

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23106010

研究課題名（和文）骨ミネラル化プロセスの解明と硬組織構築

研究課題名（英文）Clarification of bone mineralization process and hard tissue construction

研究代表者

鈴木 治（Suzuki, Osamu）

東北大学・歯学研究科（研究院）・教授

研究者番号：60374948

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 95,000,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究ではミネラル結晶とその三次元的な配置が細胞の分化に及ぼす影響を調べ石灰化組織形成におけるミネラル成分の役割を検討した。骨芽細胞の分化はリン酸カルシウムが誘導する化学的環境に左右されること、三次元的な培養環境下ではリン酸カルシウムの結晶相および細胞が接着するマトリクス材料のひずみ量に依存すること、また、骨および骨関連組織の再生はマトリクス材料への結晶の分散性と関係することから、石灰化組織ではミネラル結晶が組織形成に重要な役割を持つことを解明した。

研究成果の概要（英文）：The present study was designed to investigate whether the arrangement of calcium phosphate mineral crystals in the matrix scaffold affects the cellular activity around the crystals, including the differentiation from the precursor cells, in the mineralized tissue formation. It was apparent that the differentiation of mouse bone marrow derived stromal cells is controlled by the chemical environment associated with the crystals, that the differentiation of murine bone marrow derived mesenchymal stem cells is controlled by the crystal phase and the amount of strain of the matrix around the cells, and that the tissue formation, including the formation of the mineralized tissue and the bone-related non-mineralized tissue, is controlled by the dispersion condition of the crystals in the matrix scaffold material. The presence and the characteristics of the mineral crystals could be a factor to control the mineralized tissue formation.

研究分野：バイオマテリアル，骨再生

キーワード：石灰化 骨 骨芽細胞 細胞システム

1. 研究開始当初の背景

骨をはじめとする石灰化組織において無機のリソカルシウムミネラル成分が組織の形成や再生の過程にどのように関わっているか、ミネラル成分の配置やマトリクス材料の構成、また細胞の三次元培養の視点で検討する試みはなされていなかった。また、工学的に制御された細胞に対する化学的・物理的な刺激の影響は十分に明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では生体の硬組織形成関連細胞と人工合成のミネラル成分との相互作用を生体外で三次元的に培養して生体を模倣するモデルを構築し、これにより細胞のミネラル成分が細胞の活性に与える影響を検討することを目的とした。その上でミネラル成分の生体内における役割解明を目的とし、人工合成のミネラル成分とマトリクス材料を工学的に制御して作製し、生体内に埋入した場合の組織応答性を解析して硬組織および硬組織関連細胞の再生に及ぼす影響を検討した。

3. 研究の方法

(1) 2次元(平面)で人工合成ミネラルと相互作用する細胞の機能解明

人工合成のリソカルシウム(OCP)を培地内に浸漬した際に達する平衡濃度を培地のカルシウムおよびリン酸の濃度を調節して模倣する調整培地を作製した。この培地内でマウス骨髄由来間質細胞株 ST-2 を用いて骨芽細胞の分化に及ぼすカルシウムとリン酸の分化を検討した。また OCP コーティング上での ST-2 細胞の分化も調べた。さらに、硬組織関連細胞としてラット歯髄由来細胞およびマウス軟骨芽細胞株 ATDC5 の OCP コーティング上での分化も同様に解析した。コーティング方法は先に骨髄由来間質細胞株の骨芽細胞分化研究で確立した方法(Suzuki 0 et al. Biomaterials 27:2671-2681, 2006)を用いた。

(2) 3次元細胞塊(スフェロイド)培養デバイスの開発

より生体内に近い状態を再現するためにスフェロイド形成デバイスを開発した(Anada T et al. Biomaterials 33:8430-8441, 2012)。このデバイスはポリジメチルシロキサン(PDMS)薄膜を用いるため酸素透過性を有する培養デバイスである。また約 500 個のディンプル状のスフェロイド形成部位(直径 1.0 mm, 深さ 1.0 mm)を有し、ディンプル上の細胞懸濁液からディンプル内で細胞が凝集して比較的均一なスフェロイドが形成できるよう設計した。酸素透過性デバイスの有効性について酸素要求性の肝癌細胞株 HepG2 を培養して検討した。

(3) スフェロイドを用いた人工合成ミネラ

ルと相互作用する細胞の機能解明

マウス骨髄由来未分化間葉系細胞株 D1 細胞のスフェロイドと人工合成ミネラルとの複合体を作製し、三次元的な細胞組織体中の細胞の分化に及ぼす人工合成ミネラルの影響を調べた。セラミックス材料であるハイドロキシアパタイト(HA)および β -TCP (β -TCP), また OCP の 200 メッシュ顆粒を D1 細胞 (1×10^6 個) と混合しスフェロイド培養デバイスにて分化培地中で 7 日間培養した後、光学顕微鏡でスフェロイドサイズを観察、また細胞の DNA 当たりのアルカリフォスファターゼ(ALP)活性を比色法にて評価した。

(4) 水和ゲル内に配置した人工合成ミネラルと細胞の複合体における細胞機能解明

マウス骨髄由来間質細胞株 ST-2 および OCP をアルギン酸のゲルビーズに封入し、ST-2 細胞の分化に及ぼす影響を解析した。0wt% から 3wt% となるように OCP の 200 メッシュ顆粒および ST-2 細胞 (1×10^6 個/ml) を 0.7wt% アルギン酸ナトリウムゲルと混合し塩化カルシウム溶液に滴化してビーズを作製した。ビーズを 14 日間まで培養し ST-2 細胞の骨芽細胞への分化を調べた。

(5) 人工合成ミネラル・マトリクス複合体の変形が及ぼす播種細胞への影響の評価

マウス骨髄由来未分化間葉系細胞株 D1 細胞を 40wt% の OCP 顆粒を分散させ架橋により成形したゼラチンスポンジの円筒状ディスク(外径 9mm, 厚さ 5mm)にディスク当たり 1×10^6 個の密度で播種した。0.75Hz 周期で一軸に上下運動するクロスヘッドを有するひずみ負荷装置を作製して 20, 40, 60% の変位を 1 日当たり 4 時間、7 日間与える環境で培養した。その後、骨芽細胞の分化マーカー遺伝子の発現をリアルタイム PCR で分析した。実際に細胞に負荷されるひずみ量を推定するためにディスクの力学的性質を基に finite element method (FEM) による変形解析も行った。

(6) 人工合成ミネラル・マトリクス複合体による骨および骨関連組織の修復能の評価

ミネラル成分をマトリクス中に均一分散した骨欠損補填材を作製し、ミネラル成分のマトリクス材料中における配置の影響を調べた。ゼラチン水溶液中でリン酸カルシウムを析出させて 24wt% から 40wt% の OCP を含有する共沈 OCP / ゼラチン複合体を得た。複合体中の結晶の性状を X 線回折 (XRD), フーリエ変換赤外分光法 (FTIR), 透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察, 制限視野電子線回折 (SAED) にて解析した。複合体の気孔サイズおよび気孔率を水銀圧入法により評価した。また、直径 9mm, 厚さ 1mm の複合体ディスクを架橋によって成形し、Wistar 系ラット頭蓋骨に作製した 9mm 径の臨界径骨欠損に最長 16 週まで埋入して脱灰標本を作製し、組織形態計測学

的に骨再生率を調べた。さらに、40wt% OCP 含有ゼラチン複合体を家兎の肩腱断裂部に 8 週間埋入し、脱灰標本にてシャープピー線維の存在比率を指標として再生能を調べた。また、マウス骨髄由来間質細胞株 ST-2 の細胞接着性を調べた。

4. 研究成果

(1) 平面培養された細胞分化に及ぼす人工ミネラルの化学環境の影響

ST-2 細胞は OCP 上で p38 シグナル伝達経路を介して分化が促進されること、また、この活性化には OCP が誘導するカルシウムイオンの濃度変化が関わることが明らかとなり、ミネラル結晶の化学的要因が細胞機能に影響を及ぼすことを明らかにした (Nishikawa R et al. Dent Mater J 33:242, 2014)。ラット歯髄由来細胞では対照材料である HA と比較して ALP, dentine sialophosphoprotein (DSPP), dentine matrix protein-1 (DMP-1) の mRNA 発現の増大が確認され、象牙芽細胞への分化促進が認められた (Wang X et al. J Tissue Eng Regen Med 9:1310, 2015)。一方、マウス軟骨芽細胞株 ATDC5 は OCP との直接接触により Col2a1 および Sox6 の mRNA 発現が抑制されることから、ミネラル相は軟骨細胞への分化に抑制的に作用することが明らかとなった (Shibuya I et al. Cell Tissue Res 352:401, 2013)。

(2) 三次元的な培養環境における細胞分化に及ぼす人工合成ミネラル相の影響

作製した酸素透過性スフェロイド培養デバイスによる HepG2 細胞の培養検討からスフェロイド中心部の低酸素状態を回避でき、より大きなスフェロイド形成が可能となることがわかった (Anada T et al. Biomaterials 33:8430, 2012)。この培養デバイスにてスフェロイドとリン酸カルシウムの複合体形成が可能となり、また、HA, -TCP, OCP のうち OCP が最も骨芽細胞分化の指標となる ALP 活性を促進することがわかった (Anada T et al. Regen Therapy 3:58, 2016)。アルギン酸ゲルビーズで ST-2 細胞が維持されるだけでなく、3wt% の OCP を含むことで ALP 活性の増大が認められた。細胞の三次元的環境におけるミネラル相が与える影響が確認できた (Endo K et al. Biomed Mater 10:065019, 2015)。

(3) 人工合成ミネラル/マトリクス材料の変形が細胞分化に及ぼす影響

OCP / ゼラチン複合体は多孔構造であり 500 μ m 程度の気孔を含んでいた。FEM による変形解析では変形負荷量依存的に上面と側面により大きな圧縮力が負荷され、複合体のディスク内で不均一に応力が分布していた。接着細胞に均一な力学的刺激は負荷されないことになるが、生体内への埋入では過去の研究からこのような力学的刺激が想定され

た (Suzuki Y et al. J Dent Res 88:1107, 2009)。マウス骨髄由来未分化間葉系細胞株 D1 細胞の増殖は変形量によらず 3 日および 7 日間までの培養で同等であった。一方、3 日における ALP 活性はひずみ量依存的に低下した。しかしながら、骨芽細胞の分化を示すオステオポンチンおよびオステオカルシンにはひずみ量による分化の違いが見られ、ミネラル相が有する分化促進には適度な力学刺激が関係する可能性が示唆された (Yamada M et al. Sens Actuators B Chem, 220:125, 2015)。

(4) 人工合成ミネラルのマトリクス材料への分散状態が骨および骨間連組織の修復に及ぼす影響

作製した共沈 OCP / ゼラチン複合体は多孔構造を有しており、OCP の含有量によらず 90% 以上の気孔率を有していた。また、500 μ m 程度の気孔とそれよりも小さい気孔を含んでいた。共沈による結晶は板状の形態を有しており、XRD, FTIR, TEM, および SAED による分析からゼラチン中の結晶含有量によらず OCP 結晶相が検出された。ラット頭蓋冠骨欠損埋入あるいは家兎肩断裂腱部位への埋入による骨再生の検討では、複合体の吸収に関連すると考えられる新生骨の再生あるいは 3 型コラーゲンの再生が認められた (Itoigawa Y et al. J Shoulder Elbow Surg 24:e175, 2015; Handa T et al. Acta Biomater 8:1190, 2012)。ST-2 細胞の 1 日までの培養では OCP の含有量によらず播種細胞の 60-70% 程度の接着が確認された (Handa T et al. Acta Biomater 8:1190, 2012)。以上より、結晶の分散性が及ぼす効果が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

(1) Kamoya T, Anada T, Shiwaku Y, Takano-Yamamoto T, Suzuki O. An oxygen-permeable spheroid culture chip (Oxy chip) promotes osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells. Sens Actuators B: Chem 232:75-83, 2016. 査読有。

DOI:10.1016/j.snb.2016.03.107

(2) Anada T, Sato T, Kamoya T, Shiwaku Y, Tsuchiya K, Takano-Yamamoto T, Sasaki K, Suzuki O. Evaluation of bioactivity of octacalcium phosphate using osteoblastic cell aggregates in a spheroid culture device. Regenerative Therapy 3:58-62, 2016. 査読有。

DOI:10.1016/j.reth.2016.02.004

(3) Henmi A, Okata H, Anada T, Yoshinari M, Mikami Y, Suzuki O, Sasano Y. Bone matrix calcification

during embryonic and postembryonic rat calvarial development assessed by SEM-EDX spectroscopy, XRD, and FTIR spectroscopy. *J Bone Miner Metab* 34:41-50, 2016. 査読有.

DOI:10.1007/s00774-014-0647-x

(4) Endo K, Anada T, Yamada M, Seki M, Sasaki K, Suzuki O. Enhancement of osteoblastic differentiation in alginate gel beads with bioactive octacalcium phosphate particles. *Biomed Mater* 10:65019, 2015. 査読有.

DOI:10.1088/1748-6041/10/6/065019

(5) Yamada M, Anada T, Masuda T, Takano-Yamamoto T, Suzuki O. Effect of mechanical stress on differentiation of mouse mesenchymal stem cells seeded into an octacalcium phosphate-gelatin scaffold. *Sens Actuators B Chem* 220:125-130, 2015. 査読有.

DOI:10.1016/j.snb.2015.05.073

(6) Itoigawa Y, Suzuki O, Sano H, Anada T, Handa T, Hatta T, Kuwahara Y, Takahashi A, Ezoe Y, Kaneko K, Itoi E. The role of an octacalcium phosphate in the re-formation of infraspinatus tendon insertion. *J Shoulder Elbow Surg* 24:e175-e184, 2015. 査読有.

DOI:10.1016/j.jse.2015.01.011

(7) Miyazaki T, Miyauchi S, Anada T, Tawada A, Suzuki O. Chondroitin sulfate-E binds to both osteoactivin and integrin α V β 3 and inhibits osteoclast differentiation. *J Cell Biochem* 116:2247-2257, 2015. 査読有

DOI:10.1002/jcb.25175

(8) Hoshi K, Kawaki H, Takahashi I, Takeshita N, Seiryu M, Murshid SA, Masuda T, Anada T, Kato R, Kitaura H, Suzuki O, Takano-Yamamoto T. Compressive force-produced CCN2 induces osteocyte apoptosis through ERK1/2 pathway. *J Bone Miner Res* 29:1244-1257, 2014. 査読有.

DOI:10.1002/jbmr.2115

(9) Suzuki K, Anada T, Miyazaki T, Miyatake N, Honda Y, Kishimoto K N, Hosaka M, Imaizumi H, Itoi E, Suzuki O. Effect of addition of hyaluronic acids on osteoconductivity and biodegradability of synthetic octacalcium phosphate. *Acta Biomater* 10:531-543, 2014. 査読有.

DOI:10.1016/j.actbio.2013.09.005

(10) Kobayashi K, Anada T, Handa T, Kanda N, Yoshinari M, Takahashi T, Suzuki O. Osteoconductive property of a mechanical mixture of octacalcium phosphate and amorphous calcium phosphate. *ACS Appl Mater Interfaces* 6:22602-22611, 2014. 査読有.

DOI:10.1021/am5067139

(11) Shibuya I, Yoshimura K, Miyamoto Y, Yamada A, Takami M, Suzawa T, Suzuki D, Ikumi N, Hiura F, Anada T, Suzuki O, Kamijo R. Octacalcium phosphate suppresses chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *Cell Tissue Res* 352:401-412, 2013. 査読有.

DOI: 10.1007/s00441-012-1548-8.

(12) Anada T, Suzuki O. Size Regulation of Chondrocyte Spheroids Using a PDMS-based Cell Culture Chip. *J Robot Mechatron* 25:644-649, 2013. 査読有.

DOI:10.20965/jrm.2013.p0644

(13) Wang X, Suzawa T, Miyauchi T, Zhao B, Yasuhara R, Anada T, Nakamura N, Suzuki O, Kamijo R. Synthetic octacalcium phosphate enhanced reparative dentin formation via induction of odontoblast differentiation. *J Tissue Eng Regen Med* 9:1310-1320, 2013. 査読有.

DOI:10.1002/term.1669.

(14) Tanuma Y, Anada T, Honda Y, Kawai T, Kamakura S, Echigo S, Suzuki O. Granule size-dependent bone regenerative capacity of octacalcium phosphate in collagen matrix. *Tissue Eng Part A* 18:546-557, 2012. 査読有.

DOI:10.1089/ten.TEA.2011.0349

(15) Handa T, Anada T, Honda Y, Yamazaki H, Kobayashi K, Kanda N, Kamakura S, Echigo S, Suzuki O. The effect of an octacalcium phosphate co-precipitated gelatin composite. *Acta Biomater* 8:1190-1200, 2012. 査読有.

DOI:10.1016/j.actbio.2011.12.002

(16) Anada T, Fukuda J, Sai Y, Suzuki O. An oxygen-permeable spheroid culture system for the prevention of central hypoxia and necrosis of spheroids. *Biomaterials* 33:8430-8441, 2012. 査読有.

DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.08.040

(17) Masuda T, Takei N, Nakano T, Anada T, Suzuki O, Arai F. A microfabricated platform to form three-dimensional toroidal multicellular aggregate. *Biomed Microdevices* 14:1085-1093, 2012. 査読有.

DOI:10.1007/s10544-012-9713-0

(18) Morimoto S, Anada T, Honda Y, Suzuki O. Comparative study on in vitro biocompatibility of synthetic octacalcium phosphate and calcium phosphate ceramics used clinically. *Biomed Mater* 7:024020(1-8), 2012. 査読有

DOI:10.1088/1748-6041/7/4/045020

(19) Kawai T, Anada T, Masuda T, Honda Y, Sakai Y, Kato Y, Kamakura S, Echigo S, Suzuki O. The effect of synthetic octacalcium phosphate in a collagen scaffold on the osteogenicity of

mesenchymal stem cells. *Eur Cell Mater* 22: 124-136, 2011. 査読有.

<http://www.ecmjournal.org/journal/papers/vol022/vol022a10.php>

(20) Honda Y, Anada T, Morimoto S, Shiwaku Y, Suzuki O. Effect of Zn²⁺ on the physicochemical characteristics of octacalcium phosphate and its hydrolysis into apatitic phases. *Cryst Growth Des* 11: 1462-1468, 2011. 査読有.

DOI:10.1021/cg1009835

〔学会発表〕(計 18 件)

(1) 佐藤智哉, 穴田貴久, 加茂谷拓央, 塩飽由香利, 山本照子, 佐々木啓一, 鈴木治. マウス間葉系幹細胞による三次元細胞組織体形成に及ぼすリン酸カルシウムの影響. 第15回日本再生医療学会総会. 2016年3月17日～19日. 大阪

(2) 只木麻衣, 穴田貴久, 塩飽由香利, 福本敏, 鈴木治. 三次元培養の歯源性上皮細胞分化への効果. 第15回日本再生医療学会総会. 2016年3月17日～19日. 大阪

(3) Yamada M, Anada T, Masuda T, Takano-Yamamoto T, Suzuki O. Regulatory effect of cyclic mechanical loading on osteoblast-like cells seeded into an octacalcium phosphate-gelatin scaffold. *PFAM24*. Dec 19, 2015, Osaka

(4) Masuda T, Maruyama H, Anada T, Arai F, Fukuda T, Suzuki O. Local pH measurements for calcium phosphate biomaterials. *PFAM24*. Dec 19, 2015, Osaka,

(5) 加茂谷拓央, 穴田貴久, 塩飽由香利, 山本照子, 鈴木治. MSCスフェロイドの三次元培養における酸素供給の影響. 第37回日本バイオマテリアル学会. 2015年11月9日～10日. 京都

(6) 加茂谷拓央, 穴田貴久, 山本照子, 鈴木治. 酸素供給型スフェロイドデバイスによるMSCの分化制御. 超高速バイオアセンブラ第4回若手シンポジウム. 2015年7月3日. 大阪

(7) Suzuki O, Anada T. Role of calcium phosphate scaffold for bone tissue engineering. *E-MRS Spring Meeting Lille 2015*. May 12 2015, France

(8) 石河理紗, 穴田貴久, 佐々木啓一, 鈴木治. リン酸オクタカルシウム/ゼラチン複合体による骨再生能と再生骨の骨質に関する検討. 第14回日本再生医療学会総会. 2015年3月19日～21日, 横浜

(9) Endo K, Anada T, Yamada M, Seki M, Sasaki K, Suzuki O. In vitro assessment of osteoblastic differentiation of encapsulated stromal cells in alginate/octacalcium phosphate. 25th International Symposium on Micro-Nano Mechatronics and Human Science (MHS2014). 2014年11月9日～12日, Nagoya.

(10) 穴田貴久, 加茂谷拓央, 山本照子, 鈴木治. 細胞組織体の低酸素化を抑制する酸素供給型培養デバイスの開発. 第64回日本歯科理工学会学術講演会. 2014年10月4日～5日, 広島

(11) 穴田貴久, 加茂谷拓央, 鈴木治. 培養装置開発と三次元化細胞の解析. 日本機械学会第26回バイオエンジニアリング講演会(招待講演). 2014年1月11日～12日, 仙台

(12) 穴田貴久, 鈴木治. 細胞組織体の内部低酸素化を抑制する培養デバイスの開発. 第11回がんとハイポキシア研究会. 2013年12月13日～14日, 仙台

(13) Endo K, Anada T, Yamada M, Seki M, Sasaki K, Suzuki O. Cell encapsulation into alginate/octacalcium phosphate hydrogel beads for bone regenerative therapy. 24th International Symposium on Micro-Nano Mechatronics and Human Science. 2013年11月11日～13日, Nagoya

(14) Suzuki O, Anada T. Synthetic octacalcium phosphate: A possible carrier for mesenchymal stem cells in bone regeneration. *IEEE-EMBC (EMBC'13)*. 2013年7月4日, Osaka.

(15) 穴田貴久, 鈴木治. 細胞アセンブリとバイオマテリアル. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 - シンポジウム“超高速バイオアセンブラ” - . 2012年11月26日, 仙台

(16) Nishikawa R, Anada T, Suzuki O. Signal passway analysis with differentiation markers in osteoblasts stimulated by synthetic analog to bone mineral. The 23rd Annual Symposium on Micro-Nano Mechatronics and Human Science (MHS). 2012年11月6日～7日, Nagoya

(17) 益田泰輔, 佐藤康平, 大脇浩史, 穴田貴久, 鈴木治, 新井史人. 骨形成材料固定化培養チップを用いたバイオミネラルゼーション制御. 第30回日本ロボット学会学術講演会. 2012年9月17日～20日, 札幌

(18) 鈴木治. 硬組織形成細胞の活性を制御するミネラル結晶. 第2回バイオアセンブラ公開シンポジウム. 2012年3月8日, 仙台

〔図書〕(計 6 件)

(1) Suzuki O, Anada T. Springer. *Hyper Bio Assembler for 3D Cellular Systems*. Chapter 16: Bone related cell-stimulating scaffold materials and a 3D cellular construct for hard tissue regeneration. 2015. 349 (261-273)

(2) 鈴木治. 日本金属学会(編). *バイオマテリアル研究の最前線「OCP析出ゼラチン複合体によるラット頭蓋冠臨界径骨欠損の修復 OCP析出ゼラチン複合体による骨欠損の修復法」*. 2014. 250 (127-128)

(3) 穴田貴久, 福田淳二, 鈴木治. *エヌ・テ*

イー・エス. 酸素透過性三次元細胞培養デバイスの開発「三次元ティッシュエンジニアリング 細胞の培養・操作・組織化から品質管理、脱細胞化まで」. 2014. 346 (213-218)
(4) 鈴木治 ほか. 日本医学館. 溶解性医療用セラミックス材料 リン酸ハカルシウム「未来型人工関節を目指して」. 2013. 416 (233-237)

(5) 鈴木治. 日本医学館. バイオマテリアル - 生体材料 30-4, 「アパタイト前駆体の結晶化プロセスと生体反応: 化学研究の進歩とバイオマテリアルへの応用」. 2012. 222-225

(6) Suzuki O, Anada T. Springer, Tokyo. Interface Oral Health Science 2011. Edits: Sasaki K, Suzuki O, Takahashi N. Highly biodegradable bone substitute materials with OCP. 2012. 321-326.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 4 件)

(1)

名称: 骨再生材料

発明者: 鈴木治, 佐々木啓一, 穴田貴久, 石河理沙

権利者: 東北大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-249675

出願年月日: 2013 年 12 月 2 日

国内外の別: 国内

(2)

名称: 骨再生材料

発明者: 鈴木治, 井樋栄二, 鈴木堅太郎, 穴田貴久, 今泉秀樹, 宮武尚央

権利者: 東北大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-188769

出願年月日: 2013 年 9 月 11 日

国内外の別: 国内

(3)

名称: 骨接合部再生材料

発明者: 鈴木治, 井樋栄二, 糸魚川善昭, 佐野博高, 高橋敦, 穴田貴久

権利者: 東北大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-188775

出願年月日: 2013 年 9 月 11 日

国内外の別: 国内

(4)

名称: 骨再生材料

発明者: 鈴木治, 穴田貴久, 塩飽由香利, 本田義知, 佐々木啓一, 森元慎二

権利者: 東北大学、ニプロ(株)

種類: 特許

番号: 特願 2012-186995

出願年月日: 2012 年 8 月 27 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 1 件)

(1)

名称: 骨再生材料

発明者: 鈴木治, 穴田貴久, 本田義知, 三浦桂一郎, 森元慎二

権利者: 東北大学、ニプロ(株)

種類: 特許

番号: 特許第 5881206

取得年月日: 2016 年 2 月 12 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

東北大学大学院歯学研究科 顎口腔機能創建学分野 HP

<http://www.cfe.dent.tohoku.ac.jp>

超高速バイオアセンブラHP

<http://bio-asm.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 治 (SUZUKI OSAMU)

東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号: 60374948

(2) 研究分担者

穴田 貴久 (ANADA TAKAHISA)

東北大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号: 30398466

塩飽 由香利 (SHIWAKU YUKARI)

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号: 80736190