

## 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 5 月 22 日現在

機関番号：32660  
 研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21390509  
 研究課題名（和文） ADAMTSL4 の歯根膜再生能力の解析ならびに新規歯科保存治療薬の開発  
 研究課題名（英文） Analysis of regeneration ability of periodontal ligament by ADAMTSL4 and development of novel therapeutic for conservative dentistry.  
 研究代表者 齋藤 正寛 (Masahiro Saito)  
 東京理科大学・基礎工学部・生物工学科  
 研究者番号：40215562

研究成果の概要（和文）：マルファン症候群とは、体の弾力を調節する微細線維の形成不全により歯根膜の機能不全が原因による歯周病を発症する。本課題では ADAMTSL6 $\beta$  をマルファン症候群モデル動物の歯根膜に局所投与すると、微細線維形成不全のみならず創傷治癒不全も改善することを明らかにした。以上の結果より、ADAMTSL6 $\beta$  は MFS の歯周炎の治療を目的とした新規歯科保存治療薬として発展する可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Marfan's syndrome (MFS) is a systemic disorder of the connective tissues including periodontal ligament (PDL) by insufficiency of fibrillin-1 microfibril formation and can cause severe periodontal disease. ADAMTSL6 $\beta$ , a microfibril-associated extracellular matrix protein that has been implicated in fibrillin-1 microfibril assembly is able to improve microfibril insufficiency of PDL in MFS mice model. These findings suggest ADAMTSL6 $\beta$ -mediated fibrillin-1 microfibril assembly develop as a new therapeutic of conservative dentistry for the treatment of periodontal disease in MFS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
2010 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2011 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

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：(A) 保存修復学

## 1. 研究開始当初の背景

本研究は、歯根膜形成において重要な役割を果たす弾性線維の形成促進作用を有する新規タンパク質、ADAMTSL6 $\beta$  を歯周病治療

薬として開発することを主目的としている。これまで研究代表者は分担研究者である須田直人博士との共同で、弾性線維形成に異常

を生じるマルファン症候群 (MFS) において、歯根膜の形成異常が引き起こされる事を見出してきた。この結果から弾性線維が歯根膜形成に重要な働きをする可能性が示されたため、連携研究者の関口清俊博士らの発見した弾性線維形成能を有する新規遺伝子 ADAMTSL6 $\beta$  が歯根膜再生を導く創薬ターゲットになるという仮説を立てた。そこで本研究課題では、ADAMTSL6 $\beta$  を歯周病治療用の創薬として開発するための基盤技術構築を主題とした研究計画を立案した。

## 2. 研究の目的

歯周病は通常中高年以上で発症する慢性炎症性疾患であるが、歯周病患者数の 0.1% である 5 万人の患者が若年層で発症し、早期に歯を喪失してしまう早期発症型歯周病を発症している。これまで、大動脈瘤、肺気胸を引き起こすマルファン症候群で重度の歯周病を引き起こすことが報告されており、同疾患の原因となる弾性線維の早期発症型歯周病の原因になり得ることが示唆されている。マルファン症候群とは、機械的圧力の負担の大きい大動脈や、肺、歯根膜で、体の弾力を調節する微細線維の形成不全により結合組織疾患を発症する。

近年、微細線維の成分である ADAMTSL6 $\beta$  が微細線維形成の誘導能を有することが見出された。そこで本研究ではマルファン症候群における歯周病を ADAMTSL6 $\beta$  が改善できるかを検証することを目標とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 遺伝子改変マウスを用いた ADAMTSL6 $\beta$ の微細線維形成能力の解析

ADAMTSL6 $\beta$  の生体内における微細線維形成誘導を解析するため、全身で ADAMTSL6 $\beta$  を過剰発現するトランスジェニックマウス

を作製した。微細形成能力は抗 ADAMTSL6 $\beta$  抗体および抗 fibrillin-1 抗体を用いた免疫染色にて判定した。

### (2) ADAMTSL6 $\beta$ の歯根膜発生過程における発現パターン

ADAMTSL6 $\beta$  の歯根膜形成に及ぼす影響を調べるため、歯根膜発生から形成期における発現パターンを mRNA および蛋白質レベルで解析した。

### (3) 遺伝子導入型歯胚を用いた ADAMTSL6 $\beta$ の機能解析

ADAMTSL6 $\beta$  の歯根膜形成に及ぼす影響を調べるため、歯胚内で ADAMTSL6 $\beta$  を過剰発現させ、微細線維形成に及ぼす影響を解析した。

### (4) 歯根膜損傷モデルを用いた創傷治癒能力の判定試験

マルファンモデル動物の歯根膜の損傷治癒効果を判定するために、歯根膜の損傷モデルを用いて判定した。生後 1 ヶ月の下顎の歯根膜を脱臼による損傷を与え、整復した後に 1 週間、3 週間後に顎を摘出し創傷治癒過程を組織学的に評価した。組織評価はと同様の手法で解析した。

### (5) ADAMTSL6 $\beta$ の局所投与実験

組み換え ADAMTSL6 $\beta$  を 293free style にて産生させて精製した後に、コラーゲンゲル内に混入しゲルを作製した。この ADAMTSL6 $\beta$  配合型コラーゲンゲルを (4) のモデルにて歯根膜脱臼部位に挿入した。(4) と同様の方法にて組織解析を行った。

### (6) 微細線維形成の確認

(5) で ADAMTSL6 $\beta$  配合型コラーゲンゲル

の局所投与効果を判定する目的に、微細線維の修復効果を見るために、微細線維のマーカーである抗 fibrillin-1 抗体を用いて、免疫組織化学的手法を用いて解析を行った。

#### (7) TGF-beta シグナルの評価

ADAMTSL6βの歯根膜損傷モデルによる TGF-βシグナルに及ぼす影響を解析する目的に。抗リン酸化 SMAD2/3 抗体および抗マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -9 抗体を用いた免疫染色にて評価した。

### 4. 研究成果

#### 1. ADAMTSL6βによる微細線維形成能力

これまで微細線維形成機構は、fibrillin-1 がタンデムに自己結合し線維構造を形成し、また結合部分で球状構造を形成することで弾性機能を発揮していると考えられてきた、しかし、fibrillin-1 による微細線維の形成機構の殆どは不明であった。近年になり fibronectin と fibrillin-1 の結合が微細線維の形成に必須であることが報告され、fibrillin-1 と結合するタンパク質が微細線維形成を調節している可能性が示された。一方、大阪大学、蛋白質研究所の関口教授のグループでは、新規タンパク質を網羅的に探索し、線維形成能力を有するタンパク質のスクリーニングが行われた。その結果、2010年に ADAMTSL6βが微細線維と結合するタンパク質として発見され、そしてこのタンパク質も微細線維の形成を促進できることが示された。そこで研究代表者である齋藤は、ADAMTSL6βを用いてマルファン病における微細線維形成不全を解決する治療技術を開発出来るかを調べるために、ADAMTSL6βが血管および皮膚の微細線維を増やせるかを調べた。全身で ADAMTSL6βが過剰に発現するトランスジェニックマウス (TSL6β-TG) を用いて調べた

ところ、血管では正常の動物 (WT) と比較して明らかに微細線維が増えていることが観察された(図 1)。また歯根膜の発生原基である歯胚の歯小嚢に ADAMTSL6βをアデノウイルス発現系で過剰発現させると、微細線維形成促進効果が見られた(図 2)。この研究成果より、ADAMTSL6βは体内で微細線維を増やす作用を持つことが分かり、マルファン症候群の治療に応用できる可能性が示された。

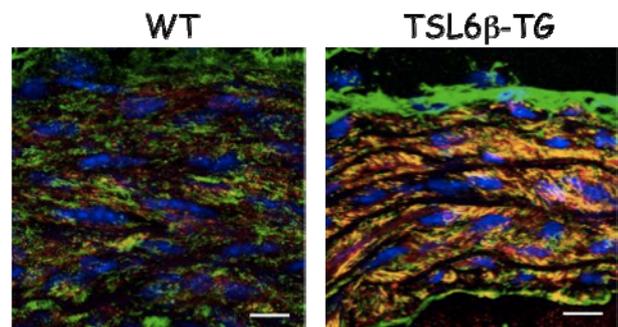


図1 TSL6β-TGにおける微細線維の形成促進  
ADAMTSL6β過剰発現により、大動脈における微細線維形成が促進した (黄緑の線維)

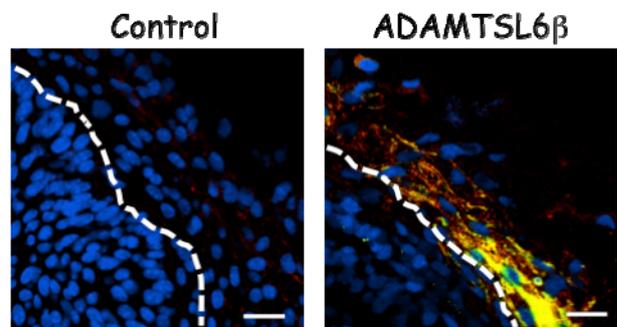


図2 ADAMTSL6を過剰発現による歯根膜の微細線維形成に及ぼす影響  
ADAMTSL6β過剰発現により、歯小嚢における微細線維形成が促進した (黄緑の線維)

#### 2. ADAMTSL6βは歯根膜の創傷治癒に及ぼす影響

ADAMTSL6βの微細線維形成不全の改善能力を調べるため、破壊された微細線維を修復する能力について歯根膜をモデルとして解析した。歯根膜とは歯を支える歯周組織の中でも歯と骨を繋げる靱帯とよく似た組織で、主に咬む力を干渉するために働いている。ま

た歯根膜は歯周病により非可逆性の崩壊を受けるため、歯周病治療では歯根膜の再生が重要課題となる。マルファン症候群においても重篤な歯周病に罹患することが報告されており、歯根膜の微細線維の機能低下が歯周病に関わる可能性も示唆されている<sup>8</sup>。ADAMTSL6 $\beta$ が歯根膜の微細線維形成に関わるかを調べるために、歯根膜が作られる発生過程を解析した。歯根膜発生過程で微細線維の形成される様子を観察すると、まだ歯根形成過程に形成される未熟な歯根膜で豊富に作られていることが分かり、その場所にADAMTSL6 $\beta$ が存在することが観察された。しかし成熟した歯根膜では、微細線維の形成量の低下と共にその量も減少した。次にADAMTSL6 $\beta$ がいつ産生されるのかを見るため、その遺伝子が出ているところを観察すると、歯根膜発生過程で遺伝子の産生が観察され、しかし成熟した歯根膜では産生されないことが判明した(図3)。

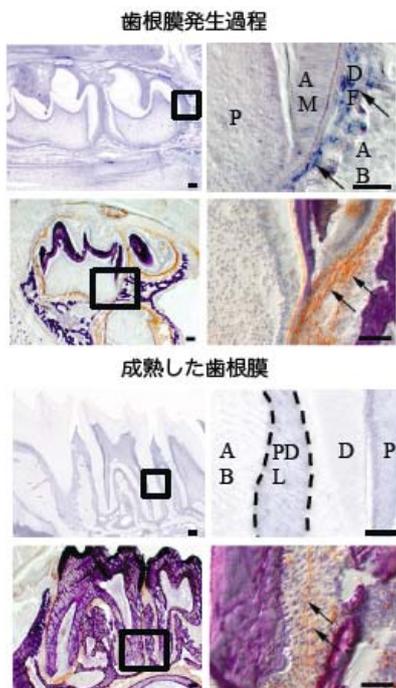


図3 ADAMTSL6 $\beta$ の歯根膜発生過程と歯根膜における発現パターン。上段が遺伝子発現、下段が蛋白質発現を示す。

このことからADAMTSL6 $\beta$ は歯根膜の微細

線維が作られる過程で働く物質であることが考えられた。次にADAMTSL6 $\beta$ が歯根膜の微細線維の修復に関わるかを調べる目的に、歯根膜の創傷治癒過程でも同じ事が起こるかを観察した。そのため、抜歯により歯根膜を断裂し、その後の治癒過程を観察する歯根膜の損傷モデルでADAMTSL6 $\beta$ の動態を調べた。歯根膜の治癒過程を見ると損傷後3日では組織の破壊が観察されますが、損傷後7日以降で治癒することが観察された。この過程でADAMTSL6 $\beta$ の産生を調べると、歯根膜が治る時期で遺伝子の産生が高まり、また同時期に微細線維の産生も高まりその修復が行われていることも確認できた。これらの結果より、ADAMTSL6 $\beta$ は歯根膜の微細線維が修復する時に働いている可能性が示された(図4)。

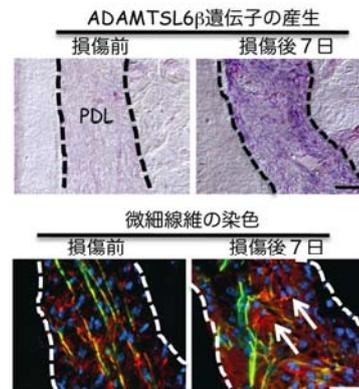


図4 歯根膜創傷治癒過程におけるADAMTSL6 $\beta$ の発現パターン。上段が遺伝子発現、下段が蛋白質発現を示す。

### 3. ADAMTSL6 $\beta$ はマルファン症候群患者由来細胞の微細線維形成不全を改善する。

ADAMTSL6 $\beta$ のマルファン症候群に対する治療効果を解析するためには、モデル動物を用いて治癒効果を検証する必要性が考えられる。この目的を達成するため、私たちはマルファン症候群モデル動物を用いて解析を

行った。このモデル動物の歯根膜の微細線維形成不全を回復するため、コラーゲンにADAMTSL6βを含ませたシート状のゲルを作製し、これを歯根膜に挿入して症状を改善出来るかを解析した。その結果、ADAMTSL6βシートの効果により、微細線維の形成不全を改善させるばかりでなく、傷の治りを促進させることが分かった。(図5)

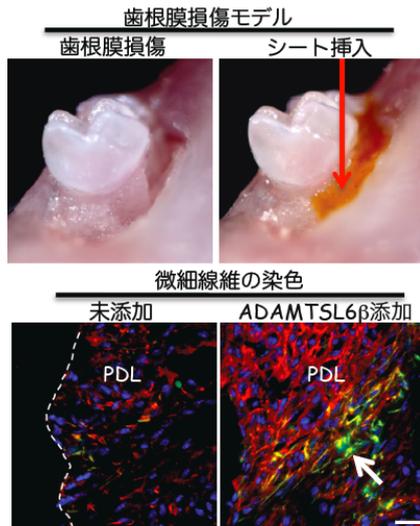


図5 ADAMTSL6βのマルフアン症候群における歯根膜の微細線維形成不全改善効果  
上段) ADAMTSL6βシート挿入の手順  
下段) ADAMTSL6βのシート挿入後微細線維の回復像(矢印)

次にADAMTSL6βがマルフアン症候群患者の微細線維の形成不全を改善できるかを解析するため、マルフアン症候群患者から提供された歯根膜細胞を用いて解析した。この細胞は健康な人の歯根膜細胞と比較して微細線維の形成不全が見られる特徴を有している。この細胞にADAMTSL6βを加え、微細線維の形成を回復出来るかを調べたところ、微細線維形成不全の改善が確認された。この結果より、ADAMTSL6βは、マルフアン症候群の微細線維形成不全を改善できることが示された(図6)。

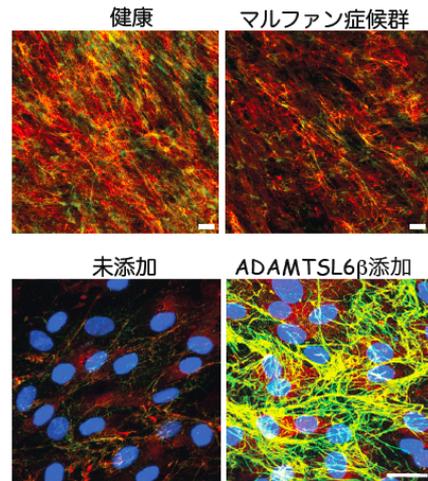


図6 マルフアン患者由来歯根膜細胞を用いた微細線維改善能力の解析  
上段) マルフアン症候群患者の歯根膜細胞と健康な人の微細線維形成能の比較  
下段) ADAMTSL6βによるマルフアン症候群患者の歯根膜細胞の微細線維の回復像

#### 4. 考察

マルフアン症候群の治療は人工血管置換手術の進歩で飛躍的に改善され、降圧剤およびTGF-βシグナルを抑制する薬物療法と組み合わせることで大動脈瘤の予防効果できることも報告されてきた。ADAMTSL6βにより微細線維形成不全を回復可能であることが判明したことで、細胞外マトリックスの再編成により組織強度を高める「細胞外マトリックス強化療法」の概念がマルフアン症候群の新たな治療技術になる可能性が示された。本研究結果により、歯周病のように直接投与可能な部位は組み換えタンパク質の局所投与が有効であるが、大動脈瘤に対処するためにはADAMTSL6βの遺伝子発現を誘導する薬剤の開発の必要性が示唆された。このように本研究結果は、現行のマルフアン症候群の歯周病および大動脈の治療で補えなかった微細線維の強化を導き、これらの病気を予防する新規治療技術として発展する可能性が期待される

#### 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 16 件)

#### 論文発表

1. 齋藤正寛、辻 孝 : <総説> マルファン症候群における歯根膜創傷治癒不全の回復機構、clinical calcium、22(1):35-42 2012
  2. 齋藤正寛、辻 孝 : <総説> 蘇る臓器、再生医療の実現化への挑戦、科学フォーラム2011年6月号(東京理科大学)、28(6)、34-35、2011.
  3. 大島正充、齋藤正寛、辻 孝 : 次世代の歯科治療システムとしての歯科再生治療～組織修復再生治療と臓器置換再生治療としての歯の再生～、日本歯科医師会雑誌 64(5)、23-34、2011年8月10日
  4. 齋藤正寛、池田悦子、中尾一久、辻 孝、2010 歯の再生医療の最前線「再生歯による歯欠損部の機能的な再生」歯界展望 Vol. 115 No. 1 9-19
- #### 原著論文
1. M. Arakaki, M. Ishikawa<sup>2</sup>, T. Nakamura, T. Iwamoto, A. Yamada, E. Fukumoto, M. Saito, K. Otsu, H. Harada, Y. Yamada, and S. Fukumoto, Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation. J Biol Chem. Mar 23;287(13):10590-601 2012
  2. M.Saito, T.Tsuji, Extracellular matrix administration as a potential therapeutic strategy for periodontal ligament regeneration. Expert Opin Biol Ther, Mar;12(3):299-309, 2012
  3. M. Saito, M. Kurokawa, M. Oda, M. Oshima, K. Tsutsui, K. Kosaka, K. Nakao, M. Ogawa, R. Manabe, N. Suda, G. Ganjargal, Y. Hada, T. Noguchi, T. Teranaka, K. Sekiguchi, T. Yoneda and T. Tsuji. ADAMTSL6 $\beta$  rescues fibrillin-1 microfibril disorder in Marfan syndrome mouse model through the promotion of fibrillin-1 assembly. J Biol Chem. 2011 4;286(44):38602-38613.
  4. M. Oshima, M. Mizuno, A. Imamura, M. Ogawa, M. Yasukawa, H. Yamazaki, R. Morita, E. Ikeda, K. Nakao, T. Takano-Yamamoto, S. Kasugai, M. Saito and T. Tsuji. Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. *PLoS ONE*, 2011.
  5. Dental Regenerative Therapy using Oral Tissues  
N. Kanamura, T. Amemiya, T. Yamamoto, K. Mishima, M. Saito, T. Tsuji, T. Nakamura ANTO Anti-Aging Medicine 9 (1) : 14-23, 2012
  6. Tanaka T, Hanaoka K, Yamaguchi M, Shindo T, Kunzelmann KH, Teranaka T : Silica film coating method for veneering resin composite. Dental Materials Journal, 30 (2) : 170-175, 2011.
  7. Nihei T, Kurata S, Ohashi K, Umemoto K, Teranaka T : Study on ceramic coating on the enamel surface using a carbon dioxide laser. Dental Materials Journal, 30 (2) : 212-215, 2011.

8. **M.Saito**, T. Tsuji “Tooth regeneration therapy” as a next generation of regenerative medicine. 2010, Quint. International., in press
9. G.Ganburged ,N. Suda, **M.Saito**, Y.Yamazaki, K.Isokawa, K.Moriyama. Dilated capillaries, disorganized collagen fibers and differential gene expression in periodontal ligaments of hypomorphic fibrillin-1 mice. 2010, Cell Tissue Res.Sep;341(3):381-95.
10. A.Saito, S. Hino, T. Murakami, S. Kanemoto, S. Kondo, **M. Saito**, R. Nishimura, T. Yoneda, T. Furuichi, S. Ikegawa, M. Ikawa, M. Okabe, K. Imaizumi. Regulation of endoplasmic reticulum stress response by a BBF2H7-mediated Sec23a pathway is essential for chondrogenesis. 2009, Nat Cell Biol., 11(10):1197-1204.
11. T. Murakami, A. Saito, S. Hino, S. Kondo, S. Kanemoto, K. Chihara, H. Sekiya, K. Tsumagari, K. Ochiai, K. Yoshinaga, **M. Saito**, R. Nishimura, T. Yoneda, I. Kou, T. Furuichi, S. Ikegawa, M. Ikawa, M. Okabe, A. Wanaka, K. Imaizumi. Signalling mediated by the endoplasmic reticulum stress transducer OASIS is involved in bone formation. 2009, Nat Cell Biol.,11(10):1205-1211.
12. **M. Saito**, E. Nishida, T. Sasaki, T. Yoneda and N. Shimizu. The KK-Periome database for transcripts of periodontal ligament development. J Exp Zoology B Mol Dev Evol, 2009, 312B:495-502
- [学会発表] (計 28 件)
- 招待講演
1. **Masahiro Saito**, Forefront of periodontal regeneration therapy, ISBB meeting Taipei, Taiwan, 2011 July 8
  2. **齋藤正寛、辻 孝**、抗加齢医学における歯の再生の役割 第 11 回抗加齢学会、京都、国際会議場、2011 年 5 月 27 日
  3. **Masahiro Saito** and **Takashi Tsuji**, The development of a dental regenerative therapy systems approached by a developmental program of tooth germ. International GCOE Symposium Nov9-10, 2010 Morphogenesis and Signaling -From Proteins, Organelles to Organisms-, November 9, Hyogo
  4. **Masahiro Saito**, Misaki Kurokawa, Masamitsu Ooshima, Ko Tsutsui, Yasunobu Hada, Kiyotoshi Sekiguchi and **Takashi Tsuji** ADAMTSL6 $\beta$  rescues microfibril disorder in Marfan syndrome through the promotion of fibrillin-1 assembly. 8<sup>th</sup> International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders, USA, September 13, 2010
  5. **齋藤正寛、辻 孝** 歯の発生プログラムからアプローチした歯科再生治療システムの開発、第 52 回歯科基礎医学会学

術大会・総会、千葉、タワーホール船堀、2010年9月22日

6. **Masahiro Saito** and **Takashi Tsuji**, Fully functional bioengineered tooth replacement as a future tooth regenerative therapy. First Annual Weintraub Center Retreat, Los Angeles, USA, April 17, 2010
7. **Masahiro Saito** and **Takashi Tsuji**, Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy, JAPAN-ISRAEL “STEM CELLS” WORKSHOP 22-26.2.2010, Israel, February 23, 2010.
8. **Masahiro Saito** and **Takashi Tsuji**, The forefront of regeneration therapy for tooth. The 4<sup>th</sup> Conference of Asian International Association of Dental Traumatology, Beijing, China November 1, 2009
9. **Masahiro Saito**, Ko Tsutsui, Naoto Suda, Ganburged Ganjargal, Kiyotoshi Sekiguchi, Takashi Tsuji and Toshiyuki Yoneda, ADAMTSL4 improves microfibril of Marfan syndrome derived cells. 8<sup>th</sup> Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium Yokosuka June 5, 2009

#### 一般演題

1. 黒河みさ紀、荻野光明、大島正充、辻孝、齋藤正寛 ADAMTSL6 $\beta$ による TGF- $\beta$  シグナル抑制効果に関する研究 第135回日本保存学会秋期学術大会 大阪国際会議場 2011年10月21日

2. 黒河みさ紀、大島正充、羽田康叙、齋藤正寛、辻孝、ADAMTSL6 $\beta$ はマイクロフィブリル形成を誘導してマルファン症候群の結合組織形成不全を改善する、第10回日本再生医療学会総会、東京・京王プラザホテル、2011年3月2日
3. 水野光政、大島正充、小川美帆、山崎大道、中尾一久、山本照子、齋藤正寛、辻孝、再生歯による移植システムの開発（I）—再生歯ユニットの作製と成体顎骨への生着の解析—、第10回日本再生医療学会総会、東京・京王プラザホテル、2011年3月2日
4. 大島正充、水野光政、今村彩、森田梨津子、小川美帆、山崎大道、山本照子、齋藤正寛、辻孝、再生歯による移植システムの開発（II）—再生歯ユニットによる歯槽骨と歯の生理機能の回復—、第10回日本再生医療学会総会、東京・京王プラザホテル、2011年3月2日
5. 中村友美、石田研太郎、花岡麻伊、弓削洋平、小川美帆、齋藤正寛、辻孝、器官原基法を応用した器官発生における遺伝子機能解析システムの構築、第33回日本分子生物学会年会、神戸・神戸ポートアイランド、2010年12月7日
6. 黒河みさ紀、大島正充、羽田康叙、齋藤正寛、辻孝、ADAMTSL6 $\beta$ はマルファン症候群のマイクロフィブリル形成不全を改善する、第33回日本分子生物学会年会、神戸・神戸ポートアイランド

ド、2010年12月10日

7. 石田研太郎、室伏真由美、中尾一久、森田梨津子、小川美帆、齋藤正寛、辻孝、歯胚発生における細胞増殖による歯冠幅制御機構の解析、第33回日本分子生物学会年会、神戸・神戸ポートアイランド、2010年12月7日
8. 大島正充、水野光政、今村 彩、小川美帆、山崎大道、中尾一久、山本照子、齋藤正寛、辻 孝、歯の機能的な再生(I):再生歯ユニットの作製と成体顎骨への生着の解析 他、第33回日本分子生物学会年会、神戸・神戸ポートアイランド、2010年12月10日
9. 今村 彩、大島正充、水野光政、森田梨津子、小川美帆、山崎大道、山本照子、齋藤正寛、辻 孝、歯の機能的な再生(II):再生歯ユニット移植による歯の生理的機能の再生、第33回日本分子生物学会年会、神戸・神戸ポートアイランド、2010年12月10日
10. 野本洋平、森田梨津子、紀平望帆、小川美帆、齋藤正寛、辻 孝、器官原基の形態形成と細胞動態の解析、第33回日本分子生物学会年会、神戸・神戸ポートアイランド、2010年12月7日
11. 黒河みさ紀、大島正充、羽田康叙、齋藤正寛、辻 孝、ADAMTSL6 $\beta$ はマルファン症候群のマイクロフィブリル形成不全を改善する。第8回日本再生歯科医療学会、愛知学院大学・楠本校舎、愛知、平成22年10月29日
12. Naoto Suda, Ganjargal Ganburged, Masahiro Saito, Yosuke Yamazaki, Keitaro Isokawa, Keiji Moriyama, Fibrillin-1 is indispensable for normal collagen fiber architecture and gene expression in periodontal ligament. 2010 (TMD2010), Germany, September 4
13. 齋藤正寛、羽田康叙、大島正充、中尾一久、辻 孝、Adamtsl6 $\beta$ はマイクロフィブリル再生を介してマルファン症候群の歯根膜創傷治癒を回復させる、第53回日本歯周病学会秋期学術大会、第53回日本歯周病学会学術大会、香川、サンポートホール高松・かがわ国際会議場、2010年9月19日
14. 本間宏美、齋藤正寛、大嶋隆、米田俊之、歯小嚢に特異的に発現するF-spondin は歯根膜前駆細胞の分化を抑制する、第52回歯科基礎医学会学術大会・総会、千葉、タワーホール船堀、2010年9月22日
15. 黒河みさ紀、花岡麻伊、羽田康叙、大島正充、中尾一久、辻 孝、齋藤正寛、ADAMTSL6 $\beta$ による歯根膜再生能力に関する研究、第132回日本歯科保存学会、熊本、崇城大学市民ホール、2010年6月4日
16. 齋藤正寛、織田真史、筒井仰、関口清俊、羽田康叙、大島正充、中尾一久、辻孝、Adamtsl5 $\beta$ はマイクロフィブリル再生を介してマルファン症候群の歯根膜形成不全を回復させる、第9回日本

再生医療学会総会, 広島・広島国際会議場, 2010年3月19日

17. 本間宏美、齋藤正寛、大嶋隆、米田俊之、歯根膜発生過程における F-spondin の機能解析、第 51 回歯科基礎医学界学術大会総会、新潟、2009年9月10日
18. 新規細胞外マトリックスである ADAMTSL-4 は歯根膜のマイクロフィブリル形成を促進する。齋藤正寛、中尾一久、辻孝、第 7 回日本再生歯科医学会、北九州、2009年9月12日
19. F-spondin は歯根膜発生機構を抑制的に制御する。織田真史、齋藤正寛、本間宏美、羽田康叙、中尾一久、佐々木貴史、辻孝、第 32 回日本分子生物学会年会・第 82 回日本生化学会大会 合同大会 2009年12月12日 横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 ( 0 件)

○取得状況 (計 1 件)

名称：歯周病治療用組成物

発明者：齋藤正寛、筒井 仰、関口清俊、真鍋理一郎

権利者：独立行政法人科学技術振興機構、学校法人神奈川歯科大学

種類：特許

番号：第 4925157 号

取得年月日：平成 24 年 2 月 17 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

発表者、齋藤正寛、辻孝、発表内容、マルファン症候群の歯周病、歯根再生の治療法を発見、発表先、朝日新聞、発表年 2011

発表者、齋藤正寛、辻孝、発表内容、体の弾力を調節する微細線維の成分「ADAMTSL6 $\beta$ 」が、遺伝病のマルファン症候群の症状を改善する、発表先、日本歯科新聞、発表年 2011

発表者、齋藤正寛、辻孝、発表内容、マルファン症候群の新薬期待-組織強化たんぱく発見一、発表先、ASAHI.com、発表年 2011

発表者、齋藤正寛、辻孝、発表内容、マルファン症候群の新薬期待-組織強化たんぱく発見一、発表先、時事通信、発表年 2011

発表者、齋藤正寛、辻孝、発表内容、微細線維の ADAMTSL6 $\beta$ がマルファン症候群の症状改善、アンチエイジングにも寄与、発表先、日経バイオテック Online、発表年 2011

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

齋藤 正寛 (MASAHIRO SAITO)

東京理科大学・基礎工学部生物工学科・准教授

研究者番号：40215562

##### (2) 研究分担者

寺中 敏夫 (TOSHIO TERANAKA)

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：60104460

辻 孝 (TAKASHI TSUJI)

東京理科大学・基礎工学部生物工学科・教授

研究者番号：50339131

須田 直人

明海大学・歯学部形態機能成育学講座歯科矯正学・教授

研究者番号：90302885

##### (3) 連携研究者

無し