

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月31日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390510

研究課題名（和文） 歯根膜はその再生に何を必要とするか？

研究課題名（英文） What is required for periodontal ligament regeneration?

研究代表者

赤峰 昭文（AKAMINE AKIFUMI）

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：00117053

研究成果の概要（和文）：

歯根膜組織は、歯根を骨に結びつける線維性結合組織であり、歯の維持において重要な働きを有している。本研究課題では、骨縁下カリエスや重度の歯周病、外傷によって喪失した歯根膜組織を再生することを念頭に置いて、それに求められる幹細胞、形態形成因子、そして足場材について明らかにすることを目的とした。その結果、まず歯根膜幹細胞には、間葉系幹細胞と基本的に同等のマーカーの発現が重要であることが明らかになった。つぎに形態形成因子として、TGF-beta1、bFGF、bFGF/TGF-beta1 連続刺激、NGF、GDNF、EGF、メカニカルストレス、Angiotensin II、Interleukin-11、そしてカルシウムが重要な因子であることが判明した。そして足場材として、カルシウムを含む材料やスーパーボンドのような樹脂製材に足場材としての有効性が認められた。

研究成果の概要（英文）：

As periodontal ligament (PDL) is a fibrous connective tissue connecting tooth root to bone, it plays an important role in retaining tooth. In this research, we aimed to identify stem cells, signaling elements, and scaffolds suitable for the regeneration of PDL tissue that is severely damaged by deep caries, serious periodontitis, and trauma. Here we report that for PDL stem cells, the cells expressing the same markers as mesenchymal stem cell basically meet the criteria of PDL stem cells; as candidates suitable as signaling elements, TGF-beta1, bFGF, serial treatment of TGF-beta1 after bFGF, NGF, GDNF, EGF, mechanical stress, Angiotensin II, Interleukin-11, and calcium are enumerated; materials including calcium and the resin such as Superbond showed efficacy as scaffolds for PDL stem cells.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|----------|---------|----------|
| 2009年度 | 9200000 | 2760000 | 11960000 |
| 2010年度 | 2500000 | 750000 | 3250000 |
| 2011年度 | 2500000 | 750000 | 3250000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 14200000 | 4260000 | 18460000 |

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：歯内療法学

1. 研究開始当初の背景

組織再生医療には、細胞、足場そして形態

形成因子の3つの要素が必要であるといわれている。私達は、これまで歯根膜組織再生

機構の解明に向けて、これら3要素の各々について検討し報告を行ってきた。歯根膜由来の幹細胞については、上記に挙げた不死化した未分化なヒト歯根膜クローン細胞株 1-11細胞 (Fujii S 他5名 J Cell Physiol 215 巻3号 743-749 2008) ならびに 1-17細胞 (Tomokiyo A 他5名 Differentiation 76 巻4号 337-347 2008) について報告した。各々の細胞株の解析結果から、1-17細胞の分化は1-11細胞よりも低いことが推察されている。足場については、MTA とプライマリーのヒト歯根膜細胞との共培養結果から、MTA からの緩徐なカルシウム刺激が、歯根膜細胞の Bone Morphogenetic Protein2 発現を促進し、MTA 周囲において石灰化を促進することを示唆する報告を行い (第128回日本歯科保存学会春季学術大会; 第129回日本歯科保存学会秋季学術大会)、足場材料にはカルシウムの含有が有効であることを明らかにした。さらに形態形成因子については bFGF が、1-11細胞に対して骨芽細胞への分化を促進するのに対して、1-17細胞には分化を抑制し、未熟な形質を維持するような2相性の働きを示し、これには BMP4 の発現調節が介在していることを示唆する報告を行った。

2. 研究の目的

これらの結果から、歯根膜組織再生医療の開発に向けて以下のような課題を提示した。

①2種の未熟な細胞株の分化の程度は異なっており、また *in vivo* への移植で Sharpey 線維を有した歯根膜様組織形成能を持つのは 1-11細胞であったことから、これら細胞間の特徴を比較することで、幹細胞から歯根膜細胞系統への分化の指標となるマーカーを検出する。

②最近、再生医療において血管新生の重要性が挙げられており、その誘導因子である VEGF-A、HGF、Angiopoietin-1、bFGF そして Sonic Hedgehog、また組織再生能があるとされている WNT および BDNF (Kajiya 他10名 J Biol Chem 283 巻23号 16259-16267 2008) の歯根膜組織再生医療における形態形成因子としての応用性について検証する。

③歯根膜細胞へのカルシウムによる刺激を調節することによって、歯根膜幹細胞の硬組織形成細胞への分化と線維芽細胞としての形質の維持とを調節できる足場を開発する。

3. 研究の方法

①歯根膜形成能を有する未熟な細胞の同定 (方法) 当研究室で樹立した分化段階の異なる2種類のヒト歯根膜幹細胞株 (1-11細胞株および1-17細胞株) が発現する表面抗原について比較するため cDNA マイクロアレイ法を用いて解析し、1-11細胞株 (1-17細胞株より分化が進んでおり、より歯根膜細胞系統にシフトしていると考えられる) に強く発現する表面抗原分子を選択する。選択された表

面抗原を発現する細胞の割合をフローサイトメトリーシステムにて解析し、この結果を基にして磁気細胞分離システム (当研究機関にて保有) を用いて、候補表面抗原を発現する細胞を抽出し、*in vivo* 実験系に応用し歯根膜形成能について検討する。これらの結果から、歯根膜細胞分化系統の細胞が発現する表面抗原について明らかにする。

②歯根膜形成能を持つ形態形成因子の同定

(方法) basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)、Epidermal Growth Factor (EGF)、Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF)、Interleukin-11 (IL-11)、Nerve Growth Factor (NGF)、Transforming Growth Factor-beta1 (TGF-beta1) および機械的刺激がヒト歯根膜幹細胞株の骨系あるいは線維芽細胞系分化に及ぼす影響について解析する。また歯根膜細胞の足場材の組成に重要と考えられるカルシウムがこのような分化に与える影響について解析を加える。

③歯根膜再生に最適な足場の検討

(方法) 歯根膜細胞の足場材として、以下の3種類について検討する; 1) 骨の無機質成分に極めて近い組成を有した炭酸アパタイト、2) これまでに歯根膜細胞株との移植によって硬組織ならびに Sharpey 線維様の線維形成を可能にした beta-TCP、そして3) 硬組織伝導能のあるハイドロキシアパタイト (HAP)。検討に用いる細胞は、1-11細胞株または1-17細胞株を使用する。またこれらの細胞による上記の足場材上への接着促進のため、細胞シートを作製し、足場材に巻き付けることによって、歯根膜組織形成を促進する。こうして作製した歯根膜細胞株+足場材を免疫不全ラットの頸骨の近位端に移植し、歯根膜組織形成について組織学的に解析する。

④歯周組織欠損動物への応用

(方法) 免疫不全ラットを用いて歯周組織欠損モデルを作製し、欠損部位に1-11細胞株または1-17細胞株を③の足場材と共に移植を行い欠損部の修復能について検証する。

4. 研究成果

①歯根膜形成能を有する未分化細胞の同定

1-11細胞株ならびに1-17細胞株において、間葉系幹細胞が発現することが報告されている、CD13、CD29、CD44、CD71、CD90、CD105 そして CD166 の発現について、フローサイトメトリーを用いて検討した結果、そのいずれもが、90%を越える陽性反応を示した。加えて、歯根膜幹細胞が発現するとされている、STRO-1 ならびに血管内皮細胞のマーカーの1つである CD146 については、前者の陽性細胞数は、両細胞株において50%以下であった。一方後者では、1-11細胞株のほとんどが陽性であったのに対し、1-17細胞株では、極めて弱い反応を示した。したがって、いずれの細胞株も現状で未分化な状態を維持してい

ると考えられた。しかしながら、後述する、④歯周組織欠損動物への応用、において、1-11細胞株と1-17細胞株の歯根膜組織内における局在の比較から、CD146の発現が歯根膜幹細胞には必要であることが示唆された。

また cDNA マイクロアレイ解析の結果、Adenylate kinase 3-like 1、MAX dimerization protein 4、Proenkephalin A precursor、MOK protein kinase の発現が、1-17細胞株と比較して、1-11細胞株においてより発現が高く、一方 Cytokeratin-18、Placental plasminogen activator inhibitor、Tumor-associated antigen L6、Erythroid membrane-associated protein precursor の発現が1-17細胞株において高かったが、PCRの結果からは、その再現性を得ることができなかった。そのため、プロテオーム解析を行った結果、細胞アポトーシス感受性タンパクである CSE1L の発現が促進していることが明らかになった。しかしながら、これらはガン細胞の増殖制御とアポトーシスに関連した細胞内で機能する因子であることから、有用な表面抗原タンパクの検出はできなかった。

一方発生の過程で神経や血管系のガイダンス因子として同定され、その構築に関与していることが知られている Semaphorin 3A (Sema3A) に注目し、これがヒト歯根膜細胞の幹細胞/未分化細胞誘導に及ぼす効果を検討した。その結果、Sema3A を遺伝子導入した細胞では、間葉系幹細胞マーカーならびに ES 細胞マーカーの発現が亢進視した。さらにこの細胞は、骨系細胞分化能を獲得した。これらの結果から、Sema3A が歯根膜幹細胞分化に深く関与することが明らかになった。

②歯根膜形成能を持つ形態形成因子の同定

• TGF-beta1

TGF-beta1 がラット歯根膜組織全体において、歯髄組織と比較して、強発現していることを明らかにした。プライマリーのヒト歯根膜細胞または1-11細胞株および1-17細胞株を用いて、TGF-beta1 レセプター発現について調べた結果、いずれも TypeI ならびに TypeII レセプターを発現していた。またプライマリー細胞の増殖を促進したのに対し、細胞株に対しては抑制した。また歯根膜組織の中心的な構成成分である Type I Collagen (COL I) ならびに Fibrillin1 (FBN1)、機能的な歯根膜細胞において発現が亢進するとされている alpha-Smooth Muscle Actin (alpha-SMA) の合成が促進されることが明らかになった。一方 HPDLC に対しては、同様の結果が得られなかった。以上の結果から、TGF-beta1 は、歯根膜幹細胞の線維芽細胞様細胞分化を促進する可能性があることが示唆された。

また私たちは、TGF-beta1 がヒト歯根膜細胞の走化性を促進する働きがあることを明らかにした。さらに、この走化性の亢進

には、p38MA kinase を介してヒートショックタンパク 27 の発現促進することによって惹起されることを報告した。

• bFGF

bFGF の歯根膜組織における局在について、ラットの組織を用いて解析した結果、TGF-beta1 と同様に歯根膜組織全体にわたって発現していることが明らかになった。そこで、1-11細胞株および1-17細胞株の線維芽細胞の増殖に与える影響について検討したところ、1-17細胞株に対して、増殖を促進した。1-11細胞株に対しては、顕著な促進効果が認められなかった。つぎに分化に及ぼす影響について検討した。その結果、TGF-beta1 とは、逆の反応を示した。いずれの細胞において、alpha-SMA、COL I、COL III の発現を有意に抑制した。また1-11細胞株に対しては、その FBN1 の発現も有意に抑制した。これらの結果から、bFGF は、ヒト歯根膜幹細胞の増殖は促進するが、線維芽細胞分化に対しては、抑制的に働くことが示唆された。

さらに bFGF は、両細胞株の Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) の発現を有意に促進した。したがって、bFGF によって刺激された歯根膜幹細胞は、VEGF の合成を促進し、その結果血管新生を促す働きがあることが示唆された。

• bFGF/TGF-beta1

以上の結果から、TGF-beta1 ならびに bFGF の各々の利点に着目し、bFGF 刺激後に TGF-beta1 刺激を行うことによって線維芽細胞分化を効率よく促進することを計画した。実験の結果、bFGF を2日間、続いて TGF-beta1 刺激を4日間行った結果、alpha-SMA、COL I、FBN1 の発現が、無刺激群や bFGF 単独刺激群と比較して有意に促進した。また COL III に関しては、bFGF 単独刺激に対しては有意に上昇したものの、発現量は無刺激群とほぼ同等であった。これらの結果より、私達が行った連続刺激は、ヒト歯根膜幹細胞の線維芽細胞分化を効率よく促すことが示唆された。

• NGF

歯根膜組織は、咬合力を調整するためのセンサーの働きをしているが、これは組織中に細かく分布した神経によってもたらされている。したがって、歯根膜組織の再生には神経の再生も重要であることから、1-17細胞株を用いて、ラット副腎髄質由来褐色細胞腫細胞 (PC12) の神経細胞分化に及ぼす影響について解析した。その結果、1-17細胞株は、その培養上清、またはパラホルムアルデヒドにて不活化した細胞膜上での培養によって、PC12細胞の神経細胞分化を誘導した。これは、1-17細胞株が分泌した、神経栄養因子の1つである NGF によって誘導されていることを明らかにした。加えて、1-17細胞株の培養上清は、PC12 の遊走を促進したが、これも 1-17

細胞株の NGF によって惹起されていた。また、この培養上清 PC12 のアポトーシスを抑制する働きがあることが示された。以上の結果より、ヒト歯根膜幹細胞は、NGF を分泌することによって神経細胞の分化、遊走そして細胞死を調整する働きがあることが示唆された。

• GDNF

NGF と同様に神経栄養因子である GDNF が歯根膜組織で果たす役割については、報告がない。私達は、GDNF がラット歯根膜組織およびヒト歯根膜細胞に発現していることを確認した。さらにそのレセプターは GFRalpha1/NCAM または GFRalpha1/RET の 2 量体であることが知られているが、歯根膜細胞は、GFRalpha1/NCAM を発現していることを明らかにした。また GDNF は歯根膜細胞の遊走ならびに Bone Sialoprotein および Fibronectin の発現を促進した。細胞遊走に関しては、Integrin alphaV beta3 とアミノ酸配列の RGD を介したものであることが示唆された。さらに、歯根膜傷害モデルラットを作製し、その創傷治癒について観察したところ、施術後 1 日で、損傷部位近傍の歯根膜細胞に、GDNF が強発現することが観察された。加えて、GDNF 発現は、IL-1 beta または TNF-alpha によって亢進することを明らかにした。以上の結果より、GDNF は歯根膜組織の創傷治癒において重要な役割を果たす可能性があることが示唆された。

• EGF

EGF は従来より、上皮細胞の増殖を促す働きがあるだけでなく、様々な細胞に対して走化性の誘導や分化の促進作用など多様な生物学的活性を持つことが知られている。しかしながら、現在のところ歯根膜細胞に対する EGF の作用については十分には解明されていない。そこで私達は、歯根膜組織における EGF ならびに EGF レセプター (EGFR) の発現、さらに EGF がヒト歯根膜細胞の走化性ならびに生理活性に与える影響について検討した。

ラット歯根膜傷害モデルにおいて、健常側では、歯根膜組織全体にわたり陽性反応がみられたのに対し、傷害側にさらに強い陽性反応が観察された。また抗 EGFR 抗体を用いて、歯根膜組織における局在を調べた結果、健常側、傷害側ともにほぼ同等に発現していた。in vitro において、EGF 刺激を受けたヒト歯根膜細胞は、BMP2 および VEGF の発現を亢進した。さらに EGF は歯根膜細胞の走化性を促進する働きがあることが明らかになった。以上の結果から、歯根膜細胞は、EGF を恒常的に発現しており、また EGF ならびに EGFR を発現し、EGF 刺激による走化性の亢進と BMP2 ならびに VEGF 発現の促進が認められたことから、EGF は autocrine あるいは paracrine に歯根膜細胞に働き、歯根膜組織の創傷治癒に関与する可能性が示唆された。

• メカニカルストレスと Angiotensin II

適切な咬合力の負荷が、歯根膜組織の恒常性の維持、さらには再生に対しても重要なファクターの 1 つとして働いていることが推察される。そこで私達は、歯根膜に咬合力が加えて生じる事象について解析するため、ヒト歯根膜細胞にメカニカルストレス (本実験では、伸展刺激) を付与し実験を行った。

適正な伸展率を決定するために、4%、8%、または 12% の伸展刺激を受けたヒト歯根膜細胞における RANKL および OPG の mRNA 発現に着目した。その結果、8% の伸展率が、最も生体での伸展刺激に近似したものであると判断した。次に歯根膜細胞を伸展率 8% で 1 時間刺激し、TGF-beta、ALP そして Angiotensinogen (AGT) の mRNA 発現が上昇した。Angiotensin II (ANG II) 抗体を用いた免疫組織化学的染色の結果、歯根膜組織の細胞質および細胞外基質中そして HPLF の細胞質内に陽性反応が認められた。ELISA 法を用いて HPLF 培養上清中の ANG II 量を測定し、約 170pg/ml であった。さらに recombinant ANG II を歯根膜細胞培養系に添加し、TGF-beta、ALP の mRNA 発現は、伸展した歯根膜細胞と同様に促進した。歯根膜細胞を ANG II のレセプターである AT2 の blocker にて前処理して、伸展力を負荷し、直後に total RNA を回収したところ、TGF-beta および ALP mRNA の遺伝子発現が抑制された。

以上の結果より、伸展力が負荷された歯根膜細胞では ANG II の発現が上昇し、さらに autocrine または paracrine に AT2 を介してシグナルが伝達し、TGF-beta および ALP の mRNA 発現が誘導されることが示唆された。TGF-beta は、これまでの報告によりコラーゲンの合成を促進し、その変性を抑制することが報告されていることから、適当な伸展力の負荷は歯根膜の恒常性の維持の一助となっていることが推察される。ALP は、歯根膜細胞の骨芽細胞様分化の初期段階において発現されると報告されているが、伸展力が負荷された歯根膜細胞の骨系分化に関与すると考えられる。

• interleukin-11 (IL-11)

伸展力が負荷されたヒト歯根膜培養細胞において発現の上昇が認められた IL-11 に着目し、未分化な歯根膜組織の分化に与える影響について解析した。

その結果、0%、4%、8% ならびに 12% の伸展率で伸展力を 1 時間負荷した歯根膜細胞において、8% の伸展力を負荷した場合に、最も高い IL-11 の mRNA 発現が観察された。さらに 1 時間の伸展刺激および 1 時間静止のサイクルを 3 サイクル繰り返した後、ELISA 法にて解析した結果、伸展力を負荷した細胞の培養上清中に約 250pg/mL の IL-11 が検出された。歯根膜細胞を rAng II にて 1 時間刺激し

た場合においても同様に、IL-11 の mRNA 発現が無刺激群と比較して有意に促進した。さらに Ang II レセプターである AT1 または AT2 の拮抗薬にて前処理した後、伸展力を負荷し、IL-11 の mRNA 発現について検討した結果、AT1 拮抗薬処理群においては無処理のコントロール群と同様に発現が促進していたのに対し、AT2 拮抗薬処理群においては伸展力によって誘導される発現の亢進が認められなかった。抗 IL-11 抗体を用いた免疫組織化学的染色の結果、歯根膜組織に陽性反応を認め、歯根側と比較して歯槽骨側により強い反応が観察された。また rIL-11 で 1-17 細胞株および Saos-2 を刺激した結果、両細胞株ともに osteopontin 遺伝子発現が、無刺激群と比較して有意に促進した。

以上の結果から、伸展刺激によって発現が亢進した IL-11 は、同様に発現が促進した ANG II によって調節されていることが示唆された。また IL-11 は歯根膜組織の歯槽骨側に偏在して発現し、さらに IL-11 による 1-17 細胞株および Saos-2 の刺激の結果から IL-11 が未分化な歯根膜細胞において骨芽細胞への分化あるいは骨量の維持に関与している可能性が示唆された。したがって伸展力が負荷された歯根膜細胞において Ang II と同様に IL-11 も歯根膜組織の恒常性の維持に機能的に働いている可能性が推察された。

・カルシウム

細胞外カルシウムは骨芽細胞に直接作用することによって、石灰化を増進させる働きがあることが報告されている。私たちは、塩化カルシウムを用いてヒト歯根膜細胞を刺激した際に、骨形成タンパク質である BMP2、ならびにセメント質/骨関連遺伝子であるオステオポンチン (OPN) およびオステオカルシン (OCN) の発現が促進することを報告した。

24 時間及び 72 時間カルシウム刺激下で培養した両細胞株ともに無刺激群と比較して有意に細胞数の上昇が認められた。次に、14 日間カルシウム刺激を行った両細胞株における RUNX2、OPN、OCN、TGF- β 1 ならびに BMP2 の遺伝子発現について 3 日ならびに 7 日目と比較検討した。1-11 細胞株では、7 日目に OPN の発現が上昇したが、RUNX2 及び BMP2 の遺伝子発現は有意に低下し、OCN 及び TGF- β 1 の発現には変化が認められなかった。14 日目には BMP2 を除く他の遺伝子発現は有意に促進した。一方 1-17 細胞株では、刺激後 7 日目には RUNX2、OPN、OCN、TGF- β 1 及び BMP2 の遺伝子発現は有意に上昇し、14 日目には RUNX2 及び TGF- β 1 の発現は有意な上昇を維持していたが、OPN、OCN 及び BMP2 の遺伝子発現はコントロールと同レベルであった。3 日間の刺激では、両細胞株ともに、いずれの遺伝子発現にも変化が認められなかった。さらに 4 週間カルシウム刺激した両細胞株は、von

Kossa 染色陽性反応を示し、特に 1-17 細胞株において強い陽性反応が認められた。

以上の結果より、細胞外カルシウムは、未分化なヒト歯根膜細胞の増殖ならびにセメント芽細胞/骨髄細胞様細胞への分化を促進させる働きを有しており、このカルシウム刺激によるシグナルは、CaSR を介したものである可能性が示唆された。また 1-11 細胞株の分化の進行が 1-17 細胞株よりも遅延したのは、Runx2 ならびに BMP2 の発現と関連した可能性があるかと推察される。

③歯根膜再生に最適な足場の検討

私たちは、歯科用充填材料であるスーパーボンドシーラー (SBS) または Mineral Trioxide Aggregate (MTA)、そしてハイドロキシアパタイトを用いて、足場材としての有効性について検討した。

SBS には、歯根膜細胞が接着し、さらにその上で細胞増殖を示した。また骨系分化誘導培地中での培養により、OPN ならびに OCN の発現が促進することが明らかになった。

MTA の足場材としての有効性について検討した結果、歯根膜細胞は、その表面での増殖を示し、さらに OPN ならびに OCN、そして BMP2 の発現を促進した。また MTA の近傍では、歯根膜細胞が石灰化した。この MTA の生物学的活性は、MTA から緩徐に遊離するカルシウムによってもたらされることが示唆された。

ハイドロキシアパタイトを足場材として、1-11 細胞株または 1-17 細胞株の細胞シートと培養した結果、これらの細胞は、アパタイト上に接着できることが明らかになった。さらに細胞株が接着したアパタイトを免疫不全ラットの骨中に埋入した結果、アパタイト上に石灰化物を形成し、Sharpey 線維様の線維が形成されることが明らかになった。

以上の結果から、カルシウムを含む材料は、歯根膜組織再生を支える足場材として、有効であることが明らかになった。また、歯根膜細胞はスーパーボンド上でも増殖分化が可能であったことから、樹脂を用いた足場材の有効性について明らかにすることができた。

④歯周組織欠損動物への応用

免疫不全ラット上顎第 1 臼歯の歯槽骨上から歯根膜組織にかけて、欠損部位を作製し、歯根膜欠損モデルラットを作製した。そこへ各々の細胞株を beta-TCP を足場材にして填塞した。その結果、1-11 細胞株は、セメント質上、骨面上、そして歯根膜線維中に局在することが明らかになった。一方、1-17 細胞株は歯根膜線維中のみ局在し、セメント質や骨面への生着は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 6 件)

- ① [Maeda H](#), [Tomokiyo A](#), [Fujii S](#), [Wada N](#), [Akamine A](#). Promise of periodontal ligament stem cells in regeneration of

- periodontium. Stem Cell Res Ther. 査読有り 2(4):33, 2011.
- ② Maeda H, Tomokiyo A, Wada N, Akamine A. 他 6 名 An in vitro evaluation of two resin-based sealers on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells. Int Endod J 査読有り 44(5):425-431, 2011.
- ③ Fujii S, Maeda H, 他 4 名 Transforming Growth Factor β 1 Promotes Migration of Human Periodontal Ligament Cells through Heat Shock Protein 27 Phosphorylation. Biol Pharm Bull 査読有り 34(4):486-489, 2011.
- ④ Monnouchi S, Maeda H, Tomokiyo A, Akamine A. 他 2 名 The roles of angiotensin II in stretched periodontal ligament cells. J Dent Res 査読有り 90(2):181-185, 2011.
- ⑤ Maeda H, Tomokiyo A, Wada N, Akamine A. 他 3 名 The effects of TGF- β 1 on the proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells and a human PDL stem/progenitor cell line. Cell Tissue Res 査読有り 342(2):233-242, 2010.
- ⑥ Maeda H, Tomokiyo A, Wada N, Akamine A. 他 4 名 Mineral Trioxide Aggregate Induces Bone Morphogenetic Protein-2 Expression and Calcification in Human Periodontal Ligament Cells. J Endod 査読有り 36(4):647-652, 2010.
- [学会発表] (計 9 件)
- ① Maeda H et al. Potency of Mechanical Load in Differentiation of Periodontal Ligament Stem Cells. 4th Annual World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cell 2011. Nov. 11-13, 2011 Beijing International Convention Center, Beijing, China (招待)
- ② Maeda et al. Contribution of mechanical load to the regeneration of human periodontal ligament tissues. International Biomedical and Technology & Healthcare Management Summit, Nov. 26-27, 2010 Jiangyin, China (招待)
- ③ 山本直秀ら. GDNF がヒト歯根膜細胞の走化性に及ぼす影響について. 第 133 回日本歯科保存学会秋季学術大会. 2010. 10. 28-29. 岐阜
- ④ 郡勝明ら. 未分化なヒト歯根膜細胞株の分化に及ぼすカルシウムの影響について. 第 133 回日本歯科保存学会秋季学術大会. 2010. 10. 28-29. 岐阜
- ⑤ 河野清美ら. bFGF が未分化なヒト歯根膜細胞株の線維芽細胞様分化に及ぼす影

- 響について. 第 133 回日本歯科保存学会秋季学術大会. 2010. 10. 28-29. 岐阜
- ⑥ MONNOUCHI et al. The roles of angiotensin II in stretched periodontal ligament cells. 88th General Session & Exhibition of the IADR. July 14-17, 2010 Barcelona, Spain
- ⑦ Maeda H. Fibroblastic cells from human periapical granulation tissue preferentially form calcified matrices in boiled decalcified rat bone. The 3rd Pan Pacific Symposium on Stem Cell Research, April 16-19, 2010 Evergreen Laurel Hotel, Taichung, Taiwan (招待)
- ⑧ Maeda et al. What are the characteristics of PDL stem cells? The 5th International Symposium on "Dental and Craniofacial Morphogenesis and Tissue Regeneration". Feb. 5, 2010 Centennial Hall, Kyushu University School of Medicine, Fukuoka, Japan (招待)
- ⑨ 前田英史: 歯根膜幹細胞はどんな特徴を持っているのだろうか? 第 51 回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム 2009 年 9 月 9 日 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター 新潟 (招待)
- [図書] (計 1 件)
- ① Maeda H, Wada N, Fujii S, Tomokiyo A, and Akamine A (2011) Periodontal ligament stem cells. In: Gholamrezanezhad A (ed) Stem Cells. InTech, Rijeka, Croatia, pp619-636.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤峰 昭文 (AKAMINE AKIFUMI)

九州大学・大学院歯学研究院・教授

研究者番号: 00117053

(2) 研究分担者

・前田 英史 (MAEDA HIDEFUMI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号: 10284514

・和田 尚久 (WADA NAOHISA)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号: 60380466

・友清 淳 (TOMOKIYO ATSUSHI)

九州大学・大学院歯学研究院・助教

研究者番号: 20507777

(3) 連携研究者

該当なし