

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2006～2008

課題番号：18209057

研究課題名（和文）歯髄・根尖部歯周組織の創傷治癒メカニズムの解明と再生療法への応用

研究課題名（英文）The wound healing mechanisms and regenerative therapy in dental pulp and periapical tissues

研究代表者

吉嶺 嘉人 (YOSHIMINE YOSHITO)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：80183705

研究成果の概要：歯の神経（歯髄）や根の先の周りの骨（根尖部歯周組織）に異常が生じる疾患において、これらの傷害が治癒するメカニズムを詳細に調べることで、従来とは異なる新しい治療法の確立に向けた包括的な研究を試みた。その結果、歯髄・象牙質・骨組織の再生への足がかりとなるデータを多く得ることができた。今後更に研究を進展させることで、臨床応用の可能な治療法の開発へと繋がるものと期待される。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	13,800,000	4,140,000	17,940,000
2007年度	12,900,000	3,870,000	16,770,000
2008年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
年度			
年度			
総計	34,700,000	10,410,000	45,110,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・保存治療系歯学

キーワード：歯髄、根尖部歯周組織、創傷治癒、再生療法

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国においては、平成元年に 8020 運動が提唱されて以来、国民の間で歯を健康に保つことの意義が広く知られるようになりつつある。更に、再生医療をテーマとする報道が各メディアにより頻繁に行なわれるようになったことで、歯科医療に対する国民の関心は、「虫歯は削って詰める」あるいは「年を取ったら入れ歯」から「年を取ってもできるだけ長く自分の歯で咬む」へと変化しつつある。

(2) 本研究では、歯髄組織の一部が喪失した場合、または根尖部周囲の骨組織破壊へと進

行した根尖性歯周炎の治癒に関して、最新の生命科学に基づく遺伝子レベル、タンパク質レベルでの詳細な検索を行なうことにより、創傷治癒メカニズムを解明することを第 1 の目的とする。更に、これらの研究により集積されたデータに立脚した最新の歯髄・根尖部歯周組織再生理論の確立および治療技術の開発、発展を図ることにより、より予知性の高い再生療法を構築し、国民の QOL 向上に対する歯科医学的貢献を目指すことを第 2 の目的とする。

2. 研究の目的

(1) 象牙芽細胞様細胞株への細菌性リポ多

糖の影響と線維芽細胞増殖因子-2 徐放による歯髄再生誘導の検討

(2) Notch の核内における DNA への結合を修飾する RBP-Jkappa/CBF-1 および Notch シグナルの主要な転写調節因子 Hey1 を制御することによる骨芽細胞分化への影響の検討

(3) ラット根管治療モデルを用いた根尖周囲組織の遺伝子動態のマイクロアレイ技術による網羅的解析と細胞生物学的検証

(4) マウス象牙芽細胞およびラット歯髄細胞の石灰化結節形成における炭酸ガスレーザーの効果の解明

(5) 炎症が培養歯髄細胞の内在性 FGF-2 発現に与える影響および歯髄細胞の結節形成段階でのアポトーシス発現についての検討

(6) Nd:YAG レーザーおよび抗菌ペプチド LL37 の歯髄炎治療への有用性の検討

3. 研究の方法

(1) 象牙芽細胞様細胞株 (KN-3) を用いて細菌性リポ多糖 (LPS) をオゾン水で処理した場合の KN-3 細胞が示す石灰化能および炎症応答への影響を検討した。また、ラット臼歯を断髄し線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2) を徐放するゼラチン粒子を移植することによる歯髄再生誘導への影響を検討した。

(2) 骨髄間質細胞由来で未分化間葉系細胞の Kusa-A1 および Kusa-0 を用いた。Kusa-A1 は骨芽細胞への強い分化能を有し、Kusa-0 は骨芽細胞への分化能は有するものの Kusa-A1 と比較して硬組織形成能が弱い。この両細胞を用いて、RBP-Jkappa/CBF-1 および Hey1 の stable transformant (恒常的に発現する細胞) を作製し、*in vitro* および *in vivo* 両面から細胞の特性を検討した。

(3) ①ラット根管治療モデルの構築

雄性 SD ラット (7-9 週齢) の下顎臼歯を露髄した後、3 週間放置して根尖部に炎症病巣を形成した。根管治療 4 週間後の炎症の程度を病理組織および X 線写真によって評価し、健康群、炎症群および治療群に分類した。

②根尖病巣内の遺伝子発現の網羅的解析

(遺伝子マイクロアレイ解析)

ラット根尖病巣内の遺伝子発現の変化を各群の根尖組織から全 RNA を抽出後、遺伝子マイクロアレイ法で解析した (Rat genome 230 2.0 array, Affymetrix: 約 30,000 遺伝子)。

③インターロイキン (IL-1a, b) 発現の評価

根尖病巣内に発現する IL-1a および IL-1b の発現を免疫病理組織学的に検討した。

④ IL-1a, -b のマウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 に対する影響

IL-1a および IL-1b で刺激された MC3T3-E1 の細胞増殖活性の変化を MTT[3-(4,5-dimethyl-thiazole-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide]法によって調べた。更に、IL-1a 刺激後の MC3T3-E1 のラミニンコート培養皿に対する細胞接着性を位相差顕微鏡による細胞像を観察することで評価した。

(4) ①培養細胞とレーザー照射条件

マウス象牙芽細胞様細胞株 (MDPC-23) およびラット初代培養歯髄細胞を、10%FBS 含有 DMEM を用いて 37°C・5%CO₂ 条件下で培養した。培地を除いて細胞に 2、3、5 W の出力で、照射距離 2cm、30 秒間炭酸ガスレーザー照射を行った。

②細胞増殖能およびアルカリフォスファターゼ活性測定

MDPC-23 の増殖は Cell Counting Kit-8 を用いて測定した。アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性は ALP-Lab アッセイキット (WAKO) を用いた。なお ALP 活性 (International Unit: IU) は、Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, USA) で測定した各ウェルの総タンパク質 (mg) 当たりの活性 (IU/mg) として算出した。

③遺伝子発現

レーザー照射後の細胞および未照射の細胞 (コントロール) において、象牙芽細胞の分化マーカーである dentin sialoprotein (DSPP) と I 型コラーゲン、さらにヒートショックタンパク質である HSP47 と HSP70 の遺伝子発現を RT-PCR 法にて検討した。

④石灰化能の検討

細胞をアスコルビン酸と β-グリセロリン酸を含む石灰化誘導培地にて 4 および 8 日間培養した後、70%エタノールにて 1 時間固定し、アリザリンレッド法により石灰化結節の染色を行った。

⑤細胞外コラーゲンの定量

細胞培養液を回収し、100 ml を 96 穴プレートに移し、37°C で 24 時間インキュベートすることでコラーゲンを底部に固着させた。蒸留水で十分水洗した後、0.2% シリウスレッド溶液を加え室温で 30 分間染色した。

⑥ウェスタンブロット

レーザー照射前後の HSP47 のタンパク発現をウェスタンブロットにより検討した。

(5) 抜歯した歯より歯髄組織を採取し、4~8 代継代後の培養歯髄細胞を実験に用いた。FGF-2 mRNA 発現を検索する RT-PCR、real-time PCR における実験では、培養歯髄細胞を 6well プレートに細胞密度 3×10⁴ 個

/wellにて播種、各実験群の培地には recombinant human IL-6 (IL-6) を 0, 0.1, 1, 10ng/ml の濃度で添加し、3日おきに培地交換を行いながら3週間培養した。

一方、FGF-2の免疫組織化学的検索では、培養歯髄細胞を4ウェルチェンバースライド上に細胞密度 1×10^4 個/well で播種し、IL-6非添加あるいは 10 ng/ml 濃度添加培地で3週間培養した。培養終了後は組織を固定後、酵素抗体法による免疫組織化学的染色を行った。

結節形成段階でのアポトーシス発現についても、同様に歯周炎患者の歯周治療の為に抜髄した歯髄組織から outgrowth した線維芽細胞様細胞を検索対象とした。培地として D-MEM 培地を用い、5~9代まで継代した細胞を8週まで培養した。対照群は D-MEM のみで培養し、実験群はアポトーシスに至る経路の最終段階で活性化する Caspase 3 阻害剤を添加した同培地で培養した。培養開始時より位相差顕微鏡による結節の形成過程を記録した。4週の段階で Caspase 3 活性を FITC で染色し、レーザー顕微鏡で観察した。結節数の変化については平均値の差の検定を用いて統計処理した。

(6) ①ヒト歯髄細胞：インフォームドコンセントが得られた患者から矯正学的理由で便宜的に抜歯された健全な小臼歯の歯髄から歯髄細胞を獲得。10%FBSを含む DMEM を用いて継代培養し、6代継代細胞を使用

②Nd:YAGレーザー照射：Neocure Hyper (SOKKIA) を 100 mJ、20 pps (pulse per second)、2 W の条件で 60 秒間および 150 秒間照射

③サイトカイン発現：10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のペプチドグリカン (PGN) を添加し、Nd:YAG レーザーを照射。その後、4時間培養を続け、IL-6 mRNA 発現を Real-time PCR 法によって解析、IL-6 産生量を ELISA によって測定

④マイグレーション：LL37 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、あるいは epidermal growth factor (EGF) receptor (EGFR) のアゴニストである heparin-binding (HB)-EGF (10 ng/ml) を 24 時間歯髄細胞に作用させた後、Wound healing assay によって評価

⑤細胞内シグナル因子阻害剤：EGFR チロシンキナーゼの阻害剤である AG1478 (30 nM)、EGF (HB-EGF) の EFR への結合を阻害する抗 EGFR 抗体 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、または ERK の阻害剤である PD98059 (50 μM)、p38 の阻害剤である SB203580 (10 μM)、JNK の阻害剤である SP600125 (10 μM) を使用

⑥リン酸化 p38、JNK および EGFR の検出：Western blot 法によって検出

4. 研究成果

(1) 細菌由来 LPS 刺激に対し KN-3 の石灰化能は抑制される一方で炎症応答を示すこととオゾン水により LPS を前処理することで KN-3 に対する LPS 刺激の影響が抑制された。一方、断髄部における FGF-2 徐放濃度の違いによる歯髄再生への影響を検討したところ、適切な濃度の FGF-2 徐放により象牙質欠損部に侵入した歯髄組織の最表層に dentin bridge 様再生象牙質が誘導された。

(2) Kusa-A1/CBF1 においては、Notch シグナルは抑制される傾向にあった。硬組織形成は Kusa-A1/CBF1 においては促進していた。Kusa-A1/Hey1 においては、Notch シグナルを促進する方向に働き、オステオカルシンなどの骨芽細胞マーカー発現は抑制された。以上の結果は、骨芽細胞分化に置いて Notch シグナルが深く関与していることを示している。Notch シグナルと骨芽細胞分化において、詳細に検討を行っている研究は国内外において多くは見当たらない。今後、臨床において Notch シグナルの制御を行う手法について検討し、Notch シグナルを介した骨形成誘導に研究を展開させる予定である。

(3) ①ラット根管治療モデルの構築

ラット (雄性 SD ラット) の下顎第一臼歯に根管治療を実施し、根尖周囲組織の炎症状態の変遷を組織学的に検討した。

②根尖病巣の遺伝子発現の推移 (遺伝子マイクロアレイ解析)

炎症群では健常群に比較して 203 遺伝子が 5 倍以上増加し 864 遺伝子が 5 倍以上増加し 50 遺伝子が 1/5 以下に減少した。特に、Laminin g2 遺伝子の発現量は健常群と比較して炎症群、治癒群において著明に増加すること、および IL-1a の発現が治癒期に増加することが判明した (表 1)。

機能	遺伝子名	Accession #	倍
Up-regulated (Total 133 genes)			
サイトカイン	* IL-1a	NM_017019	7.15
	Interferon regulatory factor 6	BF410603	5.67
酵素	Carbonic anhydrase 4	NM_019174	17.4
	MMP-12	NM_052983	16.9
	Lipase, endothelial	AA954219	10.5
	Adenosine deaminase	NM_130399	0.42
	MMP-3	NM_153523	7.50
	Interferon gamma induced GTPase	AV522306	5.73
細胞外骨芽	Laminin g2	BM385282	1331.8
	integrin $\beta 5$	AK01066	10.5
その他	Claudin 4	BE326951	85.4
	Immunoglobulin heavy chain 1a	AA111947	14.1
	PER1, TP53 apoptotic effector	BC286306	12.5
	QSOX1 switch gene 2	AA088838	8.48
	Alarmin A18	BM390254	8.98
	Fc receptor, IgG, low affinity IIb	X72371	6.13
Down-regulated (Total 50 genes)			
酵素	Carbonic anhydrase 1	BM383006	0.015
	Pre-ecampophil associated ribonuclease-2	AF17264	0.006
	Mucin cell protease 9	NM_019323	0.114
細胞外骨芽	Proteoglycan 2, bone marrow	NM_031618	0.013
	Spectrin act	AK39523	0.021
	Myosin VC	EF420807	0.126
	Claudin 5	BC281680	0.180
	Lectin, galactose binding	NM_012976	0.191
転写因子	Nucleolin binding protein 2	BF397271	0.050
その他	Defensin NP-4 precursor	U16664	0.010
	Defensin NP-2 precursor	U16882	0.010
	* Defensin, c5, Paneth cell-specific	U16888	0.010
	Cathelicidin	AA996531	0.079
	Transferrin	AA845178	0.138

③根尖病巣内の IL-1a, b 発現の免疫組織学的検討

遺伝子マイクロアレイの結果に相応して IL-1b 蛋白の発現は炎症期から亢進し、また IL-1a 蛋白の発現は遅れて治癒期に亢進した。
④IL-1a, -b のマウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 の増殖活性に及ぼす影響

IL-1a および IL-1b で刺激し 24 時間後の MC3T3-E1 細胞の増殖活性は有意に上昇することが分かった ($P < 0.05$, Student's *t*-test)。

⑤IL-1a による MC3T3-E1 の接着性亢進に及ぼすラミニンの影響

MC3T3-E1 の接着性は、IL-1a (1 ng/ml) によって亢進することが分かった。また、ラミニンコートされた培養皿では、その接着性がさらに亢進した。

(4) 2W の炭酸ガスレーザー照射を受けた細胞ではコントロールに比べてほとんど細胞増殖能に影響は認められなかった。一方、3W および 5W の照射を受けた細胞ではダメージが大きく有意な細胞生存率および増殖能の低下が見られた。レーザー照射 (2W, 30 秒) 後、4 日目と 8 日目の石灰化結節をアリザリンレッド染色法にて観察したところ、4 日目では大きな違いは認められなかったが、8 日目ではコントロール細胞に比べてレーザー照射細胞において明らかな石灰化結節の数および面積が増加が認められた。また、沈着したカルシウム量を測定したところ、8 日目でコントロールに比して 30% 以上も多量のカルシウム量が検出された。

ALP 活性のピークはともに 4 日目であったが、レーザー照射後 2 日目と 4 日目の細胞ではコントロール細胞に比べて有意に高い ALP 活性が認められた。RT-PCR の結果により、象牙芽細胞の分化マーカーとして知られる DSPP の遺伝子発現はレーザー照射後 4 日目に認められた。一方、I 型コラーゲンは 4 日目まで発現の増大が認められたが、レーザー照射を受けた細胞とコントロールの間に大きな発現の差異は認められなかった。培地中に分泌されるコラーゲン量をシリウスレッド染色法にて定量したところ、レーザー照射により 2 日目および 4 日目では、コントロール細胞に比べて有意に培地中へのコラーゲン産生量が増加したが、6 日目以降では差異は見られなかった (図 3)。RT-PCR の結果、レーザー照射 24 時間後では、コントロールに比べて HSP47 遺伝子の発現増加が認められたが、HSP70 の発現に違いは見られなかった。また、HSP47 特異的抗体を用いたウェスタンブロット法によりレーザー照射 24 時間後のタンパク質発現を調べたところ、いずれの細胞にも 47 kDa に単一のバンドが検出された。定量分析の結果、コントロール細胞に比べて約 40% 以上の有意な HSP47 タンパク質量の増加が見られた。以上の知見より、炭酸ガスレ

ザーの低出力照射によりコラーゲン特異的な分子シャペロンである HSP47 の発現が増加し、その結果として石灰化の足場となる I 型コラーゲンが効率よく産生され、石灰化を促進することが示唆された。炭酸ガスレーザー照射による石灰化誘導メカニズムの一部が解明された意義は大きいと思われる。

(5) ①培養歯髄細胞による FGF-2 mRNA 発現
培養歯髄細胞の FGF-2 mRNA 発現の有無と IL-6 が mRNA 発現量に与える影響について RT-PCR 法で検討した。FGF-2 mRNA は培養 3 週後のいずれの実験群においても発現が認められた。FGF-2 mRNA の発現はコントロール群と比較して IL-6 添加群、特に IL-6 の 1 および 10ng/ml 添加群でシグナルが弱い傾向にあった。

②Real time PCR 法を用いた FGF-2 mRNA 発現に対する IL-6 の作用の解析

RT-PCR 法にて培養歯髄細胞が FGF-2 mRNA を発現し、さらにその mRNA 発現に IL-6 が影響を与えた可能性が示唆されたため、FGF-2 mRNA 発現量の定量化を検討した。歯髄細胞を IL-6 (0~10ng/ml) 添加培地で 3 週間培養した歯髄細胞の FGF-2 mRNA 発現を real time PCR 法により分析した。その後、得られた定量値について分散分析一元配置法により統計学的解析を行った。その結果、FGF-2 の mRNA 発現量は IL-6 添加により濃度依存的に減少し、IL-6 の 1 および 10ng/ml 添加群は FGF-2 mRNA 発現量を有意に抑制した。

③培養歯髄細胞における FGF-2 の免疫組織化学的局在

培養 3 週後の歯髄細胞の FGF-2 タンパク発現は、コントロール群、IL-6 添加 (10ng/ml) 群ともに細胞質および細胞間基質に FGF-2 陽性所見が認められた。しかし、コントロール群では歯髄細胞の集中している部位を中心に全体的に強い陽性所見を呈していたが、コントロール群と比較して IL-6 添加群では、歯髄細胞が集簇している部位においても陽性所見が弱い、もしくは陰性と思われる所見が認められた。

④歯髄細胞の結節形成段階でのアポトーシス発現

対照群、実験群ともに経時的に結節を形成し、有意に結節数は増加した。培養開始後 3 週以降の時点で、実験群の結節形成数はコントロール群よりも有意に少なかった。Caspase 3 活性は両群とも、培養開始 4 週の結節形成部で検出された。FGF は線維芽細胞をはじめとするさまざまな細胞に対して増殖活性や分化誘導など多彩な生理作用を示す多機能性細胞間シグナル因子である。代表的な炎症性サイトカインである IL-6 と培養歯髄細胞の FGF-2 発現の間に炎症の有無が影響を与える可能性が示唆された。またこれまで培養歯髄

細胞のアポトーシスは、石灰化に伴って生じると考えていたが、すでに結節形成の過程においてアポトーシスが発現していることが示唆された。

(6) Nd:YAG レーザー照射の影響

①Nd:YAG レーザー照射は、100 mJ、20 pps、2 W、60 秒間および 150 秒間の条件では、生細胞数に影響を及ぼさなかった。

②Nd:YAG レーザー照射のみでは、IL-6 の mRNA 発現に影響は及ぼさなかった。

③PGN 刺激によって誘導される IL-6 の mRNA 発現とタンパク質分子産生促進は、Nd:YAG レーザー照射によって、照射時間依存的に有意に抑制された。

④p38 の阻害剤である SB203580 は、PGN 刺激で誘導される IL-6 の mRNA 発現を抑制した。

⑤PGN 刺激によって p38 のリン酸化が促進した。この p38 のリン酸化の促進は Nd:YAG レーザー照射によって照射時間依存的に抑制された。

以上、ヒト歯髄細胞において、PGN 刺激によって誘導される IL-6 産生促進には、p38 のリン酸化が関与していること、Nd:YAG レーザー照射は p38 のリン酸化を阻害することで炎症性サイトカイン IL-6 の発現を抑制することが明らかになった。

LL37 の影響

①LL37 および HB-EGF はヒト歯髄細胞のマイグレーションを促進した。

②AG1478 および抗 EGFR 抗体、また、JNK 阻害剤である SP600125 は LL37 および HB-EGF によるヒト歯髄細胞のマイグレーションの促進を抑制した。ERK の阻害剤である PD98059、p38 の阻害剤である SB203580 はマイグレーションに影響を及ぼさなかった。

③LL37 および HB-EGF は EGFR のリン酸化を促進した。さらに、LL37 および HB-EGF はリン酸化 JNK 発現を促進した。

以上、LL37 は EGFR の活性化および JNK の活性化を介してヒト歯髄細胞の migration を促進することが明らかとなった。

LL37 が種々の歯原因細菌に対して抗菌活性を示すこと、および LL37 が歯髄細胞において炎症性サイトカイン (IL-6, IL-8) の発現を抑制することが報告されている。このように、LL37 は抗菌活性、炎症性サイトカイン発現の抑制および歯髄細胞機能の活性化作用を有することから、歯髄・象牙質複合体の再生を担える因子であることが示唆された。

Nd:YAG レーザー照射および LL37 の歯髄炎治療における有用性が示唆された。本研究の成果は、細菌感染と炎症をコントロールし、宿主細胞の機能を制御するという新しい歯内治療、すなわち、生物学的概念に基づいた歯内治療法の開発に大きく寄与すると考えられる。

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 14 件) ①Hideki Shiba 他 7 名、Neodymium-Doped

Yttrium-Aluminium-Garnet Laser Irradiation Abolishes the Increase in Interleukin-6 Levels Caused by Peptidoglycan Through the p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Human Pulp Cells, Journal of Endodontics, in press, 2009 年、査読有

②Tancharoen S., Tokuda M. 他 8 名、The role of water channel aquaporin 3 in the mechanism of TNF-a-mediated proinflammatory events: implication in periodontal inflammation, Journal of Cellular Physiology, 217 巻、338-349、2008 年、査読有

③Hikaru Kaida, Katsumasa Maeda 他 2 名、Wound Healing Process of Injured Pulp Tissues with Endogain Gel, Journal of Endodontics, 34 巻、26-30、2008 年、査読有

④八重柏隆、國松和司 他 3 名、培養歯髄細胞の結節形成現象とアポトーシスの関連性について、日本歯科保存学会誌、51 巻、99-104、2008 年、査読有

⑤菊井徹哉、横瀬敏志 他 2 名、炭酸ガスレーザーによる漂白後エナメル質表面へのハイドロキシアパタイト融着の試み、日本レーザー歯学会誌、19 巻、78-83、2008 年、査読有

⑥吉嶺嘉人 他 6 名、円錐型チップを装着した Er:YAG レーザーの根管内スミヤー層除去効果、日本歯科保存学会誌、51 巻、156-162、2008 年、査読有

⑦Martinez ZR, Takashiba S. 他 9 名、Gene profiles during root canal treatment in experimental rat periapical lesions, Journal of Endodontics, 33 巻、936-943、2007 年、査読有

⑧Kikuchi N, Kitamura C 他 6 名、Formation of dentin-like particles in dentin defects above exposed pulp by controlled release of fibroblast growth factor 2 from gelatin hydrogels, Journal of Endodontics, 33 巻、1198-1202、2007 年、査読有

⑨Nomiya K, Kitamura C 他 5 名、Effects of lipopolysaccharide on newly established rat dental pulp derived cell line with odontoblastic properties, Journal of Endodontics, 33 巻、1187-1191、2007 年、査読有

⑩Kawashima N. 他 6 名、Kinetics of RANKL, RANK and OPG expressions in experimentally-induced rat periapical lesions, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 103 巻、707-711、2007 年、

査読有

⑪Yang G, Kawashima N 他 4 名、Kinetic study of immunohistochemical colocalization of antigen presenting cells and nerve fibers in rat periapical lesions、Journal of Endodontics、33 巻、132-136、2007 年、査読有

⑫安田善之ら、炭酸ガスレーザー照射によるマウス象牙芽細胞様細胞の石灰化誘導に関する研究、日本レーザー歯学会誌、18 巻、123-129、2007 年、査読有

⑬Kitamura C 他 7 名、Effects of sequential exposure to lipopolysaccharide and heat stress on dental pulp cells、Journal of Cellular Biochemistry、99 巻、797-806、2006 年、査読有

⑭Ueno Y, Kitamura C 他 2 名、Re-oxygenation improves hypoxia induced pulp cell arrest、Journal of Dental Research、85 巻、824-828、2006 年、査読有

[学会発表] (計 11 件)

①N. Kawashima 他、Notch Signaling in the Dental Pulp、86th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research、July 2-5、2008、Toronto

②Fujiwara H, Kunimatsu K 他 5 名、Interleukin-6 decreases FGF-2 expression of human periodontal ligament cells、86th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research、July 2-5、2008、Toronto

③Yoshimine Y 他 4 名、Efficient Removal of the Smear Layer Using Er:YAG laser、86th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research、July 2-5、2008、Toronto

④Takashi Tomiyama, Shogo Takashiba 他 3 名、a3b1 integrin-mediated MC3T3-E1 osteoblasts adherence induced by interleukin-1a、56th Annual Meeting、Japanese Association for Dental Research、2008 年 11 月 30 日、名古屋市

⑤A. Zulema, S. Takashiba 他 8 名、DNA Microarray Analysis on Genes Expressed in Periapical Lesion、85th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research、March 24、2007、New Orleans

⑥松本妃可、吉嶺嘉人 他 4 名、Er:YAG レーザーのエンドへの応用 - 根管殺菌効果に関する研究 -、21 回日本歯科医学会総会、2008 年 11 月 15 日、横浜市

⑦加治屋幹人、柴 秀樹 他 6 名、抗菌ペプチド LL37 はヒト歯髄細胞の migration を促進する、129 回日本歯科保存学会秋季学術大会、2008 年 11 月 6 日、富山市

⑧富山高史、高柴正悟 他 5 名、IL-1a および IL-1b によるマウス骨芽細胞様細胞

MC3T3-E1 の動態における MAPK 系の関与、129 回日本歯科保存学会秋季学術大会、2008 年 11 月 6 日、富山市

⑨富山高史、高柴正悟 他 5 名、ラット根管治療モデルを用いた根尖周囲組織の遺伝子マイクロアレイ解析に基づいた根尖病巣治癒病態の考察、128 回日本歯科保存学会春季学術大会、2008 年 6 月 6 日、新潟市

⑩藤原英明、八重柏隆、國松和司、IL-6 のヒト歯髄細胞の増殖因子に与える影響について、127 回日本歯科保存学会秋季学術大会、2007 年 11 月 8 日、岡山市

⑪Arias Zulema, 高柴正悟 他 6 名、ラット根管治療モデルを用いた根尖性歯周炎の治癒過程における網羅的な遺伝子解析、126 回日本歯科保存学会春季学術大会、2007 年 6 月 8 日、大宮市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉嶺 嘉人 (YOSHIMINE YOSHITO)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：80183705

(2) 研究分担者

北村 知昭 (KITAMURA TOMOAKI)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：50265005

柴 秀樹 (SHIBA HIDEKI)

広島大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：60260668

川島 伸之 (KAWASHIMA NOBUYUKI)

東京医科歯科大学・医歯(薬)総合研究科・COE 特任教員

研究者番号：60272605

徳田 雅行 (DOKUDA MASAYUKI)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：20253891

高柴 正悟 (TAKASHIBA SYOGO)

岡山大学・医歯(薬)総合研究科・教授

研究者番号：50226768

前田 勝正 (MAEDA KATUMASA)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：01117243

横瀬 敏志 (YOKOSE SATOSHI)

奥羽大学・歯学部・教授

研究者番号：90245803

庄司 茂 (SYOJI SHIGERU)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：10142986

斎藤 隆史 (SAITO TAKASHI)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：40265070

國末 和司 (KUNIMATSU KAZUSHI)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：20170011