

**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(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592862

研究課題名(和文) 歯髄の組織再生を促進させるための血管新生バイオマーカーに対する分子生物学的研究

研究課題名(英文) Molecular biological analysis of biomarkers for angiogenesis to promote dental pulp tissue engineering

研究代表者

金子 友厚 (Kaneko, Tomoatsu)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：70345297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：歯髄組織再生においては、血管新生も重要な因子と考えられるが、これに關与するバイオマーカーは多数あり、その關与の実態に關する詳細は不明である。そこで、ラット臼歯の歯髄腔内で血管新生關連バイオマーカーが歯髄再生に対して果たす役割を、免疫組織化学、分子生物学的手法を用いて検索したところ、血管内皮細胞増殖因子や線維芽細胞増殖因子が、歯髄組織を速やかに再生するための重要な因子であることがわかった。主な研究成果 第35回日本歯内療法学会ワカイ賞受賞。第140回日本歯科保存学会優秀ポスター賞受賞。

研究成果の概要(英文)：Angiogenesis is one of important factors to engineer dental pulp tissue. However, it is still unknown how biomarkers of angiogenesis participate in pulp tissue regeneration. Thus, the roles of the biomarkers were analyzed by using immunohistochemical and molecular biological methods. The results suggested that VEGF and FGF were important factors to promote the tissue engineering.

研究分野：歯内療法学

キーワード：歯髄再生

## 1. 研究開始当初の背景

血管新生は組織再生の速度を早めるために重要な因子と考えられており、歯髄の組織再生においても同様な意義を有することが想定される。血管新生に関与するバイオマーカーは angiogenin、angiostatin、fibroblast growth factor 2 (FGF-2)、vascular endothelial growth factor (VEGF)、CXCL1(GRO)、CXCR2 (interleukin 8 receptor beta)、granulocyte macrophage colony-stimulating Factor (GM-CSF)、B-cell lymphoma 2 protein (Bcl-2)、および Bcl-2-associated X protein (Bax) など多数が知られているが、歯髄におけるこれらの関与の実態は不明である。

申請者は、これまでに血管新生について検索を行い、血管内皮細胞の特定遺伝子 (Bcl-2) の発現量を変化させると、腫瘍細胞の特定遺伝子 (Bcl-2、CXCL8、CXCL1) の発現量に影響が及ぶことを報告した。さらに、血管内皮細胞の遺伝子発現量の変化は、細胞の増殖能にも影響を与えた。具体的には、血管内皮細胞の遺伝子発現を調整することで腫瘍病変を縮小できることを報告した。また、レーザーキャプチャーマイクロダイゼクションを用いた免疫陽性細胞の遺伝子発現定量法を独自に開発し、これを用いて、根尖性歯周炎の拡大に血管内皮細胞の Bcl-2 遺伝子が重要な影響を与えることを報告した。

そこで本研究においては、これまでに我々が培った実験技法・培養法・組織再生手法を組み合わせ、ラットの下顎第一臼歯の歯髄腔内で血管新生関連バイオマーカーが歯髄再生に対して果たす役割を、*in vivo* および *in vitro* の実験系を通じ、免疫組織化学および分子生物学的手法を用いて検索し、歯髄を速やかに再生するために必要不可欠となる血管新生関連バイオマーカーを検証する。

## 2. 研究の目的

歯髄組織再生においては、血管新生が再生の速度を早めるために重要な因子と考えられるが、これに関与するバイオマーカーは多数あり、その関与の実態に関する詳細は不明である。本研究では、申請者がこれまでに培った実験技法・培養法・組織再生手法を組み合わせ、ラットの下顎第一臼歯の歯髄腔内で血管新生関連バイオマーカーが歯髄再生に対して果たす役割を、*in vivo* および *in vitro* の実験系を通じ、免疫組織化学および分子生物学的手法を用いて検索し、歯髄を速やかに再生するために重要となる血管新生関連バイオマーカーを検証することを目的とした。

具体的には、

正常歯髄組織における各種血管新生関連バイオマーカーの発現状況、および歯髄組織の血管新生能を検索する。

歯髄組織再生を起こすために必要となるバイオマーカーおよびその発現条件を、組織培養法を用いて検索する。将来の臨床応用を

指し、組織再生を生ずるために適した流動的スキャホールド (ペプチドハイドロゲル) の評価・導入を行う。

上述の実験結果を踏まえ、歯髄を速やかに再生するために必要となる血管新生関連バイオマーカーを、動物実験を用いて検証する。

## 3. 研究の方法

### 実験 1 : 正常ラット歯髄における血管新生関連バイオマーカー発現の検索

雄性 Wistar ラット下顎第一臼歯歯髄を検索対象とした。レーザーマイクロダイゼクションにより、CD31 (血管内皮細胞マーカー) 陽性血管内皮細胞と CD31 陰性歯髄組織を別々に採取し、トータル RNA、DNA、タンパクを抽出する。血管新生関連バイオマーカーとして、FGF-2、VEGF、rat IL-8、NF- $\kappa$ B、Bcl-2、および Ba などの関連遺伝子発現を、real-time PCR、ELISA 法、および western blot 法を用いて定量的に検索した。また、免疫組織化学染色による、これら血管新生関連バイオマーカーの歯髄正常組織における発現状況の検索を行った。

### 実験 2 : 正常ラット歯髄の有する血管新生能の検索 (組織培養実験)

雄性 Wistar ラット下顎第一臼歯の正常歯髄および露髄後髄腔内の組織を除去した根部歯髄を検索対象とした。被験歯を下顎骨より抜去後、培養液 (さまざまな濃度の VEGF あるいは FGF-2 を添加) 中で、7 日間培養した。観察期間経過後の血管内皮細胞およびその周囲組織の形態学的変化および血管新生関連バイオマーカーの発現を、実験 1 と同様の手法で免疫組織化学的・分子生物学的に検索し、各種血管新生関連バイオマーカーの発現状況の変化を検索した。

### 実験 3 : スキャホールドの選定 (組織培養実験)

実験 3 に先立ちハイドロゲルの選定を行った。PuraMatrix™ と Matrigel® をラット臼歯歯髄腔に注入し、培養 7 日後の組織に対して TUNEL 法を行い、ラット組織に適合性のよい材料として Matrigel® を選定した。

実験 2 と同様に根部歯髄を検索対象とし、雄性 Wistar ラットを用い、全身麻酔下で培養液により灌流固定を行い、スキャホールドとラット血管内皮細胞を歯髄腔内に移植する。実験 2 で選定した濃度の VEGF および FGF-2 添加 DMEM 培養液中において 7 日から 14 日間培養し、歯髄の再生状況を組織学的・免疫組織学的・分子生物学的に real-time PCR を用いて比較した。

用いるスキャホールドを以下の 3 種に分け検索を行った。

- ・ poly-L-lactic acid スキャホールド
- ・ 流動的スキャホールド Matrigel®
- ・ poly-L-lactic acid スキャホールドと Matrigel® を組み合わせた足場

本実験から、最も歯髄組織の再生効率のよく、正常歯髄組織と近似した組織を再生でき

たスキャホールド (poly-L-lactic acid スキャホールドと Matrigel® を組み合わせた足場)

を選択し、以降の組織培養実験および動物実験において用いた

#### 実験4：歯髄組織再生に関与する血管新生関連バイオマーカーの検索 (組織培養実験)

雄性 Wistar ラットの顎大臼歯部を顎骨ごと摘出し再生実験に用いる。そして実験3で最も歯髄の再生効率が優れていたスキャホールドを使用し、以下の3群に分け検索を行った。

- ・ スキャホールドとラット血管内皮細胞移植群 (第一臼歯を露髄し、歯髄腔内の歯髄を除去した後、スキャホールドとラット血管内皮細胞を歯髄腔内に移植するグループ)
- ・ スキャホールド移植群 (第一臼歯を露髄し、歯髄腔内の歯髄を除去した後、スキャホールドのみを歯髄腔内に移植するグループ)
- ・ コントロール群 (露髄を行わない正常歯髄のグループ)

上記の3グループの試料を、それぞれ以下の5種の培養液中で、7日間、組織培養した。

培養液：

- ・ DMEM 培養液 (VEGF, FGF-2 添加) (血管新生因子のみを添加した培養液)
- ・ Nuclear factor-kappa B (NFkB) デコイおよび DMEM 培養液 (VEGF, FGF-2 添加) (血管新生に関する遺伝子をブロックする因子を添加した培養液)
- ・ FGF-2 中和抗体および DMEM 培養液 (VEGF, FGF-2 添加) (血管新生に関する抗原をブロックする抗体を添加した培養液) NFkB デコイ、FGF-2 中和抗体、および DMEM 培養液 (VEGF, FGF-2 添加)
- ・ DMEM 培養液 (コントロール)

免疫組織化学的解析。実験4において作成した試料から、CD31、VEGFR2、Bcl-2 抗体を用い、免疫組織化学的染色し、各種抗体の陽性反応に対する定量分析を顕微鏡下で行った。

摘出組織における血管新生関連バイオマーカー関連遺伝子 (mRNA)、DNA、タンパク発現を、real-time PCR を用いて定量的に検索した。

#### 実験5：実験4 (in vitro) の血管新生関連バイオマーカー発現の動物実験 (in vivo) による評価

雄性 Wistar ラットを用い、顕微鏡下において顎第一臼歯の咬合面を切削し露髄させ、冠部歯髄を除去する。血管内皮細胞を実験4で用いたスキャホールドとともに歯髄除去部分に移植し、コンポジットレジンを用いて露髄部分を封鎖する。7日経過後に、臼歯を顎骨ごと摘出し、再生した組織を組織学的・免疫組織学的に検索し、さらに分子生物学的解析を行った。

上記の定量的実験結果を統合し、*in vivo* においてこれらの血管新生関連バイオマーカーがどのように関与しているかを検索し、将来の臨床応用に際してのデータとする。

#### 4. 研究成果

血管内皮細胞と間葉系幹細胞を混合し、ラット臼歯歯髄組織に移植すると、間葉系幹細胞のみを移植した実験群と比較して、より速やかに歯髄組織が再生されることがわかった。さらに、VEGF や FGF を添加し、血管内皮細胞と間葉系幹細胞とともに、ラット臼歯歯髄組織に移植すると、再生歯髄組織内に明白な血管網が形成されることがわかった。以上の結果より、血管内皮細胞増殖因子や線維芽細胞増殖因子が、歯髄組織を速やかに再生するための重要な因子であることが示唆された。

#### 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 8 件)

1. 金子友厚. 幹細胞を用いた歯髄組織再生におけるマクロファージ様細胞について. 日本歯内療法学会雑誌 2015, 36(1),13-16. 査読有り.
2. Ito T, Kaneko T, Yamanaka Y, Shigetani Y, Yoshiba K, Okiji T. M2 macrophages participate in the biological tissue healing reaction to mineral trioxide aggregate. J Endod. 2014 Mar;40(3):379-83. 査読有り.
3. Yamanaka Y, Shigetani Y, Yoshiba K, Kaneko T, Yoshiba N, Okiji T. Evaluation of the responses of MHC class II molecule-expressing cells and macrophages to epoxy resin-based and 4-META-containing, methacrylate resin-based root canal sealers in rat subcutaneous tissue. Dent Mater J. 2013;32(5):822-7. 査読有り.
4. 伊藤崇史、山中裕介、金子友厚、興地隆史. Mineral trioxide aggregate に対するラット皮下結合組織の応答-マクロファージ関連分子の免疫組織化学的・分子生物学的解析-. 日本歯科保存学雑誌 2013, 56(1), 9-16. 査読有り.
5. Tomoatsu Kaneko, Uraivan Chokechanachaisakul, Jun Kawamura, Yusuke Yamanaka, Takafumi Ito, Mitsuhiro Sunakawa, Hideaki Suda, Takashi Okiji. Upregulation of p38 mitogen-activated protein kinase during pulp injury-induced glial cell/neuronal interaction in the rat thalamus. Journal of Endodontics, 39(4):488-92., 2013. 査読有り.
6. Kaneko T, Arayatrakoollikit U, Yamanaka Y, Ito T, Okiji T.

Immunohistochemical and gene expression analysis of stem-cell-associated markers in rat dental pulp. Cell Tissue Res.351,425-432, 2013. 査読有り.

7. Chokechanachaisakul U, Kaneko T, Yamanaka Y, Okiji T, Suda H. A novel whole tooth-in-jaw-bone culture of rat molars: Morphological, immunohistochemical, and laser capture microdissection analysis. Microsc Res Tech. 2012, 75(10):1341-7. 査読有り.
8. Yusuke Yamanaka, Tomoatsu Kaneko, Kunihiro Yoshida, Reika Kaneko, Nagako Yoshida, Yoshimi Shigetani, Jacques E. Nör, Takashi Okiji. Expression of angiogenic factors in rat periapical lesions. Journal of Endodontics 38(3);313-317, 2012. 査読有り.

[学会発表](計 28 件)

1. Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Takafumi Ito, Takashi Okiji. Immune-LCM analysis of M1/M2 macrophages in engineered dental pulp tissues. IMC2014. Prague, Czech. 2014 年 9 月 7-12 日
2. Jun Kawamura, Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Takafumi Ito, Takashi Okiji. Suppression of astrocytic activation as antigen presenting cells in rat thalamus following dental pulp inflammation. Dendritic Cell (DC) 2014. Loire Valley, France. 2014 年 9 月 14-18 日
3. 金子友厚, 伊藤崇史, 末山有希子, 山中裕介, 吉羽邦彦, 興地隆史. 再生歯髄組織におけるマクロファージの活性化と成熟血管内皮細胞混合移植の影響. 第 35 回 日本歯内療法学会学術大会. 新潟県朱鷺メッセ(新潟県新潟市). 2014 年 7 月 12 日(土)・13 日(日)
4. 金子友厚, 前田健康, 興地隆史. 歯科用実体顕微鏡を用いた髄腔および根管観察の歯内療法基礎実習への導入. 第 33 回 日本歯科医学教育学会. 福岡県北九州国際会議場(福岡県北九州市). 2014 年 7 月 4-5 日
5. 金子友厚, 山中裕介, 伊藤崇史, 吉羽邦彦, 興地隆史. 再生歯髄組織内マクロファージにおける M1/M2 関連遺伝子の発現. 日本歯科保存学会. 滋賀県立芸術劇場(滋賀県大津市). 2014 年 6 月 19-20 日
6. 伊藤崇史, 金子友厚, 山中裕介, 興地隆史. ラット実験的歯髄炎における幹細胞関連遺伝子発現の経時的検索. 日本歯科保存学会. 滋賀県立芸術劇場(滋賀県大津市). 2014 年 6 月 19-20 日
7. Takafumi Ito, Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Kunihiro Yoshida, Yoshimi Shigetani, Takashi Okiji. Accumulation of M2 macrophages in mineral trioxide aggregate-implanted tissue. The 15th Joint Scientific Meeting between the Japanese Society of Conservative Dentistry and the Korean Academy of Conservative Dentistry. Gyeongju, Korea. Nov 23,24, 2013.
8. 金子友厚, 山中裕介, 伊藤崇史, 吉羽邦彦, 興地隆史. 再生歯髄組織内におけるマクロファージの活性化と成熟日本顕微鏡学会第 57 回シンポジウム. 愛知県産業労働センター(愛知県名古屋市). 2013 年 11 月 15-16 日
9. Jun Kawamura, Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Takafumi Ito, Mitsuhiro Sunakawa, Takashi Okiji, Hideaki Suda. Analysis of Glial Cell-related Genes in Rat Thalamus following Pulpitis. IADR-ASIA. Bangkok, Thailand. 21-23, Aug, 2013.
10. Yamanaka Y, Kaneko T, Ito T, Okiji T. NF- $\kappa$ B-blockade increases Bax/Bcl-2 ratio and reduces angiogenesis in periapical lesions. IADR-ASIA. Bangkok, Thailand. 21-23, Aug, 2013.
11. 金子友厚, 吉羽邦彦, 前田健康, 興地隆史. 歯科用実体顕微鏡を用いた髄腔観察の歯内療法基礎実習への導入. 第 32 回 日本歯科医学教育学会, 北海道大学(北海道札幌市). 2013 年 7 月 12-13 日
12. 河村 隼, 金子友厚, 山中裕介, 伊藤崇史, 砂川光宏, 興地隆史, 須田英明. 実験的歯髄炎はラット視床におけるミクログリアを活性化させる. 日本歯科保存学会. 福岡国際会議場(福岡県博多市). 2013. 2013 年 6 月 27-28 日
13. 山中裕介, 金子友厚, 伊藤崇史, 興地隆史. NF- $\kappa$ B の阻害はラット実験的根尖性歯周炎の拡大を抑制する. 日本歯科保存学会. 福岡国際会議場(福岡県博多市). 2013 年 6 月 27-28 日
14. 伊藤崇史, 金子友厚, 山中裕介, 興地隆史. ラット切歯実験的歯髄炎が幹細胞関連遺伝子の発現に与える影響. 日本歯科保存学会. 福岡国際会議場(福岡県博多市). 2013 年 6 月 27-28 日
15. Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Takafumi Ito, Takashi Okiji. Immune-LCM analysis of M1/M2 macrophages in engineered dental pulp tissues The 55<sup>th</sup> Symposium of the Society for Histochemistry & Cost Nanonet. チェコ(プラハ). Institute of Molecular Genetics of the AS CR. 2013 年 6 月 11-15 日
16. Jun Kawamura, Tomoatsu Kaneko, Uraivan Chokechanachaisakul, Yusuke Yamanaka,

- Takafumi Ito, Mitsuhiro Sunakawa, Hideaki Suda, Takashi Okiji. Glial Cell/neuronal Interaction in Thalamus following Dental Pulp Inflammation. IADR, Seattle, WA, USA, 20-23 March, 2013.
17. Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Takafumi Ito, Takashi Okiji. Lipopolysaccharide-induced upregulation of antigen-presenting cell-related genes in macrophages in engineered-pulp. JADR.新潟コンベンションセンター(新潟県新潟市). 2012年12月14-15日
  18. J Kawamura, T Kaneko, C Uraiwan, Y Yamanaka, T Ito, M, Sunakawa, H Suda, T Okiji. p38 MAPK-upregulation activation during pulp injury-induced glial-neuronal interaction in rat thalamus. JADR.新潟コンベンションセンター(新潟県新潟市). 2012年12月14-15日
  19. Y Yamanaka, T Kaneko, T Ito, K Yoshiba, N Yoshiba, T Okiji. Stem cell-related marker-expression in rat dental pulp and periodontal ligament. JADR.新潟コンベンションセンター(新潟県新潟市). 2012年12月14-15日
  20. T Ito, T Kaneko, Y Yamanaka, K Yoshiba, N Yoshiba Y Shigetani, T Okiji. Macrophage/dendritic cell responses to pulp-capping materials in rat subcutaneous. JADR.新潟コンベンションセンター(新潟県新潟市). 2012年12月14-15日
  21. 河村隼, 金子友厚, チョックチャナチャイサクン ウライワン, 山中裕介, 伊藤崇史, 砂川光宏, 興地隆史, 須田英明. ラット実験的歯髄炎により生じる視床における phospho-p38 MAPK の発現に関する免疫組織学的検索. 日本歯科保存学会、広島国際会議場(広島県広島市). 2012年11月22-23日
  22. Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Takashi Okiji. The roles of CD68 expressing macrophages in engineered dental pulp tissues. The 12th International Symposium on Dendritic Cells. Oct7 ~ 11, EXCO, Daegu, Korea 2012.
  23. Takafumi Ito, Yusuke Yamanaka, Tomoatsu Kaneko, Nagako Yoshiba, Kunihiro Yoshiba, Takashi Okiji. CD146 and MAP1B expressing dental pulp stem cell-like cells in rat dental pulp. 54th Symposium of the Society for Histochemistry, Imaging Development, Tracking Cells in Order and Disorder. 5 - 8 September 2012, Vienna (Austria).
  24. Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Takashi Okiji The role of endothelial cells in macrophage differentiation in engineered dental pulp tissues. FDI, 香港, Aug 28-Sep 1, 2012.
  25. Takafumi Ito, Yusuke Yamanaka, Tomoatsu Kaneko, Kunihiro Yoshiba, Nagako Yoshiba, Takashi Okiji. Evaluation of biocompatible materials by using double-labeling immunohistochemical method. The 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. 国立京都国際会館(京都府京都市). Aug 26-29, 2012.
  26. Yusuke Yamanaka, Tomoatsu Kaneko, Takahumi Ito, Kunihiro Yoshiba, Nagako Yoshiba, Takashi Okiji. Double immune labeling of CD146 and MAP1B expressing stem cell-like cells in rat dental pulp. The 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. 国立京都国際会館(京都府京都市). Aug 26-29, 2012.
  27. Uraiwan Chokeyachaisakul, Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Mitsuhiro Sunakawa, Takashi Okiji, Hideaki Suda. Immuno-laser capture microdissection analysis of dental pulp macrophages in a whole-tooth culture model. The 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. 国立京都国際会館(京都府京都市). Aug 26-29, 2012.
  28. CHOKECHANACHAISAKUL Uraiwan, KANEKO Tomoatsu, SUNAKAWA Mitsuhiro, OKIJI Takashi, SUDA Hideaki. The expression of MAPK38 families in rat central nervous system is regulated by the signal of tooth pain. 日本歯科保存学会、沖縄コンベンションセンター(沖縄県宜野湾市). 2012年6月28-29日
- 〔図書〕(計13件)
1. Tomoatsu Kaneko, Takashi Okiji, Jacques E. Nör. Laser Capture Microdissection in tumor angiogenesis research related to Bcl-2 expression in endothelial cells -A review-. Recent Cancer Research and Treatment. EDt. iConcept Press, in press.
  2. 金子友厚/山中裕介/伊藤崇史/吉羽邦彦/興地隆史. Yearbook2014 今だからこそ押さえておきたい! 世界の歯内療法の流れ-第9回世界歯内療法会議の主な演題から- 再生歯髄組織内におけるマクロファージの活性化と成熟. 別冊ザ・クインテッセンス, Yearbook2014 (140-141), 2014.
  3. Tomoatsu Kaneko, Takashi Okiji, Jacques E. Nör. Laser capture microdissection in oral cancer

research: a review. The Research and Biology of Cancer II. EDt. iConcept Press, 19-32, 2013. ISBN: 978-1-922227-23-2.

4. 金子友厚/興地隆史. ライフステージと歯内療法. 根末完成歯の歯髄再生療法. 88-91, 2013. デンタルダイヤモンド社.
5. 興地隆史, 金子友厚 (分担執筆). 歯内療法学専門用語集 (日本歯科保存学会、日本歯内療法学会編), 医歯薬出版, 東京, 2013.
6. 金子友厚/興地隆史. だれもが知っておきたい Reference the Classic 歴史的論文への招待 Endo [21] 歯内療法後の術後疼痛について. ザ・クインテッセンス, vol.32 no.12 (230-236), 2013
7. 金子友厚/興地隆史. だれもが知っておきたい Reference the Classic 歴史的論文への招待 Endo [20] 効果的な根管洗浄法を探る. ザ・クインテッセンス, vol.32 no.8 (199-204), 2013
8. 金子友厚/興地隆史. ライフステージと歯内療法 -歯の長期保存のために- 根末完成歯の歯髄再生療法. Dental Diamond 増刊号 Vol.38 no.10 (88-91), 2013. 2013,7,1 発行.
9. 金子友厚/興地隆史. だれもが知っておきたい Reference the Classic 歴史的論文への招待 Endo [19] 根管の内部吸収 (Internal Root Resorption) について. ザ・クインテッセンス, vol.32 no.4 (193-199), 2013
10. Tomoatsu Kaneko, Yusuke Yamanaka, Takashi Okiji. Chapter19, The Roles of CD68 Expressing Macrophage Lineage Cells in Engineered Dental Pulp Tissues. Handbook of Macrophages: Life Cycle, Functions and Diseases. EDt. Rikiya Takahashi and Hibiki Kai, Nova Science Publishers, 413-422, 2012. 総ページ数 434 ページ. ISBN, 78-1-62081-162-7
11. 金子友厚/興地隆史. だれもが知っておきたい Reference the Classic 歴史的論文への招待 Endo [18] 歯内療法における Mineral Trioxide Aggregate (MTA) について. ザ・クインテッセンス, vol.31 no.12 (195-200), 2012
12. 金子友厚/興地隆史. だれもが知っておきたい Reference the Classic 歴史的論文への招待 Endo [17] スメア層が根管封鎖性に及ぼす影響について. ザ・クインテッセンス, vol.31 no.8 (219-224), 2012
13. 金子友厚/興地隆史. だれもが知っておきたい Reference the Classic 歴史的論文への招待 Endo [16] クロロホルムやキシレンに代わるガッタパーチャ溶解剤について. ザ・クインテッセンス, vol.31 no.4 (179-183), 2012.

〔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 :  
出願年月日 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等  
Research Gate  
([https://www.researchgate.net/profile/Tomoatsu\\_Kaneko](https://www.researchgate.net/profile/Tomoatsu_Kaneko))

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

金子 友厚 (KANEKO Tomoatsu)  
新潟大学・医歯学総合病院・助教  
研究者番号 : 7 0 3 4 5 2 9 7

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :