

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293404

研究課題名(和文) iPS細胞の技術を応用したマルファン症候群に対する新規保存治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutics for the treatment of marfan syndrome using iPS technology

研究代表者

齋藤 正寛 (Saito, Masahiro)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：40215562

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：マルファン症候群(MF)は、微細線維と呼ばれる弾性機能を司る細胞外マトリックス成分の機能不全を原因に致死性の解離性大動脈瘤を発症する致死性の結合組織疾患である。これまでMFの治療に関して、薬物療法と外科手術で正常の人なみに寿命を延長することが可能になったが、完全に抑制する事は出来ないため、再外科治療を余儀なくされる事が多い。

研究代表者はマルファン症候群の病態にADAMTSL6beta-ADAMTS4の複合体によるversicanの破壊促進機構が関わり事を明らかにした。この結果より、マルファン症候群の治療薬としてADAMTS4の阻害薬が候補になることが示された。

研究成果の概要(英文)：Marfan syndrome (MFS) that is a severe, systemic disorder of connective tissue with predominant involvement of the ocular, cardiovascular and musculoskeletal system. Cardiovascular manifestations in the form of dissecting thoracic aortic aneurysms, mitral valve prolapse and myocardial dysfunction are the major cause of morbidity and mortality in MFS. The molecular pathogenesis of MFS proceeded principally through the activation of TGF-beta signaling and metalloproteinase expression have shown to cause as a common mechanisms that leads to aortic degeneration. Here we showed the novel mechanisms of ADAMTSL6beta on the accelerating ADAMTS4 activity to progress aortic aneurysm and dissection in MFS through versican degradation. Thus, our results suggest that recruitment of ADAMTS4 to fibrillin-1 microfibril by ADAMTSL6beta promotes versican degradation and that this axis may provide a new insight for pathogenesis of aortic aneurysm and dissection in MFS.

研究分野：疾患生物学

キーワード：マルファン症候群 結合組織疾患 細胞外マトリックス

1. 研究開始当初の背景

MF は、微細線維の主成分であるフィブリリン-1 遺伝子のミスセンス変異により、微細線維の崩壊により、様々な結合組織疾患を発症する遺伝性結合組織疾患である (Judge, D. P., et al, *Lancet*, 2005., Ramirez F. et al. *J Cell Physiol*, 2007) (図 1 左)。MF の主な死因は解離性大動脈瘤であり、これまで薬物療法による予防処置により大動脈瘤の進行を遅らせられることが報告された (Habashi J. P., et al, *Science*, 2006)。しかしこの治療技術で大動脈瘤による組織崩壊を完全に抑制する事は出来ず、殆どのケースで人工血管置換手術による外科処置が必要になる。また、歯科領域においても重篤な歯周炎を発症することから、遺伝性歯周炎の原因になることも報告されている本研究グループでは、MFS モデルマウスの歯根膜では構造異常を伴う創傷治癒不全を起こすことから、微細線維が遺伝性歯周炎のリスク因子であることを明らかにした。このことから、微細線維の機能低下が、歯周病のみならず口腔内の炎症性の難治疾患の原因になる可能性を示唆した。

2. 研究の目的

微細線維は、fibrillin-1 (FBN-1) を主成分に形成される線維状細胞外マトリックスで、様々な分子間ネットワークを形成することで、歯、皮膚、骨格および血管などの結合組織における弾性機能と機械的強度の維持に関わる。FBN-1 の遺伝子変異を原因とする Marfan 症候群 (MFS) は、FBN-1 の遺伝子変異を原因に微細線維崩壊症を引き起こし、体全体の結合組織が脆弱化し、歯周炎や解離性大動脈瘤を含む様々な結合組織疾患を引き起こす。このことから、微細線維は結合組織で強度維持に働いている普遍的な機能分子であり、その崩壊機構は全身の結合組織疾患と歯周炎などの歯科領域での疾患を繋げる共通の標的と考えられる。そこで本研究では、MFS において ADAMTSL6 が誘導する解離性大動脈瘤発症の分子メカニズムを解析した。

3. 研究の方法

- (1) ADAMTSL6 の MFS における解離性大動脈瘤への関与
ADAMTSL6 transgenic mice (*Ts16* -TG) と MFS モデルマウスである *fbn-1*^{C1039G/+} を交配し *Ts16* -TG/*fbn-1*^{C1039G/+} を作出し、解離性大動脈瘤発症に及ぼす影響を組織学的に解析した。
- (2) ADAMTSL6、ADAMTS4、FBN-1 の複合体形成機構の解析: ADAMTSL6、ADAMTS4 および FBN-1 の変異体組換えタンパク質を作製し、各々に対する結合活性を免疫沈降法にて解析した。
- (3) ADAMTSL6 による ADAMTS4 活性化機構の解析: マウス血管平滑筋細胞 (mVMSC) に ADAMTSL6 を過剰発現させ、ADAMTS4 組換えタンパク質を添加し、mVMSC の産生する Versican の分解活性に及ぼす影響を解析した。
- (4) Human FBN-1 と ADAMTSL6 のモノクローナル抗体作製: ADAMTSL6、FBN-1 の組換えタンパク質を作製し、モノクローナル抗体を作製した。
- (5) MFS の大動脈解離部における ADAMTSL6 -ADAMTS4 複合体の発現解析: MFS と診断され、解離性大動脈瘤の手術で摘出された大動脈病変の組織解析に関して、3 で作製したモノクローナ

ル抗体に加え、抗 ADAMTS4 および抗 Versican 分解産物抗体を用いて免疫組織化学解析を実施した。

4. 研究成果

Ts16 -TG/*fbn-1*^{C1039G/+} マウスに関して、*fbn-1*^{C1039G/+} と比較して Fbn-1 陽性のオキシタラン線維形成は促進されるものの、解離性大動脈瘤を引き起こす大動脈弓部の血管平滑筋層において、生後 3 ヶ月から 8 ヶ月にかけて弾性板の菲薄化と崩壊の促進が HE および EVG 染色で観察された。また心エコー解析から *fbn-1*^{C1039G/+} と比較して *Ts16* -TG/*fbn-1*^{C1039G/+} は解離性大動脈瘤で見られる大動脈弓部は拡張していた。組織破壊状況を調べると、*Ts16* -TG/*fbn-1*^{C1039G/+} の大動脈弓部では ADAMTS4 の発現上昇に伴い VG1F の蓄積が亢進していた。また、TSL6 -TG マウスにおいて、強発現した ADAMTSL6 陽性のオキシタラン線維上で ADAMTS4 と局在が一致し、VG1F の蓄積も亢進していた。そこで次に、ADAMTSL6 と ADAMTS4 の組換えタンパク質をマウス血管平滑筋細胞に添加すると、ADAMTSL6 により誘導されたオキシタラン線維上に ADAMTS4 が取り込まれることと、さらに Pull-down assay の結果、ADAMTSL6 と ADAMTS4 は直接結合することが明らかになった。

次にメカニズムを免疫沈降で解析したところ、ADAMTS4 は ADAMTSL6 の thrombospondin type I repeat を介して直接的に結合を介して、FBN-1 微細線維上に選択的に取り込まれること、ADAMTSL6 -ADAMTS4 の直接結合を介して FBN-1 と結合している Versican の分解を促進することが判明した。また、MFS 患者の解離性大動脈瘤の病理学的所見では、中膜で変性所見を認め、さらに大動脈中膜の弾性線維の崩壊の進行と ADAMTSL6、ADAMTS4 の発現上昇 Versican の分解の促進が関連する所見が観察された。このような ADAMTSL6 -ADAMTS4 を介した Versican の分解が大動脈壁の機械的外力を低下させ、MFS の解離性大動脈瘤で見られる非炎症性の組織破壊を促進することが示唆された。

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 20 件)

1. Orimoto A, Kurokawa M, Handa K, Ishikawa M, Nishida E, Aino M, Mitani A, Ogawa M, Tsuji T, Saito M, F-spondin negatively regulates dental follicle differentiation through the inhibition of TGF-β activity. *Arch Oral Biol*. 2017 Mar 1;79:7-13. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.02.019. (査読有)
2. Yamada, S., Ozaki, N., Tsushima, K., Yamaba, S., Fujihara, C., Awata, T., Sakashita, H., Kajikawa, T., Kitagaki, J., Yamashita, M., Yanagita, M. and Murakami, S.: Transcriptome reveals Cathepsin K in periodontal ligament differentiation. *J Dent Res*, 95:1026-1033, 2016. (査読有)
3. Umeyama K, Watanabe K, Watanabe M, Horiuchi K, Nakano K, Kitashiro M,

- Matsunari H, Kimura T, Arima Y, Sampetean O, Nagaya M, Saito M, Saya H, Kosaki K, Nagashima H & Matsumoto M, Generation of heterozygous fibrillin-1 mutant cloned pigs from genome-edited foetal fibroblasts. *Sci Rep*. 2016 April 14;6:24413. DOI: 10.1038/srep24413(査読有)
4. Kubota, M., Yanagita, M., Mori, K., Hasegawa, S., Yamashita, M., Yamada, S., Kitamura, M. and Murakami, S.: The effects of cigarette smoke condensate and nicotine on periodontal tissue in a periodontitis model mouse. *PLoS One* 11:e0155594, 2016(査読有) doi:10.1371/journal.pone.0155594
 5. Kashiwagi, Y., Takedachi, M., Mori, K., Kubota, M., Yamada, S., Kitamura, M. and Murakami, S.: High glucose-induced oxidative stress increases IL-8 production in human gingival epithelial cells. *Oral Dis* 22:578-84, 2016.(査読有)
 6. Liu J., Saito K., Maruya Y., Nakamura T., Yamada A., Fukumoto E., Ishikawa M., Iwamoto T., Miyazaki K., Yoshizaki K., Ge L., Fukumoto S., Mutant GDF5 enhances ameloblast differentiation via accelerated BMP2-induced Smad1/5/8 phosphorylation. *Scientific Reports*. vol.6 Mar 31, 2016 23670 Doi:10.1038/srep23670. (査読有)
 7. Yamaba, S., Yamada, S., Murakami, S., S.: PLAP-1/aspirin regulates TLR2- and TLR4-induced inflammatory responses. *J Dent Res* 94: 1706-1714, 2015. (査読有)
 8. Awata, T., Yamada, S., Murakami, S.: PLAP-1/aspirin positively regulates FGF-2 activity. *J Dent Res* 94:1417-1424, 2015. (査読有)
 9. Mori, K., Yanagita, M., Hasegawa, S., Kubota, M., Yamashita, M., Yamada, S., Kitamura, M. and Murakami, S.: Necrosis-induced TLR3 activation promotes TLR2 expression in gingival cells. *J Dent Res* 94:1149-1157, 2015. (査読有)
 10. Kawahara, T., Yamashita*, M., Ikegami, K., Nakamura, T., Yanagita, M., Yamada, S., Kitamura, M. and Murakami, S.: TGF-beta negatively regulates the BMP2-dependent early commitment of periodontal ligament cells into hard tissue forming cells. *PLoS One* 10:e0125590, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0125590. (査読有)
 11. Saito K, Fukumoto E, Yamada A, Yuasa K, Yoshizaki K, Iwamoto T, Saito M, Nakamura T, Fukumoto S. Interaction between Fibronectin and α 1 Integrin Is Essential for Tooth Development. *PLoS One*. 2015 Apr 1;10(4):e0121667. doi: 10.1371/journal.pone.0121667(査読有)
 12. Aino M, Nishida E, Fuiieda Y, Orimoto A, Mitani A, Noouchi T, Makino H, Murakami S, Umezawa A, Yoneda T, Saito M. Isolation and characterization of the human immature osteoblast culture system from the alveolar bones of aged donors for bone regeneration therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2014 Dec;14(12):1731-44. doi: 10.1517/14712598.2014.960387. Epub 2014 Sep 22(査読有)
 13. Oshima M, Inoue K, Nakaiima K, Tachikawa T, Yamazaki H, Isobe T, Sugawara A, Ogawa M, Tanaka C, Saito M, Kasugai S, Takano-Yamamoto T, Inoue T, Tezuka K, Kuboki T, Yamaguchi A, Tsuji T. Functional tooth restoration by next-generation bio-hybrid implant as a bio-hybrid artificial organ replacement therapy. *Sci Rep*. 2014 Aug 13;4:6044. doi: 10.1038/srep06044. (査読有)
 14. Yamada, S., Tauchi, T., Awata, T., Maeda, K., Kajikawa, T., Yanagita, M. and Murakami, S.: Characterization of a novel periodontal ligament-specific periostin isoform. *J Dent Res* 93:89-95, 2014. (査読有)
 15. Kajikawa, T., Yamada, S., Tauchi, T., Awata, T., Yamaba, S., Fujihara, C. and Murakami, S.: Inhibitory effects of PLAP-1/aspirin on periodontal ligament cells. *J Dent Res* 93:400-405, 2014. (査読有)
 16. Hou, J., Yamada, S., Kajikawa, T., Ozaki, N., Awata, T., Yamaba, S., Fujihara, C. and Murakami, S.: Iron plays a key role in the cytodifferentiation of human periodontal ligament cells. *J Periodont Res* 49:260-267, 2014. (査読有)
 17. Nakamura, T., Yoshitomi, Y., Sakai, K., Patel, V., Fukumoto, S., Yamada, Y. Epiprofin orchestrates epidermal keratinocyte proliferation and differentiation., 2014, *Journal of Cell Science*, Vol127, No24, doi10.1242/jcs.156778(査読有)
 18. Sugawara, Y., Saito, K., Futaki, M., Naruse, M., Ono, M., Hino, R., Chiba, Y., Arakaki, M., Yamada, A., Fukumoto, S., Evaluation of the optimal exposure settings for occlusal photography with digital cameras., 2014, *Pediatric Dental Journal*, Vol124, No2, 10.1016/j.pdj.2014.04.002 (査読有)
 19. Fukumoto, S., Nakamura, T., Yamada, A., Arakaki, M., Saito, K., Xu, J., Fukumoto, E., Yamada, Y., New insights into the functions of enamel matrices in calcified tissues., 2014, *Japanese Dental Science Review.*, Vol50, No2, doi10.1016/j.jdsr.2014.01.001(査読有)

20. Hino, R., Futagi, M., Yamada, A., Arakaki, M., Saito, K., Sugawara, Y., Ono, M., Fukumoto, E., Nakamura, T., Fukumoto, S., Establishment of ex vivo mucocele model using salivary gland organ culture., 2014, Pediatric Dental Journal, Vol24, No2, doi10.1016/j.pdj.2014.03.003(査読有)

〔学会発表〕(計 36 件)

1. 齋藤正寛 歯周組織再生医療の開発と課題 第16回日本再生医療学会総会 2017年3月7日仙台
2. 半田慶介、齋藤正寛、多次元歯槽骨再生療法の実用化を目指したマイクロミニブタ細胞移植モデルの確立、第16回日本再生医療学会総会 2017年3月9日仙台
3. Orimoto A, Murasawa Y, Isogai Z, Chijiwa M, Mochizuki S, Imanaka-Yoshida K, Okada Y and Saito M, ADAMTSL6 exacerbates tissue destruction of aortic aneurysm and dissection in Marfan syndrome mouse model through promotion of ADAMTS4 activity. ASMB2016, St. Petersburg, 2016.11.15
4. 富山潔、石澤将人、長谷川晴彦、渡辺清子、河田亮、二瓶智太郎、齋藤正寛、高橋理、浜田信城、Exterkate RAM, 向井義晴、カキタンニン処理をおこなったポリマイクロバイアルバイオフィルム細菌叢の網羅的解析、第145回保存学会日本歯科保存学会秋季学術大会、2016年10月27日松本
5. 石河 真幸、小林 洋子、折本 愛、半田 慶介、齋藤 正寛、Pannexin 3はWnt/-cateninおよびp21 signalingを制御することで骨前駆細胞の増殖を抑制する。第145回保存学会日本歯科保存学会秋季学術大会、2016年10月28日松本
6. 倉本将司、川島伸之、Alamuddin Yassin Bakihit、橋本健太郎、野田園子、奈良圭介、齋藤正寛、興地隆史、Lipopolysaccharide存在下におけるマウス歯乳頭細胞のmineral trioxide aggregateに対する反応性、第145回保存学会日本歯科保存学会秋季学術大会、2016年10月28日松本
7. 津島 賢一朗、山田 聡、栗田 敏仁、山羽 聡子、阪下 裕美、木下 昌毅、竹立 匡秀、北垣 次郎太、山下 元三、柳田 学、野崎 剛徳、北村 正博、齋藤 正寛、村上 伸也、Loeys-Dietz症候群モデルマウスを用いた歯周病の分子病態解析、第59回秋季日本歯周病学会学術大会、2016年10月7日 新潟
8. 半田慶介、丸山顕太郎、根本英二、齋藤正寛、未分化骨芽細胞細胞移植による歯槽骨再生療法について(第一報)ブタ歯槽骨由来未分化骨芽細胞の特性 第59回秋季日本歯周病学会学術大会、2016年10月7日 新潟
9. 肖 滨璐、金谷 聡介、向阪 幸彦、須藤 瑞樹、齋藤 正寛、根本 英二、高濃度細胞外カルシウム刺激に対する間葉系未分化細胞の反応性の解析 ~

- fibroblast growth factor 2 および bone morphogenetic protein 2 の発現誘導 ~、第59回秋季日本歯周病学会学術大会、2016年10月7日 新潟
10. V. Venkata Suresh, K Handa, M Saito. Immature osteoblast derived from micro-mini pig for periodontal tissue regeneration. IADR, 2016.6.23 Seoul
 11. K. Tomiyama, A. Kawata, K. Higashi, K. Watanabe, H. Kumada, H. Hasegawa, M. Saito, O. Takahashi, N. Hamada, Y. Mukai Effects of tannin extracted from persimmon on recovery of biofilms. IADR, 2016.6.22 Seoul
 12. A. Orimoto, M. Futagi, M. Ishikawa, K. Handa, M. Saito ADAMTSL6 accelerated ADAMTS4 activity to enhance DAA in MFS. IADR, 2016.6.22 Seoul
 13. 半田慶介、二木正晴、丸山顕太郎、折本愛、石河真幸、根本英二、齋藤正寛、未分化骨芽細胞移植を用いた歯周組織再生療法に関する研究、第144回保存学会日本歯科保存学会春季学術大会、2016年6月10日宇都宮
 14. 富山潔、長谷川晴彦、石澤将人、椎谷亮、渡辺清子、河田亮、二瓶智太郎、齋藤正寛、高橋理、浜田信城、Exterkate RAM, 向井義晴、カキタンニンがポリマイクロバイアルバイオフィルムの群集構造に与える構造、第144回保存学会日本歯科保存学会春季学術大会、2016年6月10日宇都宮
 15. 半田慶介、VENKATAIAH Venkata Suresh、二木正晴、大倉華雪、松山晃文、村上伸也、齋藤正寛、マイクロミニブタを用いた間葉系細胞移植による歯周組織再生療法の開発について、第15回日本再生医療学会総会、2016年3月17-19日、大阪
 16. M.Futagi, A.Orimoto, M.Ishikawa, K. Handa, M. Saito, ADAMTSL6 exacerbates tissue destruction of aortic aneurysm and dissection in marfan syndrome mice model through the progression of ADAMTS4 activity. ASCB, SanDiego. 2015.12.15
 17. Saito M, Current strategy for periodontal regenerative therapy. Chulalongkorn-Tohoku joint symposium in dental science 2015, Bangkok, 2015,12.9
 18. K. Handa, V. Suresh, M. Ishikawa, and M. Saito, Eight French Reserch Current strategies for bone regeneration therapy in the treatment of periodontal disease. Organization-Tohoku University Joint Workshop on Frontier Materials, Sendai, 2015.12.2
 19. 折本 愛、二木 正晴、石河 真幸、半田 慶介、齋藤 正寛、ADAMTSL6 を介したマルファン症候群モデルにおける組織破壊機構の解析、第143回日本歯科保存学会秋季学術大会、2015年11月13日、東京
 20. 齋藤正寛、細胞外マトリックス再生を導く新規創薬の開発 ~歯からはじまり

- 大動脈へ～、第13回日本再生歯科医学会
 学術大会・総会、新潟、2015.8.29
21. 齋藤正寛、東北連携を基盤とした歯科再生医療の開発、臨床歯周病学会第33回
 年次大会、仙台、2015.7.19
 22. 半田慶介、折本愛、小林洋子、齋藤正寛、
 マルフアン症候群モデルマウスにおけ
 る歯周炎の組織破壊機構に関する研究、
 第142回日本歯科保存学会春季学術大会、
 2015年6月25日、北九州。
 23. K. Masafumi, M. Deepak, M. Prashant, S.
 Venkata, R. Maratham C., M. SAITO, K.
 SASAKI, Randomized, controlled
 clinical trial on dentin
 desensitization with a calcium
 phosphate containing paste. 第142回
 日本歯科保存学会春季学術大会、2015
 年6月25日、北九州。
 24. 齋藤正寛、細胞外マトリックス補充療法
 による新規再生医療技術の開発、抗加齢
 学会第15回総会、2015.5.29
 25. 折本愛、半田慶介、村澤祐介、磯貝善
 蔵、齋藤正寛、ADAMTSL6bが誘導する微細
 線維形成によるマルファン症候群モデ
 ルマウスの大動脈瘤悪化機構の解析、
 第47回日本結合組織学会、2015年5月
 16日、横浜。
 26. Y. IWAMATSU-KOBAYASHI, A. ORIMOTO, K.
 HANDA and M. SAITO. Effect of S-PRG
 Filler Eluate on the Tissue
 Destruction of the Ligature-induced
 Periodontitis Model IADR Boston, USA,
 2015.3.12
 27. 藤枝宜泰、安部翔大、折本愛、半田慶介、
 齋藤正寛、微細線維の形成異常による大
 動脈瘤の炎症悪化機構の解析 第37回日
 本分子生物学会、横浜、2014.11.26
 28. Saito, M. Attempt to develop
 realization of periodontal
 regenerative therapy. 2014 3rd
 International Symposium on Dental
 Implantology and Biomaterials of West
 Coast Strait, Fujian, China,
 2014.11.23
 29. 齋藤正寛 結合組織再生を目指した新
 規創薬の開発 ～歯からはじまり大動
 脈へ～日本歯科保存学会秋期学術大会
 (第141回)山形、2014.10.31
 30. 小林洋子、安倍翔大、折本愛、島
 内英俊、齋藤正寛 S-PRG フィラー抽
 出液によるマウス歯周炎モデル予防効
 果の解析、第141回日本歯科保存学会秋
 季学術大会、山形、2014.10.30
 31. Saito, M. Present state and
 progression of periodontal
 regeneration therapy 7th WCPPM, Taipei,
 Taiwan, 2014.10.2
 32. Saito, M. Abnormal microfibril
 induced by ADAMTSL6b exacerbates
 inflammatory response of aortic
 aneurysm. 9th International Symposium
 on Marfan Syndrome and Related
 Disorders, Paris, France, 2014.9.26
 33. 齋藤正寛 歯周組織再生医療の最前線平
 成26年度日本歯科理工学会 北海道・東
 北地方会夏期セミナー 2014 8.2
 34. M. Saito, M. Aino, E. Nishida, A.
 Mitani, T. Noguchi, T. Yoneda,
 Establishment of a human immature

- osteoblast culture system obtained
 from middle-aged donors. IADR Cape
 Town, South Africa, 2014.6.26
35. 藤枝宜泰、安倍翔大、折本愛、原真
 理、吉田利通、今中恭子、齋藤正寛、マ
 ウス大動脈壁発生過程における細胞外
 マトリックスネットワークの発現パタ
 ーニング第46回日本結合組織学会第61
 回マトリックス研究会合同学術集会、
 東京、2014.6.8
 36. Saito, M. Extracellular matrix
 administration therapy as a potential
 therapy for microfibril disorder. 第
 46回日本結合組織学会第61回マトリ
 クス研究会合同学術集会、東京、
 2014.6.7

〔図書〕(計 1 件)

1. 半田慶介、齋藤正寛、歯周組織再生療法
 の実用化に向けた技術開発と課題、新材
 料・新素材シリーズ歯科再生・修復医療
 と材料、シーエムシー出版、東京、2015、
 72-81.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：歯槽骨由来の未分化骨芽細胞と歯槽骨
 由来の未分化骨芽細胞用担体との複合物及
 びその利用
 発明者：齋藤正寛、半田慶介、北川全、稲垣
 雅彦
 権利者：国立大学法人東北大学 国立研究開発
 法人産業技術総合研究所
 種類：特願番号：2016-0083522
 出願年月日：2016.1.19
 国内外の別：国内

取得状況(計 1 件)

無し

〔その他〕

無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 正寛 (Saito Masahiro)
 東北大学・歯学研究科・教授
 研究者番号：40215562

(2) 研究分担者

福本 敏 (Fukumoto Satoshi)
 東北大学・歯学研究科・教授
 研究者番号：30264253

江草 宏 (Egusa Hiroshi)
 東北大学・歯学研究科・教授
 研究者番号：30264253

山田 聡 (Yamada Satoru)
 大阪大学・歯学研究科・講師
 研究者番号：30264253

(3) 連携研究者

無し

(4) 研究協力者

無し