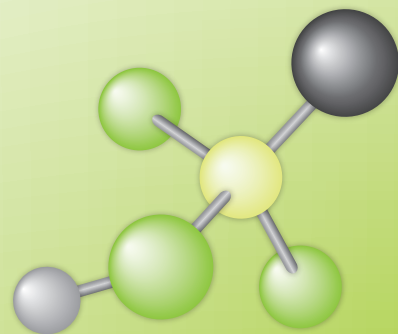




オーラルサイエンスレポート

Vol.4

歯の再生に関する最近の進歩

目 次

1. はじめに	2
2. 歯の発生メカニズム	3
3. 歯胚から単一化した上皮・間葉細胞を用いた歯の再生	4
4. 上皮・間葉相互作用の再現による歯の再生	4
5. ヒト歯根膜および歯髄に存在する間葉系幹細胞	6
6. ヒト歯髄細胞を用いたiPS細胞の樹立	8
7. iPS細胞を用いた象牙芽細胞およびエナメル芽細胞への分化誘導	8
8. まとめ	9

歯の再生に関する最近の進歩

高知大学医学部歯科口腔外科学講座 助教 村田 智子
教授 山本 哲也

1. はじめに

現在、臓器や組織が機能不全に陥った場合には主に臓器や組織の移植が行われているが、移植には臓器あるいは組織の提供者が必要で、また、移植後の拒絶反応や免疫抑制剤の投与に伴う合併症等のリスクがある。それらのリスクを解決するものとして、近年、移植とは異なる再生医療が注目されている。再生医療とは、機能障害や機能不全に陥った生体の臓器や組織の機能を再生・再建する医療技術のことで、移植と異なり、臓器提供者の不足といった問題を克服できることもあり、我が国を含め世界各国で精力的に研究が進められている。

再生医療では、自己再生能と分化能を有する幹細胞が重要な役割を果たす。幹細胞には、胚性幹細胞 (embryonic stem cells；以下ES細胞)、成体幹細胞 (組織幹細胞、体性幹細胞ともよばれる)、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells；以下iPS細胞) などがある (表1)¹⁾。成体幹細胞はもともとわれわれの体内に存在している幹細胞で、造血幹細胞、生殖幹細胞、肝幹細胞、骨格筋幹細胞などがあるが、成体幹細胞はその種類に応じて、限られた、単一もしくは複数の特定の細胞にしか分化できない。たとえば、生殖幹細胞は精子もしくは卵子への分化能しか持たないが、造血幹細胞は赤血球、白血球、血小板など数種類の血液細胞への分化能を持つ。これに対し、ES細胞やiPS細胞は様々な細胞へと分化することができる。どちらも人工的につくられた幹細胞であるが、ES細胞は胚からつくられることから倫理上や組織適合性の問題を抱えており、腫瘍化しやすいことが指摘されている。一方、iPS細胞は体細胞からつくられるため倫理上や組織適合性の問題は解消できるが、ES細胞同様、腫瘍化しやすいというリスクを抱えている。

成体幹細胞である骨髄および末梢血造血幹細胞や臍帯血幹細胞の移植は、白血病等の悪性血液疾患の有効的な治療法としてすでに臨床応用されている²⁾。その他、臨床応用されているものとしては、パーキンソン病に対する神経幹細胞移植や心筋梗塞に対する間葉系幹細胞移植があり、幹細胞移植の有効性が報告されている^{3,4)}。今後は、臓器移植における臓器不足を解消するためにも、幹細胞から臓器を再構築し、機能不全に陥った臓器と完全に置き換える「臓器 (器官) 置換再生医療」への期待が高まっている。歯科領域においても、義歯、ブリッジ、インプラントに代わる第3の歯として「歯の再生」に関する研究が活発に行われている。歯は他の臓器や器官と比較して簡単に入手できるため、幹細胞の供給源としても注目されている。そこで、本レポートでは歯の幹細胞や歯の再生研究について最近の知見を報告する。

表1 代表的な幹細胞とその特徴

	胚性幹細胞 (ES 細胞)	成体幹細胞	成体幹細胞 (臍帯血幹細胞)	人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)
由来は？	胚から作られる	からだの中に存在する	胎児の血液に存在し、へその緒から採取する	体細胞から作られる
多能性はあるか？	○	×	×	○
胚や卵子の減失に関わる倫理問題は避けられるのか？	×	○	○	○
移植の際の適合性は？	△	○	○	○
臨床応用上の主な課題は？*	腫瘍を作りやすい	体外で増殖・維持するのが難しい	採取できる細胞数に限りがある	腫瘍を作りやすい

* 移植の適合性は免疫の型 (HLA) が一致するかどうかで決まり、一致しない場合には拒絶反応がおきる。ES 細胞は患者さん本人の細胞から作製することはできないが、免疫の型が一致する細胞を利用する場合は拒絶反応を避けることが可能である。参考文献 1 より引用。

2. 歯の発生メカニズム

歯の発生は、胎生10日前後に口腔上皮が肥厚し、その直下に間葉系細胞が遊走することから始まる (図1)。その後、口腔粘膜上皮細胞からサイトカインや細胞表面分子などのシグナル伝達分子を介してシグナルが間葉系細胞に伝達されることで、間葉系細胞の遺伝子発現が活性化される。さらに、間葉系細胞からもシグナル伝達分子を介してシグナルが上皮細胞に伝達され、上皮細胞の遺伝子発現が活性化される。このように上皮細胞と間葉系細胞とが互いの遺伝子発現に影響を及ぼしながら分化してゆく (これを、上皮・間葉相互作用という) (図2)。そして、最終的に上皮細胞からエナメル質が形成され、間葉系細胞からは象牙質、歯髄、歯周組織が形成される^{5,6)}。なお、歯の発生機構を制御する分子メカニズムの解析は進んでいるが、現時点において十分に解明されているわけではない。

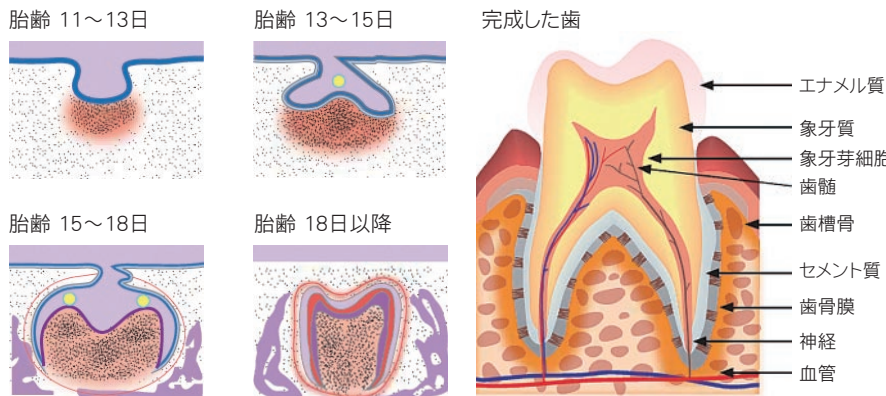


図1 歯の発生過程。上皮および間葉組織間でサイトカイン等を介して、お互いが分化する。歯胚の上皮組織はエナメル芽細胞へと分化した後、エナメル質を形成し、間葉系細胞は象牙芽細胞へと分化した後、象牙質を形成する。歯髄や歯周組織なども間葉組織から形成される。参考文献13より引用。

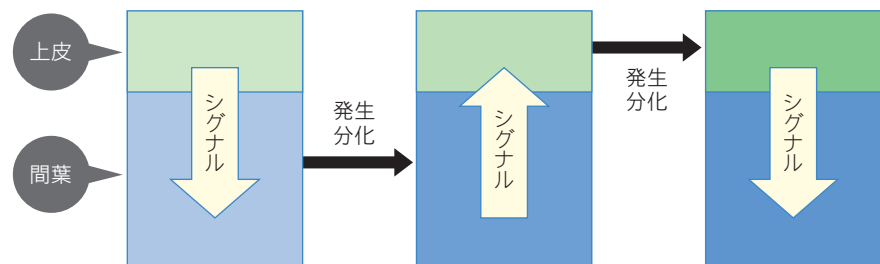


図2 上皮・間葉相互作用．上皮と間葉が互いにシグナルを伝達し，器官原基を形成する．参考文献13より引用．

3. 歯胚から単一化した上皮・間葉細胞を用いた歯の再生

歯の発生メカニズムを応用した歯の再生に関する研究は古くから行われており，それは1936年に Glasstoneらが生体外で歯胚を器官培養した⁷⁾ことから始まる．1963年には歯胚を構成する細胞から人為的に再構成歯胚を組み立てる研究成果が報告され⁸⁾，その後40年にわたり歯の原基である歯胚を再構築するために，歯胚から分離して単一化した上皮細胞と間葉細胞を調整することで，生体外で人為的に歯胚を構築する研究が進められてきた⁹⁾．近年では，Youngらが生体吸収材料に歯胚細胞を播種するという組織工学的な方法を用いることにより，ブタの未萌出の第三大白歯の歯胚細胞から歯牙様組織を再生できたことを報告している¹⁰⁾．組織工学的方法とは，移植用細胞（多くは幹細胞）とその細胞が育つ足場と細胞増殖因子を組み合わせることで組織を再生させる方法で，現在，角膜や心筋などの再生研究に応用されている．Huらは臼歯歯胚の上皮細胞と間葉細胞をそれぞれ遠心操作によって凝集させることで，歯を再生できることを報告している¹¹⁾．このように，単一化した細胞から歯胚を再構築して歯を再生できることが示されたが，再生された歯はエナメル質や象牙質などの組織や細胞の配置に異常があるなど，正常な歯牙構造をもつ歯が再生される割合は15～20%と低いことが明らかとなった¹²⁾．そのため，歯の再生医療を実現化するためには正常な組織構造を有する再生歯を安定的に生み出す技術の開発が必要であった．

4. 上皮・間葉相互作用の再現による歯の再生

Nakaoらは上皮細胞と間葉細胞の配置および密度を調整することにより胎生期における上皮・間葉相互作用を再現し，天然歯と同様の組織構造をもつ歯の再生に成功した^{13,14)}．具体的には，胎齢14.5日のマウス胎児から摘出した下顎切歯歯胚を酵素処理にて上皮組織と間葉組織に分離し，それぞれの組織を酵素でさらに処理することにより単一化した上皮細胞と間葉細胞の配置と密度を調整した．その後，上皮細胞と間葉細胞を順にコラーゲンドロップに注入し，人為的な歯胚である「再構成歯胚」を作製した．この再構成歯胚を成体腎皮膜下へ移植し，器官培養により歯の形成能を評価した（図3a）．その結果，上皮細胞と間葉細胞を混合した後，コラーゲンドロップ中に生体内と同じ密度で注入する「非区画化・高細胞密度」の再構成歯胚，および，高密度の上皮細胞の隣に低密度の間葉細胞を配置した「区画化・低細胞密度」の再構成歯胚，いずれにおいても歯は形成されなかった．これに対し，「区画化・高細胞密度」の再構成歯胚は，24時間後には上皮細胞と間葉細胞

胞の境界面で上皮・間葉相互作用が始まり，48時間後には上皮細胞が間葉細胞に陥入し歯胚が誘導されることが分かった（図3b）．さらに，この再構成歯胚を成体マウスの腎臓皮下に移植すると，14日後にエナメル質と象牙質を分泌するエナメル芽細胞と象牙芽細胞が正常な歯と同様に配置しており，周囲には歯槽骨や歯根膜といった歯周組織も形成されていた．しかも，このような正常な歯牙構造をもつ再生歯が形成される割合は100%であった^{13,15)}．なお，この器官原基法は歯と同じ外胚葉性器官である毛の原基の再構成に応用できることも分かっている¹⁵⁾．

Ikedaらの報告によると，器官原基法によって作製した再構成歯胚は，胎児期とは環境の異なる成体の口腔内でも歯を形成することが分かった¹⁴⁾．成体マウスの臼歯を抜歯し，抜歯窩に再構成歯胚を移植すると，37日後には再生歯が萌出を開始し，50日後には咬合平面に達していた（図4）．再生歯に矯正力を与えたところ，正常な歯と同様に歯槽骨内を移動した．さらに，再生した神経によって疼痛刺激が脳に伝達されていることも分かった．これらの報告により，細胞を操作し再生した歯は正常な歯牙構造を有するだけでなく，十分に機能することも示された．

歯の再生に関するヒトでの臨床研究も期待されるが，胎児から歯胚を採取するという倫理的問題や組織適合性の問題がある．そのため，患者から簡単に入手でき，器官原基の作製が可能な細胞を探索する必要がある．成人においても骨，軟骨，筋，結合組織など広範囲の組織に存在する成体幹細胞は倫理的問題，組織適合性の問題が少なく，その候補である．

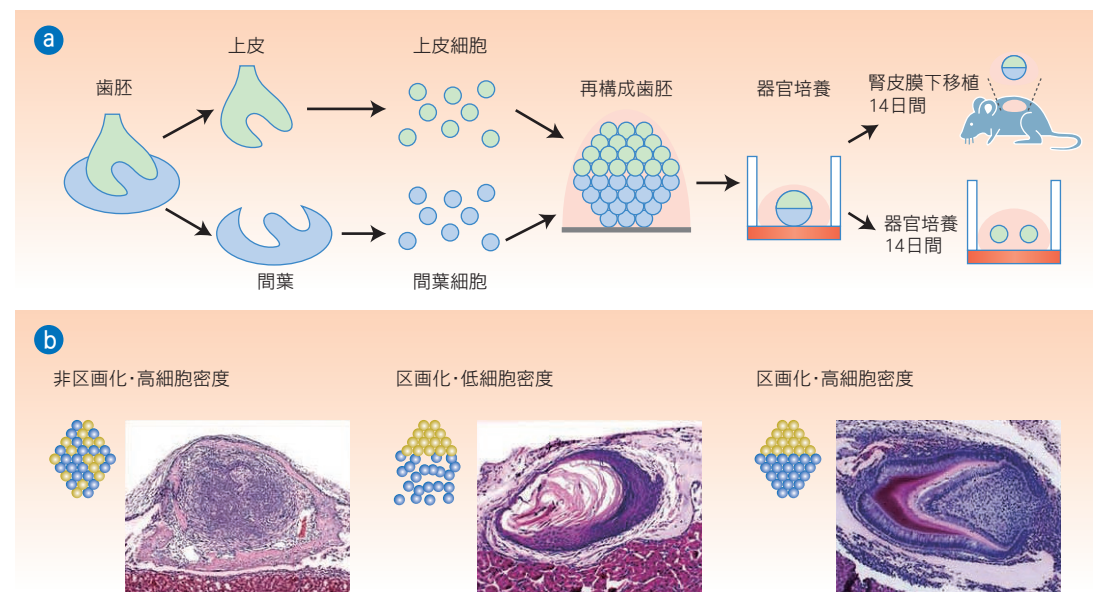


図3 細胞操作による再構成歯胚の作製方法とその結果．(a)再構成歯胚の作製方法，(b)上皮細胞と間葉細胞とを区画化し高密度で培養したところ，歯の形成が認められた．参考文献13より引用．

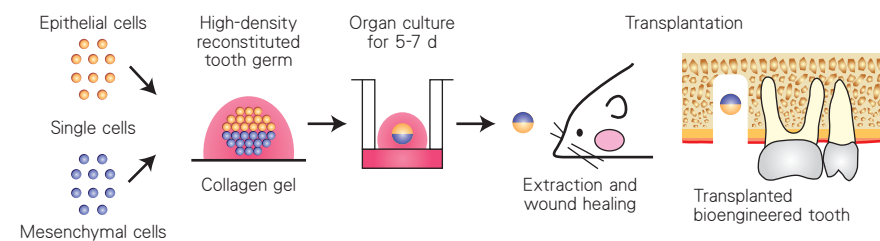


図4 再構成歯胚を用いた移植方法．再構成歯胚を器官培養した後，マウスの抜歯窩に移植した．参考文献9より引用．

5. ヒト歯根膜および歯髄に存在する間葉系幹細胞

成体幹細胞の代表的なものとして、間葉系幹細胞、造血系幹細胞、神経幹細胞、上皮幹細胞などが知られている。間葉系幹細胞は骨髄¹⁶⁾、脂肪組織¹⁷⁾、臍帯血¹⁸⁾などに存在する幹細胞であり、Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of the International Society for Cellular Therapyによって、①プラスチックディッシュへの付着性を示すこと、②特定の表面抗原の発現パターンを示すこと、③*in vitro*における多分化能（骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への分化能）、という3つの特徴を有する細胞であると定義されている¹⁹⁾。また、間葉系幹細胞は中胚葉系である脂肪細胞¹⁶⁾、骨芽細胞¹⁶⁾、軟骨細胞¹⁶⁾、筋細胞²⁰⁾などだけではなく、外胚葉系の神経細胞²¹⁾や、内胚葉系である肝細胞²²⁾など様々な細胞への分化能を有することも報告されている。間葉系幹細胞は、採取、分離、培養が容易であることや自己組織由来の細胞の採取が可能であることから再生医療に有用であると言われている²³⁾。

歯根膜および歯髄においても間葉系幹細胞が存在する。2000年にヒト永久歯歯髄幹細胞²⁴⁾、2003年にヒト乳歯歯髄幹細胞²⁵⁾、2004年にヒト永久歯歯根膜幹細胞²⁶⁾、2010年にヒト乳歯歯根膜幹細胞²⁷⁾が報告されている。それらの幹細胞はいずれも紡錘形の線維芽細胞様の形態を呈し、*in vitro*において脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞、神経細胞などへの分化能を有していた^{19, 24, 25, 27-29)}（図5）。また、これらの細胞をhydroxyapatite/tricalcium phosphate (HA/TCP) とともに免疫不全マウスに移植すると、ヒト永久歯歯髄幹細胞、ヒト乳歯歯髄幹細胞は歯髄細胞様構造や象牙芽細胞様構造を、ヒト永久歯歯髄幹細胞はセメント質様構造を異所性に形成した²⁴⁻²⁶⁾。さらに、ヒト永久歯歯根膜幹細胞および歯髄細胞は、SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81, OCT4, NANOG, SOX2, REX1の発現、およびアルカリフォスファターゼ活性が認められ、幹細胞特性を示した²⁹⁾（図6）。

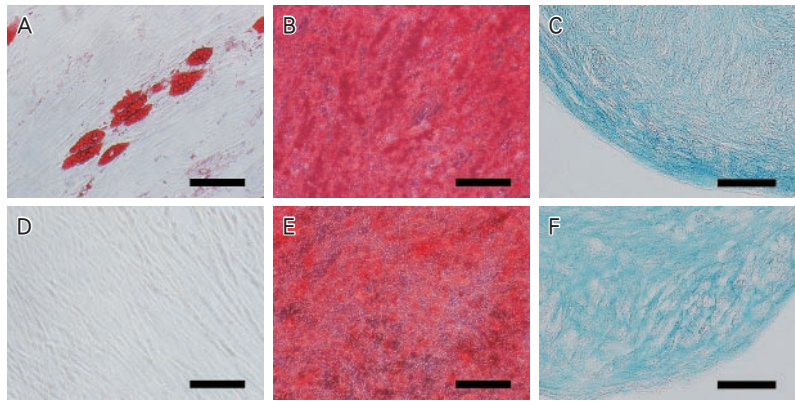


図5 ヒト歯根膜細胞(A - C)および歯髄細胞(D - F)の分化能の検討。
(A), (D)：脂肪細胞分化誘導培地で3週間培養後のoil red O染色像。
(B), (E)：骨芽細胞分化誘導培地で3週間培養後のalizarin red S染色像。
(C), (F)：軟骨細胞分化誘導培地で3週間培養後のalcian blue染色像。
Bar：50 μm。参考文献29より引用。

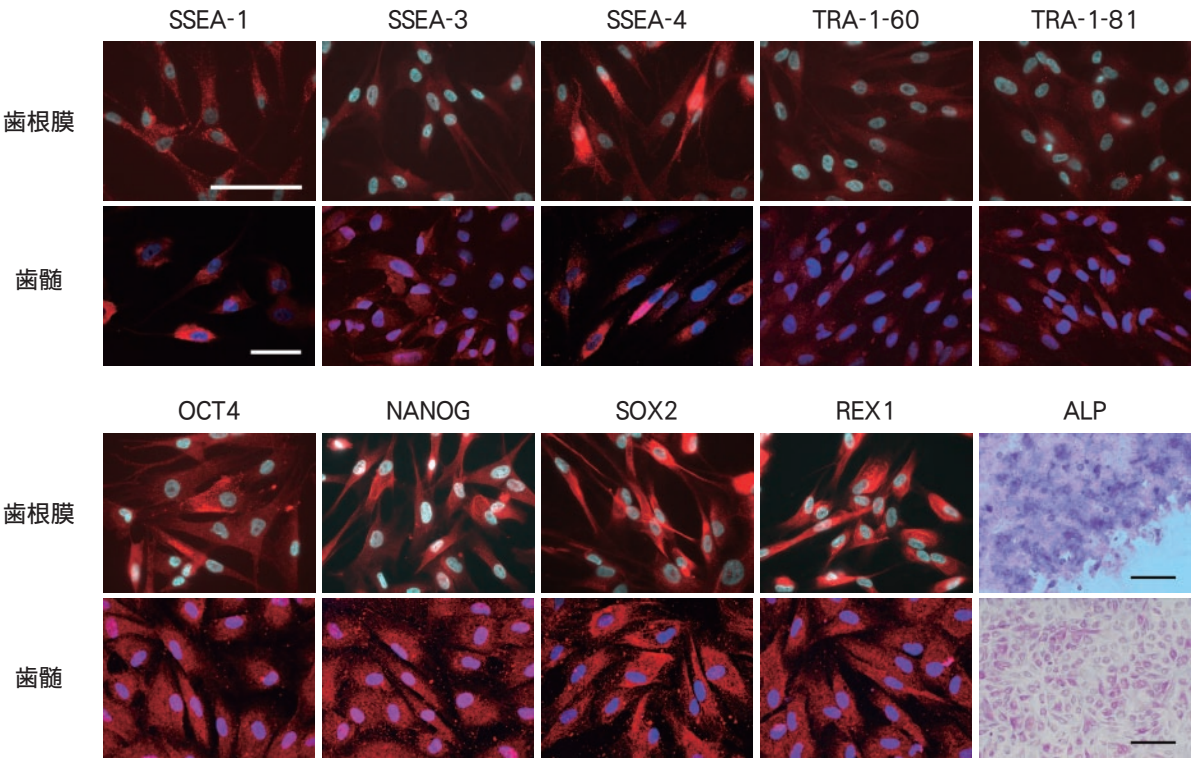


図6 ヒト歯根膜細胞および歯髄細胞における胚性幹細胞マーカーの発現。
Bar：50 μm(蛍光顕微鏡像)および 100 μm(ALP)。参考文献29より引用。

しかし、細胞培養ディッシュに付着する細胞集団は間葉系幹細胞を含む不均一な細胞集団であり、この細胞集団の中で多分化能を有する幹細胞が存在する割合は、fibroblast growth factor (FGF)-2非添加培地で培養した場合で17%、FGF-2添加培地で培養した場合でも34%でしかない³¹⁾。同様に、培養ディッシュ上で培養した歯根膜細胞でも骨芽細胞への分化能を有する細胞が30%、脂肪細胞への分化能を有する細胞が20%しか存在しないことが分かっている³²⁾。そのため、不均一な細胞集団から幹細胞を純化する研究が進められている。骨髄間葉系幹細胞では、幹細胞を同定するための特異的表面抗原としてSTRO-1やSSEA-4などが報告されており^{33, 34)}、同様にヒト永久歯歯髄幹細胞、歯根膜幹細胞、ヒト乳歯歯髄幹細胞でもSSEA-4による幹細胞の同定が報告されている^{28, 29)}。

6. ヒト歯髄細胞を用いたiPS細胞の樹立

TakahashiとYamanakaは、マウス由来の線維芽細胞に、Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc遺伝子を導入することによりiPS細胞を誘導した³⁵⁾。iPS細胞とはES細胞と同様に多能性幹細胞であるが、受精卵を減失することなく樹立でき、患者自身の細胞由来であるため、ES細胞がもつ問題点を解消した新たな多能性幹細胞株である。しかし、iPS細胞もES細胞と同様に腫瘍を作りやすいという問題点がある。その後、iPS細胞を誘導する際に用いられる4因子のうち癌遺伝子でもあるc-Mycを除いた3因子によってもiPS細胞を樹立できることが分かった³⁶⁾。さらに、Takahashiらは、ヒトの皮膚由来線維芽細胞にマウスiPS細胞樹立の際に用いた同様の4因子を導入することによりiPS細胞を樹立することに成功した³⁷⁾。しかしながら、iPS細胞の樹立効率は低く、特に、iPS細胞から腫瘍化が懸念されるc-Mycを除く3因子を体細胞に導入してiPS細胞を作製した場合、その樹立効率が極めて低いという問題点がある。そこで、Tamaokiらは、医療廃棄物である智歯の歯髄細胞にOct3/4, Sox2, Klf4, c-Mycの4因子を導入してiPS細胞への誘導を行ったところ、ヒト皮膚線維芽細胞より高効率にiPS細胞を樹立することができた³⁸⁾。さらに、c-Mycを除いた3因子を導入してiPS細胞誘導を行った場合も、皮膚細胞より100倍以上効率よくiPS細胞を樹立できることが分かった³⁹⁾。

歯髄幹細胞は、智歯以外にも矯正治療のための便宜抜歯、過剰歯抜歯等歯科治療上必要な抜歯によって得られる健全抜去歯から単離、調製することができるため入手が容易であり、iPS細胞バンクのための体細胞ソースとして有用であると考えられる。

7. iPS細胞を用いた象牙芽細胞およびエナメル芽細胞への分化誘導

2012年、歯を構成する象牙芽細胞やエナメル芽細胞の誘導に相次いで成功している。Otsuらは、まずマウスiPS細胞を神経堤細胞に分化させ、その後、この神経堤細胞を歯胚上皮細胞と組み合わせて共培養することで、象牙芽細胞の特性を持った細胞への分化誘導に成功した⁴⁰⁾。また、Arakakiらは、歯原性上皮細胞と間葉細胞の上皮－間葉相互作用を応用し、歯原性上皮細胞とマウスiPS細胞とを相互作用させることにより、エナメル芽細胞への分化誘導に成功した⁴¹⁾。

将来、iPS細胞を用いた歯胚上皮細胞への分化誘導技術が確立されれば、iPS細胞を用いて完全な歯を再生させることも可能になるであろう。加えて、iPS細胞から高効率に歯原性細胞を分化誘導する方法の探索も課題である。

8. まとめ

再生医療は、臓器移植を待つ重度の患者だけでなく、歯や毛など私たちの身近なところにも応用しうる治療システムである。歯はQOLの向上のためにも重要な臓器であるため、長寿化する我々現代人にとって大きな利益をもたらす夢の技術である。歯の再生研究は、直接は生命に影響を与えないため、臓器・器官の再生医療の実現に向けて、非常に有用なモデルである。今後は、ヒト材料を用いた臨床研究も必要である。

《参考文献》

- 1) 山中伸弥, 石井哲也 : 幹細胞ハンドブック からだの再生を担う細胞たち, 京都大学 物質－細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター, 2009.
- 2) Appelbaum F.R.: Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*, 411 (6835): 385-389, 2001.
- 3) Lindvall O., Kokaia Z. and Martinez-Serrano A.: Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nat Med.*, 10 Suppl:S42-50, 2004.
- 4) Picinich S.C., Mishra P.J., Mishra P.J., *et al.*: The therapeutic potential of mesenchymal stem cells. Cell- & tissue-based therapy. *Expert Opin Biol Ther.*, 7 (7):965-973, 2007.
- 5) Pispa J. and Thesleff I.: Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Dev Biol.*, 262 (2): 195-205, 2003.
- 6) Tucker A. and Sharpe P.: The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet.*, 5 (7):499-508, 2004.
- 7) Glasstone S.: The development of tooth germs in vitro. *J Anat.*, 70 (Pt 2):260-266, 1936.
- 8) Glasstone S.: Regulative changes in tooth germs grown in tissue culture. *J Dent Res.*, 42:1364-1368, 1963.
- 9) Ikeda E. and Tsuji T.: Growing bioengineered teeth from single cells: potential for dental regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther.*, 8 (6):735-744, 2008.
- 10) Young C.S., Terada S., Vacanti J.P., *et al.*: Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. *J Dent Res.*, 81 (10):695-700, 2002.
- 11) Hu B., Nadiri A., Kuchler-Bopp S., *et al.*: Tissue engineering of tooth crown, root, and periodontium. *Tissue Eng.*, 12 (8):2069-2075, 2006.
- 12) Sharpe P.T. and Young C.S.: Test-tube teeth. *Sci Am.*, 293 (2):34-41, 2005.
- 13) 中尾一久, 辻孝 : 臓器・器官発生からアプローチした「歯の再生」, Medical Bio, July, 2007.
- 14) Ikeda E., Morita R., Nakao K., *et al.*: Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 106 (32):13475-13480, 2009.
- 15) Nakao K., Morita R., Saji Y., *et al.*: The development of a bioengineered organ germ method. *Nat Methods.*, 4 (3):227-230, 2007.
- 16) Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., *et al.*: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284 (5411):143-147, 1999.
- 17) Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P., *et al.*: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.*, 13 (12):4279-4295, 2002.
- 18) Erices A., Conget P. and Minguell J.J.: Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br. J. Haematol.*, 109 (1):235-242, 2000.
- 19) Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., *et al.*: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*, 8 (4):315-317, 2006.
- 20) Galmiche M.C., Koteliensky V.E., Brière J., *et al.*: Stromal cells from human long-term marrow cultures are mesenchymal cells that differentiate following a vascular smooth muscle differentiation pathway. *Blood*, 82 (1):66-76, 1993.
- 21) Woodbury D., Schwarz E.J., Prockop D.J., *et al.*: Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res.*, 61 (4):364-370, 2000.
- 22) Schwartz R.E., Reyes M., Koodie L., *et al.*: Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest.*, 109 (10):1291-1302, 2002.
- 23) Prockop D.J.: Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*, 276 (5309):71-74, 1997.
- 24) Gronthos S., Mankani M., Brahimi J., *et al.*: Postnatal human dental pulp stem cell (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 97 (25):13625-13630, 2000.
- 25) Miura M., Gronthos S., Zhao M., *et al.*: SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 100 (10):5807-5812, 2003.
- 26) Seo B.M., Miura M., Gronthos S., *et al.*: Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, 364 (9429):149-155, 2004.
- 27) Silvério K.G., Rodrigues T.L., Coletta R.D., *et al.*: Mesenchymal stem cell properties of periodontal ligament cells from deciduous and permanent teeth. *J Periodontol.*, 81 (8): 1207-1215, 2010.
- 28) Fukushima H., Kawanabe N., Murata S., *et al.*: SSEA-4 is a marker of human deciduous periodontal ligament stem cells. *J Dent Res.*, 91 (10):955-960, 2012.
- 29) 村田智子 : Stage-specific embryonic antigen-4 を用いた歯の幹細胞の同定, 岡山歯学会雑誌, 第 29 巻, 第 1 号, 2010.
- 30) Govindasamy V., Abdullah A.N., Ronald V.S., *et al.*: Inherent differential propensity of dental pulp stem cells derived from human deciduous and permanent teeth. *J Endod.*, 36 (9): 1504-1515, 2010.
- 31) Muraglia A., Cancedda R. and Quarto R.: Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model. *J. Cell Sci.*, 113 (Pt 7): 1161-1166, 2000.
- 32) Nagatomo K., Komaki M., Sekiya I., *et al.*: Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J. Periodontal Res.*, 41 (4):303-310, 2006.
- 33) Simmons P.J. and Torok-Storb B.: Identification of stromal cell precursors in human bone marrow by a novel monoclonal antibody, STRO-1. *Blood*, 78 (1):55-62, 1991.
- 34) Gang E.J., Bosnakovski D., Figueiredo C.A., *et al.*: SSEA-4 identifies mesenchymal stem cells from bone marrow. *Blood*, 109 (4):1743-1751, 2007.
- 35) Takahashi K. and Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126 (4):663-676, 2006.
- 36) Nakagawa M., Koyanagi M., Tanabe K., *et al.*: Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol.*, 26 (1):101-106, 2008.
- 37) Kastenberger Z.J. and Odorico J.S.: Alternative sources of pluripotency: science, ethics, and stem cells. *Transplant Rev (Orlando).*, 22 (3):215-222, 2008.
- 38) Tamaoki N., Takahashi K., Tanaka T., *et al.*: Dental pulp cells for induced pluripotent stem cell banking. *J Dent Res.*, 89 (8):773-778, 2010.
- 39) Oda Y., Yoshimura Y., Ohnishi H., *et al.*: Induction of pluripotent stem cells from human third molar mesenchymal stromal cells. *J Biol Chem.*, 285 (38):29270-29278, 2010.
- 40) Otsu K., Kishigami R., Oikawa-Sasaki A., *et al.*: Differentiation of induced pluripotent stem cells into dental mesenchymal cells. *Stem Cells Dev.*, 21 (7):1156-1164, 2012.
- 41) Arakaki M., Ishikawa M., Nakamura T., *et al.*: Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation. *J Biol Chem.*, 287 (13):10590-10601, 2012.

《オーラルサイエンスレポート 既刊》

- Vol.1 歯科口腔外科とビスフォスフォネート製剤(2010年8月)
- Vol.2 活性酸素 ―その生成, 消去および作用―(2011年4月)
- Vol.3 低酸素の世界(2012年7月)
- Vol.4 歯の再生に関する最近の進歩(2014年2月)

編集者 安楽 照男
発行者 山本 隆彦
発行年月日 2014年2月19日

YAMAKIN株式会社

本社：〒543-0015 大阪市天王寺区真田山町3番7号 TEL.(06)6761-4739(代) FAX.(06)6761-4743
生体科学安全研究室：〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部 歯科口腔外科学講座研究室内
東京・大阪・名古屋・福岡・仙台・高知・生体科学安全研究室
<http://www.yamakin-gold.co.jp>

ISO 9001/13485 ISO 14001 認証取得



認証範囲
本社及び高知工場



QA/CJ/P/0455
認証範囲：高知工場

営本20140219
20170707W