

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462322

研究課題名(和文) フィブロインと滑膜細胞、細切軟骨片を用いた一期的軟骨再生法確立のための基礎的研究

研究課題名(英文) Basic research for the establishment of one-step cartilage repair technique using silk fibroin sponge with synovial cells and minced cartilage

研究代表者

中川 晃一 (NAKAGAWA, Koichi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：30400823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：[目的] フィブロインスポンジ(FS)上に播種したヒト滑膜細胞から軟骨分化誘導が可能かどうかを検討することである。[方法] ヒト滑膜細胞をFS上に播種し、増殖因子BMP-2の存在下または非存在下に軟骨分化誘導培地中で培養し、細切軟骨片添加の影響を組織学的、生化学的に検討した。[結果] BMP-2添加群ではFS表層に軟骨に分化したと思われる細胞が存在した。また、SOX9、ACANの遺伝子発現量およびCOL-2/COL-1発現比は、軟骨片との共培養群で有意に高くなった。[考察] 今回の結果より、滑膜細胞を播種して軟骨分化させたFSによる被覆法は、軟骨欠損の治療に応用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：[Purpose] To examine if human synovial cells can be differentiate into chondrocytes on silk fibroin sponges (FS). [Material and methods] Human synovial cells were seeded on FS and cultured in the conditioned media for chondrocyte differentiation in the presence or absence of BMP-2. The effect of co-culture with minced cartilage was investigated histologically and biochemically. [Results] Synovial cells cultured with BMP-2 were shown to differentiate into chondrocytes on FS. Expression of SOX9 and ACAN gene and COL-2/COL-1 expression rate were elevated by co-culture with minced cartilage. [Discussion] The results of this study suggest that FS with synovial cells and minced cartilage could apply to articular cartilage repair.

研究分野：整形外科学

キーワード：関節病学 組織工学 軟骨再生

1. 研究開始当初の背景

関節軟骨は自己再生能力に乏しい組織であり、大きな軟骨損傷に対する治療は非常に困難である。自家培養軟骨細胞移植術(以下ACI)が開発され、軟骨欠損部をより生理的に修復することが可能となった¹⁾が、軟骨細胞を採取する手術と体外培養した細胞を移植する手術との2回の手術を要するため、多大な医療費と治療期間がかかり、また特殊な培養設備を必要とすることから、臨床応用可能な施設は限定されている。さらに、移植に用いる軟骨細胞は同じ関節内の正常軟骨(非荷重部)より採取するため、移植可能な細胞数には限界がある。従来ACIを改良する試みとして、体外での細胞培養の段階を省略し、非荷重部より採取し細切した軟骨組織を直接ゲルに包埋して軟骨欠損部に移植する、一次的自家軟骨移植術が報告された²⁾。この方法では、従来二期的に行っていた移植手術を、一次的手術へと改良することができるが、移植細胞数に限界があるという点は解決されていない。一方で、この移植細胞数の問題を解消するために、滑膜組織に存在する軟骨前駆細胞を軟骨修復に利用する試みがなされている³⁾。しかし、体外での長期間の細胞培養と二期的手術が必要になるという点は従来のACIと同様である。

我々は、滑膜細胞の軟骨分化は、細切軟骨片との共培養および同時移植により促進されることを報告した⁴⁾。ウサギの細切軟骨片と分離滑膜細胞(継代培養は行わず)をフィブリンゲル内に包埋し、ヌードマウスの皮下に移植する実験を行ったところ、細切軟骨片と同時に移植した群で滑膜細胞の軟骨分化が有意に促進された。さらに、ヒト(成人)の細切軟骨片と分離滑膜細胞を用いた場合でも同様の効果が得られることが確認された。これらの結果より、細切軟骨片移植と分離滑膜細胞移植を組み合わせることで、従来のACIの問題点を解決しうる一次的軟骨修復が可能と考えられた。

2. 研究の目的

軟骨欠損が広範囲におよぶ場合には、移植細胞の欠損部への固定が困難であることから、ACIの適応外となっている。我々は、繭糸由来のフィブロインスポンジが軟骨細胞の細胞凝集体形成能と細胞移動能(cell delivery機能)を有する⁵⁾⁶⁾ことを利用して、広範囲欠損にも対応可能な軟骨再生法であるフィブロイン被覆法を開発した。これは、軟骨欠損部を培養軟骨細胞または骨髄細胞を播種したフィブロインスポンジで被覆することで、フィブロインから遊走した細胞により軟骨再生を行う方法である⁷⁾。フィブロイン被覆法を応用すれば、細切軟骨片と分離滑膜細胞の移植による一次的修復が、従来のACIの適応外である広範囲軟骨欠損にも適応可能に

なると期待される。

本研究の目的は、絹フィブロインスポンジ上に播種したヒト滑膜細胞から、軟骨分化誘導が可能かどうかを検討し、細切軟骨片との共培養の効果を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) ヒト滑膜および関節軟骨の採取：
変形性膝関節症の診断にて東邦大学医療センター佐倉病院で人工膝関節置換術を施行した患者(10名)より同意を得て、軟骨片と滑膜組織を採取して実験に使用した(院内倫理委員会承認済 No. 2012-097)。対象は、50歳~70歳の内側型変形性膝関節症症例であり、術前画像検査にて外側の骨軟骨変性が軽度の症例を選択した。

手術時に両膝から関節軟骨組織および滑膜組織を採取し、関節軟骨は生理食塩水にて洗浄後、2mm角の大きさに細切した。滑膜組織は、洗浄し可及的に微細に切断した後に、1mg/mlのcollagenase(Sigma, typeI)を用いて37度で1時間の酵素処理を行い、細胞を分離した。

(2) フィブロインスポンジ上での滑膜細胞培養：

酵素処理により単離した滑膜細胞は、2 million/mlの細胞密度で、8mm径、3mm厚disc形状のフィブロインスポンジ(日立化成製)上に播種した(0.2ml/disc)。フィブロインスポンジの孔径は、平均80, 100, 200 micro mの3種類を用いて比較した(図1)。細胞播種後12時間静置した後に播種面が上になるようにTissue culture insert上にスポンジを置き、5% FBSおよび0.2 mM Asc2-Pを添加したDMEM/F12培地にて2日間培養した。12時間無血清培地とした後に、軟骨分化誘導培地(1% FBS, 1% ITS mix, 160 μg/ml sodium pyruvate, 100 ng/ml dexamethasone, 0.2 mM Asc2-P, 10ng/ml TGF beta-3)を添加したDMEM high glucose培地に変更し、さらに4週間の培養を行った。Positive controlは、分離軟骨細胞播種群、negative controlは、滑膜細胞を播種したフィブロインを通常の培地(5% FBSおよび0.2 mM Asc2-Pを添加したDMEM/F12



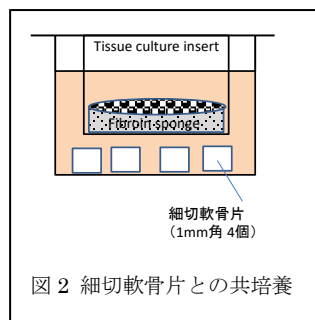
図1 フィブロインスポンジ

培地)にて培養したものとした。軟骨分化におけるBMP2の効果を見る目的で、BMP2を200 ng/mlの濃度

で培養液に添加した群と非添加群とを比較した。

(3) フィブロインスポンジ上に播種した滑膜細胞と細切軟骨片との共培養：

滑膜細胞を播種し12時間静置後に播種面が上になるように Tissue culture insert 上にスポンジを置き、5% FBS および 0.2 mM Asc2-P を添加した



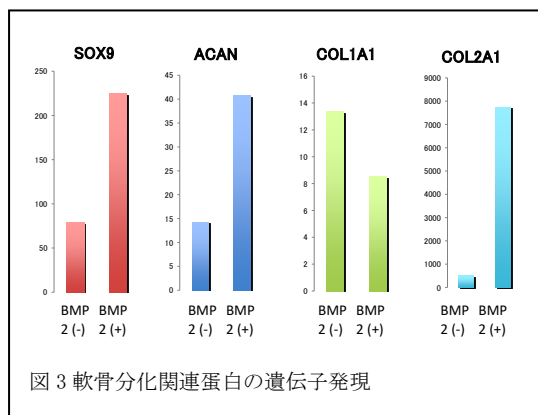
DMEM/F12 培地にて 2 日間培養する。12 時間無血清培地とした後、細切軟骨片を加えて共培養を行う (図 2)。12 時間無血清培地とした後、1% FBS, 1% ITS mix, 160 μg/ml sodium pyruvate, 100 ng/ml dexamethasone, 0.2 mM Asc2-P を添加した DMEM/F12 培地に変更し、さらに 4 週間の培養を行った。

(4) 軟骨分化の評価 (1 週、2 週、4 週時) : 組織学的検討 : 得られた滑膜細胞層を中性ホルマリンにて固定後、HE、アルシャンブルー染色と、抗 S100 蛋白抗体、抗 II 型コラーゲン抗体を用いた免疫染色により、軟骨分化を評価した。生化学的検討 : 滑膜細胞層を papain にて酵素処理後、DNA 量 (ヘキストダイによる定量)、プロテオグリカン含有量 (DMMB 法) を測定する。また RNA を抽出し、real-time RT-PCR 法による I, II 型コラーゲン、アグリカン、Sox9 の遺伝子発現定量を行った。

4. 研究成果

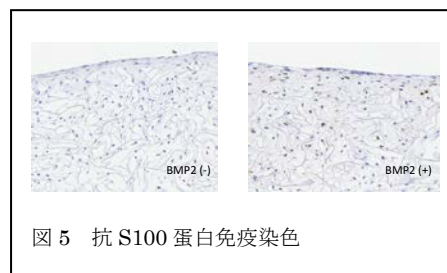
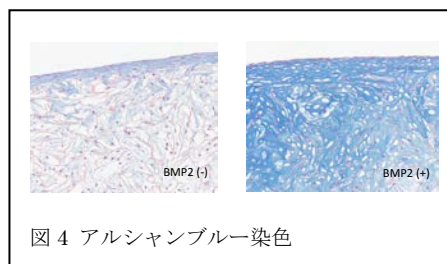
(1) フィブロン上での滑膜細胞培養と軟骨分化誘導 :

フィブロンスポンジ上に滑膜細胞を播種して培養したところ、スポンジ径が平均 80 micro m (40~110 micro m) のもので、細胞がフィブロンスポンジ表層で増殖した。それ以上の径のものでは細胞がさらに深部に分布する傾向にあった。そのため、本研究では平均径 80 micro m ものを使用することとした。細胞を BMP2 無添加の軟骨分化誘導培地で培養したところ、組織学および生化学的解析にて、軟骨細胞への分化傾向は認められなかった。そこで BMP2 を 200 ng/ml の濃度で培養液に添加し、その効果を検討した。



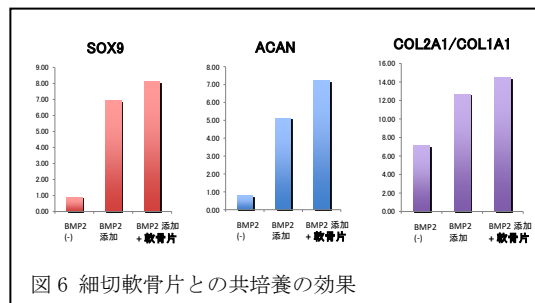
BMP2 の添加により、Sox9、アグリカン、II 型コラーゲンの発現量は有意に増加し、I 型コラーゲンの発現量は有意に減少した (図 3)。また、BMP2 添加により、細胞外基質中のプロテオグリカン量も有意に増加したが、その量は軟骨細胞を培養した場合 (Positive control) と比較すると 1/10 以下と少なかった。

培養後 4 週間経過後の組織学的所見では、細胞外基質は BMP2 添加群でのみアルシャンブルー染色で良好に染色された (図 4)。また、同部は II 型コラーゲン免疫染色により染色された。軟骨細胞のマーカーである S100 蛋白に対する免疫染色の結果でも BMP2 添加群において、フィブロンスポンジの表層に S100 蛋白要陽性細胞が認められた (図 5)。



(2) 細切軟骨片との共培養の効果

BMP2 非存在下では細切軟骨片との共培養を行った場合には、明らかな軟骨分化促進効果は認められなかった。BMP2 存在下においては、細切軟骨片と共培養した場合に、滑膜細胞の Sox9、アグリカンの遺伝子発現が有意に増加し、また COL-2 / COL-1 発現比も高くなり、軟骨への分化促進効果が示された (図 6)。組織学的には明らかな差は認めなかった。



(考察)

関節内組織である滑膜組織には軟骨分化能を有する細胞が存在するとされ⁸⁾、Sakaguchiらは様々な組織由来の多能性細胞の中で滑膜由来細胞が最も軟骨形成能にすぐれていることを示した⁹⁾。この性質を関節軟骨修復

に応用し、軟骨欠損に対する自家細胞移植術に滑膜細胞を利用する試みがなされている³⁾。滑膜細胞の軟骨分化に関する報告では、ほとんどが「滑膜由来の幹細胞(stem cells)、前駆細胞(progenitor cells)、間葉系細胞(mesenchymal cells)」などと称して、分離培養した細胞が用いられている。一方、滑膜細胞を分離培養せずに、滑膜組織をそのままゲルに包埋して培養(explant culture)またはヌードマウス皮下に移植して、軟骨への分化を解析した報告も散見される^{8) 10)}。これらの結果は、滑膜組織内の特定の細胞群(幹細胞)のみが軟骨に分化するのではなく、滑膜細胞自体に軟骨分化能があることを示している。滑膜由来細胞を体外で培養することなく使用すれば、一期的な細胞移植術が可能となり、また細胞培養に伴う費用も削減できることから、患者負担の軽減と医療経済面の双方において大きな意義がある。

滑膜をはじめとする他組織由来の間葉系細胞を軟骨組織修復に利用する際には、より効果的に軟骨細胞に分化させることが重要である。滑膜由来細胞を軟骨に分化させるためには、TGF-beta や BMP などの分化因子が必要と報告されている¹⁰⁾。本研究では、フィブロインスポンジ上で滑膜細胞を行った場合でも、軟骨分化には BMP2 が必要であることが示された。一方、軟骨細胞との共培養によっても、間葉系幹細胞の軟骨分化が促進されることが報告されている¹¹⁾。また、我々はウサギの系を用いて、細切軟骨片との共存により滑膜由来細胞の軟骨分化傾向が高まることを報告した⁴⁾。これらの結果は、軟骨細胞自身が間葉系細胞の軟骨分化因子を産生している可能性を示唆している。本研究により、ヒト滑膜細胞をフィブロインスポンジ上で培養した用いた場合でも、同様の結果が得られることが明らかとなった。細切軟骨片とともに移植した滑膜細胞は、軟骨片からの何らかの刺激により、軟骨様細胞へ分化したと考えられた。この結果を応用し、細切軟骨片と滑膜細胞を同時に移植することで、新しい一期的な関節軟骨修復法が可能と思われる。細切軟骨片移植のみでは不十分な細胞数を、採取しやすく軟骨形成能にすぐれる滑膜由来細胞で補うことができ、さらに軟骨片が産生する因子により滑膜由来細胞の軟骨分化促進が期待される。

現在の軟骨再生医療は、広範囲の軟骨欠損には対応できない。通常培養軟骨細胞(あるいは間葉系幹細胞)は動物由来コラーゲンや生体吸収性化合物などの足場材料に包埋された形で移植されるが、広範囲欠損ではこの足場材料を固定することが難しいためである。今回研究に用いた生体材料であるフィブロインは、足場材料として用いるのではなく、cell delivery 機能により被覆した部分の組織修復を促す目的で用いられ、従来の培養細胞移植では対応できない広範囲欠損への応用が期待されている⁷⁾。フィブロイン被覆法

には、現在は培養軟骨細胞(および骨髄由来幹細胞)が用いられているが、本研究の結果から、分離滑膜細胞と細切軟骨片をフィブロイン被覆法に用いることも可能と考えられた。この方法が確立できれば、広範囲軟骨欠損に対するより低侵襲の一期的軟骨再生治療となりうる。

本研究の成果を発展させることで、従来適応のなかった中高年者の広範囲欠損に対する軟骨再生医療も行い易くなり、骨切り手術と併用することで、変形性関節症を伴う広範囲軟骨欠損にも応用できる可能性がある。さらなる検討が必要ではあるが、フィブロインスポンジを利用した細切軟骨片と非培養分離滑膜細胞の同時移植は、新しい関節軟骨修復法として有用と考えられる。

(引用論文)

- 1) Brittberg M, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994, 331(14): 889-895.
- 2) Lu Y, et al. Minced cartilage without cell culture serves as an effective intraoperative cell source for cartilage repair. *J Orthop Res.* 2006 Jun; 24(6): 1261-1270.
- 3) Ando W, et al. Cartilage repair using an in vitro generated scaffold-free tissue-engineered construct derived from porcine synovial mesenchymal stem cells. *Biomaterials,* 2007, 28(36): 5462-5470.
- 4) Louay Fallouh, 中川晃一, 佐粧孝久, 守屋拓朗, 鶴岡弘章, 東山礼治, 和田佑一, 守屋秀繁, 高橋和久: 細切軟骨片との共存移植が滑膜細胞の軟骨分化に与える影響. *千葉スポーツ医学研究会雑誌* 6: 1-4, 2009.
- 5) Aoki H, Tomita N, Morita Y, Hattori K, Harada Y, Sonobe M, Wakitani S, Tamada Y. : Culture of chondrocytes in fibroin-hydrogel sponge. *Biomed Mater Eng.* 2003; 13(4):309-316.
- 6) Kachi ND, Otaka A, Sim S, Kuwana Y, Tamada Y, Sunaga J, Adachi T, Tomita N. *Biomed Mater Eng.: Observation of chondrocyte aggregate formation and internal structure on micropatterned fibroin-coated surface.* 2010;20(1):55-63.
- 7) Hirakata E, Tomita N, Tamada Y, Suguro T, Nakajima M, Kambe Y, Yamada K, Yamamoto K, Kawakami M, Otaka A, Okumura H, Suzuki S. : Early tissue formation on whole-area osteochondral defect of rabbit patella by covering with fibroin sponge. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2016 Oct; 104(7):1474-1482.
- 8) Nishimura K, et al. Chondroprogenitor cells of synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 1999, 42(12): 2631-2637.
- 9) Sakaguchi Y, et al. Comparison of human

stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum.* 2005, 52(8): 2521-2529.

10) Shintani N, Hunziker EB. Chondrogenic differentiation of bovine synovium: bone morphogenetic proteins 2 and 7 and transforming growth factor beta1 induce the formation of different types of cartilaginous tissue. *Arthritis Rheum.* 2007, 56(6): 1869-1879.

11) Chen WH, et al. In vitro stage-specific chondrogenesis of mesenchymal stem cells committed to chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2009, 60(2): 450-459.

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 10 件)

1. Nakajima A, Aoki Y, Sonobe M, Watanabe F, Takahashi H, Saito M, Nakagawa K. Relative expression and correlation of tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and interleukin-17 in the rheumatoid synovium. *Clin Rheumatol.* 2016 Jul;35(7):1691-1697. doi: 10.1007/s10067-016-3249-2. (査読有)

2. Nakajima A, Aoki Y, Sonobe M, Takahashi H, Saito M, Terayama K, Nakagawa K. Radiographic progression of large joint damage in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2016 Jul;26(4):517-521. doi: 10.3109/14397595.2015.1109785. (査読有)

3. Ikegawa N, Sasho T, Yamaguchi S, Saito M, Akagi R, Muramatsu Y, Akatsu Y, Fukawa T, Nakagawa K, Nakajima A, Suzuki T, Takahashi K. Identification of genes required for the spontaneous repair of partial-thickness cartilage defects in immature rats. *Connect Tissue Res.* 2016 May;57(3):190-199. doi: 10.3109/03008207.2015.1121250. (査読有)

4. 齊藤雅彦, 中川晃一, 和田佑一:【先読み「早期変形性膝関節症」】早期変形性膝関節症の関節鏡所見. *Bone Joint Nerve* 6(3): 565-570, 2016 (査読無)

5. 中川晃一: 医学の窓 各科の話題 153 整形外科 3) 関節軟骨の再生医療. *千葉県医師会雑誌* 68(6): 315, 2016 (査読無)

6. Takahashi H, Aoki Y, Nakajima A, Sonobe M, Terajima F, Saito M, Taniguchi S, Yamada M, Watanabe F, Furuya T, Koda M, Yamazaki M, Takahashi K, Nakagawa K. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H becomes

elevated in the cerebrospinal fluid of patients with acutely worsening symptoms of compression myelopathy. *J Clin Neurosci.* 2014 Dec;21(12):2175-2178. doi: 10.1016/j.jocn.2014.04.021. (査読有)

7. Nakajima A, Aoki Y, Shibata Y, Sonobe M, Terajima F, Takahashi H, Saito M, Taniguchi S, Yamada M, Nakagawa K: Identification of clinical parameters associated with serum oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2014 Nov;24(6):926-930. doi: 10.3109/14397595.2014.891495. (査読有)

8. 中川晃一: 関節軟骨再生医療の現状と将来展望. *東邦医学会雑誌* 61(5): 232-236, 2014

9. Matsuura R, Sasho T, Yamaguchi S, Kenmoku T, Tsuruoka H, Matsuki K, Ochiai N, Nakagawa K, Saito M, Nakaguchi T, Miyake Y, Takahashi K.: Longitudinal changes in irregularity of the contour of the femoral condyle on MRI in osteoarthritic knees employing data from the osteoarthritis initiative(OAI): assessment at an average of 14 months follow-up using a new indicator of disease severity, the irregularity index system. *Chiba Med J* 90(3): 79-117, 90E: 13-19, 2014. (査読有)

10. Aoki Y, Nakajima A, Ohtori S, Takahashi H, Watanabe F, Sonobe M, Terajima F, Saito M, Takahashi K, Toyone T, Watanabe A, Nakajima T, Takazawa M, Nakagawa K.: Increase of nerve growth factor levels in the human herniated intervertebral disc: can annular rupture trigger discogenic back pain? *Arthritis Res Ther.* 2014 Jul 28;16(4):R159. doi: 10.1186/ar4674. (査読有)

[学会発表] (計 14 件)

1. 中川晃一, 中島新, 和田祐一, 玉田靖, 富田直秀. (パネルディスカッション; 膝関節の再生医療) 膝関節軟骨再生医療の現状と将来展望—広範囲軟骨欠損に対する新しい治療法開発を目指して—. 第90回日本整形外科学会学術総会、仙台国際センター (宮城県・仙台市)、2017. 5.19

2. Nakagawa K, Saito M, Nakajima A, Sonobe M, Takahashi H, Taniguchi S, Yamada M, Wada Y, Tamada Y, Tomita N. Covering large chondral defect with silk fibroin sponge after marrow stimulation enhances cartilage repair in a canine model. The 13th World Congress of the International Cartilage Repair Society (ICRS), Sorrento (Italy), 2016. 9.25

3. Saito M, Nakajima A, Sonobe M, Takahashi H, Yamada M, Yamamoto K, Koyama K, Nakagawa K. Chondrogenesis of Dedifferentiated

Human Articular Chondrocytes seeded on Silk Fibroin Sponges: an in vitro study. Orthopaedic Research Society (ORS) 2016 Annual Meeting, Orlando (Florida, USA), 2016. 3. 7

4. Nakajima A, Sonobe M, Takahashi H, Saito M, Koyama K, Yamamoto K, Nakagawa K: Expression of tumor necrosis factor- α is associated with interferon- γ but not with interleukin-17 in the rheumatoid synovium. Orthopaedic Research Society (ORS) 2016 Annual Meeting, Orlando (Florida, USA), 2016. 3. 6

5. 齋藤雅彦, 中島 新, 寺島史明、園部正人、高橋 宏、中川量介、谷口慎治、山田 学、平田栄一、玉田 靖、富田直秀、中川晃一。フィブロインスポンジにおける軟骨細胞培養の効果。第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会、富山国際会議場（富山県・富山市）、2015. 10. 22

6. 中島 新、園部正人、寺島史明、高橋 宏、齋藤雅彦、井上雅寛、谷口慎治、山田 学、小山慶太、山本景一郎、中川晃一：生物学的製剤による経時的な血中酸化ストレスの抑制効果—トシリズマブと TNF 阻害薬との比較—。第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会、富山国際会議場（富山県・富山市）、2015. 10. 23

7. 中川晃一、中島 新、齋藤雅彦、園部正人、高橋 宏、寺井謙介、山田 学、富田直秀、玉田 靖、蛭田啓之：絹フィブロインスポンジ上におけるヒト滑膜細胞からの軟骨分化誘導。第 34 回日本運動器移植・再生医学研究会、ANA クラウンプラザホテル宇部（山口県・宇部市）、2015. 9. 26

8. 中川晃一、富田直秀、玉田 靖、中島 新、熊谷 研、園部正人、齋藤雅彦、中川量介、谷口慎、山田学、齋藤知行：(シンポジウム)；最先端の関節軟骨再生) 広範囲関節軟骨再生を目指した絹フィブロイン被覆法の開発。第 7 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS)、札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）、2015. 6. 18

9. Saito M, Nakajima A, Sonobe M, Nakagawa R, Taniguchi S, Yamada M, Tomita N, Tamada Y, Nakagawa K. Silk fibroin sponges that cover articular cartilage defects of the knee enhance cartilage repair in a canine model. Orthopaedic Research Society (ORS) 2015 Annual Meeting, Las Vegas (Nevada, USA), 2015. 3. 30

10. 中川晃一：絹フィブロインスポンジを利用した広範囲関節軟骨修復法の開発。第 40 回佐倉病院研究推進談話会、東邦大学医療センター佐倉病院 7 階講堂（千葉県・佐倉市）、2015. 1. 29

11. 齋藤雅彦、中川晃一、富田直秀、玉田靖、柴田孝史、園部正人、中島新、高橋宏、谷口慎治、山田学、平田栄一、青木秀之、齋藤知行：広範囲関節軟骨欠損に対する骨髄

刺激とフィブロイン被覆の併用療法の効果。第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会、城山観光ホテル（鹿児島県・鹿児島市）、2014. 10. 9

12. 中川晃一、富田直秀、玉田靖、柴田孝史、園部正人、中島新、齋藤雅彦、高橋宏、谷口慎治、平田栄一、青木秀之、齋藤知行：骨髄刺激とフィブロイン被覆の併用による関節軟骨修復効果の検討。第 33 回日本運動器移植・再生医学研究会、第一ホテル両国（東京都・墨田区）、2014. 9. 27

13. 中川晃一：関節軟骨再生医療の現状と将来展望。第 144 回東邦医学会例会、東邦大学医学部臨床講堂（東京都・大田区）、2014. 6. 13

14. 中川晃一：シルク・フィブロインを利用した関節軟骨再生法の開発。第 15 回千葉スポーツ医科学研究会、ホテルニューオータニ幕張（千葉県・千葉市美浜区）、2014. 5. 9

〔図書〕（計 2 件）

1. 中川晃一：変形性膝関節症（膝 OA）診療ガイドライン（2012）。P547-551, 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2016-2017, 監修：門脇孝, 小室一成, 宮地良樹, メディカルレビュー社, 東京, 2016

2. 中川晃一, 谷口慎治, 齋藤雅彦, 山田学, 中島新：炎症性疾患—非感染性筋炎—その他の炎症性ミオパチー, 偽血栓性静脈炎症候群. P411-415, 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 32 骨格筋症候群（第 2 版）（上）, 日本臨牀社, 2015

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 晃一 (NAKAGAWA, Koichi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：30400823

(2) 研究分担者

中島 新 (NAKAJIMA, Arata)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：60583995

青木 保親 (AOKI, Yasuchika)

千葉大学・大学院医学研究院・特任教授

研究者番号：70584001

齋藤 雅彦 (SAITO, Masahiko)

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：30718747