

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02979

研究課題名(和文) 象牙質再石灰化・再生技術が拓く次世代齲蝕予防・治療法確立への展開研究

研究課題名(英文) Study for establishment of next-generation caries management method using dentin remineralization/regeneration technology

研究代表者

齋藤 隆史 (SAITO, Takashi)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：40265070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：これまでに我々の研究グループが取り組んできた象牙質再石灰化技術および象牙質再生技術のハイブリッド技術を基盤として、多機能性接着修復材料を開発し、その修復技術を開発・普及させることによって新しい齲蝕療法開発の一助となる知見を得ることを目的とした。phosphoryn由来RGDペプチドおよび石灰化誘導性モノマーCMETは象牙芽細胞の増殖、分化、石灰化を誘導した。さらにCMETはラット象牙質形成を誘導した。これらを組合わせた多機能性接着修復材料の開発が可能になることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

齲蝕(虫歯)によって生じた歯質欠損による咬合・咀嚼を中心とする口腔機能の低下を人工代替物により回復させるだけでなく、歯質誘導修復技術の開発が望まれている。歯を長年にわたり口腔内に保存し、機能を営ませるための象牙質・歯髄複合体の意義が再認識されており、本研究成果を基盤として、自己修復能力を最大限に利用して組織を誘導しようとする再生歯学を利用した象牙質・歯髄複合体治療法を将来的に開発できれば、歯を長期的に機能させることができ、健康長寿社会の実現に貢献することができる。

研究成果の概要(英文)：In this project, we aimed to obtain knowledge that aids in the development of new caries therapy by developing and disseminating multifunctional adhesive restoration materials/technology based on hybrid technology of dentin remineralization/regeneration technology. Dentin phosphoprotein derived peptides and mineralization-inducing monomer, CMET induced proliferation, differentiation and mineralization of odontoblasts. Moreover, CMET induced reparative dentin formation intensively in rats. it was suggested that it becomes possible to develop multifunctional adhesive restoration material by combining these materials.

研究分野：歯科保存学

キーワード：象牙質再石灰化 象牙質再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢社会を迎え、「QOLの向上」により健康長寿社会の実現に貢献するため、種々の臓器や組織の再生をめざす再生医学が注目されるようになった。特に硬組織の再生は人のQOLに関連する重要な事項であり、我々の歯学分野においても、齲蝕や歯周病によって生じた歯質、歯槽骨欠損による咬合・咀嚼を中心とする口腔機能の低下を人工代替物により回復させるだけでなく、歯質、歯槽骨組織の誘導修復技術の開発が望まれている。歯周病学領域では、エナメルマトリックステリパティブ(EMD)の応用など細胞生物学的概念に基づく治療法が提案され、歯周病治療が積極的な治療法に転換された。また、保存修復学・歯内療法学領域においても、歯を長期にわたり口腔内に保存し、機能を営ませるための象牙質・歯髄複合体の意義が再認識されており、自己修復能力を最大限に利用して組織を誘導しようとする再生歯学の概念が登場してきた。これまでも齲蝕によって喪失した象牙質を再生させ、歯髄組織を可及的に保存する歯髄保存療法が試みられてきた。生体安全性、修復象牙質の形成量、形成に要する期間の点で効果的な薬剤・材料は見当たらない。したがって、生体親和性を有し、短期間のうちに強力に修復象牙質を誘導する再生材料・技術の開発が望まれている。

2. 研究の目的

これまでに申請者らの研究グループが開発してきた象牙質再石灰化技術および象牙質再生技術のハイブリッド技術を基盤として、多機能性接着修復材料を開発し、その修復技術を開発・普及させることによって新しい齲蝕療法開発の一助となる知見を得ることを目的とした。そのために以下のことを目的として研究を遂行した。(1) 象牙質リントタンパク質由来ペプチドの象牙芽細胞の増殖・分化への影響を検討する。(2) さらに石灰化誘導性モノマー CMET (Calcium salt of 4-methacryloxyethyl trimellitate acid) の象牙芽細胞の増殖・分化への影響を検討する。(3) CMETの動物における象牙質再生活性を検討する。これらの結果から、多機能性接着修復材料の開発の一助となる知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 象牙質リントタンパク質由来 RGD ペプチド{RGD-1(SESNNSSSRGDASYNDES), RGD-2(ANSESNNSSSRGDA), RGD-3(SRGDASYNDESKD)}を添加したヒト歯髄幹細胞を10% FBS, 50 µg/ml アスコルビン酸、10 mM β -グリセロリン酸含有 DMEM で培養する。細胞増殖は Cell Counting Kit-8(同仁化学)を用いて測定した。アルカリフォスファターゼ活性を Lab assay ALP キット(和光純薬)を用いて測定した。さらに、RT-PCR 法により象牙芽細胞の分化マーカーである DSPP, DMP-1, コラーゲンタイプI, OCN, OPN, ON, RUNX2 等の各遺伝子発現を検討した。また、Alizarin Red S 染色により石灰化誘導の確認を行った。その際に MAPK pathwayおよび NF- κ B におけるシグナル伝達経路に関する検討を行うため、p38インヒビター SB202190, JNKインヒビター SP600125, ERKインヒビター PD98059, および NF- κ Bインヒビター BMS345541添加条件下における遺伝子発現および石灰化誘導実験結果から関与する経路を探索した。さらに Integrin レセプターの発現に関する解析を行った。

(2) 石灰化誘導性モノマー CMETのラット象牙芽細胞様細胞株MDPC-23に対する増殖・分化・石灰化誘導に関する影響を検討するため、(1)と同様の方法で細胞培養実験を行った。コントロールとして、4MET、水酸化カルシウムおよびMTAを用いた。また、MAPK pathwayにおけるシグナル伝達経路に関する検討を行うため、p38インヒビター SB202190, JNKインヒビター SP600125, ERK

インヒビター PD98059による阻害効果を検討した。

(3) CMET および水酸化カルシウムを 8 週齢ウイスターラットの上顎第一臼歯の露髄面に応用し、14, 28 日目に屠殺した。歯は 10%中性ホルマリンにて固定、EDTA 脱灰後、パラフィン包埋した。厚さ 4 μm に薄切しヘマトキシリン-エオジン染色を施した。光学顕微鏡下にて修復象牙質形成に関して評価した。

4 . 研究成果

(1) RGD-1,2,3 共に濃度依存性にヒト歯髄幹細胞の増殖を刺激した。特に 1M 濃度が最大の効果を示した。また、RGD-1,2,3 共に Day8, Day15, Day22 で ALP 活性を促進した。その中でも RGD-3 が最大値を示した。RT-PCR 法では、RGD-3 が DMP-1, DSPP, ALP, BSP mRNA 発現をそれぞれ 1.69 倍、1.99 倍、1.51 倍、2.31 倍促進した。ヒト歯髄幹細胞の石灰化誘導に関しては RGD-1,2,3 共に石灰化を促進していたが、RGD-3 が最も大きな効果を示した。MAPK p38 インヒビター SB202190 が RGD-3 による ALP 活性および石灰化誘導を阻害したことから、p38 経路が RGD-3 によるヒト歯髄幹細胞の増殖、分化、石灰化促進に関与していることが示唆された。さらに、RGD-3 による細胞刺激時の integrin レセプターの mRNA 発現レベルを調べたところ、ITGA5, ITGA7, ITGB1, ITGB3 の発現レベルがそれぞれ 1.9 倍、1.58 倍、1.75 倍、1.9 倍に促進されていた。

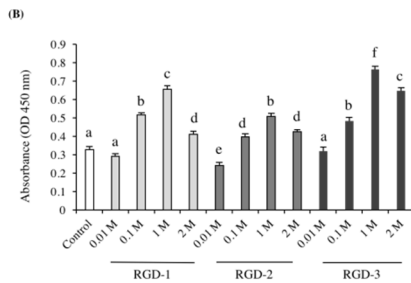


Fig.1

RGD-1,2,3 によるヒト歯髄幹細胞の増殖に対する影響

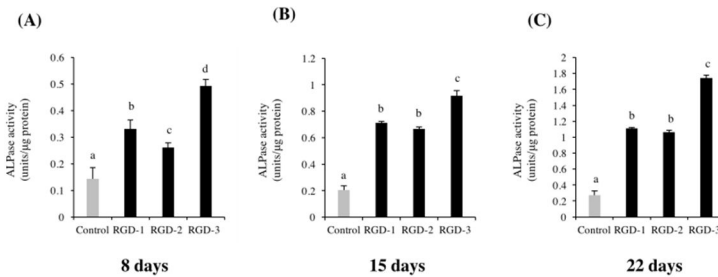


Fig.2

RGD-1,2,3 によるヒト歯髄幹細胞の ALP 活性に対する影響

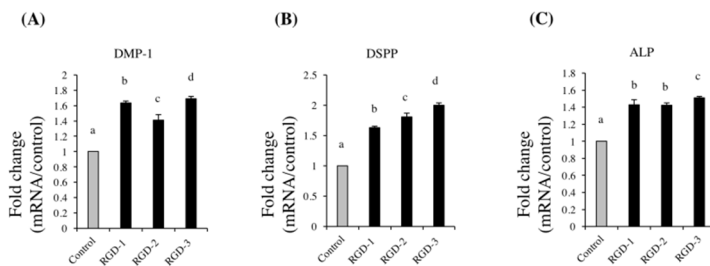


Fig.3

RGD-1,2,3 によるヒト歯髄幹細胞の DMP-1, DSPP, ALP, Runx-2, BSP, OPN mRNA 発現に対する影響

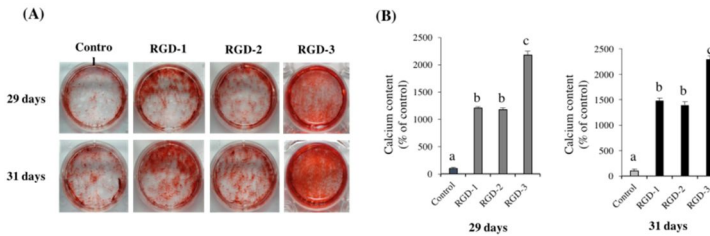
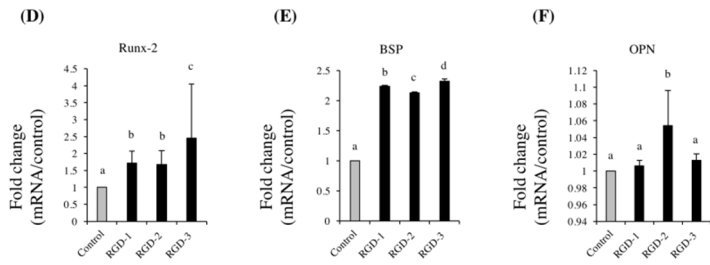


Fig.4
RGD-1,2,3によるヒト歯髄幹細胞の石灰化誘導に対する影響

(2) CMET は 4MET, 水酸化カルシウム、MTA と比較して象牙芽細胞様細胞 MDPC-23 の細胞生存率を上昇させ、濃度を上昇させても細胞毒性が低いことを示した。CMET は MDPC-23 の BSP, OPN, OCN, DSPP, DMP-1 mRNA 発現を 3-12 倍促進し、さらに CMET は石灰化を促進し、その作用は、p38 インヒビター SB202190, JNK インヒビター SP600125、NF-kB インヒビター BMS345541 添加条件下で阻害された。このことから MAPK p38, JNK 経路および NF-kB 経路が CMET による MDPC-23 細胞の増殖、分化、石灰化促進に関与していることが示唆された。

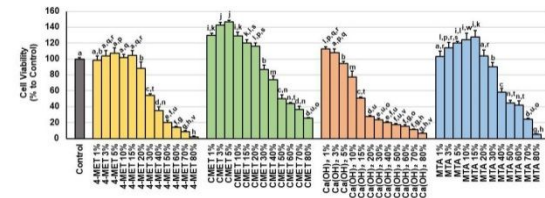


Fig.5
CMET, 4MET, 水酸化カルシウム, MTA 刺激による MDPC-23 の生存率

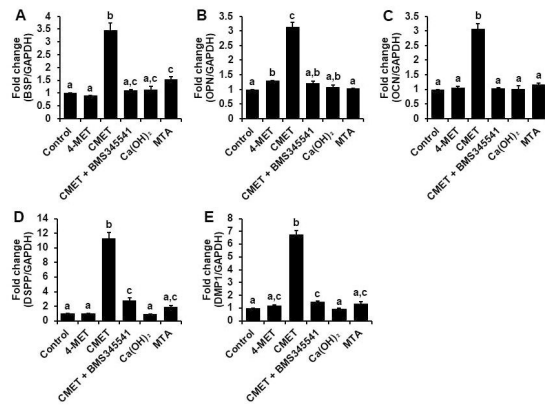


Fig.6
CMET, 4MET, 水酸化カルシウム, MTA 刺激による MDPC-23 の BSP, OPN, OCN, DSPP, DMP-1 mRNA 発現

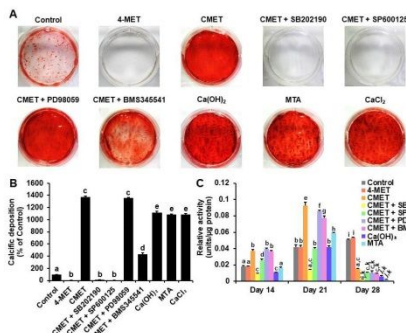


Fig.7
CMET による MDPC-23 の石灰化誘導とインヒビターの作用

(3) ラット直接覆髄実験において、CMET は、水酸化カルシウムと比較して、連続的な被蓋象牙

質形成やその形態については同等の結果が得られたが、象牙質の厚みが増しており、良好な被蓋象牙質形成の誘導を確認した。

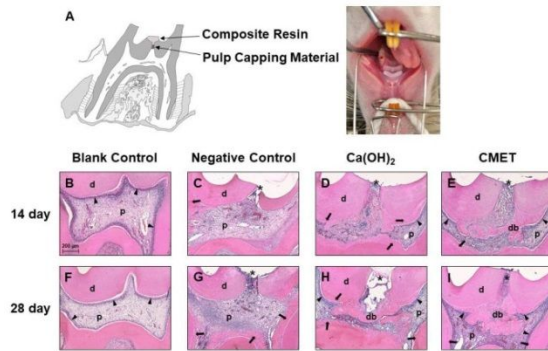


Fig.8

CMET,水酸化カルシウムによるラット直接覆髄実験

Table 1

	Continuity				Morphology				Thickness			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
14 days												
Negative Control	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6
Ca(OH) ₂	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0
CMET	6	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0
28 days												
Negative Control	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6
Ca(OH) ₂	6	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0
CMET	6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0

ラット直接覆髄 14,28 日後の CMET,水酸化カルシウムによって誘導された修復象牙質の評価

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計43件（うち査読付論文 42件 / うち国際共著 27件 / うちオープンアクセス 34件）

1. 著者名 Kuo-Sheng Hung, May-Show Chen, Wen-Chien Lan, Yung-Chieh Cho, Takashi Saito, Bai-Hung Huang, Hsin-Yu Tsai, Chia-Chien Hsieh, Keng-Liang Ou, Hung-Yang Lin	4. 巻 15
2. 論文標題 Three-Dimensional Printing of a Hybrid Bioceramic and Biopolymer Porous Scaffold for Promoting Bone Regeneration Potential	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 1971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma15051971	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 Bayarchimeg Altankhishig, Yasuhiro Matsuda, Futami Nagano-Takebe, Katsushi Okuyama, Hiroko Yamamoto, Masahiko Sakurai, Katsuaki Naito, Mikako Hayashi, Hidehiko Sano, Sharanbir K. Sidhu, Takashi Saito	4. 巻 12
2. 論文標題 Potential of Fluoride-Containing Zinc Oxide and Copper Oxide Nanocomposites on Dentin Bonding Ability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano12081291	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 Yaxin Rao, Youjing Qiu, Bayarchimeg Altankhishig, Yasuhiro Matsuda, Yung-Chieh Cho, Bai-Hung Huang, Hsin-Yu Tsai, Chi-Hsun Tsai, Keng-Liang Ou, Takashi Saito	4. 巻 2
2. 論文標題 Acceleration Effect of Biomimetic Hydrogel System on Odontoblast Differentiation in Vitro	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dentin Pulp Treatment Association Journal	6. 最初と最後の頁 11-25
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 Bayarchimeg Altanghishig, Morsheda Khatun, Masahiko Sakurai, Yasuhiro Matsuda, Takashi Saito	4. 巻 5
2. 論文標題 Antibacterial activity of zinc oxide and copper oxide nanocomposite	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Med Sci Dent Res	6. 最初と最後の頁 57-62
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 該当する

1. 著者名 Hung-Yang Lin , Yi-Jung Lu , Hsin-Hua Chou , Keng-Liang Ou , Bai-Hung Huang , Wen-Chien Lan , Takashi Saito , Yung-Chieh Cho , Yu-Hsin Ou , Tzu-Sen Yang , Pei-Wen Peng	4. 巻 14
2. 論文標題 Biomimetic Ceramic Composite: Characterization, Cell Response, and In Vivo Biocompatibility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 7374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14237374	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 Sroisiri Thaweboon, Takashi Saito, Boonyanit Thaweboon	4. 巻 904
2. 論文標題 Anti-Biofilm Formation of an Adhesive Containing Calcium Salts of Acidic Monomers against Oral Candida Related to Root Caries	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Key Engin Mater	6. 最初と最後の頁 282-286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4028/www.scientific.net/KEM.904.282	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 Qiu Y, Saito T	4. 巻 22
2. 論文標題 Novel Bioactive Adhesive Monomer CMET Promotes Odontogenic Differentiation and Dentin Regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 12728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222312728	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 Qiu Y, Saito T	4. 巻 22
2. 論文標題 Novel Bioactive Adhesive Monomer CMET Promotes Odontogenic Differentiation and Dentin Regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 12728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222312728	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 Sroisiri Thaweboon, Takashi Saito, Boonyanit Thaweboon	4. 巻 904
2. 論文標題 Anti-Biofilm Formation of an Adhesive Containing Calcium Salts of Acidic Monomers against Oral Candida Related to Root Caries	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Key Engin Mater	6. 最初と最後の頁 282-286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4028/www.scientific.net/KEM.904.282	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 Syam Syamsiah, Wu Chia-Jen, Lan Wen-Chien, Ou Keng-Liang, Huang Bai-Hung, Lin Yu-Yeong, Saito Takashi, Tsai Hsin-Yu, Chuo Yen-Chun, Yen Ming-Liang, Liu Chung-Ming, Hou Ping-Jen	4. 巻 11
2. 論文標題 The Potential of a Surface-Modified Titanium Implant with Tetrapeptide for Osseointegration Enhancement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 2616 ~ 2616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app11062616	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 Hou Ping-Jen, Lee Chang-Yu, Ou Keng-Liang, Lan Wen-Chien, Chuo Yen-Chun, Lin Hung-Yang, Chao Hsiao-Wei, Huang Bai-Hung, Saito Takashi, Tsai Hsin-Yu, Yang Tzu-Sen, Walinski Christopher J., Ruslin Muhammad	4. 巻 11
2. 論文標題 Calcium Release from Different Toothpastes after the Incorporation of Tricalcium Phosphate and Amorphous Calcium Phosphate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 1848 ~ 1848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app11041848	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 斎藤隆史, 伊藤修一, Youjing Qiu, Jia Tang, 松田康裕	4. 巻 1
2. 論文標題 象牙質の再石灰化 / 再生能を有する機能性材料の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 象牙質歯髄治療学会雑誌	6. 最初と最後の頁 10-16
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 Altankhishig Bayarchimeg, Polan Mohammad Ali Akbor, Qiu Youjing, Hasan Md Riasat, Saito Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Dentin Phosphophoryn-Derived Peptide Promotes Odontoblast Differentiation In Vitro and Dentin Regeneration In Vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 874 ~ 874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14040874	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 Sultana Shamima, Uehara Osamu, Yoshida Koki, Saito Takashi, Abiko Yoshihiro	4. 巻 109
2. 論文標題 The histone deacetylase inhibitor, entinostat (MS-275), induces the odontogenic differentiation of an odontoblast-like cell line in the absence of an osteoblast mineralization medium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 661-667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-020-00588-8	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 OKUYAMA Katsushi, MATSUDA Yasuhiro, YAMAMOTO Hiroko, SAKURAI Masahiko, NAITO Katsuaki, SHINTANI Kohei, SAITO Takashi, HAYASHI Mikako, TAMAKI Yukimichi	4. 巻 40
2. 論文標題 Distribution of elements in teeth and inhibition of demineralization by titanium fluoride: Effects of concentration and pH in a titanium fluoride solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 736-742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2020-193	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 Chen Shyuan-Yow, Cho Yung-Chieh, Yang Tzu-Sen, Ou Keng-Liang, Lan Wen-Chien, Huang Bai-Hung, Saito Takashi, Tsai Chi-Hsun, Peng Bou-Yue, Chuo Yen-Chun, Lin Hung-Yang, Chao Hsiao-Wei, Walinski Christopher J., Ruslin Muhammad	4. 巻 11
2. 論文標題 A Tailored Biomimetic Hydrogel as Potential Bioink to Print a Cell Scaffold for Tissue Engineering Applications: Printability and Cell Viability Evaluation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 829 ~ 829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app11020829	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 Onji Keiko, Kabir Md. Arafat, Zhu Bowen, Yokozeiki Kenji, Saito Takashi, Akazawa Toshiyuki, Murata Masaru	4. 巻 14
2. 論文標題 Human Fresh Fibrin Membrane with Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) Induces Bone Formation in the Subcutaneous Tissues of Nude Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 150 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14010150	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 Cho Yung-Chieh, Huang Hsiao-Ting, Lan Wen-Chien, Huang Mao-Suan, Saito Takashi, Huang Bai-Hung, Tsai Chi-Hsun, Fan Fang-Yu, Ou Keng-Liang	4. 巻 10
2. 論文標題 The Potential of a Tailored Biomimetic Hydrogel for In Vitro Cell Culture Applications: Characterization and Biocompatibility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 9035 ~ 9035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10249035	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 Hou Ping-Jen, Syam Syamsiah, Lan Wen-Chien, Ou Keng-Liang, Huang Bai-Hung, Chan Ka-Chun, Tsai Chi-Hsun, Saito Takashi, Liu Chung-Ming, Chou Hsin-Hua, Huang Yueh-Tzu, Fan Fang-Yu	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of a Surface-Functionalized Titanium Implant for Promoting Osseointegration: Surface Characteristics, Hemocompatibility, and In Vivo Evaluation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 8582 ~ 8582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10238582	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 Syam Syamsiah, Cho Yung-Chieh, Liu Chung-Ming, Huang Mao-Suan, Lan Wen-Chien, Huang Bai-Hung, Ueno Takaaki, Tsai Chi-Hsun, Saito Takashi, Chen May-Show, Ou Keng-Liang	4. 巻 10
2. 論文標題 An Innovative Bioceramic Bone Graft Substitute for Bone Defect Treatment: In Vivo Evaluation of Bone Healing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 8303 ~ 8303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10228303	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 Keiko ONJI, Toshiyuki KOIKE, Mohammad Ali Akbor POLAN, Md Riasat HASAN, Bayarchimeg ALTERHISHIG, Yaxin RAO, Youjin QIU, Yasuhiro MATSUDA, Kazuhisa BESSHO, Takashi SAITO	4. 巻 18
2. 論文標題 Accelerated Effect of MatriStem on Dentin Regeneration in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Tissue Engin	6. 最初と最後の頁 23-28
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 Hsu Heng-Jui, Wu Chia-Yu, Huang Bai-Hung, Tsai Chi-Hsun, Saito Takashi, Ou Keng-Liang, Chuo Yen-Chun, Lin Kuan-Ling, Peng Pei-Wen	4. 巻 10
2. 論文標題 Surface Characteristics and Cell Adhesion Behaviors of the Anodized Biomedical Stainless Steel	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 6275 ~ 6275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10186275	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 Nagasaki Ryota, Ishikawa Rina, Ito Shuich, Saito Takashi, Iijima Masahiro	4. 巻 84
2. 論文標題 Effects of polishing with paste containing surface pre reacted glass ionomer fillers on enamel remineralization after orthodontic bracket debonding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microscopy Research and Technique	6. 最初と最後の頁 171 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jemt.23575	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 Qiu Y. J., Tang J., Saito T.	4. 巻 53
2. 論文標題 A novel bio active adhesive monomer induces odontoblast differentiation: a comparative study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Endodontic Journal	6. 最初と最後の頁 1413 ~ 1429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iej.13365	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 Thaweboon Sroisiri, Saito Takashi, Nagano Keiji, Thaweboon Boonyanit	4. 巻 853
2. 論文標題 Evaluation of an Adhesive Containing Calcium Salt of Acidic Monomers on Inhibition of Biofilm Formation of Bacteria Related to Root Caries	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Key Engineering Materials	6. 最初と最後の頁 41 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4028/www.scientific.net/KEM.853.41	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 Matsuda Yasuhiro, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences, University of Hokkaido, Japan, Koshiro Kenichi, Fujita Mari, Saito Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Antimicrobial Effect and Environmental Impact of Controlled Release Iodine Water Disinfectant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 56 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18178/ijpmbs.9.2.56-59	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 Ou Keng-Liang, Kuo Yun-Wen, Wu Chia-Yu, Huang Bai-Hung, Pai Fang-Tzu, Chou Hsin-Hua, Saito Takashi, Ueno Takaaki, Cho Yung-Chieh, Huang Mao-Suan	4. 巻 10
2. 論文標題 The Potential of a Hair Follicle Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium for Wound Healing and Hair Follicle Regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 2646 ~ 2646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10082646	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 MS. Huang, SY. Yu, PC. Chiang, BH. Huang, T. Saito, CC. Huang, FT. Pai, CY. Wu, WC. Lan	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of Mechanobiology of Cell Response on Titanium with Multilayered Aluminum Nitride/Tantalum Thin Film	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10020645	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 WC. Lan, CH. Wang, BH. Huang, YC. Cho, T. Saito, CC. Huang, MS. Huang	4. 巻 10
2. 論文標題 Fabrication of a Promising Hierarchical Porous Surface on Titanium for Promoting Biocompatibility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 1363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10041363	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 KL. Oh, YW. Kuo, CY. Wu, BH. Huang, FT. Pai, HH. Chou, T. Saito, T. Ueno, YC. Cho, MS. Huang	4. 巻 10
2. 論文標題 The Potential of a Hair Follicle Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium for Wound Healing and Hair Follicle Regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 2646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10082646	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 NA. Nomann, S. Ito, MR. Hasan, Y. Qiu, T. Saito	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of 4-META/MMA-TBB resin containing calcium chloride dihydrate on dentin remineralization and its mechanical properties	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Tissue Engin	6. 最初と最後の頁 43-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11223/jarde.17.43	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 Y. Matsuda, K. Okuyama, H. Yamamoto, M. Fujita, S. Abe, T. Sato, N. Yamada, M. Koka, H. Sano, M. Hayashi, SK. Sidhu, T. Saito	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 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B	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 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 K. Okuyama, Y. Matsuda, H. Yamamoto, Y. Tamaki, T. Saito, M. Hayashi, Y. Yoshida, H. Sano, T. Sato, M. Koka	4. 巻 456
2. 論文標題 Fluorine distribution from fluoride-releasing luting materials into human	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T. HASSAN, Y. QIU, J. TANG, T. SAITO	4. 巻 38
2. 論文標題 15.Dentin Phosphophoryn and its Possibilities in Regenerative Dentistry: A Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dent J Health Sci Univ Hokkaido	6. 最初と最後の頁 9-15
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 Kondo Y, Ito S, Uehara O, Kurashige Y, Fujita Y, Saito T, Saitoh M	4. 巻 35
2. 論文標題 Chemical and biological properties of new sealant-use cement materials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dental Materials	6. 最初と最後の頁 673-685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dental.2019.02.014.	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 Alapati SB, Iijima M, Brantley WA, Ito S, Muguruma T, Saito T, Mizoguchi I	4. 巻 2
2. 論文標題 Micro XRD and nanoindentation investigation of bioceramics for dental pulp therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Devices & Sensors	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds3.10027	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 Okuyama K., Tamaki Y., Yamamoto H., Yagi K., Hayashi M., Matsuda Y., Saito T., Yasuda K., Suzuki K., Sano H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Fluorine binding with dentin adjacent to fluoride-containing luting materials	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of PIXE	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0129083518500018	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 Tang J, Saito T	4. 巻 2018
2. 論文標題 Elucidation on Predominant Pathways Involved in the Differentiation and Mineralization of Odontoblast-Like Cells by Selective Blockade of Mitogen-Activated Protein Kinases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 ID 2370438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/2370438	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 Tang J, Saito T	4. 巻 60
2. 論文標題 Laminin-1 acts as an adhesive for odontoblast-like cells and promotes their differentiation toward a hard tissue-forming phenotype.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Sci	6. 最初と最後の頁 253-261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.17-0286	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 Tang J, Saito T	4. 巻 44
2. 論文標題 iMatrix-511 Stimulates the Proliferation and Differentiation of MDPC-23 Cells into Odontoblastlike Phenotype.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Endod	6. 最初と最後の頁 1367-1379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joen.2018.05.018	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 Qiu Y, Tang J, Saito T	4. 巻 94
2. 論文標題 The in vitro effects of CCN2 on odontoblast-like cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 54-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2018.06.017	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 Iijima M, Ishikawa R, Kawaguchi K, Ito S, Saito T, Mizoguchi I	4. 巻 38
2. 論文標題 Effects of pastes containing ion-releasing particles on dentin remineralization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dent Mater J	6. 最初と最後の頁 271-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2018-015	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 Akashlynn Badruddoza Dithi, Takashi Nezu, Futami Nagano-Takebe, Takashi Saito, Kazuhiko Endo	4. 巻 9
2. 論文標題 Application of Solution Plasma Surface Modification Technology to the Formation of Thin Hydroxyapatite Film on Titanium Implants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Coatings	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/coatings9010003	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 斎藤隆史
2. 発表標題 次世代齲蝕治療法開発へ向けた象牙質再石灰化・再生技術の展開
3. 学会等名 日本歯科保存学会2021年度春季学術大会 (第154回) 教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Saito
2. 発表標題 Development of bioactive adhesive materials facilitating dentin remineralization/regeneration
3. 学会等名 Hokkaido Summer Institute in Hokkaido University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 康裕, Altankhishig Bayarchimeg, 泉川 昌宣, 油井 知雄, 奥山 克史, 佐野 英彦, 斎藤 隆史
2. 発表標題 フッ化物含有金属複合ナノ粒子による抗菌性の検討
3. 学会等名 日本歯科保存学会2021年度春季学術大会 (第154回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 康裕, 櫻井 雅彦, 泉川 昌宣, 油井 知雄, 奥山 克史, 佐野 英彦, 斎藤 隆史
2. 発表標題 フッ素含有知覚過敏抑制材による抗菌効果の検討
3. 学会等名 日本歯科保存学会2021年度春季学術大会 (第154回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 邱友靖、唐佳、斎藤隆史
2. 発表標題 象牙芽細胞様細胞に対する生体活性型モノマーCMETのin vitro効果の解明：比較研究
3. 学会等名 日本歯科保存学会2020年度春季学術大会 (第152回)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井雅彦、奥山克史、山本洋子、松田康裕、林美加子、齋藤隆史
2. 発表標題 フッ素含有知覚過敏抑制材を塗布した歯質中のフッ素分布測定
3. 学会等名 日本歯科保存学会2020年度春季学術大会（第152回）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥山克史、松田康裕、山本洋子、櫻井雅彦、内藤克昭、新谷耕平、齋藤隆史、林美加子
2. 発表標題 フッ化チタン処理における各種イオンの歯質への分布と脱灰抑制効果
3. 学会等名 日本歯科保存学会2020年度春季学術大会（第152回）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Youjing Qiu, Takashi Saito
2. 発表標題 Novel bio-active adhesive monomer CMET stimulates human dental pulp stem cells differentiation toward odontoblast phenotype: a comparative study
3. 学会等名 The 22nd JSCD/KACD Joint-Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田康裕、櫻井雅彦、奥山克史、山本洋子、佐野英彦、林美加子、齋藤隆史
2. 発表標題 フッ素含有知覚過敏抑制材を塗布した歯質中のフッ素分布測定
3. 学会等名 日本歯科保存学会2020年度秋季学術大会（第153回）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井雅彦、松田康裕、泉川昌宣、佐野英彦、齋藤隆史
2. 発表標題 ガラスアイオノマーセメントによるマトリックスメタロプロテアーゼ抑制
3. 学会等名 日本歯科保存学会2020年度秋季学術大会（第153回）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 邱友靖、齋藤隆史
2. 発表標題 直接覆髄剤として使用される生体活性型接着性モノマーのin vitro及び、in vivo効果
3. 学会等名 第18回日本再生歯科医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Bayarchimeg Altankhishig, Yasuhiro Matsuda, Youjing Qiu, Takashi Saito
2. 発表標題 ZnO/CuOナノコンポジットによるマトリックスメタロプロテアーゼ抑制
3. 学会等名 第18回日本再生歯科医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Riasat Hasan, Takashi Saito
2. 発表標題 Effect of enamel matrix derivative on periodontal tissue regeneration
3. 学会等名 5th International Conference on Biophysical Technology in Dentistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 泉川昌宣, 猪熊孝憲, 斎藤隆史
2. 発表標題 Er:YAGレーザーによる象牙質切削時の照射角度と切削効率に関する基礎的研究
3. 学会等名 第31回日本レーザー歯学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪熊孝憲, 泉川昌宣, 松田康裕, 櫻井雅彦, 伊藤修一, 斎藤隆史
2. 発表標題 レーザーチップの清掃方法に関する検討
3. 学会等名 第150回日本歯科保存学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Matsuda, Kenichi Koshiro, Mari Fujita and Takashi Saito
2. 発表標題 Antimicrobial effect and environmental impact of controlled release iodine water disinfectant
3. 学会等名 7th International Conference on Sustainable Environment and Agriculture (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 邱 友靖, 松田 康裕, 斎藤 隆史
2. 発表標題 生体活性型接着性モノマーCMETは象牙芽細胞分化を誘導する
3. 学会等名 第151回日本歯科保存学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bayarchimeg Altenkhishig, 建部二三, 松田康裕, 奥山克史, 山本洋子, Mosammat Morsheda Khatun, 泉川真宣, 齋藤隆史
2. 発表標題 フッ化物含有金属複合ナノ粒子が象牙質接着性能に及ぼす影響
3. 学会等名 第150回日本歯科保存学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mosammat Morsheda Khatun, , 松田康裕, 奥山克史, 山本洋子, Bayarchimeg Altenkhishig, 泉川真宣, 齋藤隆史
2. 発表標題 口腔衛生状態を評価する新規スクリーニングシステムの開発
3. 学会等名 第150回日本歯科保存学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bayarchimeg Altankhishig, Yasuhiro Matsuda, Katsushi Okuyama, Hiroko Yamamoto, Khatun Mosammat Morsheda, Masanobu Izumikawa, Takashi Saito
2. 発表標題 Micro-tensile Bond Strength Test of self-etching bond with fluoride-containing Zinc and Copper nanocomposite
3. 学会等名 2019 International Symposium of Taiwan Society of Blood Biomaterials (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Saito
2. 発表標題 Novel Strategy for Caries Treatment -Towards Establishment of Dentin Remineralization/ Regeneration Therapy-
3. 学会等名 2019 International Symposium of Taiwan Society of Blood Biomaterials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Saito
2. 発表標題 Novel Strategy for Caries Treatment-Development of Dentin Remineralization/ Regeneration Therapy-
3. 学会等名 UiTM Special Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Saito
2. 発表標題 New Concept of Dentin Re-mineralization in Adhesive Dentistry
3. 学会等名 13th International Dental Collaboration of the Mekong River Region (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Saito
2. 発表標題 Novel Strategy for Caries Treatment-Development of Dentin Remineralization/ Regeneration Therapy-
3. 学会等名 Chulalongkorn University Special Lecture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 象牙芽細胞増殖・分化促進剤	発明者 斎藤隆史, 邱友靖ら	権利者 サンメディカル
産業財産権の種類、番号 特許、WO2021/079988A1	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 PHARMACEUTICAL COMPOSITION INCLUDING LAMININ FRAGMENTS TO TREAT OR PREVENT THE DISEASE, DISORDER OR SYMPTOM OF TOOTH DENTIN AND/OR DENTAL PULP	発明者 Jia Tang, Takashi Saito	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US16825116	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	村田 勝 (MURATA Masaru) (00260662)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	
研究分担者	伊藤 修一 (ITO Shuichi) (50382495)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	
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	別所 和久 (BESSHO Kazuhisa) (90229138)	京都大学・医学研究科・教授 (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			
中国	Tongji University			
タイ	Mahidol University			
バングラデシュ	Dhaka Dental College			
その他の国・地域 台湾	Taipei Medical University			
バングラデシュ	City Dental College			