

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04382

研究課題名(和文) バイオミネラリゼーション・メカニズムに基づく高齢者のう蝕予防・治療法の開発

研究課題名(英文) Development of prevention and treatment methods for dental caries in elderly based on bio-mineralization mechanisms

研究代表者

林 美加子 (Hayashi, Mikako)

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号：40271027

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、画一的に「削って詰める」という従前の歯科臨床を、バイオミネラリゼーションを基軸とした生物学的なう蝕予防・治療へと大きく変換させるという理念のもとに、量子・X線ビームを応用した原子・電子レベルの超精密構造・機能解析によって、う蝕の発症および進行抑制にCa、Fといった歯質構成元素や象牙質コラーゲンが如何なるメカニズムで奏功しているかを解き明かすことを目的とした。先端的な量子・X線ビーム技術である、PIXE/PEGEあるいはX線回折法より、亜鉛を表層に取り込んだ象牙質は、コラーゲンの分解が抑えられることにより、抗う蝕性が向上することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、高齢者の問題である根面う蝕を予防し、効果的に治療するために、歯質に含まれるフッ素イオンに加えて、亜鉛イオンが有効であることを示した。とりわけ、先端的な量子・X線ビーム技術を用いて、歯質内の元素の濃度分布や化学結合状態をイメージングすることで、う蝕予防および進行抑制のメカニズムについて元素レベルでの深い理解を構築できたことは学術的意義が高い。さらに、この結果を用いて、効果的な「削らない」う蝕予防・治療技術および材料開発につなげることが期待され、社会的な貢献に繋がる研究成果である。

研究成果の概要(英文)：In this study, anti-cariogenic effects by ions such as Ca and F taken in dentin were investigated using novel particle and X-ray beam technologies with an aim of changing dental clinical practice from the conventional "drill and fill" to biological treatments based on bio-mineralization. The results of PIXE/PEGE and XRD analyses demonstrated that Zn incorporated into superficial dentin improved the anti-cariogenic effect of dentin due to limit the deterioration of dentin collagen.

研究分野：歯科保存学

キーワード：歯学 象牙質 耐酸性 再石灰化 コラーゲン バイオミネラリゼーション

## 1. 研究開始当初の背景

わが国において、過去 20 年間で高齢者のう蝕罹患率は明らかに増加している。これは、口腔衛生概念の普及で高齢者の保有歯数が増加したことに加えて、歯周治療後の歯根露出や薬剤服用による唾液の減少などが誘因となり、根面う蝕や二次う蝕が急増しているためである。とりわけ要介護のような状況では、病状は深刻化しやすく、治療は困難を極める。このような高齢者のう蝕を克服するためには、従前の「削って詰める」治療から脱却し、エナメル質や根面象牙質の耐酸性と再石灰化能力を最大限に引き出す、バイオミネラルリゼーションに重点を置いた非切削での治療へのパラダイムシフトが必須である。

申請者らは、効率的なバイオミネラルリゼーションを目指して、歯質のミネラル元素の役割に着目し、特性 X 線および 線を応用した非破壊でのミネラル元素の連続定量・定性法を確立した。この手法にて各元素のう蝕進行抑制の効果を検証し、世界的に高く評価されてきた(1-7)。

一方、対応に苦慮する根面う蝕は、エナメル質より高い pH で脱灰が始まることに加えて、酸や内在性分解酵素の影響でコラーゲンネットワークが崩壊することでミネラルの喪失が加速し、う蝕が重症化すると考えられている。有機質であるコラーゲン繊維にミネラルが石灰化沈着した、特徴的なバイオミネラルリゼーション物質である象牙質について、申請者らは、その強度や耐酸性にはミネラル成分のみならずコラーゲンの分子間架橋に代表される質的要素が重要であることを発見した(9-12, 国内特許取得:4975039 国際特許申請 US:PCT/JP2007/058574)。

本研究では、これまでの研究成果と高齢者のう蝕の特質をふまえつつ、ミネラルとコラーゲンの両面から歯質のバイオミネラルリゼーションを効果的に促進することで、従前の「削って詰める」治療から脱却し、生物学的視点に立った「削らない」高齢者のう蝕の予防・治療法を確立することを目指している。

## 2. 研究の目的

本研究では、歯質のバイオミネラルリゼーションを最大限に促進する方法を、次の 3 つの観点から検討した。

水溶浸透性カルシウム素材とフッ化物による超効率的石灰化の実現：エナメル質および根面象牙質のう蝕の進行過程において重要な役割を果たすと考えられるフッ素・カルシウム・ストロンチウムといった主要ミネラル元素配合比を調整したうえで、水溶浸透性カルシウム素材をストロンチウムに置換したセメント材を歯質に作用させて、耐酸性および再石灰化を最も効果的に誘導できるミネラル比および材形を元素レベルで長期的に評価。

分子間架橋促進によるコラーゲンの強化：象牙質に光増感材リボフラビンと紫外線照射、あるいは植物由来ポリフェノールを作用させてコラーゲン分子間架橋形成を促し、象牙質の耐酸性向上および再石灰化効果を評価。

分解酵素の不活性化によるコラーゲンの保護：象牙質に MMPs の不活性化を促す亜鉛を作用させ、象牙質の耐酸性向上および再石灰化効果を評価。

高齢者のう蝕の特質をふまえて、水溶浸透性カルシウム添加による超効率的石灰化の実現、分子間架橋形成によるコラーゲンの強化、分解酵素の不活性化によるコラーゲンの保護、の観点から歯のバイオミネラルリゼーションを促進することで、従前の「削って詰める」治療から脱却し、生物学的な高齢者のう蝕の予防・治療法の確立を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) バイオミネラルリゼーション促進材料の調整とエナメル質および象牙質への適応

高齢者を想定して 65 歳以上のヒト抜去歯よりエナメル質および象牙質試料(3x3x1mm)を採取し、試験歯面にフッ素、カルシウム、ストロンチウム含有濃度を变化させたグラスアイオノマーセメントに準ずるセメントタイプ、あるいはパニッシュタイプの実験材料を 1-3 ヶ月塗布した。特にカルシウムは、ストロンチウムに比率を 0/100、50/50、100/0 に規定して置換した。

### (2) 口腔をシミュレートした脱灰負荷試験

研究分担者である松田らが開発した自動 pH サイクルを用いて、口腔をシミュレーションした脱灰負荷試験を行った。脱灰溶液(0.2M 乳酸, 3.0mM CaCl<sub>2</sub>, 1.8mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH4.5)と再石灰化溶液(0.02M HEPES, 3.0mM CaCl<sub>2</sub>, 1.8mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH7.0)を用いて、脱灰時間(平均 18 分)と回復時間(平均 52 分)のサイクルを設定し、1 日 6 回のサイクルを 4 週間作動させて脱灰負荷試験とした。一方、再石灰化能の評価では、事前に人工的な腐病変を脱灰溶液で作製してから、上述(1)の材料を作用させた後、自動 pH サイクルによる負荷試験に供して再石灰化能を評価した。

#### 実験 1 . バイオミネラリゼーション促進材料の耐酸性および再石灰化能の評価

In-air micro PIXE/PIGE による歯質内の元素分布評価：量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所(ミクロ領域解析, 解像度 2-3 μm)および若狭湾エネルギー研究センター(マクロ領域解析, 解像度 11-12 μm)の PIXE/PIGE を用いて、試料測定面の脱灰負荷試験前後でのカルシウム、フッ素、ストロンチウムの濃度変化を経時的に測定した。

マイクロ CT によるミネラル密度の測定:脱灰負荷試験前後の試料の μCT3 次元画像より、体積量の変化、ミネラル密度と脱灰深さを算出した。

超高圧電子顕微鏡による歯質内の元素分布および原子間結合の評価：現有設備のレーザー顕微鏡にて脱灰・再石灰化が顕著な観察部位を特定したうえで、厚さ 50nm の超薄切試料を作製し、超高圧電子顕微鏡にて歯質の元素分布および元素間結合について経時的に比較した。象牙質の観察では、コラーゲンネットワークへのミネラルの局在について、透過型電子顕微鏡画像を得て分析した。

#### 実験 2 分子間架橋形成の促進によるコラーゲンの強化

コラーゲン架橋形成の効果が確認され、即効性、持続性および生体親和性が高く臨床応用が期待できるという理由より、光増感材 0.1%リボフラビン浸漬後、長波長紫外線 (380nm, 800mW/cm<sup>2</sup>) を 10 分照射架橋処理後、実験 1 と同様に *in vitro* 脱灰負荷試験に供し、架橋形成による耐酸性および再石灰化能の変化を評価した。

#### 実験 3 分解酵素 MMPs 不活性化によるコラーゲンの保護

コラーゲン分解酵素である MMPs を不活性化する効果が確認され、臨床応用が期待できる亜鉛含有材料にて根面象牙質を処理した。処理後、実験 1 と同様に脱灰負荷試験に供し、分解酵素の不活性化による耐酸性および再石灰化能の変化を評価した。

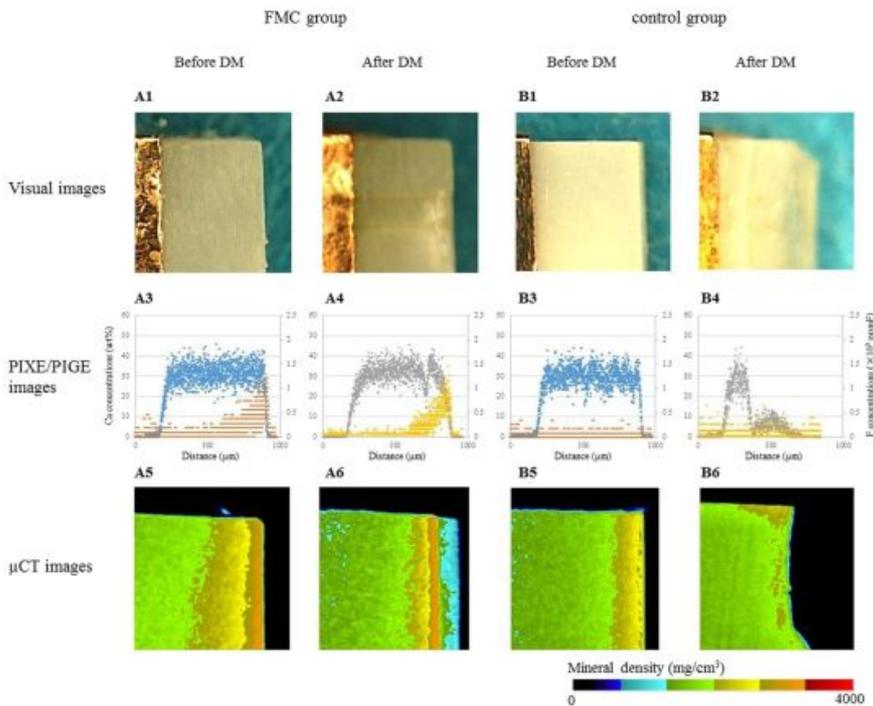
実験 1~3 より、ミネラルおよびコラーゲンへのアプローチを複合した場合の相乗効果を検証し、う蝕予防・進行抑制メカニズムをミネラル元素とコラーゲン構造の関わりから考察した。

### 4 . 研究成果

#### 実験 1 . バイオミネラリゼーション促進材料の耐酸性および再石灰化能の評価

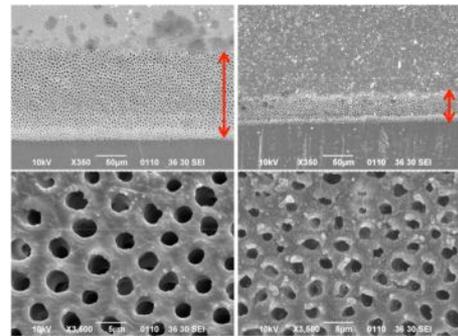
PIXE/PEGE 測定にて、フッ化物取り込み量および濃度と脱灰深さおよびミネラル密度に負の相関があることが認められた。フッ化物添加群ではミネラルロスが  $2.0 \times 10^4 \sim 1.6 \times 10^5 \text{ mg/cm}^3 \cdot \mu\text{m}$  であったのに対し、コントロールでは  $1.3 \times 10^5 \sim 2.1 \times 10^5 \text{ mg/cm}^3 \cdot \mu\text{m}$  で有意に異なっていた。

脱灰前後のフッ素取り込み量は、フッ化物添加群では  $7.2 \times 10 \sim 8.9 \times 10^3 \text{ ppmF} \cdot \mu\text{m}$  と  $1.0 \times 10^3 \sim 1.1 \times 10^4 \text{ ppmF} \cdot \mu\text{m}$  であったのに対し、コントロール群では  $0.0 \sim 6.8 \times 10 \text{ ppmF} \cdot \mu\text{m}$  と  $8.1 \sim 1.2 \times 10^3 \text{ ppmF} \cdot \mu\text{m}$  であり、フッ化物添加群で有意に高かった。また、脱灰前後のフッ化物取り込み深さは、フッ化物添加群で  $1.0 \times 10 \sim 4.0 \times 10^2 \mu\text{m}$  と  $1.1 \times 10^2 \sim 5.7 \times 10^2 \mu\text{m}$ 、コントロール群で  $0.0 \sim 2.0 \times 10 \mu\text{m}$  と  $0.0 \sim 7.0 \times 10 \mu\text{m}$  であり、これもフッ化物添加群で有意に高かった。

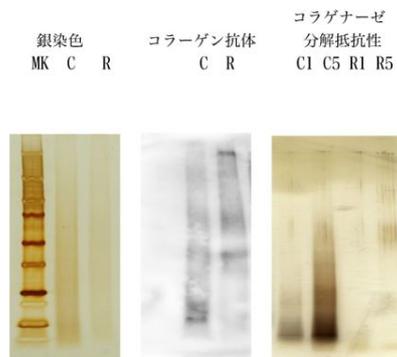


### 実験 2 分子間架橋形成の促進によるコラーゲンの強化

SEM 観察から、UVA 活性リポフラビン処理により脱灰深さは明らかに減少し、象牙細管の構造に違いが見られた（右図：左がコントロール、右が UVA 活性リポフラビン処理）。TEM 観察においては、コントロール群は細管周囲のコラーゲンが著しく分解されていたのに対し、処理群ではコラーゲンの明らかな分解は確認されなかった。μCT 解析では、ミネラル喪失量はコントロール群が  $36.7 \pm 5.3 \text{ mg/cm}^2$  であったのに対し、処理群は  $25.1 \pm 6.2 \text{ mg/cm}^2$  であり、有意差を認めた。また試料の脱灰深さについては、コントロール群が  $225.1 \pm 18.0 \text{ μm}$  であったのに対し、処理群では  $163.8 \pm 26.9 \text{ μm}$  であり、同様に有意差を認めた ( $P < 0.01$ )。



ウェスタンブロットティングにおいて、処理後粉碎群および粉碎後処理群はコントロール群と比較し、ブロードなバンドが示す位置が高分子量側に変位していることがわかった。（右図、C: コントロール、R: リポフラビン）これにより、UVA 活性リポフラビン処理が象牙質コラーゲンへの架橋を形成することが確認された。また、μCT 撮影においては、UVA 活性リポフラビン処理により、通常と比較して脱灰が抑制されることが示された。これらより、象牙質う蝕を想定した場合、耐酸性が向上することでう蝕の進行抑制につながることを示唆された。



### 実験 3 分解酵素 MMPs 不活性化によるコラーゲンの保護

ガラスイオノマーセメントに Zn を添加した実験群は、他の群と比較して象牙質内の亜鉛濃度が有意に高かった。Zn 添加群と Ca50%置換群は、コントロール群と比較してミネラル喪失量が有意に少なかった。脱灰深さは、材料群とコントロール群との間で有意差を認めた。材料間では、ミネラル喪失量および脱灰深さに有意差は認められなかった。亜鉛濃度とミネラル喪失量において負の相関関係を認めた。

PIXE/PEGE 測定では、低エネルギーの X 線を除外できる検出器を新たに設置して、カルシウム、フッ素だけでなく亜鉛、ストロンチウムの分布も併せて簡便に計測することが可能となり、歯質

内の多種のイオン分布を同時に測定できた。Zn 添加群では、亜鉛の歯質への取り込みが確認されたが、フッ素濃度はコントロール群と有意差がなかった。亜鉛は塗布のみで、歯質上に材料が残存していない場合では、亜鉛の歯質内への取り込みは認められなかった。フッ化物群では、ストロンチウムおよびフッ素の歯質への浸透が認められた。Zn 添加群とコントロール群ではミネラル密度の変化に有意差は認められなかった。

本研究を通じて、UVA 活性リポフラビン処理は、口腔を想定した環境下においても根面象牙質の脱灰が抑制されることが示された。これらより、象牙質う蝕を想定した場合、う蝕の発生および進行抑制につながることを示唆された。

また、亜鉛は象牙質におけるう蝕抑制に効果があることが示された。歯質に含有される亜鉛やストロンチウムと脱灰との関係はさらなる検討が必要であるが、本測定法で同時に多種イオンの測定が可能であると明らかになったことは、多種イオンとう蝕抑制の解明に寄与するものである。

## 引用文献

1. **Okuyama K**, Kadowaki Y, **Matsuda Y**, Hashimoto N, Oki S, **Yamamoto H**, Tamaki Y, Sano H. Efficacy of a new filler-containing root coating material for dentin remineralization. (2016) *Am J Dent*. 29: 213-218.
2. **Yamamoto H**, Iwami Y, Yagi K, **Hayashi M**, Komatsu H, **Okuyama K**, **Matsuda Y**, Yasuda K. Evaluation of caries progression in dentin treated by fluoride-containing materials using an in-air micro-PIGE and micro-PIXE measurement system. (2015) *Nucl Instrum Meth B*. 348:152-155.
3. **Matsuda Y**, **Okuyama K**, **Yamamoto H**, Hashimoto N, Komatsu H, Oki S, Hashimoto N, Iwami Y, **Hayashi M**, Sano H, Nomachi M, Yasuda K, Satoh T, Koka M. Distribution of Fluorine Penetrating from Fluoride-containing Filling Materials in Pre-demineralized Enamel (2015) *JAEA Takasaki Annual Report 2013 JAEA-Review 2014-050*: 92.
4. **Matsuda Y**, **Okuyama K**, **Yamamoto H**, Komatsu H, Koka M, Sato T, Hashimoto N, Oki S, Kawamoto C, Sano H. Fluorine uptake into the human enamel surface from fluoride-containing sealing materials during cariogenic pH cycling. (2015) *Nucl Instrum Meth B*. 348:156-159.
5. Funato Y, **Matsuda Y**, **Okuyama K**, **Yamamoto H**, Komatsu H, Sano H; A new technique for analyzing trace element uptake human enamel. (2015) *Dent Mater*. 34: 240-245.
6. Komatsu H, **Okuyama K**, **Yamamoto H**, Yasuda K, Nomachi M, Sugaya Y. Tooth-bound fluoride uptake from fluoride-containing dental materials. (2013) *Int J PIXE*, 23: 127-134.
7. Komatsu H, **Matsuda Y**, Oki S, Hashimoto N, **Okuyama K**, **Yamamoto H**, Iwami Y, Ebisu S, Nomachi M, Yasuda K, Satoh T, Koka M. Comparison of two fluoride regimens on fluorine uptake in carious enamel during pH-cycling. (2012) *JAEA Takasaki Annual Report 2011 JAEA-Review 2012-046*: 82.
8. Komatsu H, **Matsuda Y**, Kijimura T, **Okuyama K**, **Yamamoto H**, Iwami Y, Ebisu S, Nomachi M, Yasuda K, Satoh T, Oikawa S. Measurement of fluorine distribution in carious enamel around fluoride-containing materials using PIGE/PIXE system. (2009) *JAEA-Review 2009-041*, 113.
9. Shinno Y, Ishimoto T, Saito M, Uemura R, Arino M, Marumo K, Nakano T, **Hayashi M**. Comprehensive analyses of how tubule occlusion and advanced glycation end-products diminish strength of aged dentin. (2016) *Sci Rep*. 22:19849.
10. **Hayashi M**, Furuya Y, Minoshima K, Saito M, Marumo K, Nakashima S, Hongo C, Kim J, Ota T, Ebisu S. Effects of heating on the mechanical and chemical properties of human dentin. (2012) *Dent Mater*. 28:385-391.
11. **Hayashi M**, Okamura K, Koytchev EV, Furuya Y, Sugeta A, Ota T, Ebisu S. Effects of rehydration on dentin strengthened by heating or UV irradiation. (2010) *J Dent Res*. 89:154-158.
12. **Hayashi M**, Koytchev EV, Okamura K, Sugeta A, Hongo C, Okuyama K, Ebisu S. Heat treatment strengthens human dentin. (2008) *J Dent Res*. 87:762-766.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takahashi Y, Okamoto M, Komichi S, Imazato S, Nakatsuka T, Sakamoto S, Kimoto K, Hayashi M	4. 巻 23
2. 論文標題 Application of a direct pulp capping cement containing S-PRG filler.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Oral Investig	6. 最初と最後の頁 1723-1731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-018-2596-6	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 Okamoto M, Takahashi Y, Komichi S, Ali M, Watanabe M, Hayashi M.	4. 巻 52
2. 論文標題 Effect of tissue inhibitor of metalloprotease1 on human pulp cells in vitro and rat pulp tissue in vivo.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Endod J.	6. 最初と最後の頁 1051-1062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iej.13099	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 Ali M, Okamoto M, Komichi S, Watanabe M, Huang H, Takahashi Y, Hayashi M. 4. 巻 15	4. 巻 15
2. 論文標題 Lithium-containing surface pre-reacted glass fillers enhance hDPSC functions and induce reparative dentin formation in a rat pulp capping model through activation of Wnt/ -catenin signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Biomater.	6. 最初と最後の頁 594-604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2019.06.016	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 Komichi S, Takahashi Y, Okamoto M, Ali M, Watanabe M, Huang H, Nakai T, Cooper P, Hayashi M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Protein S100-A7 Derived from Digested Dentin Is a Critical Molecule for Dentin Pulp Regeneration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 E1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8091002	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 Koytchev E, Yamaguchi S, Shin-No Y, Suzuki N, Okamoto M, Imazato S, Datcheva, Hayashi M	4. 巻 38
2. 論文標題 Comprehensive micro-mechanical characterization of experimental direct core build-up resin composites with different amounts of filler contents.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dent Mater J.	6. 最初と最後の頁 743-749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2018-190	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 Okuyama K, Matsuda Y, Yamamoto H, Tamaki Y, Sato T, Hayashi M, Yoshida Y, Sano H, Saito T, Koka M	4. 巻 456
2. 論文標題 Fluorine distribution from fluoride-releasing luting materials into human dentin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucl. Instrum. Methods Phys. Res	6. 最初と最後の頁 16-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nimb.2019.06.047	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 Matsuda Y, Okuyama K, Yamamoto H, Fujita M, Abe S, Sato T, Yamada N, Koka M, Sano H, Hayashi M, S. K.Sidhui, Saito T	4. 巻 458
2. 論文標題 Antibacterial effect of a fluoride-containing ZnO/CuO nanocomposite	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucl. Instrum. Methods Phys. Res	6. 最初と最後の頁 184-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nimb.2019.06.039	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 Okamoto M, Takahashi Y, Komichi S, Cooper PR, Hayashi M	4. 巻 8
2. 論文標題 Dentinogenic effects of extracted dentin matrix components digested with matrix metalloproteinases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29112-3.	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

1. 著者名 Okamoto M, Takahashi Y, Komichi S, ;Ali M, Yoneda N, Ishimoto T, Nakano T, Hayashi M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Novel evaluation method of dentin repair by direct pulp capping using high-resolution micro-computed tomography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigation	6. 最初と最後の頁 2879-2887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-018-2374-5.	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 Itoh Y, Sasaki JI, Hashimoto M, Katata C, Hayashi M, ;Imazato S.	4. 巻 97
2. 論文標題 Pulp regeneration by 3-dimensional dental pulp stem cell constructs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 1137-1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034518772260.	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 Hayashi M, Yamada T, Lynch C, Wilson NHF	4. 巻 76
2. 論文標題 Teaching of posterior composites in dental schools in Japan: 30 years and beyond.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dentistry	6. 最初と最後の頁 19-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdent.2018.02.002.	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 Yamauchi Y, Itoh S, Naruse H, Itoh Y, Abe M, Kagioka T, Hayashi M.	4. 巻 119
2. 論文標題 HipOP mesenchymal population has high potential for repairing injured peripheral nerves.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biochemistry	6. 最初と最後の頁 4836-4844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.26684.	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 Yagi K, Yamamoto H, Uemura R, Matsuda Y, Okuyama K, Ishimoto T, Nakano T, Hayashi M	4. 巻 7
2. 論文標題 Use of PIXE/PIGE for sequential Ca and F measurements in root carious model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14041-4.	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

1. 著者名 Yoneda N, Noiri Y, Matsui S, Kuremoto K, Maezono H, Ishimoto T, Nakano T, Ebisu S, Hayashi M	4. 巻 7
2. 論文標題 Development of a root canal treatment model in the rat.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03628-6.	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

1. 著者名 Kitagawa H, Takeda K, Tsuboi R, Hayashi M, Sasaki JI, Imazato S	4. 巻 36
2. 論文標題 Influence of polymerization properties of 4-META/MMA-based resin on the activity of fibroblast growth factor-2.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 724-730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2016-372.	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

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 19件)

1. 発表者名 Hayashi, M
2. 発表標題 Japan pioneering the caries treatments based on MI policy
3. 学会等名 China and Japan Friendship Hospital 35th anniversary (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi, M
2. 発表標題 Japan pioneering the guideline of treating caries based on MI policy
3. 学会等名 1st Cons Asia Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi, M
2. 発表標題 How recent research advances to combat root caries
3. 学会等名 97th IADR General Session - Geriatric Dentistry Group Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi, M
2. 発表標題 How Japan to achieve cavity-free future though all generations
3. 学会等名 ACFF Global Expert Panel Meeting 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 美加子
2. 発表標題 う蝕撲滅をどのように実現するか：臨床現場での取り組み
3. 学会等名 口腔衛生学会2019年学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 美加子
2. 発表標題 ACFFの概念「2026年以降に生まれる子供はう窩を形成しない」を実現するために
3. 学会等名 口腔衛生学会2019年学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uemura R, Yamamoto H, Yagi K, Naito K, Amo M, Suzuki N, Hayashi N
2. 発表標題 Evaluation of fluoride uptake into dentin over long-term using micro-PIXE/PIGE.
3. 学会等名 97th International Association for Dental Research General Session（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naito K, Uemura R, Yamamoto H, Iwami Y, Matsuda Y, Okuyama K, Hayashi M
2. 発表標題 Cariious preventive effect of zinc ions penetrated into dentin
3. 学会等名 97th International Association for Dental Research General Session（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ali MS, Okamoto M, Komichi S, Watanabe M, Huang H, Takahashi Y, Hayashi M
2. 発表標題 Bioactivity and Biocompatibility of Lithium Contained Surface Pre-Reacted Glass Fillers
3. 学会等名 97th International Association for Dental Research General Session（国際学会）
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Okamoto M, Takahashi Y, Komichi S, Ali MS, Watanabe M, Huang H, Cooper P, Hayashi M
2 . 発表標題 The role of mTOR signal on reactionary and reparative dentin formation in vivo.
3 . 学会等名 Pulp Biology and Regeneration Group Satellite Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Suzaki N, Yamaguchi S, Hirose N, Imazato S, Hayashi M
2 . 発表標題 Mechanical properties of fiber-reinforced CAD/CAM resin composite
3 . 学会等名 4th meeting of the IADR APR 201 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Naito K, Yagi K, Yamamoto H, Iwami Y, Matsuda Y, Okuyama K, Yamada N, Koka M, Sato T, Hayashi M
2 . 発表標題 Measurement of various ions in human teeth using in-air micro beam PIXE/PIGE
3 . 学会等名 16th International Conference On Nuclear Microprobe technology and Applications ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ali MS, Okamoto M, Komichi S, Watanabe M, Takahashi Y, Hayashi M.
2 . 発表標題 Lithium Ions Contained S-PRG Fillers Facilitated hDPSCs Migration and Functional Vascularity.
3 . 学会等名 96th International Association for Dental Research General Session ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Okamoto M, Ali MS, Komichi S, Watanabe M, Naruse H, Itoh Y, Takahashi Y, Hayashi M
2. 発表標題 Biocompatibility of S-PRG filler cements in rat subcutaneous implantation model.
3. 学会等名 96th International Association for Dental Research General Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsui S, Maezono H, Kuremoto K, Yoneda N, Ebisu S, Yumoto H, Ishimoto T, Nakano T, Noiri Y, Hayashi M
2. 発表標題 High-frequency waves promote periapical healing by inducing cell growth factors.
3. 学会等名 96th International Association for Dental Research General Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Klanliang K, Maezono H, Yamaguchi M, Sotozono M, Matsui S, Yoneda N, Noiri Y, Hayashi M
2. 発表標題 Assessment of novel ex vivo biofilm models using oral sample
3. 学会等名 The IFEA 11th World Endodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirose N, Kitagawa H, Maezono H, Hayashi M, M Haapasalo, Imazato S
2. 発表標題 Dentin permeability and bactericidal effects of MDPB-containing cavity disinfectant
3. 学会等名 96th International Association for Dental Research General Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤克昭、八木香子、山本洋子、岩見行晃、松田康裕、奥山克史、石本卓也、中野貴由、林 美加子
2. 発表標題 多種イオンによる根面象牙質のう蝕抑制の検討
3. 学会等名 第149回日本歯科保存学会秋季学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上村怜央、三浦治郎、八木香子、松田康裕、林美加子
2. 発表標題 UVA活性リボフラビン処理による根面う蝕予防効果の検討
3. 学会等名 大阪大学歯学会第64回総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前園葉月、クランリアン キッティピット、外園真規、松井沙織、米田直道、野杕由一郎、林 美加子
2. 発表標題 口腔サンプルを用いた新規ex vivoバイオフィルムモデルの開発
3. 学会等名 第39回日本歯内療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤克昭、八木香子、山本洋子、岩見行晃、松田康裕、奥山克史、山田尚人、江夏昌志、佐藤隆博、林 美加子
2. 発表標題 Measurement of various ions in human teeth using in-air micro beam PIXE/PIGE
3. 学会等名 第13;回先進原子力科学技術に関する連携重点研究討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小道俊吾、高橋雄介、岡本基岐、Manahil. S. Ali、渡邊昌克、林 美加子
2. 発表標題 歯髄創傷治癒過程におけるProtein S100-A7の局在解析
3. 学会等名 第148回日本歯科保存学会春季学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi M
2. 発表標題 Riboflavin-UVA treatment prevents root fracture and caries by promoting collagen crosslinking.
3. 学会等名 The University of Hong and Osaka University Joint Scientific Symposium- Current and Future Challenges in Dentistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hayashi M
2. 発表標題 Japan's pioneering Guideline for treating caries.
3. 学会等名 MI World Symposium in Tokyo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hayashi M
2. 発表標題 How best to shift from invasive treatment to preventive care.
3. 学会等名 10th VIDECC (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 美加子
2. 発表標題 Early diagnosis and bonded restorations are the keys to rescue endodontically treated teeth with vertical root fracture.
3. 学会等名 第38回日本歯内療法学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 美加子
2. 発表標題 インプラント治療における抜歯基準の再考 - 救済すべき、あるいは救済できる垂直性歯根破折歯の要件は何か.
3. 学会等名 第47回日本口腔インプラント学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 八木香子、山本洋子、上村怜央、奥山克史、松田康裕、鈴木耕拓、林 美加子
2. 発表標題 In-air micro-beam PIXE/PIGEによるCaを含有したガラスイオノマーセメントを塗布した根面象牙質の耐酸性評価
3. 学会等名 第146回日本歯科保存学会春季学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上村怜央、三浦治郎、八木香子、松田康裕、林 美加子
2. 発表標題 UVA活性リボフラビン処理による象牙質う蝕予防・進行抑制効果の検討
3. 学会等名 第147回日本歯科保存学会秋季学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内藤克昭、八木香子、山本洋子、松田康裕、奥山克史、林 美加子
2. 発表標題 In-air micro-beam PIXE/PIGEを用いた各種イオンの歯質内分布
3. 学会等名 第147回日本歯科保存学会秋季学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須崎尚子、新野侑子、廣瀬奈々子、山口 哲、今里 聡、林 美加子
2. 発表標題 グラスファイバー配合強化型レジンを用いた間接法レジン支台築造の開発
3. 学会等名 第147回日本歯科保存学会秋季学術大会
4. 発表年 2017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	奥山 克史 (Okuyama Katsushi)  (00322818)	朝日大学・歯学部・准教授  (33703)	
研究分担者	松田 康裕 (Matsuda Yasuhiro)  (50431317)	北海道医療大学・歯学部・講師  (30110)	
研究分担者	山本 洋子 (Yamamoto Hiroko)  (60448107)	大阪大学・歯学研究科・招へい教員  (14401)	