

- Annual Meeting of Academy of Osseointegration
2010. 3. 4-7 Walt Disney World Dolphin Resort
Hotel, Orland, USA
9. Kasugai S. Clinical Impact of surface modification and design of dental implant surface modification and design of dental implant. 東京医科歯科大学 GCOE プログラムシンポジウム 2010.2.11 東京医科歯科大学, 東京
 10. 春日井昇平: 骨再生の基礎. 第 2 回 Academy of Minimally Invasive Implant Treatment 学術大会 2010.1.24 学術センター, 東京
 11. 春日井昇平: インプラント治療のトラブルと対策: 失敗しないインプラント治療のための留意点. 補綴学会教育セミナー 2010.1.10 パシフィコ横浜, 横浜
 12. 春日井昇平: インプラント治療は両刃の剣: 問題症例からの考察 Detistry Quo Vadis? 2009.12.5-6 野口英世記念館 東京
 13. 春日井昇平: 上顎洞内の骨造成: 再生医学的見地からの考察 UCLA デンタルアソシエートシンポジウム サイナスリフト 2009.11.15 昭和大学歯学部 東京
 14. Kasugai S. Patient-oriented implant treatment: Immediate protocol. Annual Congress of Academy of Oral Implantology, Republic of China (AOIRC) 2009.10.8-10 Howard International House, Taipei, Taiwan
 15. 春日井昇平: インプラント治療に必要な骨補填材. 第 7 回日本再生歯科医学会総会・学術大会 2009.9.12 九州歯科大学 小倉
 16. 春日井昇平: 骨形成促進作用を示す吸収性の骨補填材. 第 27 回日本骨代謝学会総会・学術大会 シンポジウム 歯周組織と骨の再生 2009.7.23-25 大阪国際会議場 大阪
 17. 春日井昇平: 高齢者へのインプラント治療において考慮すべきこと. 第 20 回日本老年歯科医学会総会・学術大会 2009.06.18-20 パシフィコ横浜 横浜
 18. Kasugai S. Prosthesis or regeneration?: Dental implant vs. tissue-engineered tooth. The 2nd Thailand International Conference on Oral Biology, Biology of Mineralized Tissue 2009.5.7-8 Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
 19. 春日井昇平: 上顎洞底が近接する上顎臼歯欠損部に対するインプラント治療のガイドライン. シンポジウム 口腔インプラントの臨床エビデンスはどのくらい整ったのか 診療ガイドラインの策定に向けて 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009.9.25-27 大阪国際会議場, 大阪
 20. 春日井昇平: 骨折治療機 LIPUS はインプラントの救世主となるか? ランチョンセミナー (伊藤超短波株式会社) 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009.9.25-27 大阪国際会議場, 大阪
 21. 辻 孝, 次世代再生医療としての臓器置換再生医療を目指して—歯をモデルとした器官原基からの再生—, 第 52 回日本腎臓学会学術総会, パシフィコ横浜, 2009 年 6 月 3 日
 22. 辻 孝, 歯の再生と再生医療について, 臨床研修医特別セミナー, 千葉, 日本大学松戸歯学部付属病院, 2009 年 7 月 23 日
 23. 辻 孝, 再生医療の現状と次世代再生医療としての歯の再生, 東北化学薬品株式会社先端学術情報セミナー, 岩手, 東北化学薬品株式会社, 2009 年 7 月 24 日
 24. 辻 孝, 歯科再生医療に向けた研究の現状とその実現可能性, 岩手大学歯学部オープンリサーチプロジェクト発表会, 岩手, 岩手医科大学, 2009 年 7 月 25 日
 25. 辻 孝, 歯科再生医療に向けた研究の展開とその実現可能性, 歯学研究科ハイテク・リサーチ・センター整備事業研究成果報告会, 北海道, 北海道医療大学, 2009 年 7 月 31 日
 26. 辻 孝, 次世代歯科治療を目指した歯の再生研究の進展, 日本再生歯科医学会第 7 回学術大会および総会, 福岡, 九州歯科大学, 2009 年 9 月 12 日

27. 辻孝、次世代再生医療に向けた戦略と展開
—歯と毛の再生医療の可能性—、第32回日本美容外科学会総会 第106回学術集会、神奈川、横浜ベイシェラトン、2009年9月25日
28. 辻孝、次世代の歯科治療としての歯の再生、新潟大学大学院特別セミナー（発生・再生構築学コース）、新潟、新潟大学、2009年10月5日
29. 辻孝、臓器置換再生医療に向けた三次元細胞操作技術開発と機能的器官再生、第31回日本バイオマテリアル学会大会、京都、京都テルサ、2009年11月17日
30. 辻孝、歯科再生医療に向けた研究の現状とその実現可能性、神奈川歯科大学第44回総会、神奈川、神奈川歯科大学、2009年12月5日
31. 辻孝、臓器置換再生医療の実現に向けた戦略 ～歯と毛髪再生をモデルとして～、第7回再生医療の実用化に関するニーズ発表会、兵庫、神戸臨床研究情報センター、2010年2月26日
32. 辻孝、歯科再生治療の実現に向けた研究戦略と展開、埼玉医科大学ゲノム医学研究センター運営委員会承認学術集会、埼玉、埼玉医科大学、2010年3月2日
33. 辻孝、三次元的な細胞操作による機能的な歯の再生、マルチスケール操作によるシステム細胞工学（バイオ操作）第8回公開シンポジウム、福岡、九州大学、2010年3月11日
34. 辻孝、次世代再生医療としての「歯の再生」の戦略と展開、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
35. 福本敏：子どもの発育と「むし歯」について—乳歯の大切さについて—、宮城県県民公開講座（主催：宮城県歯科医会）、仙台市、2010年3月
36. 福本敏：歯のかたちづくりの分子制御、QOL再生工学分野ミニシンポジウム「発生プロセスをふまえた組織再生の可能性と課題」、徳島市、2010年1月
37. 福本敏：iPS細胞から歯の再生への挑戦、第8回産学連携フォーラム（主催：歯科再生医療産学連携会議）、東京、2009年12月
38. 福本敏：Identification of tooth specific genes、3rd Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry、広島市、2009年11月
39. 福本敏：Possible role of functional restorative and preventive materials in Pediatric Dentistry、Special Lecture: Korea academy of Pediatric Dentistry、韓国、2009年10月
40. 福本敏：最新の小児歯科医療、教育講演：第27回日本小児歯科学会北日本地方会大会および総会、石巻市、2009年10月
41. 福本敏：エナメル質形成に関わる新規分子機構の解明、サテライトシンポジウム：第51回歯科基礎医学会学術大会、新潟市、2009年10月
42. 福本敏：エナメル質形成の分子制御機構、ミニシンポジウム3 歯と歯周組織、骨の再生：第27回日本骨代謝学会学術集会、大阪市、2009年7月
43. 福本敏：歯の数や形はどのように決まるのか—ヒト疾患から分かる歯の形成メカニズム—、基礎講演：第47回日本小児歯科学会大会および総会、大阪市、2009年5月

一般演題

1. 栢森高、坂本啓、明石巧、山口朗：口腔扁平上皮癌におけるIL-6とPTHrPの役割、第98回日本病理学会、国立京都国際会館、2009年5月3日
2. 坂本啓、山口朗：口腔白板症・扁平上皮癌のバイオマーカーとなるケラチン4、ケラチン13の発現調節機構の解明の試み、第98回日本病理学会、国立京都国際会館、2009年5月3日
3. 日方智宏、斉藤啄、高石官成、秋山治彦、中村孝志、山口朗、松本守雄、千葉一裕、戸山芳阿昭：Notch/RBP-Jkシグナルは内軟骨性骨化過程における肥大軟骨細胞最終分化を抑制する、第27回日本骨代謝学会学術集会、大阪国際会議場、2009年7月23日

4. 栢森 高、姫野彰子、飯村忠浩、山口 朗：口腔扁平上皮癌による骨破壊メカニズム、第 12 回癌と骨病変研究会、千里阪急ホテル、大阪、2009 年 11 月 20 日
5. 黒田真司、中田秀美、則武加奈子、Hao Jia、春日井昇平：脂肪細胞分化において、PPAR γ 制御および Osterix 強制発現による骨芽細胞分化誘導の可能性. 第 9 回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
6. 森田梨津子、池田悦子、中尾一久、石田研太郎、山本照子、小川美帆、水野光政、春日井昇平、辻孝. 成体口腔内で成長した再生歯の長期的な機能安定性の解析. 第 9 回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
7. Hao Jia、黒田真司、大谷啓一、青木秀希、春日井昇平：Osteoclast response to a thin sputtered hydroxyapatite coating. 第 9 回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
8. Hisham Rojbanei、Myat Nyan、大谷啓一、春日井昇平：Evaluating osteoconductivity of alpha-TCP、beta-TCP and HA with or without combination with simvastatin. 第 9 回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
9. Reena Rodriguez、近藤尚知、Myat Nyan、Hao Jia、宮原宇将、大谷啓一、春日井昇平：Local application of EGCG for bone regeneration. 第 9 回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
10. Osama Zakaria、今一裕、春日井昇平：Evaluation of a new design of soft tissue and periosteal distraction. 第 9 回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
11. Srilatha Bhargava、黒田真司、Hao Jia、Myat Nyan、大谷啓一、青木秀希、春日井昇平：An in vitro study of osteoblast differentiation on surface modified Y-TZP zirconia. 第 9 回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
12. Miyahara T, Nyan M, Nagayama T, Hao J, Roderiguez R, Yamamoto Y, Shimoda A, Kuroda S, Tachikawa N, Shiota M, Akiyoshi K, Kasugai S. Novel GBR membrane consisting of cholesterol-bearing pullulan nanogel. The 25th Annual Meeting of Academy of Osseointegration 2010.3.4-7 Walt Disney World Dolphin Resort Hotel, Orland, USA
13. 木村純一、塩田真、今一裕、藤井政樹、町田哲、佐藤仁、藤井茂夫、春日井昇平：吸収性 HA ファイバーの骨造成への応用. 第 74 回口腔病学会学術大会 2009.12.4-5 東京医科歯科大学 東京
14. Nakata H, Tachikawa N, Takefuji K, Shiota M, Kasugai S. Anterior tooth replacement with implants alveolar cleft site: A clinical evaluation of aesthetics. 18th Annual Scientific Meeting of European Association for Osseointegration 2009.9.30-10.3 Grimaldi Forum, Monaco
15. Kasugai S, Shiota M, Tachikawa N, Kondo H, Kuroda S, Fujimori T, Munakata M, Nakata H, Kobayashi H. Four year clinical observation of thin hydroxyapatite-coated implant. 18th Annual Scientific Meeting of European Association for Osseointegration 2009.9.30-10.3 Grimaldi Forum, Monaco
16. Yamaguchi Y, Tachikawa N, Kondo H, Munakata M, Ichinose S, Shiota M, Kasugai S. Analysis of fractures of splinted posterior implants. 18th Annual Scientific Meeting of European Association for Osseointegration 2009.9.30-10.3 Grimaldi Forum, Monaco
17. 上野憲秀、近藤尚知、鬼原英道、佐藤大輔、春日井昇平：シンバスタチンを含有する alpha-TCP の骨補填材としての有効性：臨床研究. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009.9.25-27 大阪国際会議場、大阪
18. 朴浚喜、春日井昇平：超音波厚み測定器を用いた粘膜厚さ測定に関する研究. 第 39 回日本口

- 腔インプラント学会学術大会 2009.9.25-27
大阪国際会議場、大阪
19. 近藤尚知、黒田真司、立川敬子、中村貴弘、
春日井昇平：インプラント手術支援ナビゲーションシステムの有用性：症例報告.第 39 回日本
口腔インプラント学会学術大会 2009.9.25-27
大阪国際会議場、大阪
20. 井上一彦、津末臺、木村純一、塩田真、春日井昇平：インプラント手術における移植骨の細菌学的汚染に対する機能水の効果と生物学的合併症について. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009.9.25-27 大阪国際会議場、大阪
21. 武山秀子、黒田真司、長田紀子、則武加奈子、春日井昇平：Split crest と骨移植によって上顎前歯部にインプラント治療をおこなった一症例. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009.9.25-27 大阪国際会議場、大阪
22. 藤井政樹、塩田真、木村純一、今一裕、春日井昇平：インプラント補綴形態が機能回復に及ぼす影響.第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009.9.25-27 大阪国際会議場、大阪
23. Hao J, Kuroda S, Shimokawa H, Ohya K, Aoki H, Kasugai S. Osteoblast and osteoclast responses to a thin sputtered hydroxyapatite coating. 2nd Meeting of IADR Pan Asian Pacific Federation (PAPF) and the 1st Meeting of IADR Asia/Pacific Region (APR) 2009.9.22-24, Wuhan, China
24. Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Jia H, Rodriguez R, Kasugai S. Vertical bone augmentation by space creation. 2nd Meeting of IADR Pan Asian Pacific Federation (PAPF) and the 1st Meeting of IADR Asia/Pacific Region (APR) 2009.9.22-24, Wuhan, China
25. Rodriguez R, Kondo H, Nyan M, Hao J, Zakaria O, Miyahara T, Ohya K, Kasugai S. Bone regeneration by combination of green tea catechin and alpha-TCP. nd Meeting of IADR Pan Asian Pacific Federation (PAPF) and the 1st Meeting of IADR Asia/Pacific Region (APR) 2009.9.22-24, Wuhan, China
26. 黒田真司、中田秀美、則武加奈子、Hao Ja、春日井昇平：脂肪細胞分化における Osterix の骨芽細胞分化誘導の可能性.第 7 回日本再生歯科医学会総会・学術大会 2009.9.12 九州歯科大学小倉
27. Nyan M, Machida T, Noritake K, Miyahara T, Kuroda S, Kasugai S. Effects of simvastatin and alpha-tricalcium phosphate combination on the early healing of bone defects. Annual World Dental Congress of FDI, 2009.9.2-5 Suntec International Convention and Exhibition Centre, Singapore.
28. 井上一彦、寺山雄三、木村たき子、津末臺、塩田真、春日井昇平：アンケート調査に基づくインプラント治療のエビデンスについて—その1 インプラントの予後について— 2009.8.23 日本口腔インプラント学会関東・甲信越支部第29回学術大会 東京
29. 寺山雄三、井上一彦、木村たき子、津末臺、塩田真、春日井昇平：アンケート調査に基づくインプラント治療のエビデンスについて—その2 心理テスト診断— 2009.8.23 日本口腔インプラント学会関東・甲信越支部第29回学術大会 東京
30. Saito M, Tsuji T. The forefront of regeneration therapy. for tooth, The 4th Conference of Asian International Association of Dental Traumatology, Beijing, China, November 1、2009.
31. Nakao K, Murofushi M, Ogawa M, Tsuji T. Regulations of size and shape of the bioengineered tooth by a cell manipulation method. MHS2009 & Micro-Nano Global COE, Nagoya, Japan, November 10, 2009.
32. 池田悦子、森田梨津子、中尾一久、石田研太郎、仲村崇、水野光政、山本照子、春日井昇平、辻孝：再生歯胚の成体口腔内における萌出および咬合機能の解析、第 63 回日本口腔科学会学術集会、浜松、2009 年 4 月 16 日
33. 池田悦子、森田梨津子、中尾一久、石田研太

- 郎、水野光政、小川美帆、山本照子、春日井昇平、辻 孝：成体顎骨内における再生歯の萌出と口腔機能の解析、第6回東北大学バイオサイエンスシンポジウム、仙台、2009年6月16日
34. 森田梨津子、野本洋平、福田隆一、中尾一久、辻 孝：器官原基法による再生歯胚の発生解析、日本バイオイメージング学会、岡山、就実大学、2009年9月4日
35. 中尾一久、室伏真由美、小川美帆、辻 孝：細胞操作による再生歯の形態制御技術の開発、第7回日本再生歯科医学会学術大会・総会、福岡、九州歯科大学、2009年9月12日
36. 森田梨津子、池田悦子、中尾一久、石田研太郎、山本照子、小川美帆、水野光政、春日井昇平、辻 孝：成体口腔内に萌出した再生歯の長期安定性と機能の解析、第7回日本再生歯科医学会学術大会・総会、福岡、九州歯科大学、2009年9月12日
37. 池田悦子、中尾一久、小川美帆、山本照子、辻 孝：再生歯の顎連携機能と侵害刺激応答能の解析、第54回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会、北海道、札幌コンベンションセンター、2009年10月10日
38. 池田悦子、中尾一久、森田梨津子、石田研太郎、辻 孝：再生歯の成体口腔内における萌出および咬合機能の解析、第54回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会、北海道、札幌コンベンションセンター、2009年10月10日
39. 池田悦子、中尾一久、小川美帆、水野光政、春日井昇平、山本照子、辻 孝：成体口腔内における再生歯の萌出の解析および歯根膜機能の解析、第68回日本矯正歯科学会大会、福岡、マリンメッセ福岡、2009年11月17日
40. 池田悦子、森田梨津子、中尾一久、小川美帆、水野光政、山本照子、辻 孝：再生歯における神経線維の侵入とメカニカルストレスに対する刺激応答能の解析、第68回日本矯正歯科学会大会、福岡、マリンメッセ福岡、2009年11月17日
41. Morita R, Ikeda E, Nakao K, Ishida K, Takano-Yamamoto T, Ogawa M, Mizuno M, Kasugai S, Tsuji T. Analysis of long-term stability and function of a bioengineered tooth regenerated in adult oral environment. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、パシフィコ横浜、2009年12月12日
42. Nakao K, Murofushi M, Ogawa M, Tsuji T. Regulations of size and shape of a bioengineered tooth by organ germ method. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、パシフィコ横浜、2009年12月12日
43. Ishida K, Nakao K, Yasukawa M, Sasaki T, Tsuji T. Investigation of molecular mechanisms of development of regenerated tooth germ in bioengineered organ germ method. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、パシフィコ横浜、2009年12月12日
44. 森田梨津子、池田悦子、中尾一久、石田研太郎、山本照子、小川美穂、水野光政、春日井昇平、辻 孝：成体口腔内で成長した再生歯の長期的な機能安定性の解析、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18日
45. 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：Adamts15b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
46. 中尾一久、室伏真由美、小川美帆、辻 孝：歯科再生医療を目指した再生歯の形態制御技術の開発、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
47. Tsuchimoto Y, Sonoyama W, Shinkawa S, Okamoto Y, Oshima M, Ueda M, Oida Y, Matsuka Y, Kuboki T: Characterization of putative amelogenic cells isolated from human dental follicle. 6th Biennial Congress of Asian Academy of

- Prosthodontics (Abstract 146-147) (2009年4月25日, Seoul, Korea)
48. Oida Y, Ono M, Sonoyama W, Inkson C, Kuboki T, Young M: Vitamin D3 Modulates the Expression of CCN4/WISP-1 in Osteogenic Cells. The 2nd International Symposium of Medical and Dental Education in Okayama (Abstract 94) (2009年5月17日, Okayama, Japan)
49. Uchibe K, Shimizu H, Yokoyama S, Sonoyama W, Kuboki T, Asahara H: Identification of transcription-regulating genes expressed during murine molar development. The 2nd International Symposium of Medical and Dental Education in Okayama (Abstract 89) (2009年5月17日, Okayama, Japan)
50. 岡本洋介、園山 亘、大野充昭、秋山謙太郎、藤澤拓生、大島正充、土本洋平、松香芳三、窪木拓男: シンバスタチンによるヒト歯髄幹細胞の増殖制御と硬組織形成促進. 社団法人日本補綴歯科学会 第118回学術大会(抄録集78) (2009年6月6日、京都)
51. Shimono K, Ono M, Sonoyama W, Kanyama M, Oshima M, Wakabayashi M, Sebald W, Sugama K, Kuboki T: Genetically modified recombinant human BMP-2 with additional heparin binding domain enhanced bone formation around titanium dental implant: 5th Scientific Meeting of the Asian Academy of Osseointegration (Abstract 47)(2009年11月21日, Bali、 Indonesia)
52. 内部健太、浅原弘嗣、窪木拓男: 発生期歯胚において発現する新規遺伝子群の同定とその発現パターン解析. 歯科補綴ウインタースクール淡路2009 (抄録集30) (2009年11月14日、淡路)
- 2面)、毎日新聞(H21/8/4、2面)、朝日新聞(H21/8/4、29面)、東京新聞(H21/8/4、1面)、日経産業新聞(H21/8/4、11面)、日刊工業新聞(H21/8/4、24面)、西日本新聞(H21/8/9 夕刊、1面)、日本歯科新聞(H21/8/5、1面)、産経新聞(H21/8/4、3面)、Fuji Sankei Business i. (H21/8/4、12面)、北海道新聞(H21/8/4、26面)、中日新聞(H21/8/4、25面)、共同通信(H21/8/4)、時事通信(H21/8/4)、釧路新聞(H21/8/4)、岩手日日新聞(H21/8/4)、河北新報(H21/8/4)、上毛新聞(H21/8/4)、山梨日日新聞(H21/8/4)、長野日報(H21/8/4)、信濃毎日新聞(H21/8/4、1面)、静岡新聞(H21/8/4)、岐阜新聞(H21/8/4)、新潟日報(H21/8/4)、北日本新聞(H21/8/4)、富山新聞(H21/8/4)、北國新聞(H21/8/4)、北陸中日新聞(H21/8/4)、福井新聞(H21/8/4)、日刊県民福井(H21/8/4)、伊勢新聞(H21/8/4)、京都新聞(H21/8/4)、神戸新聞(H21/8/4)、山口新聞(H21/8/4)、四国新聞(H21/8/4、3面)、徳島新聞(H21/8/4)、高知新聞(H21/8/4)、愛媛新聞(H21/8/4)、佐賀新聞(H21/8/4、2面)、八重山毎日新聞(H21/8/5)、THE DAILY YOMIURI (H21/8/7)、夕刊フジ(H21/8/8)、琉球新報(H21/8/10)、奈良日日新聞(H21/8/11)、沖縄タイムス(H21/8/12、16面)、THE NIKKEI WEEKLY (H21/8/17)、室蘭民報(H21/8/24)、十勝毎日新聞(H21/8/4)、夕刊デイリー(H21/8/4)、THE JAPAN TIMES (H21/8/4)、SANKEI EXPRESS (H21/8/4)、化学工業日報(H21/8/4、8面)、日本農業新聞(H21/8/4)、聖教新聞(H21/8/4)、公明新聞(H21/8/4)
- ② WEB (国内40サイト以上)
日本経済新聞(H21/8/4)、毎日新聞(H21/8/4)、読売新聞(H21/8/4)、朝日新聞(H21/8/4)、河北新報(H21/8/4)、四国新聞(H21/8/4)、京都新聞(H21/8/4)、神戸新聞(H21/8/4)、静岡新聞(H21/8/4)、中国新聞(H21/8/4)、中日新聞(H21/8/4)、長崎新聞(H21/8/4)、西日本新聞(H21/8/4)、東奥日報(H21/8/4)、財経新聞(H21/8/4)、時事ドットコム(H21/8/4)、など
3. その他(報道発表)
- 1) 国内報道
- ① 新聞(主要新聞、地方新聞)
日本経済新聞(H21/8/4、1面)、読売新聞(H21/8/4、

③ テレビ・ラジオ報道

テレビ東京「NEWS FINE」(H21/8/4)、J-WAVE「TOKYO MORNING RADIO」(H21/8/5)、NHK国際放送局「Radio Japan Focus - Restoring lost teeth and hair」(H22/3/1)

④ 雑誌

Mail Express (H21/8)、小田原歯会報 (H21/9)、月刊ジュニアエラ 44 (H21/10)、歯界展望 114、636 (H21/10)、月刊ビジネスアスキー388、58-59 (H21/11)、メディカル朝日 4月号、73-75 (H22/4)

2) 国外報道

① WEB (国外 180 サイト以上)

【米国】PNAS (H21/8/3)、Reuters (H21/8/3)、AAAS (H21/8/3)、Forbes (H21/8/3)、WORLD SCIENCE (H21/8/3)、National Geographic (H21/8/4)、The Money Times (H21/8/4)、THE WALL STREET JOURNAL (H21/8/10)、FOX NEWS (H21/8/25)

【カナダ】CBC News (H21/8/4)

【イギリス】BBC News (H21/8/4)、Times (H21/8/4)、guardian.co.uk (H21/8/4)、Telegraph. (H21/8/4)

【ドイツ】FOCUS Online (H21/8/4)、Augsburger Allgemeine (H21/8/4)

【フランス】Le Figaro (H21/8/4)、FRANCE24 (H21/8/4)、Futura-Sante (H21/8/4)、TV5MONDE (H21/8/4)

【イタリア】Messaggero (H21/8/4)、ANSA (H21/8/4)、asca (H21/8/4)、DELFI (H21/8/4)、

【ロシア】Medinfo (H21/8/4)、NEWSru.com (H21/8/4)、GEATA (H21/8/4)、E-NEWS (H21/8/5)

【オーストラリア】ABC news (H21/8/4)、Herald Sun (H21/8/4)、The Australian (H21/8/4)、Tweed Daily News (H21/8/4)、World News (H21/8/4)

【ニュージーランド】TVNZ (H21/8/4)

【中国】China Daily (H21/8/4)、CNETNews (H21/8/4)、大紀元 (H21/8/4)、中国科学院 (H21/8/4)

【スイス】Le Matin (H21/8/4)、NZZ Online (H21/8/4)

【オランダ】Foknews (H21/8/4)

【アイルランド】IRISHTIMES.COM (H21/8/4)

【スペイン】El Diario Montanes (H21/8/4)、IBLNEWS (H21/8/4)、Publico (H21/8/4)

【インド】MedIndia (H21/8/4)

【南アフリカ】The Times (H21/8/4)、DailyNews (H21/8/4)

【メキシコ】ELECONOMISTA.COM.MX (H21/8/4)、gentebien (H21/8/4)

【ブラジル】terra (H21/8/4)、TV Canal13 (H21/8/4)

【アルゼンチン】Primera Edicion (H21/8/4)

② テレビ報道

【米国】Reuters テレビジョン (H21/8/1)、AFP テレビジョン (H21/11/9)

【中国】New Tang Dynasty Television (H21/8/24)

【フランス】NTDFrench (H21/9/7)

③ 雑誌

【米国】JAMA 302(11)、1161 (H21/9)

【フランス】BIOFUTUR 303、11 (H21/10)、SCIENCE & VIE 17、16-17 (H21/10)、La Recherche 436、28-29 (H21/12)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

社 登、池田悦子、朝井洋明 (出願人：オーガンテクノロジーズ)：歯欠損部の修復方法：外国特許出願 PCTJP2009/064509、平成 21 年 8 月 19 日

社 登、中尾一久 (出願人：オーガンテクノロジーズ)：歯の製造方法：外国特許出願 PCTJP2010/000180、平成 22 年 1 月 14 日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

口腔領域の軟組織および骨組織の再生に関する研究

研究分担者 春日井 昇平 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨：本研究の目的は、口腔領域の軟組織および骨の有効な再生法を開発することである。コレステロールを共有結合したプルランから成るナノゲル [cholesterol-bearing pullulan nanogels, (CHP)-nanogel] が、皮膚欠損部および骨欠損部の再生を促進することを明らかにした。また繊維製のハイドロキシアパタイト材料 (HAF) を作成し、この材料が吸収性で骨に置換する材料であること、そしてプラスミドベクターを用いた *in vivo* での遺伝子導入に有効な材料であることを明らかにした。吸収性の alpha-TCP に骨芽細胞の BMP2 発現を促進するシンバスタチンを組み合わせた骨補填材を開発し、この骨補填材の安全性と有効性を動物実験と臨床試験において明らかにした。近年の組織工学的手法の応用により、骨組織の造成は比較的簡便におこなうことが可能となっているが、骨組織と軟組織を同時に造成することは仮骨延長法を除いて困難である。臨床においては、これら両方の組織を同時に簡便に造成できる手法の開発が望まれている。

A. 研究目的

歯が欠損した場合の治療法として歯科インプラント（以下インプラント）を用いた治療は、義歯をしっかりと固定でき、残存歯に対して負担をかけること無しに口腔機能を回復できる利点がある。現在インプラント治療は急速に普及しているが、インプラント埋入予定部位に骨と軟組織が不足する場合、インプラント治療は困難となる。インプラント治療は確実な治療法となっているが、天然歯と比較してインプラント周囲粘膜との結合は強固でないため、インプラント周囲の感染が起きやすい。また、インプラントは歯根膜組織を欠いているため、咬合の長期的変化に天然歯のように適用できないこと、また天然歯と比較して感覚閾値が高い（感覚が鈍い）問題がある。インプラント治療に続く次世代の歯の欠損治療法として、再生歯の臨床応用への期待は高い。

本研究の目的は、口腔領域の軟組織および骨の有効な再生法を開発することである。軟組織およ

び骨の再生に関する研究は、現在のインプラント治療にとって必要な研究であり、再生歯の臨床応用にとっても有用な研究であると考えている。

B. 研究方法

本研究における動物実験は東京医科歯科大学動物実験委員会、臨床試験は東京医科歯科大学歯学部倫理委員会の承認を受けておこなわれた。コレステロールを共有結合したプルランから成るナノゲル [cholesterol-bearing pullulan nanogels, (CHP)-nanogels] は、成長因子や薬物の DDS に有用な材料であると考えられている。ラットの背部に皮膚欠損を作成し、プロスタグランジン E1 (PGE1) を含む (CHP)-nanogel、PGE1 の軟膏、そして対照群の皮膚欠損部には何も適用しなかった。経時的に皮膚欠損部を写真撮影し、組織学的に比較した。次に、Guided Bone Regeneration (GBR) 用の膜を (CHP)-nanogel で作成し、ラット頭部の直径 5mm の骨欠損部の上部

に置き、ラットを経時的に屠殺して、骨欠損部を放射線学的、組織学的に検討した。

直径 5-15 マイクロメートルの繊維製のハイドロキシアパタイト材料(HAF)を作成し、ウサギ脛骨およびラット下顎切歯抜歯窩に適用し、経時的に屠殺して、骨欠損部を放射線学的、組織学的に検討した。また HAF と骨を誘導する BMP2 の発現プラスミドを組み合わせ、ラットの皮下に移植し、経時的に屠殺して、移植部を放射線学的、組織学的に検討した。

吸収性の骨補填材である alpha-TCP とコレステロール合成阻害薬であり骨芽細胞の BMP2 発現を上昇させるシンバスタチンを組み合わせた顆粒状の材料を作成し、ラット頭部の直径 5mm の骨欠損部の上部に置き、ラットを経時的に屠殺して、骨欠損部を放射線学的、組織学的に検討した。さらに、骨欠損部を含む骨組織から RNA を抽出し、定量的 RT-PCR を用いて各種の遺伝子発現の経時変化を定量した。同様の骨補填材を、口腔領域に骨欠損があり、同意を得られた 12 名の被験者に適用して、放射線学的に検討した。そのうち 5 症例においては、適用部位にインプラントを埋入した。また、上顎洞底をこの骨補填材を用いて挙上した 1 症例においては、インプラント埋入時に組織を採取して、組織学的に検討した。なお、本研究は、東京医科歯科大学歯学部倫理委員会の承認のもとで行われた（承認番号 223 号）。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントに関して、対象患者に口頭及び書面で研究協力の同意の任意性と撤回の自由、研究計画、利益と不利益、個人情報の保護、研究終了後のデータの取扱い等について、分かりやすく説明し、対象患者が研究内容等を十分に理解した上で、研究に協力する場合は「同意書」に署名を求めた。

C. 研究結果

PGE1 を含む (CHP)-nanogel は、ラットの背部の皮膚欠損の修復を著しく促進した。興味深いこ

とに、(CHP)-nanogel を単独で作用させた場合にも修復促進効果が観察された。同様に、(CHP)-nanogel 膜単独で、骨欠損部の骨形成を著しく促進し、4 週間において骨欠損部の周囲の骨と区別がつかない成熟した骨で骨欠損部は満たされていた。

ウサギ脛骨の骨欠損部およびラット切歯の抜歯窩に適用した HAF は、これらの骨欠損部の骨形成を阻害することなく、次第に新生骨と置換することが明らかになった。また BMP2 遺伝子発現プラスミドを含む HAF は、異所性に骨を誘導し、発現プラスミドの量が増えると誘導された骨の量は増加した。

alpha-TCP とシンバスタチンを組み合わせた顆粒状の材料は、ラット頭部の骨欠損の修復を著しく促進するが、この作用は用量依存的であり、高用量では骨形成の抑制が起きた。適正な用量（7 mg シンバスタチン/1g alpha-TCP）を用いた場合には、骨補填材の周囲において、未分化間葉系細胞の増殖が起き、また骨形態計測の結果から骨形成の促進が観察された。また、RT-PCR の結果から、この補填材を用いた場合には、TGF-beta と BMP2 の遺伝子発現が上昇することが明らかになった。臨床試験の全て症例において時間の経過とともに補填材と周囲骨の境界は不明瞭となり、補填材の吸収と骨への置換が示唆された。また、一部の症例において、適用してから 6 ヶ月後に補填材適用部位の CT 値の上昇が見られ、これからも骨補填材の新生骨への置換が推測された。また、骨補填材を適用した上顎洞の組織像においても、補填材の吸収と新生骨への置換が明らかであった。

D. 考察

PGE1 を含む (CHP)-nanogel が、単独で軟組織および骨組織の再生を促進することが明らかとなった。(CHP)-nanogel は成長因子や薬物の DDS 材料として適しているが、この材料単独で組織再生を促進することは興味深い。皮膚や骨の欠損部

の修復過程において様々な内因性のシグナル分子が作用している。そのような内因性のシグナル分子を材料内にトラップし、徐放することで皮膚や骨の再生が促進された可能性が考えられる。

繊維製のHAFは、骨欠損部への適用が極めて簡便な補填材である。この補填材は、吸収性であり、新生骨と置換することが明らかになった。将来的にインプラント埋入を予定する部位へ使用する骨補填材として適している。またHAFはin vivoでの遺伝子導入の材料としても適していた。従来の、コラーゲンをプラスミドベクターのキャリアーとして用いる方法では、BMP2の発現ベクターを用いて異所性に骨を誘導することは困難であった。HAから成るHAFはプラスミドDNAと親和性が極めて高いため、プラスミドDNAを安定した状態で局所に留めておくことが可能であると考えられる。その結果、少量のBMP2発現ベクターを使用したにも関わらず異所性に骨を誘導できたと推測できる。

alpha-TCPも吸収性の骨と置換する補填材として、我々が以前より研究をおこなっている材料である。この材料と、骨芽細胞のBMP2発現を誘導するシンバスタチンを組み合わせることで、骨形成を促進し、骨と置換する骨補填材を開発した。そして、この補填材の有効性と安全性を動物実験と臨床試験において確認した。

再生医療を含めて新規開発された治療法が、多くの臨床医によって応用されるようになるためには、以下の4つの条件を満たす必要があると私は考えている。第1に「臨床的に有効であること」、第2に「安全であること」、第3に「簡便であること」、第4に「妥当な価格であること」である。細胞を用いる再生医療への期待は大きいですが、細胞を用いる再生医療が歯科領域での一般的な治療法となるためには、解決されなくてはならない問題が多い。細胞を採取し、細胞を培養して増やし、その細胞を再生医療に用いるためには、培養をおこなうための特別な設備と機器、培養操作をおこなう人手、再生医療に使用する細胞の安全性を確

認するための検査が必要である。これらのコストを低く抑えることが求められている。rhBMP2を用いる骨造成は、臨床効果、安全性、簡便性の3つの条件を満たしているが、価格が高いことが障害となっている。

コレステロール合成阻害薬であるシンバスタチンと、alpha-TCPを組み合わせた我々が開発品は上記の4条件を満たしていると考えられる。しかし、この製品が市販され多くの臨床医に使用されるようになるためには、もう一つ大きなハードルを越えなくてはならない。そのハードルとは、この製品の安全性と有効性を証明するための臨床治験をおこない、国からの承認を得ることである。厚生労働省は我々の開発した製品について、「材料としてではなく薬剤としての治験をおこなうべきである」と決定した。材料として臨床治験をおこなう場合に比較して、薬剤として臨床治験をおこなう場合には莫大な費用と期間が必要とされるので、我々は臨床治験をおこなうことを断念した。

米国においては、rhPDGFとbeta-TCPを組み合わせた製品、rhBMP2とアテロコラーゲンを組み合わせた製品のいずれも材料(Device)としての治験がおこなわれ、承認を受けている。再生医療に関連した製品が次々に承認され、臨床応用可能となっている米国の状況に比較して、我国の状況は絶望的である。このような状況は国民の健康と幸福を妨げていると同時に、医療産業の発展を阻害していることは明らかである。近年の再生医療の進歩は著しく、効果的で、安全性が高く、簡便で、低価格な新たな骨造成法の登場が期待される。それが臨床応用されるためには、我国の医薬品と医療器材の承認システムを大きく改善する必要がある。

骨の造成は比較的簡単におこなうことが可能であり、既に臨床で様々な手法が応用されている。しかし、骨造成する場合には造成部位を軟組織で覆うことが難しい場合が多い。一方、仮骨延長法は骨と軟組織の両方を造成できる画期的な手法

であるが、装置を口腔内に入れることが難しいこと、骨を離断する必要があり、症例によっては適用が難しいことが欠点である。これらの問題を解決する手法として、骨膜のみを挙上して骨を造成する手法が近年試みられている。我々も新たに装置を開発して実験をおこない、この手法の有効性を確認し興味深い実験結果を得ている。平成 22 年度は、骨組織と軟組織の両方を同時に造成する手法の開発をおこなっている。この手法によって造成された組織は、再生歯の移植部位としても適していることが予想される。

E. 結論

本研究では、新たなナノゲル、繊維製のハイドロキシアパタイト材料(HAF)、プラスミドベクターを用いた *in vivo* での遺伝子導入法や吸収性の alpha-TCP に骨芽細胞の BMP2 発現を促進するシンプラスチンを組み合わせた骨補填材などを開発し、これらの組織工学的手法の応用により、骨組織の造成は比較的簡便におこなうことを可能とした。しかし、骨組織と軟組織を同時に造成することは仮骨延長法を除いて困難であるので、今後、臨床においては、これら両方の組織を同時に簡便に造成できる手法の開発が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ozeki M, Kuroda S, Kon K, Kasugai S. Differentiation of bone marrow stromal cells into osteoblasts in a self-assembling peptide hydrogel: *in vitro* and *in vivo* studies. *J Biomater Appl. in press*
- Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Hao J, Rodriguez R, Kuroda S, Kasugai S. Molecular and tissue responses in the healing of rat calvarial defects after local application of simvastatin combined with alpha tricalcium phosphate. *Journal of Biomedical Materials Research Part B; Applied Biomaterials* 93(1):65-73, 2010
- Maruo K, Sato D, Machida T, Kasugai S. Effects of alpha-tricalcium phosphate containing simvastatin on alveolar ridge augmentation. *Journal of Oral Tissue Engineering* 7(3):143-152, 2010
- Machida T, Nyan M, Kon K, Maruo K, Sato H, Kasugai S. Effect of hydroxyapatite fiber material on rat incisor socket healing. *Journal of Oral Tissue Engineering* 7(3):153-162, 2010
- 塩田真、鬼原英道、藤井政樹、春日井昇平. インプラント埋入スペースが限局した部位に診断・埋入補助システムを用いた一症例. *口腔病学会雑誌* 76(3):130-5, 2009
- 山口葉子, 立川敬子, 近藤尚知, 宗像源博, 鬼原英道, 塩田真, 春日井昇平. 2本連結したインプラント体の破折機序に関する研究 *日本口腔インプラント学会誌* 22(2):122-135, 2009
- Kon K, Shiota M, Ozeki M, Yamashita Y, Kasugai S. Bone augmentation ability of autogenous bone graft particles with different sizes: a histological and micro-computed tomography study. *Clinical Oral Implants Research* 20(11):1240-6, 2009
- Ikeda E, Morita R, Nakao K, Ishida K, Nakamura T, Takano-Yamamoto T, Ogawa M, Mizuno M, Kasugai S, Tsuji T. Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(32):13475-80, 2009
- Kobayashi H, Katakura O, Morimoto N, Akiyoshi K, Kasugai S. Effects of cholesterol-bearing pullulan (CHP)-nanogels in combination with prostaglandin E1 on wound healing. *Journal of Biomedical Material Research, Part B: Applied Biomaterials* 91(1):55-60, 2009
- Nakamura T, Shiota M, Kihara H, Yamashita Y, Kasugai S. Effects of granule size and surface properties of red algae-derived resorbable hydroxyapatite on new bone formation. *Journal of Oral Tissue Engineering*, 6(3):167-179, 2009

11. Okabayashi S, Takayama K, Kuroda S, Kanai T, Fujii S, Sato M, Kasugai S. Hydroxyapatite fiber material for bone tissue engineering *Journal of Oral Tissue Engineering* 6(3):180-188, 2009
12. Kondo H, Amizuka N, Kihara H, Furuya J, Kuroda S, Ozawa S, Ohya K, Kasugai S. The target cells of parathyroid hormone (PTH) anabolic effect in bone are immature cells of osteoblastic lineage. *Journal of Oral Tissue Engineering* 7(1):2-14, 2009
13. Oda M, Kuroda S, Kondo H, Kasugai S. Hydroxyapatite fiber material with BMP-2 gene induces ectopic bone formation. *Journal of Biomedical Material Research, Part B: Applied Biomaterials* 90(1):101-9, 2009
14. Nyan M, Sato D, Kihara H, Machida T, Ohya K, Kasugai S. Effects of the combination with alpha-tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. *Clinical Oral Implant Research* 20(3):280-7 2009

著書

4. 春日井昇平:インプラント治療の現状と最近の進歩:再生医療との関わり. *Minimally Intervention 時代の歯科知識* (吉山昌宏、伊藤博夫、十河基文編)、永末書店、pp10-26, 2009
5. 春日井昇平:細胞増殖のためのバイオマテリアルの利用 再生部位確保膜 歯周組織 (GTR). 患者まで届いている再生誘導治療 (田畑泰彦編)、株式会社メディカルドウ、pp81-84, 2009
6. 春日井昇平:インプラント手術をマスターするための関連機材マニュアル 診断機材からピエゾサージェリーまで (春日井昇平、古賀剛人、嶋田淳 編)、クインテッセンス出版、2009

総説

1. 春日井昇平: 歯科領域での骨の再生の基礎と臨床: 歯科インプラント治療と骨造成 東京都歯科医師会雑誌 57(9):447-454, 2009

2. 学会発表

招待講演

1. 春日井昇平. CAD/CAM はインプラント治療を大きく変えた. 特別講演 第1回歯科 CAD/CAM 学会 2010. 03. 27 都市センターホテル 東京
2. Kasugai S, Takebayashi A, Furusawa K. Novel surgical guiding system with a laser beam. 25th Annual Meeting of Academy of Osseointegration 2010.3.4-7 Walt Disney World Dolphin Resort Hotel, Orland, USA
3. Kasugai S. Clinical Impact of surface modification and design of dental implant surface modification and design of dental implant. 東京医科歯科大学 GCOE プログラムシンポジウム 2010. 2. 11 東京医科歯科大学、東京
4. 春日井昇平. 骨再生の基礎. 第2回 Academy of Minimally Invasive Implant Treatment 学術大会 2010. 1. 24 学術センター、東京
5. 春日井昇平. インプラント治療のトラブルと対策: 失敗しないインプラント治療のための留意点. 補綴学会教育セミナー 2010. 1. 10 パシフィコ横浜、横浜
6. 春日井昇平. インプラント治療は両刃の剣: 問題症例からの考察 *Detistry Quo Vadis?* 2009. 12. 5-6 野口英世記念館 東京
7. 春日井昇平. 上顎洞内の骨造成: 再生医学的見地からの考察 *UCLA デンタルアソシエートシンポジウム サイナスリフト* 2009. 11. 15 昭和大学歯学部 東京
8. Kasugai S. Patient-oriented implant treatment: Immediate protocol. Annual Congress of Academy of Oral Implantology, Republic of China (AOIRC) 2009.10.8-10 Howard International House, Taipei, Taiwan
9. 春日井昇平. インプラント治療に必要な骨補填材. 第7回日本再生歯科医学会総会・学術大会 2009. 9. 12 九州歯科大学 小倉

10. 春日井昇平. 骨形成促進作用を示す吸収性の骨補填材. 第27回日本骨代謝学会総会・学術大会 シンポジウム 歯周組織と骨の再生 2009. 7. 23-25 大阪国際会議場 大阪
11. 春日井昇平. 高齢者へのインプラント治療において考慮すべきこと. 第20回日本老年歯科医学会総会・学術大会 2009. 06. 18-20 パシフィコ横浜 横浜
12. Kasugai S. Prosthesis or regeneration?: Dental implant vs. tissue-engineered tooth. The 2nd Thailand International Conference on Oral Biology, Biology of Mineralized Tissue 2009.5.7-8 Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
13. 春日井昇平. 上顎洞底が近接する上顎臼歯欠損部に対するインプラント治療のガイドライン. シンポジウム 口腔インプラントの臨床エビデンスはどのくらい整ったのか 診療ガイドラインの策定に向けて 第39回日本口腔インプラント学会学術大会 2009. 9. 25-27 大阪国際会議場、大阪
14. 春日井昇平. 骨折治療機 LIPUS はインプラントの救世主となるか? ランチョンセミナー (伊藤超短波株式会社) 第39回日本口腔インプラント学会学術大会 2009. 9. 25-27 大阪国際会議場、大阪
3. Hao Jia、黒田真司、大谷啓一、青木秀希、春日井昇平. Osteoclast response to a thin sputtered hydroxyapatite coating. 第9回日本再生医療学会総会 2010. 3. 18-19 広島国際会議場 広島
4. Hisham Rojbani, Myat Nyan, 大谷啓一、春日井昇平. Evaluating osteoconductivity of alpha-TCT, beta-TCP and HA with or without combination with simvastatin. 第9回日本再生医療学会総会 2010. 3. 18-19 広島国際会議場 広島
5. Reena Rodriguez, 近藤尚知、Myat Nyan, Hao Jia, 宮原宇将、大谷啓一、春日井昇平. Local application of EGCG for bone regeneration. 第9回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
6. Osama Zakaria, 今一裕、春日井昇平. Evaluation of a new design of soft tissue and periosteal distraction. 第9回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
7. Srilatha Bhargava, 黒田真司、Hao Jia、Myat Nyan、大谷啓一、青木秀希、春日井昇平. An in vitro study of osteoblast differentiation on surface modified Y-TZP zirconia. 第9回日本再生医療学会総会 2010.3.18-19 広島国際会議場 広島
8. Miyahara T, Nyan M, Nagayama T, Hao J, Rodoriguez R, Yamamoto Y, Shimoda A, Kuroda S, Tachikawa N, Shiota M, Akiyoshi K, Kasugai S. Novel GBR membrane consisting of cholesterol-bearing pullulan nanogel. The 25th Annual Meeting of Academy of Osseointegration 2010.3.4-7 Walt Disney World Dolphin Resort Hotel, Orland, USA
9. 木村純一、塩田真、今一裕、藤井政樹、町田哲、佐藤仁、藤井茂夫、春日井昇平. 吸収性 HA ファイバーの骨造成への応用. 第74回口腔病学会学術大会 2009. 12. 4-5 東京医科歯科大学 東京

一般講演

1. 黒田真司、中田秀美、則武加奈子、Hao Jia、春日井昇平. 脂肪細胞分化において、PPAR γ 制御および Osterix 強制発現による骨芽細胞分化誘導の可能性. 第9回日本再生医療学会総会 2010. 3. 18-19 広島国際会議場 広島
2. 森田梨津子、池田悦子、中尾一久、石田研太郎、山本照子、小川美帆、水野光政、春日井昇平、辻孝. 成体口腔内で成長した再生歯の長期的な機能安定性の解析. 第9回日本再生医療学会総 2010. 3. 18-19 広島国際会議場 広島

10. Nakata H, Tachikawa N, Takefuji K, Shiota M, Kasugai S. Anterior tooth replacement with implants i alveolar cleft site: A clinical evaluation of aesthetics. 18th Annual Scientific Meeting of European Association for Osseointegration 2009.9.30-10.3
11. Grimaldi Forum, Monaco Kasugai S, Shiota M, Tachikawa N, Kondo H, Kuroda S, Fujimori T, Munakata M, Nakata H, Kobayashi H. Four year clinical observation of thin hydroxyapatite-coated implant. 18th Annual Scientific Meeting of European Association for Osseointegration 2009.9.30-10.3 Grimaldi Forum, Monaco
12. Yamaguchi Y, Tachikawa N, Kondo H, Munakata M, Ichinose S, Shiota M, Kasugai S. Analysis of fracutres of splinted posterior implants. 18th Annual Scientific Meeting of European Association for Osseointegration 2009.9.30-10.3 Grimaldi Forum, Monaco
13. 上野憲秀、近藤尚知、鬼原英道、佐藤大輔、春日井昇平. シンバスタチンを含有する alpha-TCP の骨補填材としての有効性: 臨床研究. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009. 9. 25-27 大阪国際会議場、大阪
14. 朴浚喜、春日井昇平. 超音波厚み測定器を用いた粘膜厚さ測定に関する研究. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009. 9. 25-27 大阪国際会議場、大阪
15. 近藤尚知、黒田真司、立川敬子、中村貴弘、春日井昇平. インプラント手術支援ナビゲーションシステムの有用性: 症例報告. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009. 9. 25-27 大阪国際会議場、大阪
16. 井上一彦、津末臺、木村純一、塩田真、春日井昇平. インプラント手術における移植骨の細菌学的汚染に対する機能水の効果と生物学的合併症について. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009. 9. 25-27 大阪国際会議場、大阪
17. 武山秀子、黒田真司、長田紀子、則武加奈子、春日井昇平. Split crest と骨移植によって上顎前歯部にインプラント治療をおこなった一症例. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009. 9. 25-27 大阪国際会議場、大阪
18. 藤井政樹、塩田真、木村純一、今一裕、春日井昇平. インプラント補綴形態が機能回復に及ぼす影響. 第 39 回日本口腔インプラント学会学術大会 2009. 9. 25-27 大阪国際会議場、大阪
19. Hao J, Kuroda S, Shimokawa H, Ohya K, Aoki H. Kasugai S. Osteoblast and osteoclast responses to a thin sputtered hydroxyapatite coating. 2nd Meeting of IADR Pan Asian Pacific Federation (PAPF) and the 1st Meeting of IADR Asia/Pacific Region (APR) 2009.9.22-24, Wuhan, China
20. Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Jia H, Rodriguez R, Kasugai S. Vertical bone augmentation by space creation. 2nd Meeting of IADR Pan Asian Pacific Federation (PAPF) and the 1st Meeting of IADR Asia/Pacific Region (APR) 2009.9.22-24, Wuhan, China
21. Rodriguez R, Kondo H, Nyan M, Hao J, Zakaria O, Miyahara T, Ohya K, Kasugai S. Bone regeneration by combination of green tea catechin and alpha-TCP. nd Meeting of IADR Pan Asian Pacific Federation (PAPF) and the 1st Meeting of IADR Asia/Pacific Region (APR) 2009.9.22-24, Wuhan, Chi
22. 黒田真司、中田秀美、則武加奈子、Hao Ja、春日井昇平. 脂肪細胞分化における Osterix の骨芽細胞分化誘導の可能性. 第 7 回日本再生歯科医学会総会・学術大会 2009.9.12 九州歯科大学 小倉
23. Nyan M, Machida T, Noritake K, Miyahara T, Kuroda S, Kasugai S. Effects of simvastatin and alpha-tricalcium phosphate combination on the

early healing of bone defects. Annual World Dental Congress of FDI, 2009.9.2-5 Suntec International Convention and Exhibition Centre, Singapore.

24. 井上一彦、寺山雄三、木村たき子、津末臺、塩田 真、春日井昇平. アンケート調査に基づくインプラント治療のエビデンスについて
-その1 インプラントの予後について-
2009. 8. 23 日本口腔インプラント学会関東・甲信越支部第29回学術大会 東京
25. 寺山雄三、井上一彦、木村たき子、津末臺、塩田 真、春日井昇平. アンケート調査に基づくインプラント治療のエビデンスについて

-その2 心理テスト診断- 2009. 8. 23 日本口腔インプラント学会関東・甲信越支部第29回学術大会 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

臓器置換型再生歯の開発と再生歯の評価

分担研究者 辻 孝 東京理科大学 総合研究機構・教授

研究要旨

歯の再生医療の臨床応用化に必要なエビデンスを創出するために、マウスモデルにおいて、器官原基法により再生した歯胚を成体マウス顎骨内に移植し、機能的な歯の再生が可能であることを明らかにした。この臓器置換型再生歯の技術を前臨床研究へ展開するため、器官原基法によるイヌ再生歯胚の作製条件、並びに岡山大学グループと共同で歯牙喪失イヌモデルの開発を進めている。イヌ再生歯胚を免疫不全マウスの腎皮膜下へ移植することにより、低頻度ではあるものの天然歯と同等の組織構造を有する再生歯胚の発生が認められた。今後はイヌ再生歯胚の歯牙喪失イヌモデルの開発と移植実験を進めると共に、ヒト細胞利用による前臨床研究を目指す。

A. 研究目的

本分担研究では、再生歯胚移植による臓器置換再生歯 (*Nature Methods* 4, 227-230, 2007) の作製技術を基盤として、「歯の再生医療」の技術開発を行い、臨床応用に必要なエビデンスを創出することを目的とする。本年度は、マウスを用いた完全な歯の再生基盤技術を確立すると共に、イヌを用いた細胞操作、並びに移植モデル開発を進め、前臨床研究へと展開する。さらに遺伝子機能を利用して非歯胚由来細胞から再生歯胚を誘導するシステムを構築すると共に、ヒト由来歯胚形成細胞を同定することにより、ヒト由来細胞利用を含めた前臨床研究にまで発展させることを目指す。

B. 研究方法

本報告書に記載の実験は、すべて本学動物実験管理委員会の許可を受けて行った。

①器官原基法による臓器置換型再生歯の開発：移植モデルの開発（マウス）

再生歯胚からの再生歯の萌出、並びにその機能を解析するために、まず成体マウスにおける歯牙喪失動物モデルを開発した。成体マウス上顎第一臼歯を抜歯して歯の欠損部を治癒させた後、直径

1.0 mm の移植窩を形成し、胎齢 14.5 日のマウス臼歯歯胚から作製した再生歯胚を移植した。移植後、経時的に再生歯の萌出と咬合をマイクロ CT 撮影、口腔内観察、および組織学的に評価した。

また萌出した再生歯が、咬合に耐えうる機能的な歯の硬さを有するかを明らかとするため、常法に従い、再生歯のエナメル質と象牙質におけるヌープ硬度測定を行った。

次に、再生歯が歯根膜を介した歯槽骨のリモデリング能を有するかを解析するために、直径 0.012 インチの矯正用ワイヤーを用いて、再生歯に 10 ~ 15 g の実験的矯正力を負荷し、6 日後・17 日後における組織学的評価を行った。また矯正による圧迫側の骨吸収マーカー (TRAP)、ならびに牽引側の骨形成マーカー (Osteocalcin) の検出を行った。

さらに再生歯が、侵害刺激を中枢へ伝達しうる神経機能を有するかを解析するために、再生歯の歯髄・歯根膜における末梢神経線維や神経伝達物質を免疫染色にて検出した。また、再生歯に矯正による歯根膜の圧迫ならびに露髄刺激を与え、延髄の三叉神経脊髄路核の神経線維が、中枢における痛みの指標である c-Fos タンパク質を発現する

かを確認し、中枢への神経伝達能について解析した。

②器官原基法による臓器置換型再生歯の開発：移植モデルの開発（イヌ）

岡山大学の園山助教と共同で、歯牙喪失イヌモデルの開発を実施中であり、本分担研究者はイヌ再生歯胚の作製と発生を進めている。妊娠 55 日齢のビーグル犬胎仔顎骨から、帽状期歯胚と考えられる上顎第 1 大臼歯の永久歯歯胚を摘出し、再生歯胚の作製と発生を解析した。

③器官原基法による臓器置換型再生歯の開発：遺伝子解析

非歯胚由来細胞を歯胚形成細胞に誘導しうる遺伝子の探索を目的として、再生歯胚および天然歯胚の誘導に関わる遺伝子の網羅的な解析を行った。胎齢 14.5 日の切歯歯胚に由来する再構成歯胚を作製し、再生歯胚の誘導と形成が認められる器官培養 0 時間、10 時間、20 時間、35 時間、50 時間、65 時間の total RNA、および天然歯胚の誘導と形成が認められる胎齢 11.5 日、12.5 日、14.5 日、16.5 日、18.5 日のマウス胎児から摘出した下顎臼歯歯胚の total RNA を、定法により抽出した。Agilent 4 x 44K Whole Mouse Genome を用いてマイクロアレイ解析を行い、時間経過に伴う遺伝子発現の変動パターンを Gene Spring software を用いて解析し、歯胚の誘導が起こる器官培養 10~20 時間後の再構成歯胚、および胎齢 11.5~14.5 日の天然歯胚において高発現する遺伝子を選別した。これらの遺伝子の誘導期歯胚における遺伝子発現を明らかにするため、定法により特異的な RNA プローブを合成し、*in situ* hybridization 法を用いて胎齢 12.5~14.5 日の天然歯胚における遺伝子の発現を解析した。

④ヒト由来細胞を利用した再生歯開発への基盤研究

9~12 歳児の第 3 大臼歯幼若歯胚から歯乳頭組織ならびに歯小囊組織を採取し、免疫不全マウス

腎皮膜下に移植することで、歯関連組織形成能について組織学的評価を行った。

（倫理面への配慮）

①ヒト材料研究

研究方法の項目④における 9~12 歳児の第 3 大臼歯幼若歯胚を得るにあたり、岡山大学倫理委員会（承認番号；418 号）、ならびに東京理科大学ヒト材料研究及び遺伝子解析研究に係る倫理委員会（承認番号；07012 号）の承認のもと、以下の点を遵守した。

a. 提供者を選ぶ際の方針

岡山大学医学部・歯学部附属病院口腔外科（病態系）、歯周科、および矯正歯科、岡山市なんば歯科医院を受診した患者（8~50 歳）で、本研究計画の意義・目的や、偶発症・不利益について十分に理解を得た上で、ボランティアとして参加いただける患者を対象とした。具体的には、智歯周囲炎、う蝕、歯周病の診断を受け、抜歯適応となった歯を持つ患者、ならびに歯科矯正治療上の便宜抜歯を行うこととなった患者を対象とした。

b. インフォームド・コンセントの方法及び方法

試料採取を行う施設（岡山大学、なんば歯科医院）において「提供者に対する説明文書」を試料提供者に手渡し、これに基づき同意の任意性と撤回の自由、研究計画、利益と不利益、個人情報の保護、研究終了後の試料の取扱い等について、分かりやすく説明する。試料提供者が研究内容等を十分に理解した上で、研究に協力する場合は「同意書」に署名を求めた。

c. 個人情報の保護の方法

匿名化の方法については、下記の方法にて施行した。まず試料を採取する施設において、患者の年齢と性別のみを記録し、新たな ID 番号を付与した。試料から得た細胞の保存に際しては、ID 番号と年齢、性別、レントゲン写真の対応表を作成し、この対応表からは提供者個人が特定できないよう配慮を行った。東京理科大学では、岡山大学において付与された患者年齢と性別、ID 番号の情報と、ID 番号の付与された試料を受領し、実

験に使用した。必要に応じて、ID 番号と研究より得られたデータを保管、あるいは岡山大学へ提供した。

②動物実験研究

また、本研究課題におけるすべての動物実験は、東京理科大学動物実験委員会の承認を受けた上で、その規則にしたがって実験を実施した（動物実験承認番号；N09037号）。マウスは日本エスエルシー株式会社（静岡）より購入し、米国国立衛生研究所の定める動物実験のガイドラインにしたがって飼育した。実験による動物への負担軽減のため、施術は5 mg/ml ペントバルビタールを腹腔内注射による全身麻酔下で行った。口腔内施術を行ったマウスは粉末飼料（CE-2、日本クレア、東京）ならびに調製粉乳（ステップ、明治乳業（株）、東京）にて飼育した。

C. 研究結果

①器官原基法による臓器置換型再生歯の開発：移植モデルの開発（マウス）

再生歯胚を成体マウスの歯喪失部位に移植したところ、移植 37 日目には、約 60% の頻度で再生歯が萌出し、49 日目には対合歯と咬合するまで成長した。また再生歯は、エナメル質や象牙質、歯髄、歯根膜、歯槽骨が天然歯と同等の組織構造を有していることが判明した。一方、歯の咀嚼機能には、歯の硬組織の硬度が重要であるため、再生歯のヌープ硬度を測定したところ、移植 11 週後の再生歯のエナメル質、象牙質の硬度は、いずれも 9 週齢の成体マウス天然歯の硬さと同等であった。これらのことから、再生歯は天然歯と同じ組織構造を有して発生すると共に、咀嚼可能な機能的な歯へと成長することが明らかになった。

萌出した再生歯を経時的に観察してみると、再生歯は対合歯との咬合面に到達すると成長が停止し、生理的に移動しながら咬頭が対合歯の小窩とかみ合って咬頭嵌合を確立することが判明した。さらに歯根膜を介する骨のリモデリング能を

実験的矯正により解析すると、矯正開始後 6 日目には歯周囲の歯根膜の形態が変化すると共に、牽引側では骨形成を示す *Osteocalcin* の mRNA の発現が認められ、逆に圧迫側では骨吸収を示す *TRAP* 陽性の破骨細胞が認められた。矯正開始後 17 日目になると、歯根膜を介した歯槽骨のリモデリングが完了し、再生歯が天然歯と同等の歯根膜機能を有することが判明した。これらの結果から、再生歯は歯根膜を介した咬合の確立と維持する機能を有していることが明らかになった。

また再生歯の歯髄や歯根膜には、交感神経や知覚神経といった複数種類の神経線維が侵入しており、天然歯と同様に外部侵害刺激を中枢神経へ伝達できる可能性が示された。さらに、再生歯に矯正力および露髄による侵害刺激を与えると、天然歯を刺激したものと同様に、三叉神経脊髄路核の一部の神経線維で *c-Fos* タンパク質の産生が認められることから、再生歯の神経線維は外部侵害刺激を中枢に伝達していることが判明した。

これらの結果より、成体マウスの顎骨内において、再生歯胚に由来する機能的に完全な再生歯を創り出すことが可能であることを明らかとした (*PNAS USA*, **106(82)**, 13475-13480, 2009)。

②器官原基法による臓器置換型再生歯の開発：移植モデルの開発（イヌ）

作製したイヌ再生歯胚の発生には長期間の培養が必要であるため、免疫不全マウスの腎皮膜下に移植して生体内で生育させた。その結果、低頻度ではあるが、移植後 1 ヶ月目において歯冠硬組織形成を伴う歯胚発生が確認され、移植後 2 ヶ月目には形成された歯冠硬組織量の増加を認め、歯胚発生が進行していることが判明した。

③器官原基法による臓器置換型再生歯の開発：遺伝子解析

再生歯胚および天然歯胚の誘導時期に高発現する遺伝子をマイクロアレイを用いて網羅的に解析したところ、歯胚が誘導される器官培養 10 ~

20 時間後の再構成歯胚で高発現する 76 遺伝子、胎齢 11.5 ~ 14.5 日の天然歯胚で高発現する 185 遺伝子が得られた。これらの遺伝子に対する特異的な RNA プローブを用いて、胎齢 11.5 ~ 14.5 日の天然歯胚における遺伝子発現を *in situ* hybridization 法によって解析したところ、胎齢 11.5 ~ 12.5 日の歯胚で発現する 7 個の遺伝子、胎齢 14.5 日の歯胚で発現する 15 個の遺伝子、胎齢 11.5 ~ 14.5 日の歯胚で発現する 21 個の遺伝子を同定した。さらに、これらの遺伝子の中には、歯胚のシグナルセンターであるエナメルノットで特異的に発現する遺伝子や、非歯胚由来細胞を歯に誘導する能力を有する胎齢 11.5 ~ 12.5 日の歯胚上皮組織および胎齢 12.5 ~ 14.5 日の歯胚間葉組織で高発現する遺伝子が多く含まれることが明らかになった。これらの成果より、歯胚の誘導への関与が示唆される 43 個の候補遺伝子が明らかになった。

④ヒト由来細胞を利用した再生歯開発への基盤研究

9 ~ 12 歳児の第 3 大臼歯歯胚を免疫不全マウスへ移植することにより、ヒト歯胚に由来するエナメル質と象牙質の硬組織形成および蓄積を認め、歯関連組織形成能を評価する移植モデルを構築することが可能であった。

D. 考察

マウスモデルにおいて再生歯胚移植による再生歯が臨床応用化に必要な機能的咬合系を回復させる機能をすべて有していることから、臓器置換型再生歯の実現可能性エビデンスが小型動物の研究により得られたものと考えられる。さらにイヌによる前臨床研究を進めるため、イヌ再生歯胚の発生頻度を上昇させる条件検討や、再生歯胚の顎骨移植モデルの確立を行う必要があると考えられる。また、ヒト幼若智歯歯胚組織で確認された歯関連組織形成能を、歯胚由来細胞ならびに培養細胞を用いて評価し、歯の再生に利用可能な

ヒト細胞シーズの探索を継続して推進していく予定である。

E. 結論

小型動物において、再生歯胚移植による再生歯が、歯の喪失に対する機能的咬合系を生理学的に回復させたことから、臓器置換型再生歯の実現可能性のエビデンスが得られた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Etsuko Ikeda, Ritsuko Morita, Kazuhisa Nakao, Kentaro Ishida, Takashi Nakamura, Teruko Takano-Yamamoto, Miho Ogawa, Mitsumasa Mizuno, Shohei Kasugai and **Takashi Tsuji**, Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **106**(32), 13475-13480, 2009.
2. Kazuhisa Nakao, Mayumi Murofushi, Miho Ogawa and **Takashi Tsuji**, Regulations of size and shape of the bioengineered tooth by a cell manipulation method, *Micro-NanoMechatronics and Human Science 2009. MHS 2009. International Symposium on.*, 123-126, 2009.
3. Kazuhisa Nakao and **Takashi Tsuji**, Strategies underlying research in tooth regenerative therapy as a possible model for future organ replacement, *Interface Oral Health Science 2009*, 20-26, 2010.
4. 齋藤正寛、池田悦子、中尾一久、**辻 肇**、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* (医歯薬出版株式会社)、**115**(1)、9-16、2010.
5. 大島正充、**辻 肇**、歯の再生研究の進展と課題、*再生医療* (メディカルレビュー社)、**9**、76-83、2010.
6. **辻 肇**、口腔組織 (歯、歯周組織、軟骨、象

牙質)の再生—歯科再生治療の実現に向けた研究戦略と展開—、*歯科医療の未来を創る*(日本歯科医学会)、15-19、2010。

7. 森田梨津子、**辻 肇**、次世代再生医療としての機能的な歯の再生、*月刊バイオインダストリー*(シーエムシー出版)、27(5)、44-51、2010。

2. 学会発表

1) 招待講演(国際)

1. **Takashi Tsuji**, Tooth Regenerative Therapy as a Future Organ Replacement Regenerative Therapy, The Second International Symposium of Medical and Dental Education in Okayama, Okayama, Japan, May 17, 2009.
2. **Takashi Tsuji**, Tooth regenerative therapy, Summer School & IAAID Symposium 2009 International Conference on Occlusion in Japan, Tokyo, Japan, September 18, 2009.
3. Kazuhisa Nakao and **Takashi Tsuji**, A three-dimensional Cell Processing Technology to Regenerate a Fully Functioning Bioengineered Organ for Future Organ Replacement Regenerative Therapy, JUNBA 2010, San Francisco, U.S.A., January 12, 2010.
4. **Takashi Tsuji**, Fully functional bioengineered tooth replacement as a future tooth regenerative therapy, the All-Russia Scientific Summit, Moscow, Russia, February 8, 2010.
5. **Takashi Tsuji**, Tooth Regenerative Therapy as a Future Organ Replacement Regenerative Therapy, 東京医科歯科大学 GCOE 講演会, Ibaragi, Japan, February 22, 2010.
6. 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.

2) 招待講演(国内)

1. **辻 肇**、次世代再生医療としての臓器置換再生

医療を目指して—歯をモデルとした器官原基からの再生—、第52回日本腎臓学会学術総会、パシフィコ横浜、2009年6月3日

2. **辻 肇**、歯の再生と再生医療について、臨床研修医特別セミナー、千葉、日本大学松戸歯学部付属病院、2009年7月23日
3. **辻 肇**、再生医療の現状と次世代再生医療としての歯の再生、東北化学薬品株式会社先端学術情報セミナー、岩手、東北化学薬品株式会社、2009年7月24日
4. **辻 肇**、歯科再生医療に向けた研究の現状とその実現可能性、岩手大学歯学部オープンリサーチプロジェクト発表会、岩手、岩手医科大学、2009年7月25日
5. **辻 肇**、歯科再生医療に向けた研究の展開とその実現可能性、歯学研究科ハイテク・リサーチ・センター整備事業研究成果報告会、北海道、北海道医療大学、2009年7月31日
6. **辻 肇**、次世代歯科治療を目指した歯の再生研究の進展、日本再生歯科医学会第7回学術大会および総会、福岡、九州歯科大学、2009年9月12日
7. **辻 肇**、次世代再生医療に向けた戦略と展開—歯と毛の再生医療の可能性—、第32回日本美容外科学会総会 第106回学術集会、神奈川、横浜ベイシェラトン、2009年9月25日
8. **辻 肇**、次世代の歯科治療としての歯の再生、新潟大学大学院特別セミナー(発生・再生構築学コース)、新潟、新潟大学、2009年10月5日
9. **辻 肇**、臓器置換再生医療に向けた三次元細胞操作技術開発と機能的器官再生、第31回日本バイオマテリアル学会大会、京都、京都テルサ、2009年11月17日
10. **辻 肇**、歯科再生医療に向けた研究の現状とその実現可能性、神奈川歯科大学第44回総会、神奈川、神奈川歯科大学、2009年12月5日
11. **辻 肇**、臓器置換再生医療の実現に向けた戦略—歯と毛髪再生をモデルとして—、第7