

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462984

研究課題名(和文) 骨再生を賦活化する炭酸含有アパタイト骨補填材の創製と細胞応答メカニズムの解析

研究課題名(英文) Cellular response to the novel carbonate apatite bone substitute activating bone regeneration

研究代表者

川木 晴美 (Kawaki, Harumi)

朝日大学・歯学部・准教授

研究者番号：70513670

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)：移植後に、骨再生を賦活化するための周囲組織細胞の足場として機能する骨補填材を開発するために、3種の焼成条件の炭酸含有アパタイト骨補填材を作製し、CA上での細胞の動態解析、動物モデルへの移植実験を行った。その結果、700℃で焼成したCAが細胞接着や細胞増殖を促進し、骨芽細胞分化誘導能を示し、破骨細胞分化にも適した足場であると同時に、破骨細胞による吸収を受け得る材料であることが示唆され、骨再生を賦活化する材料として有望であることが示された。

研究成果の概要(英文)：In order to develop a novel bone substitute material that functions as a adequate scaffold of recipient's cells and activates bone regeneration after transplantation, carbonate-containing apatite (CA) bone substitute material of three kinds of sintering conditions was prepared. To estimate the effects of CA on the cellular activities, several experiments in culture and transplantation experiments on animal models were carried out. As a result, sintered CA at 700 °C, promoted cell adhesion, cell proliferation, osteoblastic and osteoclastic differentiation. The CA also showed solubility by osteoclasts. These results suggested that our CA was a material with good potential for activating bone regeneration.

研究分野：口腔生化学 細胞生物学 生体材料学

キーワード：炭酸含有アパタイト バイオセラミックス 骨補填材 生体親和性 骨再生 MAPK インテグリン 破骨細胞

1. 研究開始当初の背景

咬合機能の維持は歯科において最も重要な課題の1つであり、歯の喪失に対する咬合回復治療としてインプラントを用いた治療の需要が増加している。しかし、支持骨量の不足から自家骨移植が適用されるケースではドナーサイトの手術が必要であり患者への侵襲と負担は決して小さいものではない。そこで、代替材料として様々な人工骨補填材が世界各国で研究され、水酸化アパタイト (HA)、 β -リン酸三カルシウム (β -TCP) などの人工セラミックスや異種骨などが汎用されている。しかし、周囲骨との結合不良や生体内に残存するなどの問題が指摘されており、骨と同様にリモデリングサイクルに組み込まれ、骨に置換する骨補填材の開発が急務である。このような背景から、我々は骨と同等の炭酸イオンを含む炭酸含有アパタイト (CA) を開発し (Doi et al. JDR 1993, Bioceramics, 1998 他)、CA が骨伝導能を有し、破骨細胞に吸収されうる生体吸収性材料であることを示してきた (Doi et al. Biomed Mater Res, 1998. Kanayama, Doi et al. J Biomater Appl, 2011 他)。しかし、このような CA の特性がどのようなメカニズムにより説明できるのか、詳細な解析は行われていなかった。また、我々はこれまでの研究で、CA は HA に比べ焼結温度を 400 ~ 500 度低下させることができ、その結果結晶サイズが 1/10 程度となること、合成時の炭酸含有量および予備加圧の有無、焼成温度によって残存炭酸量が変化すること、マイクロ気孔を有する多孔質体であることを報告してきた (図 5. Doi et al, Cells and Mater. 1997 他)。

2. 研究の目的

申請者らが独自に開発した炭酸含有アパタイト (CA) は、これまでの研究で骨髄由来間質細胞の増殖と骨芽細胞への分化を促進し、破骨細胞の分化をも促進することが示唆されている。この多様性に富む CA の特性には、炭酸含有量もしくは結晶性に依存した CA の性状が細胞接着に関与し、その結果として賦活化されたインテグリン依存性シグナル伝達が寄与するものとの仮説を立てた。そこで本研究では CA を骨補填材として移植した後に、細胞の足場としてどのような機能を発揮するかに焦点を当て、シグナル伝達機構を検討することで、CA と接着した細胞の応答メカニズムを明らかにして、CA 骨補填材の作製条件の最適化を行い、骨再生を賦活化する新たな CA 骨補填材の創製と実用化を目指す。

3. 研究の方法

焼結後の CA の性状と、細胞接着および増殖・分化促進作用について、骨再生に関わる細胞の接着に依存した応答メカニズムを明

らかにするために CA の理工学的解析と CA 存在下で細胞培養実験、動物モデルへの CA 移植実験を以下に行った。

(1) 焼結後の CA の物性解析

予備加圧の有無、焼成温度、焼成時間の異なる CA の残存炭酸含有量を測定した。さらに、X 線回折による結晶性の解析、全反射レーザー顕微鏡および走査型電子顕微鏡、マイクロ CT 装置を用いて表面性状、マイクロ気孔率について詳細に解析した。また、CA の焼成温度を 400 から 700 まで変化させ、圧縮強さを測定した。

(2) CA 上での培養細胞応答性

骨組織形成にかかわる細胞としてヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hBMSC)、ヒト脂肪組織由来幹細胞 (hASC)、ヒト歯髄由来幹細胞 (hDPSC)、ラット骨髄由来間葉系幹細胞 (rBMSC)、骨芽細胞 (rOB)、ラット骨髄由来細胞の混合培養系を用い、播種後 3 時間での細胞の形態観察による細胞接着の検討、播種後 24 時間から 48 時間での細胞増殖の検討を行った。培養には焼成温度の異なる CA あるいは比較対象とする HA、 β -TCP をコートした培養容器と無処理の対照培養容器を用いた。また、上記の培養を行った後に RNA 試料を抽出し、骨芽細胞マーカーおよびインテグリンの発現変化をリアルタイム PCR 法で検討し、タンパク試料を調整してウエスタンブロット解析を行い MAP キナーゼのリン酸化とインテグリンの分子種を解析した。そしてインテグリン依存性接着を阻害するため RGD ペプチドや中和抗体を用いて細胞接着への影響を検討するとともに、蛍光染色による細胞の形態観察、蛍光免疫染色による Vinculin の局在、焦点接着斑キナーゼ (FAK) のリン酸化と局在について検討した。

(3) 最適化後の CA の骨再生能の検証

(動物モデルへの移植実験)

上記の結果、細胞活性を高め骨再生を賦活化すると予想される焼成条件の CA と、比較対象とする HA、 β -TCP を動物に移植した群および対照群を作製し、経時的にパラフィン包埋切片を作製して以下の組織化学的・免疫化学的解析を行い、*in vitro* 細胞培養系の結果を *in vivo* でも検討した。

HE 染色：骨補填材移植後の組織の経時的な変化と、新生骨形成の有無、形成された新生骨の形態の詳細検討。

免疫染色：移植後早期の切片については増殖細胞核抗原や KI-67 などの細胞増殖マーカーの検出を、新生骨形成過程の切片ではオステオカルシン、オステリックス等の骨芽細胞マーカーの検出のためそれぞれの抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。

酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 染色：破骨細胞の検出

4. 研究成果

(1)焼成後の炭酸含有アパタイト(CA)の物性解析、(2)CA上での培養細胞の応答解析、(3)動物モデルへの移植実験から以下の結果を得た。

(1) 焼成温度、焼成時間、予備加圧の有無など異なる条件下でCAを焼成し、X線回折、SEM観察、全反射レーザー顕微鏡観察による結晶性の解析とFTIR、熱量分析による残存炭酸含有量についての解析を行った結果、高温で焼成するほど結晶性は向上するが水酸化アパタイトに比べ、その結晶成長は1/10程度であること、低温焼成のものは表面がより塑像であるとの結果を得た。また、焼成温度、時間によって残存炭酸含有量が異なり、炭酸含有量が少ないCAでは直径数 μm 程度のマイクロポアが観察された。一方、炭酸含有量の多い低温焼成CAの圧縮強さは5MPaを下回っており、報告されているヒト海綿骨の圧縮強さと同程度かそれ以下であった。

(2) CA上での細胞培養系による評価では、ラット骨髄由来間質細胞、ヒト骨髄由来間質細胞、いずれも低温焼成のCA上でVinculin陽性焦点接着班が顕著にみられ、細胞増殖が促進されていた。また、低温焼成CA上の細胞でERK1/2のリン酸化が顕著であり、インテグリン中和抗体添加でERK1/2のリン酸化と初期接着細胞数が顕著に低下した。同様に、脂肪組織由来幹細胞、歯髄由来幹細胞でも低温焼成のCA上でVinculin陽性焦点接着班が顕著にみられ、細胞増殖が促進された。

次いで、骨芽細胞様細胞への分化について検討したところ、いずれの細胞でも、高温焼成CAおよび水酸化アパタイト(HA)上の細胞でp38 MAPKのリン酸化が顕著であり、ALP活性の上昇、骨芽細胞分化マーカー遺伝子のmRNA発現上昇が顕著にみられ、p38 MAPK経路の阻害剤でこれらが顕著に低下したことから、骨芽細胞様細胞への分化については、CAやHAの高い結晶性とp38 MAPK経路が関与している可能性が示された。

特に細胞接着ではCAの結晶性や表面性状がインテグリン依存的な細胞接着に寄与していると考えられ、リアルタイムPCRおよびウエスタンブロットにてインテグリンの発現を検討したところ、 α_3 インテグリンの発現上昇が顕著であった。

さらに、hBMCを用いたインテグリン阻害の系で、ERK1/2経路が関与する細胞増殖およびp38MAPK経路が関与する骨芽細胞様細胞への分化が阻害され、特に

ERK1/2経路の阻害が顕著であった。また、細胞増殖では一部PI3K/Akt経路の関与も示唆された。一方、歯髄由来幹細胞(hDPSC)では、インテグリン阻害によるp38MAPKのリン酸化の減弱等は見られず、ERK1/2経路の阻害が顕著であった。脂肪組織由来幹細胞(hASC)では細胞増殖、骨芽細胞様細胞への分化とともに前記2種の幹細胞と比較して緩慢であり、インテグリン阻害の有無による顕著な差はみとめられず、細胞種により応答性が異なることが示された。

(3) 培養系の結果では、細胞接着、細胞増殖には低温焼成のCAが有利であったが、骨芽細胞への分化誘導では高温焼成のCAが優れていたことから、焼成温度を400、550、700と3段階に設定し、動物モデルを用いたCAの骨再生能を検討した。その結果、術後7日でそれぞれの骨補填材周囲に母床骨から細胞が進入し、とくに700焼成CA填入群では増殖細胞のマーカーとERK1/2のリン酸化共陽性細胞が多数みとめられた。一方、圧縮強さが低値であった400焼成および550CA群ではCA周囲に多数の好中球浸潤がみられた。

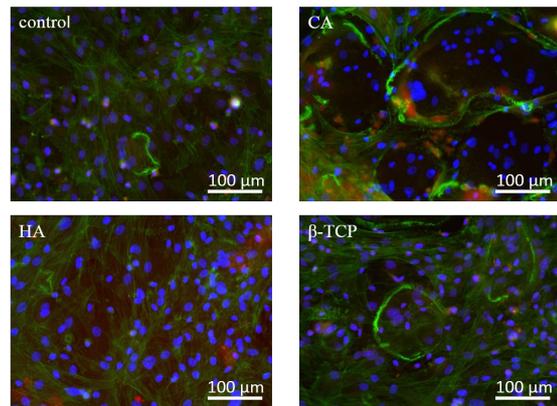


図1 各種骨補填材上で培養したラット骨髄由来細胞の蛍光染色像
骨補填材(CA, HA, β -TCP)顆粒存在下で、M-CSF, RANKL含有破骨細胞分化誘導培地を用い5日間分化誘導培養後のラット骨髄由来細胞のカテプシンK活性染色およびアクチン染色の重ね合わせ画像を示す。
カテプシンKの活性陽性を赤(Magic RedTM)、アクチンを緑(Alexa 488)、核を青(DAPI)で示す。

そこで、CAを700焼成群に絞り、長期的に観察した。術後21日では、他の骨補填材と比較して700焼成CA周囲に骨芽細胞の分化マーカーであるオステオカルシン陽性細胞が多数みられ、また、これらの細胞の多くがリン酸化p38 MAPK陽性であり、培養系で得た結果を支持する結果を得られた。

また、術後3か月から6か月では、700焼成CA填入群でTRAP陽性細胞が顕著に検出された。そこで、破骨細胞分化誘導培養系での検討も行い、他の骨補填材と比較して、CAを用いた群で、TRAP陽性細胞、カテプシンK活性陽性のアクチンリ

ングをもつ多核の巨細胞が顕著にみられた(図1)。さらに、CA存在下でM-CSF, RANKLを含有する破骨細胞への分化誘導を行った系では、培地中のカルシウムおよび無機リンの濃度が有意に上昇し、さらに、CAは非接触条件で、hBMSCおよびhASCの遊走も促進した。

以上の結果から、物性を考慮してCAの焼成条件は700が最適であり、既存の骨補填材であるHAやβ-TCPと比較して、細胞接着や細胞増殖を促進し、骨芽細胞分に関してHAと同等の分化誘導能を示し、破骨細胞分化にも適した足場であると同時に、破骨細胞による吸収を受け得る材料であることが示された。

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 12 件)

1. Iida M, Takayama E, Naganawa K, Mitsudo K, Adachi M, Baba J, Fujimoto-Muto M, Motohashi M, Mizuno-Kamiya M, Kawaki H, Kioi M, Ichinose M, Sumitomo S, Muramatsu Y, Shikimori M, Tohnai I, Kondoh N. Increase of Peripheral Blood CD57+ T-Cells in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Research*. 2014. 34:5729-5734.

2. Naganawa K, Takayama E, Adachi M, Mitsudo K, Iida M, Kamiya-Mizuno M, Kawaki H, Ichinose M, Motohashi M, Muramatsu Y, Tohnai I, Sumitomo S, Shikimori M, Kondoh N. Producing Capabilities of Interferon-gamma and Interleukin-10 in Peripheral Blood from Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Open Dentistry Journal*. 2015. 31:120-124.

3. Murase Y, Hattori T, Aoyama E, Nishida T, Maeda-Uematsu A, Kawaki H, Lyons KM, Sasaki A, Takigawa M, Kubota S. Role of CCN2 in Amino Acid Metabolism of Chondrocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2016. 117:927-37.

4. Adachi N, Takayama E, Adachi M, Mizuno-Kamiya M, Kawaki H, Takeuchi H, Kubo S, Ishigami H, Kurachi M, Kondoh N. Promotion of Nickel (Ni) Allergy by Anamnestic Sensitization with a Bacterial Component, Lipopolysaccharide (LPS), in Mice. *Open Dentistry Journal*. 2016. 30:10:531-10537.

5. Kawaki H, Kubota S, Takigawa M. Analysis

of expression of CCN family genes in skeletal tissue-derived cells. *Methods of Molecular Biology*. 2017. 1489:33-41.

6. Kawaki H, Kubota S, Takigawa M. Western blotting analyses of CCN proteins in calcified tissues. *Methods of Molecular Biology*. 2017. 1489:43-51.

7. Kawaki H, Kubota S, Takigawa M. Immunohistochemical analyses of CCN proteins in calcified tissues. *Methods of Molecular Biology*. 2017. 1489:53-62.

8. Kubota S, Kawaki H, Takigawa M. ELISA of CCN family proteins in body fluids including serum and plasma. *Methods of Molecular Biology*. 2017. 1489:127-138. binding to CCN family proteins. *Methods of Molecular Biology*. 2017. 1489:155-167.

9. Kawaki H, Kubota S, Takigawa M. Analyses of signaling pathways activated by CCN

10. Kubota S, Kawaki H, Takigawa M. Protocols for screening peptide motifs family proteins. *Methods of Molecular Biology*. 2017. 1489:139-143.

11. Sumi S, Umemura N, Takayama E, Ohkoshi E, Adachi M, Mizuno-Kamiya M, Inagaki T, Kawaki H, Sumitomo S, Kondoh N. Metastasized murine oral squamous cell carcinoma cells induce intratumoral polymorphonuclear myeloid derived suppressor cells. *Oncology Report*. 2017. 37:2897-2904.

12. Masuda J, Takayama E, Strober W, Satoh A, Morimoto Y, Honjo Y, Ichinohe T, Tokuno SI, Ishizuka T, Nakata T, Mizutani A, Umemura N, Kitani A, Fuss IJ, Shigehiro T, Kawaki H, Mizuno-Kamiya M, Kondoh N, Seno M. Tumor growth limited to subcutaneous site vs tumor growth in pulmonary site exhibit differential effects on systemic immunities. *Oncology Report*. 2017. (in press)

[学会発表](計 75 件)

1. Uno M, Kawaki H, Doi Y, Kurachi M, Ishigami H. Effect of surface treatment on the bond strength between zirconia ceramic and core resin. *International Dental Materials Congress 2016*. 2016年11月4日~6日. Bali, Indonesia.

2. Hayashi Y, Kawaki H, Hori M, Hasegawa T, Tanaka M, Kawano S, Yoshida T, Tamaki Y. Characteristics of experimental calcium silicate as a pulp capping

material. International Dental Materials Congress 2016. 2016年11月4日~6日. Bali, Indonesia.

3. 福嶋克明, 川木晴美, 近藤雄三, 高橋 潤, 田辺俊一郎, 玉置幸道, 永原國央. リン酸緩衝液の pH に依存したチタン材料の表面特性解析. 第 46 回日本口腔インプラント学会学術大会. 2016年9月16日~18日. 名古屋.

4. 高橋 潤, 川木晴美, 近藤雄三, 梅村直己, 神谷真子, 高山英次, 土井 豊, 永原國央, 近藤信夫. 炭酸含有アパタイト骨補填材の破骨細胞分化に及ぼす影響. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016年8月24日~26日. 札幌.

5. 林佑美代, 堀 雅晴, 河野 哲, 川木晴美, 玉置幸道, 吉田隆一. 石膏添加型試作ケイ酸カルシウムの覆髄材としての物理的性質. 第 144 回日本歯科保存学会平成 28 年度春季大会. 2016年6月9日~10日. 栃木.

5. 新谷耕平, 川木晴美, 森田侑宜, 玄太裕, 近藤信夫, 堀田正人. S-PRG フィラーから溶出する各種イオンに対するヒト歯髓由来幹細胞の動態. 第 144 回日本歯科保存学会平成 28 年度春季大会. 2016年6月9日~10日. 栃木.

6. 宇野光乗, 川木晴美, 土井 豊, 倉知正和, 石神 元. ジルコニアとレジン築造体の接着における表面処理の効果. 第 67 回日本歯科理工学会春季学術講演会. 2016年4月16日~17日. 福岡.

7. 河田かずみ, 久保田聡, 江口傑徳, 青山絵理子, 森谷徳文, 岡 森彦, 川木晴美, 滝川正春. 軟骨細胞分化における癌抑制遺伝子 PDGFR-like (PDGFRL) の役割. 第 29 回日本軟骨代謝学会. 2016年2月19日~20日. 広島.

8. 高橋 潤, 川木晴美, 近藤雄三, 山田尚子, 長谷川ユカ, 近藤信夫, 永原國央. 炭酸含有アパタイトの骨補填材として評価と破骨細胞分化に対する機能解析. 第 19 回日本顎顔面インプラント学会. 2015年11月28日~29日. 横須賀.

9. 川木晴美, 新谷耕平, 堀口敬司, 土井 豊, 堀田正人. 真空紫外光照射後のチタン盤上でのヒト歯髓由来幹細胞の動態解析. 第 45 回日本口腔インプラント学会. 2015年9月21日~23日. 岡山.

10. 高橋 潤, 川木晴美, 近藤雄三, 土井 豊, 永原國央. 炭酸含有アパタイトを骨補填材として応用した際の生体内での動態評価. 第 45 回日本口腔インプラント学会. 2015年9月21日~23日. 岡山.

11. 高橋 潤, 川木晴美, 近藤雄三, 神谷真子, 高山英次, 土井 豊, 永原國央, 近藤信夫. 炭酸含有アパタイト骨補填材を用いた骨再生評価. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会. 2015年9月11日~13日. 新潟.

12. 竹下信郎, 佐々木紀代, 星健治, 川木晴美, 長谷川正和, 山本照子. CCN2/CTGF は in

vivo の機械的刺激に対する初期反応において縫合細胞の血管内皮細胞分化と骨細胞のアポトーシスを誘導する. 第 7 回日本 CCN 研究会. 2015年8月29日. 岡山.

13. 田中雅士, 川木晴美, 奥野公巳郎, 小栗健策, 森 春菜, 河野 哲, 近藤信夫, 吉田隆一. 2 種の幹細胞を用いた象牙質・幹細胞凝集複合体による歯周組織再生療法. 第 142 回日本歯科保存学会 2015 年度春季学術大会. 2015年6月25日~26日. 福岡.

14. 高橋 潤, 川木晴美, 近藤雄三, 尾上一平, 山田尚子, 長谷川ユカ, 近藤信夫, 永原國央. 新規炭酸含有アパタイト多孔体の足場としての機能評価. 第 18 回日本顎顔面インプラント学会. 2015年11月29日~30日. 島根.

15. 近藤雄三, 川木晴美, 高橋 潤, 尾上一平, 山田尚子, 長谷川ユカ, 近藤信夫, 永原國央. 炭酸含有アパタイトによる骨芽細胞分化促進効果の解析. 第 18 回日本顎顔面インプラント学会. 2015年11月29日~30日. 島根.

16. Kameyama Y, Takayama E, Kawaki H, Mizuno-Kamiya M, Yashiro K, Kondoh N. Suppression of transformed phenotypes by SPRR1B is associated with the down-regulation of lysophosphatidic acid receptor 3. 15th IUBMB 24th FAOBMB-TSBMB. 2014年10月21日~26日. Taipei, Taiwan

17. 川木晴美, 堀口敬司, 近藤信夫, 土井 豊. 炭酸含有アパタイト多孔体の骨補填材としての機能評価. 第 64 回日本歯科理工学会. 2014年10月4日~5日. 広島

18. 田中雅士, 川木晴美, 小栗健策, 森 春菜, 河野 哲, 近藤信夫, 吉田隆一. 幹細胞を組み合わせた骨再生療法. 第 10 回日本歯内療法学会中部支部会. 2014年9月28日. 名古屋."

19. 新谷耕平, 川木晴美, 神谷真子, 高山英次, 堀田正人, 土井 豊, 近藤信夫. チタン基盤への真空紫外光照射がヒト歯髓由来間葉系幹細胞の活性に及ぼす効果. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会. 2014年9月25日~27日. 福岡.

20. 高橋 潤, 川木晴美, 近藤雄三, 大崎公資, 神谷真子, 高山英次, 土井 豊, 永原國央, 近藤信夫. 炭酸含有アパタイト多孔体による骨様硬組織誘導能の評価. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会. 2014年9月25日~27日. 福岡.

21. 近藤雄三, 川木晴美, 高橋 潤, 大崎公資, 神谷真子, 高山英次, 土井 豊, 永原國央, 近藤信夫. MAPK 経路を介した炭酸含有アパタイト焼結体の骨芽細胞増殖分化における作用の解析. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会. 2014年9月25日~27日. 福岡.

23. 長谷川智哉, 川木晴美, 神谷真子, 河野 哲, 高山英次, 土井 豊, 玉置幸道, 吉田隆一, 近藤信夫. -TCP/Te-CP セメントの培養歯髓由来幹細胞に対する親和性の検

討. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会. 2014 年 9 月 25 日~27 日. 福岡.

24. 高橋 潤, 川木晴美, 土井 豊, 田辺俊一郎, 永原國央. 炭酸含有アパタイト多孔質体の骨様硬組織誘導能評価. 第 44 回日本口腔インプラント学会. 2014 年 9 月 12 日~14 日. 東京.

25. 近藤雄三, 川木晴美, 高橋 潤, 田辺俊一郎, 永原國央. 骨芽細胞の増殖分化における MAPK 経路を介した炭酸含有アパタイトの機能解析. 第 44 回日本口腔インプラント学会. 2014 年 9 月 12 日~14 日. 東京.

26. 星健治, 川木晴美, 高橋 潤, 竹下信郎, 清流正弘, Sakhr A Murshid, 益田泰輔, 穴田貴久, 加藤龍史, 北浦英樹, 鈴木 治, 山本照子. 圧縮力負荷に伴い骨細胞より産生された CCN2 は ERK1/2 経路を介しアポトーシスを誘導する. 第 53 回日本生体医工学会大会. 2014 年 6 月 24 日~26 日. 仙台.

27. 長谷川智哉, 川木晴美, 武田進平, 土井 豊, 近藤信夫, 吉田隆一. -TCP/Te-CP セメントに対する培養歯髓由来幹細胞の応答解析. 第 140 回日本歯科保存学会春季学術大会. 2014 年 6 月 18 日~20 日. 大津.

28. Kenji Hoshi, Harumi Kawaki, Ichiro Takahashi, Nobuo Takeshita, Masahiro Seiryu, Sakhr A Murshid, Taisuke Masuda, Takahisa Anada, Ryushi Kato, Hideki Kitaura, Osamu Suzuki, Teruko Takano-Yamamoto. Compressive force-produced CCN2 induces osteocyte apoptosis through ERK1/2 pathway. International Symposium on Mechanobiology 2014. 2014 年 5 月 20 日~23 日. 岡山.

28. 新谷耕平, 川木晴美, 足立正徳, 梶本忠保, 堀田正人, 近藤信夫, 土井 豊. チタン材料に対する紫外線処理効果の持続についての検討. 第 63 回日本歯科理工学会春季学術講演会. 2014 年 4 月 12 日~13 日. 東京.

29. 川木晴美, 足立正徳, 近藤信夫, 土井 豊. 炭酸含有アパタイトの ERK1/2 経路を介したラット骨髄由来間質細胞接着・増殖促進効果の検討. 第 63 回日本歯科理工学会春季学術講演会. 2014 年 4 月 12 日~13 日. 東京.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
朝日大学歯学部口腔生化学分野ホームページ
<http://scw.asahi-u.ac.jp/~biochem/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者
川木晴美 (Kawaki, Harumi)
朝日大学・歯学部・准教授
研究者番号: 70513670

(2)研究分担者
土井 豊 (Doi, Yutaka)
朝日大学・歯学部・准教授
研究者番号: 40116067

(3)研究分担者
近藤信夫 (Kondoh, Nobuo)
朝日大学・歯学部・准教授
研究者番号: 40202072

(4)研究分担者
田辺俊一郎 (Tanabe, Toshiichiro)
朝日大学・歯学部・准教授
研究者番号: 60227197

(5)研究分担者
高山英次 (Takayama, Eiji)
朝日大学・歯学部・准教授
研究者番号: 70533446

(6)研究分担者
神谷真子 (Kamiya, Masako)
朝日大学・経営学部・准教授
研究者番号: 80181907

(7)研究協力者
近藤雄三 (Kondo, Yuzo)

(8)研究協力者
高橋 潤 (Takahashi, Jun)

(9)研究協力者
尾上一平 (Onoe, Ippei)

(10)研究協力者
大崎公資 (Osaki, Kosuke)