

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09774

研究課題名(和文) 培養3次元軟骨組織の構築と非破壊的解析技術による軟骨再生医療

研究課題名(英文) Construction of three-dimensional cultured cartilage tissue and non-destructive analysis technology as tools in cartilage regenerative medicine

研究代表者

足立 哲也 (Adachi, Tetsuya)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：10613573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：顎顔面領域の先天性奇形に対し、生体外で培養した軟骨組織を移植する再生治療が望まれる。しかしながら、間葉系幹細胞(MSCs)を軟骨組織へ分化させる場合、通常は脱分化が起こってしまい、十分な大きさで高品質な軟骨を構築するのは困難であった。我々は新規足場材料多孔性ナノゲル架橋ハイブリッドゲルを開発し、この中でMSCsを培養することで、通常の培養よりも著明に大きな軟骨組織を形成することに成功したが、さらなる大きさと高い品質が求められる。そこで本研究では種々の手法をハイブリッドゲルと併用することにより、大きく高品質な軟骨組織を構築・維持する技術を創生する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の日本は超高齢社会であるが、関節リウマチや変形性関節症等の骨・軟骨破壊をきたす基礎疾患を有する高齢者の急速な増加が予想される。応募者が開発した骨・軟骨再生療法を骨質が低下した患者に提供することができれば、歯科分野(歯周病学や口腔外科学)のみならず、整形外科、形成外科、内科学等の骨・関節疾患を扱う多くの分野の骨・軟骨再生医療のさらなる発展に貢献し、超高齢社会に大きな波及効果をもたらすと考えられる。つまり、応募者が開発した骨・軟骨再生療法の普及は、医療分野のみならず社会全体にとって大きな意味を持つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：For congenital malformations of the maxillofacial region, regenerative treatment that transplants ex vivo cultured cartilage tissue is desired. However, when mesenchymal stem cells (MSCs) are differentiated into cartilage tissue, dedifferentiation usually occurs, making it difficult to construct sufficiently large and high-quality cartilage. We have developed a new scaffold material, "Nanogel-cross-linked porous (Nano Clip) gel", and by culturing MSCs in this, we succeeded in forming cartilage tissues that are significantly larger than those in normal culture. is required. Therefore, in this research, by combining various methods with hybrid gels, we will create a technology to construct and maintain large, high-quality cartilage tissue.

研究分野：口腔外科学

キーワード：ナノゲル 多孔性ナノゲル架橋ハイブリッドゲル 軟骨 ラマン分光法 量子ビーム 放射光 間葉系幹細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、組織工学の発展により、生体外で培養した軟骨組織を膝関節や顎顔面領域の先天性奇形に移植する再生治療の開発が盛んに行われている。間葉系幹細胞 (MSCs) を軟骨組織へ分化させる場合、平面培養では脱分化が起こるため、軟骨の状態を維持するために足場材料で3次元培養を行うことがある。軟骨移植が成功するには、軟骨基質を豊富に含んだ力学特性に優れた軟骨を構築し、軟骨基質の質を分子レベルで評価する必要がある。しかし、軟骨培養に適した足場材料については、あまり理解されていなかった。

これまでの研究で、多糖プルラン由来ナノゲルを架橋し、凍結乾燥することで新規足場材料 the nanogel-cross-linked porous-freeze-dried gel (NanoCliP) FD ゲルを開発した。

2. 研究の目的

顎顔面領域の先天性奇形に対し、生体外で培養した軟骨組織を移植する再生治療が望まれる。しかしながら、MSCs を軟骨組織へ分化させる場合、通常は脱分化が起こってしまい、十分な大きさと高品質な軟骨を構築するのは困難であった。我々は新規足場材料 NanoCliP FD ゲルを開発し、この中で MSCs を培養することで、通常の培養よりも著明に大きな軟骨組織を形成することに成功したが、さらなる大きさと高い品質が求められる。そこで、本研究では種々の手法をハイブリッドゲルと併用することにより、大きく高品質な軟骨組織を構築・維持する技術を創生する。

本研究は、NanoCliP とアテロコラーゲン上で軟骨組織を構築し、分光学的解析法により軟骨基質の質を評価し、最適化を目的とする。

3. 研究の方法

MSCs であるヒト歯根膜幹細胞を NanoCliP FD ゲル上に播種し、軟骨分化誘導下で3次元培養を行った。14日後、軟骨組織の形態をレーザー顕微鏡で確認した(図1)。軟骨組織中の軟骨基質の構成成分をサフラニン O 染色・ピクロシリウスレッド染色で確認した。ビオチン標識したヒアルロン酸結合タンパク質でヒアルロン酸および2型コラーゲンの発現を組織化学染色で確認した。培養上清中のヒアルロン酸・軟骨分化・増殖マーカーMIA (MIA: Melanoma Inhibiting Activity) を ELISA で測定した(図2・3)。また、ラマン分光法・シンクروتロン放射光 (SR: Synchrotron Radiation) 赤外分光法 (FT-IR) で解析を行い、軟骨基質の発現を評価した。SR FT-IR では立命館大学 SR センター(滋賀県草津市)のビームライン 15を使用した。

4. 研究成果

MSCs を NanoCliP FD ゲル上で培養することで、既存のアテロコラーゲンよりも軟骨細胞への分化が促進され、ヒアルロン酸等の軟骨基質を豊富に含んだ軟骨組織を構築することを見出した。

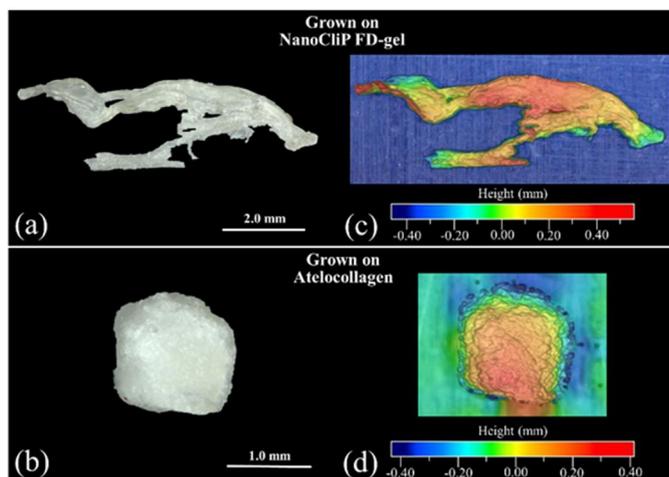


図 1. NanoCliP FD ゲル上で3次元培養することで培養軟骨組織の形成を認めた(a・c)。アテロコラーゲン(b・d)と比較し、NanoCliP FD ゲル上ではより大きな軟骨組織が形成された。

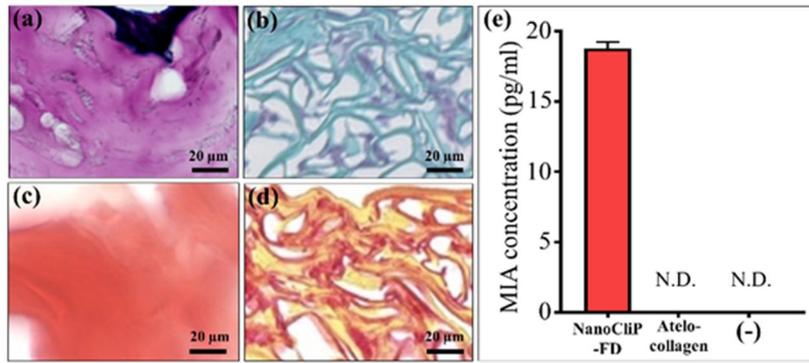


図 2. NanoCliP FD ゲル上で 3 次元培養することで軟骨組織基質が豊富に構築された (a~d)。アテロコラーゲンと比較し、NanoCliP FD ゲル上では軟骨分化マーカーの MIA の産生が亢進された (e)。

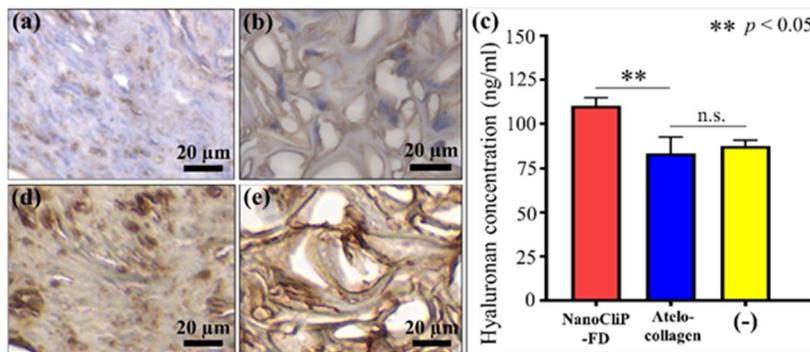


図 3. NanoCliP FD ゲル上で 3 次元培養することで軟骨組織基質ヒアルロン酸および 2 型コラーゲンが豊富に構築された (a,b,d,e)。アテロコラーゲンと比較し、NanoCliP FD ゲル上では可溶性ヒアルロン酸の産生が亢進された (c)。

Adachi T et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 より引用

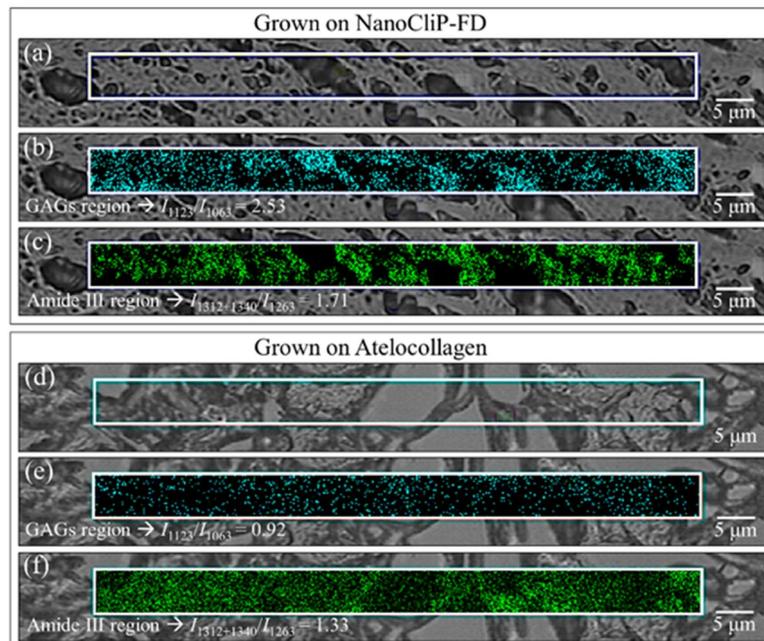


図 4. ラマン解析により、NanoCliP FD ゲル上で構築された軟骨組織は、アテロコラーゲンより豊富な軟骨基質 (グリコサミノグリカン・2 型コラーゲン) が形成されることが確認された (a~f)。

Adachi T et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 より引用

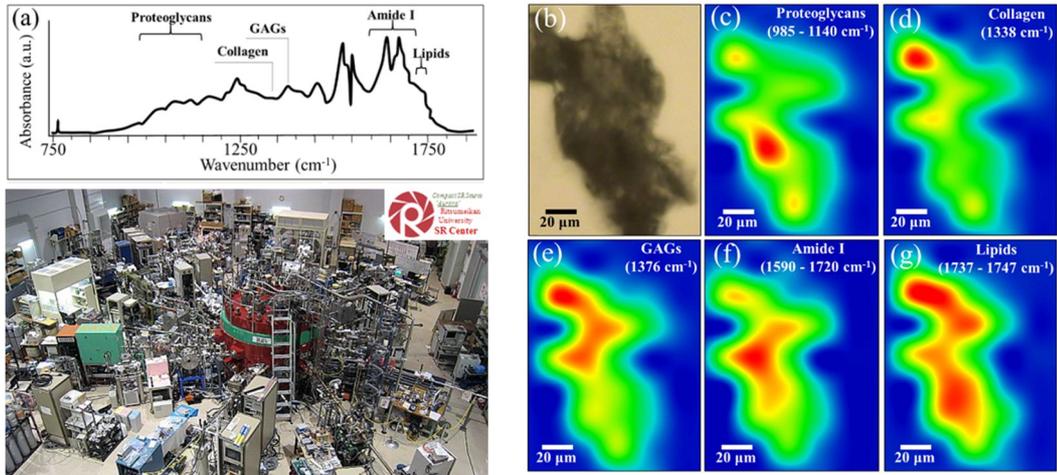


図 5. NanoCliP FD ゲル上で構築された軟骨組織の SR FT-IR 解析。立命館大学 SR センタービームライン 15 を使用した (a)。NanoCliP FD ゲル上で構築された軟骨組織はヒアルロン酸および 2 型コラーゲン等の軟骨基質が豊富に形成された (b~g)。

Adachi T et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 より引用

ラマン分光法は、散乱光から分子構造を反映したスペクトル情報を非破壊的に取得することが可能であり、FT-IR は赤外光から得られる吸収スペクトルから分子組成や分子濃度等の情報を分析することができる。ラマンと FT-IR はどちらも物質の同定や定量分析が可能であるが、得られる分子情報や測定範囲はそれぞれ異なる。本研究では、両分光法を相補的に用いることで、再生軟骨組織の分子構造と機能を多角的に分析した。

さらに、放射光を利用した赤外分光の高輝度特性を活かし、SN 比の高い高分解能の分子イメージングを取得した。放射光は立命館大学 SR センター-BL15 を使用した。

ラマンおよび SR FT-IR で再生軟骨組織より軟骨由来のシグナルを抽出した (図 4・5)。そして、グリコサミノグリカン、タンパク質 2 次構造などの生体分子分布の非染色分子イメージングを取得した。非破壊・非侵襲で分子レベルの解析ができるラマン分光法および SR FT-IR においても、NanoCliP FD ゲルのほうがより多くの軟骨基質を形成されることが明らかとなった。また、NanoCliP FD ゲル上で形成されたタンパク質は相対的にランダムコイルより α -ヘリックスの割合が多く、より堅固で安定したタンパク質 2 次構造を有することが明らかとなった。

NanoCliP FD ゲルはグルコースの濃度を上昇させることで細胞外マトリックスの産生を促進させ、ヒアルロン酸合成酵素ヒアルロナンシンターゼ (HAS2) を介して、軟骨細胞のヒアルロン酸の合成を高めると考えられる。NanoCliP FD ゲルは軟骨細胞の活性化と軟骨形成のためのグルコースの供給源として機能したことが示唆された。

本法は、NanoCliP FD ゲルと分光学的解析法を組み合わせることで、高品質な軟骨再生治療を提供する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakai Kei, Yamamoto Kenta, Kishida Tsunao, Kotani Shin-ichiro, Sato Yoshiki, Horiguchi Satoshi, Yamanobe Hironaka, Adachi Tetsuya, Boschetto Francesco, Marin Elia, Zhu Wenliang, Akiyoshi Kazunari, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Pezzotti Giuseppe, Mazda Osam	4. 巻 9
2. 論文標題 Osteogenic Response to Polysaccharide Nanogel Sheets of Human Fibroblasts After Conversion Into Functional Osteoblasts by Direct Phenotypic Cell Reprogramming	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 713932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fbioe.2021.713932	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 Adachi Tetsuya, Boschetto Francesco, Miyamoto Nao, Yamamoto Toshiro, Marin Elia, Zhu Wenliang, Kanamura Narisato, Tahara Yoshio, Akiyoshi Kazunari, Mazda Osam, Nishimura Ichiro, Pezzotti Giuseppe	4. 巻 13
2. 論文標題 In Vivo Regeneration of Large Bone Defects by Cross-Linked Porous Hydrogel: A Pilot Study in Mice Combining Micro Tomography, Histological Analyses, Raman Spectroscopy and Synchrotron Infrared Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 4275 ~ 4275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13194275	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 Horiguchi Satoshi, Adachi Tetsuya, Rondinella Alfredo, Boschetto Francesco, Marin Elia, Zhu Wenliang, Tahara Yoshio, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Akiyoshi Kazunari, Pezzotti Giuseppe, Mazda Osam	4. 巻 99
2. 論文標題 Osteogenic response of mesenchymal progenitor cells to natural polysaccharide nanogel and atelocollagen scaffolds: A spectroscopic study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 1325 ~ 1340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2019.02.043	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 Sowa Yoshihiro, Kishida Tsunao, Tomita Koichi, Adachi Tetsuya, Numajiri Toshiaki, Mazda Osam	4. 巻 144
2. 論文標題 Involvement of PDGF-BB and IGF-1 in Activation of Human Schwann Cells by Platelet-Rich Plasma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 1025e ~ 1036e
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.00000000000006266	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 Pezzotti, Marin, Zanocco, Boschetto, Zhu, McEntire, Bal, Adachi, Yamamoto, Mazda	4. 巻 2
2. 論文標題 Osteogenic Enhancement of Zirconia-Toughened Alumina with Silicon Nitride and Bioglass?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ceramics	6. 最初と最後の頁 554 ~ 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ceramics2040043	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 Pezzotti Giuseppe, Adachi Tetsuya, Boschetto Francesco, Zhu Wenliang, Zanocco Matteo, Marin Elia, Bal B. Sonny, McEntire Bryan J.	4. 巻 20
2. 論文標題 Off-Stoichiometric Reactions at the Cell/Substrate Biomolecular Interface of Biomaterials: In Situ and Ex Situ Monitoring of Cell Proliferation, Differentiation, and Bone Tissue Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4080 ~ 4080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20174080	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 Boschetto Francesco, Adachi Tetsuya, Horiguchi Satoshi, Marin Elia, Paccotti Niccolò, Asai Tenma, Zhu Wenliang, McEntire Bryan J., Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Mazda Osam, Ohgitani Eriko, Pezzotti Giuseppe	4. 巻 223
2. 論文標題 In situ molecular vibration insights into the antibacterial behavior of silicon nitride bioceramic versus gram-negative Escherichia coli	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	6. 最初と最後の頁 117299 ~ 117299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.saa.2019.117299	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 Pezzotti G, Bock RM, McEntire BJ, Adachi T, Marin E, Boschetto F, Zhu W, Mazda O, Bal SB	4. 巻 143(15)
2. 論文標題 In vitro antibacterial activity of oxide and non-oxide bioceramics for arthroplastic devices: I. In situ time-lapse Raman spectroscopy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 3708-3721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 Marin E, Horiguchi S, Zanocco M, Boschetto F, Rondinella A, Zhu W, Bock RM, McEntire BJ, Adachi T, Bal BS, Pezzotti G	4. 巻 4(12)
2. 論文標題 Bioglass functionalization of laser-patterned bioceramic surfaces and their enhanced bioactivity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e01016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Pezzotti G, Horiguchi S, Boschetto F, Adachi T, Marin E, Zhu W, Yamamoto T, Kanamura N, Ohgitani E, Mazda O	4. 巻 3
2. 論文標題 Raman Imaging of Individual Membrane Lipids and Deoxynucleoside Triphosphates in Living Neuronal Cells during Neurite Outgrowth.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS chemical neuroscience	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Pezzotti G, Marin E, Adachi T, Lerussi F, Rondinella A, Boschetto F, Zhu W, Kitajima T, Inada K, McEntire BJ, Bock RM, Bal BS, Mazda O	4. 巻 18(6)
2. 論文標題 Incorporating Si3 N4 into PEEK to Produce Antibacterial, Osteoconductive, and Radiolucent Spinal Implants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Macromolecular bioscience	6. 最初と最後の頁 e1800033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.201800033	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 該当する

1. 著者名 Boschetto F, Adachi T, Horiguchi S, Fainozzi D, Parmigiani F, Marin E, Zhu W, McEntire B, Yamamoto T, Kanamura N, Mazda O, Ohgitani E, Pezzotti G	4. 巻 23(5)
2. 論文標題 Monitoring metabolic reactions in Staphylococcus epidermidis exposed to silicon nitride using in situ time-lapse Raman spectroscopy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of biomedical optics	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8an00233a	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 該当する

1. 著者名 Bock RM, Marin E, Rondinella A, Boschetto F, Adachi T, McEntire BJ, Bal BS, Pezzotti G	4. 巻 106(3)
2. 論文標題 Development of a SiYAlON glaze for improved osteoconductivity of implantable medical devices.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials	6. 最初と最後の頁 1084-1096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/1	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 該当する

1. 著者名 .Boschetto F, Toyama N, Horiguchi S, Bock RM, McEntire BJ, Adachi T, Marin E, Zhu W, Mazda O, Bal BS, Pezzotti G	4. 巻 143(9)
2. 論文標題 In vitro antibacterial activity of oxide and non-oxide bioceramics for arthroplastic devices: II. Fourier transform infrared spectroscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 2128-2140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 Adachi Tetsuya, Miyamoto Nao, Imamura Hayata, Yamamoto Toshiro, Marin Elia, Zhu Wenliang, Kobara Miyuki, Sowa Yoshihiro, Tahara Yoshiro, Kanamura Narisato, Akiyoshi Kazunari, Mazda Osam, Nishimura Ichiro, Pezzotti Giuseppe	4. 巻 23
2. 論文標題 Three-Dimensional Culture of Cartilage Tissue on Nanogel-Cross-Linked Porous Freeze-Dried Gel Scaffold for Regenerative Cartilage Therapy: A Vibrational Spectroscopy Evaluation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8099 ~ 8099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158099	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

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 足立哲也, 山本俊郎, 金村成智
2. 発表標題 生体アパタイトの結晶構造に着目した新規医療技術開発
3. 学会等名 第30無機リン化学討論会講（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足立 哲也, 宮本 奈生, 足立 圭司, 山本 俊郎, 金村 成智
2. 発表標題 In vivoにおける多孔性ナノゲル架橋ハイブリッドゲルによる配向性を有する骨組織の再生
3. 学会等名 第154日本歯科保存学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足立 哲也, 宮本 奈生, 田原 義朗, 山本 俊郎, 松田 修, Giuseppe Pezzotti, 秋吉 一成, 金村 成智
2. 発表標題 多孔性ナノゲル架橋ハイブリッドゲルを用いた骨再生と分光学的解析手法を用いた骨質の分析
3. 学会等名 第2回細胞シート工学イノベーションフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤良樹, 山本健太, 堀口智史, 中井敬, 足立哲也, 足立圭司, 大迫文重, 雨宮傑, 山本俊郎, 金村成智
2. 発表標題 多孔性ハイブリッド・ナノゲルとダイレクト・リプログラミングを用いた新規骨再生療法の開発
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 足立哲也, 山本俊郎, 田原義朗, Pezzotti Giuseppe, 松田修, 秋吉一成, 金村成智
2. 発表標題 生体アパタイトの配向性を制御する多孔性ナノゲル架橋ハイブリッドゲルを用いた骨再生
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Adachi T, Tahara T, Miyamoto N, Imamura H, Yamamoto T, Akiyoshi K, Pezzotti G, Mazda O, Kanamura N.
2. 発表標題 In vivo regeneration of large bone defects by nanoClip gel.
3. 学会等名 100th Genaral Session & Exhibition of The IADR (China) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 足立哲也
2. 発表標題 健康長寿社会の実現に寄与するナノゲルハイブリッド材料の創成
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 足立 哲也, 田原 義朗, 宮本 奈生, 新屋 政春, 山本 俊郎, Giuseppe Pezzotti, 秋吉 一成, 松田 修, 金村 成智
2. 発表標題 ナノゲル工学を基盤技術とした免疫療法および再生医療の開発
3. 学会等名 2022年度砥粒加工学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	松田 修 (Mazda Osam) (00271164)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	山本 俊郎 (Yamamoto Toshiro) (40347472)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	金村 成智 (Kanamura Narisato) (70204542)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究分担者	PEZZOTTI G. (Pezzotti Giuseppe) (70262962)	京都工芸繊維大学・材料化学系・教授 (14303)	
研究分担者	素輪 善弘 (Sowa Yoshihiro) (80468264)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

	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
研究協力者	秋吉 一成 (Akiyoshi Kazunari) (90201285)	京都大学・医学研究科・研究員 (14301)	

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	UCLA			
米国	Amedica Corporation	University of Missouri		