

■ 総 説

慢性歯周病に対する抗菌光線力学療法 (aPDT) の有効性
— 老化との関連性侯猛¹⁾, 劉效蘭²⁾, 趙亜南¹⁾

■ Review

Effects of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT)
in periodontal treatment : age-related diseaseMeng Hou¹⁾, Xiaolan Liu²⁾ and Yanan Zhao¹⁾

Abstract

Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) is based on the combination of photosensitizer (PS) and wavelength of visible light. The reactive oxidation species that are produced by aPDT can cause damage to bacteria. Recent preclinical and clinical data have suggested a potential benefit of aPDT in the treatment of periodontitis. Periodontitis is multifactorial disease that is associated with loss of supporting tissues. aPDT is effective in decreasing bacteria and microbial biofilms. Many data suggest that aPDT is not effective to probing depth reduction and clinical attachment level gain. But it results in reduction in bleeding scores. On the other hand, dental pulp stem cells (DPSCs) are formed in bone root and periodontal membrane. Thus, we suggest a treatment using aPDT and DPSCs for periodontitis.

Key words 抗菌光線力学療法 (aPDT), 慢性歯周病, periowave, 歯髄幹細胞

(WAARM Journal, 2019; 2: 34–40)

はじめに

光線力学療法 photodynamic therapy: PDT, (中国では光動力療法と呼ぶ) は主に腫瘍の治療に用いられている。腫瘍組織 (腫瘍細胞および新生血管) への集積性がある光感受性物質を患者に投与した後、腫瘍部に弱いレーザー光を照射することにより光感受性物質が光化学反応を起こす。その時に産生される活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) により腫瘍細胞をアポトーシス apoptosis や壊死 necrosis させるがん治療法であり¹⁾, 上皮内腫瘍 intraepithelial neoplasias, グリオブラストーマ glioblastoma など^{2,3)} 多くの臨床例があり, 25 年以上の歴史を持つ療法で

ある。この光線力学的療法の方法論を用いて, 口腔内の歯周菌の殺菌を目的としたのが抗菌光線力学療法 antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) である。

歯周菌の感染・増殖およびプラーク plaque (歯垢) 形成により慢性化した歯周病 periodontitis, pyorrhea alveolaris となる。慢性歯周病あるいは歯槽膿漏と呼ばれるものは増殖した歯周菌の内毒素により歯肉, セメント質, 歯根膜および歯槽骨の歯周組織 periodontal tissue が破壊されて歯が動くようになり, 最終的には歯が抜け落ちる⁴⁾。

外科的以外の歯周病の治療には, 歯磨き brushing, スケーリング・ルートプレーニング scaling and root planning; SRP⁵⁾ などがある。しかしながら, 歯周病

¹⁾ 鄭州嘉泰生物科技有限公司 中国鄭州航空港区創業中心 6 区
Zhengzhou Gata Biotechnology Co., Ltd. (Sino-Canadian Joint Venture)

〒451162 Zhengzhou Airport Economy Zone Entrepreneurship Center 6th Building

²⁾ 国際抗老化再生医療学会 東京都千代田区内幸町 1-1-1 帝国ホテルタワー 9 階 9C1-3

Japan World Academy of Anti-Aging & Regenerative Medicine

〒100-0011, 9F, 9C1-3 Imperial Hotel Tower 1-1-1 Uchisaiwaicho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

Email; Liuxiaolanjp2000@yahoo.co.jp

ケット内に入り込んだ歯周菌を完全に除去するのは難しい。そこで、抗生物質による歯周菌の殺菌・除去する化学療法が用いられている。しかしながら、抗生物質による長期間の治療は副作用のみならず耐性菌が出現する⁶⁾。そこで、副作用のないaPDTによる歯周菌の殺菌が注目されている。この治療法は簡便であり、訪問医療でも使える小型あるいはペン型のaPDTの使用法、臨床例およびaPDTと間葉系幹細胞療法併用の可能性について述べたい。

1. 抗菌光線力学的治療法 aPDT

1). 機器

低出力の半導体レーザー semiconductor laser (ダイオードレーザー diode laser) はペリオウエーブ periowave を用いた。ここで用いた半導体レーザーは鄭州嘉泰生物科技有限公司製であり、Periowave Dental Technologies, Canada と提携している。

ペリオウエーブは1組になっており、半導体レーザー (およそ1,000時間使用出来る)、0.01%メチレン青水溶液が入っている注射筒、および粘膜上皮を傷つけないように先が尖っていない弾力性の高い注射針が含まれている (写真1)。

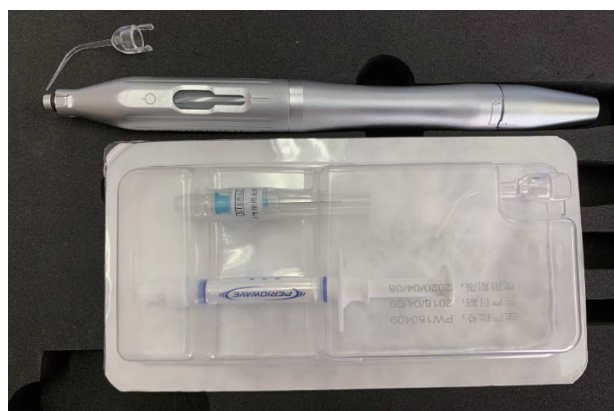
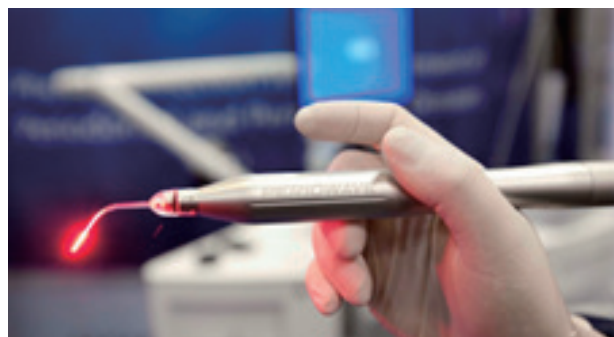


写真1. ペリオウエーブ

写真上: ペリオウエーブ1組の写真であり、半導体レーザーとケースの中にはメチレン青 (0.01%水溶液) が入っている注射筒と注射針が含まれている。

写真下: ペン型半導体レーザーが中心波長 660nm の赤色光を放出している。



半導体レーザーは、Periowave^{7,8)} 以外にも Aseptim Plus (Dertaltix, Scican)⁹⁾, HELBO (HELBO Photodynamic Systems, Grieskirchen, Austria)¹⁰⁾, PACT300 (Cumdente, Germany)¹¹⁾, PAD Plus (Dexcel, UK)¹²⁾, FotoSan (CMS Dental Aps, Denmark)¹³⁾ および Periogreen (Elexxion AG, Germany) などが市販され臨床応用されている。

2). 光感受性物質 photosensitizer

光感受性物質は染色剤であり、ここで用いたメチレン青は細菌や血球の染色液として使われているものである。メチレン青 methylene blue¹⁴⁾, トルイジン青 toluidine blue¹⁵⁾, インドシアニン緑 indocyanine green¹⁶⁾, ローズベンガル rose Bengal¹⁷⁾ およびクルクミン curcumin¹⁷⁾ などの光感受性物質が知られている。また、半導体レーザーと光感受性物質はセットになっており、どの半導体レーザーおよび光感受性物質を用いても殺菌効果は認められている。しかし、抗菌光線力学療法 (aPDT) で 100% の殺菌作用は報告されていない。そこで、繰り返して aPDT を行う事により殺菌作用の効果が上がるとの報告がある¹⁸⁾。

2. 抗菌光線力学療法の治療方法

- 1). 歯周ポケットの深さ probing pocket depth が 4mm 以上の歯周部にメチレン青を歯周ポケットあるいは炎症部位に注射筒から塗布する (写真2)。
- 2). メチレンブルーは染色剤であり、細菌と結合する。歯周菌はメチレン青に染色されているので余分なメチレン青は塗布後 60 秒で洗浄する。
- 3). ペリオウエーブで、歯周ポケットあるいは炎症部にレーザーを照射する (写真3)。



写真2. 歯周炎部位や歯周ポケット内に塗布されたメチレン青



写真3. ペリオウエーブが赤色光を放出している。
ペン型半導体レーザーが中心波長 660nm の赤色光を放出している。歯周菌を殺菌する時間は 60 秒である。

3. 抗菌光線力学療法の臨床例

1). 歯肉炎 gingivitis



写真4. 歯肉炎 gingivitis の患者（女性、52 歳）
写真上：治療前でありポケットの深さ 6mm である。矢印は強い歯肉炎の部位 bleeding pocket を示している。
写真下：治療 4 か月後であり、炎症部位は正常な色の歯肉に改善されており、ポケットの深さも 6mm から 3mm と改善されていた。

2). 慢性歯周病 periodontitis



写真5. 慢性歯周病の患者（女性、41 歳）
写真上：治療前、ポケットの深さ 2～6mm はであった。
写真下：治療後、ポケットの深さ、1～3mm に減少した。

4. 歯周病のリスク

慢性化した歯周病（歯槽膿漏）は歯周組織を破壊させる。歯周病は歯が抜けることによる消化やそれに伴う栄養吸収の低下は当然であるが、歯周菌の内毒素による糖尿病¹⁹⁾、アルツハイマー病 Alzheimer's disease、リウマチ rheumatoid arthritis および循環器系疾患のリスクが高まる²⁰⁾。また、歯周病は未熟児や低体重児の原因にもなる²¹⁾。

5. 抗菌光線力学療法による歯周菌の減少

慢性の歯周病はバクテリアの感染、プラーク（バクテリアバイオフィーム bacterial biofilm）形成が病因因子 etiologic factor である。プラークには多数の微生物 microorganism が見られる。主なものとして *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* および *Tannerella forsythia* などのバクテリアが報告されている²²⁾。歯周病治療 mechanical debridement としては微生物を

減少させるのが主な目的である。aPDT 後、PCR 法を用いた細菌検査により、歯周菌の減少が見られる²³⁻²⁵⁾。また、aPDT を施した 33 人の慢性歯周病に対して 6ヶ月後までの継続ケア follow up により、細菌の減少だけではなく、歯周炎の治癒やポケットの深さの改善が見られた²⁶⁾。

6. 抗菌光線力学療法の効果

aPDT の治療効果としては、歯周ポケットの深さ、歯肉炎の程度、歯肉からの出血、アタッチメントレベルなどで判断する。SRP 単独群と SRP と a-PDT を併用した群を 3ヶ月以降に比較すると、歯肉からの出血はなくなるが歯周ポケットの深さあるいはアタッチメントには効果が認められないとしている複数の論文が見られる^{10, 24, 27-32)}。しかしながら、SRP 単独群と比較して SRP と aPDT 併用群に歯肉炎、歯周ポケットの深さあるいはアタッチメントに効果があるとしている報告も見られる³³⁻⁴⁰⁾。筆者らの用いたペリオウエーブでも、歯肉炎や歯周ポケットの深さは回復しており良い結果が得られた (図 3, 4)。

慢性歯周病での a-PDT の効果の有無はレーザー治療技術や機器の相違とも考えられる。しかしながら、本治療法は簡便であるので技術や機器の問題ではなく、歯周病の程度やプラークの相違などの患者側による事が考えられる。

aPDT の効果としては、炎症性サイトカイン GM-CSF, IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α などが下がり、炎症反応の低下が起きる^{23, 24, 41)}。そして、抗炎症作用を持つ IL-4 を増加させることも報告されている²⁴⁾。また、歯槽骨周囲の結合組織を破壊するコラゲナーゼ MMP-8 の減少²⁵⁾、あるいは歯垢の形成を抑えたとしている^{42, 43)}。そして、繰り返して aPDT を行うことで、歯槽骨の損失 alveolar bone loss を軽減させたとの報告がある⁴⁴⁾。

これらの抗炎症効果が歯周菌を除去させる事による直接的な結果であるとは考えられない。おそらく、aPDT の治療により、歯周菌により損傷を受けた歯髄幹細胞が回復することによる結果と考えられる。しかしながら、歯周病による歯髄幹細胞障害について言明している詳細な報告は見られない。

付け加えるならば、aPDT は歯周病に対する効果だけではなく、う蝕に対しても効果があることが報告されている⁴²⁾。

7. 抗菌光線力学療法と間葉系幹細胞療法併用の可能性

1). 老化と歯周病

う蝕 (虫歯) は 5-9 歳が患者数のピークになるが、歯肉炎および歯周疾患は老化と共に増加して 60-74 歳がピークとなる⁴⁵⁾。老化に伴い根管 root canal の縮小、象牙質 dentine 形成の疾患および石灰化の供給が減少する⁴⁶⁾。この原因としては歯髄に歯髄幹細胞が存在しているが、高齢者の間葉系幹細胞は増殖能、分化能は劣ってくる⁴⁷⁾。そして、歯髄幹細胞コロニーは少なくなることにより、歯周組織の再生能力が減少することによる⁴⁸⁾。

このことは歯周菌の感染、増殖、歯垢の形成過程において、セメント層、歯槽骨の破壊に対して間葉系幹細胞による再生能力が劣る高齢者の場合は重篤な慢性歯周病になりやすいと考えられる。しかしながら、慢性歯周病に対する aPDT の効果と患者の年齢との相関について言明している論文はない。

2). 間葉系幹細胞

歯科領域の間葉系幹細胞は歯髄幹細胞 dental pulp stem cells, DPSCs⁴⁹⁾、剥離乳歯からの幹細胞 stem cells from exfoliated deciduous teeth, SHEDs⁵⁰⁾、歯根膜幹細胞 periodontal ligament stem cells, PDLSCs⁵¹⁾、歯科用卵胞前駆体幹細胞 dental follicle progenitor stem cells, DFPCs⁵²⁾ および根尖乳頭からの幹細胞 stem cells from apical papilla, SCAPs⁵³⁾ が知られている。

動物実験から歯髄幹細胞はセメント芽様細胞 cementoblast-like cell に分化し、歯根膜を形成させるとの報告があり^{49, 53, 54)}、間葉系幹細胞の投与による歯周病治療法の可能性が示された。臨床例は少ないが、ヒト歯髄幹細胞を顎に投与後 3 年で歯槽骨の再生に成功⁵⁵⁾、あるいは 7 歳の子供からの歯髄幹細胞を 61 歳の歯周病部に投与して、歯根膜と骨の増加を認めた⁵⁶⁾ などの報告があり、歯周病の再生治療としての間葉系幹細胞療法が重要になるものと考えられる。

また、高齢者からの間葉系幹細胞は増殖能、分化能は劣っている^{47, 57, 58)} ので、なるべく若い方からの幹細胞が望ましい。そして、50 歳を超えると細胞のがん化が問題となってくる^{59, 60)}。このことは、高齢者で多く発症する慢性の歯周病治療に自家の間葉系幹細胞を用いるには問題があることを示している。動物実験ではあるが、骨髄由来間葉系幹細胞を用いても歯槽骨の割合とセメント質の顕著な増加を

見られたとの報告がある⁶¹⁾。このことは歯科領域においても、骨髄あるいは脂肪組織由来などの間葉系幹細胞を用いての歯周病治療が可能であることを示している。

最後に、プラーク内あるいは歯周ポケット深部の細菌はaPDTでは完全に殺菌されない。それによりaPDTの効果の有無が見られるとしている⁴²⁾。そして、aPDTにより歯周菌を100%除去することは難しい¹⁸⁾。その上、高齢者になると間葉系幹細胞は少なくなり歯周病に対しての再生能力が減退する。この事もaPDTによる歯周病の治療効果にバラツキが見られることの要因であると考えられる。そこで、aPDT後に間葉系幹細胞を歯周部に投与することによる治療を提案したい。aPDTも間葉系幹細胞再生治療も共に歯科領域では臨床例が少ない。今後、aPDTおよび間葉系幹細胞投与の併用による慢性歯周病治療を行い、歯の喪失のない高齢者を目指したいと考えている。

参考文献

- 1) Castano AP, Mroz P, Hambling MR. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity. *Nat Rev Cancer*. 2006; **6**: 535-545.
- 2) Brown SB, Brown EA, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol*. 2004; **5**: 497-508.
- 3) Sanabria LM, Rodríguez ME, Cogno IS, et al. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular components of the tumor microenvironment. *Biochem Biophys Acta Rev*. 2013; **1835**: 36-45.
- 4) Hernández-Monjaraz, B, Ledesma-Martínez, E, Hernández-Palacios, RD. Mesenchymal stem cells as a treatment for periodontal disease in older adults. *Odontología actual* 2016; **3**: 4-7.
- 5) Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol*. 2001; **25**: 77-88.
- 6) Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol*. 1996; **22**: 1045-1078.
- 7) Bouillaguet S, Wataha JC, Zapata O, et al. Production of reactive oxygen species from photosensitizers activated with visible light sources available in dental offices. *Photomed Laser Surg*. 2010; **28**: 519-25.
- 8) Segarra-Vidal M, Guerra-Ojeda S, Vallés LS, et al. Effects of photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2017; **44**: 915-925.
- 9) Muhammad OH, Chevalier M, Rocca JP, et al. Photodynamic therapy versus ultrasonic irrigation: interaction with endodontic microbial biofilm, an ex vivo study. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; **11**: 171-181.
- 10) Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, et al. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2008; **79**: 1638-44.
- 11) Rieger S. Die antimikrobielle photodynamische therapie in der parodontologie. *Quintessenz*. 2014; **65**: 7-15.
- 12) López FU, Kopper, MP, Bona AD, et al. Effect of Different Irrigating Solutions and Photo-Activated Therapy for In Vivo Root Canal Treatment. *Braz Dent J*. 2015; **26**(3).
- 13) Esposito M, Grusovin MG, De Angelis N, et al. The adjunctive use of light-activated disinfection (LAD) with FotoSan is ineffective in the treatment of peri-implantitis : 1-year results from a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *Eur J Oral*. 2013; **Implantol** **6**, 109-119.
- 14) Shrestha A, Klishen A. The effect of tissue inhibition on the antibacterial activity of chitosan nanoparticulates and photodynamic therapy. *J Endod*. 2012; **38**: 1275-1278.
- 15) Gergova RT, Cueorgieva T, Dencheva-Garova MS, et al. Antimicrobial activity of different disinfection methods against biofilms in root canals. *J Invest Clin Dent*. 2015; **30**.
- 16) Nagayoshi M, Nishibara T, Nakashima K, et al. Bactericidal effects of diode laser irradiation on enterococcus faecalis using periapical lesion defect model. *ISRN Dent* 2011; 2011: 870364.
- 17) Pileggi G, Wataha JC, Girard M, et al. Blue light-mediated inactivation of Enterococcus faecalis in vitro. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2013; **10**: 134-140.
- 18) Petelin M, Perkić K, Seme K, et al. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci*. 2015; **30**: 1647-1656.
- 19) Manji F, Dahlen G, Fejerskov O. Caries and periodontitis: contesting the conventional wisdom on their aetiology. *Caries Res*. 2018; **52**: 548-564.
- 20) Carter CJ, France J, Crean S, et al. The porphyromonas Gingivalis/host interactome shows enrichment in GWASdb genes related Alzheimer's disease, diabetes and cardiovascular diseases. *Front Aging Neurosci*. 2017; **9**: 408.
- 21) Reddy BV, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *J Obstet Gynaecol*. 2014; **34**:29-32.
- 22) Tanner ACR. Anaerobic culture to detect periodontal and caries pathogens. *J Oral Biosci*. 2015; **57**: 18-26.
- 23) Luchesi VH, Pimentel SP, Kolbe MF, et al. Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2013; **40**: 781-788.
- 24) Kolbe MF, Ribeiro FV, Luchesi VH, et al. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical,

- microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2014; **85**: e277-86.
- 25) Ge LH, Shu R, Shen MH. Effect of photodynamic therapy on IL-1 β and MMP-8 in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2008; **17**: 10-14. (Article in Chinese)
- 26) Theodoro LH, Silva SP, Pires JR: clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up. *Lasers Med Sci* 2012 **27**, 687-693.
- 27) Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, et al. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Laser Med Sci*. 2009; **24**: 681-688.
- 28) Yilmaz S, Kuru B, Kuru L, et al. Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med*. 2002; **30**: 60-66.
- 29) Bassir SH, Moslemi N, Jamali R, et al. Photoactivated disinfection using light-emitting diode as an adjunct in the management of chronic periodontitis: a pilot double-blind split-mouth randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2013; **40**: 65-72.
- 30) Pourabbas R, Kashefimehr A, Rahmanpour N, et al. Effects of photodynamic therapy on clinical and gingival crevicular fluid inflammatory biomarkers in chronic periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2014; **85**: 1222-1229.
- 31) Tabenski L, Moder F, Cieplik F, et al. Christgau: Antimicrobial photodynamic therapy vs. local minocycline in addition to non-surgical therapy of deep periodontal pockets: a controlled randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2017; **21**: 2253-2264.
- 32) Chitsazi MT, Shirmohammadi A, Pourabbas R, et al. Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with non-surgical treatment in aggressive periodontitis. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2014; **8**: 153-159.
- 33) Andersen R, Loebel N, Hammond D, et al. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent*. 2007; **18**: 34-8.
- 34) 林綱兵, 辰巳順一, 小玉治樹ら. 慢性歯周炎患者に対する抗菌光線力学療法の有効性に関する臨床的研究—臨床パラメータおよび細菌検査による評価—. *明海歯学*. 2015; **44**: 228-240.
- 35) Betsy J, Prasanth CS, Baiju KV, et al. Efficacy of photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **41**, 573-581, 2014.
- 36) Alwaeli HA, Al-Khateeb SN, Al-Sadi A. Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Laser Med Sci*. 2015; **30**: 801-807.
- 37) Moreira AL, Novaes Jr AB, Grisi MF, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a split-mouth randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2015; **86**: 376-386.
- 38) Pulikkotil SJ, Toh CG, Mohandas K, et al. Effect of photodynamic therapy adjunct to scaling and root planning in periodontitis patients: a randomized clinical trial. *Aust Dent J*. 2016; **61**: 440-445.
- 39) Campos GN, Pimentel SP, Ribeiro FV, et al. The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: a randomized controlled clinical trial. *Laser Med Sci*. 2013; **28**: 317-324.
- 40) Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, et al. Efficacy of combined photoablative-photodynamic diode laser therapy adjunctive to scaling and root planning in periodontitis: randomized split-mouth trial with 4-years follow-up. *Photomed Laser Surg*. 2015; **33**: 473-480.
- 41) Zhang J, Liang H, Zheng Y, et al. Photodynamic therapy versus systemic antibiotic for the treatment of periodontitis in a rat model. *J Periodontol*. 2019 Jan 11;
- 42) 竹下康雄, 青木章, 平塚浩一ら. 歯科治療における抗菌的光線力学治療の応用. *日本レーザー医学会誌*. 2018; **38**: 457-470.
- 43) Franco TPM, Dos Santos APP, Canabarro A. The effects of repeated applications of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of residual periodontal pockets: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2018 Dec 11;
- 44) Longo M, Gouveia Garcia V, Ervolino E, et al. Multiple aPDT sessions on periodontitis in rats treated with chemotherapy: histomorphometrical, immunohistochemical, immunological and microbiological analyses. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019; **25**: 92-102.
- 45) 安藤雄一, 深井獲博, 青山旬. 患者調査にみる歯科患者の推移と疾患量との関連. *ヘルスサイエンス・ヘルスケア*. 2009; **9**: 91-98.
- 46) Murray PE, Stanly HR, Matthews JB, et al. Age-related odontometric changes of human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; **93**: 474-482.
- 47) Zhang J, An Y, Gao LN, et al. The effect of aging on the pluripotential capacity and regenerative potential of human periodontal ligament stem cells. *Biomaterials*. 2012; **33**: 6974-6986.
- 48) Iida K, Takeda-Kawaguchi T, Tezuka Y, et al. Hypoxia enhance colony formation and proliferation but inhibits differentiation of human dental pulp cells. *Arch Oral Biol*. 2010; **55**: 648-654.
- 49) Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulpi stem cells (DPSCs) I vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; **97**: 13626-13630.
- 50) Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; **100**: 5807-5812.
- 51) Seo BM, Miura M, Gronthos B, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal

- ligament. *Lancet*. 2004; **364**: 149-155.
- 52) Morsczeck C, Gotz W, Schierholz J, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol*. 2005; **24**: 155-165.
 - 53) Sonoyama W, Liu Y, Fang D, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One*. 2006; **1**: e79.
 - 54) Sun HH, Chen B, Zhu QL, et al. Investigation of dental pulp stem cells isolated from discarded human teeth extracted due to aggressive periodontitis. *Biomaterials*. 2014; **35**: 9459-9472.
 - 55) Giuliani A, Manescu A, Langer M, et al. Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: biological and clinical implications. *Stem Cells Transl Med*. 2013; **2**: 316-324.
 - 56) Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Ledesma-Martínez E, et al. Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. *J Int Med Res*. 2018; **46**: 2983-2993.
 - 57) Kirkland JL, Dobsom DE. Preadipocyte function and aging: links between age-related changes in cell dynamic and altered fat tissue function. *J Am Geriatr Soc*. 1997; **45**: 959-967.
 - 58) Karagiannides I, Tchkonina T, Dobson DE, et al. Altered expression of C/EBP family members results in decrease adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; **280**: R1772-R1780.
 - 59) Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res*. 2005; **65**: 3035-3039.
 - 60) Nasef A, Chapel A, Mazurier C, et al. Identification of IL-10 and TGF-beta transcripts involved in the inhibition of T-lymphocytes proliferation during cell contact with human mesenchymal stem cells. *Gene Expr*. 2007; **13**: 217-226.
 - 61) Rezaei M, Jamshidi S, Saffarpour A, et al. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma, and fibrin glue for periodontal regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019; **39**: e32-e45.