

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390465

研究課題名(和文) 分画化歯根膜細胞とのブレンドによる培養骨膜シートの高機能化と新治療法への展開

研究課題名(英文) Making a cultured periosteal sheet advanced function by the blend with the demarcation making periodontal ligament cell and spreading out to the new treatment

研究代表者

奥田 一博 (OKUDA, KAZUHIRO)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：00169228

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：骨膜片組織培養における幹細胞様未分化細胞の増幅については、幹細胞様培地を用いることで細胞増殖とECMの蓄積亢進による多層化・肥厚化が促進された。このなかで、CD146陽性の周皮細胞様細胞の占める比率が上昇することを明らかにした。これらの細胞は、*in vitro*では骨芽細胞への分化誘導に対する応答性が低い、ヌードマウスに移植すると異所性に骨様組織を形成した。骨膜シートの血管新生に及ぼす影響については、動物移植ならびに鶏卵漿尿膜の実験系で検証した。後者実験系では、骨膜シートによる血管誘導・新生が顕著であることが確認された。さらに、ヒト血管内皮細胞との複合化を試みたが、協調作用は確認されていない。

研究成果の概要(英文)：For the preparation of more potent periosteal sheets, we examined the applicability of stem-cell culture medium. Periosteal sheets expanded with stem-cell culture medium, and formed thicker multilayers of cells. During this process, the surface marker CD146 was substantially upregulated. A representative osteoblastic marker, alkaline phosphatase was not upregulated by osteogenic induction. However, these expanded periosteal sheets exhibited substantially stronger osteogenic differentiation when implanted in nude mice. With respect of the effect of these expanded periosteal sheets on angiogenesis, we examined by using the experimental design such as implantation to mice or chorioallantoic membrane model (CAM) assay. In the latter experiment, angiogenesis and neovascularization was significantly increased. Moreover, the complex of the expanded periosteal sheets with human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) has not been revealed a cooperative response.

研究分野：歯周病学

キーワード：骨膜細胞 歯根膜細胞 共培養 骨組織再生 血管新生

1. 研究開始当初の背景

(1) われわれが自家培養骨膜シートによる歯周再生治療をはじめから5年経とうとしている。歯槽骨および歯周組織の再生と回復は著しく、また有害事象がまったくないという点で優れた治療法である。しかし、並行して実施している動物実験では、自発的アルカリホスファターゼ(ALP)活性の発現や骨形成能に無視できない個体差があること、培養条件によって移植骨膜シートによる血管誘導や破骨細胞誘導に大きな差があることを、どのように臨床にフィードバックし、骨膜シートを高品質化すべきかが課題となっている。

(2) 自家培養骨膜シートの Evidence-based medicine (EBM)確立のための基礎研究の結果、得られた主要な所見を列挙する。骨膜シートとは、歯槽骨から採取した1-2 mm 四方の小片から explant culture によって形成した細胞シートである。分散細胞によって作成した「細胞シート」との最大の相違点は、細胞が重層化し、細胞間には比較的豊富な細胞外基質があり、結果的に相当の機械的強度をもっていることである。

(3) 個別の所見では、basic FGF などの増殖因子の添加によるシートの肥厚化とALP活性の低下。骨芽細胞への分化誘導による *in vitro* でのALP活性亢進と移植部位での血管誘導(波及効果としての破骨細胞の誘導)の促進。骨膜シートに含まれる細胞の分析: CD44、CD90、CD73、CD105、CD166 が中程度陽性から強陽性、CD34、CD106、CD146、STRO-1 は少数ではあるが確実に存在。CD11b、CD19、CD45、HLA-DR は陰性。プラスチックへの接着と脂肪細胞への分化誘導も確認していることから、幹細胞の最低限の要件は満たしている。DNA microarray の解析から、骨膜シートには内皮細胞のマーカーである von Willebrand factor (vWF) や PECAM (CD31) などの発現が確認。血管内細胞用培地での培養が、内皮細胞への分化や増殖を促進することはなかった。

(4) すなわち、これらの所見は、骨膜はヘテロな細胞集団ではあるが、幹細胞あるいは未分化間葉系細胞といえる細胞が多く含まれていることを示唆している。骨芽細胞への分化誘導によってほとんどすべての細胞がALP活性を発現するようになるのは、未分化間葉系細胞(あるいは幹細胞)からの分化と理解すべきであり、骨芽細胞前駆細胞からの分化の可能性はほとんどない。少なくとも培養で使用している骨膜片は、骨芽細胞およびその前駆細胞から構成される膜状組織ではない。分化誘導した骨膜シートが移植部位で血管を誘導するのは、現時点では、骨膜シートが産生する VEGF などの増殖因子によるものであると考えるべきなのだろう。血管内皮細胞や周皮細胞の性状を示す細胞は培養するにしたがって消失するので、この *in vivo* の現象に関与している可能性は極めて低いものと認識している。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、このような血管新生にかかわる細胞は未分化間葉系細胞に系変換するとの仮説をたてて、骨芽細胞前駆細胞の集団としての骨膜シートを血管新生能のある(すなわち、血管構成細胞の前駆細胞を供給できる)歯根膜細胞の特定の免疫学的同一集団を組み合わせることによって、相補的な細胞集団の構築を図り、結果的に移植部位で定着と機能発現の亢進を目論んでいる。

(2) 歯根膜細胞集団中に含まれる血管内皮前駆細胞の添加が、骨形成活性を発現した骨膜シートの *in vivo* での血管新生・誘導活性をさらに亢進し、破骨細胞の誘導と相関性をもつつ、骨形成活性を亢進し成熟した広義の「培養人工骨」として骨再生治療の目的に沿った機能を発揮する可能性を明らかにする。これは、将来的な大規模骨欠損の再建治療において、基盤となるべき技術でもある。

3. 研究の方法

研究は、*in vitro*で共培養の条件検討をすすめ、要件をクリアしたものから動物実験に供し、*in vivo*の動物移植実験において石灰化と血管誘導の両立を評価する。主要検討課題を具体的に列挙すると、以下ようになる。

(1) 骨膜シートと歯根膜細胞分画の共培養条件の最適化: ここでは、(a) 培地やサプリメントの選択、および使用タイミングの検討、(b) 幹細胞的性質の発現・維持に必要なといわれる低酸素培養の可能性検討、(c) 共培養開始のタイミングと最適なブレンド比の検討などが骨子となる。

(2) 骨膜シートおよび歯根膜細胞分画の増殖を犠牲にしない分化誘導法の最適化: 骨芽細胞への分化誘導試薬の濃度や処理時間の最適な条件を見つける。

(3) 動物移植実験での石灰化と血管誘導活性の検証

これらの検討課題に対して、次のような研究計画を立案した。

骨膜の採取: 骨膜片は、患者さんから同意を得て、倫理委員会で承認された方法で採取する。

幹細胞・前駆細胞の基本的性質維持に適した培地やサプリメントの選択: 現在、幹細胞用培地がより未分化な細胞の保存と自己複製において有益であるかについて検討中である。本研究では、市販の培地を中心に各種培地に増殖因子などのサプリメントを添加した状態で骨膜シートを培養し、骨膜シートの増殖活性や歯根膜細胞分画との相性について見極める。

酸素分圧の最適化: 幹細胞(stem cells)と前駆細胞ともいえる未分化間葉系細胞(stromal cells)を酸素要求性という点で同一視できるものかどうか、われわれの実験系で明らかにする。培地やサプリメントの選択と相乗して、骨膜シート中の幹細胞様細胞あるいは未分化細胞の保存の増幅に効果が期待できる可

能性がある。

骨芽細胞への分化誘導法の最適化：分化誘導処理の期間を短縮化する、あるいは濃度を低く抑えるなど、誘導条件（最適な濃度の dexamethasone (Dex), β -glycerophosphate (β -GP), ascorbate (AA)の組み合わせで効率的にALP活性の発現を誘導する)を見直すことによって、細胞増殖の抑制を半減させ、歯根膜細胞分画との共培養に支障がないように条件を整える。

歯根膜細胞集団の分画化とその検証：分散した骨膜細胞を増幅培養する。フローサイトメーター(FCM)を用いてCD抗原の発現解析を行ない、ここからMACSシステムにより、CD31, CD51/61, CD146, vWFなどが陽性の細胞を分取する。さらに増幅培養し、少なくとも数代の継代中に顕著な低下がないことを確認する。培養にはMedium199などの汎用培地、あるいは血管内皮細胞培地や幹細胞用培地を試用し、血管新生のための「材料」を効率的に増幅するという観点において、有効な培養法を確立する。

共培養条件の最適化：骨膜シートにどの歯根膜細胞分画をいつ添加するか、どれくらいの期間共培養するかという条件を最適化する。対象としてHUVECを用いる。評価は、位相差顕微鏡での観察と、組織標本による免疫染色などの結果により行なう。

動物移植実験による複合化した生物材料の性能評価：石灰化の体積については、 μ CTおよび*in vivo* NIR (near-infrared) imaging技術によって、非侵襲的・非破壊的に移植した複合体の骨形成活性を可視化・定量化する。血管誘導には、パラフィンおよび凍結切片によるHE染色、von Kossa染色、ALP活性染色などとともに、血管やヒトミトコンドリアに対する免疫染色を実施する。また、テトラサイクリン・カルセイン投与からピラヌエバ染色を施したサンプルの非脱灰樹脂切片においても検討し、基材の性能評価とする。

4. 研究成果

(1) 骨膜片組織培養における幹細胞様未分化細胞の増幅については、幹細胞様培地を用いることで、細胞増殖と細胞外基質の蓄積亢進による多層化・肥厚化が顕著に促進された。軟骨細胞マーカーは有意に発現しなかった。張力は肥厚化と比例して上昇し、 α -SMA(smooth muscle actin fibers)の形成は見られた。表面抗原ではCD146は陽性であったが、CD73、CD105は陰性であった。CD146陽性細胞は、*in vitro*では骨芽細胞への分化誘導に対する応答性が低いが、ヌードマウスに移植すると異所性に骨様組織を形成した。CD146陽性細胞は骨髄では骨原性細胞のマーカーとすることが提唱されていることから、幹細胞様培地で骨膜片を培養することで、骨への分化誘導へコミットしたより性能の高いシートを作製することができた。

(2) 肥厚化した骨膜シートは未分化細胞の維

持に寄与するという仮説のもとに原子間力顕微鏡(atomic force microscopy: AFM)で生物機械的強度を測定し、細胞外基質の発現を免疫細胞化学的染色およびcDNA マイクロアレイによって検索した。対照としてのSaos2細胞と比較して骨膜シートはより細胞骨格線維が発達していた。細胞シートの強靭性は細胞外基質と細胞骨格線維との結合に依存していることが明らかとなった。また骨原性分化の理想的強靭性は25-40KPaといわれるが、骨膜シートがこれより低いことは、比較的細胞が未分化状態で維持されていることを示す。

(3) 骨膜シートは分散細胞より効果的に機能するが、この要因を探るために細胞接着機構に着目し、3次元細胞シート培養、2次元分散培養、コラーゲンスポンジ上に分散細胞を播種したモックアップ培養にて検討した。細胞接着分子と細胞外基質分子はmRNAとタンパクレベルでそれぞれリアルタイムPCRとフローサイトメトリーで検索された。PCR分析では、培養方法の如何に拘わらず、 α 1インテグリン、血管細胞接着分子-1、フィブロネクチン、コラーゲン型の発現が上昇した。一方、CD44は骨膜シートで分散細胞に比較して有意に発現が低下した。骨膜シートの肥厚が増加するにつれ、幹細胞培地において骨膜シートでは、いくつかのインテグリン(β 1、 α 1、 α 4)、CD146、血管細胞接着分子-1、フィブロネクチン、コラーゲン型の発現が上昇した。フローサイトメトリー分析では、 β 1インテグリンの機能的構造は幹細胞培地・骨膜増幅培地で低下した。モックアップ培養でみられた細胞接着パターンは、本来の骨膜シートのそれと一致した。 α 1、 β 1インテグリンとCD44は高度に多層化した骨膜シートと分散細胞において主要な細胞接着分子として機能する。この差は肥厚した骨膜シートによって示される、より機能向上した骨原性活性を説明する。

(4) 凍結乾燥したPlatelet-rich plasma (PRP)を塗布した改良された生分解性材料コラーゲンスポンジは結合組織創傷治療に適応かどうか検討した。先行研究で凍結乾燥したPRPを塗布したポリグラクチンは創傷治療保護材として有効であることを示した。しかし、欠点としてポリグラクチンの吸収過程による炎症反応が引き起こされた。

ヌードマウス皮下にPRP塗布されたコラーゲンスポンジを移植すると、炎症反応を引き起こすことなく急速に血管増生と周囲の結合組織の浸潤を認めた。さらに骨膜線維芽細胞の供給は血管増生を促進した。*in vitro*の実験でPRPを塗布したスポンジは高いレベルで様々な主要増殖因子を供給し、プラスチック上で培養されている細胞の増殖を刺激した。しかし、PRP塗布したスポンジの中に播種された細胞の増殖は刺激しなかった。細胞はフィブリン網に埋め込まれ、形態を伸展させることなくその紡錘形を維

持していた。

分子間力顕微鏡観察では PRP 塗布したスポンジ上に形成されたフィブリンゲルはスポンジ底部に形成された架橋構造のコラーゲンよりも大きく柔軟であった。不溶性物質が近年、細胞挙動の重要な調節因子であるという考えがあるが、可溶性増殖因子がそうであるように、この柔軟なフィブリン網は細胞の生存を抑制するかもしれない。全体として我々の研究が示すことができたことは、PRP 塗布したコラーゲンスポンジは創傷治癒および組織再生能力を改善させることに成功したということである。臨床現場で PRP 塗布コラーゲンスポンジは、詩集治療、火傷治療、美容形成外科のような結合組織再生治療に有効な材料となるであろう。

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 6 件)

1. Kawase T, Kamiya M, Kobayashi M, Tanaka T, Okuda K (他 2 名、1,5 番目). The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. J Biomed Mater Res B Appl Biomater Aug 14: 1-7;2014. 査読有. Doi: 10.1002/jbm.b.33262.
2. Okuda K, Kawase T, Nagata M, Yamamiya K, Nakata K (他 2 名、1,2,3 番目). Tissue-engineered cultured periosteal sheet application to treat infrabony defects: case series and 5-year results. Int J Periodontics Restorative Dent 33(3):281-287;2013. 査読有. Doi: 10.1016/prd.1545.
3. Horimizu M, Kawase T, Nakajima Y, Okuda K, Nagata M (他 2 名、2,4,5 番目). An improved freeze-dried PRP-coated biodegradable material suitable for connective tissue therapy. Cryobiology 66:223-232;2013. 査読有. Doi: 10.1160/j.cryobiol.2013.01.006.
4. Kawase T, Uematsu K, Kamiya M, Nagata M, Okuda K (他 3 名、1,4,5 番目). Real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometric analyses of cell adhesion molecules expressed in human cell-ultilayered periosteal sheets in vitro. Cytotherapy 16(5):653-661;2013. 査読有. Doi: 10.1016/j.jcyt.2013.11.003.
5. Horimizu M, Kawase T, Tanaka T, Okuda K, Nagata M (他 2 名、2,4,5 番目). Biomechanical evaluation by AFM of cultured human cell-multilayered periosteal sheets. Micron 48:1-10;2013. 査読有. Doi:

10.1016/j.micron.2013.02.001.

6. Uematsu K, Kawase T, Nagata M, Suzuki K, Okuda K, (他 3 名、2,3,5 番目). Tissue culture of human alveolar periosteal sheets using a stem-cell culture medium (MesenPRO-RSTM): *In vitro* expansion of CD146-positive cells and concomitant upregulation of osteogenic potential *in vivo*. Stem Cell Res 10: 1-19;2013. 査読有. Doi: 10.1016/j.scr.2012.08.006.

[学会発表](計 35 件)

1. 小林美登、川瀬知之、奥田一博(他2名、2, 3番目). Platelet-rich fibrin(PRF)は Platelet-rich plasma(PRP)と同程度の血管新生効果を有する. 第14回日本再生医療学会総会、2015.3.21. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
2. 川瀬知之、神谷真菜、羽山和秀、永田昌毅、奥田一博(他3名、1,4,5番目). 酸化ストレス刺激ヒト骨膜細胞モデルにおけるDNA修復履歴を指標とした品質管理. 第14回日本再生医療学会総会、2015.3.21. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
3. 神谷真菜、川瀬知之、羽山和秀、奥田一博(他3名、2,4番目). 酸化ストレス刺激ヒト骨膜細胞モデルにおけるDNA修復履歴を指標とした品質管理. 第14回日本再生医療学会総会、2015.3.21. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
4. 奥田一博、中島 悠、小林美登、神谷真菜、堀水 慎、川瀬知之(他1名、1,6番目). 自己多血小板フィブリン膜と -TCPIによる歯周組織再生効果: 症例報告. 第141回秋季日本歯科保存学会学術大会、2014.10.30. 山形テルサ (山形県・山形市)
5. 神谷真菜、川瀬知之、奥田一博(他2名、2, 3番目). X線局所照射による唾液腺傷害とT細胞の関与. 平成26年度新潟歯学会第1回例会、2014.7.12. 新潟大学歯学部 (新潟県・新潟市)
6. 小林美登、川瀬知之、奥田一博(他1名、2, 3番目). ヒト培養骨膜細胞の直接的血管新生作用. 第13回日本再生医療学会総会、2014.3.5. 国立京都国際会館 (京都府・京都市)
7. 堀水 慎、川瀬知之、久保田健彦、永田昌毅、奥田一博(他3名、2, 4,5番目). Platelet-rich fibrin(PRF)との複合化によるヒト培養骨膜シートの骨再生能向上. 第13回日本再生医療学会総会、2014.3.4. 国立京都国際会館 (京都府・京都市)
8. 川瀬知之、上松晃也、永田昌毅、奥田

- 一博(他2名、1,3,4番目). 細胞重層化したヒト培養骨膜シートと単層骨膜細胞シートの細胞接着様式の比較. 第13回日本再生医療学会総会、2014.3.4. 国立京都国際会館(京都府・京都市)
9. 堀水 慎、川瀬知之、中島 悠、奥田一博、永田昌毅(他1名、2,4,5番目). コラーゲンスポンジと複合化した凍結乾燥PRPの有用性. 平成25年度新潟歯学会第2回例会、2013.11.9. 新潟大学歯学部(新潟県・新潟市)
 10. 小林美登、川瀬知之、奥田一博(他1名、2,3番目). ヒト骨膜細胞の血管新生促進作用の検証. 第139回秋季日本歯科保存学会学術大会2013.10.18. 秋田県総合生活文化会館(秋田県・秋田市)
 11. 奥田一博(1番目). 培養骨膜シートによる歯周組織再生療法. シンポジウム「サイトカイン治療 vs. 細胞治療」第56回秋季日本歯周病学会学術大会2013.9.22. 前橋市民文化会館(群馬県・前橋市)
 12. 小林美登、川瀬知之、奥田一博(他1名、2,3番目). 多血小板フィブリン-PRFの血管新生促進作用. 平成25年度新潟歯学会第1回例会、2013.7.6. 新潟大学歯学部(新潟県・新潟市)
 13. 堀水 慎、川瀬知之、久保田健彦、永田昌毅、奥田一博(他2名、2,4,5番目). Platelet-rich fibrin(PRF)との複合化によるヒト培養骨膜シート骨形成活性の亢進. 平成25年度新潟歯学会第1回例会、2013.7.6. 新潟大学歯学部(新潟県・新潟市)
 14. 堀水 慎、久保田健彦、川瀬知之、永田昌毅、奥田一博(他3名、3,4,5番目). Platelet-rich fibrin(PRF)との複合化によるヒト培養骨膜シートの骨形成活性の亢進. 第56回春季日本歯周病学会学術大会、2013.5.31. タワーホール船堀(東京都・江戸川区)
 15. 堀水 慎、川瀬知之、久保田健彦、永田昌毅、奥田一博(他3名、2,4,5番目). Platelet-rich fibrin(PRF)とヒト培養骨膜シートの複合化による骨形成活性の亢進. 第12回日本再生医療学会総会、2013.3.22. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
 16. 中島 悠、川瀬知之、田中孝明、小林美登、堀水 慎、奥田一博(他1名、2,6番目). PRFの弾性率: 引張試験とAFMによるナノ押し込み試験の比較. 第12回日本再生医療学会総会、2013.3.22. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
 17. 上松晃也、川瀬知之、永田昌毅、奥田一博(他2名、2,3,4番目). 幹細胞用培地(MesenPRO)は骨膜シートのCD146+細胞の増加と骨形成ポテンシャルの向上に貢献する. 第12回日本再生医療学会総会、2013.3.22. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
 18. 川瀬知之、堀水 慎、田中孝明、永田昌毅、奥田一博(他1名、1,4,5番目). 幹細胞用培地で重層化が促進されたヒト培養骨膜シートの機械的特性と分化制御との関連性. 第12回日本再生医療学会総会、2013.3.22. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
 19. 吉江弘正、奥田一博、川瀬知之、永田昌毅(他2名、2,3,4番目). 培養骨膜シートによる歯周組織・顎骨の再生療法. シンポジウムS-05歯科における再生医療の将来. 第12回日本再生医療学会総会、2013.3.22. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
 20. Kawase T, Kobayashi M, Okuda K (他2名、1,3番目). A proposed protocol for standardized preparation of PRF membranes for periodontal regenerative therapy. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.9.30. Los Angeles (USA)
 21. Uematsu K, Kawase T, Masaki N, Okuda K (他1名、2,4番目). Preparation of thicker, osteogenic periosteal sheets by xenofree stem-cell media. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.9.30. Los Angeles (USA)
 22. Nakajima Y, Kouya T, Tada S, Kawase T, Tanaka T, Okuda K (他1名、4,6番目). Microporous membranes of PLLA/PCL blends for periosteal tissue scaffold. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.9.30. Los Angeles (USA)
 23. Kamiya M, Kawase T, Okuda K (他1名、2,3番目). Preservation of human periosteal sheets using Epigallocatechin-3-gallate under hypothermic condition. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.9.30. Los Angeles (USA)
 24. Kobayashi M, Kawase T, Okuda K (他1名、2,3番目). Platelet-rich fibrin (PRF) improves angiogenesis in vitro and ex

- vivo. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.9.30. Los Angeles (USA)
25. Horimizu M, Kawase T, Kubota T, Nagata M, Okuda K (他3名、2,4,5番目). The combinational use of periosteal sheet and platelet-rich fibrin. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.9.30. Los Angeles (USA)
26. Kawase T, Uematsu K, Nagata M, Okuda K (他1名、1,3,4番目). CD146-positive cells and the osteogenic potential of cultured periosteal sheets. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.9.30. Los Angeles (USA)
27. Shirai Y, Okuda K (他3名、2番目). Effect of superporous hydroxyapatite for the treatment of periodontal defects. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.9.30. Los Angeles (USA)
28. Okuda K (1番目). Tissue-Engineered Cultured Periosteal Sheet Application to Periodontal Regeneration: Five-Year Clinical Results and Biological Evidence. 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. 2012.10.2. Los Angeles (USA)
29. Nakajima Y, Kawase T, Okuda K (他1名、2,3番目). A new absorbable synthetic monofilament suture. The 2nd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine. 2012.8.29. Taipei (Taiwan)
30. Kobayashi M, Kawase T, Okuda K (他2名、2,3番目). Human platelet-rich fibrin facilitates angiogenesis in vitro and ex vivo. The 2nd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine. 2012.8.31. Taipei (Taiwan)
31. Okuda K, Kawase T, Nagata M (他4名、1,2,3番目). Tissue engineered cultured periosteal sheet application to periodontal regeneration: a five-year results. The 2nd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine. 2012.8.31. Taipei (Taiwan)
32. Uematsu K, Kawase T, Nagata M, Okuda K (他2名、2,3,4番目). Explant culture of human periosteum using a stem cell culture medium (STK1TM, STK3TM) contributes to advancement of osteogenic potential. The 2nd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine. 2012.8.31. Taipei (Taiwan)
33. Kamiya M, Kawase T, Okuda K (他1名、2,3番目). A short-term preservation of human cultured periosteal sheets, osteogenic grafting materials, using a solution containing epigallocatechin-3-gallate under chilled condition. The 2nd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine. 2012.8.31. Taipei (Taiwan)
34. Horimizu M, Kawase T, Kubota T, Nagata M, Okuda K (他3名、2, 4,5番目). The potential of human alveolar bone-derived periosteal sheet as an osteogenic grafting material: complex with platelet-rich fibrin. The 2nd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine. 2012.8.31. Taipei (Taiwan)
- 〔図書〕(計1件)
1. Kawase T, Okuda K, Nagata M (他1名、1,2,3番目). InTech Publishing Limited, Chapter 2 The cell-multilayered periosteal sheet- a promising osteogenic and osteoinductive grafting material. In: New Trends in Tissue Engineering and Regenerative Medicine-Official book of the Japanese Society for Regenerative Medicine. Eds; Hibi H and Ueda M, 2014, 19-35 ISBN: 978-953-51-1724-7, Rijeka, Croatia.
- 〔産業財産権〕
出願状況(計0件)
取得状況(計0件)
6. 研究組織
(1)研究代表者
奥田 一博 (OKUDA, Kazuhiro)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 00169228
- (2)研究分担者
川瀬 知之 (KAWASE, Tomoyuki)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 10463978
- 永田 昌毅 (NAGATA, Masaki)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 10242439