

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H03851

研究課題名（和文）可変培養環境下で合目的に調製した細胞外小胞によるカスケード的骨再生法の開発

研究課題名（英文）Cascaded bone regeneration method with extracellular vesicles prepared for different purposes under variable culture environment

研究代表者

日比 英晴（Hibi, Hideharu）

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90345885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000 円

研究成果の概要（和文）：劣悪な環境を模倣した条件で幹細胞培養上清中細胞外小胞を調製し、その機能解析と疾患モデルへの適用をした。培養条件は酸素分圧、栄養、pH、機械的ストレスなどについて設定した。細胞外小胞あるいはその含有因子による効果として、骨延長モデルで内因性の幹細胞/前駆細胞が誘導され骨形成が促進されること、骨粗鬆症や大腿骨頭壊死、骨関節炎モデルなどで細胞の老化が抑制され、量的にも質的にも改善することなどが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

劣悪な培養環境に細胞をさらして応答させて得た細胞外小胞により、欠損や変性が生じている組織再生の場にまず抗炎症性環境を導き、つぎに血管内皮前駆細胞を動員して血管網を構築し、さらに骨形成性細胞を動員し、段階的、効率的に骨再生させる方法の学術的な基盤が構築できた。この研究分野が発展し、組織再生についての知見が補完され体系化できれば、本法は骨以外の組織にも展開できる途が開けると考える。

研究成果の概要（英文）：We prepared extracellular vesicles from the media culturing stem cells under conditions that mimic a harsh environment and analyzed their functions and applications in disease models. The culture conditions were set based on oxygen tension, nutrients, pH, mechanical stress, and other factors. The effects of extracellular vesicles or their contained factors included the induction of endogenous stem cells/progenitor cells and the promotion of bone formation in a distraction osteogenesis model. Additionally, in models of osteoporosis, femoral head necrosis, and osteoarthritis, it was shown that cellular senescence was suppressed, leading to both quantitative and qualitative improvements.

研究分野：口腔外科学

キーワード：再生医療 組織再生

1. 研究開始当初の背景

われわれは独自に開発した創内型延長装置を用いた骨延長法 (D0) により 10 センチ以上にもおよぶ下顎区域欠損を再建し、生体が極めて大きな骨再生能をもつこと、それを実際に引き出せることを示した。このように D0 は放射線照射などの悪条件でも適用できる極めて優れた生体内組織再生モデルであり、これを延長部に内在性幹細胞・前駆細胞を動員するシステムであると考え、それに関わるサイトカインによる組織再生の機序の一部を明らかにした。しかしながら、この方法は延長装置の一定期間の装着と、その撤去手術が必要であり、それが課題となっていた。そのため期間の短縮化あるいは装置自体の不要化のため、培養骨髄間質細胞多血小板血漿複合体による骨再生法の応用に取り組んできたが、再生可能な大きさは 1 センチほどにとどまった。この理由は移植された複合体の中心が極度の低酸素、低栄養、高代謝産物状態になるからであり、移植細胞の生存率は 1 割にも満たない。それでも組織再生が得られるのは移植細胞が組織を形成するよりも、実はサイトカインなどを分泌し、それにより動員された内在性の幹・前駆細胞が組織を形成する機序が主体だからであることがわかってきた。そこでサイトカインや細胞外基質の集合体として幹細胞培養上清 (CM) に着目し検討したところ、これがもつ有力な骨形成促進効果があること、それは血管網構築促進によることなどを示した。また細胞を低酸素環境下で培養すればそれに応答した因子を放出するという仮説を検証し、その培養上清では管腔形成能が向上し、血管網構築および骨形成も促進することがわかった。さらに組織の損傷が修復されるか拡大するかは局所のマクロファージの様相が大きく関わっており、その 2 種類である炎症性・組織破壊型 M1 と抗炎症性・組織再生型 M2 のバランスによること、M2 の誘導により組織再生に有利な環境ができること、その誘導に関わる因子も示した。

われわれが準備してきた以上の知見を骨再生に向けて体系化し、あらためて CM あるいはその主要構成要素である細胞外小胞 (EVs) の適用法を工夫することによって、生体のもつ組織再生能を D0 でできる程度まで引き出すことができれば、大規模な顎骨再建は十分に現実的になり得ると考えた。

2. 研究の目的

培養細胞は劣悪な環境にさらされると生きのびるために応答するようである。そこで培養環境を任意に設定することで合目的性のあるサイトカインや細胞外基質類を含む CM を得られないか？ また CM の単回の静脈内全身投与でも効くのはなぜか？ その有効成分は CM 中のエクソソームなどの EVs に内包され代謝されにくいからか？ CM について、培養環境により、また細胞種により上清中の因子はどうか？ CM および EVs にはなにが含まれどこにどのように効くのか？ EVs の生体内での作用について、M2 誘導によりどのように抗炎症性となって組織再生に向かうのか？ どのように血管構築をするか？ その効率化は？ これらの問いに答えを出し、それを活かして大規模な複合組織再生を可能にすることが目的であった。

3. 研究の方法

CM および EVs の調製とその機能解析の手法はわれわれの既報に準じた。細胞種は骨髄間葉系幹細胞 (MSCs)、歯髄幹細胞 (DPSCs) などとした。培養時の酸素分圧、栄養、pH、機械的ストレス、電離などについて、生体にとって劣悪な環境を想定して設定した。培養密度 80% 時に無血清培地でさらに 48 時間培養して得た CM を濾過し、超遠心沈降法および密度勾配遠心法により

EVs を分離した。粒子径別に小胞の内容は、タンパク質についてマスペクトロメトリーにて網羅的に解析して同定し、その機能面から種類を絞って ELISA で定量し、またその遺伝子発現について RNA を抽出し PCR にて解析した。機能解析は既報で示したデータを活かし、それを補完できるように項目を設定した。細胞種、分化度と培養条件を変数とし、求めるものを M1 と M2、血管を中心に組織再生に関連するタンパク質および遺伝子発現、細胞増殖能、細胞遊走能、動員される細胞の種類と動態、再生組織の範囲と密度として小動物で解析を進め、抗炎症、血管および骨組織再生に最適な EVs を得るための条件を明らかにした。in vitro では細胞増殖および遊走アッセイ、PCR、ウェスタンブロット、管腔形成アッセイを進めた。in vivo では小動物の組織欠損あるいは障害モデルに EVs を適用して、影響される組織を組織学的、X線学的、多重免疫組織化学的に評価した。体内動態は蛍光標識した細胞外小胞をインビボイメージングシステムにより経時的に追跡し、また組織再生の場に動員された細胞とかがわる様相を可視化した。これらは画像解析装置で定量化し、量的、時間的検討を加えた。さらに再生組織における血管網構築について血流画像解析装置で評価するなどした。

4. 研究成果

研究成果は 20 報を超える論文にまとめることができた。その代表的なものを以下に示す。

- (1) 周期的な伸展刺激を受けた間葉系幹細胞および歯根膜線維芽細胞の培養上清は骨の治癒を促進する。(参考文献)

細胞培養中の機械的刺激が骨形成と血管新生因子の産生にどのように影響するかを検討した。ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSCs)、ヒト歯根膜線維芽細胞 (HPLFs) を周期的伸展刺激下で 24 時間培養した。細胞と CM を分離し、それぞれの骨形成と血管新生因子の遺伝子およびタンパク質発現レベル、血管新生と石灰化能を比較し、組織学的および放射線学的にも評価した。その結果、周期的伸展刺激群で、hMSCs、HPLFs とともに、骨形成タンパク質 2、4 (BMP 2、4)、血管内皮増殖因子 A (VEGF A)、血小板由来増殖因子 AA (PDGF AA) の遺伝子、BMP 2、4、VEGF A のタンパク質の発現、CM の血管新生と石灰化能が上昇したこと、マウス頭蓋骨欠損モデルで周期的伸展刺激群

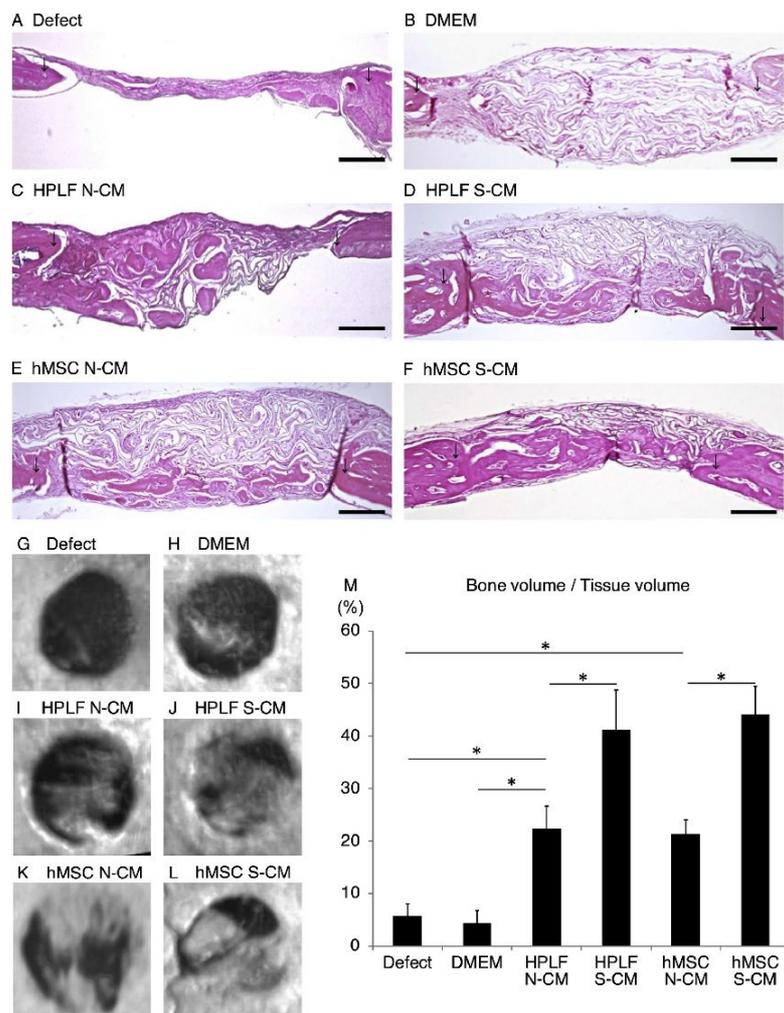


図 1. 周期的伸展刺激の骨形成におよぼす効果

の CM により骨治癒と血管新生が促進されることが示された (図 1)。

(2) 高移動度群ボックス1は内因性幹/前駆細胞の動員を通じて骨延長部の治癒を加速する。(参考文献)

高移動度群グループボックス1(HMGB1)タンパク質に着目し DO での有効性を評価した。培養 hMSCs、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) の細胞遊走、細胞増殖、創傷治癒、管腔形成、骨形成について比較し、マウス脛骨 DO モデルで評価した。HMGB1 により DO 中に PDGFR および Sca-1 共陽性の P S+細胞と血管内皮細胞が動員され、hMSCs の移行と骨形成性分化、および HUVECs の増殖、移行、血管新生が促進されることが示された (図 2)。

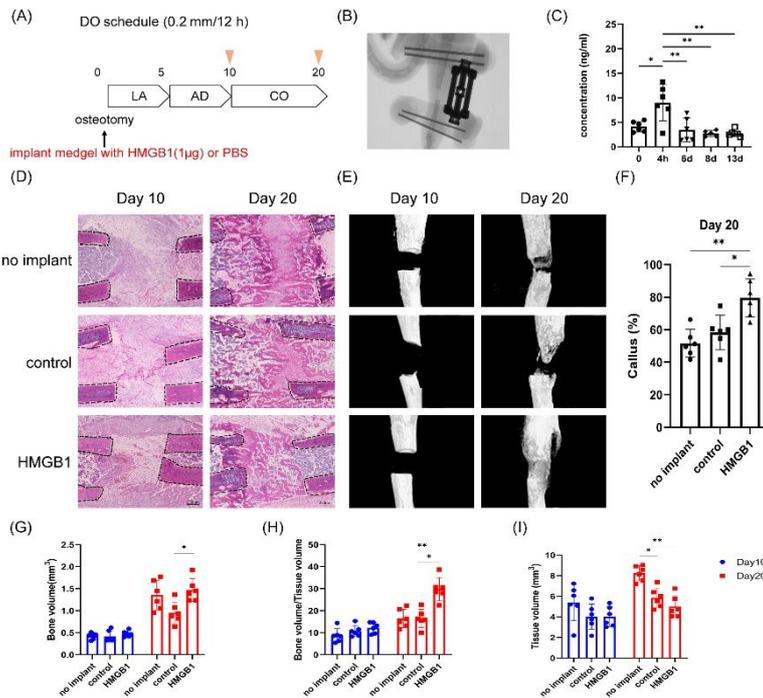


図 2 . HMGB1 の骨形成促進効果

(3) ヒト間葉系幹細胞の培養上清は骨粗鬆症における幹細胞の老化に影響を与える (参考文献)

骨粗鬆症動物モデルにおいて MSCs あるいはその CM の有効性が示されているが、その機序は未解明のままであった。そこで hMSCs から放出される EVs がビスホスホネート関連顎骨壊死モデルにおいて幹細胞の老化を防ぐというわれわれの知見に基づき、短期および長期継代の hMSCs から得られた CM が細胞老化に与える影響を比較し、短期継代の hMSCs-CM が細胞老化を防

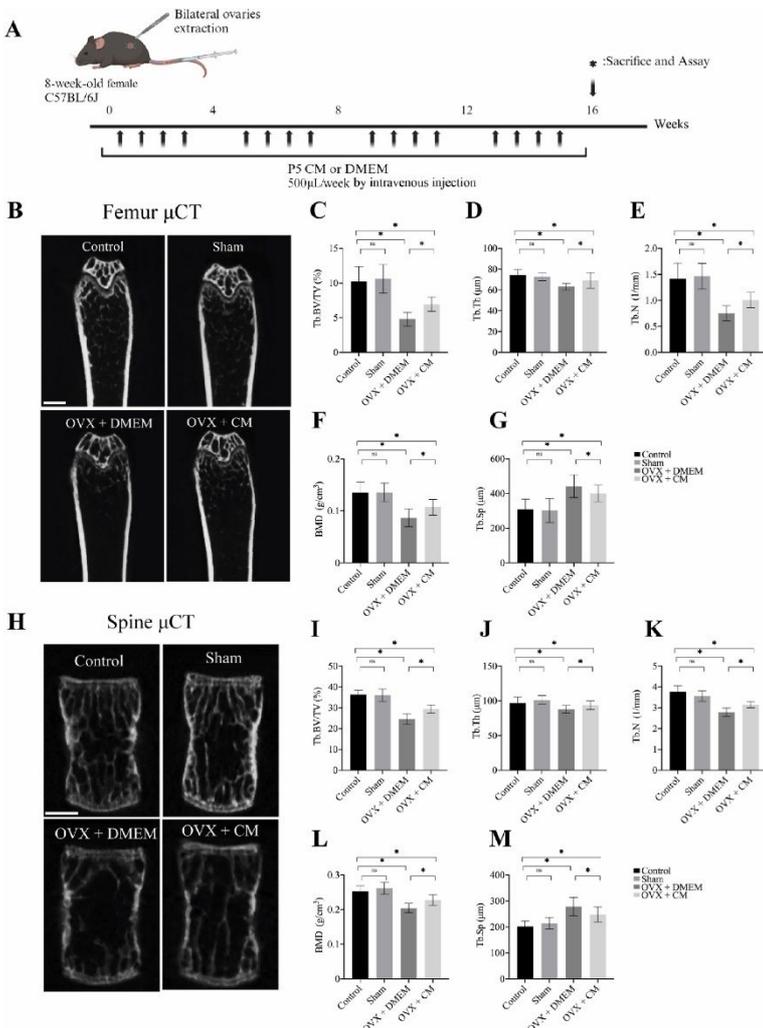


図 3 . hMSCs-CM の骨粗鬆症抑制効果

ぐことによって骨粗鬆症の進行を緩和するかを検証した。その結果、長期継代 hMSCs により短期継代 hMSCs における炎症性転写プログラムが進んで最終的にその機能が損なわれて老化関連の特徴が強まること、反対に短期継代 hMSCs によりこれらの変化がすべて逆転すること、閉経後骨粗鬆症マウスモデルにおいて短期継代 hMSCs-CM の静脈内投与により老化関連分泌表現型に関連するサイトカインの発現が減少し、骨髄 MSCs の卵巣摘出に誘導される老化が減退し、骨の変性が抑制され、それらによって骨粗鬆症が予防されることが示された。短期継代 hMSCs-CM による骨粗鬆症予防機序の主体はその抗老化作用だと考えられた (図 3)。

EVs は細胞から分泌される直径数十から数百ナノメートルの小さな小胞であり、細胞間コミュニケーションに重要な役割を果たしており、治療目的で応用できる可能性が注目されている。

MSCs などに由来する CM には EVs が含まれ、これが様々な疾患に対して治療効果があることを確認し、その作用と機序の一部が明らかにできた。

EVs により組織の再生や修復が促進されるのは、内在性の幹・前駆細胞が動員され、それが対象組織を形成する、そのための血管網構築をするなどの過程が刺激されること、その機序として EVs により細胞老化の抑制や炎症性因子の減少など、生体に生じる疾患に対して有益な効果をもたらす現象が示された。また疾患や組織欠損などの動物モデルを用いて治療効果を評価し、その実用性や有効性の高さから臨床応用を目指せる根拠が得られた。

そのための基盤整備に途が開かれたが、なお不明な点があり、それは今後の課題であって、EVs のなかの有効因子の特定、複数の因子の組み合わせ方、適用させる因子の順番などを明らかにする必要があると考えている。

参考文献

- Ogisu K, Fujio M, Tsuchiya S, Tsuboi M, Qi C, Toyama N, Kamio H, Hibi H: Conditioned media from mesenchymal stromal cells and periodontal ligament fibroblasts under cyclic stretch stimulation promote bone healing in mouse calvarial defects. *Cytotherapy*. 22: 543-551, 2020.
- Chang Q, Fujio M, Tsuboi M, Bian H, Wakasugi M, Hibi H: High-mobility group box 1 accelerates distraction osteogenesis healing via the recruitment of endogenous stem/progenitor cells. *Cytotherapy*. 25: 946-955, 2023.
- Liu K, Sakai K, Watanabe J, Dong J, Maruyama H, Li X, Hibi H: Conditioned medium of human mesenchymal stem cells affects stem cell senescence in osteoporosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 711: 149858, 2024.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 16件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Liu K, Sakai K, Watanabe J, Dong J, Maruyama H, Li X, Hibi H | 4. 巻 711 |
| 2. 論文標題 Conditioned medium of human mesenchymal stem cells affects stem cell senescence in osteoporosis | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 149858 ~ 149858 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2024.149858 | 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 Xia L, Kano F, Hashimoto N, Liu Y, Khurel-Ochir T, Ogasawara N, Ding C, Xu Y, Hibi H, Iwasaki T, Tanaka E, Yamamoto A | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Conditioned medium from stem cells of human exfoliated deciduous teeth alleviates mouse osteoarthritis by inducing sFRP1-expressing M2 macrophages | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine | 6. 最初と最後の頁 399 ~ 413 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stcltm/szae006 | 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 Chen H, Yamaguchi S, Wang Y, Kaminogo K, Sakai K, Hibi H | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Cytoprotective role of human dental pulp stem cell-conditioned medium in chemotherapy-induced alopecia | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-024-03695-3 | 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 Okamoto M, Nakashima H, Sakai K, Takegami Y, Osawa Y, Watanabe J, Ito S, Hibi H, Imagama S | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Cellular senescence is associated with osteonecrosis of the femoral head while mesenchymal stem cell conditioned medium inhibits bone collapse | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 3329 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-53400-w | 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 Ohara G, Okabe K, Toyama N, Ohta Y, Xinman S, Tsuboi M, Kouyama N, Sato K, Hibi H | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Stem cell therapy based on human periodontal ligament stem cells preactivated with TNF- α for human head and neck squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology | 6. 最初と最後の頁 217 ~ 226 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2023.08.006 | 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 Sato K, Yang M, Nakamura K, Tanaka H, Hori M, Nishio M, Suzuki A, Hibi H, Toyokuni S | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Ferroptosis induced by plasma activated Ringer's lactate solution prevents oral cancer progression | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Oral Diseases | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.14827 | 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 Ohara G, Okabe K, Toyama N, Ohta Y, Xinman S, Ichimura N, Sato K, Urata Y, Hibi H | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Hyperthermia maintains death receptor expression and promotes TRAIL induced apoptosis | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Oral Pathology & Medicine | 6. 最初と最後の頁 718 ~ 726 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jop.13457 | 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 Chang Q, Fujio M, Tsuboi M, Bian H, Wakasugi M, Hibi H | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 High-mobility group box 1 accelerates distraction osteogenesis healing via the recruitment of endogenous stem/progenitor cells | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cytotherapy | 6. 最初と最後の頁 946 ~ 955 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2023.05.013 | 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 Sato K, Fujii K, Tanaka H, Hori M, Hibi H, Toyokuni S | 4. 巻 57 |
| 2. 論文標題 Exposure of low-temperature plasma after vaccination in tongue promotes systemic IgM induction against spike protein of SARS-CoV-2 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Free Radical Research | 6. 最初と最後の頁 30 ~ 37 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2023.2190486 | 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 Kano F, Hashimoto N, Liu Y, Xia L, Nishihara T, Oki W, Kawarabayashi K, Mizusawa N, Aota K, Sakai T, Azuma M, Hibi H, Iwasaki T, Iwamoto T, Horimai N, Yamamoto A | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Therapeutic benefits of factors derived from stem cells from human exfoliated deciduous teeth for radiation-induced mouse xerostomia | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 2706 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-29176-w | 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 Song X, Okabe K, Ohta Y, Ohara G, Toyama N, Chang Q, Wang Y, Hibi H | 4. 巻 161 |
| 2. 論文標題 Family with sequence similarity 20 member B regulates osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells on titanium surfaces | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Acta Biomaterialia | 6. 最初と最後の頁 298 ~ 308 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2023.02.035 | 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 Liu Y, Kano F, Hashimoto N, Xia L, Zhou Q, Feng X, Hibi H, Miyazaki A, Iwamoto T, Matsuka Y, Zhang Z, Tanaka E, Yamamoto A | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Conditioned medium from the stem cells of human exfoliated deciduous teeth ameliorates neuropathic pain in a partial sciatic nerve ligation model | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 745020 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.745020 | 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 Dong J, Sakai K, Koma Y, Watanabe J, Liu K, Maruyama H, Sakaguchi K, Hibi H | 4. 巻 575 |
| 2. 論文標題 Dental pulp stem cell-derived small extracellular vesicle in irradiation-induced senescence | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 28 ~ 35 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.08.046 | 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 Muto H, Ito T, Tanaka T, Yokoyama S, Yamamoto K, Imai N, Ishizu Y, Maeda K, Honda T, Ishikawa T, Kato A, Ohshiro T, Kano F, Yamamoto A, Sakai K, Hibi H, Ishigami M, Fujishiro M | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Conditioned medium from stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth ameliorates NASH via the Gut-Liver axis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 18778 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98254-8 | 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 Watanabe J, Sakai K, Urata Y, Toyama N, Nakamichi E, Hibi H | 4. 巻 99 |
| 2. 論文標題 Extracellular vesicles of stem cells to prevent BRONJ | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Dental Research | 6. 最初と最後の頁 552 ~ 560 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520906793 | 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 Ogasawara N, Kano F, Hashimoto N, Mori H, Liu Y, Xia L, Sakamaki T, Hibi H, Iwamoto T, Tanaka E, Yamamoto A | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Osteoarthritis and Cartilage | 6. 最初と最後の頁 831 ~ 841 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joca.2020.03.010 | 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 Nakamichi E, Sakakura H, Mii S, Yamamoto N, Hibi H, Asai M, Takahashi M | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Detection of serum/salivary exosomal Alix in patients with oral squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Oral Diseases | 6. 最初と最後の頁 439 ~ 447 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13565 | 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 Urata Y, Saiki W, Tsukamoto Y, Sago H, Hibi H, Okajima T, Takeuchi H | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Xylosyl extension of O-glucose glycans on the extracellular domain of NOTCH1 and NOTCH2 regulates Notch cell surface trafficking | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 6. 最初と最後の頁 1220 ~ 1220 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9051220 | 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 Toyama N, Tsuchiya S, Kamio H, Okabe K, Kuroda K, Okido M, Hibi H | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 The effect of macrophages on an atmospheric pressure plasma-treated titanium membrane with bone marrow stem cells in a model of guided bone regeneration | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Materials Science: Materials in Medicine | 6. 最初と最後の頁 70 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10856-020-06412-7 | 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 Kamio H, Tsuchiya S, Kuroda K, Okido M, Okabe K, Ohta Y, Toyama N, Hibi H | 4. 巻 114 |
| 2. 論文標題 Chondroitin-4-sulfate transferase-1 depletion inhibits formation of a proteoglycan-rich layer and alters immunotolerance of bone marrow mesenchymal stem cells on titanium oxide surfaces | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Acta Biomaterialia | 6. 最初と最後の頁 460 ~ 470 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2020.07.034 | 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 Ogisu K, Fujio M, Tsuchiya S, Tsuboi M, Qi C, Toyama N, Kamio H, Hibi H | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Conditioned media from mesenchymal stromal cells and periodontal ligament fibroblasts under cyclic stretch stimulation promote bone healing in mouse calvarial defects | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cytotherapy | 6. 最初と最後の頁 543 ~ 551 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2020.05.008 | 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 Hibi H | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 Iatrogenic risk of osteonecrosis of the jaw? Bone substitutes for dental implants: a warning from Japan | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nagoya Journal of Medical Science | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 3 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.82.1.1 | 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 - |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 Shimizu S, Tsuchiya S, Hirakawa A, Kato K, Ando M, Mizuno M, Osugi M, Okabe K, Katagiri W, Hibi H | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Design of a Randomized Controlled Clinical Study of tissue-engineered osteogenic materials using bone marrow-derived mesenchymal cells for Maxillomandibular bone defects in Japan: the TEOM study protocol | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 BMC Oral Health | 6. 最初と最後の頁 69 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-019-0753-1 | 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 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Ishikawa J, Kano F, Ando Y, Hibi H, Yamamoto A | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Monocyte chemoattractant protein-1 and secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 enhance bone regeneration by inducing M2 macrophages | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology | 6. 最初と最後の頁 169 ~ 174 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2018.12.007 | 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 Ando Y, Ishikawa J, Fujio M, Matsushita Y, Wakayama H, Hibi H, Yamamoto A | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Stromal cell-derived factor-1 accelerates bone regeneration through multiple regenerative mechanisms | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology | 6. 最初と最後の頁 245 ~ 250 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.02.005 | 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 Sato K, Shi L, Ito F, Ohara Y, Motooka Y, Tanaka H, Mizuno M, Hori M, Hirayama T, Hibi H, Toyokuni S | 4. 巻 65 |
| 2. 論文標題 Non-thermal plasma specifically kills oral squamous cell carcinoma cells in a catalytic Fe(II)-dependent manner | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition | 6. 最初と最後の頁 8 ~ 15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.18-91 | 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 - |

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 陳暉, 山口聡, 王芸霖, 上之郷健人, 酒井陽, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ヒト歯髄幹細胞の無血清培養上清が化学療法による脱毛症に与える細胞保護効果 |
| 3. 学会等名 第23回日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 丸山紗季, 坂口晃平, Zhang Jingwen, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞由来液性因子による骨格筋再生 |
| 3. 学会等名 第23回日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 坪井亮仁, 藤尾正人, 若杉将史, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ROCK阻害薬による骨延長部の骨形成促進効果の検討 |
| 3. 学会等名 第77回日本口腔科学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小原豪, 岡部一登, 外山直人, 太田優也, 渡邊純奈, 佐藤康太郎, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ヒト歯髄幹細胞由来細胞外小胞は放射線性顎骨壊死の発症を予防する |
| 3. 学会等名 第66回日本口腔科学会中部地方分会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 日比英晴 |
| 2. 発表標題 再生医療主導型研究のわれわれの歩み |
| 3. 学会等名 第53回日本口腔インプラント学会(招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 劉柯宏, 酒井陽, 丸山裕, 渡邊純奈, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 hMSCs-CMを用いた骨粗鬆症における細胞老化抑制の検討 |
| 3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上之郷健人, 山口聡, 外山直人, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 抗RANKL抗体関連顎骨壊死に対する歯髄幹細胞培養上清の効果 |
| 3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 若杉将史, 藤尾正人, 佐世暁, 坪井亮仁, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 Neurotrophin-3が骨延長術後の治癒過程に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第44回日本口腔インプラント学会中部支部学術大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 陳暉, 山口聡, 王芸霖, 上之郷健人, 酒井陽, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ヒト歯髄幹細胞の無血清培養上清がシクロフォスファミドによる脱毛症に与える効果の検討 |
| 3. 学会等名 第22回日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小原豪, 岡部一登, 宋しん蔓, 渡邊純奈, 外山直人, 太田優也, 小間義朗, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ヒト歯髄幹細胞由来細胞外小胞が放射線性顎骨壊死に与える効果 |
| 3. 学会等名 第76回日本口腔科学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chang Q, Fujio M, Tsuboi M, Bian H, Wakasugi M, Hibi H |
| 2. 発表標題 High Mobility Group Box 1 promotes MSC migration capacity and accelerates angiogenesis during distraction osteogenesis |
| 3. 学会等名 20th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Maruyama H, Sakai K, Sato K, Sakaguchi K, Koma Y, Watanabe J, Jiao D, Kehong L, Hibi H |
| 2. 発表標題 Near infrared photo-antimicrobial targeting therapy for periodontal disease |
| 3. 学会等名 100th General Session and exhibition of the IADR (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kehong L, Sakai K, Koma Y, Watanabe L, Jiao D, Maruyama H, Hibi H |
| 2. 発表標題 Conditioned medium of hMSCs affects stem cell senescence in osteoporosis |
| 3. 学会等名 100th General Session and exhibition of the IADR (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 丸山裕, 酒井陽, 小間義朗, 董嬌, 劉柯宏, 渡邊純奈, 坂口晃平, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisを標的とした近赤外線抗微生物ターゲット療法の開発 |
| 3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 丸山裕, 酒井陽, 小間義朗, 渡邊純奈, 坂口晃平, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis に対する近赤外線抗微生物ターゲット療法の開発 |
| 3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 坂口晃平, 酒井陽, 梶村有紀子, 小間義朗, 渡邊純奈, 丸山紗季, 丸山裕, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞が分泌する細胞外小胞による歯周組織再生 |
| 3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 陳暉, 山口聡, 王芸霖, 上之郷健人, 酒井陽, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ヒト歯髄幹細胞の無血清培養上清がパクリタキセルによる脱毛症に与える効果の検討 |
| 3. 学会等名 第21回日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 王芸霖, 山口聡, 陳暉, 渡辺純奈, 酒井陽, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ヒト歯髄幹細胞の無血清培養上清が皮弁の生着に与える効果の検討 |
| 3. 学会等名 第21回日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 宋昕蔓, 岡部一登, 神尾尚伸, 太田優也, 小原豪, 外山直人, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 Fam20B depletion inhibits formation of proteoglycan-rich layer and alters calcification ability of bone marrow mesenchymal stem cells on titanium oxide surfaces |
| 3. 学会等名 第75回日本口腔科学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小間義朗, 酒井陽, 渡邊純奈, 梶村有紀子, 坂口晃平, 丸山裕, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 シェーグレン症候群の唾液腺細胞老化に幹細胞由来細胞外小胞が与える影響 |
| 3. 学会等名 第75回日本口腔科学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sakaguchi K, Sakai K, Sugimura-Wakayama Y, Koma Y, Watanabe J, Maruyama H, Kehong L, Jiao D, Hibi H |
| 2. 発表標題 Exosomes derived from mesenchymal stem cells stimulated by hypoxia accelerated osteogenesis |
| 3. 学会等名 2021 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 坪井亮仁, 藤尾正人, 荻須宏太, 若杉将史, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ROCK 阻害薬が骨延長術治癒に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chang Q, Fujio M, Tsuboi M, Bian H, Hibi H |
| 2. 発表標題 High mobility group box 1 promotes bone regeneration during distraction osteogenesis via accelerating angiogenesis |
| 3. 学会等名 6th World Congress of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 王芸霖, 山口聡, 陳暉, 渡邊純奈, 酒井陽, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 ヒト歯髄幹細胞の無血清培養上清が皮弁の生着に与える効果の検討 |
| 3. 学会等名 第20回日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡部一登, 藤尾正人, 酒井陽, 相村有紀子, 坂口晃平, 渡邊純奈, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 骨再生についてのわれわれの取り組みの変遷 |
| 3. 学会等名 第50回日本口腔インプラント学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小間義朗, 酒井陽, Dong Jiao, 丸山裕, Liu Kehong, 渡邊純奈, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 マウス唾液腺原基・脾細胞共培養系を用いた ex vivo シェーグレン症候群モデルにおけるヒト歯髄幹細胞由来細胞外小胞の効果 |
| 3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 董嬌, 酒井陽, 小間義朗, 渡邊純奈, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 唾液腺機能障害におけるヒト歯髄幹細胞由来細胞外小胞による予防効果の検討 |
| 3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Koma Y, Sakai K, Jiao D, Watanabe J, Hibi H |
| 2. 発表標題 Effects of hDPSCs-derived exosomes in novel salivary gland disease model |
| 3. 学会等名 2020 IADR/AADR/CADR General Session (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 荻須宏太, 藤尾正人, 土屋周平, 岡部一登, 外山直人, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 伸展刺激下で得た細胞培養上清における骨形成・血管新生能の検討 |
| 3. 学会等名 第73回日本口腔科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 太田優也, 土屋周平, 神尾尚伸, 岡部一登, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 TNF- 刺激歯髄由来間葉系幹細胞はTRAILを介して口腔扁平上皮癌を抑制する |
| 3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sakaguchi K, Sakai K, Sugimura Y, Watanabe J, Hibi H |
| 2. 発表標題 Bone regeneration using exosomes derived from hMSCs stimulated by hypoxia |
| 3. 学会等名 28th Annual Scientific Meeting EAO Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 神尾尚伸, 土屋周平, 黒田健介, 藤尾正人, 岡部一登, 荻須宏太, 外山直人, 太田優也, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 オッセオインテグレーションを構成するコンドロイチン4硫酸の機能解析 |
| 3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 酒井陽, 山本朗仁, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 転写因子Epf η -Tbx1 複合体を用いた歯原性上皮幹細胞分化制御の解明 |
| 3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小原豪, 土屋周平, 太田優也, 神尾尚伸, 岡部一登, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 TNF- 刺激歯根膜由来間葉系幹細胞の頭頸部扁平上皮癌に対する抗腫瘍効果 |
| 3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 外山直人, 土屋周平, 黒田健介, 藤尾正人, 岡部一登, 荻須宏太, 神尾尚伸, 日比英晴 |
| 2. 発表標題 大気圧プラズマ処理したチタンがマクロファージの極性変化と骨形成に与える影響 |
| 3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 日比英晴 |
| 2. 発表標題 バラ色の老後は目と耳と口から！ - 考えよう！高齢者の感覚器治療 - 超高齢となったときにそのインプラントは？ |
| 3. 学会等名 第30回日本医学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Sakai K, Tsuruta T, Watanabe J, Sugimura Y, Sakaguchi K, Katagiri W, Hibi H | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 Humana | 5. 総ページ数 214 |
| 3. 書名 Stem Cells and Tissue Repair (Peripheral nerve regeneration in a novel rat model of dysphagia. 107-113) | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Hibi H, Katagiri W, Tsuchiya S, Omori M, Ueda M | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 Quintessence Publishing | 5. 総ページ数 268 |
| 3. 書名 The Sinus Bone Graft, Third Edition (Tissue-engineered bone and cell-conditioned media. 235-243) | |

〔出願〕 計1件

| | | |
|-------------------------------|------------------------|-----------------|
| 産業財産権の名称 医薬組成物および併用薬 | 発明者 渡邊純奈, 日比英晴, 酒井陽 | 権利者 東海国立大学機構 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、2023-022331 | 出願年 2023年 | 国内・外国の別 外国 |

〔取得〕 計0件

〔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 | 黒田 健介 (Kuroda Kensuke) (00283408) | 名古屋大学・未来社会創造機構・特任教授 (13901) | |
| 研究分担者 | 藤尾 正人 (Fujio Masahito) (90612804) | 名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901) | |
| 研究分担者 | 酒井 陽 (Sakai Kiyoshi) (80772425) | 名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901) | |
| 研究分担者 | 岡部 一登 (Okabe Kazuto) (50801453) | 名古屋大学・医学系研究科・助教 (13901) | 削除：2023年3月31日 |
| 研究分担者 | 興戸 正純 (Okido Masazumi) (50126843) | 名古屋大学・未来材料・システム研究所・教授 (13901) | 削除：2020年10月9日 |
| 研究分担者 | 土屋 周平 (Tsuchiya Shuhei) (20569785) | 名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901) | 削除：2019年12月18日 |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|