

医療用コラーゲン性マテリアルの現状と近未来

著者名(日)	村田 勝
雑誌名	北海道医療大学歯学雑誌
巻	27
号	1
ページ	7-14
発行年	2008-06
URL	http://id.nii.ac.jp/1145/00010072/

〔総説〕

医療用コラーゲン性マテリアルの現状と近未来

村田 勝

北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系顎顔面口腔外科学分野

Present and near future of biomedical collagenous materials

Masaru MURATA

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido

Abstract

Collagen is an essential component of multicellular organisms. Collagen is a structure protein and a main component of the human body. A collagenous material derived from animals is one of most useful biomaterials. The excellent biocompatibility of atelocollagen, telopeptide-depleted collagen, results in biological characteristics such as bioabsorbability, cell-attachment sequence, and low antigenicity. Recently, salmon skin collagen and bioengineered human gelatin have been developed as compounds with potential applications in near future. This article reviews the present and near future potential of biomedical collagenous materials such as gelatin and atelocollagen.

Key words : Collagen, Atecollagen, Gelatin, Regeneration, Bone

緒 言

コラーゲンの3本らせん構造やDNAの2重らせん構造は、極めて美しい自然の構造体であり、生命の神秘に驚嘆する。多細胞動物にはコラーゲンというタンパク質が必ず存在する(林, 1991)。生体主要構成成分であるコラーゲンは構造タンパク質で、その構造上の特徴は3本らせんというユニークな高次構造にある(図1)。現在、吸収性バイオマテリアルの主役はコラーゲンであり、コラーゲン線維は細胞接着配列や血小板凝集能を有していることに優位性がある(藤本, 1990; Natsume et al., 1993; Lee et al., 2001)。医療用コラーゲンはウシやブタの真皮から抽出し、抗原性の強いテロペプチド部分をプロテアーゼで消化・除去(アテロ化)後に高度精製した生物由来材料で、抗原性の極めて低い天然高分子材料(アテロコラーゲン)として使用されている(小出ら, 1990; Matsui et al., 1996)(図2)。日常診療で抜歯窩にゼラチン(コラーゲン変性物)スポンジあるいはコ

ラーゲンを填入することが多い。どちらも医療用マテリアルとして販売されている。粉末・顆粒状の抗菌薬や胃消化薬などが入った日本薬局法カプセルは動物コラーゲンから製造したゼラチン(生物由来材料)が主流である。ゼラチンとはコラーゲン変性物であり、その構造はランダムコイル状態である(図3)。このように日本の医療現場では、哺乳類由来のコラーゲン性マテリアル(ゼラチン, コラーゲン)に多くを依存していることが分かる。

コラーゲン

1. 構造上の特徴

コラーゲンは、結合組織の主成分として広く分布する線維性タンパク質であり、生体構成総タンパク質の3分の1以上を占める。その化学構造は、他のタンパク質と共通しない。構造上の特徴は3本らせんというきれいな高次構造にあり、これは基本的には遺伝子上にかかれて

受付：平成20年3月31日

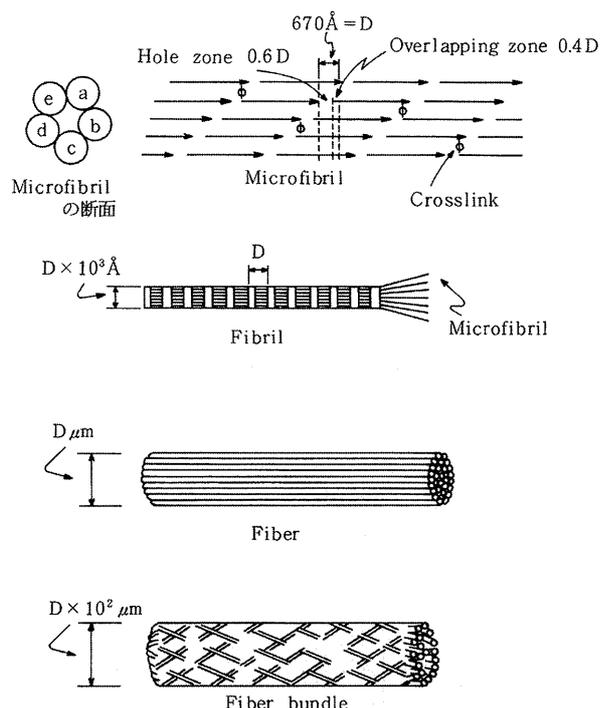


図1 コラーゲン線維の構造

コラーゲン線維の基本単位はmicrofibrilであると考えられており、この中では分子（矢印）が横隣りの分子と $670\text{Å} = D$ だけずれて並んでおり、同列上の分子間には $0.6D$ の隙間（hole zone）がある。分子間には分子末端（テロペプチド）で分子間架橋を生成する。microfibrilは5本の分子が正五角形の各頂点に位置した（断面）円筒である。microfibrilが多数集まってfibril（電顕で 670Å の周期が観察できる）を作り、fibrilが多数集合してfiberを作り、多数のfiberがからみ合ってfiber bundleを作る（角膜はfibril、腱はfiber、真皮はfiber bundleからできている）。（出典：細胞外マトリックスのバイオサイエンスとバイオテクノロジー、アイピーシー、1990、一部改変）

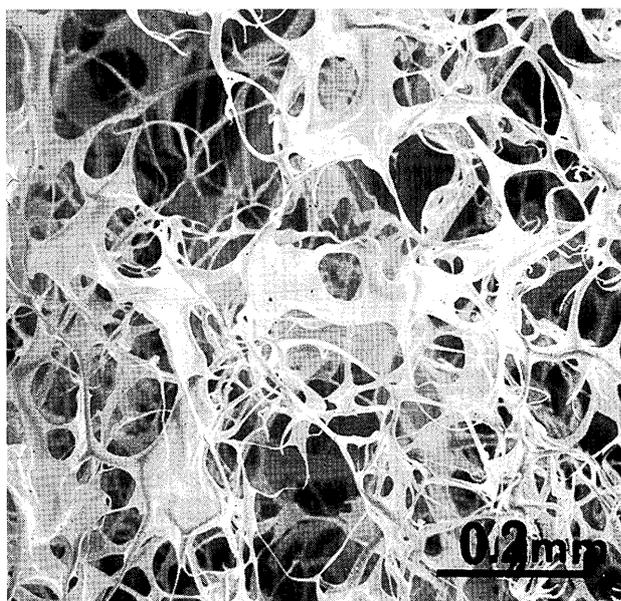


図2 走査電子顕微鏡像
ウシ骨から精製・凍結乾燥したアテロコラーゲンスポンジ。線維の連続性が認められる。

いるアミノ酸配列に起因する。コラーゲンがhelix構造をとるには、アミノ酸配列上に規則性が必要である。すなわち、グリシン残基が3個目ごとに存在する必要がある。

コラーゲンhelix構造をとるには、全アミノ酸の3分の1をグリシンが占めることが必要条件であるが十分ではない。全アミノ酸3分の1がグリシンであるというだけなら、エラスチンやIgE受容体にもこのような部分がある。コラーゲンhelix構造をとる部分のアミノ酸配列（1次構造）は一般式で表すと $(\text{Gly-X-Y})_n$ となり、3残基ごとにグリシンがあり、Xにはプロリンが、Yにはコラーゲン特有アミノ酸であるヒドロキシプロリンが配置する率が高い。さらにhelix構造（2次構造）を持ったペプチド鎖3本がよりあって、super helixを作り一個の分子を構成する（3次構造）（図1）。こうしてできた分子は、線維を形成する際に極めて規則正しい集合配列を取ることが確かめられている。すなわち、隣接するコラーゲン分子は、長軸方向に234残基のアミノ酸（分子長の約4分の1に相当し、D単位と呼ばれる）だけずれて側方に配列し、 700Å の周期を持った線維を形成（4次構造）している（藤本、1990）。また、コラーゲン線維はRGD配列という細胞接着配列を有していることが細胞親和性に優れている特徴として重要である。

2. 生合成の特徴

コラーゲンは、その生合成においてmRNAからペプチドへの翻訳後、数多くの修飾を受けるといふ、いわゆる翻訳後修飾の特徴が知られている。その主なものを列挙すると、①プロリンとリジンの水酸化、②ヒドロキシリジンへの糖付加、③会合、S-S結合形成、④ヘリックス形成、⑤リジン酸化酵素によるリジンおよびヒドロキシリジンのアルデヒド化（それぞれをアリジンおよびヒドロアリジンと呼ぶ）、⑥架橋結合の形成と安定化などである。コラーゲンの多様な機能発現には、これらの翻訳後修飾のすべてが必須であるが、その中でも架橋結合の形成は、コラーゲン線維の安定性にとってきわめて重要であると考えられている。コラーゲンは細胞外に分泌された後集合して線維を形成するが、形成直後のコラーゲン線維は水素結合やイオン結合のような非共有性の弱い結合のみで集合している。そのため、温度変化や各種の溶媒によって溶けやすく、機械的に弱く安定でない。その後共有結合性の架橋が導入されて初めて、強靱で科学的に安定な不溶性の線維となり、正常な機能を発現、維持しうることがほぼ確認されている（永井、藤本、1991；久保木、1993）。

3. 変性温度

冷たい南極海に棲む魚のコラーゲン変性温度は 5°C で、体内に不凍糖タンパク質を有している。サーモンコ

表1 コラーゲンの変性温度

種類	変性温度 (°C)
ヒト	40
サケ	19
南極の魚	5
ニワトリ	43
おたまじゃくし	29

ラーゲンの変性温度は19°Cで、ヒトコラーゲンは40°Cである(表1)。すなわち、ヒトは40°C以上発熱すると結合組織の変性が進行して、死に至ることが理解できる。サーモンコラーゲンの変性温度が低い原因はコラーゲン特有アミノ酸であるヒドロキシプロリンの量に関係がある。

変性コラーゲン (ゼラチン)

医療や料理に使われるゼラチンは、動物の皮や骨に酸やアルカリを加えて熱し、含まれているコラーゲンを変性・溶出したものである。すなわち、コラーゲン分子およびその断片で3本鎖らせん構造を失ったものをゼラチンと呼んでいる。ゼラチンの定義が明確でなく、変性コラーゲンという単語を使用する研究者も多い。魚をよく煮るとエキスを含む柔らかいゼラチンで覆われる。この煮魚を冷やすと表面がゼリー状に固まる。いわゆる、煮こごりはコラーゲン加熱変性物であるゼラチンを低温にすると固体になるという性質を利用している。生体内安定性に関しては、コラーゲンよりゼラチンの方が不安定で早く融解・吸収される。その理由は、ゼラチンには特徴的な高次構造(コンホーメーション)はなく、ランダムコイル状態(伸び切った状態; 共有結合が自由に回転するコンホーメーション)と考えられるため、酵素作用を受け易くなり、ゼラチナーゼまたはプロテアーゼにより分解されやすいからである。ゼラチンは親水性で水に対する溶解度が高く、温度を低くするとゲル(固形)になる。一方、コラーゲンは不溶性で温度が高い方がゲルになりやすいので、ゼラチンと性質が逆である。

抗原性の低いアテロコラーゲン

I型コラーゲン分子は、約95%のらせん(ヘリックス)部分と約5%の非らせん部分(テロペプチド)からできている(図1)。この非ヘリックス部分は抗原性の強い領域であり、プロテアーゼ(タンパク質分解酵素)により切断される。現在、医療用コラーゲンはブタやウシの真皮から抽出し、抗原性の強いテロペプチド部分を

ペプシンなどのプロテアーゼで消化・除去後に高度精製した抗原性の極めて低い天然高分子材料(アテロコラーゲン)として応用されている(Rooney et al., 1992)(図2)。たとえば、皮膚陥凹部の補正修復のためにアテロコラーゲン中性溶液(アテロコラーゲンインプラント[®], 高研)を真皮浅層内に注入すると体温(36.5°C)でコラーゲン溶液が線維化して寒天状に固まり(ゲル化)、軟組織に張りがある。また、美容外科では、腹部脂肪を吸引する際の副産物であるコラーゲンを患者本人のしわ伸ばしに使用している。これはコラーゲンの自家移植であり移植免疫に問題がないので、アテロコラーゲン化する必要がない。コラーゲンあるいはアテロコラーゲンの吸収過程は、線維芽細胞やマクロファージなどの産生するコラーゲナーゼにより分解されてコラーゲン分子断片となり、局所で変性してゼラチン化し、マトリックスプロテアーゼにより分解され組織に吸収あるいは細胞に貪食されると考えられる。

コラーゲン性複合マテリアル

単一成分ではなく、複数の成分の利点を生かしたバイオマテリアルも開発されている。たとえば、アテロコラーゲン線維とゼラチンを複合化した素材がある(テルダーミス[®], テルプラグ[®], オリンパステルモバイオマテリアル)(図3, 4)。これらは外形が異なるものの、線維化アテロコラーゲンと加熱変性コラーゲン(ゼラチン)を9:1の割合で混合凍結乾燥し熱脱水架橋を施してスポンジ状に製造されている。線維化アテロコラーゲンは、コラーゲナーゼなどの分解酵素によって分解されにくく物理的強度(生体内安定性)に優れるが、その反面細胞侵入性は劣る。これに比べて、ゼラチンは、細胞の遊走性に優れるが酵素で分解されやすく、物理的強度が低く、生体内安定性が低い。そのため、各々を9:1で混合することにより生体内安定性が高く、かつ細胞侵入性に優れるように調整された(Koide et al., 1993)。また、架橋においては短時間熱脱水架橋のみであり、細胞毒性のある化学的架橋剤を用いていないのでコラーゲン本来の生体親和性を損なわない特徴がある。テルダーミス[®]は板状でテルプラグ[®]はロケット状物である。優れた機能性マテリアルは、単独で細胞を活性化し、自然治癒力をうまく引き出して創傷の治癒を促進させる。

骨・象牙質・セメント質の成分

硬組織の主成分はコラーゲンとアパタイトである。骨

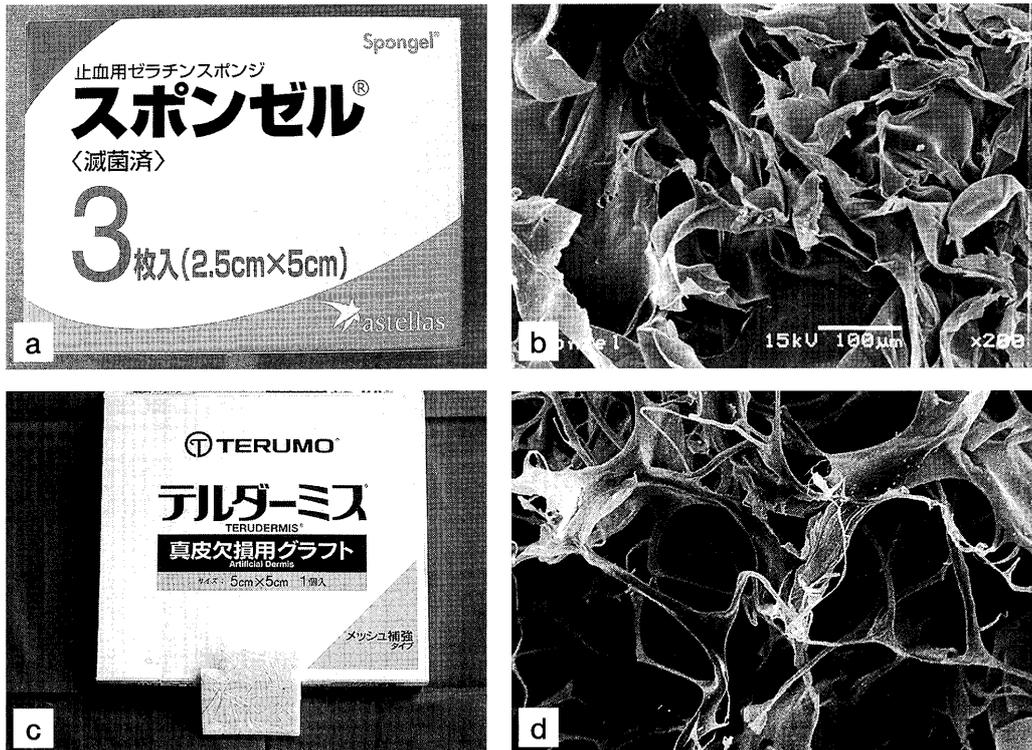


図3 医療用コラーゲン性材料と走査電子顕微鏡像

- a ゼラチンスポンジ (スポンゼル®)
 b スポンゼル®の走査電子顕微鏡像。熱変性により線維構造が失われ平滑な板状である。bar: 100µm
 c アテロコラーゲン/ゼラチン複合スポンジ (テルダーミス®)
 d テルダーミス®の走査電子顕微鏡像。線維構造と板状のゼラチンが融合している。bar: 100µm

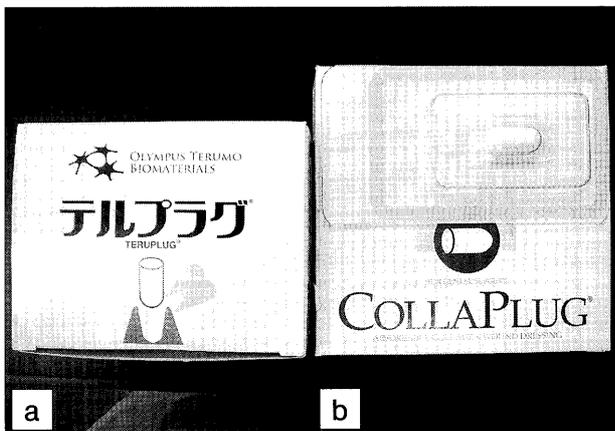


図4 抜歯窩用コラーゲン性材料

- a テルプラグ® (砲弾型)
 b コラプラグ® (砲弾型)

や象牙質、セメント質を分解すると重量比で65-70%がリン酸カルシウム化合物でアパタイト結晶からなっており、20-25%が基質タンパク質で体液が10%である(林, 1991)。骨・象牙質基質タンパク質の主成分はI型コラーゲンであるが、骨形成タンパク質 (bone morphogenetic proteins: BMPs) やオステオカルシンなど非コラーゲン性タンパク質が微量に存在する(藤本, 1990)。骨と象牙質は構造が違うが、成分は類似している。移植に使用される完全脱灰凍結乾燥骨とは不溶性コラーゲンで無機質と液成分が完全に除去されている。まず、脱灰

することでアパタイトは溶けて消失し、骨細胞も融解するので細胞由来抗原が除去され、抗原性は極めて低くなる。次に凍結乾燥することで水分は完全に除去される。一般に凍結乾燥食品に水を加えると膨潤して元の形に戻るが、凍結乾燥骨や象牙質はほとんど膨潤しないことが特徴である(永井, 藤本, 1991)。以上より、タンパク質が変性しないように低温処理された脱灰凍結乾燥骨と脱灰象牙質は、BMPsが結合したコラーゲンでアパタイトやオステオカルシンなどの存在部位が空間となった多孔質構造物であると定義できる(村田, 2000)。完全脱灰凍結乾燥骨は蝶結びが可能である(Cormack, 1987)。

足場依存性細胞とバイオマテリアル

骨をつくる主役細胞は骨芽細胞で、分化栄養剤の代表が骨誘導能を有するBMPsである。骨芽細胞を含む間葉系細胞は足場依存性細胞であり、赤血球や白血球など浮遊している血球細胞と違って、足場(マトリックス)がないと増殖・分化ができない細胞群に分類される。骨再生あるいは肝臓再生には細胞に足場・居住空間を与えなくてはならない。ここに細胞外マトリックスとしてのバイオマテリアルの必要性がある。コラーゲン性スポンジを結合組織内に填入すると線維芽細胞がスポンジ内で増殖

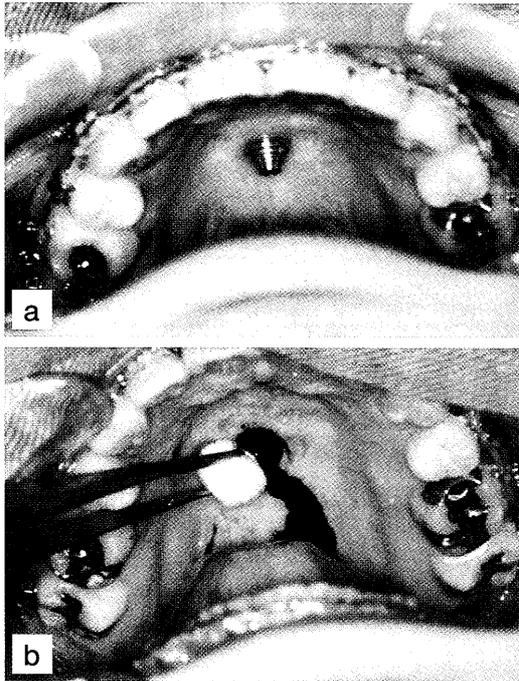


図5 口蓋インプラント

a インプラント埋入2.5年後（撤去直前）

b 撤去後の口蓋欠損部にロケット型のテルプラグ®を填入

して真のコラーゲン線維を産生し、軟組織の増生に貢献する（小西ら，1989；Matsui et al., 1996）。また，コラーゲン性スポンジを骨原性組織内に填入すると骨髄由来の骨原性細胞がスポンジ内コラーゲン線維表面で骨芽細胞に分化して新生骨を形成する。これらはスポンジ状コラーゲンを局所に応用した軟・硬組織再生技術であり，著者は膜テクニックに対してスポンジテクニックと呼んでいる。一方，骨髄細胞群の中から神経細胞に分化する幹細胞を同定・増殖して，静脈内投与で脳梗塞患部に幹細胞を到達させ脳神経変性疾患を治療する医療技術が開発され，臨床研究が進行している。本技術は，血管を介した細胞療法でスポンジテクニックのような局所投与ではなく全身投与に分類される。

スポンジ状コラーゲン性マテリアルの臨床応用

1. 抜歯窩への填入

日常診療で抜歯窩にゼラチンあるいはコラーゲンを填入することが多い。どちらも医療用材料として販売されている。ゼラチンスポンジ（スポンゼル®，ゼルフォーム®）は抜歯窩の吸収性局所止血剤として保険適用があり，スポンゼル®の原材料はインドのウシである（図3 a, b）。板状のスポンジをカットして使用する。抜歯窩用コラーゲンスポンジとしては，テルプラグ®とコブラグ®があり，高い有用性が報告されている（仁木ら，2001；久野ら，1997）（図4）。共にロケット型で適

切な硬度のため，スポンゼル®やゼルフォーム®よりも操作性がよい。抜歯窩にコラーゲン性マテリアルを填入すると断裂した血管由来の血小板がマトリックスに粘着・凝集するとともにマテリアルは液体成分を吸収して膨潤する。フィブリノーゲンはフィブリンとなり血球をからめて硬化し，この凝固血液塊（血餅）はマトリックスに支持された状態になる。骨や歯根が露出した状態は異常であり疼痛が発生するが，ゼラチンやコラーゲンスポンジの適切な使用によるドライソケット防止と隣在歯の知覚過敏予防の効果が期待できる。理由は血餅を保持して骨面や歯根面を覆い上皮化を促進するからである。一方，高温焼成アパタイトは非吸収性で，骨内に填入すると骨と直接結合するが同部に歯牙を矯正移動することは不可能である。組織再生に必要なバイオマテリアルは，生体のリモデリングシステムに組み込まれて吸収されなくてはならない。

2. 口蓋インプラント撤去後の組織欠損への填入

口蓋インプラントは矯正治療後撤去しなくてはならないシステムである（図5 a）。トレフィンを使用した骨穿孔中に金属摩耗粉が多く排出され，撤去後の組織欠損部表面には，チタン微細粉やトレフィン由来の黒色金属の付着が認められた。さらに同部は熱によるタンパク質の変性も十分考えられる。これら外来性の異物や変性物を除去することは骨性治癒を良好に進行させるために必要な処置である。鋭匙による搔爬やフィッシャーバーで骨を一層削除して新鮮な骨面を露出させた。本処置は金属性異物や変性物の除去効果のみならず，微小骨髄腔からの出血と骨髄細胞供給を促す効果を期待して施行した（Murata et al., 2004）。撤去後の骨欠損部は出血が一般的に少量であり，かつ重力などの要因で凝血塊の形成が不足してドライソケット様になることが予想された。そこで血液成分を確実にトラップし，細胞の足場を確保するための3次元スキャフォールドとしてテルプラグ®を適切なサイズにカットして填入した（図5 b）。本マテリアルはアテロコラーゲンと変性コラーゲンを9：1で混合した白色の生体材料でロケット状である。白色のマテリアルが血液によって徐々に赤色になることを確認することができた。テルプラグ®は，形状が直方体のテルダームス®とは外形のみ異なるものの構成成分は全く同じである（上田ら，1994；Matsui et al., 1996；Omura et al., 1998）。私達は2004年ウサギ下顎骨欠損部モデルへテルダームス®の填入実験（戸田ら，2004）を施行し，極めて良好な骨治癒効果を組織学的に確認した（日本口腔インプラント学会優秀論文賞受賞）ので，積極的に臨

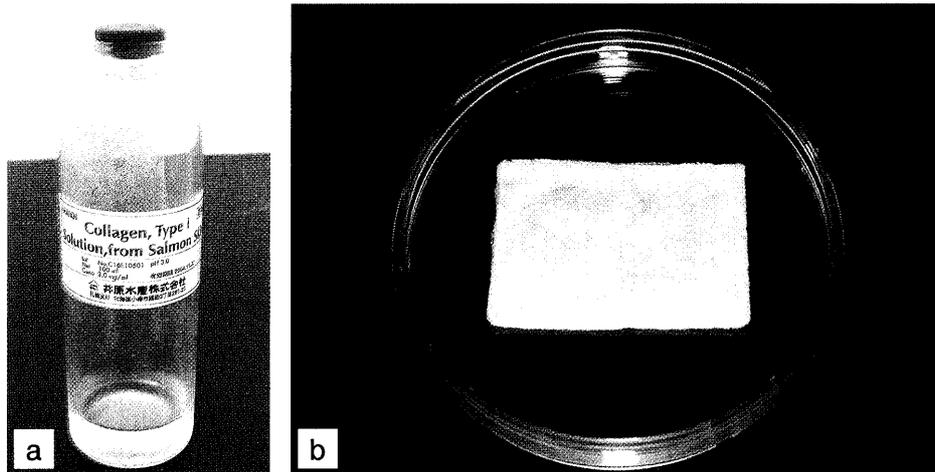


図6 サケ皮由来I型コラーゲン

- a サケ皮由来I型コラーゲン酸性溶液（研究用，井原水産）
b サケ白子DNA／サケ皮I型コラーゲンスポンジ

床応用することができた。このスポンジテクニクは口蓋インプラント撤去後欠損の骨治癒促進に貢献するものとする（村田ら，印刷中）。

近未来医療材料

1. 海洋性コラーゲンの開発

サーモンコラーゲンの開発が始まっている。シロザケは北海道だけで年間18万トンの水揚げがあり，除去された皮は産業廃棄物になる。この未利用水産資源から，コラーゲンは25%の収量で精製が可能である。サケI型コラーゲンの変性温度は19℃である（表1）。ヒト，ラットなどほ乳類の体温は約36.5℃であるため，サケI型コラーゲン酸性溶液（井原水産）（図6 a）を凍結乾燥後，ラット体内に埋入するとコラーゲンの変性・吸収がすぐに始まり，翌日には光学顕微鏡レベルでコラーゲンの存在が確認できない。サケコラーゲンを研究用に使用するためには，熱安定性を高める処理が最初に要求され，細胞毒性のない化学的架橋処理方法によって37℃で安定なコラーゲンが開発された（Yunoki et al., 2004；Nagai et al., 2007）（フィブリゲル[®]，井原水産）。魚類コラーゲンはすでに食品や化粧品への添加剤として利用されており，海洋生物サケからヒトに病原体が感染したという報告はない。人類—魚類の共通感染症がないという事実がサケコラーゲンの医療マテリアルとしての安全性を担保し，社会的ニーズにつながると思われる。さらに私達は，サケ白子DNAとサケ皮I型コラーゲンを複合化した新機能マテリアルの皮膚欠損部創傷治癒効果を産学連携で研究中である（村田ら，2003；Shen et al., in press）（図6 b）。

2. 組み換えヒトゼラチン

カイコの有する特定タンパク質を大量に合成する能力を生かして，組み換えタンパク質の大量生産に活用する技術が開発された。カイコ卵にヒトI型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖cDNAを顕微注射してトランスジェニックカイコを作出し，繭から組み換え非水酸化ヒト型コラーゲンを抽出・精製した（ヒューマンゼラチン，ネオシルク製造）。まだ販売されていないが，市販ゼラチンに比べて低分子化されてなく，研究・医療用マテリアルになる可能性が考えられる。

結 語

多細胞動物にはコラーゲンが必ず存在する。コラーゲンは主要構造タンパク質である。生体に由来するコラーゲン性マテリアルは，最も有用な再生医療用バイオマテリアルのひとつである。コラーゲンは生体主要成分であり，アテロコラーゲンの優れた生体親和性は，生体内吸収性および細胞接着配列，低抗原性という生物学的特性に起因する。

謝 辞

走査電子顕微鏡の撮像について多大なご協力をいただきました赤澤敏之博士（北海道立工業試験場材料化学学科長）に心から感謝の意を表します。本総説の一部は，平成12年度ノーステック財団研究開発助成（代表），16—18年度日本学術振興会科学研究費（基盤研究C，代表），17—18年度ノーステック財団研究開発助成（産業創造技術研究開発補助金，分担）の助成を受けた成果であるとともに，19—20年度個体差健康科学研究所

研究プロジェクトとして研究を推進中である。

文 献

- Cormack DH. Ham's histology. 9th ed. Philadelphia : Lippincott ; 1987.
- 藤本大三郎編. 細胞外マトリックスのバイオサイエンスとバイオテクノロジー. 224-234, アイピーシー, 東京, 1990.
- 林 利彦著. 人の体は再生できるか. 東京: マグロウヒル出版; 1991.
- 小出幹夫, 小西 淳, 池上和仁. 温水処理したコラーゲンマトリックスの特徴. 人工臓器, 19: 1131-1134, 1990.
- Koide M, Osaki K, Konishi K, Oyama K, Katakura T and Takahashi A. A new type of biomaterial for artificial skin : dehydrothermally cross-linked composites of fibrillar and denatured collagens. *J Biomed Mater Res* 27 : 79-87, 1993.
- 小西 淳, 後藤彰久, 大崎健一, 小出幹夫. 自己組織を再構築させる新タイプのコラーゲン材料. 人工臓器, 18 : 155-158, 1989.
- 久保木 芳徳. コラーゲン線維の生化学. 医学のあゆみ 165 : 363-366, 1993.
- 久野 淳, 夏目長門, 近藤定彦, 塚脇篤也, 佐藤文彦, 田畑安都佐, 河合 幹. 障害者へのアテロコラーゲン製抜歯創用保護剤 (TRE-641) の使用経験. 障害者歯科別冊, 18 (3) : 237-241, 1997.
- Lee CH, Singla A and Lee Y. Biomedical application of collagen. *Int J Pharm* 19 : 1-22, 2001.
- Matsui R, Okura N, Osaki K, Konishi J, Ikegaki K and Koide M. Histological evaluation of skin reconstruction using artificial dermis. *Biomaterials* 17 : 995-1000, 1996.
- Murata M, Shibata T and Arisue M. Bone augmentation by combination of recombinant human BMP-2 and atelocollagen with cortical perforations into adult rat skull. *DENTISTRY IN JAPAN* 40 : 67-70, 2004.
- 村田 勝. 組織工学と遺伝子治療の融合による骨再生. 歯界展望, 95 : 960-963, 2000.
- 村田 勝, 佐藤大介, 佐々木智也, 平 博彦, 有末 眞. 骨形成タンパク質添加DNA/アテロコラーゲンによるビーグル犬歯周組織の再生. 日本口腔外科学会雑誌, 49 : 1-9, 2003.
- 村田 勝, 岡山三紀, 日野 純, 伊藤勝敏, 溝口 到, 有末 眞. 口蓋インプラント43症例の臨床統計と撤去後骨欠損部へのコラーゲン性スポンジの応用. 日口腔インプラント誌, in press.
- 永井 裕, 藤本大三郎著. コラーゲン実験法. 東京: 講談社; 1991.
- Nagai N, Mori K, Satoh Y, Takahashi N, Yunoki S, Tajima K and Munekata M. In vitro growth and differentiated activities of human periodontal ligament fibroblasts cultured on salmon collagen gel. *J Biomed Mater Res A* 82 : 395-402, 2007.
- Natsume T, Ikwe O, Okada T, Takimoto N, Shimizu Y and Ikeda Y. Porous collagen sponge for esophageal replacement. *J Biomed Mater Res* 27 : 867-875, 1993.
- 仁木 寛, 内田 齊, 久保裕司, 覚道健治, 清水谷公成, 古跡養之眞, 川添堯彬, 田中昌博, 鳥井克典. アテロコラーゲンスポンジ挿入抜歯窩におけるコンピューター断層撮影による骨治癒の臨床検討. 歯科医学 64 : 369-374, 2001.
- Omura S, Mizuki N, Kawabe R, Ota S, Kobayashi S and Fujita K. A carrier for clinical use of recombinant human BMP-2 : dehydrothermally cross-linked composite of fibrillar and denatured atelocollagen sponge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 27 : 129-134, 1998.
- Rooney P, Grant ME and McClure J. Endochondral ossification and de novo collagen synthesis during repair of the rat achilles tendon. *Matrix* 12 : 274-281, 1992.
- Shen X, Nagai N, Murata M, Nishimura D, Sugi M and Munekata M. Development of salmon milt DNA/salmon collagen composite for wound dressing. *J Mater Sci*, in press.
- 戸田博文, 村田 勝, 佐々木智也, 田崎純一, 有末 眞. ウサギ下顎骨の骨膜除去骨欠損部の骨再生に対するスポンジ状コラーゲン性マテリアルの効果. 日口腔インプラント誌 17 : 338-344, 2004.
- 上田 実, 大久保肇, 藤本雄大, 新美 敦, 沢木佳広, 金田敏郎. スポンジ状アテロコラーゲンの骨欠損治癒に及ぼす影響. 口科誌 43 : 363-368, 1994.
- Yunoki S, Nagai N, Suzuki T and Munekata M. Novel biomaterial from reinforced salmon collagen gel prepared by fibril formation and cross-linking. *J Biosci Bioeng* 98 : 40-47, 2004.



村田 勝 (むらた まさる)

1961年5月11日, 長野市で出生

<履歴>

1988年3月 北海道大学歯学部卒業
 1988年4月 北海道大学歯学部附属病院 研修医
 1993年3月 北海道大学大学院歯学研究科修了 (歯学博士)
 1993年4月 北海道大学歯学部附属病院 臨床研究生 (口腔外科学第2講座)
 1993年11月 岡山大学歯学部 助手 (口腔病理学講座)
 1995年11月 フランス ルイ パスツール大学医学部医学生物学講座留学
 (Prof. J.V.Ruch) (文部省在外研究員短期)
 1997年12月 北海道医療大学歯学部 助手 (口腔外科学第2講座)
 1999年5月 北海道医療大学歯学部 講師
 2004年8月 経産省研究開発事業 プロジェクトリーダー (2年間)
 2006年9月 JST (科学技術振興機構) 研究リーダー (1年間)
 2007年3月 北海道医療大学歯学部 助教授
 2007年4月 - 北海道医療大学歯学部 准教授 (顎顔面口腔外科学分野)
 2002年4月 - 松本歯科大学 非常勤講師 (総合歯科医学研究所) (併任)
 現在に至る

<受賞>

1995年 日本口腔インプラント学会 優秀論文賞
 1999年 硬組織生物学会 優秀論文賞

<資格> 日本口腔外科学会専門医, 日本口腔診断学会認定医