

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：15401  
 研究種目：基盤研究(C)（一般）  
 研究期間：2020～2022  
 課題番号：20K09975  
 研究課題名（和文）エクソソームを介する歯周組織再生メカニズム解明および歯周組織再生治療法への応用

研究課題名（英文）Elucidation of mechanism for periodontal regeneration via exosome and application for periodontal regenerative therapy

研究代表者  
 岩田 倫幸（Iwata, Tomoyuki）  
 広島大学・病院（歯）・助教

研究者番号：30418793  
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：歯周組織再生治療としてのMSC移植において、MSCは移植局所に存在する歯周組織構成細胞との直接接触または間接接触によって細胞機能の制御を受ける。しかし、歯周組織構成細胞が分泌する因子には未だ不明な点が多いため、本研究では、歯周組織構成細胞からの分泌因子によるMSC細胞機能制御因子および制御メカニズムを解明した。  
 本研究において、歯周組織構成細胞からの分泌因子により、MSCにおけるHDAC1およびHDAC2の発現・リン酸化および活性制御が影響を受けることで、MSC骨分化が制御されることが明らかとなった。  
 本研究成果を応用した歯周組織構成細胞と調和の取れた歯周組織再生治療法の確立につながると考える。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、歯周組織構成細胞であるHPL cellsとHGFからの液性因子によって、MSCの骨分化が制御される際に影響を受ける因子が確定された。これにより、MSC細胞機能制御因子の中心を担う因子の一つが同定されたため、今後、これらの因子に対する制御因子の同定および相互作用因子の同定を行うことによって、これらを応用した歯周組織構成細胞と調和の取れた効果的な歯周組織再生治療法の確立につながることができ、更には、他の医療分野において応用されるMSCの細胞機能制御因子の同定につながると考えられるため、学術的意義および社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：On MSC transplantation as periodontal regenerative therapy, MSCs are regulated MSC function including cell differentiation by periodontal cells located at the transplantation site with direct contact or indirect contact via humoral factor. However, there are a lot of unknown points as to humoral factors secreted by periodontal cells, and, therefore, in this research, I have investigated the regulatory factor and regulatory mechanism for MSC function by humoral factor from periodontal cells.  
 By this research, it has been clarified that MSCs were affected in their HDAC1/HDAC2 expression, phosphorylation, and activity by periodontal humoral factor, then MSC osteogenesis was regulated. In the future, I believe this achievement can result in the establishment of coordinated with periodontal cells and Effective periodontal regenerative therapy.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周組織再生 間葉系幹細胞 歯周靭帯細胞 歯肉線維芽細胞 HDAC ヒストンアセチル化

## 1. 研究開始当初の背景

近年、医療の様々な分野で再生医療が行なわれており、歯周病治療においても高度に組織破壊が進行した歯周炎に対する治療法として歯周組織再生治療法に期待が集まっている。現在行われている歯周組織再生治療法には、内在性の再生能力のある細胞を局所に誘導するGuided tissue regeneration (GTR) 法や、増殖・分化誘導因子であるFibroblast growth factor 2 (Murakami *et al.* 2011)、Brain-derived neurotrophic factor (Kurihara *et al.* 2003)の応用などが挙げられる。しかし、これらの治療法の成否は、いずれも組織再生能を有する内在性細胞の数や機能に依存しており、また広範な歯周組織欠損への適応には限界がある。そのため、近年では細胞を外部から積極的に移植する歯周組織再生治療法の開発が行われている。

間葉系幹細胞(MSC)は、“多分化能と自己複製能を持つ”、“採取・培養法が確立されている”、“自己細胞使用で拒絶反応が少ない”、“癌化などの為害性が極めて少ない”などの利点がある。これまでに、ビーグル犬臼歯部骨欠損にMSCを移植することで歯周組織再生が認められた(Kawaguchi *et al.* 2004)が、移植されたMSCの局所における細胞機能維持および歯周組織構成細胞への分化機序に不明な点が多く、これらのメカニズムおよび制御因子を明らかにすることは重要である。さらに、現在ではMSCの他家移植の研究(Takeshita *et al.* 2017)も行なわれているが、現状では移植に必要なMSCの細胞数を確保することも大きな問題の1つである。

移植されたMSCは、移植局所に存在する歯周組織構成細胞との直接接触または間接接触によって増殖・分化などの細胞機能が制御される。歯周組織構成細胞のうち、歯肉線維芽細胞(human gingival fibroblast, HGF)、歯周靭帯細胞(human periodontal ligament cells, HPL cells)が移植されたMSCに影響を及ぼす主要な細胞である。HPL cellsが分泌する液性因子がヒトMSCの細胞機能に与える影響については既に報告されている(Mizuno *et al.* 2008)が、液性因子の主要成分を含めた詳細なメカニズムは解明されていない。また、申請者らによって、HPL cellsと同様にHGFもMSCの細胞機能に影響を及ぼすことが明らかにされている(Kaneda-Ikeda *et al.* 2020)が、その詳細なメカニズムに関しては未だ不明な点が残る。

細胞から分泌される因子として、細胞が放出する細胞外小胞の一種であり直径約30~100 nm程度の超小型膜小胞であるエクソソーム(Exosome)に含まれるタンパク質、mRNA、microRNA (Valadi *et al.* 2007)が主に考えられているが、これまでに、歯周組織構成細胞が産生する特徴的microRNAが確認されており、これらのmicroRNAが各々から分泌されるエクソソーム内に含まれ、移植されたMSCの増殖・分化などの細胞動態に影響を及ぼす可能性がある。さらに、歯周組織構成細胞から影響を受けたMSCも特徴的なmicroRNA発現の変化を示すことから、移植MSCが歯周組織構成細胞からの影響によりエクソソームを分泌し、周囲細胞およびMSC自身に影響を及ぼす可能性がある。

また、microRNAを中心としたエクソソーム内因子は安定しているため、MSCが分泌するmicroRNAを含むエクソソームによって骨折などの創傷治癒促進される(Furuta T *et al.* 2016)ため、同様に、歯周組織から影響を受けたMSCが分泌するエクソソームを歯周炎による組織破壊に対する歯周組織再生に応用できる可能性も考えられる。

以上のことから、MSC移植時のin vivoにおける細胞動態を想定して、歯周組織構成細胞から分泌されるエクソソームを中心とした液性因子およびMSCが分泌するエクソソームに含まれる因子を同定することでMSCの移植局所における細胞機能制御メカニズム解明し、さらに、移植時のMSC前処理またはエクソソームとの複合体としての移植体作製など、MSCが分泌するエクソソームを応用することで効果的な歯周組織再生治療法の確立が実現できると考えられる

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、歯周組織構成細胞から分泌されるエクソソームを中心とした液性因子が、移植されたMSCの移植局所における細胞機能制御に対して重要な役割を果たすことを明らかにするとともに、歯周組織エクソソームおよびMSCから分泌されるエクソソームを中心とした液性因子を応用することによって、歯周組織構成細胞と協調した効果的な歯周組織再生を実現することである。

具体的には、

歯周組織構成細胞における特徴的遺伝子発現パターンの確認

歯周組織から産生される液性因子によるMSC細胞機能(主に、歯周組織構成細胞への分化)への影響の確認

歯周組織から産生される液性因子によるMSC遺伝子発現への影響の確認  
歯周組織からの液性因子によるMSC細胞機能制御における主要遺伝子の同定  
歯周組織から産生される液性因子によるMSC細胞機能制御メカニズムの解明  
を目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 歯周組織構成細胞における特徴的遺伝子発現パターンの確認

歯周組織構成細胞のうち、HPL cells および HGF において、mRNA/microRNA アレイを用いて遺伝子発現を網羅的に解析および同定した。

また、HPL cells および HGF における HDAC1/HDAC2/HDAC4 mRNA 発現はリアルタイム PCR 法を用いて確認した。

#### (2) MSC の歯周組織構成細胞への骨分化に対する因子の検討

歯周組織構成細胞である HPL cells または HGF との共培養下で MSC に骨分化誘導を行なうことによって、MSC に誘導される遺伝子の同定および骨分化を評価した。

歯周組織構成細胞と MSC は Trans well を用いた間接的接触による共培養を行い、骨分化誘導には骨分化誘導培地を用いた。

骨分化の評価は、骨分化関連遺伝子であるオステオンチン(OPN)・オステオカルシン(OC) および骨分化関連転写因子である Runx2 の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法、基質の石灰化はアリザリンレッド染色を用いて確認した。

エクソソームを含む歯周組織構成細胞からの液性因子による MSC 細胞機能への影響を解明する上で、MSC と比較して HPL cells および HGF に特徴的に発現している遺伝子が重要な役割を果たしているという仮説の下、HDAC1mRNA 発現に特徴的な変化が確認できたため、以下の実験では HDAC1 に加えて、変化がほとんど認められなかった HDAC2 の影響に関して検討した。

#### (3) 歯周組織構成細胞との共培養による MSC における HDAC1・2 への影響の検討

歯周組織構成細胞との共培養下で MSC に骨分化誘導をすることによって、MSC における HDAC1・HDAC2 発現・リン酸化およびヒストン H3 アセチル化に対する影響を評価した。

HDAC1・HDAC2 mRNA 発現はリアルタイム PCR 法、HDAC1・HDAC2 タンパク質発現/リン酸化およびヒストン H3 発現/アセチル化はウエスタンブロッティング法にて確認した。

#### (4) MSC 骨分化に対する HDAC インヒビターによる影響の検討

HDAC インヒビターであるトリコスタチン A(TSA)を用いて、MSC 骨分化誘導下における骨分化および HDAC1・HDAC2 発現・リン酸化およびヒストン H3 アセチル化に対する影響を評価した。

骨分化の評価は OPN/OC/Runx2 の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法、石灰化はアリザリンレッド染色を用いて確認した。

また、HDAC1・HDAC2 mRNA 発現はリアルタイム PCR 法、HDAC1・HDAC2 タンパク質発現/リン酸化およびヒストン H3 発現/アセチル化はウエスタンブロッティング法を用いて、それぞれ確認した。

#### (5) MSC 骨分化に対する HDACs 発現制御による影響の検討

歯周組織構成細胞との共培養により誘導される HDAC の発現抑制または過剰発現を行なうことで、MSC 細胞機能(骨分化)への影響に変化が認められるか否かを確認した。

HDAC 1・HDAC2 の発現抑制は siRNA を用いて、過剰発現はプラスミド DNA のトランスフ

エクシオンによって、それぞれ行なった。

骨分化の評価は OPN/OC/Runx2 の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法、石灰化はアリザリンレッド染色を用いて確認した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 歯周組織構成細胞における特徴的遺伝子発現パターンの確認

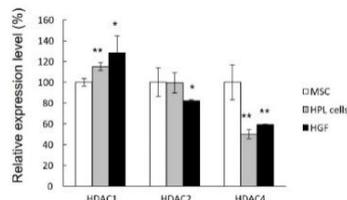
歯周組織構成細胞である HPL cells および HGF において、特徴的な発現パターンを示す mRNA および microRNA が同定できた。

Custom mRNA Array (95 target mRNA)			micro RNA Array (377 target microRNA)		
	HPL cells	HGF		HPL cells	HGF
Up-regulated mRNAs	1	4	Up-regulated micro RNAs	1	0
Down-regulated mRNAs	1	1	Down-regulated micro RNAs	23	14
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>14</b>

Compared with the expression in MSC  
Cut off by 200% (up-regulation) / 50% (down-regulation)

(表1) HPL cells/HGF における特徴的遺伝子発現プロファイル

これらの結果のうち、HPL cells と HGF において、HDAC1 の発現が特徴的に認められた。

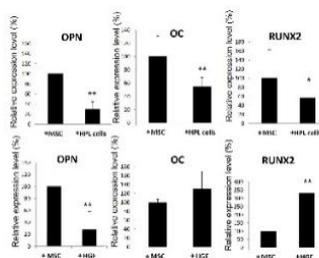


(図1) HPL cells/HGF における HDACs mRNA 発現

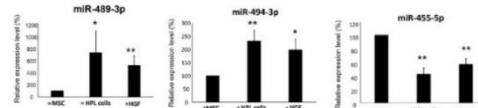
##### (2) MSC の歯周組織構成細胞への骨分化に対する因子の検討

MSC と HPL cells または HGF との共培養によって、骨分化関連遺伝子の減少および石灰化の抑制が確認された。また、MSC と HPL cells または HGF との共培養によって誘導される microRNA が確認された。

(a)



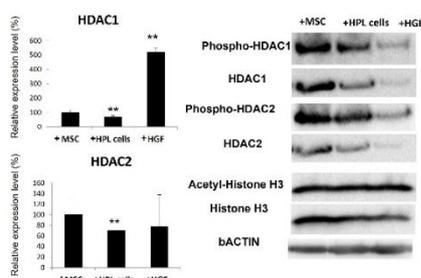
(b)



(図2) HPL cells/HGF との共培養による MSC 骨分化および microRNA 発現への影響

##### (3) 歯周組織構成細胞との共培養による MSC における HDAC1・2 への影響の検討

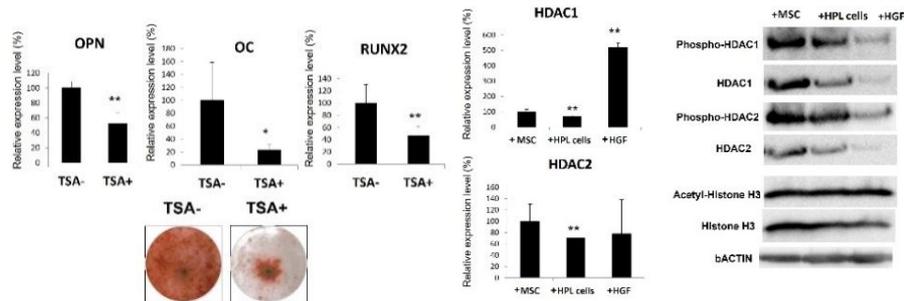
MSC と HPL cells または HGF との共培養によって、それぞれの共培養における HDAC1, HDAC2 の発現への影響およびリン酸化の抑制および Histon H3 のアセチル化への影響が確認できた。



( 図 3 ) HPL cells/HGF による MSC における HDACs およびヒストン H3 アセチル化に対する影響

( 4 ) MSC 骨分化に対する HDAC インヒビターによる影響の検討

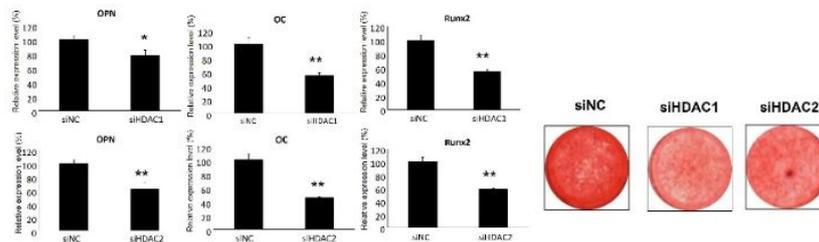
HDAC inhibitor であるトリコスタチン A(TSA)により、共培養時と同様に MSC 骨分化の抑制が確認できた。また、HDAC1, HDAC2 の発現への影響およびリン酸化およびヒストン H3 のアセチル化への影響が確認できた。



( 図 4 ) HDAC inhibitor による MSC における HDACs およびヒストン H3 アセチル化に対する影響

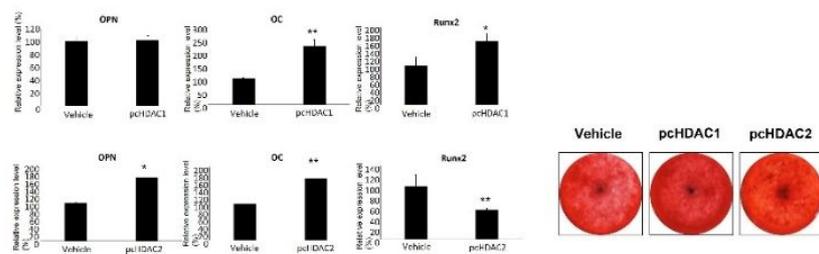
( 5 ) MSC 骨分化に対する HDACs 発現制御による影響の検討

HDAC1/2 遺伝子抑制により、共培養時と同様に MSC 骨分化の抑制が確認できた。



( 図 5-1 ) HDACs 発現抑制による MSC 骨分化に与える影響

HDAC1/2 過剰発現により、共培養時と反対に MSC 骨分化の促進が確認できた。



( 図 5-2 ) HDACs 過剰発現による MSC 骨分化に与える影響

以上の結果から、MSC 骨分化は、移植局所において HPL cells および HGF の液性因子を介して抑制的な制御を受けることが明らかになった、さらに、これらの抑制的な制御は HDAC 発現制御および HDAC 活性の制御に伴うヒストン H3 アセチル化によって制御されていることが示された。それゆえに、HDAC 発現の制御は効果的な歯周組織再生、特に骨再生に対して有効であるということが示唆された。

しかしながら、本研究において、歯周組織構成細胞による HDAC 発現制御因子を含めた活性制御の詳細な制御メカニズムおよび制御因子を同定するに至っていないため、今後は歯周組織構成細胞が産生するエクソソーム内因子の解析および HDAC 発現・活性制御因子の同定をおこない、さらに、歯周組織構成細胞からの液性因子による MSC エクソソーム内因子の変化に着目した分化制御メカニズム解明に関する研究が必要であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kaneda-Ikeda Eri, Iwata Tomoyuki, Mizuno Noriyoshi, Nagahara Takayoshi, Kajiya Mikihiro, Takeda Katsuhiko, Hirata Reika, Ishida Shu, Yoshioka Minami, Fujita Tsuyoshi, Kawaguchi Hiroyuki, Kurihara Hidemi	4. 巻 112
2. 論文標題 Periodontal ligament cells regulate osteogenesis via miR-299-5p in mesenchymal stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Differentiation	6. 最初と最後の頁 47 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diff.2020.01.001	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 Mizuno N., Iwata T., Ohsawa R., Ouhara K., Matsuda S., Kajiya M., Matsuda Y., Kume K., Tada Y., Morino H., Yoshimoto T., Ueki Y., Mihara K., Sotomaru Y., Takeda K., Munenaga S., Fujita T., Kawaguchi H., Shiba H., Kawakami H., Kurihara H.	4. 巻 525
2. 論文標題 Optineurin regulates osteoblastogenesis through STAT1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 889 ~ 894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.028	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 Kaneda-Ikeda Eri, Iwata Tomoyuki, Mizuno Noriyoshi, Nagahara Takayoshi, Kajiya Mikihiro, Ouhara Kazuhisa, Yoshioka Minami, Ishida Shu, Kawaguchi Hiroyuki, Kurihara Hidemi	4. 巻 38
2. 論文標題 Regulation of osteogenesis via miR-101-3p in mesenchymal stem cells by human gingival fibroblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 442 ~ 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-01080-2	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 Komatsu Nao, Kajiya Mikihiro, Morimoto Shin, Motoike Souta, Yoshii Hiroki, Iwata Tomoyuki, Ouhara Kazuhisa, Matsuda Shinji, Mizuno Noriyoshi, Kurihara Hidemi	4. 巻 530
2. 論文標題 Cox2-mediated PGE2 production via p38/JNK-c-fos signaling inhibits cell apoptosis in 3D floating culture clumps of mesenchymal stem cell/extracellular matrix complexes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 448 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.100	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 Mizuno Noriyoshi, Kume Kodai, Nagatani Yukiko, Matsuda Shinji, Iwata Tomoyuki, Ouhara Kazuhisa, Kajiya Mikihiro, Takeda Katsuhiko, Matsuda Yukiko, Tada Yui, Ohsawa Ryosuke, Morino Hiroyuki, Mihara Keichiro, Fujita Tsuyoshi, Kawaguchi Hiroyuki, Shiba Hideki, Kawakami Hideshi, Kurihara Hidemi	4. 巻 65
2. 論文標題 Aggressive periodontitis and NOD2 variants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 841 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0777-z	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 Iwata Tomoyuki, Mizuno Noriyoshi, Nagahara Takayoshi, Kaneda Ikeda Eri, Kajiya Mikihiro, Kitagawa Masae, Takeda Katsuhiko, Yoshioka Minami, Yagi Ryoichi, Takata Takashi, Kurihara Hidemi	4. 巻 56
2. 論文標題 Identification of regulatory mRNA and microRNA for differentiation into cementoblasts and periodontal ligament cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 69 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12794	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 Iwata T., Mizuno N., Ishida S., Kajiya M., Nagahara T., Kaneda-Ikeda E., Yoshioka M., Munenaga S., Ouhara K., Fujita T., Kawaguchi H., Kurihara H.	4. 巻 79
2. 論文標題 Functional Regulatory Mechanisms Underlying Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Senescence During Cell Passages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 321 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12013-021-00969-y	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 Horikoshi Susumu, Kajiya Mikihiro, Motoike Souta, Yoshino Mai, Morimoto Shin, Yoshii Hiroki, Ogawa Tomoya, Sone Hisakatsu, Iwata Tomoyuki, Ouhara Kazuhisa, Matsuda Shinji, Mizuno Noriyoshi, Kurihara Hidemi	4. 巻 9
2. 論文標題 Clumps of Mesenchymal Stem Cells/Extracellular Matrix Complexes Generated with Xeno-Free Chondro-Inductive Medium Induce Bone Regeneration via Endochondral Ossification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1408 ~ 1408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9101408	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 Iwata Tomoyuki, Mizuno Noriyoshi, Nagahara Takayoshi, Kaneda Ikeda Eri, Kajiya Mikihiro, Sasaki Shinya, Takeda Katsuhiko, Kiyota Mari, Yagi Ryoichi, Fujita Tsuyoshi, Kurihara Hidemi	4. 巻 93
2. 論文標題 Cytokines regulate stemness of mesenchymal stem cells via miR 628 5p during periodontal regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 271 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.21-0064	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 Ogawa Tomoya, Kajiya Mikihiro, Horikoshi Susumu, Yoshii Hiroki, Yoshino Mai, Motoike Souta, Morimoto Shin, Sone Hisakatsu, Iwata Tomoyuki, Ouhara Kazuhisa, Matsuda Shinji, Mizuno Noriyoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Xenotransplantation of cryopreserved human clumps of mesenchymal stem cells/extracellular matrix complexes pretreated with IFN- induces rat calvarial bone regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 117 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2022.04.003	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 Sone Hisakatsu, Kajiya Mikihiro, Takeda Katsuhiko, Sasaki Shinya, Horikoshi Susumu, Motoike Souta, Morimoto Shin, Yoshii Hiroki, Yoshino Mai, Iwata Tomoyuki, Ouhara Kazuhisa, Matsuda Shinji, Mizuno Noriyoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Clumps of mesenchymal stem cells/extracellular matrix complexes directly reconstruct the functional periodontal tissue in a rat periodontal defect model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 945 ~ 955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.3343	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 Iwata Tomoyuki, Kaneda Ikeda Eri, Takahashi Keita, Takeda Katsuhiko, Nagahara Takayoshi, Kajiya Mikihiro, Sasaki Shinya, Ishida Shu, Yoshioka Minami, Matsuda Shinji, Ouhara Kazuhisa, Fujita Tsuyoshi, Kurihara Hidemi, Mizuno Noriyoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Regulation of osteogenesis in bone marrow derived mesenchymal stem cells via histone deacetylase 1 and 2 co cultured with human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 83 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.13070	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩田 倫幸, 池田 英里, 水野 智仁, 永原 隆吉, 加治屋 幹人, 武田 克浩, 八木 亮一, 小西 昭弘, 應原 一久, 藤田 剛, 栗原 英見
2. 発表標題 歯周靱帯細胞の液性因子がmicroRNAを介して間葉系幹細胞の骨分化に与える影響
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀越 励, 加治屋 幹人, 本池 総太, 小川 智也, 曾根 久勝, 吉井 寛毅, 森本 慎, 吉野 舞, 佐々木 慎也, 岡信 愛, 松田 真司, 岩田 倫幸, 應原 一久, 水野 智仁
2. 発表標題 軟骨分化誘導を施した間葉系幹細胞集塊Clumps of MSCs/ECM complexesによる骨再生効果の検討
3. 学会等名 第59回広島県歯科医学会 / 第104回広島大学歯学会例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田利 美沙子, 加治屋 幹人, 竹村 翼, 田村 哲也, 松田 真司, 岩田 倫幸, 應原 一久, 水野 智仁
2. 発表標題 歯周病は耐糖能異常非依存的に非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) の増悪因子となりうる
3. 学会等名 第59回広島県歯科医学会 / 第104回広島大学歯学会例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩田 倫幸, 池田 英里, 永原 隆吉, 加治屋 幹人, 應原 一久, 佐々木慎也, 八木 亮一, 小西 昭弘, 藤田 剛, 水野 智仁
2. 発表標題 歯肉線維芽細胞由来液性因子によって誘導されるmicroRNAは間葉系幹細胞の骨分化を制御する
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川 智也, 加治屋 幹人, 堀越 励, 曾根 久勝, 吉井 寛毅, 森本 慎, 吉野 舞, 佐々木 慎也, 松田 真司, 岩田 倫幸, 應原 一久, 水野 智仁
2. 発表標題 INF- 前処理された間葉系幹細胞集塊 Clumps of MSCs/ECM complexes は凍結保存後も免疫抑制能・骨再生能を維持する
3. 学会等名 第60回広島県歯科医学会 / 第105回広島大学歯学会例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 曾根 久勝, 加治屋 幹人, 佐々木 慎也, 堀越 励, 小川 智也, 吉井 寛毅, 森本 慎, 吉野 舞, 松田 真司, 岩田 倫幸, 應原 一久, 水野 智仁
2. 発表標題 間葉系幹細胞集塊Clumps of MSCs/ECM complexesによる歯周組織再生のメカニズム解析
3. 学会等名 第60回広島県歯科医学会 / 第105回広島大学歯学会例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野 舞, 加治屋 幹人, 森本 慎, 吉井 寛毅, 堀越 励, 曾根 久勝, 岩田 倫幸, 應原 一久, 松田 真司, 水野 智仁
2. 発表標題 3次元培養間葉系幹細胞集塊を用いた骨髓脂肪組織様 in vitroモデルの開発
3. 学会等名 第43回日本炎症・再生学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森本 慎, 加治屋 幹人, 吉井 寛毅, 吉野 舞, 岩田 倫幸, 水野 智仁
2. 発表標題 軟骨分化・骨硬化誘導を併用した間葉系幹細胞集塊 Clumps of MSCs/ECM complexesの移植は軟骨内骨化の様式を経て骨再生を促進する
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ruoqi Zhai, 應原 一久, 田村 哲也, 谷口 友梨, 濱本 結太, 加治屋 幹人, 松田 真司, 佐々木 慎也, 岩田 倫幸, 水野 智仁
2. 発表標題 The inhibitory effect of geniposidic acid in Porphyromonas gingivalis induced halitosis and mouse periodontitis model
3. 学会等名 第60回広島県歯科医学会 / 第105回広島大学歯学会例会
4. 発表年 2021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	水野 智仁  (Mizuno Noriyoshi)  (60325181)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授    (15401)	

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
---------	---------