

令和 2 年 4 月 13 日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11862

研究課題名(和文) 口腔増殖性病変の病理発生における細胞の増殖、移動そして分化機構の解明

研究課題名(英文) Differentiation mechanism of cell proliferation, migration, and differentiation in the oral proliferative lesions

研究代表者

川上 敏行 (KAWAKAMI, Toshiyuki)

松本歯科大学・総合歯科医学研究所・特任教授

研究者番号：80104892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)： 歯周組織改造時の細胞供給源として、骨髄から移動するものが多い事を明らかにした。慢性炎症性病変(歯周組織)さらに、肉芽腫性病変、口腔の腫瘍性病変などについて、その細胞の供給源、その移動の様相、そして細胞分化に関する分子調節機構の解明した。その結果、実験的な歯周組織の変化や異物肉芽腫における検討では、いずれにおいてもGFPに対して陽性を示したことから骨髄から供給されていることが明確となった。さらに、口腔の腫瘍性病変(臨床材料による検討)として、代表的な歯源性腫瘍のエナメル上皮腫においても、HSP、pHSPがこれらの細胞の分化、とくに扁平上皮化生に関して強く関与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔領域では、骨髄幹細胞を用いる再生医療研究は骨組織の再建等極めて限られた領域での報告があるのみであり、今後の発展が見込まれる分野である。口腔外科領域における各種細胞増殖性病変、すなわち歯源性腫瘍、唾液腺腫瘍、およびその間質細胞などの細胞供給に関わる研究領域のほか、歯周組織の改造現象、さらには歯槽膿瘍、歯根肉芽腫、膿瘍などの歯根端部の慢性炎症性病変などにおける細胞増殖性病変の場においても、その治癒を促進させるための過程には骨髄幹細胞の関与があると推察されるので、骨髄幹細胞の機能解明を行う生物学的意義は大きい。効果的な新規の増殖性病変に対する増殖抑制など治療法の開発に繋がるであろう。

研究成果の概要(英文)： Our experimental data the remodeling of the PDL with cell acceleration at the furcation area in this experimental model recovered using the cells in situ and the bone-marrow-derived cells (BMCs). BMC migration into the PDL tissues using Green Fluorescent Protein (GFP) bone marrow transplanted model mouse was examined. BMCs have abilities of cell migration and differentiation into tissues/organs in the body. The immunohistochemistry revealed that GFP positive cells were detected in these regions. Further, experimentally induced periodontal polyp cells are mainly from migration of undifferentiated mesenchymal cells of the bone marrow, and differentiate into the tissue-specified cells. Furthermore, regarding odontogenic tumor tissues, especially ameloblastoma cells, Wnt- Notch-signaling involvements, and/or HSP (pHSP) suggest to relation the cell differentiation of the tissue specific differentiations, especially of squamous cell metaplasia of the tumor cell nests.

研究分野：口腔病理学

キーワード：歯周組織 骨髄幹細胞 組織幹細胞 慢性炎症 肉芽腫性炎 腫瘍 細胞分化 HSP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究課題名：「口腔増殖性病変の病理発生における細胞の増殖，移動そして分化機構の解明」

申請者らは現在までに，骨髄幹細胞移植の手法を用いて，これの多分化能に関する先駆的な研究を行い，最近では，GCSF を投与し骨髄幹細胞の組織生着率が増加する，骨髄幹細胞は上皮組織に分化するが，健全内耳組織に分化する事はないとの成果を得ている。骨髄幹細胞の歯の構成細胞への分化能に関する研究では，GFP マウス骨髄細胞移植実験系において，骨髄幹細胞が骨芽細胞，破骨細胞，歯根膜線維芽細胞，および歯髓細胞に分化することを確認している。骨髄幹細胞は歯の組織および関連歯周組織を形成するすべての細胞への分化能を有しており，これらの実験的な事実は，骨髄幹細胞移植の実験系を使えば，歯原性腫瘍の組織発生に関する細胞分化調節機構の解明をする事が可能である事を示している。

以上の研究成果から，歯と歯周組織ならびに関連口腔領域における各種の細胞の移動とその分化の機構を検討することにした。またこれら関連する組織から発生するエナメル上皮腫をはじめとする各種の歯原性腫瘍の腫瘍発生実験と骨髄幹細胞移植とを組み合わす事によって，骨髄幹細胞が歯原性腫瘍の実質細胞に分化誘導され，またその腫瘍間質構成細胞にも同幹細胞が強く関わっているとの発想に至った。

2. 研究の目的

「口腔増殖性病変の病理発生における細胞の増殖，移動そして分化機構の解明」に関し申請者らは GFP 骨髄移植マウスを用いた実験系を使い，顎口腔病変における細胞動態と分化に関する研究を行って来た。その中で，歯周組織の改造時の細胞供給源として，骨髄から移動するものが多い事を明らかにした。そこでさらに，口腔の増殖性病変の範囲を拡大し 慢性炎症性病変(歯周組織)，肉芽腫性病変，口腔の腫瘍性病変，などについて，その細胞の供給源，その移動の様相，そして細胞分化に関する分子調節機構の解明をすることによって，その病変の抑制機構を明らかにし，新規治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

本申請研究課題では，GFP マウス・ラット由来の骨髄細胞を移植した同系野生型マウス・ラットを用いて，期間内に以下の点を明らかにする予定である。

[1] GFP 骨髄細胞移植マウス・ラットと腫瘍発生の実験系を組み合わせ，口腔の腫瘍増殖病変の細胞の分化・増殖機構の解明を行う。また，実験的に成立させた慢性炎症巣(研究業績#8)における細胞の動態と分化に関する検討，さらに同動物の病理組織学的検討を行い，歯周組織の改造時における細胞の動態ならびに骨髄幹細胞の動態・機能を解析する。

[2] 骨髄幹細胞由来の歯周組織の構成細胞，口腔腫瘍の初代培養，および生化学的解析を行い，骨髄幹細胞の同構成細胞と同腫瘍組織構成細胞への分化機構を明らかにする。なお，共生培養実験を行い，生理的な細胞との分化干渉作用について解析する。

[3] 口腔の代表的な歯原性腫瘍と唾液腺腫瘍等において細胞分化の観点からその分化機構の解明に関して検討する。

4. 研究成果

1) 慢性炎症性病変(動物実験による検討)

[1] 実験的な咬合性外傷による歯周組織の変化

マウスによる実験的外傷性咬合に伴う過重負担に対する歯根膜組織の咬合性外傷部位ではその応答として，負荷後 4 日で歯根膜線維芽細胞数の増加を示した。歯根膜線維芽細胞は，歯根膜組織の主要な構成細胞であり，咬合性外傷が生じた歯根膜組織のリモデリング時に重要な役割を有している。線維芽細胞は，結合組織の機能を保つ重要な細胞である。組織損傷が加わると損傷部に遊走し，コラーゲン，エラスチン，ヒアルロン酸などの細胞外マトリックスの産生する結合組織の固有細胞であり，細胞外マトリックスを更新する，細胞及び細胞外マトリックスと相互作用を行う，創の収縮を起こす等の創傷治癒過程の中で重要な働きを果たしている。

Heat Shock Protein 47(HSP47) は小胞体に局在し，コラーゲンに特異性をもち，プロコラーゲンの正常なプロセシングの分泌を助ける。また，ストレス負荷により異常な構造を持つコラーゲンが蓄積するような場合には，その分泌を止めることによって品質管理機能を有するものと考えられている。HSP47 は，機能的にコラーゲンと密接な関係を持つばかりでなく，その発現自体

がコラーゲンの発現と厳密に相関する基質特異的分子シャペロンである。本研究では、歯根膜恒常性の維持に重要な役割を担うと考えられる HSP47 の発現動態を、外傷性咬合により惹起される歯根膜咬合性外傷部位において検討した。病理組織学的検討では、マウスの下顎臼歯部歯周組織を顎骨とともに切り出した後、すみやかに 4% パラホルムアルデヒド 0.05M リン酸緩衝固定液にて 10 日間の浸漬固定を行った。その後 10% EDTA 脱灰液にて 3 週間脱灰を行い、パラフィンにて包埋して当該歯根部について厚さ 4 μ m の垂直連続切片を作製した後、キシレンにて脱パラフィンを行った。そしてマトキシリンおよびエオシンにて 2 重染色を行い、光学顕微鏡下で病理組織学的に検討した。病理組織学的検討の結果としては、歯根膜線維芽細胞は核細胞質とともに紡錘形で比較的密に存在した。そして、その間に毛細血管が介在しており中に赤血球が散在していた。歯根膜線維の配列は不規則的で破骨細胞は歯槽骨表面あるいは、その付近に散見していた。根分岐部の歯根膜線維は、歯質から歯槽骨に向かって整然と配列を示すように思われた。しかし、対照群の歯根膜線維芽細胞は不規則であった。この様子は平衡状態の根の分岐部に常に強い力が加わっていたことが推測できる。実験群の 1 日例では、血管が拡張しており、その中に赤血球が充満していた。4 日例の歯根膜は 1 日例より更に強い充血傾向を示し、ヘマトキシリンに濃染する円形の細胞核を有する細胞の密度が上昇していた。破骨細胞は歯槽骨表面にあり、歯根膜中に硝子化していた部分があった。これまでの様子から 1 日例から歯根膜に血管拡張および充満した赤血球が認められ、初日から組織が反応したことが分かった。さらに 4 日例まで充血傾向が増強したことから、血液供給により積極的に組織が咬合負担過重に対応しようとした様子がうかがえた。7 日では 4 日と比較し歯根膜線維芽細胞の密度が低下していた。さらに、歯根膜中央部における破骨細胞の出現と、セメント質および歯槽骨表面には蚕食性吸収窩の形成があった。7 日例では毛細血管の様子に変化はなかった。一方で破骨細胞およびハウシッポ窩の増加より、硬組織吸収が活発に進行した様子がわかった。このことは、我々の先行研究による実験で咬合負担過重を惹起させて 7 日目にして歯根膜中に骨髓由来細胞が多数出現した報告を考えると破骨細胞も骨髓由来細胞であるため、我々の以前の研究で出現した骨髓由来細胞は、本実験の破骨細胞である可能性が考えられる。14 日の破骨細胞を伴う硬組織吸収窩は、7 日のものより拡大していた。さらに、セメント質吸収窩が拡大していた。そして、14 日例におけるハウシッポ窩が 7 日例のものより拡大したものが多かったことより、咬合負担過重により誘導された破骨細胞の活動が続いたことを示唆した。

2) 肉芽腫性病変における細胞の供給と分化 (動物実験による検討)

[1] 吸収性縫合系に対する異物肉芽腫 (動物実験による検討)

我々はラットの皮下組織内に埋入した吸収性縫合系に対する 6 か月後までのラット皮下組織での反応を病理組織学的に追究し、その結果を得た。すなわち、皮下組織内に埋入した縫合系(V)に対して多くの異物巨細胞を含むマクロファージ(M)が出現することを確認し、これらの細胞は主として骨髓組織から供給されていることを報告した。吸収性縫合系は吸収速度の違いによって様々なものが供給されている。今回、その中から同じ分子構造でありながら吸収速度の異なる 2 種の埋入部に周辺に生じた組織の相違について比較検討した。これら縫合系の分解や吸収によって消失する過程において当然異物反応が出る事は想像できるのである。しかし我々は、以上の様に病理組織学的検討を行い、吸収性縫合系に対して異物肉芽組織が増殖することを確認し公表してきた。他のポリグラクチン(Vr)を用いた実験において実験期間は短い、ほぼ同様の結果が報告されている。また V に対して増殖した異物肉芽組織の主たる構成細胞は、GFP 陽性所見を呈したので骨髓から供給されていることが明確に示した。そこで今回、同じポリグラクチンの吸収性縫合系であるのにもかかわらずその吸収速度の異なる 2 種のもの(V, Vr)を用いて我々の先行研究と同じ実験系によって比較検討した。M については先の実験において IHC で CD68 陽性を示したことにより確認されている。また V の 6 か月例で確認できた M の集塊状構造物は細胞の集団であり Azan 染色により青く染色されなかった。さらに我々の最新の研究成果によってこれと同様な組織塊が GFP 陽性を示したことからこの細胞塊は残存した M であることが明確になった。今回の研究でも同様な構造が確認されたが、今までの研究成果からこれらは M の塊であることが明確であるので、今回は CD68 染色と Azan 染色は行っていない。しかし、骨髓から供給された M と FBGC であることは明白である。

今回の実験において、埋入した吸収性の縫合系に対して、そのいずれにおいても肉芽組織の増殖があった。しかし、この反応は V において強く現れ、Vr では極めて弱かった。これは V が生体内で徐々に分解される時に時間が掛かり、少なくとも一部で貪食によって処理される為であることが推察された。一方、Vr は貪食ではなく、その初期から加水分解によって低分子化され生体内で溶解し、吸収によって処理されるからであろう。

V と Vr は同じ構成成分であるにも関わらず吸収速度が異なる。これは両者で滅菌過程が異なっているためだと考えられる。V はガス滅菌であるのに対して Vr は放射線滅菌が施されている。放射線を照射されることにより縫合系が分解されやすくなり、その結果吸収速度が速くなっていると推測される。

病理組織学的に比較したとき、2 週においては V と Vr で縫合系があった部位に対して空隙が存在していたことに関しては共通であったが、その様子は異なっていた。M が V においては細胞

質内が淡く紫色に染まり細胞外形が類円形を呈しているのに対し、V_r では細胞質内が紫色に染まり細胞外形が不定形であった。これは縫合糸の吸収速度の違いにより、M による貪食の程度に違いがあるためと考えられる。FBGC は V と比較して V_r ではその数は少なく、大きさは小さかった。1 か月以降では経時的に両者の組織像を比較すると、その様子は大きく異なっていた。以上の様に、今回の実験において V と V_r のいずれにおいても M 主体の組織増殖があった。しかし様子は異なっており、V の方が強く現われ、V_r では弱かった。これは V と V_r の滅菌方法による違いにより分解・吸収速度が異なり、V_r は滅菌過程において放射線を照射されるため分解・吸収されやすいためである。そのためマクロファージは V と比べて少なく、異物巨細胞の数は少なく、細胞の大きさが小さい。そしていずれにおいても発現した肉芽組織は GFP に対して陽性を示したことから骨髄から供給されていることが明確となった。

3) 口腔の腫瘍性病変 (臨床材料による検討)

[1] 歯原性腫瘍

エナメル上皮腫はバリエーションに富み、同一症例内においても種々の組織像を呈する。そこで、様々の細胞の営みに必須である HSP27, pHSP27 と、細胞の指標としての CK8, CK13 を免疫組織化学的に検討した。研究材料は、愛知学院大学歯学部口腔病理学講座にて取り扱われエナメル上皮腫と診断された 40 症例である。

その結果、HSP27 は、濾胞型では胞巣中央部が強い陽性反応を示し、とくに扁平上皮化生を起こしている部位や、実質嚢胞辺縁の細胞に強く表れていた。一方、叢状型では、ほぼ全ての細胞が陽性を示し、HSP27 と pHSP27 はほぼ同部位が染色されていたが、pHSP27 の方がより強かった。pHSP27 と CK8 は、濾胞型では胞巣中央部の扁平上皮化生した細胞が pHSP27 に強く陽性反応を示したが、CK8 にはほとんど反応を示さなかった。しかし、叢状型では立方形の腫瘍実質細胞が pHSP27 と CK8 どちらも同様の陽性反応を示し、これは蛍光免疫二重染色のマージにより一致した。一方、pHSP27 と CK13 では、濾胞型ではどちらも胞巣中央部の細胞が強く陽性反応を示し、完全にマージしたが、叢状型では pHSP27 は立方形細胞が陽性反応を示したのに対し、CK13 ではほとんど陰性であった。

以上の結果、HSP27, pHSP27 がこれらの細胞の分化、とくに扁平上皮化生に関して強く関与していると考えられた。

以上の研究成果は下記の英文書に記録をとどめた。

Muraoka R, Nakano K, Tsujigiwa H, Nagatsuka H, Matsuda H, Tomida M, Okafuji N, Yamada K and Kawakami T. Involvement of heat shock proteins during periodontal ligament remodeling. Chapter 3: 51-70, In Periodontology, ed by Jane Manakil (ISBN 978-953-51-6717-4), InTechOpen Ltd., London, UK, 2019.01.23 発行 .
[<https://www.intechopen.com/books/periodontology-and-dental-implantology/involvement-of-heat-shock-proteins-during-periodontal-ligament-remodeling>]

Kawakami T, Kaneko K, Takaya T, Aoki S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Shoumura M, Osuga N, Nakano K, Tsujigiwa H and Nagatsuka H. Bone marrow mesenchymal cell contribution in maintenance of periodontal ligament homeostasis. Chapter 6: 93-110, In Histology, ed by Thomas Heinbockel and Vonnie DC Shields (ISBN 978-953-51-6798-3), InTechOpen Ltd., London, UK, 2019.01.10 発行 .
[<https://www.intechopen.com/books/histology/bone-marrow-mesenchymal-cell-contribution-in-maintenance-of-periodontal-ligament-homeostasis>]

Kawakami T, Tsujigiwa H, Takaya T, Kaneko K, Mimura H, Matsuda S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Fujii T, Nakano K and Nagatsuka H. Injury and recovery of the periodontal ligament: From a view point of developmental biology. Medicine Research Summaries, Vol. 20, Chapter 56, pp111-4, In Liang Z and Zhang B ed., Nova Biomedical Publisher, NY, USA; 2018 発行

Kawakami T, Tsujigiwa H, Takaya T, Kaneko K, Mimura H, Matsuda S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Fujii T, Nakano K and Nagatsuka H. Advances in Medicine and Biology, Vol.111, Chapter 9: Injury and recovery of the periodontal ligament: From a view point of developmental biology, pp173-220. In Berhardt LV ed. Nova Biomedical Publisher, NY, USA; 2017 発行 ISBN: 978-1-53610-513-1

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Matsuda S, Moriyama K, Shoumura M, Akio Kida, Tsujigiwa H, Takabatake K, Kawai H, Nakano K, Okafuji N, Osuga N and Kawakami T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Possibility of Notch signaling role in the cell differentiation of experimentally induced periodontal polyp.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dent Oral Sci	6. 最初と最後の頁 107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: http://dx.doi.org/10.19070/2377-8075-S109001	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 Takabatake K, Tsujigiwa H, Song Y, Matsuda H, Kawai H, Fujii M, Hamada M, Nakano K, Kawakami T and Nagatsuka H.	4. 巻 15
2. 論文標題 The role of bone marrow-derived cells during ectopic bone formation of mouse femoral muscle in GFP mouse bone marrow transplantation model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Med Sci	6. 最初と最後の頁 748-757
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi:10.7150/ijms.24605	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 Nakayasu Y, Aoki S, Shoumura M, Osuga N, Okafuji N, Nakano K, Nagatsuka H, Tsujigiwa H and Kawakami T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Cell supplying to the experimentally induced absorbable suture thread foreign body granuloma from the bone marrow tissues.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Dent Oral Sci	6. 最初と最後の頁 641-644
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: http://dx.doi.org/10.19070/2377-8075-18000126	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 Yoshida W, Sugita Y, Isomura M, Kawai R, Kubo K, Maeda H, Ueda Y, Nakano K, Nagatsuka H and Kawakami T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Signaling dynamics in cell differentiation of pleomorphic adenomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dent Oral Health	6. 最初と最後の頁 0114: 1-8
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakayasu Y, Aoki S, Shoumura M, Osuga N, Okafuji N, Nakano K, Nagatsuka H, Tsujigiwa H and Kawakami T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Pathological analysis on tissue reactions to absorbable monofilament suture -using GFP bone marrow transplanted rat model -.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dent Oral Health	6. 最初と最後の頁 122: 1-4
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muraoka R, Nakano K, Yamada K and Kawakami T	4. 巻 4
2. 論文標題 HSP47 as a possible molecular chaperone for the collagen synthesis in the mouse periodontal ligament cells due to orthodontic force	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Dent Oral Sci	6. 最初と最後の頁 387-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) dx.doi.org/10.19070/2377-8075-1700078	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 Nakayasu Y, Matsuda S, Moriyama K, Okafuji N, Mizohata A, Shoumura M, Kawakami T and Osuga N	4. 巻 26
2. 論文標題 Reactions to bioabsorbable suture thread embedded in rat subcutaneous tissue	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Hard Tissue Biol	6. 最初と最後の頁 281-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.2485/jhtb.26.281	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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 中野敬介, 川上敏行, 辻極秀次, 長塚 仁
2. 発表標題 実験的に誘発させたコレステリン肉芽腫における細胞分化の病理学的解析
3. 学会等名 日本病理学会総会 (第107回)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawakami T, Shoumura M, Matsuda S, Moriyama K, Nakano K, Tsujigiwa H, Nagatsuka H and Osuga N.
2. 発表標題 Cell supplying into the experimentally induced foreign body granuloma from the bone marrow mesenchymal cells.
3. 学会等名 Asia Pacific Congress on Dental and Oral Health (32nd) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoumura M, Matsuda S, Moriyama K, Kida A, Osuga N, Okafuji N, Nakano K, Tsujigiwa H and Kawakami T
2. 発表標題 Possible role of Notch signaling in the cells from migration of the bone marrow mesenchymal cells experimentally induced periodontal inflammatory lesions using GFP BMT-model mice.
3. 学会等名 Asia Pacific Congress on Dental and Oral Health (32nd) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中安喜一, 青木紗衣佳, 正村正仁, 大須賀直人, 岡藤範正, 辻極秀次, 中野敬介, 長塚 仁, 川上敏行.
2. 発表標題 吸収性縫合糸 Vicryl® とVicryl Rapide®に対する異物反応の相違 - GFP骨髄移植ラットを用いての検討 - .
3. 学会等名 硬組織再生生物学会総会 (28回)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野敬介, 中安喜一, 正村正仁, 大須賀直人, 辻極秀次, 長塚 仁, 川上敏行.
2. 発表標題 吸収性縫合糸 Vicryl®に対するGFP骨髄移植ラットにおける皮下組織の反応.
3. 学会等名 歯科基礎医学会総会 (60回)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田優貴子, 中野敬介, 吉田和加, 杉田好彦, 久保勝俊, 前田初彦, 長谷川博雅, 川上敏行.
2. 発表標題 エナメル上皮における Heat Shock Protein27 の発現と細胞分化.
3. 学会等名 日本口腔外科学会総会 (63回)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野敬介, 高畠清文, 杉田好彦, 久保勝俊, 前田初彦, 川上敏行, 長塚 仁
2. 発表標題 エナメル上皮線維腫における Wntと β -cateninの発現
3. 学会等名 日本病理学会総会 (第106回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田紗衣佳, 辻極秀次, 中野敬介, 岡藤範正, 正村正仁, 大須賀直人, 川上敏行
2. 発表標題 マウス臼歯の髓床底穿孔による歯根膜ポリープ形成における細胞の移動と分化
3. 学会等名 日本外傷歯学会総会・学術大会 (第17回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawakami T, Nakano K, Ueda Y, Takabatake K, Yoshida W, Sugita Y, Kubo K, Maeda H and Nagatsuka H
2. 発表標題 Cell differentiation due to Wnt signaling in ameloblastic fibromas
3. 学会等名 Asia Pacific Congress & Expo on Dental and Oral Health (28th) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田紗衣佳, 辻極秀次, 中野敬介, 岡藤範正, 長塚 仁, 正村正仁, 大須賀直人, 川上敏行
2. 発表標題 歯根膜における骨髄由来未分化間葉細胞の局所特有の線維芽細胞への分化
3. 学会等名 硬組織再生生物学会総会(27回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中安喜一, 松田紗衣佳, 森山敬太, 岡藤範正, 正村正仁, 大須賀直人, 川上敏行
2. 発表標題 吸収性縫合糸Vicrylに対するラット皮下組織の反応
3. 学会等名 硬組織再生生物学会総会(27回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田紗衣佳, 正村正仁, 大須賀直人, 中野敬介, 辻極秀次, 長塚 仁, 川上敏行
2. 発表標題 マウス臼歯の髄床底穿孔による歯根膜ポリープ形成における細胞の移動と分化
3. 学会等名 日本口腔科学会中部地方部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中安喜一, 松田紗衣佳, 森山敬太, 正村正仁, 辻極秀次, 中野敬介, 長塚 仁, 大須賀直人, 川上敏行
2. 発表標題 吸収性縫合糸 Vicryl® をラット皮下組織内に埋入した時に出現する異物肉芽腫
3. 学会等名 日本口腔科学会中部地方部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中安喜一, 松田紗衣佳, 森山敬太, 正村正仁, 辻極秀次, 中野敬介, 長塚 仁, 大須賀直, 川上敏行
2. 発表標題 ラットの皮下組織内に埋入した吸収性縫合糸Vicrylに対し出現するマクロファージ
3. 学会等名 歯科基礎医学会総会 (59回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田紗衣佳, 正村正仁, 大須賀直人, 辻極秀次, 中野敬介, 川上敏行
2. 発表標題 骨髄由来細胞の歯根膜ポリープにおける局所特有の線維芽細胞への移動と分化
3. 学会等名 歯科基礎医学会総会 (59回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子圭子, 辻極秀次, 松田紗衣佳, 中野敬介, 村岡理奈, 長塚 仁, 川上敏行
2. 発表標題 マウス歯周組織改造における骨髄間葉系細胞の移動と分化
3. 学会等名 歯科基礎医学会総会 (59回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村岡理奈, 中野敬介, 山田一尋, 川上敏行
2. 発表標題 メカニカルストレスが惹起するHSP70 によるマウス歯根膜の修復
3. 学会等名 歯科基礎医学会総会 (59回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田優貴子, 中野敬介, 高畠清文, 吉田和加, 杉田好彦, 久保勝俊, 前田初彦, 長塚 仁, 川上敏行
2. 発表標題 エナメル上皮線維腫における Wntシグナルと細胞分化
3. 学会等名 日本口腔外科学会総会 (62回)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Kawakami T, Kaneko K, Takaya T, Aoki S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Shoumura M, Osuga N, Nakano K, Tsujigiwa H and Nagatsuka H.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 InTechOpen, London, UK	5. 総ページ数 18
3. 書名 Histology, Chanper 6	

1. 著者名 Muraoka R, Nakano K, Tsujigiwa H, Nagatsuka H, Matsuda H, Tomida M, Okafuji N, Yamada K and Kawakami T.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 InTechOpen, London, UK	5. 総ページ数 20
3. 書名 Periodontology and Dental Implantology, Chapter 3	

1. 著者名 Kawakami T, Tsujigiwa H, Takaya T, Kaneko K, Mimura H, Matsuda S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Fujii T, Nakano K and Nagatsuka H	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Nova Biomedical Publisher, NY, USA	5. 総ページ数 173-220
3. 書名 Advances in Medicine and Biology, Vol 111. Berhardt LV ed.,	

1. 著者名 Kawakami T, Tsujigiwa H, Takaya T, Kaneko K, Mimura H, Matsuda S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Fujii T, Nakano K and Nagatsuka H	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Nova Biomedical Publisher, NY, USA	5. 総ページ数 111-114
3. 書名 Medicine Research Summaries, Vol 20	

〔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	富田 美穂子 (TOMIDA Mihoko) (00366329)	松本歯科大学・歯学部附属病院・教授 (33602)	
研究分担者	前田 初彦 (MAEDA Hatsuhiko) (30175591)	愛知学院大学・歯学部・教授 (33902)	
研究分担者	長塚 仁 (NAGATSUKA Hitoshi) (70237535)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	