

## 4

## 歯髓細胞に関する分子生物学的研究

中道 裕子\* 高橋 直之\*  
宇田川信之\*\*

**要旨** 歯髓は正常な組織では石灰化しない。しかし、歯髓線維芽細胞は、生体から取り出して培養すると、骨芽細胞や骨髄間葉細胞よりも自身の産生する細胞外基質を石灰化する能力が高いことがわかった。培養歯髓線維芽細胞は破骨細胞形成支持能を有し、遺伝子発現プロファイルも骨芽細胞や骨髄間葉細胞と酷似していた。また、歯髓線維芽細胞を免疫不全マウスに移植すると骨髄を伴った骨を形成した。本稿では、われわれの行った歯髓線維芽細胞の分子生物学的性状解析結果を基に、硬組織再生医療における材料としての歯髓線維芽細胞の有用性について考察したい。

(Key point)

## はじめに

歯髓と象牙質は、歯胚の発生において頭部神経堤由来の外胚葉性間葉細胞の凝集により形成される歯乳頭由来の組織である。歯髓と象牙質は発生学的に近縁の組織であるにもかかわらず、性質が大きく異なる。生体内の恒常的条件下において、歯髓は石灰化されずに維持されるのに対し、その周囲の象牙質は高度に石灰化している。しかし歯髓は、う蝕、咬耗、歯科治療等により外部からの侵襲を受け刺激が伝わると、一部が石灰化し修復象牙質を形成する。また、加齢により歯髓の一部が石灰化変性し象牙質に変化する<sup>1)</sup>。したがって歯髓は元来硬組織形成能力を有するが、*in vivo*における正常な微小環境下では石灰化が抑制されている。しかし、さまざまな要因により微小環境が破綻すると元来の石灰化能が出現すると考えられる。

ヒトおよびマウスの歯髓の線維芽細胞は、単離し培養すると元来の細胞外基質石灰化能を現すとともに、骨芽細胞と酷似した形質と遺伝子発現プロファイ

**Key words:** 歯髓線維芽細胞, 破骨(歯)細胞形成, 細胞外基質石灰化, 基質小胞, リン酸/ピロリン酸比, 骨再生

\* 松本歯科大学総合歯科医学研究所 \*\* 同 歯学部口腔生化学 (〒399-0781 長野県塩尻市広丘郷原 1780)

ルを示すことをわれわれは見出した<sup>2)</sup>。むしろ、ヒトおよびマウスの培養歯髄線維芽細胞は骨芽細胞よりも硬組織形成に有利な発現プロファイルを示していた。実際にヒトおよびマウス培養歯髄線維芽細胞を免疫不全マウスの筋膜下に移植したところ、効率的に硬組織を誘導できた。これまで、胚性幹細胞 (ES 細胞) や人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いた研究が活発に行われ、硬組織を含めさまざまな組織への分化誘導法が確立され、再生医療への応用が試されてきている。そのような状況下において、歯髄線維芽細胞は、① 智歯や矯正治療における便宜抜去歯などから採集でき自家移植可能なこと、② 分化方向の制御が容易であること、③ がん化などへの不安がなく安全性が高いこと、により硬組織再生医療の材料として有望である。

本稿では、われわれが行った歯髄線維芽細胞の性状解析結果をもとに、硬組織再生医療における材料としての歯髄線維芽細胞の有用性について考察したい。

## I. ヒト培養歯髄線維芽細胞と歯根膜細胞の破骨 (歯) 細胞形成支持能

### 1. 破骨細胞の分化・機能制御

破骨細胞による骨吸収は古い骨基質を除去するとともに、骨芽細胞に働きかけて骨形成を促すとも考えられており、骨のリモデリングにおいて中心的な役割をはたしている<sup>3), 4)</sup>。また破骨細胞は、骨吸収によって血中へカルシウム (Ca) を動員し生体の Ca 恒常性にも関与する<sup>5)</sup>。

破骨細胞の分化および骨吸収機能は、骨芽細胞によって厳密に制御されている<sup>5)</sup>。骨芽細胞は、破骨細胞分化に必須である 2 種類のサイトカイン receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) および macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) を発現する。一方、単球・マクロファージ系列細胞に属する破骨細胞前駆細胞は、RANKL の受容体 RANK と M-CSF 受容体 c-Fms を発現する。また、骨芽細胞は過剰な破骨細胞分化を防ぐために、RANKL のデコイ受容体 osteoprotegerin (OPG) も発現する。破骨細胞前駆細胞は、RANKL-RANK シグナルと M-CSF-c-Fms シグナルを受けて破骨細胞に分化する。活性型ビタミン D、プロスタグランジン E<sub>2</sub> などの骨吸収促進因子は、骨芽細胞上において RANKL の発現を上昇させ、OPG の発現を低下させる。そのため、これらの骨吸収促進因子存在下でマウス骨芽細胞と骨髄造血細胞を共存培養すると、RANKL/OPG 比が劇的に上昇し、多数の破骨細胞が形成される<sup>5)</sup>。

### 2. 破骨 (歯) 細胞誘導の検証

乳歯歯根吸収時や炎症時において、歯髄内の象牙質接触面に破骨細胞様の

RANKL

M-CSF

M-CSF 受容体  
c-Fms

OPG

RANKL/OPG 比

odontoclast  
破歯細胞  
cementoclast

odontoclast と呼ばれる破歯細胞が出現し、象牙質が内部より吸収されることが知られている<sup>6),7)</sup> (図 1a)。また、矯正力負荷や炎症刺激などにより歯根膜上にセメント質を外部から吸収する破骨細胞様の cementoclast と呼ばれる破歯細胞が出現することが知られている<sup>6),7)</sup> (図 1a)。しかし、歯髄線維芽細胞や歯根膜細胞が破骨 (歯) 細胞誘導活性を有するかについての *in vitro* における検証は報告がなかった。そこで、われわれは歯髄線維芽細胞や歯根膜細胞とヒト末梢血由来単球 (CD14 陽性細胞) の共存培養を行い、破骨細胞が分化誘導されるか調べた<sup>8)</sup>。すると培養 2 週間後に、活性型ビタミン D などの骨吸収促進因子の添加なしに、多くの破骨細胞が誘導された。このとき、外からヒト組換え OPG タンパク (100 ng/ml) を添加すると、破骨細胞形成が完全に抑制された。RANKL-RANK シグナルに比べ破骨細胞分化誘導活性は低いが、TNF $\alpha$ -TNFR シグナルも破骨細胞分化を誘導できることが知られている。しかしこれは OPG では抑制できない<sup>9)</sup>。したがって、歯髄線維芽細胞と歯根膜細胞による破骨細胞形成支持は、骨芽細胞と同様に RANKL-RANK シグナルを介していることがわかった (図 1b)。

RANKL-RANK  
TNF $\alpha$ -TNFR

単球・マクロファージ系細胞はすべての組織に分布し、単球・マクロファージ系細胞の分化・生存を促進する M-CSF もまた、広範な発現分布を示すことが知られている<sup>10),11)</sup>。歯髄線維芽細胞および歯根膜細胞も M-CSF を発現

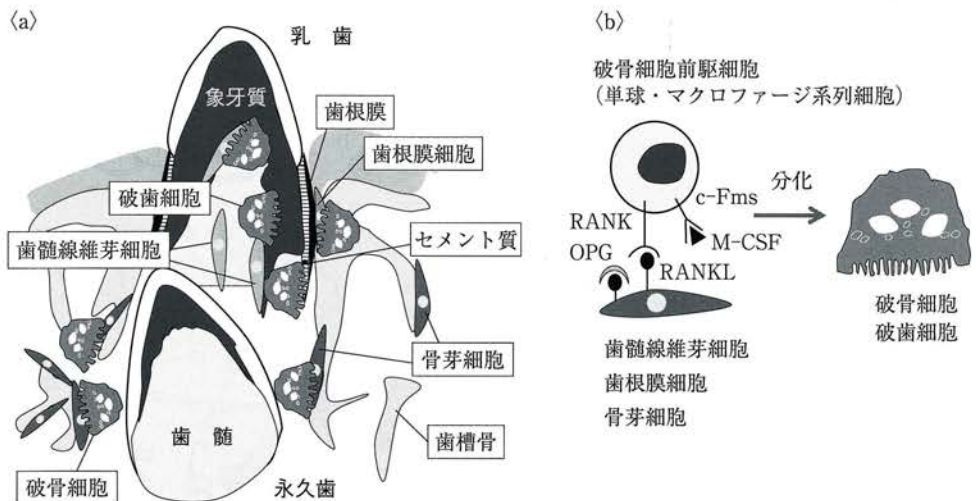


図 1 破骨 (歯) 細胞分化における歯髄線維芽細胞の役割

- a: 歯髄線維芽細胞および歯根膜細胞により支持されている破歯細胞と、骨芽細胞により支持されている破骨細胞  
b: 歯髄線維芽細胞、歯根膜細胞、および骨芽細胞に共通する破骨 (歯) 細胞形成支持機構



する<sup>12), 13)</sup> (図1b). 一方, 単球・マクロファージ系細胞はc-FmsおよびRANKを発現することが知られていた<sup>5)</sup> (図1b). real-time RT-PCR法によりRANKLおよびOPGの発現を調べると, 歯髄線維芽細胞と歯根膜細胞はRANKLとOPGを発現し, CD14陽性単球細胞は両者とも発現しないことがわかった<sup>8)</sup>. 以上の結果より, 歯髄線維芽細胞と歯根膜細胞は, 硬組織の恒常性を担う破骨(歯)細胞誘導活性を有し, 硬組織再生のための材料として有用な細胞である可能性が示された(図1b).

## II. 骨, 軟骨, 歯の象牙質における細胞外基質石灰化機構

### 1. 基質小胞と石灰化

石灰化

基質小胞

エクソソーム

多胞体(MVB)

骨, 軟骨および歯の象牙質における石灰化は, 細胞膜に由来する直径30~100 nm程度の基質小胞(matrix vesicle)内で開始すると考えられている<sup>14)</sup> (図2). 基質小胞は形質膜(plasma membrane)から出芽して生成すると考えられている(図2①). しかし最近になって, 細胞内に存在する小胞が細胞外へ放出されるエクソソームになり, 次いで基質小胞に変化すると考える説も現れた<sup>15), 16)</sup> (図2②, ③). 細胞内小胞がどこで発生するのか, 多胞体(multivesicu-

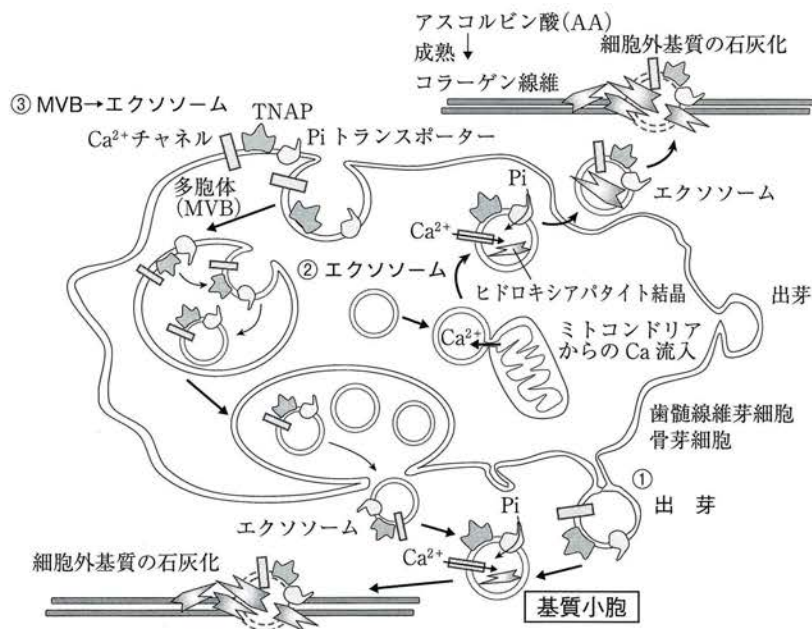


図2 基質小胞の一生

生成, 分泌およびその崩壊と細胞外基質の石灰化生成に関しては, ①~③の三つの仮説が存在する.

ヒドロキシアパ  
タイト結晶

lar body : MVB) に由来するのかは定かではない<sup>15), 16)</sup> (図2②, ③). 細胞内小胞がミトコンドリアからの大量のCa流入を受け, これがヒドロキシアパタイト結晶形成の起点となるという説もある (図2②).

基質小胞膜には, 数多くのCa<sup>2+</sup>チャネルやリン酸 (Pi) トランスポーターが存在する<sup>14)</sup> (図2). 硬組織の石灰化は, トランスポーターにより基質小胞内に取り込まれたCaとPiで構成されるヒドロキシアパタイト結晶の核形成に端を発する. 基質小胞内でヒドロキシアパタイト結晶が成長すると, 結晶は基質小胞を破断し細胞外環境へさらされる. ここで, 細胞外基質中のCaとPiの供給を受けて, さらに結晶は成長しコラーゲン線維上に沿って石灰化が進行することになる (図2).

## 2. Piとピロリン酸の役割

ピロリン酸 (PPi)  
結晶毒

ピロホスファター  
ゼ (NPP1)

組織非特異型アル  
カリホスファター  
ゼ (TNAP)

結晶成長の過程は, 石灰化促進因子と抑制因子の作用の絶妙なバランスによって進行している (図3). とくに結晶成長において重要なのは, Pi/ピロリン酸 (PPi) 比の上昇である<sup>14), 17)</sup>. PPiは結晶毒と呼ばれ, 結晶成長を阻害する. PPiは, ヌクレオチド三リン酸 (NTP) が基質小胞膜上のヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ-1 (nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1; NPP1) によって小胞の外側においてヌクレオチドリン酸とPPiに加水分解されることで生じる<sup>17)</sup> (図3). PPiは, 基質小胞膜上の組織非特異型アルカリホスファターゼ (tyissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNAP) によって, 小胞の外側においてPi 2分子に加水分解される<sup>17)</sup> (図3). このPiは, トランスポーターにより小胞内に取り込まれ, ヒドロキシアパタイト

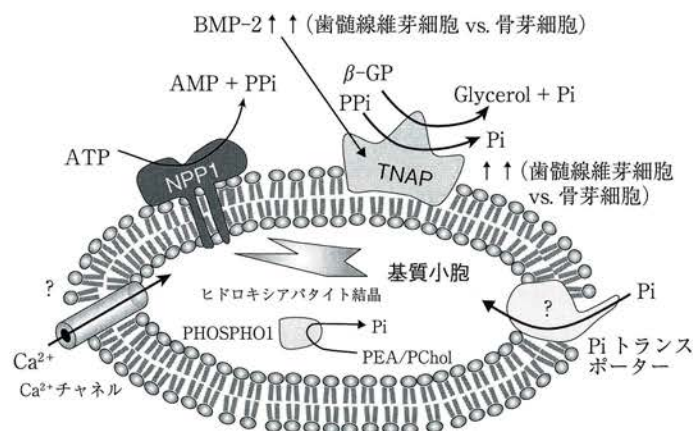


図3 基質小胞におけるヒドロキシアパタイト結晶成長の分子機構

TNAP欠損マウス  
NPP1欠損マウス

TNAP/NPP1二  
重欠損マウス

PHOSPHO1

Pi/PPi比

結晶核を構成する（図3）。したがって、NPP1は石灰化抑制因子であり、反対にTNAPは石灰化促進因子である<sup>17)</sup>。TNAP欠損マウスは、重篤な骨基質の石灰化不全を示すが、NPP1欠損マウスは石灰化亢進による骨量増加を示す<sup>17)</sup>。TNAP/NPP1二重欠損マウスでは、TNAPとNPP1の作用を相殺し、骨基質の石灰化レベルが正常マウスと同等になる<sup>17)</sup>。また、Piの生成にはTNAP以外に、基質小胞内の可溶性酵素であるPHOSPHO1が関与している<sup>18)</sup>（図3）。PHOSPHO1は、至適pHが7.0でホスホコリン（PChol）やホスホエタノールアミン（PEA）を加水分解してPiを生成する酵素である<sup>18)</sup>（図3）。TNAP欠損マウスの骨では低レベルの基質石灰化が認められるが、TNAP/PHOSPHO1二重欠損マウスでは基質石灰化が完全に抑制されている<sup>18)</sup>。以上のようにPi/PPi比を制御するTNAP、NPP1、PHOSPHO1の重要性が*in vivo*において証明されている（図3）。

### 3. $\text{Ca}^{2+}$ チャネルとPiトランスポーター研究の現状

基質小胞に $\text{Ca}^{2+}$ チャネルやPiトランスポーターが多種類存在することがわかっているが、そのなかでどの分子が実際にヒドロキシアパタイト結晶成長に関与しているかは、判然としない。これまでにアネキシンファミリーのメンバーやTRPV4などの $\text{Ca}^{2+}$ チャネルおよび、Slc20a1およびSlc20a2などのPiトランスポーターが石灰化の責任因子として提唱されてきた<sup>14)</sup>。これらの責任候補因子の単遺伝子欠損や二重遺伝子欠損マウス、発現低下（hypomorphic mutant）マウスの解析結果の報告によると、野生型と比べ有意な差がなかったり早期胎生致死のため解析不能であったりとさまざまな要因により、責任因子の同定にはいたっていない<sup>19)~22)</sup>。表現型に有意な差がなかった理由として、多数の因子間に機能相補性があるためか、実際に石灰化に関与していないのか見極めるために、今後の研究の進展を注視する必要がある。

## III. ヒトおよびマウス歯髄線維芽細胞の高い硬組織形成能と遺伝子発現プロファイル

### 1. 基質石灰化を促進するシグナル

ヒトおよびマウスの培養歯髄線維芽細胞について、硬組織形成能の本質である細胞外基質を石灰化させる能力を調べた。比較のために骨髄間葉細胞または骨芽細胞の培養も併行して行った。骨芽細胞の細胞外基質石灰化は、骨形成タンパク2（BMP-2）、 $\beta$ -グリセロリン酸（ $\beta$ -GP）およびアスコルビン酸（AA）の三者を培地に添加しないと効率的には起こらない。BMP-2シグナルは、骨芽細胞や骨髄間葉細胞においてTNAPの発現を上昇させる<sup>23)</sup>（図3）。次いで

骨形成タンパク2  
（BMP-2）  
 $\beta$ -グリセロリン酸  
アスコルビン酸



TNAPが $\beta$ -GPを加水分解してPiを生成し、ヒドロキシアパタイト結晶が成長する<sup>17)</sup>(図3)。一方AAは、コラーゲン分子中のプロリン残基の水酸化酵素(プロリルヒドロキシラーゼ)とリジン残基の水酸化酵素(リシルヒドロキシラーゼ)の補酵素である<sup>24)</sup>。プロリン残基とリジン残基の水酸化はコラーゲンの成熟化および安定化に必須であり、AAはコラーゲンの成熟化をもたらす<sup>24)</sup>(図2)。このようにして、BMP-2、 $\beta$ -GPおよびAAはそれぞれTNAP発現上昇、Piの供給物質、コラーゲンマトリックスの成熟という役割を担って、基質石灰化を促進する。

## 2. 遺伝子発現パターンの検討

ヒトおよびマウスの培養歯髄線維芽細胞はBMP-2非添加条件下においてもTNAPの活性が高く、 $\beta$ -GPおよびAAの添加のみで著明な基質石灰化が認められた<sup>2)</sup>。real-time RT-PCRにて発現レベルを解析すると、ヒトおよびマウスの培養歯髄線維芽細胞は、ともにTNAPの発現が骨髄間葉細胞および骨芽細胞より数十倍高かった。さらに、マイクロアレイにてヒトおよびマウスの培養歯髄線維芽細胞と骨髄間葉細胞および骨芽細胞の遺伝子発現プロファイルを作製した。ヒトおよびマウスの双方において培養歯髄線維芽細胞、骨髄間葉細胞および骨芽細胞の総括的な遺伝子発現パターンは、酷似していた。すなわち、骨髄間葉細胞および骨芽細胞のマーカであるI型コラーゲン、オステオカルシン、runt-related transcription factor 2(RUNX2)などは上記3種の細胞間において同レベルで発現していた。象牙質および骨細胞の基質タンパク質である象牙質マトリックスタンパク-1(DMP-1)の発現レベルは歯髄線維芽細胞のほうが高かった。とくに、歯髄線維芽細胞は骨髄間葉細胞などと比べ、複数のBMPファミリーメンバーの発現が数~数十倍レベルで高かった(図3)。したがって、内在性の高いBMP-2発現が高いTNAPの活性に寄与しているものと思われる(図3)。マウスの歯髄線維芽細胞は骨髄間葉細胞などに比べ、アネキシンファミリーの $Ca^{2+}$ チャネルが高い発現を示したが、ヒトの歯髄線維芽細胞では骨髄間葉細胞と同レベルの発現であった。PPiの合成酵素NPP1については、マウスの歯髄線維芽細胞のみで著しく低い発現レベルを示した。

## 3. 歯髄線維芽細胞移植による骨再生

ヒトおよびマウスの歯髄線維芽細胞は、骨髄間葉細胞および骨芽細胞と大部分の遺伝子について発現レベルが同等であることに加え、BMPファミリーメンバーの発現が著しく高いことから、硬組織再生において歯髄線維芽細胞の優位性が予想された。そこで、ヒトおよびマウスの培養歯髄線維芽細胞をT細胞お

よびB細胞を欠損する重度免疫不全マウスの筋膜下に移植した。1週間平面培養した歯髄線維芽細胞  $10^5$  cells を  $10\text{ mm}^3$  のゼルフォーム（吸収性タイプIコラーゲンスポンジ）とともにコラーゲンゲルに埋め込み、さらに1週間高密度3次元培養し、歯髄線維芽細胞+コラーゲンゲル+ゼルフォームの混合ペレットを作製して、移植に用いた。移植2カ月後において、歯髄線維芽細胞移植群では骨芽細胞や骨髄細胞移植群よりも高度に石灰化した硬組織が認められた。再生硬組織には、2種類の組織が同時に誘導され、細胞成分が少ない密な硬組織と、骨髄を伴った骨組織が誘導された。したがって、歯髄線維芽細胞は適当な方法が開発されれば、造血機能を伴った完全な骨を再生できることが示唆された<sup>2)</sup>。

### おわりに

歯髄線維芽細胞は骨芽細胞や骨髄間葉細胞と同様に破骨細胞形成支持能を持ち、さらにその発現プロファイルも骨芽細胞や骨髄間葉細胞と酷似していた。実際に筋膜内に移植すると、効率的に硬組織を再生した。以上の結果は、培養歯髄線維芽細胞が、硬組織石灰化のメカニズム解明のためのモデル系として、また、骨再生の材料としてとくに優れていることを示す。一方で、硬組織の細胞外基質の石灰化の最前線においてCaやPiの濃縮に関与していると想定される $\text{Ca}^{2+}$ チャネルやPiトランスポーターについては、不明な点が多い。培養歯髄細胞を石灰化機構解析モデルとして用いることで、Ca, Pi濃縮に関わる分子機構の解明とこれを標的とした薬剤の開発がもたらされることを期待したい。

### 文 献

- 1) Smith AJ : Pulpal responses to caries and dental repair. *Caries Res* 36 : 223-232, 2002
- 2) Nakamichi Y, Hagihara T, Nakamura M, et al : Dental pulp cells exhibit high performance as a biomaterial for bone formation through annexin A8. *J Bone Miner Res* 26 : S414, 2011
- 3) Sims NA, Martin TJ : Coupling signals between the osteoclast and osteoblast : How are messages transmitted between these temporary visitors to the bone surface? *Front Endocrinol* 6 : 41, 2015
- 4) Nakamura M, Udagawa N, Matsuura S, et al : Osteoprotegerin regulates bone formation through a coupling mechanism with bone resorption. *Endocrinology* 144 : 5441-5449, 2003
- 5) Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al : Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 20 : 345-357, 1999
- 6) Rani CSS, MacDougall M : Dental cells express factors that regulate bone resorption. *Mol Cell Biol Res Commun* 3 : 145-152, 2000
- 7) Wise GE, King GJ : Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 87 : 414-434, 2008
- 8) Uchiyama M, Nakamichi Y, Nakamura M, et al : Dental pulp and periodontal ligament cells support osteoclastic differentiation. *J Dent Res* 88 : 609-614, 2009



- 9) Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al : Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 191 : 275-286, 2000
- 10) Nakamichi Y, Udagawa N, Takahashi N : IL-34 and CSF-1 : similarities and differences. *J Bone Miner Metab* 31 : 486-495, 2013
- 11) Ryan GR, Dai XM, Dominguez MG, et al : Rescue of the colony-stimulating factor 1 (CSF-1)-nullizygous mouse (*Csf1 op/Csf1 op*) phenotype with a CSF-1 transgene and identification of sites of local CSF-1 synthesis. *Blood* 98 : 74-84, 2001
- 12) Iwasaki Y, Otsuka H, Yanagisawa N, et al : In situ proliferation and differentiation of macrophages in dental pulp. *Cell Tissue Res* 346 : 99-109, 2011
- 13) Yongchaitrakul T, Lertsirirangson K, Pavasant P : Human periodontal ligament cells secrete macrophage colony-stimulating factor in response to tumor necrosis factor-alpha in vitro. *J Periodontol* 77 : 955-962, 2006
- 14) Wuthier RE, Lipscomb GF : Matrix vesicles : Structure, composition, formation and function in calcification. *Front Biosci* 16 : 2812-2902, 2011
- 15) Boonrungsiman S, Gentleman E, Carzaniga R, et al : The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 109 : 14170-14175, 2012
- 16) Kapustin AN, Chatrou MLL, Drozdov I, et al : Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion. *Circ Res* 116 : 1312-1323, 2015
- 17) Hessle L, Johnson KA, Anderson HC, et al : Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 9445-9449, 2002
- 18) Yadav MC, Simão AM, Narisawa S, et al : Loss of skeletal mineralization by the simultaneous ablation of PHOSPHO1 and alkaline phosphatase function : a unified model of the mechanisms of initiation of skeletal calcification. *J Bone Miner Res* 26 : 286-297, 2011
- 19) Grskovic I, Kutsch A, Frie C, et al : Depletion of annexin A5, annexin A6, and collagen X causes no gross changes in matrix vesicle-mediated mineralization, but lack of collagen X affects hematopoiesis and the Th1/Th2 Response. *J Bone Miner Res* 27 : 2399-2412, 2012
- 20) Beck L, Leroy C, Beck-Cormier S, et al : The phosphate transporter PiT1 (Slc20a1) revealed as a new essential gene for mouse liver development. *PLoS One* 5 : e9148, 2010
- 21) Bourguine A, Pilet P, Diouani S, et al : Mice with hypomorphic expression of the sodium-phosphate cotransporter PiT1/Slc20a1 have an unexpected normal bone mineralization. *PLoS One* 8 : e65979, 2013
- 22) Mizoguchi F, Mizuno A, Hayata T, et al : Transient receptor potential vanilloid 4 deficiency suppresses unloading-induced bone loss. *J Cell Physiol* 216 : 47-53, 2008
- 23) Yamaguchi A, Katagiri T, Ikeda T, et al : Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation in vitro. *J Cell Biol* 113 : 681-687, 1991
- 24) Myllylä R, Majamaa K, Günzler V, et al : Ascorbate is consumed stoichiometrically in the uncoupled reactions catalyzed by propyl 4-hydroxylase and lysyl hydroxylase. *J Biol Chem* 259 : 5403-5405, 1984

## Summary

### Molecular and functional characterization of dental pulp cells

Yuko Nakamichi\*, Naoyuki Takahashi\*,  
Nobuyuki Udagawa\*\*

Dental pulp is usually maintained in a non-mineralized state despite being located inside a highly mineralized tooth. The extracellular matrix (ECM) of pulpal fibroblasts obtained from human and mouse teeth are easily mineralized when cultured under certain conditions. This

ability of pulpal fibroblast ECM is much higher than that of osteoblasts and bone marrow stromal cells. Moreover, the gene expression profiles of cultured pulpal fibroblasts are similar to those of the other two cell types. Pulpal fibroblasts also promote osteoclastogenesis when cocultured with monocytic cells. Furthermore, the transplantation of three-dimensional cultures of human and mouse pulpal fibroblasts onto muscles of immunocompromised mice can effectively regenerate bones with marrow cavities. Based on our results, obtained using molecular and

cellular biological approaches, we discuss the significance of pulpal fibroblasts as biomaterial for hard tissue regeneration.

**Key words:** pulpal fibroblast, osteoclastogenesis, ECM mineralization, matrix vesicle, Pi/PPi ratio, bone regeneration

\*Institute for Oral Science, \*\*Department of Biochemistry, Matsumoto Dental University

2011年6月刊

# 血液浄化療法 *Blood purification* – 基礎から応用まで

編集 山下 芳久／峰島三千男

企画：臨床透析編集委員会

定価（本体 2,600 円＋税）B5 約 176 頁

本書は、『臨床透析』の連載として「血液浄化療法基礎から応用まで」と題し、現在臨床において実施されている各種血液浄化療法のほとんどを網羅的に取り上げたシリーズを一冊にまとめた。各種血液浄化療法について、一つひとつ、原理、方法、適応や特徴などを基礎から解説することにより、血液浄化療法に関わるすべての医療従事者に血液浄化療法を十分に理解して頂き、少しでも日頃の臨床に役立ち、血液浄化療法の進歩につながれば幸いと考える。

## 主要内容

### 第1章 血液透析療法

血液透析／高ナトリウム透析／低温透析／無酢酸透析／長時間透析／短時間頻回透析

### 第2章 特殊透析

処方透析／小児（低体重）透析／透析室外での血液浄化／在宅血液透析

### 第3章 血液濾過療法

血液濾過／血液透析濾過／オンライン HDF とプッシュ&プル HDF／バイオフィルトレーション

### 第4章 腹膜透析療法

腹膜透析（PD・CAPD）／併用療法（PD＋HD）

### 第5章 アフェリシス療法

血漿交換／血漿吸着／血液吸着／白血球系細胞除去

### 第6章 急性血液浄化療法

持続的血液浄化



日本メディカルセンター

ホームページアドレス：<http://www.nmckk.co.jp>

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64 ☎ 03(3291)3901 FAX03(3291)3904