

Review (総説)

Regenerative Therapy in Dentistry: Present Status and Future Perspectives

歯科医師が知っておくべき再生療法の現状と今後の展望

Satoru Onizuka, Michihiko Usui

鬼塚 理・臼井 通彦

Division of Periodontology Department of Regenerative Science in Conservative Dentistry,
Kyushu Dental University, Fukuoka.

九州歯科大学歯科保存再生治療学講座歯周病学分野, 福岡.

Received: 7 Aug. 2025 Accepted: 22 Aug. 2025 Published online: 19 Sep. 2025

Corresponding: Satoru Onizuka (E-mail: r18onizuka@fa.kyu-dent.ac.jp)

2-6-1, Manazuru, Kokurakita-ku, Kitakyushu, Fukuoka 803-8580, Japan

〒803-8580 福岡県北九州市小倉北区真鶴2-6-1

The ability to regenerate previously lost tissues holds the potential to address a broad spectrum of diseases. For clinicians, regenerative therapy represents a promising and potentially optimal strategy to meet patients' therapeutic needs. In the field of dentistry, autologous bone grafting has been widely employed for many decades and continues to be considered the gold standard for bone regeneration.

Since the 1980s, numerous regenerative approaches such as guided tissue regeneration (GTR), biologically active substances such as enamel matrix derivatives and fibroblast growth factor-2 (FGF-2), have been developed. These techniques have demonstrated favorable clinical outcomes. However, current treatment modalities remain limited in their capacity to regenerate extensive tissue defects.

Most existing regenerative therapies, excluding autologous bone grafting, primarily rely on the activation of host-derived undifferentiated cells, without incorporating cellular components directly. Thus, the inclusion of exogenous cells is considered a critical advancement in next-generation regenerative therapy.

Among cell-based approaches, multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) have emerged as key players in

periodontal regeneration. These cell-based therapies are expected to provide improved regenerative outcomes compared to conventional methods, and the field of regenerative dentistry is anticipated to evolve rapidly.

In this review, we summarize the historical development of regenerative therapies in dentistry and discuss the present status of clinical research. We also explore future perspectives and unresolved challenges in the application of regenerative medicine to dental practice.

Keywords: Regenerative therapy, Multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs), Periodontal ligament, Cell sheet engineering, Allogeneic transplantation

失われた組織の再生が可能となれば、あらゆる疾患の問題を解決することができるため、我々医療に携わるものにとって再生療法は患者のニーズに応える最善の治療法であると言える。歯科における再生療法として自家骨移植や遮蔽膜を用いたGTR法、骨補填材による骨造成、さらにはエナメルマトリックスタンパクやFGF-2等の特定のタンパクを用いた歯周組織再生療法など、これまで数多く考案されており、良好な臨床成績を収めている。しかしながら、既存の治療では改善困難な広範な組織欠

損、いわゆるアンメットメディカルニーズに対する絶対的な治療法は未だ確立するに至っていないのも事実である。

組織工学の概念では、細胞・足場・成長因子の3要素が組織の構築に必要不可欠であり、自家骨移植を除く上記の再生療法は、宿主の未分化な細胞に働きかけるのみであるため、細胞自体を用いることが次世代の再生療法の鍵となる。特に歯周組織再生療法では体性幹細胞に分類される間葉系幹細胞(MSCs)が注目されており、現在では実用可能な再生医療等製品も開発されている。このような細胞を用いた治療法は、これまでよりもさらに良好な成績が期待でき、今後も加速度的に再生療法研究は発展していくと考えられる。

本総説では歯科における再生療法の変遷と、口腔疾患を対象とした細胞治療の主役となるMSCsの基礎、および臨床研究の実態、さらには再生療法の今後の展望や課題などについて概説したい。

キーワード:再生療法, 間葉系幹細胞, 歯根膜, 細胞シート工学, 他家移植

1. 諸言

歯周病は歯肉、セメント質、歯根膜、歯槽骨で構成される歯周組織の破壊を伴う疾患であり、失われた組織を再生させることこそが真の根治療法であるため、歯周治療での再生医療研究の歴史は長く、これまでに数多くの再生医療技術が開発されてきた。昨今、歯周組織再生療法は全国の歯科医院で日常的に行われるようになったほど普及しており、その治療法や材料も多岐にわたる。多くの患者が再生療法の恩恵を受けており、拔牙を回避できたことで患者の満足度も向上している。しかしながら、既存の再生療法はすべての歯周病患者に適応できるものではなく、適応外の患者の治療法はいまだ満足のいくものが確立されていないのも事実である。

このような現状で、近年多くの疾患において細胞治療による再生療法の取り組みがなされており、我々の研究チームではヒト歯根膜由来間葉系幹細胞 human periodontal ligament derived multipotent mesenchymal stromal cells (hPDL-MSCs)を細胞シート工学によりシート化し、広範な歯周組織欠損に対して移植を行う研究に努めてきた。

本総説では歯周組織再生療法の変遷とその限界について、さらにはこれまでの研究成果による知見をもとに、hPDL-MSCsと細胞シート工学を用いた歯周組織再生に関して概説する。

2. 歯周組織再生療法の変遷

歯周病は主に口腔内細菌によって引き起こされる炎症性疾患であり、正常歯周組織の破壊を伴う病態を示す。多くの歯周病は慢性疾患であり、明らかな自覚症状を欠くことからサイレント・ディーズ silent disease(静かなる病気)とも呼ばれ、歯科医院での定期検診の際に偶発的に発見されることが多い。一方で、患者自身が歯周病に伴う自覚症状(歯肉の腫脹、歯牙の動揺、疼痛)を訴えて来院した場合でも、その多くは有効な治療法がなく、歯周治療の第一歩として拔牙が不可避となるケースも少なくない。

このような歯周病に対する治療法として、患者自身によるセルフケアや歯科医院で実施する定期的なクリーニングは当然重要であるものの、あくまで疾患の進行抑制に過ぎず、喪失した歯周組織の回復はほとんど見込めないため、歯周病学という分野は古くから再生療法に取り組んでいる。既存の再生療法としては、自家骨、異種骨、または人工骨等の骨補填材を用いて、歯槽骨欠損部を埋め、骨の再生を図る骨移植術が挙げられる。また、歯周組織における再生療法としては吸収性もしくは非吸収性の遮蔽膜により歯槽骨欠損部を覆うように設置し、歯肉上皮や歯肉結合組織由来細胞の歯根面への伸展、接触を防ぎ、歯根膜もしくは歯槽骨由来の細胞増殖を誘導し、歯根面に結合組織性付着による歯周組織の再生を図る歯周組織再生誘導法guided tissue regeneration(GTR 法)がある。さらに、エナメルマトリックスタンパク enamel matrix derivative (EMD)や線維芽細胞成長因子 fibroblast growth factor (FGF)等の生物学的生理活性物質を用いて、歯周組織再生を図る治療法がある(Fig. 1)。本章では、既存の歯周組織再生療法に関して項目毎に述べていく。

1) 骨補填材を用いた再生療法

(1)自家骨:自家骨移植による歯周組織再生療法は最古の治療法であり、今なお移植材料の一つとして用いられている。現在では、自家骨移植のみでの再生療法を行う機会は減少しているものの、後述するエナメルマトリックスタンパクやFGF-2製剤を用いる際の、スペースメイキングを目的として併用することが多く、その治療成績も良好である^{1,2)}。自家骨は採取する部位の骨細胞や骨芽細胞が移植片に含まれていることから、骨補填材としては唯一骨形成能を有していることや、自家移植であることから、免疫拒絶や未知のウイルス等の感染リスクといった安全性の心配がないことが利点である。一方で、採

取のために他の部位の侵襲を伴うことや、大きな骨欠損がある場合には腸骨等の口腔外から採取する必要があることが欠点である。また、比較的吸収が速いため、骨造成などある程度ボリュームを保つ必要がある場合には他の骨補填材と併用するなどの考慮が必要になる。

(2) 同種他家骨：他家骨については、厚生労働省の薬事承認材料であることから、日本国内ではその使用頻度は低いものの、米国では骨補填材としての使用頻度は最も高く、移植材料の第一選択であるともいえる³⁾。FDBA (freeze-dried bone allografts) と DFDBA (demineralized freeze-dried bone allografts) の2種類があり、それぞれ特性が異なる。FDBAは吸収が遅いため、リッジブリザーションやサイナスリフトなどの術式に適していると考えられる。DFDBAはFDBAと比較して骨補填材に含まれるBMP2等の成長因子が豊富であることから、骨誘導能が高く歯周組織再生療法に適しているとされている⁴⁾。このような特性の違いを理解し、それぞれの骨補填材を効率よく使用することが望ましい。

(3) 異種骨：ヒト以外の組織を由来とした移植材料であり、主にウシやブタの骨を用いた骨補填材が製品として販売されている。熱処理、化学処理によって感染リスクはかなり低減されているものの、未知のウイルスなどの感染リスクはゼロではないことを留意すべきである。しかしながら、国内での使用実績は多く、安全性については比較的担保されている。各種処理によって骨造成を担うタンパク質は破壊されていることから骨誘導能は有しておらず、主に骨伝導能の

みとなっている。

(4) 人工骨：人工骨も骨補填材としての歴史は古く、非吸収性のHA (hydroxyapatite) や吸収性の β -TCP (β -tricalcium phosphate) が初期の頃から使用されている。歯周組織再生療法では吸収性の β -TCPがより適していると考えられており、他の材料と併用して用いることで良好な成績を収めている⁵⁾。また、最近では炭酸アパタイトを主成分とした骨補填材も開発されており、国内での使用実績も増えており、多くの文献で歯周組織再生の移植材料としての有用性が示されている。

2) GTR膜を用いた再生療法

歯周組織再生を考えた際に、骨欠損周囲の肉芽組織を掻爬し、ルートプレーニングとデブライドメントにより根面をきれいにすることで、骨欠損周囲に存在する骨芽細胞や根面に存在する歯根膜細胞など健全で未分化な細胞の働きにより健全な組織に置き換わると考えられるが、実際は増殖の速い上皮細胞や歯肉結合組織細胞が欠損部に侵入することで、骨欠損は再生されず上皮性の付着により修復される⁶⁾。そこで、遮蔽膜を用いて骨欠損部を覆うことにより、上皮の侵入を防ぎ歯根膜と歯槽骨由来細胞の供給を期待する組織再生誘導法(GTR法)が1982年に提唱された⁷⁾。当初は非吸収性のポリテトラフルオロエチレン(PTFE)膜を用いた術式であり、膜を除去する二次手術が必要となっていたが、現在は多くの製品が吸収性であり、二次手術の必要はない。

3) 生物学的生理活性物質を用いた再生療法

(1) エナメルマトリックスタンパク(EMD)：EMDは発生の段階で歯胚のエナメル芽細胞によって産

既存の歯周組織再生療法

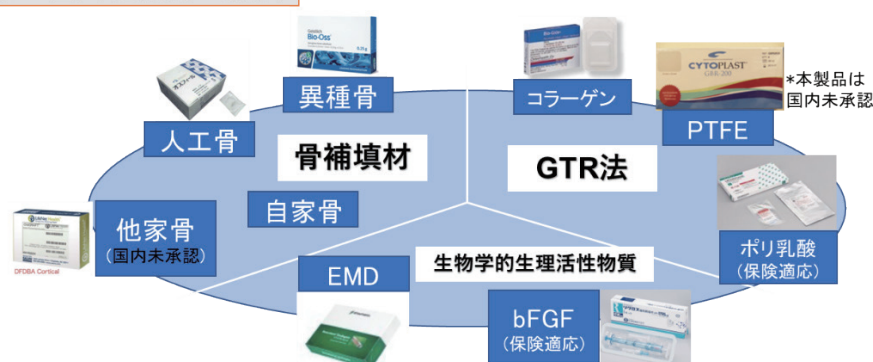


Figure 1: Therapeutic Materials for Periodontal Regenerative To promote periodontal tissue regeneration, bone graft materials, barrier membranes, and biologically active substances are utilized either individually or in combination.

生されるタンパクであり、これにより歯根面のセメント質形成を誘導することで再生を促す。幼弱ブタの歯胚から精製されたものが Emdogain® Gelとして商品化されており、30年以上の使用実績もあり、今現在も歯周組織再生療法の第一線で使用されている。本製品を用いた再生療法は、通常のフラップ手術のみと比較して有意にアタッチメントレベルの改善と歯周ポケット深さの減少が見込めることがメタアナリシスからもわかっている⁸⁾。そのような利点だけでなく、GTR法が遮蔽膜のトリミングや適切な位置に設置しなければならないなど、手技にやや煩雑さがあるが、EMDは根面に塗布するだけという手技の簡便さも魅力の一つといえる。

(2) FGF-2製剤：増殖因子であるFGF-2を有効成分としたリグロス®が製品化されており、世界初の歯周組織再生誘導医薬品としてわが国では保険適用承認となっている。このFGF-2は、*in vitro* (細胞を用いた実験)で歯根膜細胞の増殖と遊走能を活性化させることや、骨芽細胞・セメント芽細胞といった硬組織形成を司る細胞への分化を促進することが示されており⁹⁾、第Ⅲ相臨床試験の結果からも前述したEMDとの対照比較試験にて優越性ありとされており¹⁰⁾、その有効性については十分認められている。保険適用であるため、気軽に再生療法が行えることから、現在では国内の歯周組織再生療法のスタンダードともいえる。

3. 歯根膜由来間葉系幹細胞の有用性

前述した再生療法の登場と、臨床家たちの熟練の技術により、歯周組織再生という夢を叶えることができるようになったが、依然として全ての歯の歯周組織を再生できるわけでもなく、また十分満足いく結果ばかりでないことも課題としてある。そのような現状を打開するため、世界中の研究者が新規再生療法の開発に着手することとなるが、その一つが細胞移植となる。細胞の移植方法については細胞を局所、もしくは全身的に投与する手法や、細胞を足場となるバイオマテリアルと混ぜて移植する方法など多種多様である。歯周組織再生療法ではそのほとんどが骨欠損部に局所的に投与する方法となるが、本章では用いる細胞について述べていく。

1) 間葉系幹細胞の特性

間葉系幹細胞 human multipotent mesenchymal

stromal cells (hMSCs)は骨髄¹¹⁾由来の細胞を用いた研究が歴史的に古いが、他の組織からも採取可能な細胞が多数報告された。由来となる組織により細胞の特性(増殖能や分化能等)が若干異なると言われてきた。由来臓器により性質が若干異なっていることは指摘されているものの、2006年に発刊された国際細胞治療学会のポジションペーパー¹²⁾により規格化されており、おおよそ同等の細胞群とみなすことができる。よって、採取された細胞集団をhMSCsと定義する場合はこれらの必要最小条件を満たしていることをまず確認する必要がある。

hMSCsの特性として、免疫調節能¹³⁾、抗炎症作用¹⁴⁾、さらには抗菌作用¹⁵⁾などの報告もあり、組織再生だけではなく他の利点もある。このような特徴からhMSCsは移植材料として効果的である。

2) 歯根膜組織に存在する間葉系幹細胞

歯とそれを支える歯槽骨の間には歯根膜という靱帯様軟組織が介在し、咀嚼力の緩衝としての機能や咬合時の感覚を脳に伝達する神経伝達機能、口腔内細菌に対する防御機能などを保持している¹⁶⁾。さらに、歯の再植・移植術の際に歯根に残存した歯根膜組織を適切に保存することが予後を左右するため、歯根膜には歯周組織再生の担当細胞が存在すると考えられていた。そのため、口腔組織ではまず歯髄¹⁷⁾や脱落乳歯歯髄¹⁸⁾から多分化能を持つhMSCs様の細胞集団に関する報告がなされたが、その後すぐに歯根膜からも同様の特性を持つ細胞集団が存在すると報告された¹⁹⁾。この報告を機に、世界中の研究者が類似研究に着手し、歯根膜組織由来細胞はMSCとしての特性を有していることが明らかにされた²⁰⁻²²⁾。さらに歯根膜由来MSCs (hPDL-MSCs)は他の組織由来MSCsと比較して、セメント質形成や歯根膜様繊維組織の再生が顕著にみられるだけでなく²³⁾、歯根膜としての特性を残していることが示唆されており²⁴⁾、歯周組織再生の細胞ソースとして適していると考えられる。

4. 細胞シート移植による再生療法について

歯周組織再生療法で細胞を材料として用いる場合、いかに細胞を欠損部に効率よく移植し、外部に漏れることなくその場に留まらせることができるかが重要となる。その場合、細胞をバイオマテリアルと混ぜて移植する方法が当初は主流であったが、筆者らはこれまでに様々な疾患で実績のある細胞シートに着目し、研究を推進して

きた。細胞シート技術は、ポリN-イソプロピルアクリルアミドという高分子を共有結合させた特殊な培養皿で細胞培養することにより、通常の培養環境では細胞は接着したままで、転移温度(32℃)以下になると、細胞間結合や細胞外マトリックス等を保持したシート状で細胞を回収することが出来るものとなる²⁵⁾。このような技術を用いて、我々の研究チームは大型動物や実験室レベルでの安全性・有効性を確認し^{26, 27)}、ヒトを対象とした臨床試験へと展開した。

1) 歯根膜細胞シートの自家移植

これまでの研究成果を受けて、東京女子医科大学の岩田隆紀先生(現在は東京科学大学歯周病学分野教授)の研究チームは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に合致した臨床研究として2011年1月に厚生労働大臣より臨床研究実施の承認を得て、臨床研究を開始した。本法は、細胞加工施設(CPC)にて被験者の抜歯から歯根膜細胞を無菌的に単離した後に細胞シートを作製し、歯周外科を実施した際に歯周組織欠損部の歯根面に3層の細胞シートを設置し、骨欠損には β -TCP(オスフェリオン:オリンパス)を充填することで付着器官の再生を促すという手法となる。

2014年11月に全10例の移植及び6ヶ月の予後追跡が完了し、全症例において細胞シート移植による有害事象は生じておらず、安全性を十分確認できた。さらに移植部位での歯槽骨再生が維持され、現行の再生療法よりも有効性が高いものであることが示された²⁸⁾。

2) 他家移植の実現に向けた取り組み

これまで実施してきた細胞シート移植療法は自家移植であるため、拒絶反応がないこと、またドナー由来の細菌・ウイルス等の感染リスクがないこと等の安全性における懸念点が少ないことが利点である。しかしながら、自己移植の欠点として1)細胞確保のために、わざわざ抜歯が必要となる、2)細胞の特性には個体差があり、移植後の臨床結果にも差が生じる、3)患者に移植する細胞シートが完成するまで、抜歯後から1か月近くの時間が必要となり、CPCの数や培養を行うスタッフの数にも限界があるため、多くの患者に実施不可能である、といったものがある。筆者らは、本法を広く普及させるためには、自己細胞を用いた移植治療には限界があると判断し、他家移植の実現を目指した。他家移植実現のために細胞ストック、いわゆるマスターセルバ

ンク(MCB)の構築が必要であり、智歯抜歯や矯正を目的とした便宜抜歯といった日常の臨床から得られる歯を細胞供給源として用いることとした。また、ドナーの選定基準として25歳以下の若年者を対象とした。これは、若いドナーから採取したMSCsの方が増殖能や分化能といった細胞の持つポテンシャルが高いことが理由である^{29, 30)}。一方、同種移植の懸念事項として、移植した際のドナー由来細菌・ウイルスへの感染といった安全性リスクである。このリスクについてはドナー選定時に、まず血液検査や問診等で問題ないかを厳重にスクリーニングする。さらにウインドウピリオドを考慮して、細胞採取の3～6か月後に再度血液検査を実施するといった対応でリスクを低減させている。また、セルバンク構築時における微生物や外来性ウイルスの混入やレトロウイルスの存在を否定するために、ICH-Q5A/Q5D、第17改正日本薬局方等に準拠した各種品質試験を実施するとともに、セルバンク構築時に使用する試薬類が生物由来原料基準に該当する場合は、ウイルスクリアランスの確認やトレーサビリティの確保といった厳重なチェックも行い、十分に安全であることを確認している。

上記のようなリスクへの対応は他家移植では必要不可欠なものであり、それだけ安全なものでなければならぬのも当然である。しかしながら、数多くの試験や検査に係る莫大な費用が同種移植の普及化を妨げる要因の一つでもあり、安全性の検査法についても新たな手法の開発が必要であると実感した。そこで、安全性検査の簡略化と迅速化を目指して、次世代シーケンサーを用いた移植細胞の評価手法の開発にも我々は取り組んだ。前述したように細胞に混入した細菌・ウイルス等の微生物を評価することが重要となるため、細胞から核酸を抽出し、次世代シーケンサーを用いて塩基配列を網羅的に解読し、ヒトゲノム由来の塩基配列とそれ以外のもの、例えば細胞に混入した細菌やウイルス等に分類して解析を行うというアルゴリズムを東京大学医科学研究所の中井健太先生と共同で開発した³¹⁾。これらの解析パイプラインは、ウェブツールのOpenContami(<https://openlooper.hgc.jp/opencontami/>)としてウェブ上に公開しており、だれでも使用可能となっている。

上記のMCBの構築と歯根膜細胞シートの製品化、並びに安全性試験を実施して、東京女子医科大

学と東京医科歯科大学(現東京科学大学)との2施設で、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)・平成30年度再生医療実用化研究事業・企業等の協力を得ながらプロトコルを組む医師主導治験・研究開発課題名「同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる歯周組織の再建」の支援を受けて、2018年12月に医師主導治験を開始した。これまで全10例の移植が完了し、現在まで有害事象なく、術後経過も良好である。本治験の臨床データについては現在解析中のためまだ公表できてはいないものの、近い将来皆様にその有用性についてお伝えできるはずである。

5. 結論と将来展望

今の医療業界で再生医療に求められているのは、アンメットメディカルニーズ unmet medical needs(いまだ有効な治療方法がない疾患に対する医療ニーズ)の改善であり、歯周病におけるアンメットメディカルニーズは水平性骨吸収や1壁性骨欠損、またはⅢ度分岐部病変のような重度歯周炎であると筆者らは考える。このような症例に対して、既存の再生療法は適応外である³²⁾が、臨床の間ではこのような症例と遭遇する機会は非常に多い。また、再生療法を対象とした多くの臨床研究では、上記のような重度なものは対象症例から外れてしまっている³³⁾。こうした現状で、歯根膜細胞シートであれば十分な成果が得られるはずと筆者らは考えている。とはいえ、細胞シート移植に係る金銭的・人的コストを考慮すると、普及化への道はまだ遠い。この課題をクリアするためには、検査コストの軽減を目的とした新規検査手法の確立や、培養コストの軽減を目的とした自動培養装置の導入などの対応が必要になるであろう。すべては今後のさらなる研究の発展次第となるが、hMSCsがアンメットメディカルニーズの救世主となるべく、再生医療の発展を担う一員として今後も研究を推進していきたい。

謝 辞

本稿で紹介した細胞シート移植に関する内容は、東京科学大学の岩田隆紀教授を中心とした同大学の先生方、ならびに東京女子医科大学先端生命医科学研究所、東京大学医科学研究所の先生方のご協力による成果である。本論文に関して利益相反はない。

引用文献

- 1) Cochran DL, Jones A, Heijl L et al. Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. J Periodontol. 2003 Sep;74(9):1269-81. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.9.1269>
- 2) Kojima K, Kamata Y, Shimizu T et al. Recombinant human fibroblast growth factor and autogenous bone for periodontal regeneration: Alone or in combination? A randomized clinical trial. J Periodontol Res. 2024 Dec;59(6):1162-1174. <https://doi.org/10.1111/jre.13310>
- 3) Miron RJ. Optimized bone grafting. Periodontol 2000. 2024 Feb;94(1):143-160. <https://doi.org/10.1111/prd.12517>
- 4) Wood RA, Mealey BL. Histologic comparison of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus demineralized freeze-dried bone allograft. J Periodontol. 2012 Mar;83(3):329-36. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110270>
- 5) Cochran DL, Oh TJ, Mills MP et al. A Randomized Clinical Trial Evaluating rh-FGF-2/ β -TCP in Periodontal Defects. J Dent Res. 2016 May;95(5):523-30. <https://doi.org/10.1177/0022034516632497>
- 6) Melcher AH. Cells of periodontium: their role in the healing of wounds. Ann R Coll Surg Engl. 1985 Mar;67(2):130-1
- 7) Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. J Clin Periodontol. 1982 May;9(3):257-65. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1982.tb02065.x>
- 8) Esposito M, Coulthard P, Thomsen P, Worthington HV. Enamel matrix derivative for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects: a Cochrane systematic review. J Dent Educ. 2004 Aug;68(8):834-44
- 9) Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? Periodontol 2000. 2011 Jun;56(1):188-208. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00365.x>
- 10) Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M et al. Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Intrabony Defects. J Bone Miner Res. 2016 Apr;31(4):806-14. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2738>
- 11) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999 Apr 2;284(5411):143-7.

- <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>
- 12) 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*. 2006;8(4):315-7.
<https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- 13) Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011 Jul 8;9(1):11-5.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.06.008>
- 14) Lee RH, Pulin AA, Seo MJ et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*. 2009 Jul 2;5(1):54-63. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.05.003>
- 15) Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*. 2010 Dec;28(12):2229-38.
<https://doi.org/10.1002/stem.544>
- 16) Willis RD, DiCosimo CJ. The absence of proprioceptive nerve endings in the human periodontal ligament: the role of periodontal mechanoreceptors in the reflex control of mastication. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1979 Aug;48(2):108-15.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(79\)90046-x](https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90046-x)
- 17) Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Dec 5;97(25):13625-30.
<https://doi.org/10.1073/pnas.240309797>
- 18) Miura M, Gronthos S, Zhao M et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 13;100(10):5807-12.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0937635100>
- 19) Seo BM, Miura M, Gronthos S et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004 Jul 10-16;364(9429):149-55.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16627-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16627-0)
- 20) Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res*. 2007 Aug;10(3):149-60.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2007.00399.x>
- 21) Iwata T, Yamato M, Zhang Z et al., Ishikawa I. Validation of human periodontal ligament-derived cells as a reliable source for cytotherapeutic use. *J Clin Periodontol*. 2010 Dec;37(12):1088-99.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01597.x>
- 22) Onizuka S, Iwata T, Park SJ, Nakai K, Yamato M, Okano T, Izumi Y. ZBTB16 as a Downstream Target Gene of Osterix Regulates Osteoblastogenesis of Human Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *J Cell Biochem*. 2016 Oct;117(10):2423-34.
<https://doi.org/10.1002/jcb.25634>
- 23) Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K et al. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials*. 2011 Sep;32(25):5819-25.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.04.071>
- 24) Onizuka S, Yamazaki Y, Park SJ et al. RNA-sequencing reveals positional memory of multipotent mesenchymal stromal cells from oral and maxillofacial tissue transcriptomes. *BMC Genomics*. 2020 Jun 22;21(1):417.
<https://doi.org/10.1186/s12864-020-06825-2>
- 25) Okano T, Yamada N, Okuhara M, Sakai H, Sakurai Y. Mechanism of cell detachment from temperature-modulated, hydrophilic-hydrophobic polymer surfaces. *Biomaterials*. 1995 Mar;16(4):297-303.
[https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)93257-e](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)93257-e)
- 26) Yoshida T, Washio K, Iwata T, Okano T, Ishikawa I. Current status and future development of cell transplantation therapy for periodontal tissue regeneration. *Int J Dent*. 2012;2012:307024.
<https://doi.org/10.1155/2012/307024>
- 27) Iwata T, Yamato M, Tsuchioka H et al. Periodontal regeneration with multi-layered periodontal ligament-derived cell sheets in a canine model. *Biomaterials*. 2009 May;30(14):2716-23.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.01.032>
- 28) Iwata T, Yamato M, Washio K et al. Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets - A safety and efficacy study in ten patients. *Regen Ther*. 2018 Aug 24;9:38-44.
<https://doi.org/10.1016/j.reth.2018.07.002>
- 29) Stolz A, Jones E, McGonagle D, Scutt A. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies. *Mech Ageing Dev*. 2008 Mar;129(3):163-73.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.12.002>
- 30) Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW et al. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. *Aging Cell*. 2008 Jun;7(3):335-43.
<https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2008.00377.x>
- 31) Park SJ, Onizuka S, Seki M et al. A systematic sequencing-based approach for microbial contaminant detection and functional inference. *BMC Biol*. 2019 Sep 13;17(1):72.
<https://doi.org/10.1186/s12915-019-0690-0>
- 32) Miron RJ, Sculean A, Cochran DL et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol*. 2016 Aug;43(8):668-83.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12546>

- 33) Jayakumar A, Rohini S, Naveen A, Haritha A, Reddy K.
Horizontal alveolar bone loss: A periodontal orphan. J
Indian Soc Periodontol. 2010 Jul;14(3):181-5.
<https://doi.org/10.4103/0972-124X.75914>

筆頭著者



最終学歴：東京医科歯科大学(現東京
科学大学)大学院修了(2016年卒)
博士号：博士(歯学)2016年
専門分野：再生医療, 糖尿病関連歯周
炎の研究

