

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月24日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21592492

研究課題名（和文） 培養骨膜シートの骨形成活性を最大限に引き出す基材とプロセッシング技術の開発

研究課題名（英文） Developments of scaffolds and processing technology to maximize the osteogenic potential of cultured periosteal sheets

研究代表者

川瀬 知之 (KAWASE TOMOYUKI)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：90191999

研究成果の概要（和文）：歯周組織再生治療に役立つ自家培養骨膜シートを短期間で作製する技術とこれをサポートするスキャホールド(足場)の開発を目標とした。細胞接着性の劣る合成高分子製フィルムは、コラーゲン塗布による表面修飾で克服できた。多孔質膜は、その表面凹凸微細構造によって、表面修飾なしでも細胞接着性を示した。これは細胞外基質産生や深部気孔への細胞侵入の促進でも優れていた。以上のように、骨膜シート作製に有益な足場の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：We aimed to develop the fast processing methodology and novel scaffolds for human periosteal sheets. In general, scaffolds made of synthetic biodegradable polymers are not suitable for cell adhesion. However, our porous PLLA scaffold was capable of well securing periosteal sheets. This scaffold also functioned to facilitate extracellular matrices and cell penetration into deep pore regions. In this project, we have successfully developed several promising scaffolds with biodegradable polymer materials.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：組織工学・再生医学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学

キーワード：培養骨膜シート、骨再生、細胞基材、細胞プロセッシング

1. 研究開始当初の背景

歯周病はその病状進行に伴いアタッチメントロスと歯槽骨の吸収を招き、結果的に歯は動揺から喪失という運命をたどる。歯の喪失を防ぐためには、原因である病原性細菌の除去とともに新付着と歯槽骨の再生が課題となる。GTR法をはじめとして様々な再生治療法が開発されてきたが、いずれも十分な予知性があるとはいえない。われわれは、培養骨膜シートを水酸パタイト(HAp)顆粒体や多血

小板血漿(PRP)と組み合わせて移植する再生治療法を独自に開発・進化させた。これまでの臨床研究(40超症例)から、アタッチメントゲインおよび歯槽骨再生の程度が極めて良好、かつ感染や異物反応などの予後不良は皆無であることを明らかにした。当面の臨床的課題は、6週間という長い培養期間と移植時の低い操作性である。

骨充填材という点、一般的にはこのようにHAp系の基材を用いることが多い。しかし、

すべての症例において、耐荷重能やスペース保持能を重視する必要があるとは限らない。例えば、sinus lift や無歯顎における顎堤形成においては、基材の剛性を犠牲にしても骨誘導活性のほうが強く要望される。われわれは、一般的静置培養での骨膜培養期間の短縮化や細胞インテリジェント化の研究を進めるなかで、骨膜と相性がよく、その骨形成能をうまく引き出すとともに移植時の操作性を向上させる基材の必要性を強く感じている。

2. 研究の目的

歯周組織における移植再生治療に役立つ自家培養骨膜シートを短期間（2週間程度）の培養（プロセッシング）で、移植後2週間程度で石灰化の核となり骨誘導活性を発現する骨膜シート作製技術をこれをサポートする基材とともに開発する。

3. 研究の方法

われわれの究極の目標は、現在臨床研究にある培養骨膜を用いた歯周組織再生療法をより治療効果の高いものにするとともに社会的に普及するために操作性を高めることである。そのために、本研究では、これまでに培ってきた骨膜培養のノウハウをもとにした設計案を研究協力者[児玉亮氏(ベセル株式会社)、山中克之氏(株式会社ジーシー)]に送り、そこで基材を試作し提供してもらう。第一の達成目標は、in vitro において骨膜と相性のよい基材に仕上げることである。培養プロセッシング技術の最適化を含めて、この検証に通ったものを in vivo の移植実験に供し、その性能を検証する。随時、これらの検証実験のデータを協力者にフィードバックして、試作品の改良の参考にしてもらう。

(1) 平成21年度

- ① 基材の開発：研究協力者らとは、昨年度から共同研究を立ち上げて基材開発に取り組んでいる。これまでの検証結果をもとに、poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) (LCL) フィルム、あるいはメッシュをベースとして、そこにサケコラーゲンの特殊コートをした基材を設計・提案し、その試作する。これを出発点として、随時生物実験の結果をフィードバックして試作品のバージョンアップを図る。
- ② 骨膜の採取：本学病院歯周科にて歯周治療の際に採取される骨膜の一部を患者の同意のもと実験に供する(本学倫理委員会にて承認済み)。
- ③ 骨膜の培養：細胞との接着性が劣るものは静置培養となるが、接着性が良好で、なお

かつ、基材に厚みがあり3次元高密度培養が可能な場合は、マイルドな振盪培養やシアーストレスを与える培養液の循環を試み、骨膜を4週間程度は安定して培養できるようなシステムを組みあげる。

一方、増殖因子(bFGF など)や分化誘導因子(dexamethasone, β-glycerophosphate, vitamin C など)の添加濃度とタイミングの最適化を図る。目標は、培養期間2-3週間で直径が最低20mmに達しているとともに、分化して十分な石灰化能を発現していること、である。なお、骨膜の分化程度については、ALP 活性染色、アリザリン赤染色を指標として検証する。

基材がメッシュ状で厚みが2mmを超えるものについては、振盪培養法など他の培養液を循環させるシステムを用いる。振盪培養や回転培養を行なう際は、ガス透過性フィルム(ニプロ提供)中に骨膜を培養した基材を封入する形態を検討している。現有の機器で、振盪培養、回転培養、ラジアルフローによる培養のいずれにも対応できる。比較対照としては、培養ディッシュによる静置培養を採用する。

- ④ 動物への移植：基材上に培養した骨膜をヌードマウスの背部皮下に移植する。2~12週経過観察の後、摘出して組織標本を作製する。また、非侵襲的評価の目的から、平行してマイクロCTによる石灰化物形成の程度を観察する。
- ⑤ 組織学的評価：摘出した組織からパラフィン標本を作製し、HE染色、von Kossa染色、TRAP染色に供する。また、ALPやosteocalcinなどの免疫染色を施す。凍結標本はALP活性染色に供する。石灰化・骨形成評価のためのピラヌエバ染色研磨標本は、委託により作製する。
- ⑥ 基材開発へのフィードバック：得られたデータは、随時、基材開発へフィードバックし、改良につなげる。

(2) 平成22年度以降

基本的に前年度の研究計画を踏襲する。試作基材を in vitro で試し、そこから有望な基材を動物実験に供する。必要に応じて基材開発にフィードバックする。

4. 研究成果

- (1) ヒト骨膜シートの培養とその性状解析
細胞培養用ディッシュをもちいた骨膜シートの組織培養は、採取直後と培養初期に注意深く扱うことによって、剥離を防ぐことができ、骨膜片からの細胞遊走を促進させることがわかった。細胞増殖の速度は、

分散した骨膜細胞と比べると明らかに緩慢であるものの、細胞重層化と細胞外基質の産生という点でのメリットは大きいことを確認した。

Dexamethasone などによる骨芽細胞分化誘導によって骨膜シートの ALP 活性は顕著に亢進し、それに伴って石灰化物の沈着も確認されるようになった。

産生されるサイトカインのプロファイルについては、未処理の骨膜シートでは IL-6 の産生が顕著であったが、分化誘導によって、IL-8 や IL-13 の産生が亢進するようになった。

分化誘導した骨膜シートをヌードマウスの背部皮下に移植すると、未処理骨膜シートに比べて、骨様組織の形成と破骨細胞の誘導という点で顕著な効果が認められた。

(2) LCL フィルムの試作と培養骨膜シート培養への適用

LCL を素材として作製した透明のフィルムは、骨膜組織片を保持するのに十分な接着力が得られなかったため、血清やコラーゲン溶液をフィルム表面に塗布することによって改善を図ることができた。培養ディッシュと同様に分化誘導によって ALP 活性の亢進と石灰化物の沈着が認められた。随時、培養中の骨膜シートの状態を倒立顕微鏡で観察できるのは利点のひとつである。

動物移植では、移植部位で滑りやすく固定化されにくいという欠点もあったが、組織の異物反応や炎症反応はほとんど認められず骨様組織の形成も認められた。

(3) 多孔質 PLLA 膜の試作と骨膜シート培養への適用

新潟大学工学部の田中孝明准教授の協力により、熱誘起相分離法により作製した poly-L-lactide (PLLA) 膜は、20-50 μm の mesopore を主たる気孔とする立体構造をとる。表面にもこれらの気孔が露出しているため、数 10 ミクロン・オーダーの凹凸構造が形成される。PLLA 自体、比較的硬い高分子であることから細胞接着は弱い方であるが、この表面微細構造があるため、骨膜片は静置した場所に保持されやすい。

骨膜片から遊走した骨膜細胞は、ある程度気孔内部に侵入していく。しかし、分化誘導によって、その程度は格段に向上した。プロテオグリカンの産生も活発になることから、この細胞周辺への沈着が細胞浸透に有効であるものと思われる。

in vitro の無細胞の培地中でも、細かい亀裂が入り、PLLA 膜の自発的分解が進行することを確認していたが、動物に移植

すると大きな亀裂も入り、そこにホストの組織が血管を伴って侵入してくる所見が得られた。この血管新生と誘導は、破骨細胞の誘導に大きく関与していた。

(4) 骨膜シートの保存法に関する検討

以上の研究に関連して、骨膜シートの保存法について検討し、凍結保存の場合は遊走細胞によって形成されたシート部分を切り離して、中心の骨膜片部分だけを血清 +10% DMSO 溶液に保存することによって、 -75°C でも半年程度は回収率を落とすことなく保存でき、再培養によって骨膜シートを作製することができることを証明した。

また、緑茶カテキン的一种である EGCG を用いることで、骨膜シートをディッシュやコラーゲン・メッシュに接着した状態で 1 週間程度冷蔵保存できることがわかった。

(5) その他

骨膜細胞のスキャホールドとなりうる多孔質セラミックス・ブロック体について、その標準的評価法(特に μCT による)を開発した。また、移植した骨膜シートの骨様組織形成を非侵襲的かつ X 線非依存的に評価するために、近赤外(NIR)蛍光色素を用いたイメージング技術の開発をおこない、骨肉腫移植モデルにおいて、その可能性を証明した。

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 17 件) (査読有 17 件)

- (1) Nakajima Y, Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Bioactivity of freeze-dried platelet-rich plasma in an adsorbed form on a biodegradable polymer material. *Platelets* 2012, in press. 査読有.
- (2) Kamiya M, Kawase T, Kobayashi M, Sekine Y, Okuda K, Nagata M, Fuse I, Nakata K, Wolff LF, Yoshie H. A short-term preservation of human cultured periosteal sheets, osteogenic grafting materials, using a commercial preservation solution containing epigallocatechin-3-gallate (Thelio-keep®) under chilled conditions. *Biopreserv Biobank* 2012, in press. 査読有.
- (3) 奥田一博、川瀬知之、中田光、吉江弘正。(総説) 培養骨膜シート移植を応用した歯周組織再生法. 再生医療 (日本再生

- 医療学会雑誌) 11(1):51-56;2012. 査読有.
- (4) Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Amizuka N, Fuse I, Okuda K, Uoshima K, Nakata K, Yoshie H, Takagi R. A clinical study of the alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption. *Bone* 50(5):1123-1129;2012. 査読有.
- (5) Kawase T, Tanaka T, Nishimoto T, Okuda K, Nagata M, Burns DM, Yoshie H. An osteogenic grafting complex composed of human periosteal sheet and a porous poly(L-lactic acid) membrane scaffold: Biocompatibility, biodegradability, and cell fate in vivo. *J Bioact Compat Polym* 27(2):107-121; 2012. 査読有.
- (6) Kawase T, Tanaka T, Nishimoto T, Okuda K, Nagata M, Burns DM, Yoshie H. Improved adhesion of human cultured periosteal sheets to a porous poly(L-lactic acid) membrane scaffold without the aid of exogenous adhesion biomolecules. *J Biomed Mater Res A* 98(7):100-113;2011. 査読有.
- (7) Nakayama H, Burns DM, Kawase T. Nondestructive microstructural analysis of porous bioceramics by microfocus X-ray computed tomography (μ CT): A proposed protocol for standardized evaluation of porosity and interconnectivity between macropores. *J Nondest Eval* 30(2):71-80; 2011. 査読有.
- (8) Kawase T, Kogami H, Nagata M, Uematsu K, Okuda K, Burns DM, Yoshie H. Manual cryopreservation of human alveolar periosteal tissue segments: Effects of pre-culture on recovery rate. *Cryobiol* 62(3):202-209;2011. 査読有.
- (9) Nakayama H, Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. In-vivo near-infrared optical imaging of growing osteosarcoma cell lesions xenografted in mice: Dual-channel quantitative evaluation of volume and mineralization *Acta Radiol* 52(9):978-988; 2011. 査読有.
- (10) Kawase T, Yamanaka K, Suda Y, Kaneko T, Okuda K, Kogami H, Nakayama H, Nagata M, Wolff LF, Yoshie H. Collagen-coated poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) film: A promising scaffold for cultured periosteal sheets. *J Periodontol* 81:1653-1662; 2010. 査読有.
- (11) 川瀬知之. (総説) 歯周組織再生を促す生理活性物質と細胞療法に関するトランスレーショナルリサーチ. 日本歯周病学会誌 52(1):3-11;2010. 査読有.
- (12) Kawase T, Okuda K, Kogami H, Nakayama H, Nagata M, Sato T, Wolff LF, Yoshie H. Human periosteum-derived cells combined with superporous hydroxyl-apatite blocks used as an osteogenic bone substitute for periodontal regenerative therapy: Animal implantation study using nude mice. *J Periodontol* 81(3):420-427;2010. 査読有.
- (13) Kawase T, Okuda K, Kogami H, Nakayama H, Nagata M, Yoshie H. Osteogenic activity of human periosteal sheets cultured on salmon collagen-coated ePTFE meshes. *J Mater Sci Mater Med* 21(2):731-739;2010. 査読有.
- (14) Nakayama H, Kawase T, Okuda K, Kogami H, Inoue H, Oda T, Hayama K, Tsuchimoto M, Wolff LW. Evaluation by bone scintigraphy of osteogenic activity of commercial bioceramics (porous β -TCP and HAp particles) subcutaneously implanted in rats. *J Biomater Appl* 24(8):751-768;2010. 査読有.
- (15) Kawase T, Okuda K, Kogami H, Nakayama H, Nagata M, Nakata K, Yoshie H. Characterization of human cultured periosteal sheets expressing bone-forming potential: in vitro and in vivo animal studies. *J Tissue Eng Reg Med* 3:218-229;2009. 査読有.
- (16) 吉江弘正、奥田一博、川瀬知之. (総説) 歯肉細胞シート・骨膜シートを用いた歯周再生治療. 日本口腔外科学会雑誌 55(9):432-439;2009. 査読有.
- (17) 中山均、川瀬知之. X線マイクロCTによる生体活性セラミックス多孔体の微小構造解析. 歯科放射線 49(3):33-40; 2009. 査読有.

[学会発表] (計 28 件)

- (1) Okuda K, Kawase T, Nagata M, Nakata K, Wolff LF, Yoshie H. Tissue engineered cultured periosteal sheet application to periodontal regeneration: three year results. The 97th Annual Meeting of the Amer Acad Periodontol (Miami Beach, FL, USA, 2011. 11.12-15.)
- (2) Kawase T, Nakajima Y, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Freeze-dried platelet-rich plasma (PRP)-coated polyglactin

mesh: a promising alternative for wound care and periodontal regenerative therapy. The 97th Annual Meeting of the Amer Acad Periodontol (Miami Beach, FL, USA, 2011. 11.12-15.)

- (3) 上松晃也、川瀬知之、永田昌毅、奥田一博、吉江弘正、高木律夫. 幹細胞用培地は骨膜シートのポテンシャル向上に貢献するか? 第54回秋季日本歯周病学会学術大会 (広島大、下関、2011.9.24.)
- (4) 多田晋一郎、高屋朋彰、川瀬知之、田中孝明. 生体吸収性ポリエステル多孔質膜を足場とする骨膜細胞シートの培養. 化学工学会第43回秋季大会 (名古屋工業大学、名古屋、2011.9.14-16.)
- (5) Nakajima Y, Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. A wound-dressing coated with freeze-dried platelet-rich plasma: Its potent positive effects on wound-healing. Tissue Eng Regen Med Int Soc-Asia Pacific Chap 2011 (Singapore, Singapore, 2011.8.3-5.)
- (6) Kobayashi M, Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Angiogenic effects of human platelet-rich fibrin (PRF) in chicken chorioallantoic membranes. Tissue Eng Regen Med Int Soc-Asia Pacific Chap 2011 (Singapore, Singapore, 2011.8.3-5.)
- (7) Kawase T, Tanaka T, Nishimoto T, Okuda K, Nagata M, Burns DM, Yoshie H. An osteogenic grafting complex composed of human periosteal sheet and its scaffolding material, a porous poly(L-lactic acid) membrane: biocompatibility, biodegradation, and cell fate in vivo. Tissue Eng Regen Med Int Soc-Asia Pacific Chap 2011 (Singapore, Singapore, 2011.8.3-5.)
- (8) 奥田一博、川瀬知之、山宮かの子、吉江弘正. 培養骨膜シートを用いた歯周組織再生療法の3年予後. 第54回春季日本歯周病学会学術大会 (福岡歯科大、福岡、2011.5.27-28.)
- (9) 川瀬知之、小神浩幸、永田昌毅、上松晃也、奥田一博、吉江弘正. 治療用ヒト培養骨膜シートの凍結保存法. 第54回春季日本歯周病学会学術大会 (福岡歯科大、福岡、2011.5.27-28.)
- (10) 吉江弘正、奥田一博、川瀬知之、永田昌毅. (シンポジウム) 骨膜シートによる歯周組織・顎骨の再生療法. シンポジウム「再生と再建」第28回日本医学会総会 (東京、2011.4.8-10.)
- (11) 高屋朋彰、川瀬知之、田中孝明. 骨再生のための生体吸収性ポリマーブレンド

多孔質膜の作製および特性評価. 化学工学会第76年会 (東京農工大、東京、2011.3.22-24.)

- (12) 奥田一博、川瀬知之、梶昌美、中田光、吉江弘正. 培養骨膜シートを用いた歯周組織再生療法の3年予後. 第10回日本再生医療学会 (東京女子医大、東京、2011.3.1-2.)
- (13) 吉江弘正、奥田一博、川瀬知之、永田昌毅、中田光. (シンポジウム) 骨膜シートによる歯周組織・顎骨の再生療法. シンポジウム「歯周組織はどこまで再生するか」、第10回日本再生医療学会 (東京女子医大、東京、2011.3.1-2.)
- (14) 川瀬知之. 培養骨膜シートと基材の複合化による厚みのある骨原性移植物の開発. シンポジウム「細胞3次元構築を目指した組織工学」、第10回日本再生医療学会 (東京女子医大、東京、2011.3.1-2.)
- (15) Okuda K, Yoshie H, Kawase T, Kogami H, Nakayama H, Nagata M, Takagi R. Clinical and histologic evaluation of tissue-engineered cultured periosteum application for bone regeneration. The 96th Annual Meeting of the Amer Acad Periodontol (Honolulu, HI, USA, 2010.10.30-11.2.)
- (16) Kawase T, Nakayama H, Okuda K, Kogami H, Nagata M, Wolff LF, Yoshie H. Non-invasive evaluation of the osteogenic activity of alveolar bone-derived human periosteal sheets in animal implantation models by in vivo near-infrared (NIR) fluorescence optical imaging. The 96th Annual Meeting of the Amer Acad Periodontol (Honolulu, HI, USA, 2010.10.30-11.2.)
- (17) 川瀬知之. 培養細胞による非晶質水酸アパタイト骨充填材の製造法. イノベーション・ジャパン 2010-大学見本市 (JST, NEDO、東京、2010.9.29.-10.1.)
- (18) 中島 悠、川瀬知之、奥田一博、吉江弘正. 多血小板フィブリン(PRF)の創傷治癒に及ぼす効果. 第53回秋季日本歯周病学会学術大会 (徳島大、高松、2010.9.19.)
- (19) Kawase T, Tanaka T, Nishimoto T, Okuda K, Nagata M, Burns DM, Yoshie H. A porous poly(L-lactic acid) membrane designed for culturing human periosteal sheets as an osteogenic grafting material. Tissue Eng Regen Med Int Soc-Asia Pacific Chap 2010 (Sydney, Australia, 2010.9.15-17.)

- (20) 川瀬知之. 創傷治癒・組織再生に有効な生体活性成分を含む基材. 新技術説明会 (新潟大学、東京、2010. 7. 30)
- (21) 奥田一博、川瀬知之、小神浩幸、永田昌毅、吉江弘正. 骨膜片採取から移植治療用培養骨膜シート形成に至る過程での細胞動態の分析. 第53回春季日本歯周病学会学術大会 (岩手医大、盛岡、2010. 5. 13-15.)
- (22) 川瀬知之. 歯周組織再生を促す生理活性物質と細胞療法に関するトランスレーショナルリサーチ. (岩手医大、盛岡、2010. 5. 13-15.)
- (23) 中山均、川瀬知之、小神浩幸、奥田一博、吉江弘正. 異所性骨形成モデルにおけるNIR(近赤外線)検査の応用の試み. 第9回日本再生医療学会 (広島大、広島、2010. 3. 18-19.)
- (24) 川瀬知之. 培養自家骨膜シートをもちいた歯周組織再生療法に関する基礎的研究. シンポジウム「歯科領域の再生医療」、第9回日本再生医療学会 (広島大、広島、2010. 3. 18-19.)
- (25) 川瀬知之. 歯周組織再生を促す生理活性物質と細胞療法に関するトランスレーショナルリサーチ. 第52回日本歯周病学会秋季学術大会 (九州大、宮崎、2009. 10. 11.)
- (26) 永田昌毅、川瀬知之、吉江弘正、奥田一博、中田光、高木律男. インプラント症例を対象とした培養自家骨膜による歯槽骨再生. 第52回日本歯周病学会秋季学術大会 (九州大、宮崎、2009. 10. 11.)
- (27) Okuda K, Yoshie H, Kawase T, Kogami H, Nakayama H, Nagata M. The human cultured periosteal sheet for periodontal regeneration: A salmon collagen-coated mesh, a functional potent scaffold, to upregulate the osteogenic potential. The 95th Annual Meeting of the Amer Acad Periodontol (Boston, MA, USA, 2009. 9. 12-15.)
- (28) 永田昌毅、星名秀行、川瀬知之、荒澤恵、山田一穂、嵐山貴徳、中田光、高木律男. 歯科インプラントを目的とした培養自家骨膜併用による歯槽骨再生. 日本形成外科学会関東支部 第80回新潟地方会 (新潟大歯、新潟、2009. 7. 13.)

[図書] (計2件)

1. 奥田一博、川瀬知之、山宮かの子、吉江弘正. 第3章 細胞の利用 2. 前駆細胞、幹細胞 10)培養骨膜シート移植を応用した歯周組織再生治療. 遺伝子医学MOOK13 患者までとどいている再生誘導治療—バイオマテリアル、生体シグナ

ル因子、細胞を利用した患者のための再生医療の実際— (田畑泰彦・編集) 株式会社メディカルドゥ: p225-229; 2009.

2. 川瀬知之. 凍結乾燥PRPコート創傷被覆材の開発. 第6章 医薬品応用, 『化粧品・医薬品における次世代経皮吸収製剤』 (杉林堅次・編集) 株式会社シーエムシー出版、pp214-223, 2011.

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

(1) 名称: フィブリングル圧延装置
発明者: 山内慶次郎、阿部和幸、川瀬知之.
権利者: YSEC株式会社、新潟大学
種類: 特許
番号: PCT/JP2012/050545
出願年月日: H24. 1. 13
国内外の別: 国外

(2) 名称: 培養細胞が産生する石灰化物による骨形成・再生
発明者: 川瀬知之.
権利者: 新潟大学
種類: 特許
番号: PCT/JP2010/53661
出願年月日: H22. 3. 5.
国内外の別: 国外

(3) 名称: 再生治療用材料
発明者: 川瀬知之、奥田一博、中島 悠.
権利者: 新潟大学
種類: 特許
番号: 特願 2009-281382
出願年月日: H21. 12. 11.
国内外の別: 国内

○取得状況 (計1件)

(1) 名称: フィブリングル圧延装置
発明者: 山内慶次郎、阿部和幸、川瀬知之.
権利者: YSEC株式会社、新潟大学
種類: 意匠
番号: 意匠登録第 1419943 号
取得年月日: H23. 7. 1.
国内外の別: 国内

[その他]
特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川瀬 知之 (KAWASE TOMOYUKI)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：90191999

(2) 研究分担者

奥田 一博 (OKUDA KAZUHIRO)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：00169228

(3) 連携研究者

なし