

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04374

研究課題名(和文) フェイトマッピング解析法を用いた歯髄幹細胞が司る象牙質再生機構の全容解明

研究課題名(英文) Analysis of reparative dentin formation regulated by dental pulp stem cells using a fate mapping approach

研究代表者

溝口 利英 (Mizoguchi, Toshihide)

東京歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：90329475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：歯科治療のために窩洞を形成した歯の髄腔側では、象牙芽細胞による石灰化が亢進する。この過程において、窩洞形成にともない象牙芽細胞の細胞死が誘導され、引き続き歯髄幹細胞から分化した新生象牙芽細胞の出現が観察される。しかしながら、象牙芽細胞死と歯髄幹細胞の分化誘導との関係は良く分っていない。今回、我々は、遺伝子改変マウスを用いて、ジフテリア毒素(DT)投与により象牙芽細胞を特異的に死滅させる実験系を構築した。その結果、象牙芽細胞死を引き金とした、象牙芽細胞の再生および新生象牙質の形成を調節する歯髄環境の存在が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯の修復は、失われた硬組織を補填する生体防御反応であり、臨床現場では、より早期の修復象牙質形成が求められる。しかしながら、これまで硬組織修復のメカニズムはよくわかっていなかった。本研究成果により、象牙芽細胞の細胞死が、歯髄環境に影響を及ぼし、未分化歯髄細胞画分の象牙芽細胞分化を誘導することが明らかになった。今後、以上の実験系を活用することにより、硬組織修復の促進を目指した治療法の提案に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Tertiary dentin formation is induced in response to dental cavity preparation for dental treatment. In this biological process, cavity preparation induces odontoblastic cell death and fewer odontoblasts are thus regenerated from dental pulp stem cells, resulting in induced reparative dentin formation. However, the relationship between odontoblastic cell death and the regulation of tertiary dentin formation is unclear. In this study, we examined the effects of odontoblastic depletion on dentinogenesis activation using genetically modified mice. We found that dentin formation increased in response to odontoblastic cell death. This result suggests that there is a dental pulp niche environment regulated by odontoblastic cell death and that this regulatory network is essential for the activation of reparative dentin formation.

研究分野：骨代謝

キーワード：象牙芽細胞 第三象牙質 歯髄幹細胞 ジフテリア毒素 細胞の枯渇実験

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨髄間葉系幹細胞(BM-MSC)の骨芽細胞への分化は、Runx2 や Osterix などの転写因子が決定する。しかし、歯髄幹細胞(DPSC : dental pulp stem cells)の象牙芽細胞分化を調節する因子についてはよくわかっていない (Development 143:2273,2016)。その解明には、生体内で、その分化の過程を解析する必要があると考える。これまで、DPSC の起源となる細胞として、Thy1<sup>+</sup>細胞 ( Proc Natl Acad Sci USA 97:13625,2000)、NG2<sup>+</sup>ペリサイト ( Proc Natl Acad Sci USA 97:108:6503,2011)、グリア細胞(Nature 513:551,2014)、Gli1<sup>+</sup>細胞(Cell Stem Cell 14:160, 2014)などの報告があるが、未だ結論には至っていない。

### 2. 研究の目的

DPSC の性状、および象牙芽細胞分化のメカニズムは良く分かっていない。我々が構築した象牙芽細胞の枯渇実験系を活用し、DPSC を同定し、象牙芽細胞の分化調節および硬組織修復機構を包括的に理解することを目的とした。

### 3. 研究の方法

**(1)象牙芽細胞の特異的のマーカータンパク質の探索：**I型コラーゲンのプロモーター [Col1(2.3)]の制御下で GFP を発現するマウス[Col1(2.3)-GFP]の上顎の第一臼歯を回収した。凍結切片を作製し、共焦点レーザー顕微鏡で観察し、Col1(2.3)-GFP の歯髄内での発現を調べた。  
**(2)象牙芽細胞の枯渇実験系の構築：**Col1(2.3)-Cre; flox-stop-flox-ジフテリア毒素受容体(DTR)マウスを作製した。上顎の第一臼歯を回収し、DTR に対する抗体により免疫染色を行い、DTR の発現パターンを調べた。Col1(2.3)-Cre; DTR マウスにジフテリア毒素(DT)を1週間投与(250 ng/Mouse)し、最終投与の24時間後に上顎の第一臼歯を回収した。パラフィン切片を作成した後、ヘマトキシリン・エオジン染色により、象牙芽細胞の枯渇を観察した。  
**(3)枯渇した象牙芽細胞の再生能力の観察：**枯渇した象牙芽細胞の再生を観察するために、Col1(2.3)-GFP; Col1(2.3)-Cre; DTR マウスを作成した。1週間のDT投与の1、7、21日後に上顎の第一臼歯を回収した。凍結切片を作製し、共焦点レーザー顕微鏡でCol1(2.3)-GFP が陽性の象牙芽細胞の定量を行った。さらに、象牙質シアロタンパク質(DSPG)に対する *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて、象牙芽細胞の再生を確認した。  
**(4)象牙芽細胞の枯渇後の象牙質形成の観察：**Col1(2.3)-Cre/DTR マウスにDTを1週間投与し、象牙芽細胞を特異的に死滅させた。DTの最終投与の3および6日目にカルセインを投与した。7日目に上顎の第一臼歯を回収した。凍結切片を作製し、共焦点レーザー顕微鏡で象牙質におけるカルセインの取り込みを観察した。さらに、第一臼歯の $\mu$ CT撮影を行い、硬組織と歯髄組織の体積を定量した。  
**(5)歯髄細胞の発現変動分子の解析:**Col1(2.3)-Cre/DTR マウスにDTを1週間投与し、象牙芽細胞を特異的に死滅させた。DTの最終投与の7日後に、上顎第一臼歯から totalRNA を回収し、RNAseqを行った。GO解析およびGSEA解析を行い、象牙芽細胞の枯渇により変化する遺伝子プロファイルを調べた。また、副甲状腺ホルモン受容体(PTHrP)およびリン酸化 CREB(pCREB)抗体を用いて免疫染色を行った。

### 4. 研究成果

**(1) 象牙芽細胞の特異的のマーカータンパク質の探索：**  
タイプIコラーゲン(Col1)は、象牙芽細胞で発現することが知られている。Col1のプロモーターの下流でGFPを発現するCol1(2.3)-GFP マウスの上顎第一臼歯の凍結切片を作成し、共焦点レーザー顕微鏡による解析を行った。その結果、Col1(2.3)-GFP の象牙芽細胞に特異的な発現が認められた。

**(2) 象牙芽細胞の枯渇実験系の構築：**  
Col1(2.3)が象牙芽細胞に特異的に発現することが分かったので、Col1(2.3)-Cre と flox-stop-flox-ジフテリア毒素受容体(DTR)の2つの遺伝子を有したマウス (Col1(2.3)-Cre; DTR)を作製した。このマウスの第一臼歯を回収し、パラフィン切片を作成した後、DTRの抗体による免疫染色を行った。その結果、DTR は象牙芽細胞に特異的に発現することが確認できた。次に、DTR(コントロール)およびCol1(2.3)-Cre; DTR マウスに、250 ngのDTを腹腔内に1週間連日投与し、最終投与の24時間後に第一臼歯を回収した。パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色により、象牙芽細胞を観察した。その結果、Col1(2.3)-Cre; DTR マウスでは、DT投与による象牙芽細胞の消失が確認された。

**(3) 枯渇した象牙芽細胞の再生能力の観察：**  
次に、Col1(2.3)-Cre; DTR マウスへのDT投与により枯渇した象牙芽細胞の再生を調べた。Col1(2.3)-GFP; Col1(2.3)-Cre; DTR マウスにDTを投与し、象牙芽細胞を観察した。その結果、

DT の最終投与 24 時間後に低下した Col1(2.3)-GFP 陽性の象牙芽細胞は、時間依存的に再び出現することが明らかになった。さらに、象牙芽細胞の枯渇後の回復を、DSPP の *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて確認した。Col1(2.3)-Cre; DTR マウスに DT を 1 週間投与した。最終 DT 投与の 24 時間後で、DSPP 陽性細胞が消失し、1 週間後に再び出現することが確認された。以上より、象牙芽細胞の枯渇にともない、未分化歯髄細胞画分の象牙芽細胞分化が誘導され、新生象牙芽細胞が出現することが示唆された。

#### (4) 象牙芽細胞の枯渇後の新生象牙質形成の観察：

Col1(2.3)-Cre; DTR マウスに DT を投与して象牙芽細胞を枯渇させ、カルセイン標識により象牙質の石灰化を観察した。その結果、コントロールの象牙質にはカルセインの取り込みは認められなかった。一方、象牙芽細胞を枯渇したマウスでは、カルセイン標識された象牙質が確認された。さらに、第一臼歯の  $\mu$ CT 解析の結果、象牙芽細胞の枯渇により、硬組織体積の有意な上昇が認められた。一方、歯髄体積は、象牙芽細胞の枯渇により有意に減少した。以上より、象牙芽細胞死は、新生象牙質の形成を誘導することが示された。

#### (5) 歯髄細胞の発現変動分子の解析：

歯髄の RNAseq 解析および遺伝子情報解析の結果、象牙芽細胞の枯渇後に、象牙質形成関連遺伝子の発現上昇が GO および GSEA の両方で認められた。さらに、歯髄組織の免疫染色の結果、象牙芽細胞の枯渇に伴い、PTHr が陽性の亜集団が歯髄に出現し、新生象牙芽細胞に分化することにより象牙質の形成に寄与することが示唆された。また、この時、歯髄における pCREB 陽性細胞の数が増加することも確認された。以上の現象は、物理的に象牙質を欠損させた場合でも認められた。従って、象牙芽細胞の細胞死が歯髄の未分化間葉系細胞の PTHr 発現、PKA シグナルの活性化を促進する結果、象牙芽細胞の分化と石灰化が亢進することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakamichi, Y., Udagawa, N., Horibe, K., Mizoguchi, T., Yamamoto, Y., Nakamura, T., Hosoya, A., Kato, S., Suda, T., and Takahashi, N.	4. 巻 32
2. 論文標題 VDR in osteoblast-lineage cells primarily mediates vitamin D treatment-induced increase in bone mass by suppressing bone resorption	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res	6. 最初と最後の頁 1297-1308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3096.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yang, M., Arai, A., Udagawa, N., Hiraga, T., Lijuan, Z., Ito, S., Komori, T., Moriishi, T., Matsuo, K., Shimoda, K., Zahalka, HA., Kobayashi, Y., Takahashi, N., and Mizoguchi, T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Osteogenic factor Runx2 marks a subset of leptin receptor-positive cells that sit atop the bone marrow stromal cell hierarchy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05401-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakamura, M., Nakamichi, Y., Mizoguchi, T., Koide, M., Yamashita, T., Ara, T., Nakamura, H., Penninger, JM., Furuya, Y., Yasuda, H., and Udagawa, N.	4. 巻 59
2. 論文標題 The W9 peptide directly stimulates osteoblast differentiation via RANKL signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 146-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mizoguchi, T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Characterization of bone marrow mesenchymal stem cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Calcium	6. 最初と最後の頁 779-787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 溝口利英	4. 巻 67(1)
2. 論文標題 骨髄間葉系幹細胞の同定と挙動解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本口腔科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Boulais Philip E., Mizoguchi Toshihide, Zimmerman Samuel, Nakahara Fumio, Vivi? Judith, Mar Jessica C., van Oudenaarden Alexander, Frenette Paul S.	4. 巻 49
2. 論文標題 The Majority of CD45 <sup>+</sup> Ter119 <sup>+</sup> CD31 <sup>-</sup> Bone Marrow Cell Fraction Is of Hematopoietic Origin and Contains Erythroid and Lymphoid Progenitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 627 ~ 639.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2018.08.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nguyen Ha Thi, Ono Mitsuaki, Oida Yasutaka, Hara Emilio Satoshi, Komori Taishi, Akiyama Kentaro, Nguyen Ha Thi Thu, Aung Kyaw Thu, Pham Hai Thanh, Tosa Ikue, Takarada Takeshi, Matsuo Koichi, Mizoguchi Toshihide, Oohashi Toshitaka, Kuboki Takuo	4. 巻 34
2. 論文標題 Bone Marrow Cells Inhibit BMP-2-Induced Osteoblast Activity in the Marrow Environment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 327 ~ 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3598	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yang Mengyu, Arai Atsushi, Udagawa Nobuyuki, Zhao Lijuan, Nishida Daisuke, Murakami Kohei, Hiraga Toru, Takao Kawabata Ryoko, Matsuo Koichi, Komori Toshihisa, Kobayashi Yasuhiro, Takahashi Naoyuki, Isogai Yukihiko, Ishizuya Toshinori, Yamaguchi Akira, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 34
2. 論文標題 Parathyroid Hormone Shifts Cell Fate of a Leptin Receptor Marked Stromal Population from Adipogenic to Osteoblastic Lineage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1952 ~ 1963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 溝口利英	4. 巻 72(8)
2. 論文標題 硬組織維持に働く幹細胞の新たな研究手法と最近の知見	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本歯科医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 17-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計42件（うち招待講演 17件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 教育講演1：造血幹細胞ニッチ：最新の知見
3. 学会等名 第2回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨代謝を司る骨髄間葉系幹細胞の同定と機能解析
3. 学会等名 第419回東京歯科大学大学院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 イブニング教育講演：骨髄間葉系幹細胞による骨代謝制御
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞の骨代謝における重要性
3. 学会等名 第245回ゲノム医学研究センター学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 アップデートシンポジウム：骨髄間葉系幹細胞の骨代謝制御機構
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 先端歯学スクールシンポジウム：骨髄間葉系幹細胞による骨代謝制御機構の解析
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中道裕子, 堀部寛治, 溝口利英, 山本陽子, 中村貴, 細矢明宏, 加藤茂明, 須田立雄, 宇多川信之, 高橋直之
2. 発表標題 骨芽細胞系列のビタミンD受容体(VDR)は、ビタミンDによる骨量上昇効果とミネラル代謝に関与する
3. 学会等名 第2回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口利英, 楊 孟雨, 荒井敦, 小林泰浩, 宇田川信之, 高橋直之
2. 発表標題 髄間葉系幹細胞は低レベルにRunx2を発現している
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamichi, Y., Udagawa, N., Horibe, K., Mizoguchi, T., Yamamoto, Y., Nakamura, T., Hosoya, A., Kato, S., Suda, T., and Takahashi, N.
2. 発表標題 Vdr in osteoblast-lineage cells primarily mediates a 1,25(OH)2D3 derivative-induced increase in bone mass by suppressing bone resorption
3. 学会等名 20th Vitamin D Workshop, March, 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 20. 宇田川信之, 上原俊介, 小出雅則, 荒井敦, 溝口利英, 中村美どり, 小林泰浩, 高橋直之, 福田千恵, 津田英資
2. 発表標題 破骨細胞に発現するSiglec-15の骨代謝カップリングにおける重要性
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨代謝における骨髄間葉系幹細胞の重要性
3. 学会等名 産業医科大学第1内科大学院講義 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞による骨代謝制御
3. 学会等名 第4回Neo VitaminD Workshop学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞による骨代謝調節機構の解析
3. 学会等名 お茶の水がん学アカデミア第147回集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた間葉系幹細胞分化メカニズムの解析
3. 学会等名 第306回東京歯科大学学会(総会)（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 溝口利英, 楊 孟雨, 荒井敦, 小林泰浩, 宇田川信之, 高橋直之
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞は低レベルにRunx2を発現している
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇田川信之, 上原俊介, 小出雅則, 荒井敦, 溝口利英, 中村美どり, 小林泰浩, 高橋直之, 福田千恵, 津田英資
2. 発表標題 破骨細胞に発現するSiglec-15の骨代謝カップリングにおける重要性
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 趙麗娟, 溝口利英, 荒井敦, 堀部寛治, 宇田川信之, 高橋直之, 李憲起, 各務秀明
2. 発表標題 修復象牙質形成における象牙芽細胞死の重要性
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 趙麗娟, 荒井敦, 宇田川信之, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 李憲起, 各務秀明, 溝口利英
2. 発表標題 修復象牙質形成に対する象牙芽細胞死の重要性
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 楊孟雨, 荒井敦, 宇田川信之, 平賀徹, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 Analysis of PTH-induced osteoblastic differentiation from BM-MSCs
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 趙麗娟, 荒井敦, 堀部寛治, 楊孟雨, 細矢明宏, 小林泰浩, 宇田川信之, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は修復象牙質を誘導する
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 進正史, 溝口利英, 岡本富士雄, 鍛冶屋浩, 荒井敦, 宇田川信之, 岡部幸司
2. 発表標題 間葉系幹細胞由来TRPM7による骨格形成制御
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇田川信之, 小出雅則, 上原俊介, 荒井敦, 溝口利英, 山下照仁, 中村美どり, 小林泰浩, 高橋直之, 熊倉誠一郎, 福田千恵, 津田英資
2. 発表標題 破骨細胞に発現するSiglec-15の中和抗体は骨吸収を抑制しながら骨芽細胞の分化を促進する
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Udagawa N., Koide M., Uehara S., Arai A., Mizoguchi T., Yamashita T., Nakamura M., Kobayashi Y., Takahashi N., Kumakura S., Fukuda C., Tsuda E.
2. 発表標題 Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 15 (Siglec-15) plays important roles in the induction of both bone-resorbing activity of osteoclasts and osteoblast differentiation.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 宇田川信之, 中村美どり, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 歯髄における破歯細胞抑制メカニズムの解析
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 趙麗娟, 荒井敦, 堀部寛治, 細矢明宏, 小林泰浩, 宇田川信之, 高橋直之, 李憲起, 各務秀明, 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は修復象牙質を誘導する
3. 学会等名 第87回松本歯科大学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた硬組織イメージング解析
3. 学会等名 第425回北海道歯学会例会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 遺伝子改変マウスによるイメージング手法を用いた硬組織研究
3. 学会等名 第71回再生医療カンファランス (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 歯と骨の幹細胞の話
3. 学会等名 インプラント研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた形態学的硬組織研究
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihide Mizoguchi
2. 発表標題 Hard tissue imaging analysis using genetically modified mice
3. 学会等名 The7th Seoul Symposium on Bone Health in conjunction with the 31th Spring Scientific Congress of Korean Society for Bone and Mineral Research（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihide Mizoguchi
2. 発表標題 Maintenance of hard tissue homeostasis by mesenchymal stem cells
3. 学会等名 The16th Meeting of Bone Biology Forum（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 間葉系幹細胞が司る硬組織維持機構の解析
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihide Mizoguchi
2. 発表標題 In vivo Dynamics of Mesenchymal Stem Cells Maintaining Hard Tissue Homeostasis
3. 学会等名 Japan Bone Academy 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 宇田川信之, 中村美どり, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 歯髄における破歯細胞抑制メカニズムの解析
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 趙麗娟, 荒井敦, 堀部寛治, 細矢明宏, 増子倫也, 小林泰浩, 宇田川信之, 高橋直之, 李憲起, 各務秀明, 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は修復象牙質を誘導する
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhao L., Arai A., Udagawa N., Horibe K., Hosoya A., Masuko R., Okabe K., Shin M., Kobayashi Y., Takahashi N., Li X., Kagami H., Mizoguchi T.
2. 発表標題 Depletion of odontoblasts induces reparative dentin formation
3. 学会等名 The 7th Seoul Symposium on Bone Health in conjunction with the 31th Spring Scientific Congress of Korean Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shakehin Nazmus, 細矢明宏, 建部廣明, 溝口利英, 吉羽永子, 吉羽邦彦, 中村浩彰, HASAN Md Riasat, 入江一元
2. 発表標題 Gli1 陽性歯根膜細胞は幹細胞特性を有し, 歯槽骨再生に寄与する
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 趙麗娟, 荒井敦, 宇田川信之, 細矢明宏, 岡部幸司, 進正史, 李憲起, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は象牙質形成を誘導する
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 宇田川信之, 中村美どり, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 破歯/破骨細胞形成を負に制御する歯髄環境の解析
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 進正史, 森志穂美, 溝口利英, 岡本富士雄, 鍛冶屋浩, 荒井敦, 宇田川信之, 岡部幸司
2. 発表標題 チャンネルキナーゼTRPM7 の骨格形成における発現と軟骨形成制御
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は象牙芽細胞の分化と石灰化を誘導する
3. 学会等名 第4回Skeletal Science Retreat
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 宇田川信之, 中村美どり, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 破歯/破骨細胞形成を負に制御する歯髄環境の解析
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会ウインタースクール
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	荒井 敦  (Arai Atsushi)  (00532772)	松本歯科大学・歯学部・講師    (33602)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	細矢 明宏 (Hosoya Akihiro) (70350824)	北海道医療大学・歯学部・准教授  (30110)	
研究分担者	小林 泰浩 (Kobayashi Yasuhiro) (20264252)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・教授  (33602)	
研究分担者	宇田川 信之 (Udagawa Nobuyuki) (70245801)	松本歯科大学・歯学部・教授  (33602)	
研究協力者	伊藤 進 (Ito Susumu)		
研究協力者	西田 大輔 (Nishida Daisuke)		
研究協力者	趙 麗娟 (Zhao Lijuan)		
研究協力者	楊 孟雨 (Yang Mengyu)		