治療に関する研究が推進されている。現在の最先端治療戦略は組織工学を用いた培養自家軟骨移植術である。しかし他の臓器と異なり、細胞自体ではなく基質がその機能を担う軟骨組織に関しては、この戦略の問題点が認識されつつあり、臨床的普及の見通しは立っていない。代表研究者らは先行する研究において、分担研究者グン(龔)が開発したPAMPS/PDMAmダブルネットワーク(DN)ゲルの生体材料特性を研究し、このゲルを関節軟骨欠損部の基底に埋植すると、関節軟骨欠損部(空隙)に硝子軟骨が生体内で自然に再生する現象を発見した。この現象は「細胞培養を必要としない(セルフフリー)再生治療」の可能性を示し、生体材料および再生医学研究領域に大きなイノベーションを起こす可能性が高く、臨床応用実現に向けた幾つかの医学的問題の解明とともに、その機序の解明は急務である。

2. 研究の目的

PAMPS/PDMAm DN ゲルを用いた関節軟骨自然再生治療戦略を確立するために、臨床治療用インプラントになる可能性のある新しい膜型 DN ゲルシートを開発し、埋植した DN ゲルの厚さが関節軟骨自然再生能に与える効果を明らかにし、さらに欠損部の深さと大きさがこの効果に与える影響(効果の限界)を明らかにする。また DN ゲルによる関節軟骨自然再生の加速化と質の向上のためのヒアルロン酸や BMP-7(OP-1)などの投与が与える効果を検証する。

3. 研究の方法

(1) 膜型 PAMPS/PDMAm DN ゲルインプラントの開発と生体内軟骨再生誘導

最先端ゲル創成技術を用いて、薄い膜型 DN ゲルシートを作成した。特殊な型枠を作成し、0.5~1.0mmの厚さの DN ゲルシートを作成し、*in vivo* 関節軟骨再生実験系(Yasuda *et al.*: *Macromol Biosci* 2009)に適用できる埋植用インプラントを作成した。動物実験では、日本白色家兎 38 羽を用い、両膝関節大腿骨滑車部中心に直径 4.3mm の骨軟骨欠損を作成し、3 種類の厚さ(0.5 mm、1.0 mm、5.0 mm)の DN ゲルインプラントと何も移植しない欠損のみの対照群の 4 群を無作為に割り付け、さらに各群内で残存欠損深さ 2.0 mm、3.0 mm、4.0 mm を無作為に割り付けた。全ての家兎を術後 4 週で安楽死させ、組織学的(HE 染色、サフラニン O 染色)評価とともに、2 型コラーゲン免疫染色を行い、これらの結果をもとに定量的点数評価(Wayne *et al.*: *Tissue Eng* 2005)を行った。さらに軟骨マーカー遺伝子の発現を確認した。

(2) 軟骨欠損部位が DN ゲル誘導軟骨再生に与える効果の解明

日本白色家兎 24 羽を用い、両膝顆部に 2.4mm の骨軟骨欠損を作成し、無作為に 3 群に分け、それぞれの群の右膝に関節面からの残存空隙が 1.5、2.5、3.5mm となるように DN ゲルを移植した。左膝軟骨欠損は何も移植をしない対照群とした。全ての家兎を術後 4 週で安楽死させ、組織学的評価、2 型コラーゲン免疫染色を行い、これらの結果をもとに定量的点数評価を行った。さらに軟骨マーカー遺伝子の発現を確認した。

(3) 軟骨欠損範囲が DN ゲル誘導軟骨再生に与える効果の解明

in vivo 関節軟骨再生実験系における両膝大腿骨滑車部の最も再生する深さ 2.0mm のモデルを用いた。日本白色家兎 21 羽を無作為に 3 群に分け、両膝滑車部に直径 2.5 mm、4.3 mm、あるいは 5.8 mm の骨軟骨欠損を作成し、右膝に関節面からの残存空隙が 2.0mm となるように DN ゲルを埋植し、左膝には何も移植しない対照群とした。全ての家兎を術後 4 週で安楽死させ、組織学的評価、2 型コラーゲン免疫染色を行い、これらの結果をもとに定量的点数評価を行った。

(4) 大動物(羊)における DN ゲルによる軟骨自然再生

サフォーク種羊 22 頭を使用し DN ゲルの軟骨再生効果に関する実験を行った。直径 6.0 mm の大きさの骨軟骨欠損を大腿骨滑車部および内顆荷重部に無作為に作成し、残存深さ 2.0、3.0、4.0mm の 3 群に無作為に分けた。それぞれの群の右膝には DN ゲル、左膝には何も移植しない対照群とした。全ての羊を術後 12 週で安楽死させ、組織学的評価を行い、これらの結果をもとに定量的点数評価を行った。さらに MRI 画像評価とともに軟骨マーカー遺伝子の発現を確認した。

(5) ヒアルロン酸が DN ゲルによる ATDC5 細胞の軟骨分化に与える効果

実験には前駆軟骨細胞株の性質を極めてよく保持している ATDC5 細胞を用い、インスリンを加えた軟骨分化培地に異なる濃度のヒアルロン酸を添加し 21 日間培養し、軟骨細胞分化関連遺伝子(2 型コラーゲン、アグリカン、Sox 5, 6, 9)発現、蛍光免疫染色(2 型コラーゲン)を行った。

(6) ヒアルロン酸の関節軟骨が DN ゲルを用いた軟骨自然再生治療に与える効果

日本白色家兎 48 羽を用い、両膝関節大腿骨滑車部中心に直径 4.3mm の骨軟骨欠損を作成し、DN ゲル移植群と何も移植しない対照群に無作為に分けた。右膝に PBS、左膝にヒアルロン酸を、術直後、1、2、3 週で関節内投与した。術後 4 週、12 週で安楽死させ、組織学的評価、2 型コラーゲン免疫染色を行い、これらの結果をもとに定量的点数評価を行った。さらに軟骨再生領域をイメージソフトウエアを用いて定量的評価を行った。

4. 研究成果

(1) 膜型 DN ゲルインプラントの開発

最先端ゲル創成技術を用いて薄い膜型 PAMPS/PDMAAm DN ゲルシートを開発し、最も薄いもので 0.5mm の厚さの DN ゲルシートの作成が可能となった。この技術により、厚さ 0.5mm、1.0mm、5.0mm の DN ゲルシートを作成し埋植用に直径 4.5mm のインプラントを作成した。1.0mm 以下の膜型 DN ゲルインプラントを安定的に関節内に移植するため 5.0 ナイロン糸を用いた圧着型移植法を開発した。

(2) 膜型 DN ゲルインプラントによる生体内軟骨再生誘導

肉眼的には深さ 2.0mm の亜群において、DN ゲルを移植した群では対照群より Wayne score は有意に高かった (ゲル厚さ 0.5mm: $p=0.0016$, 1.0mm: $p<0.0001$, 5.0mm: $p<0.0001$)。組織学的には深さ 2.0mm の亜群において、DN ゲルを移植した群では対照群より Wayne score は有意に高く (ゲル厚さ 0.5mm: $p=0.0008$, 1.0mm: $p<0.0001$, 5.0mm: $p=0.0004$)。深さ 3.0mm の亜群においてもゲル厚さ 1.0mm と 5.0mm の群では対照群より有意に高いスコアを示した (1.0mm: $p=0.0063$, 5.0mm: $p=0.0046$)。リアルタイム PCR による軟骨マーカー遺伝子 (2 型コラーゲン、アグリカン、Sox9) の解析では、ゲル厚さ 1.0mm と 5.0mm の群では対照群より有意に高い発現 (1.0mm: $p=0.0059$, 5.0mm: $p=0.0411$) を示したが 0.5mm の群では有意差を認めなかった。この結果により、DN ゲルは厚さに関係なく軟骨再生誘導能を *in vivo* で有していることが明らかとなったが 0.5mm の厚さではその誘導能が減弱するため 1.0mm 程度が限界と考えられた。本研究が示した薄いインプラント材料の開発は DN ゲルによる軟骨再生法の臨床応用への可能性を前進させた。

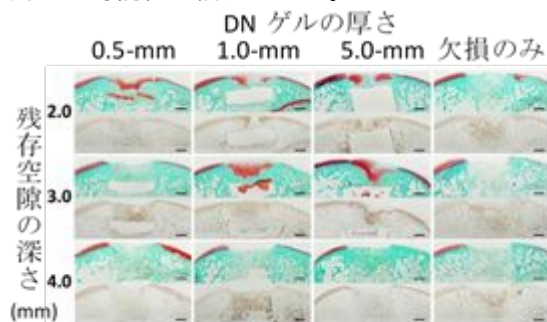


図1. DN ゲルの厚さの違いによる軟骨再生

(3) 軟骨欠損部位が DN ゲル誘導軟骨再生に与える効果

術後 4 週において、深さ 2.5mm の群は他群より再生スコアは有意に高かった ($p<0.012$)。軟骨マーカー遺伝子 (2 型コラーゲン、アグリカン、Sox9) の解析では深さ 2.5mm の群は対照群より有意に高い発現 ($p<0.023$) を示した。この結果は、DN ゲルは埋植部位に関わらず軟骨再生誘導効果を示し、また荷重部での再生を認めたことは臨床応用に向けて大きな意義を示した。

(4) 軟骨欠損範囲が DN ゲル誘導軟骨再生に与える効果

術後 4 週の組織学的定量スコアは、直径 2.5mm の群は対照群と有意差を認めなかったものの、直径 4.3mm と 5.8mm の群は対照群より有意に良好であった ($p=0.004$, $p=0.0001$)。DN ゲルの再生効果がより大きな欠損でも認められたことはその応用の幅を更に広げた。

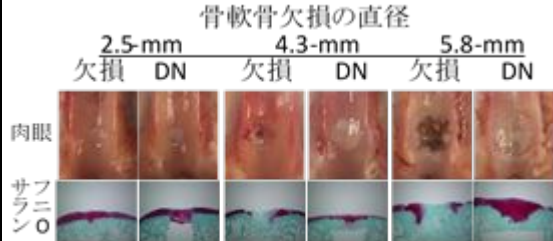


図2. 軟骨欠損の大きさの違いによる軟骨再生

(5) 大動物 (羊) における DN ゲルによる軟骨自然再生

術後 12 週の評価では DN ゲルの軟骨再生は深さ依存性であり、3.0mm の群が他群に比べ良好な再生が得られた ($p=0.0006$)。大動物においても DN ゲルは家兎と同様の軟骨再生効果を示したことはこの戦略の臨床応用に向けた研究を大きく前進させた。

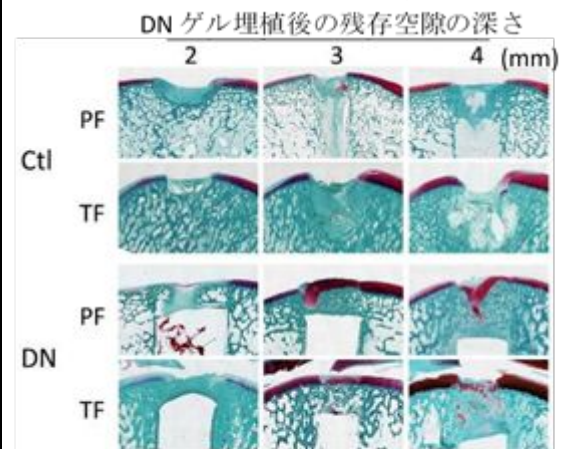


図3. 大動物 (羊) における軟骨再生 (サフランinO) Ctl:欠損のみ DN:DN ゲル

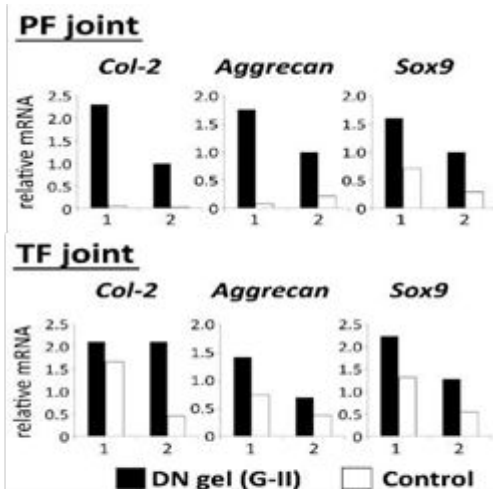


図4. DN ゲル埋植後の残存空隙 3-mm の群における軟骨マーカーの発現

(6) ヒアルロン酸が DN ゲルによる軟骨再生に与える効果

DN ゲル上での培養では、高い濃度(1.0 mg/mL)のヒアルロン酸は2型コラーゲン、アグリカンの発現を培養後21日で有意に増加させることが解った。また日本白色家兎48羽を用いてDNゲル移植後にヒアルロン酸を関節内投与し術後4週および12週に評価した。再生スコアに有意差を認めなかったが、ヒアルロン酸の投与は術後12週でDNゲル移植群において有意なマトリックス量の増加が認められた($p=0.0247$)。この結果はDNゲルによる軟骨再生誘導技術に付加的な価値を与える可能性を示した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件)

Inagaki Y, Kitamura N, Kurokawa T, Tanaka Y, Gong JP, Yasuda K, Tohyama H. Effects of culture on PAMPS/PDMAAm double-network gel on chondrogenic differentiation of mouse C3H10T1/2 cells: in vitro experimental study. BMC Musculoskelet Disord, 査読有, 15, 2014, 320.

DOI: 10.1186/1471-2474-15-320.

Kumashi N, Uchio Y, Kitamura N, Satake S, Iwamoto Y, Yasuda K. Biomechanical comparisons of the adhesion strength of polymethyl-methacrylate cement to the zirconia ceramic component and the cobalt-chromium alloy component in total knee arthroplasty. J Orthop Sci, 査読有, 19, 2014, 940-947.

DOI: 10.1007/s00776-014-0639-7.

Maeda E, Tsutsumi T, Kitamura K, Kurokawa T, Gong JP, Yasuda K, Ohashi T. Significant increase in the Young's modulus of ATDC5 cells during chondrogenic differentiation induced by PAMPS/PDMAAm double-network gel: Comparison with induction by insulin. J Biomech, 査読有, 47, 2014, 3408-3414.

DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.07.021.

Kitamura N, Kurokawa T, Fukui T, Gong JP, Yasuda K. Hyaluronic acid enhances the effect of the PAMPS/PDMAAm double-network hydrogel on chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. BMC Musculoskelet Disord, 査読有, 15, 2014, 222.

DOI: 10.1186/1471-2474-15-222.

Fukui T, Kitamura N, Kurokawa T, Yokota M, Kondo E, Gong JP, Yasuda K. Intra-articular administration of hyaluronic acid increases the volume of the hyaline cartilage regenerated in a large osteochondral defect by

implantation of a double-network gel. J Mater Sci Mater Med, 査読有, 25, 2014, 1173-1182.

DOI: 10.1007/s10856-013-5139-3.

Zhao Y, Nakajima T, Yang JJ, Kurokawa T, Liu J, Lu J, Mizumoto S, Sugahara K, Kitamura N, Yasuda K, Daniels D, Gong JP. Proteoglycans and glycosaminoglycans improve toughness of biocompatible double network hydrogels. Adv Mater, 査読有, 26, 2014, 436-442.

DOI: 10.1002/adma.201303387.

長橋史弥、藤木裕行、北村信人、安田和則: 人工軟骨の In vitro 摩擦摩耗特性評価、日本臨床バイオメカニクス学会誌、査読有、2013、34、433-439.

<https://mol.medicalonline.jp/archiv e/search?jo=cx9biomc&ye=2013&vo=34& issue=>

吉川勝久、北村信人、安田和則、黒川孝之、龔劍萍、野原裕: ヒアルロン酸合成ハイドロゲルがATDC5細胞に対して有する軟骨分化誘導効果を in vitro で促進する、日本関節病学会誌、査読有、2013、32、9-15.

DOI: 10.11551/jsjd.32.9

Mori H, Kondo E, Kawaguchi Y, Kitamura N, Nagai N, Iida H, Yasuda K. Development of a salmon-derived crosslinked atelocollagen sponge disc containing osteogenic protein-1 for articular cartilage regeneration: in vivo evaluations with rabbits. BMC Musculoskelet Disord, 査読有, 14, 2013, 174.

DOI: 10.1186/1471-2474-14-174.

Yoshikawa K, Kitamura N, Kurokawa T, Gong JP, Nohara Y, Yasuda K. Hyaluronic acid affects the in vitro induction effects of Synthetic PAMPS and PDMAAm hydrogels on chondrogenic differentiation of ATDC5 cells, depending on the level of concentration. BMC Musculoskelet Disord, 査読有, 14, 2013, 56.

DOI: 10.1186/1471-2474-14-56.

Matsuda H, Kitamura N, Kurokawa T, Arakaki K, Gong JP, Kanaya F, Yasuda K. Influence of the gel thickness on in vivo hyaline cartilage regeneration induced by double-network gel implanted at the bottom of a large osteochondral defect: Short-term results. BMC Musculoskelet Disord, 査読有, 14, 2013, 50.

DOI: 10.1186/1471-2474-14-50.

Ogawa M, Kitamura N, Kurokawa T, Arakaki K, Tanaka Y, Gong JP, Yasuda

K.
Poly(2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid) gel induces articular cartilage regeneration in vivo: Comparisons of the induction ability between single- and double-network gels. *J Biomed Mater Res A*, 査読有, 100, 2012, 2244-2251.
DOI: 10.1002/jbm.a.34165.

〔学会発表〕(計 2 1 件)

Goto K, Kitamura N, Kimura T, Semba S, Kurokawa T, Gong JP, Tanaka S, Yasuda K. Synthetic PAMPS gel activates TGF-beta/BMP signaling pathway during the chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. The 61st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, March 28-31, 2015, Las Vegas (USA).
Wada S, Kitamura N, Nonoyama T, Semba S, Onodera J, Kawaguchi Y, Yokota M, Higa K, Kiyama R, Kurokawa T, Gong JP, Yasuda K. Biomechanical evaluations of a novel hydroxyapatite-coated PAMPS/PDMAAm double-network hydrogel as a potential artificial cartilage having adhesive ability to the bone. The 61st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, March 28-31, 2015, Las Vegas (USA).
後藤佳子、北村信人、和田進、安田和則、木村太一、津田真寿美、田中伸哉、仙葉慎吾、黒川孝幸、グンチェンピン: PAMPS ゲルによる ATDC 5 細胞のインスリン非依存性軟骨分化誘導シグナルの解明、第 128 回北海道整形災害外科学会、2015 年 1 月 31 日~2 月 1 日、札幌医科大学(北海道札幌市)。
後藤佳子、北村信人、木村太一、仙葉慎吾、黒川孝幸、Ping Gong、田中伸哉、安田和則: ATDC 5 細胞における PAMPS ゲル誘導軟骨分化特異的シグナル伝達経路の解明(ポスター発表)、第 29 回日本整形外科学基礎学術集会、2014 年 10 月 9-10 日、城山観光ホテル(鹿児島県鹿児島市)。
Maeda E, Tsutsumi T, Kurokawa T, Kitamura N, Gong JP, Yasuda K, Ohashi T. Biomechanical characterization of rapid chondrogenic differentiation of ATDC5 cells cultured on PAMPS/PDMAAm double-network gel. The 60th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, March 15-18, 2014, New Orleans (USA).
Onodera J, Kondo E, Kawaguchi Y, Kitamura N, Yasuda K. Deficiency of macrophage migration inhibitory factor gene delays bone tendon healing: A biomechanical and

biological study. The 60th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, March 15-18, 2014, New Orleans (USA).

土谷齊司、前田英次郎、黒川孝幸、グン剣萍、北村信人、安田和則、大橋俊朗: Double-network ゲル上培養で誘起される ATDC5 細胞軟骨分化の機序、第 26 回バイオエンジニアリング講演会、2014 年 1 月 11-12 日、東北大学片平キャンパスさくらホール(宮城県仙台市)。

前田英次郎、堤健博、黒川孝幸、北村信人、グン剣萍、安田和則、大橋俊朗: PAMPS/PDMAAm ダブルネットワークゲルが誘導する ATDC5 細胞の軟骨分化過程における細胞力学特性解析、第 42 回日本臨床バイオメカニクス学会、2013 年 11 月 22-23 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)。

前田英次郎、堤健博、黒川孝幸、北村信人、Jian Ping Gong、安田和則、大橋俊朗: DN ゲルによる ATDC5 細胞の軟骨分化誘導に関する力学的機序の解明 - 1 細胞の力学的特性の変化とアクチン修飾タンパク質発現との関連 -、第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会、2013 年 10 月 17-18 日、幕張メッセ国際会議場(千葉県千葉市)。

福井孝明、北村信人、黒川孝幸、横田正司、グン剣萍、安田和則: PAMPS/PDMAAm ダブルネットワークゲルが誘導する関節軟骨自然再生に対してヒアルロン酸ナトリウムの関節内投与が与える効果、第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会、2013 年 10 月 17-18 日、幕張メッセ国際会議場(千葉県千葉市)。

福井孝明、北村信人、黒川孝幸、横田正司、グン剣萍、安田和則: PAMPS/PDMAAm ダブルネットワークゲルが誘導する関節軟骨自然再生に対してヒアルロン酸ナトリウムの関節内投与が与える効果、第 125 回北海道整形災害外科学会、2013 年 6 月 15-16 日、北海道大学学術交流会館(北海道札幌市)。

Yoshikawa K, Kitamura N, Kurokawa T, Nohara Y, Gong JP, Yasuda K. Hyaluronic acid enhances in vitro induction effects of synthetic PAMPS and PDMAAm hydrogels on chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. The 9th Biennial International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine (ISAKOS), May 12-16, 2013, Toronto (Canada).

Fukui T, Kitamura N, Kurokawa T, Kondo E, Yokota M, Gong JP, Yasuda K. In vivo effects of intra-articular hyaluronic acid administration on hyaline cartilage regeneration induced by PAMPS-PDMAAm double-network hydrogel.

The 59th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, January 26-29, 2013, San Antonio (USA).
Yoshikawa K, Kitamura N, Kurokawa T, Nohara Y, Gong JP, Yasuda K. Hyaluronic acid enhances in vitro induction effects of synthetic PAMPS and PDMAAm hydrogels on chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. The 59th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, January 26-29, 2013, San Antonio (USA).
Kawaguchi Y, Kondo E, Kitamura N, Kobayashi Y, Kimura M, Yunoki S, Yasuda K. Implantation of autogenous meniscal fragments wrapped with a fascia sheath enhances fibrocartilage regeneration in vivo in a large harvest site defect: An experimental study with sheep. The 59th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, January 26-29, 2013, San Antonio (USA).
長橋史弥、藤木裕行、北村信人、黒川孝幸、Gong Jian Ping、安田和則: 人工軟骨の In vitro 摩擦摩耗特性評価、第 39 回日本臨床バイオメカニクス学会、2012 年 11 月 9-10 日、幕張メッセ国際会議場 (千葉県千葉市)。
吉川勝久、北村信人、黒川孝之、後藤佳子、Gong Jian Ping、野原裕、安田和則: ヒアルロン酸の投与は PAMPS および PDMAAm ゲルの ATDC5 細胞に対する軟骨分化誘導効果を促進する、第 40 回日本関節病学会、2012 年 11 月 8-9 日、鹿児島市民文化ホール(鹿児島県鹿児島市)。
北村信人、黒川孝幸、福井孝明、吉川勝久、Jian Ping Gong、安田和則: ヒアルロン酸は PAMPS/PDMAAm ダブルネットワークゲルの ATDC5 細胞に対する in vivo 軟骨分化誘導効果を促進する、第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会、2012 年 10 月 26-27 日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)。
松田英敏、北村信人、黒川孝幸、新垣和伸、Jian Ping Gong、金谷文則、安田和則: 埋蔵される PAMPS/PDMAAm ダブルネットワークゲルシートの厚さがその in vivo 硝子軟骨再生誘導能に与える効果、第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会、2012 年 10 月 26-27 日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)。
Imabuchi R, Ohmiya Y, Kwon HJ, Onodera S, Kitamura N, Kurokawa T, Gong JP, Yasuda K. Gene expression profiles of the regenerated cartilage tissue induced by implantation of a novel double-network hydrogel: comparisons with the immature articular cartilage. The 10th World Congress of the

International Cartilage Repair Society, May 12-15, 2012, Montreal (Canada).

- ⑳ Kitamura N, Matsuda H, Kurokawa T, Arakaki K, Gong JP, Kanaya F, Yasuda K. Implantation of a thin double-network gel sheet can induce spontaneous articular cartilage regeneration in vivo in a large osteochondral defect. The 10th World Congress of the International Cartilage Repair Society, May 12-15, 2012, Montreal (Canada).

〔図書〕(計 1 件)

Yang JJ, Liu JF, Kurokawa T, Kitamura N, Yasuda K, Gong JP. IGI Global, "Tough Double-Network Hydrogels as Scaffolds for Tissue Engineering: Cell Behavior in vitro and in vivo Test", (Ed. Jinglong Wu, Technological Advancements in Biomedicine for Healthcare Applications, ed. Jinglong Wu), 2012, pp.213-222.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 信人 (KITAMURA, Nobuto)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 8 0 4 4 7 0 4 4

(2) 研究分担者

安田 和則 (YASUDA, Kazunori)
北海道大学・大学院医学研究科・特任教授
研究者番号: 2 0 1 6 6 5 0 7

グン 剣萍 (GONG, Jian Ping)
北海道大学・大学院先端生命科学研究院・教授
研究者番号: 2 0 2 5 0 4 1 7

黒川 孝幸 (KUROKAWA, Takayuki)
北海道大学・大学院先端生命科学研究院・准教授
研究者番号: 4 0 4 5 1 4 3 9

近藤 英司 (KONDO, Eiji)
北海道大学・大学院医学研究科・特任教授
研究者番号: 6 0 3 7 4 7 2 4