総 説

エナメルタンパク再生療法のゆくえ

吉 江 弘 正

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生命科学
摂食環境制御学講座 歯周診断・再建学分野

The Future of Regenerative Therapy with Enamel Matrix Derivative

Hiromasa Yoshie

要旨：エナメルタンパク（商品名エムドゲイン）を使用したフラップ手術が実施され約6年が経過して、現在までに多くの臨床研究，臨床症例，基礎研究が報告されているので，現時点での成果をここに要約する。

エナメルタンパク療法の臨床的評価では，1) エナメルタンパクによる直接的副作用報告はない。2) ポケット減少量は平均4.2 mm (1.9～5.7 mm)，付着ゲイン量は平均3.1 mm (1.7～4.6 mm)，垂直的骨添加量は平均1.6 mmである。3) 通常のフラップ手術より，有意に歯周組織再生が得られたが，GTR法ほどの効果は期待できない。

エナメルタンパク療法の組織学的評価では，1) 線維埋入性の無細胞セメント質形成が得られる。2) 歯槽骨，歯根膜の再生は，GTR法とほぼ同程度である。3) 長い上皮付着形成の抑制が認められる。

エナメルタンパクの細胞学的評価では，1) 歯肉線維芽細胞，歯根膜細胞の付着・遊走促進，分裂能の促進，アルカリフォスファターゼ活性上昇，TGF- β 産生増加が認められている。2) 骨芽細胞のアルカリフォスファターゼ活性上昇が顕著である。3) 上皮細胞ではG1期静止による分裂抑制が示されている。

エムドゲインを含めた生物製剤では，細菌，ウイルス，病原タンパク，抗原性，発癌・催奇性を最大限排除しなければならない。つねに，その時点の科学水準に照らして，自主点検ならびに他者評価をしていくことが重要である。

はじめに

エナメルタンパク（商品名エムドゲイン）を使用した歯周手術が1980年頃から開発，試行され，1997年にJournal of Clinical Periodontologyにエナメルタンパクに関する論文が一括して掲載された。その後，世界各国でエナメルタンパクに関する臨床研究，臨床症例，基礎研究が精力的に実施され，多くの情報が集積され^{1-42,45,46)}，統一した成果が得られつつある。そこで，今回エナメルタンパクに関する論文より，歯周炎患者における臨床評価，ヒトならびに動物モデルによる組織学的評価，歯周組織構成細胞への作用について要約する。さらに，エムドゲインの自主回収，ならびに生物製剤の課題について⁴²⁻⁴⁴⁾言及し，臨床歯科医師，研究者，メーカーが行うべきことについて，私見を交えて考察する。

エナメルタンパクの臨床的効果はどの程度か？

エナメルタンパクをフラップ手術時に作用させ，6～36カ月後における臨床的効果（ポケット減少量，付着ゲイン量，骨添加量）を記載した論文は，現在まで15編ほど報告されている。臨床研究デザインに関してみると，レベル1（盲検+無作為対照）が1編³²⁾，レベル2，3（無作為対照，対照）が7編^{6,7,10,13,16,23,26)}，レベル4（対照なし）が7編^{11,14,18,19,21,25,38)}より構成されていた。なお，臨床的効果は，ベースライン時（歯周手術前）のポケット深さ，付着レベル，骨欠損形態，口腔衛生度，咬合力により著しく左右されるので，これらの項目を確認しておく必要がある。

1) ポケット減少量・付着ゲイン量の増加

図1，2は，各論文の平均ポケット減少量・付着ゲ

図1 歯周炎患者にエナメルタンパク療法を行った臨床論文の平均ポケット減少量 (▶: 全論文の平均値)

イン量をプロットしたものであり、縦軸にポケット減少量 (mm)・付着ゲイン量 (mm)、横軸には各論文を示している。●がエナメルタンパク群であり、○Gは陽性対照としてのGTR群、□Fは陰性対照としてのフラップ手術群を表している。

平均ポケット減少量は1.9 mmから5.7 mmの範囲に分布しており、さらに15編の論文の平均は4.2 mmとなった。一方、付着ゲイン量は1.7 mmから4.6 mmの範囲に分布しており、15編の論文の平均は3.1 mmであった。

2) 歯槽骨の添加量の増加^{6,7,14,16,32)}

歯槽骨レベルの測定は、リエントリー(再手術)によるプロービング実測値 (mm)、規格X線写真からの垂直的計測値 (mm)、規格X線写真からの骨欠損部に対する割合 (%) で表されており、数値を比較しづらい。計測・実測値では0.9 mmから2.6 mmの範囲で、平均1.6 mmであった。また、骨欠損部の21%に歯槽骨の添加が認められた^{6,7,14,16,32)}。

現在までの臨床研究におけるエナメルタンパク療法の効果についてまとめると以下ようになる。

- ・エナメルタンパクによる直接的副作用は報告されていない。
- ・ポケット減少量は平均4.2 mm (1.9~5.7 mm)

であり、フラップ手術より有意に多いが、GTR法よりやや少ない値である。

- ・付着ゲイン量は平均3.1 mm (1.7~4.6 mm) であり、フラップ手術より有意に多く、GTR法と同等かやや少ない値である。

- ・歯槽骨の添加は垂直的に平均1.6 mmである。

今後、熱処理した一液性のエムドゲインゲルに関して、臨床効果の検討が必要である。

エナメルタンパクによる治癒は、組織学的にどこが違うか?

歯周炎患者^{5,12,16,18,22)}および実験的歯周炎を作成したサル^{2,12)}、イヌ^{9,39)}、ラット³⁷⁾において、エナメルタンパク療法を行った際の組織学的治癒形態を、表1にまとめた。

1) 無細胞性セメント質形成

ヒトならびに各種動物において共通している所見として、無細胞性線維埋入性の新生セメント質形成が報告されている。機能的に強固な構造であり、理想的な組織治癒形態である。

新生セメント質量としては1.6~2.6 mmの範囲であり、欠損の73~75%が新生されると報告されており、GTRと比較するとほぼ同等な値である。

図 2 歯周炎患者にエナメルタンパク療法を行った臨床論文の平均付着ゲイン量 (▶: 全論文の平均値)

2) GTR 法とほぼ同等の歯槽骨再生

歯槽骨再生は 0.9~1.9 mm の範囲で、欠損の 26~65% に新生骨の添加が認められている。骨再生に関して各論文によりばらつきが大きいのは、骨欠損形態(裂開欠損, 骨内欠損, 分岐部欠損)に依存しているためと推察される。GTR 法と比較すると新生骨量は同等かやや低い値となっている。

3) 機能的線維配列による歯根膜形成

GTR 法とほぼ同等であり、機能的すなわち平行配列の線維による歯根膜形成が認められている。歯根膜の上端部における歯根膜細胞の分裂能の増加が報告されており、エナメルタンパクの直接的作用の可能性が示唆される。

4) 上皮細胞の抑制

エナメルタンパク療法により、歯肉上皮あるいは再生歯肉溝上皮の分裂の抑制が報告されている³⁷⁾一方、長い上皮性付着が成立している所見もあり¹²⁾、今後の研究が期待される。現在のところ、GTR 法ほどの上皮細胞増殖の抑制作用は顕著でないと考えられる。

5) 創傷治癒の促進

各種動物における経時的観察より、エナメルタンパク療法は治癒過程の促進効果が示されている。また歯周炎患者の手術後の歯肉溝滲出液量ならびにコラーゲ

ン代謝のマーカー (TIMP-1, MMP-1, MMP-8) を測定した報告では、エナメルタンパク療法 4 週間において、液量減少と TIMP-1, MMP-1, MMP-8 量の減少が示されている³³⁾。

今後、解明すべき点は以下の通りである。

- ・無細胞性セメント質の範囲はどこまで期待できるか?
- ・添加された新生歯槽骨の質的違いはあるか?
- ・再生された歯根膜の細胞特性に違いはあるか?
- ・長い上皮性付着となるのか?

培養細胞に対する作用に関して 分かった点は?

エナメルタンパクを各種培養細胞 (上皮細胞^{17,34)}, 線維芽細胞^{17,24,27)}, 歯根膜細胞^{17,24,27)}, 骨芽細胞^{27,29)}) に添加した際の影響, 作用を表 2 にまとめた。

1) 上皮細胞への抑制作用

腫瘍由来の上皮細胞への作用としては、細胞分裂抑制があり、特に G1 期に留まる現象 (G1 期静止) が認められている。細胞毒性やアポトーシスとしての作用はなく、またサイトケラチン産生を抑制する。細胞内においては、MAP カイネースのリン酸化が認められ、smad 2 の核内移動があることから、TGF- β 様

表 1 歯周炎患者およびモデル動物にエナメルタンパク療法を行った際の組織学的治癒形態

	セメント質	歯槽骨	歯根膜	上皮
ヒト				
裂開欠損 ⁵⁾	欠損の 73% 新生 無細胞性, 線維埋入性	欠損の 65% 新生	機能的線維配列	
骨内欠損 ¹⁶⁾	2.6 mm 新生 (GTR; 2.4 mm)	0.9 mm 新生 (GTR; 2.1 mm)		
3 壁性欠損 ¹⁸⁾	薄い無細胞性			
歯肉退縮 ²²⁾	2.3 mm 歯冠側移動, 無細胞性	1.9 mm		1.2 mm 歯冠側移動
骨内欠損 ¹²⁾	線維埋入性	新生骨	平行配列線維	長い上皮性付着
サル				
裂開欠損 ²⁾	欠損の 75% 新生	欠損の 64% 新生		
骨内欠損 ¹²⁾	1.6 mm 新生 (GTR; 2.4 mm, Flap; 0.7 mm)	1.4 mm 新生 (GTR; 2.0 mm, Flap; 0.7 mm)		
イヌ				
分岐部Ⅲ度 ⁹⁾ GTR 併用	無細胞性	GTR; 同様	GTR; 同様	
裂開欠損 ³⁹⁾	73% 新生 (GTR; 75%, Flap; 49%) 細胞性	26% 新生 (GTR; 29%, Flap; 17%)		
ラット				
骨頂除去 ³⁷⁾	結合組織性付着の促進		上端部細胞に分裂 増加	歯肉上皮; 分裂低下 再生歯肉上皮; 分裂 低下 (3, 7 日後のみ)

作用が推定される。

2) 歯肉線維芽細胞・歯根膜細胞への促進作用

株化正常細胞および継代正常細胞についてみると、付着・遊走能の増加が認められる。細胞分裂については、分裂促進する細胞もあれば、著明な変化を示さない細胞も存在している。細胞分化すなわち石灰化の指標としてのアルカリフォスファターゼの増加が認められ、特に歯根膜細胞において著しい。また、エナメルタンパク添加により、細胞からの TGF- β 産生の増加が示されており、*in vivo* においては産生された TGF- β の 2 次的作用も推定される。

3) 骨芽細胞への促進作用

腫瘍由来細胞株についてみると、遊走能の増加、細胞分裂の増加、石灰化の指標としてのアルカリフォスファターゼの増加が認められる。特に、前骨芽細胞における細胞分裂能の増加が著しい。また、線維芽細胞・歯根膜細胞と同様に TGF- β 産生の増加が示されている。

今後、解明すべき点は以下の通りである。

- ・エナメルタンパクの細胞結合部位はどこか？
- ・エナメルタンパク以外の作用物質の可能性は？
- ・各種細胞における膜表面の結合部位、受容体はなにか？
- ・抑制と促進の 2 面性は、単一物質か複数物質の作用か？

エムドゲイン自主回収をめぐる

1) エムドゲイン自主回収

エムドゲインは、平成 10 (1998) 年 1 月に医 4 整形用品 (新医療用具) として厚生省の承認を得て、国内において販売されていた。しかし平成 12 (2000) 年 11 月に販売元である生化学工業は、平成 12 年 11 月 13 日付け「ヒト由来成分を原料として製造される医薬品等の品質および安全確保について」厚生省医薬安全局審査管理課からの事務連絡を基に、さらなる安

表 2 エナメルタンパクを各種培養細胞に添加した際の作用, 影響

( ) : 培養継代数

	付着	遊走	細胞分裂	細胞分化	産生・分泌	細胞内変化
上皮細胞						
腫瘍由来 SCC 25 ¹⁷⁾			↓ G1期静止	↓ サイトケラチン 18		MAP カイネ ースリン酸化 smad 2 核内移動
A 431 ³⁴⁾	↑					
歯肉線維芽細胞						
Gin 1 ¹⁷⁾			↑ →			
HGF (2-8) ²⁴⁾	↑ I 型 コラーゲン	↑ I 型 コラーゲン		↑ アルカリ フォスファターゼ	↑ TGF-β	
GF (4-6) ²⁷⁾		↑				
歯根膜細胞						
PDL (4-8) ¹⁷⁾			↑ →			
HPLF (2-8) ²⁴⁾	↑ I 型 コラーゲン	↑ I 型 コラーゲン		↑ アルカリ フォスファターゼ	↑ TGF-β	
PDL (4-6) ²⁷⁾		↑				
前骨芽細胞						
2 T 9 ²⁹⁾			↑	→ アルカリ フォスファターゼ		
骨芽細胞						
腫瘍由来 MG-63 ²⁹⁾		↑	↓	↑ アルカリ フォスファターゼ	↑ TGF-β → コラーゲン プロスタグランジン	
腫瘍由来 NHO ²⁷⁾			↑	↑ アルカリ フォスファターゼ		

全性確保の観点から自主的な回収に踏み切った。本品回収は、厚生省（現厚生労働省）との相談に基づき、一番軽いクラスⅢ、すなわち「その製品の使用が、健康被害の原因となるとはまず考えられない状況」に分類されるものであり、現在も厚生労働省の承認は継続中である。

2) エムドゲインの精製法と課題

エムドゲインはスウェーデンの BIORA 社が製造している。スウェーデンにおいて健康診断書のある幼若豚（6 カ月齢）の下顎から歯胚を機械的に取り出し、0℃ 生食水中でホモジネート（攪拌）する。そしてホモジネートした溶液を 0.5 M 酢酸（PH 4.0）で酸抽出し、遠心上清を透析し、タンパク質画分を限外濾過（0.5 M 酢酸で 48 時間）で精製する。これを無菌濾過（0.45, 0.22 μm）し、滅菌ガラスバイアルに充填後、

凍結乾燥して製造する。原材料は、伝達性病原体のない動物種を選択し、BSE（ウシ伝達性海綿状脳症）汚染・病原性ウイルス汚染のない豚をスウェーデン国内から入手している。そして、伝達性病原体のリスクの低い幼若齢動物の組織を原料とする方策がとられている。また、長時間の酸抽出精製と無菌濾過の製造工程がとられており、伝達性病原体、細菌ならびにウイルスによる汚染リスクは極めて低いものと推定される。

3) 国際レベルでみた安全性

1995 年にスウェーデン、ノルウェー、フィンランド、イギリス、フランス、ドイツ、イタリア等のヨーロッパ諸国、そして 1996 年アメリカ（FDA）、1997 年にカナダで承認をうけ、世界 19 カ国で使用されていた。しかし、1998 年にフランスの行政指導状況か

らピオラ社は自主的に熱処理 (80°C 16 時間) を行い、ヨーロッパ諸国のみ熱処理したエムドゲインが使用されていた。現在まで、約 20 万本のエムドゲインが使用され、特に問題となる副作用報告、健康被害報告もなく、安全性の問題で製品が回収されたことはなかった。

4) 生物製剤の問題点

ヒト、動物由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具、さらに組織工学、遺伝子工学により作り出された細胞・組織・臓器については、(1) 細菌、(2) ウイルス、(3) 伝達性病原体 (プリオン等)、(4) 抗原性、(5) 発癌・催奇性を排除しなければならない。

しかしながら、現状ではその時点の科学水準において最大限可能な排除であって、100% というわけではない。つねにその時点における科学水準に照らして自主点検ならびに他者評価していくことが重要である。この面からすると、私見ではあるが、今回の自主回収は適切な判断であったと考える。

今後、臨床歯科医師、研究者ならびにメーカーが行うべき項目は以下の通りである。

臨床歯科医師：

- ・使用している製剤、製品に関する正確な知識と理解 (うわさ話に左右されない)
- ・歯科における感染症の知識と危機対策の実践
- ・患者さんへの十分なインフォームドコンセント

大学、研究機関の研究者：

- ・エビデンスに基づいたレベルの高い臨床研究の充実
- ・厚生労働省、各機関等での法規制ならびに倫理委員会での制約の遵守
- ・学会としての迅速な臨床、基礎研究成果のまとめと統一見解の提示

メーカー：

- ・製剤、製品に関する自主点検と公開
- ・大学等の研究者との相互点検、相互監視

文 献

- 1) Hammarström, L. : Enamel matrix, cementum development and regeneration. J. Clin. Periodontol., 24 : 658-668, 1997.
- 2) Hammarström, L., Heijl, L. and Gestrelus, S. : Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. J. Clin. Periodontol., 24 : 669-677, 1997.
- 3) Gestrelus, S., Andersson, C., Johansson, A-C., Persson, E., Brodin, A., Rydhag, L. and Hammarström, L. : Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. J. Clin. Periodontol., 24 : 678-684, 1997.
- 4) Gestrelus, S., Andersson, C., Lidström, D., Hammarström, L. and Somerman, M. : In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. J. Clin. Periodontol., 24 : 685-692, 1997.
- 5) Heijl, L. : Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. J. Clin. Periodontol., 24 : 693-696, 1997.
- 6) Zetterström, O., Andersson, C., Eriksson, L., Fredriksson, A., Friskopp, J., Heden, G., Jansson, B., Lundgren, T., Nilveus, R., Olsson, A., Renvert, S., Salonen, L., Sjöström, L., Winell, A., Östgren, A. and Gestrelus, S. : Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of periodontal defects. J. Clin. Periodontol., 24 : 697-704, 1997.
- 7) Heijl, L., Heden, G., Svärdröm, G. and Östgren, A. : Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects. J. Clin. Periodontol., 24 : 705-714, 1997.
- 8) Petinaki, E., Nikolopoulos, S. and Castanas, E. : Low stimulation of peripheral lymphocytes, following in vitro application of Emdogain®. J. Clin. Periodontol., 25 : 715-720, 1998.
- 9) Araujo, M.G. and Lindhe, J. : GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. J. Clin. Periodontol., 25 : 524-530, 1998.
- 10) Pontoriero, R., Wennström, J. and Lindhe, J. : The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. J. Clin. Periodontol., 26 : 833-840, 1999.
- 11) Heden, G., Wennström, J. and Lindhe, J. : Periodontal tissue alterations following Emdogain® treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. J. Clin. Periodontol., 26 : 855-860, 1999.
- 12) Sculean, A., Donos, N., Brex, M., Reich, E. and Karring, T. : Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. An experimental study in monkeys. J. Clin. Periodontol., 27 : 466-472, 2000.
- 13) Silvestri, M., Ricci, G., Rasperini, G., Sartori, S. and Cattaneo, V. : Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot

- study. *J. Clin. Periodontol.*, 27 : 603-610, 2000.
- 14) Parashis, A. and Tsiklakis, K. : Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. A series of case reports. *J. Clin. Periodontol.*, 27 : 705-713, 2000.
  - 15) Sculean, A., Donos, N., Reich, E., Karring, T. and Brex, M. : Regeneration of oxytalan fibres in different types of periodontal defects : a histological study in monkeys. *J. Periodont. Res.*, 33 : 453-459, 1998.
  - 16) Sculean, A., Donos, N., Windisch, P., Brex, M., Gera, I., Reich, E. and Karring, T. : Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J. Periodont. Res.*, 34 : 310-322, 1999.
  - 17) Kawase, T., Okuda, K., Yoshie, H. and Burns, D. M. : Cytostatic action of enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) on human oral squamous cell carcinoma-derived SCC 25 epithelial cells. *J. Periodont. Res.*, 35 : 291-300, 2000.
  - 18) Mellonig, J.T. : Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery : Technique and clinical and histologic case report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 19 : 9-19, 1999.
  - 19) Sculean, A., Reich, E., Chiantella, G.C. and Brex, M. : Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain) : A report of 32 cases. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 19 : 157-163, 1999.
  - 20) Rasperini, G., Ricci, G. and Silvestri, M. : Surgical technique for treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain) : 3 case reports. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 19 : 579-587, 1999.
  - 21) Heden, G. : A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects : Clinical and radiographic findings after 1 year. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20 : 127-139, 2000.
  - 22) Rasperini, G., Silvestri, M., Schenk, R.K. and Nevins, M.L. : Clinical and histologic evaluation of human gingival recession treated with a sub-epithelial connective tissue graft and enamel matrix derivative (Emdogain) : A case report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20 : 269-275, 2000.
  - 23) Sculean, A., Donos, N., Blaes, A., Lauermaun, M., Reich, E. and Brex, M. : Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. *J. Periodontol.*, 70 : 255-262, 1999.
  - 24) van der Pauw, M.T., van den Bos, T., Everts, V. and Beertsen, W. : Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor β 1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J. Periodontol.*, 71 : 31-43, 2000.
  - 25) Yukna, R.A. and Mellonig, J.T. : Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J. Periodontol.*, 71 : 752-759, 2000.
  - 26) Lekovic, V., Camargo, P.M., Weinlaender, M., Nedic, M., Aleksic, Z. and Kenney, E.B. : A Comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J. Periodontol.*, 71 : 1110-1116, 2000.
  - 27) Hoang, A.M., Oates, T.W. and Cochran, D.L. : In Vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J. Periodontol.*, 71 : 1270-1277, 2000.
  - 28) Boyan, B.D., Weesner, T.C., Lohmann, C.H., Andreacchio, D., Carnes, D.L., Dean, D.D., Cochran, D.L. and Schwartz, Z. : Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft In Vivo. *J. Periodontol.*, 71 : 1278-1296, 2000.
  - 29) Schwartz, Z., Carnes, Jr. D.L., Pulliam, R., Lohmann, C.H., Sylvia, V.L., Liu, Y., Dean, D.D., Cochran, D.L. and Boyan, B.D. : Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2 T 9 Cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG 63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. *J. Periodontol.*, 71 : 1287-1296, 2000.
  - 30) Gestrelus, S., Lyngstadaas, S.P. and Hammarström, L. : Emdogain-periodontal regeneration based on biomimicry. *Clin. Oral Invest.*, 4 : 120-125, 2000.
  - 31) Ito, K., Ito, K. and Owa, M. : Connective tissue grafting for root coverage in multiple class III gingival recessions with enamel matrix derivative : A case report. *Pract. Periodont. Aesthet. Dent.*, 12 : 441-446, 2000.
  - 32) Okuda, K., Momose, M., Miyazaki, A., Murata, M., Yokoyama, S., Yonezawa, Y., Wolff, L.F. and Yoshie, H. : Enamel matrix derivative in the

- treatment of human intrabony osseous defects. J. Periodontol., 71 : 1821-1828, 2000.
- 33) Okuda, K., Miyazaki, A., Momose, M., Murata, M., Nomura, T., Kubota, T., Wolff, L.F. and Yoshie, H. : Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and -8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (EMDOGAIN®). J. Periodont. Res., 2001 (in press).
- 34) Kawase, T., Okuda, K., Momose, M., Kato, Y., Yoshie, H. and Burns, D.M. : Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad 2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. J. Periodont. Res., 2001 (in press).
- 35) Hirooka, H. : The biologic concept for the use of enamel matrix protein : True periodontal regeneration. Quintessence Int., 29 : 621-630, 1998
- 36) Matsuo, M., Terada, H., Saito, M., Kishi, Y. and Takahashi, K. : Vascular regeneration after tooth replantation with application of enamel matrix derivative (EMD). Jpn. J. Oral Biol., 41 : 586-590, 1999.
- 37) 齊藤文重, 沼部幸博, 鴨井久一 : フラップ手術後の歯周組織創傷治癒過程に関する研究—エナメルマトリックスタンパク質塗布併用後の上皮細胞および歯根膜細胞の動態について—. 日歯保存誌, 42 : 569-582, 1999.
- 38) 伊藤公一, 郷家英二, 江澤庸博, 汐見 登, 神代薫里, 吉沼直人, 鈴木邦治, 村井正大 : 垂直性骨欠損に対するエナメルマトリックスタンパク質の短期間における臨床的効果. 日歯保存誌, 42 : 731-737, 1999.
- 39) 伊海博之, 児玉利朗, 古郷辰二, 木次大介, 田村利之, 堤 弘治, 伏見 肇, 杉山貴志, 古谷 淳, 弓場光泰, 堀 俊雄 : エナメルマトリックスタンパクと GTR 法との併用による歯周組織再生効果の組織学的研究. 日歯周誌, 42 : 29-42, 2000.
- 40) 星野 了 : 歯の移植・再植術へのエナメルマトリックス由来物質の応用. 口病誌, 67 : 133-145, 2000.
- 41) 奥田一博, 百瀬 学, 宮崎 朗, 村田雅史, 横山茂, 米澤由香里, 吉江弘正 : EMDOGAIN® の歯周骨内欠損に及ぼす臨床効果 : 6 カ月予後. 新潟歯学会誌, 30 : 15-22, 2000.
- 42) 深江 允 : 期待されるエムドゲイン®—エナメル質タンパクの研究のもとに作用機序と問題点を探る—. 歯界展望, 94 : 184-192, 1999.
- 43) 花田信弘 : 歯科における感染症危機対策. 歯界展望, 93 : 1266-1267, 1999.
- 44) 吉江弘正, 奥田一博 : ティッシュ・エンジニアリングと再生医学の時代. 歯界展望, 96 : 140-141, 2000.
- 45) Tokiyasu, Y., Takata, T., Saygin, E. and Sorman, M. : Enamel factors regulate expression of genes associated with cementoblasts. J. Periodontol., 71 : 1829-1839, 2000.
- 46) Froum, S.J., Weinberg, M.A., Rosenberg, E. and Tarnow, D. : A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects : A 12-month re-entry study. J. Periodontol., 72 : 25-34, 2001.