

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02997

研究課題名(和文) 歯根膜幹細胞・脱灰象牙質ハイブリッド移植材による新規骨再生治療法の確立

研究課題名(英文) The establishment of novel bone regenerative therapies utilizing the Periodontal ligament stem cells / demineralized Dentin matrix hybrid grafting materials

研究代表者

大久保 直登 (Okubo, Naoto)

北海道大学・薬学研究院・講師

研究者番号：00553207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、象牙質移植材と歯根膜幹細胞の2種類の独自特許技術を融合したハイブリッド移植材を開発し、現在対応不可能な顎骨大型骨欠損に対応可能な骨再生移植材を開発することである。の欠点である自家移植による使用制限の解消とヒト歯根膜幹細胞の他家移植法の開発を目指した。は原料をウシに設定し、安全な加工法の開発に成功した。また、歯の大きさを活用し、顆粒状のみならず、膜状やブロック状などの手術応用に合わせた移植材の作成が可能となった。として、独自開発の上皮性歯根膜幹細胞は、炎症抑制性能に優れたエクソソームや、骨再生に大きく寄与するFGF2やBMP2の分泌能に優れていることを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題は、これまで対応が困難とされてきた顎に発生した悪性腫瘍の手術後などに高頻度で発生する大型骨欠損による顔貌の変化(著しいQOLの低下につながるもの)に対応できるような、新たな骨再生医療法を開発することを目的とする。本技術は、重度の歯周病にも対応可能な技術であるため、高齢化の加速に伴い問題となっている歯を失う原因疾患に対する対応も可能である。その解決策として、申請者らが独自に開発した2種類の特許技術を改良したのち組み合わせる。また、その移植材の原料となる材料は、現在、使い道がなく廃棄されている酪農資源を活用するため、優れた社会的意義を有する研究テーマとなる。

研究成果の概要(英文)：The aims of the study were to develop the hybrid-transplantation-material combined by two types of (1) demineralized dentin matrix (DDM) and (2) periodontal ligament stem cells(PDLSC), and to construct the bone regeneration transplantation material that could be used for large bone defects in the jawbone that were currently unavailable. We tried to resolve the restrictions by autologous DDM and to develop a method for allogeneic transplantation of human PDLSC (2). To construct the (1), the dentin material from bovine was used. Fortunately, we succeeded to develop (1) by a safe processing method. In addition, by utilizing the size of teeth, we could create various kinds of material forms, such as granule-, membrane- and block-form, which were suitable for surgical applications. Furthermore, we found that our developed epithelial PDLSC (2) remarkably secreted the exosomes having anti-inflammatory property and FGF2 and BMP2 which greatly contribute to bone regeneration.

研究分野：歯科再生医療

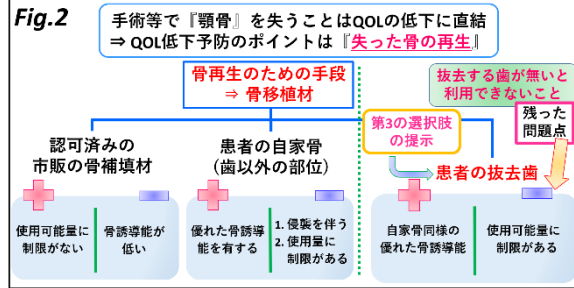
キーワード：歯根膜幹細胞 象牙質移植材 DDS基材 コラーゲン製材 骨補填材 骨再生医療

1. 研究開始当初の背景

『人は見た目が9割』というタイトルの本が2005年に新潮社より発売され100万部以上を売り上げるベストセラーとなったが、口腔外科が扱う顎・顔面領域に対する施術は、時にその人の印象を左右する、すなわちQOLに直結する『見た目』に大きくかかわる場合がある。

「顎裂や口蓋裂に代表される先天的な骨欠損」や、「顎骨内に発生する歯原性腫瘍等の腫瘍性疾患の治療後(手術後)に発生する大きな骨欠損」に適切に対処することは、前述の見た目に限らず発音や摂食などの機能保全も含めた『QOLの低下予防』という観点において非常に重要な医療行為となる。しかしこれまで、この大きな骨欠損に対し顕著な骨再生が期待できる骨再生治療法は、本人の自家骨移植以外の選択肢が望めなかった。そのため、自家骨の活用が困難なケースにおいてはチタンフレームや骨誘導能を有さない人工骨材料などで欠損箇所を補填する治療が進められており、QOLの著しい低下に直結することも多かった。

この問題に対し、申請者らの研究グループは医療廃棄物である抜去歯に着目し、この抜去歯が適切な加工を施すことで自家骨と同等の骨誘導能を有する骨移植材として使用できることを見出し、2003年の国際歯科研究学会(IADR)にて、世界初の実臨床症例を公表した(Fig.1)。その後の研究の進展により、インプラント前骨再生治療やソケットプリザベーション目的にとどまらず、北海道大学歯学部において顎裂・口蓋裂患者の骨移植材として侵襲を伴う自家骨に代わり、患者本人の抜去歯を移植する臨床研究を進めるなど、顎骨骨再生療法の新たな選択肢として、利用されるに至っている。この我々が独自に開発しその調整法において特許取得済みの脱灰象牙質移植(demineralized dentin matrix; DDM)は、自家骨移植法同等またはそれ以上の骨再生効果を有することは明らかとなったが、自家移植ゆえに抜去する歯がないと利用できない(Fig.2)という根本的な問題が残されていた。

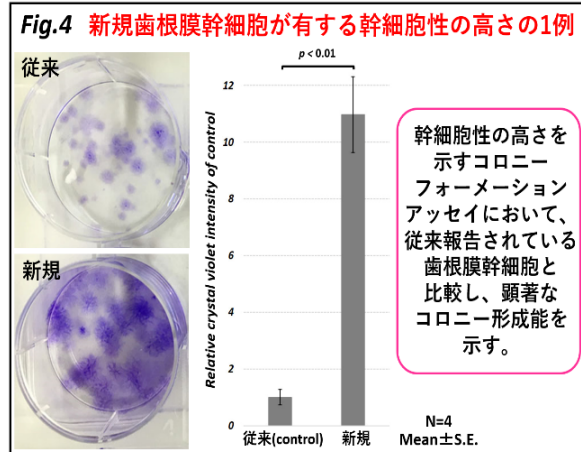


2. 研究の目的

本研究の第1の目的として、すでに市販されている多くの骨補填材の供給動物であり移植の安全性が担保されているウシをターゲットとし、その歯を素材として『異種(Xenograft)ベースのDDM移植法』を開発する。ウシの歯は、これまで使用してきたヒトの歯と比べて非常に大きく Fig.3 にウシとヒトの後方臼歯 2本の比較画像を示すが、1本の臼歯より採取できるDDM移植材の容量がウシ臼歯においてヒト臼歯より10倍以上多いことを確認している。この優位性により、これまでのDDM移植と比較して利用制限がないどころか大量に使用することが可能となることが期待される。これにより、これまで自家骨並みの優良な素材ではあるが採取できる量の問題から、その適応範囲が非常に限られていたこれまでのDDM移植法が、使用制限がなくなることで顎骨内に発生する歯原性腫瘍等の腫瘍性疾患の治療後(手術後)に発生する大きな骨欠損に適応できるのみならずその適応範囲は歯科領域を超えて、例えば椎体骨折部位に対する骨補填材としての使用など、医科領域での骨再生治療にも応用できる可能性が期待できる。

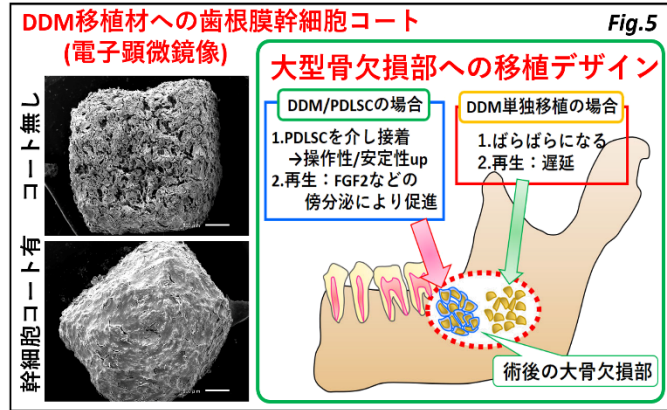


第2の目的として、これまで、small scaleでの移植がメインだったためにDDM単独移植で十分な骨再生能力を示していたが、使用容量が大きくなることでDDM単独での骨再生が困難となる可能性が懸念される。そこで、従来、象牙質を母床(足場)とする歯根膜組織中に存在する歯根膜幹細胞(PDLSCs)をDDM移植に組み込むことを検討する。申請者らの研究グループは、これまでに報告されていた一般的な歯根膜幹細胞の採取方法を



見直すことによって、従来の歯根膜幹細胞と比較し優れた幹細胞性を有した新規歯根膜幹細胞の抽出方法を確立し、その独自技術により、従来、歯根膜幹細胞は間葉系由来となるのが一般的といわれているのに対し、これを上回る生理活性を有した上皮系歯根膜幹細胞の同定に成功し、本技術について特許申請中(PCT/JP2018/37900)である(Fig.4)。

本研究の目的は、申請者らが独自開発し特許取得している DDM 移植技術と特許申請中の新規上皮系歯根膜幹細胞を組み合わせることである。『歯根膜幹細胞・DDM ハイブリッドバイオマテリアル』として、DDM 移植材の周囲を歯根膜幹細胞(PDLSC)でコートした状態での使用方法を確立することである。大型骨欠損部に対して使用する場合、DDM 単独移植においては『ボリュームが多いためばらばらになりやすく、そのボリュームゆえに治癒が遅延する可能性が懸念される』のに対し、DDM/PDLSC のハイブリッド移植においては『DDM 周囲を立体的にコートされた PDLSC は細胞外マトリックス(ECM)を介して接着剤のような役割を担い DDM 同士をつなぐことで移植操作性・安定性を向上させ、それに加えてパラクライン(傍分泌)で細胞増殖促進作用のある FGF2 などのサイトカインを分泌することで治癒促進作用を示す』ことが期待され両者の併用は非常に有効であると考えられることを基として目的を設定した(Fig.5)。

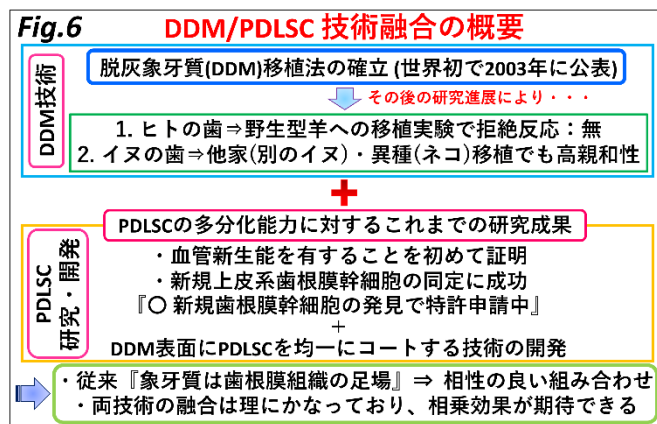


3. 研究の方法

目的を達成するための方法として、①DDM の最大の欠点であった自家移植の改善策を検討し異種移植ベースの DDM 移植法を完成させること、②PDLSCs の免疫寛容性を利用し、ヒト抽出 PDLSC を他家・異種移植ベースにその安全性を確認し、応用するための最適化されたプロトコールを作成することとした。加えて、③歯科臨床にとどまらず、獣医歯科臨床にも当技術を応用すること、も目的として設定した。

①については、異種動物の候補としてウシを選定しているが、イヌ・ネコ・ブタなどの他の哺乳動物の中で、医療用素材の原料としてウシを選択することが本当に最適なのかの検討を実施する。その後、現在確定している技術し自家移植において 10 年以上の治療実績を有する、顆粒状の骨補填材のほかに、大型骨欠損に対応するための治療選択肢の拡大を目的とした、新たな移植材形態の探索を実施する。加えて、ヒト医療に本技術を応用することを目的とするため、その加工方法の徹底的な見直しと改良を実施することで、エンドトキシン活性などの検討を実施し、最適化された処理プロトコールの確立を目指す。

②については、新規上皮系歯根膜幹細胞が従来主流といわれる間葉系歯根膜幹細胞と比較した際の、特に表面抗原を対象としたたんぱく質発現量の解析をフローサイトメトリー分析を主な手段として実施し、上皮系歯根膜幹細胞特異的表面抗原マーカーの検討を実施することで、抜去歯からの抽出効率の向上を目指す。加えて、上皮系歯根膜幹細胞の培養上清の分析を実施することで、従来の歯根膜幹細胞と比較して、臨床的優位性を有しているかの検討を実施する。さらに、DDM との接着親和性の検討を実施し、DDM/PDLSCs ハイブリッド移植材の完成度を向上させる。(Fig.6)



③については、すでに、獣医歯科領域を対象に『従来治療法では対応できない難症例に対して、DDM 移植材を使用し治療を行う』ことをテーマとした自主臨床試験を、北海道大学獣医学部獣医医療センターの承認を受け、自家や異種(イヌ⇒ネコ)を原料とした象牙質移植治療を実施しており、Fig.7 に示すように、イヌの歯を原料として、イヌ・ネコの歯周病症例を対象とした、他家・異種移植を複数症例に対し行ってきた。いずれに症例においても為害作用なく良好な成績を上げている。このシステムを基盤に、①で開発した DDM の性能評価も実施する。



4. 研究成果

① DDM 自家移植の欠点を解消する異種移植ベースの DDM 移植法を完成させる

(1) 医療用素材の原料としてウシを選択することが本当に最適なのか？

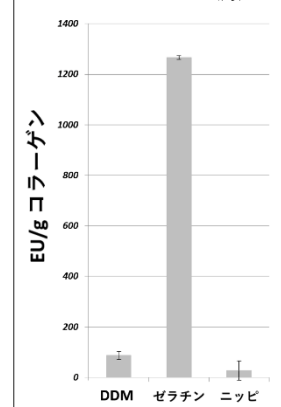
哺乳動物の中でも、イヌ・ネコの歯を対象とすることに対しては、愛玩動物という位置づけもあり、動物愛護的な観点や安定供給の問題があり、回避するべきと判断した。家畜動物を対象とした場合、ウシかブタが候補として挙げられたが、医療用素材として最重要項目の一つとして、サプライチェーンにおける原料としてのトレーサビリティが確保できるかがあげられる。これにおいて、ウシは耳標タグにおいて個体識別番号でそのトレーサビリティが完全に確立している(Fig.8)。加えて、そのサイズの大きさから、顎骨などの大型骨欠損に対応しうる顆粒形態以外の形態のバリエーションを付与しやすいこともメリットの一つであると考え、加工法などの検討を行ったところ、顆粒形態以外に、膜形態、ブロック形態など様々な形態の付与が可能であることが明らかとなった。



(2) 加工方法の徹底的な見直しと改良

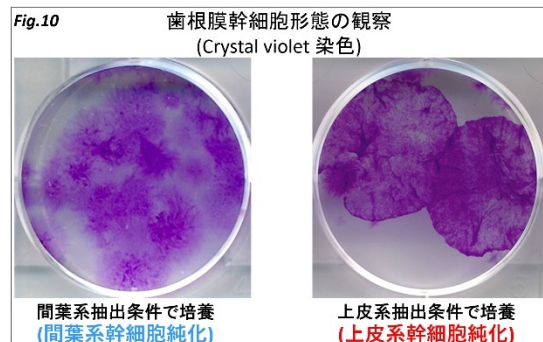
10年以上の実績を有する自家 DDM 移植における移植材作成プロトコルは、チェアサイドでの短時間作成を念頭に置いて作成されたものであるため、安定供給のための製品化を目標として検討する際には、ラボ（工場）レベルでの作成が可能となるため、ヒト医療における応用を念頭に置いて、その加工方法の徹底的な見直しと改良を目的として、様々な処理方法の検討を実施した。その結果、従来よりも保存性や安全性に優れた加工方法の作成に成功した。その品質評価の1項目として、加工後サンプル（DDM）のエンドトキシン解析を実施したところ、Fig. 9 に示すように、食品として売られているブタゼラチン(ゼラチン)とニッピの医療用使用可能な低エンドトキシンコラーゲン(ニッピ)と比較した際に、ニッピと遜色ないレベルにまでエンドトキシン量を低下させることが可能となった。

Fig.9 エンドトキシン測定



② 新規上皮系歯根膜幹細胞の抽出条件や治療効果が期待される培養上清の成分の検討

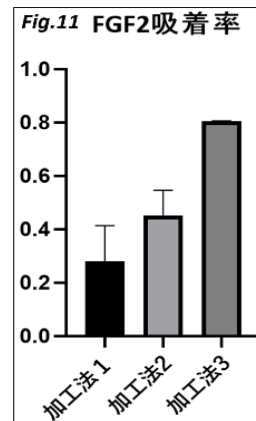
歯根膜組織中には大部分が線維芽細胞を主体とした間葉系由来組織で構成されているが、1%以下の頻度でマラッセの上皮遺残と呼ばれる上皮島クラスターが存在しているが、その主要な役割は明らかとなっていない。申請者らは、培養条件に工夫を加えるのみで、この低頻度にしか存在しない上皮系の細胞由来の上皮系歯根膜幹細胞の抽出・分離に成功した(Fig.10)が、その特異的表面抗原や治療効果につながるサイトカインをはじめとした分泌タンパクの発現量などの解析による特徴づけが不十分であった。そこで、マイクロアレイなどを用いて、同時に純化培養に成功している間葉系歯根膜幹細胞を比較対象として、フローサイトメトリー解析などのタンパク発現解析を実施し、上皮系歯根膜幹細胞に特異的に発現する複数のタンパク質の同定に成功した。



加えて、上皮系歯根膜幹細胞において、FGF2 や BMP2 のような血管新生促進・骨再生促進に関連する複数のタンパク質の分泌量が著しく高いことも判明した。加えて、エクソソームの分泌量も向上していることも明らかとなり、さらに、そのエクソソーム抽出培養上清には、優れた炎症抑制効果・抗線維化効果が認められた (data not shown)。

申請者らの本研究課題に対する最終目標は、ヒトにおけるこのハイブリッド移植材の大型骨欠損に対応する医療法の開発である。これに対し、現在急加速で医療応用化が進められている iPS 細胞医療などに着目すると、ヒト医療において、組織幹細胞を使用した治療法の実用化に至るには、越えるべきハードルが著しく高く、バリデーションの問題なども山積している。この点に着目すると、幹細胞自体を用いたハイブリッド移植材は、実用化に至るまでには年数がかかりすぎる懸念が考えられた。よって、より医療応用化の実現性を高めることを目的として、幹細胞そのものを組み合わせるのは今後の課題として、まず、その培養上清成分を DDM コラーゲンをスキヤホールドとして吸着させ、投与することで簡易的なハイブリッド移植材の開発に切り替えることを検討した。

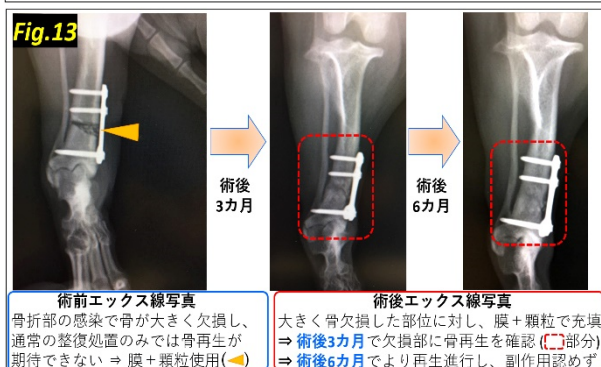
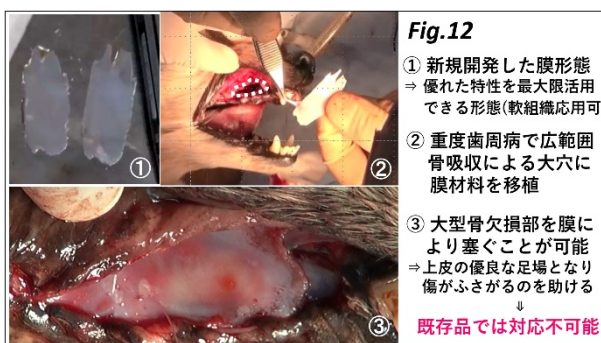
これを達成することも①の目的の一つとして、DDM加工法の検討を実施していたが、結果として、加工方法を工夫することによって、褥瘡性潰瘍治療薬にもなっており、上皮系歯根膜幹細胞からも多量に分泌されているFGF2を対象に、タンパク吸着率を検討したところ、加工法の工夫によって、サイトカインの吸着率を向上させることが可能となることが判明した。加えて、加工法3で加工したDDMは、エクソソームの吸着量も向上することが判明し、結果的に、①の加工法の検討においては、エンドトキシン量・殺菌性能・脂質成分の除去・サイトカインやエクソソームの吸着率等を評価項目とした検討を行い、医療応用を視野に入れた移植材の加工方法として、様々なクリニカルベネフィット性能を保有したDDMの加工法の開発に成功した。



③ 獣医医療を対象としたウシ由来DDM移植材の臨床応用化検討

ウシの歯のサイズを応用することで、顆粒形態のみならず、膜状やブロック状形態の作成に成功した。これらの形態は、すべて、①②で検討した加工法3で加工することが可能であり、すなわち、②で記載したサイトカイン吸着能や低エンドトキシン性を有していることも判明した。これらの成果をもとに、北海道大学獣医学部獣医医療センターにおける前述の自主臨床試験承認の適応範囲の拡大に至った。

Fig.12に示すように、ビーグル犬における上顎の著しい骨吸収症例に対し、膜状DDM形態を使用することで、これまで、歯肉の閉鎖が困難といわれてきた難症例に対し、歯肉上皮の閉鎖に成功するなど、優れた成果を上げている。加えて、獣医歯科以外の獣医整形外科領域への骨再生治療への適応拡大にも成功し、Fig.13に示すような、整形外科的難症例に対しても、良好な成績を上げることになった。これらの成果は、まだ、DDM単独使用症例であり、今後、歯根膜幹細胞培養上清をここに組み込むための倫理委員会の承認審査を受ける予定となっており、本研究課題は、当初に設定した目的をおおむね達成できる見込みとなっている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Masaru Murata, Md Arafat Kabir, Yukito Hirose, Morio Ochi, Naoto Okubo, Toshiyuki Akazawa, Haruhiko Kashiwazaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Histological Evidences of Autograft of Dentin/Cementum Granules into Unhealed Socket at 5 Months after Tooth Extraction for Implant Placement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jfb13020066	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 Okubo Naoto, Ishikawa Masahiro, Shakya Mamata, Hosono Hidetaka, Maehara Osamu, Ohkawara Tatsuya, Ohnishi Shunsuke, Akazawa Toshiyuki, Murata Masaru	4. 巻 31
2. 論文標題 Autograft of Demineralized Dentin Matrix Prepared Immediately after Extraction for Horizontal Bone Augmentation of the Anterior Atrophic Maxilla: A First Case of Non-Vital Tooth-Derived Dentin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 47～54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2485/jhtb.31.47	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 Maehara Osamu, Suda Goki, Natsuzaka Mitsuteru, Shigesawa Taku, Kanbe Gouki, Kimura Megumi, Sugiyama Masaya, Mizokami Masashi, Nakai Masato, Sho Takuya, Morikawa Kenichi, Ogawa Koji, Ohashi Shinya, Kagawa Shingo, Kinugasa Hideaki, Naganuma Seiji, Okubo Naoto, Ohnishi Shunsuke, Takeda Hiroshi, Sakamoto Naoya	4. 巻 22
2. 論文標題 FGFR2 maintains cancer cell differentiation via AKT signaling in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Biology & Therapy	6. 最初と最後の頁 372～380
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15384047.2021.1939638	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 Nahata Miwa, Mogami Sachiko, Sekine Hitomi, Iizuka Seiichi, Okubo Naoto, Fujitsuka Naoki, Takeda Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Bcl-2-dependent autophagy disruption during aging impairs amino acid utilization that is restored by hochuekkito	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Aging and Mechanisms of Disease	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41514-021-00065-8	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 -

1. 著者名 Okubo Naoto, Ishikawa Masahiro, Shakya Mamata, Hosono Hidetaka, Maehara Osamu, Ohkawara Tatsuya, Ohnishi Shunsuke, Akazawa Toshiyuki, Murata Masaru	4. 巻 31
2. 論文標題 Autograft of Demineralized Dentin Matrix Prepared Immediately after Extraction for Horizontal Bone Augmentation of the Anterior Atrophic Maxilla: A First Case of Non-Vital Tooth-Derived Dentin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 47 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.31.47	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 Nahata Miwa, Mogami Sachiko, Sekine Hitomi, Iizuka Seiichi, Okubo Naoto, Fujitsuka Naoki, Takeda Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Bcl-2-dependent autophagy disruption during aging impairs amino acid utilization that is restored by hochuekkito	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Aging and Mechanisms of Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-021-00065-8	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 -

1. 著者名 Ohkawara Tatsuya, Okubo Naoto, Maehara Osamu, Nishihira Jun, Takeda Hiroshi	4. 巻 339
2. 論文標題 Protective effect of ISO-1 with inhibition of RIPK3 up-regulation and neutrophilic accumulation on acetaminophen-induced liver injury in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 51 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2020.12.015	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 Tatsuya Ohkawara, Naoto Okubo, Osamu Maehara, Jun Nishihira, Hiroshi Takeda	4. 巻 339
2. 論文標題 Protective effect of ISO-1 with inhibition of RIPK3 up-regulation and neutrophilic accumulation on acetaminophen-induced liver injury in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicol Lett.	6. 最初と最後の頁 51-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2020.12.015.	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 Ohta M., Chosa N., Kyakumoto S., Yokota S., Okubo N., Nemoto A., Kamo M., Joh S., Satoh K., Ishisaki A.	4. 巻 42
2. 論文標題 IL1 and TNF suppress TGF promoted NGF expression in periodontal ligament derived fibroblasts through inactivation of TGF induced Smad2/3 and p38 MAPK mediated signals.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Med.	6. 最初と最後の頁 1484-1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3714.	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 武田 宏司, 大久保 直登, 藤井 峻介, 服部 智久, 山田 ちひろ	4. 巻 46
2. 論文標題 In vitroにおける人参養米湯のミトコンドリア量に対する作用.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 1347-1352
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 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Murata M., Shakya M., Yokozeki K, Zhu B., Kusano K, Okubo N., Ishikawa M., Saito T.
2. 発表標題 Dentin scaffold for onlay graft on atrophic mandible.
3. 学会等名 9th Annual Conference and Joint Scientific Meeting of Nepalese Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (NAOMS) and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons (JSOMS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北爪 教貴, 山田 一輝, 長本 香菜子, 赤澤 敏之, 北川 善政, 武田 宏司, 大久保 直登
2. 発表標題 TGF- singal が歯根膜幹細胞による物理的収縮活性に与える影響
3. 学会等名 第23回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 一輝, 北爪 教貴, 長本 香菜子, 赤澤 敏之, 北川 善政, 武田 宏司, 大久保 直登
2. 発表標題 歯根膜組織由来上皮系幹細胞の機能評価
3. 学会等名 第23回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okubo N., Yokozeki K., Akazawa T., Murata M., Minamida Y., Kabir A., Ito M., Nakajima T
2. 発表標題 Biological Adhesion of Different Biomaterials Designed by Periodontal Ligament Cells
3. 学会等名 The 13th Pacific Rim Conference of Ceramic Societies (PACRIM13) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Masaru Murata, Naoto Okubo, Mamata Shakya, Md Arafat Kabir, Kenji Yokozeki, Bowen Zhu, Masahiro Ishikawa, Ryuji Kitamura and Toshiyuki Akazawa	4. 発行年 2019年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 150
3. 書名 Biomaterial-supported Tissue Reconstruction or Regeneration	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 疾患の潜在的罹患リスクが低い哺乳動物の生体組織を用いた生体材料	発明者 大久保 直登, 細野 秀崇	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020 008787	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 医療用膜材料	発明者 大久保 直登	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/028693	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 医療用膜材料	発明者 大久保 直登	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-137107	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔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	北川 善政 (Kitagawa Yoshimasa) (00224957)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	村田 勝 (Murata Masaru) (00260662)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	

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
---------	---------