

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月14日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390341

研究課題名（和文） 歯髄再生に関わる歯髄幹細胞と骨髄由来細胞の相互作用の解明と臨床的意義

研究課題名（英文） Interaction between dental pulp stem cells and bone-marrow-derived cells during pulpal regeneration and its clinical implication

研究代表者

大島 勇人（OHSHIMA HAYATO）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70251824

研究成果の概要（和文）：歯の移植後の歯髄治癒過程において、歯髄幹細胞は増殖能および象牙芽細胞への分化能を維持しており、またドナー細胞とホスト細胞との相互作用が歯髄組織の再構築に重要な役割を果たすことが示唆された。また、本研究で確立した象牙質・歯髄複合体器官培養系は *in vivo* での歯の移植・再植実験における損傷後の歯髄再生現象を再現しており、歯髄幹細胞の象牙芽細胞への分化過程を検索するのに有用な器官培養系であることが示された。

研究成果の概要（英文）：Dental pulp stem cells retain proliferative activity and differentiation capacity for odontoblasts during pulpal healing following tooth injuries. Furthermore, donor-host interactions play a crucial role in the reorganization of dental pulp. We succeeded to establish the useful *in vitro* culture system for the evaluation of the dentin-pulp complex regeneration. These chronological changes in the pulp-dentin border in the *in vitro* organ culture were similar to the changes in the *in vivo* experimental models such as tooth replantation/transplantation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2011年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2012年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
年度			
総計	13,100,000	3,930,000	17,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：歯髄幹細胞、前駆細胞、象牙芽細胞、象牙質形成、象牙質・歯髄複合体、歯の再植、歯の移植、幹細胞ニッチ

### 1. 研究開始当初の背景

歯髄は高い修復能力をもち、歯が磨り減ったり、う蝕や治療で削られたりすると、歯髄内では局所的に象牙質が形成される。歯の再植・移植後の歯髄治癒過程では、歯髄内に象牙質が形成される場合に加え歯髄が骨組織に置換する場合がある。研究代表者は、歯の損傷後の歯髄・象牙質界面に骨髄幹細胞に由来する樹状細胞が出現すると象牙質形成が、同じ由来をも

つ破骨細胞が同部位に出現すると骨組織形成が惹起されることを明らかにしており、歯髄再生の場の環境変化と細胞集団構成の変化が歯髄治癒過程を規定していると考えられる。

歯の損傷後の歯髄修復に関わる細胞の供給源になる歯髄幹細胞について、その存在については異論がないところであるが（Proc Natl Acad Sci U S A, 97: 13625-13630, 2000）、その存在部位については推測の域を出ておらず、

明らかになっていないのが現状であった。研究代表者は平成 19・21 年度科学研究費採択課題により、幹細胞の特徴である非対称分裂(細胞分裂後に幹細胞と一時的増幅細胞に分かれる特性)を利用して幹細胞をラベルする胎生期ラベリング法を確立することに成功し、*in vivo* 歯の損傷モデル実験と組合せ、歯髄幹細胞の局在と分化能を明らかにした。すなわち、歯髄幹細胞は歯髄中央部血管周囲に局在し、歯の損傷後に象牙芽細胞に分化するのに対し、骨組織形成には血行性に歯髄に到達する骨髓由来細胞などの他の細胞群が関与する可能性が示唆された。

しかしながら、歯の損傷後に歯髄内で惹起される象牙質形成と骨組織形成を規定するメカニズムや骨組織形成に関わる細胞の特定は未解決の問題である。歯の再植後に歯髄内に骨組織形成が惹起されると歯根吸収やアンキロシス(骨性癒着)を起こしやすいことから、将来の歯髄幹細胞を用いた歯髄再生療法を実現するにあたり、歯髄内には象牙質形成を誘導しなければならない。従って、歯の損傷後の歯髄治癒過程における治癒パターンを規定するメカニズムや歯髄固有の幹細胞(歯髄幹細胞)と骨髓由来細胞との相互作用を明らかにすることは、臨床上極めて重要な問題である。

## 2. 研究の目的

- (1) これまで胎生期ラベリング法を歯の他家移植に応用し、移植後の歯髄再生過程において Label-retaining cells(LRCs)が歯髄中央部に維持されると象牙質形成が惹起されることを明らかにしている。しかしながら、その後歯髄腔から LRCs が消失し歯髄腔が象牙質で閉塞してしまう。これは歯の他家移植に伴うホスト・ドナー 相互作用が存在することを示唆している。そこで今回我々は、歯の他家移植後の LRCs の分化能とホスト・ドナー 相互作用との関係を検索した。
- (2) 歯の移植後の歯髄治癒過程における LRCs の分化能および細胞増殖とアポトーシスとの関連を検索した。
- (3) マウスの歯の損傷後の歯髄治癒過程における歯髄幹細胞あるいは前駆細胞と思われる LRCs の維持機構について解析した。
- (4) *in vitro* 象牙質・歯髄複合体器官培養系を確立し、LRCs の経時変化と象牙芽細胞分化との関係について検索した。

## 3. 研究の方法

- (1) 歯の移植後の歯髄における LRCs の動態を観察するために、妊娠 ICR マウスに 3 日間 BrdU を腹腔内投与し、生後 2 週齢のラベルマウスと非ラベルマウス間で上顎第一臼歯を深麻酔下で抜去後、相互に他家移植を行った。術後 3 日・8 週後にアルデヒ

ド系固定液で灌流固定し、EDTA 脱灰後、パラフィン切片を作製し、オステオポンチン(*Opn*: 骨基質タンパク質)およびペリオスチン(歯根膜マーカー) *in situ* ハイブリダイゼーション法、抗ネスチン(象牙芽細胞分化マーカー)、抗 BrdU 抗体を用いた免疫染色を施し顕微鏡で観察した。さらに、GFP 遺伝子改変マウスと野生型マウス間で他家移植を行い、移植後の治癒過程におけるドナー・ホスト相互作用を検索した。

- (2) 妊娠 ICR マウスに 3 日間 BrdU を腹腔内投与し、ラベルマウスと非ラベルマウス間で上顎第一臼歯を深麻酔下で抜去後、歯冠部を舌下部へ相互に他家移植した。術後 1 日から 2 週後に灌流固定し、EDTA 脱灰後に抗ネスチン、抗オステオポンチン、抗 BrdU、抗 Ki-67 免疫組織化学および TUNEL 染色を顕微鏡にて観察した。
- (3) 妊娠 ICR マウスに 3 日間 BrdU を腹腔内投与し、生後 3 週齢マウス上顎第一臼歯を抜去後再植、あるいは歯根を切除し歯冠部を舌下部へ自家移植、またラベルマウスと非ラベルマウス間で他家移植した。術後 1 週から 8 週後に灌流固定し、EDTA 脱灰後に抗ネスチン、抗 BrdU、抗 Ki-67 免疫組織化学および TUNEL 染色を顕微鏡にて観察した。
- (4) 妊娠 ICR マウスに 3 日間 BrdU を腹腔内投与した生後 3 週齢 ICR マウスの上顎第一臼歯を抜歯後、スライス切片を作製し、Trowell 法にて 0・7 日間培養した。培養歯胚を固定後にパラフィン切片および凍結切片を作製し、BrdU、Ki67、ネスチン、オステオポンチン(*Opn*)、STRO-1、CD146 免疫組織化学、*Opn, Dspp in situ* ハイブリダイゼーションを行った。

## 4. 研究成果

- (1) 歯の他家移植後の歯髄 LRCs の分化能とホスト・ドナー 相互作用について

歯の移植は象牙芽細胞層の変性を引き起こし、ネスチン陽性反応が歯髄から消失した。成功した例では、術後 5・7 日で既存の象牙質に連続して第三象牙質形成が開始し、その直下にネスチン陽性象牙芽細胞様細胞が配列した。移植後 2 週の歯髄腔には、免疫拒絶反応群、象牙質形成群、象牙質 + 骨組織混在群の 3 通りの治癒パターンが観察された。実験動物に GFP マウス(B6 マウス)のような近交系を用いると免疫拒絶反応は起こらなかったが、ICR マウスのようなクローズドコロニーを用いた実験では歯髄内で免疫拒絶反応が惹起された。BrdU でラベルした移植歯では、象牙質形成群では濃く染まった LRCs が歯髄中央部に維持されており、象牙芽細胞様細胞にコミットされていたのに対し、象牙質 + 骨組織形成群における骨様組織周囲には LRCs は観察されなかった。また、術後 3・

5日に *Opn* 陽性細胞、術後5日にペリオスチン陽性細胞が歯髄内に出現した。一方、非ラベル移植歯では、実験期間を通してLRCsは歯髄内に観察されなかった。また、GFPマウスの解析により、移植歯の歯髄は内皮細胞と遊走性間葉細胞を除きドナーの細胞で構成されており、歯周組織はマラッセの上皮遺残以外は宿主細胞に置き換わっていることが明らかとなった。以上より、歯の移植後に宿主・ドナー相互作用により歯髄の治癒パターンが規定されることが明らかになった。現在、骨髄由来細胞の歯髄修復への関与を特定する実験系を進めている。

(2) 歯の他家移植後の歯髄治癒過程における歯髄幹細胞の分化能および細胞増殖とアポトーシスとの関連

ラベルマウスの歯の歯冠部を非ラベルマウスの舌下部へ移植した場合、術後1日ではLRCsは髓角部に局在していた。術後3-5日ではLRCsは歯髄全体に認められ、そのあるものはKi-67陽性を示していた。術後7日以降ではLRCsはネスチン陽性の象牙芽細胞様細胞にコミットされており、それ以外の一部のLRCsはTUNEL陽性を示していた。非ラベルマウスの歯の歯冠部をラベルマウスの舌下部へ移植した場合、術後3-5日後にLRCsが歯髄内に認められ、そのあるものはKi-67陽性を示していた。術後7日以降ではLRCsは象牙芽細胞または骨芽細胞へコミットされず歯髄内から消失していた。以上より、歯の移植後の歯髄治癒過程において、LRCsは増殖能および象牙芽細胞への分化能を維持しており、またドナー細胞と宿主細胞との相互作用が歯髄組織の再構築に重要な役割を果たすことが示唆された。

(3) 歯の損傷後の歯髄治癒過程におけるBrdUラベル細胞の維持機構について

再植・舌下部自家移植実験では、術後1週から持続的な第三象牙質の形成が認められ、術後8週では歯髄の狭窄が認められたものの、実験期間中を通してLRCsは歯髄中央部に維持されていた。また、LRCsのあるものは、新たに分化したと思われるネスチン陽性の象牙芽細胞様細胞にコミットされていた。一方、舌下部他家移植実験では、術後2週まではLRCsが歯髄中央部に維持されていたが、術後4週以降LRCsは歯髄中央部から消失し、一部の髓角部に維持されているのみであった。また、実験期間中を通して歯髄中には多数のKi-67およびTUNEL陽性細胞が認められた。以上より、歯の損傷後の歯髄治癒過程において、他家移植と自家移植におけるドナー細胞と宿主細胞間の相互作用の相違が歯髄組織幹細胞あるいは前駆細胞の維持に重要な役割を果たすことが示唆された。現在、マイクロアレイ解析により、歯髄幹細胞/前駆細胞維持因子の特定を進めており、歯髄幹細胞ニッチ維持機構の解明に繋がることが期待される。

(4) 歯髄組織幹細胞分化メカニズム解明のた

めの象牙質・歯髄複合体器官培養系の確立

培養開始0-3日の歯髄では、髓角部を除き、象牙芽細胞が象牙質表面から剥離し、ネスチンおよび*Dspp*陽性の象牙芽細胞は変性消失した。歯髄中央部の血管周囲にはLRCsが密に分布しており間葉系幹細胞マーカー-STRO-1およびCD146陽性を示した。培養7日までにはネスチンおよび*Dspp*陽性の象牙芽細胞が象牙質表面に再配列しており、再生象牙芽細胞の中にLRCsがコミットされていた。従って、歯髄中央部血管周囲のLRCsが歯髄表層へ移動し、象牙芽細胞へ分化することが示唆された。同結果は*in vivo*での歯の移植・再植実験における損傷後の歯髄再生現象を再現しており、歯髄幹細胞の象牙芽細胞への分化過程を検索するのに有用な器官培養系であることが示された。現在、ネスチン-GFP遺伝子改変マウスを用いて、象牙芽細胞分化過程を可視化する実験を進めており、細胞レベルの歯髄修復機構の解明が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計20件)

- (1) Quispe-Salcedo A, Ida-Yonemochi H, Ohshima H: Use of a triple antibiotic solution affects the healing process of intentionally delayed replanted teeth in mice. *J Oral Biosci* 2013 in press. (査読有)  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007913000315>
- (2) Sato T, Kenmotsu S, Nakakura-Ohshima K, Takahashi N, Ohshima H: Pulpal responses to antimicrobials in the infected dental pulp of rat molars. *Arch Histol Cytol* 2013 in press. (査読有)
- (3) Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Ohshima H: Lymphoid Enhancer-binding Factor 1 Expression Precedes Dentin Sialophosphoprotein Expression during Rat Odontoblast Differentiation and Regeneration. *J Endod* 39(5): 621-62-18, 2013. (査読有)doi: 10.1016/j.joen.2012.12.016.
- (4) Nakagawa E, Zhang Li, Kim EJ, Shin JO, Cho SW, Ohshima H, Jung HS: The novel function of Oct3/4 in mouse tooth development. *Histochem Cell Biol* 137(3): 367-376, 2012. (査読有)doi: 10.1007/s00418-011-0895-y.
- (5) Ida-Yonemochi H, Nakatomi M, Harada H, Takata H, Baba O, Ohshima H: Glucose uptake mediated

- by glucose transporter 1 is essential for early tooth morphogenesis and size determination of murine molars. *Dev Biol* 363(1): 52-61, 2012. (査読有) doi: 10.1016/j.ydbio.2011.12.020.
- (6) Nakagawa E, Zhang Li, Shin JO, Kim EJ, Cho SW, Ohshima H, Chen Z, Jung HS: The novel expression of Oct3/4 and Bmi1 in the root development of mouse molars. *Cell Tissue Res* 347(2): 479-484, 2012. (査読有) doi: 10.1007/s00441-011-1310-7.
- (7) Ishikawa Y, Ida-Yonemochi H, Nakakura-Ohshima K, Ohshima H: The relationship between cell proliferation and differentiation and mapping of putative dental pulp stem cells during mouse molar development by chasing BrdU-labeling. *Cell Tissue Res* 348(1): 95-107, 2012. (査読有) doi: 10.1007/s00441-012-1347-2.
- (8) Quispe-Salcedo A, Ida-Yonemochi H, Nakatomi M, Ohshima H: Expression patterns of nestin and dentin sialoprotein in the process of dentinogenesis and aging. *Biomed Res* 33(2): 119-132, 2012. (査読有) <http://dx.doi.org/10.2220/biomedres.33.119>
- (9) Shigetani Y, Suzuki H, Ohshima H, Yoshiba K, Yoshiba N, Okiji T: Odontoblast response to cavity preparation with Er:YAG laser in rat molars: an immunohistochemical study. *Odontology Epub* 2012 Jun 27. (査読有) doi: 10.1007/s10266-012-0078-x
- (10) Li L, Kwon HJ, Harada H, Ohshima H, Cho SW, Jung HS: Expression patterns of ABCG2, Bmi-1, Oct-3/4, and Yap in the developing mouse incisor. *Gene Expr Patterns* 11(3-4): 163-170, 2011. (査読有) doi: 10.1016/j.gep.2010.11.001.
- (11) Saito K, Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Kenmotsu S, Ohshima H: The expression of GM-CSF and osteopontin in immunocompetent cells precedes the odontoblast differentiation following allogenic tooth transplantation in mice. *J Histochem Cytochem* 59(5): 518-529, 2011. (査読有) doi: 10.1369/0022155411403314.
- (12) Shigetani Y, Sasa N, Suzuki H, Okiji T, Ohshima H: GaAlAs laser irradiation induces active tertiary dentin formation following pulpal apoptosis and cell proliferation in rat molars. *J Endod* 37(8): 1086-1091, 2011. (査読有) doi: 10.1016/j.joen.2011.05.020.
- (13) Saito K, Ishikawa Y, Nakakura-Ohshima K, Ida-Yonemochi H, Nakatomi M, Kenmotsu S, Ohshima H: Differentiation capacity of BrdU label-retaining dental pulp cells during pulpal healing following allogenic transplantation in mice. *Biomed Res*. 32(4): 247-257, 2011. (査読有) <http://dx.doi.org/10.2220/biomedres.32.247>
- (14) Cai J, Mutoh N, Shin JO, Tani-Ishii N, Ohshima H, Cho SW, Jung HS: Wnt5a plays a crucial role in determining tooth size during murine tooth development. *Cell Tissue Res* 345(3): 367-377, 2011. (査読有) doi: 10.1007/s00441-011-1224-4.
- (15) Ida-Yonemochi H, Satokata I, Ohshima H, Sato T, Yokoyama M, Yamada Y, Saku T: Morphogenetic roles of perlecan in the tooth enamel organ: an analysis of overexpression using transgenic mice. *Matrix Biol* 30(7-8): 379-388, 2011. (査読有) doi: 10.1016/j.matbio.2011.08.001.
- (16) Mutoh N, Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Nakagawa E, Tani-Ishii N, Ohshima H: Responses of BrdU label-retaining dental pulp cells to allogenic tooth transplantation into mouse maxilla. *Histochem Cell Biol* 136(6): 649-661, 2011. (査読有) doi: 10.1007/s00418-011-0868-1.
- (17) Ishikawa Y, Ida-Yonemochi H, Suzuki H, Nakakura-Ohshima K, Jung HS, Honda MJ, Ishii Y, Watanabe N, Ohshima H: Mapping of BrdU label-retaining cells in growing teeth and their regenerative capacity after injuries. *Histochem Cell Biol* 134(3): 227-241, 2010. (査読有) doi: 10.1007/s00418-010-0727-5.
- (18) 大島 勇人: 「文献と臨床の橋わたし」 歯髄の分化能に関する最近の知見. *日本歯科評論* 70(4): 161-163, 2010. (査読無) <http://iss.ndl.go.jp/books/R000000004-I10626118-00>
- (19) 大島 勇人: 「文献と臨床の橋わたし」 歯の損傷後の歯髄修復メカニズムについての最近の知見. *日本歯科評論* 70(5): 163-165, 2010. (査読無) <http://iss.ndl.go.jp/books/R000000004->

I10680919-00

- (20) 大島 勇人: 「文献と臨床の橋わたし」樹状細胞と象牙芽細胞との密接な関連と象牙質・歯髄免疫学. 日本歯科評論 70(6): 151-153, 2010. (査読無)  
<http://iss.ndl.go.jp/books/R000000004-I10713932-00>
- [学会発表](計 24 件)
- (1) Quispe-Salcedo A, Ida-Yonemochi H, Mitsushiro N, Nakagawa E, Saito K, Okano H, Ohshima H: Expression of GFP and nestin immunoreactivity during postnatal tooth development in nestin-EGFP transgenic mice. 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 高松, 2013 年 3 月 28-30 日, 解剖雑誌 88(Suppl): 94, 2013.
- (2) Ohshima H: Postnatal changes of pulp cell population in transplanted tooth germs. International Symposium Frontier Meeting, Seoul/Jeonju 2013 Development, Evolution, Taxonomy, and Genetics of Tooth Structure "Tooth Voyage, Up To Date", Jeonju, Korea, 2013. 2. 12-15.
- (3) 大島 勇人, 中木 哲朗, 斎藤 浩太郎, 中川 英蔵, 依田 浩子: マウス歯胚他家移植実験を用いた歯髄構成細胞集団の生後変化の解明. 第 54 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 郡山, 2012 年 9 月 14-16 日, J Oral Biosci Suppl 2012, p.84, 2012.
- (4) 斎藤 浩太郎, 大島 勇人: 歯の損傷後の歯髄治癒過程における BrdU ラベル細胞の維持機構について. 第 54 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 郡山, 2012 年 9 月 14-16 日, J Oral Biosci Suppl 2012, p.85, 2012.
- (5) 武藤 徳子, 石井 信之, 大島 勇人: 歯の再植・移植後の歯髄治癒過程における歯髄・歯周組織相互作用. サテライトシンポジウム 5 「歯根・歯周組織 - ユニットのセレンディピティ」. 第 54 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 郡山, 2012 年 9 月 14-16 日, J Oral Biosci 54(Suppl): 74, 2012.
- (6) Ohshima H: Dental pulp regeneration after exogenous stimuli: its relation to the dental pulp stem/progenitor cells. The First China-Japan-Korea Conference on Tooth/Bone Development and Regeneration, Chengdu, China, 2012. 8. 10-12.
- (7) 斎藤 浩太郎, 大島 勇人: マウス臼歯窩洞形成実験モデルの確立と BrdU ラベル細胞の動態. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 甲府, 2012 年 3 月 26-28 日, 解剖雑誌 87(Suppl): 109, 2012.

- (8) Ohshima H: Postnatal changes of pulp cell population following allogenic tooth germ transplantation in mice. 平成 20 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 2008-2012 歯の形態形成研究班発表会, 東京, 2012 年 2 月 18 日.
- (9) Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Ohshima H: *Left* expression precedes *Dsp* during rat odontoblast differentiation and regeneration. Kalimantan Symposia, Balikpapan, Indonesia, 2011. 12. 10-11.
- (10) 大島 勇人: 歯の損傷後の歯髄修復メカニズムと分化能. 日本歯科大学新潟生命歯学部エキスパートセミナー, 新潟, 2011. 11. 25.
- (11) 中富 満城, 依田 浩子, 大島 勇人: ラット象牙芽細胞の分化過程および再生過程における *Left* 遺伝子の発現. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 岐阜, 2011. 9. 30-10. 2, J Oral Biosci 53(Suppl): 127, 2011.
- (12) 大島 勇人, 斎藤 浩太郎: ラット臼歯窩洞形成に対する歯髄血管の反応. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 岐阜, 2011. 9. 30-10. 2, J Oral Biosci 53(Suppl): 127, 2011.
- (13) 斎藤 浩太郎, 依田 浩子, 中富 満城, 大島 勇人: マウス他家移植後の歯髄治癒過程における歯髄組織幹細胞の分化能および細胞増殖とアポトーシスの関連. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 岐阜, 2011. 9. 30-10. 2, J Oral Biosci 53(Suppl): 128, 2011.
- (14) 武藤 徳子, 石井 信之, 大島 勇人: 歯の再植・移植後の BrdU ラベル歯髄細胞の分化能と細胞増殖・アポトーシスの関連. サテライトシンポジウム 3 「Considerable aspects in dental stem cells (歯の幹細胞を考える)」. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 岐阜, 2011. 9. 30-10. 2, J Oral Biosci 53(Suppl): 82, 2011.
- (15) Quispe Salcedo A, Ida-Yonemochi H, Nakatomi M, Ohshima H: Expression patterns of nestin and dentin sialoprotein in the process of dentinogenesis and aging. 平成 23 年度新潟歯学会第 1 回例会, 新潟, 2011. 7. 9, 新潟歯学会雑誌 41(2): 120, 2011.
- (16) 斎藤 浩太郎, 中富 満城, 依田 浩子, 大島 勇人: マウス臼歯他家移植後の象牙芽細胞分化過程における免疫細胞による GM-CSF およびオステオポンチンの発現. 第 44 回新潟歯学会総会, 新潟, 2011. 4. 16, 新潟歯学会雑誌 41(1): 52, 2011.
- (17) 大島 勇人, 斎藤 浩太郎, 中富 満城, 依田 浩子: 歯髄組織幹細胞分化メカニズム解明

- のための象牙質・歯髄複合体器官培養系の確立. 第 10 回日本再生医療学会総会, 東京, 2011. 3. 1-2, 再生医療 10(Suppl): 203, 2011.
- (18) Saito K, Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Kenmotsu K, Ohshima H: The expression of GM-CSF and osteopontin in immunocompetent cells precedes the odontoblast differentiation following allogenic tooth transplantation in mice. 10th International Conference on Tooth Morphogenesis and Differentiation, Berlin, Germany, 2010. 9. 1-4.
- (19) Ohshima H, Nakagawa E, Ida-Yonemochi H: Establishment of in vitro culture system for evaluation of the dentin-pulp complex regeneration with special reference to differentiation capacity of the BrdU-label-retaining dental pulp cells. 10th International Conference on Tooth Morphogenesis and Differentiation, Berlin, Germany, 2010. 9. 1-4.
- (20) Mutoh N, Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Nakagawa E, Tani-Ishii N, Ohshima H: Responses of BrdU-label-retaining dental pulp cells to allogenic tooth transplantation into mouse maxilla. 10th International Conference on Tooth Morphogenesis and Differentiation, Berlin, Germany, 2010. 9. 1-4.
- (21) 齋藤浩太郎, 中富満城, 依田浩子, 大島 勇人: マウス臼歯他家移植後の象牙質細胞分化過程における GM-CSF およびオステオポンチンの発現. 第 52 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 東京, 2010. 9. 20-22, J Oral Biosci 52(Suppl): 121, 2010.
- (22) 依田浩子, 中富満城, 大島 勇人: 象牙質・歯髄複合体培養法による歯髄再生モデルの確立と歯髄組織幹細胞の動態. 第 52 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 東京, 2010. 9. 20-22, J Oral Biosci 52(Suppl): 122, 2010.
- (23) 大島 勇人: 歯の損傷後の歯髄修復メカニズムと歯髄の分化能. 神奈川歯科大学学会 第 1 回研究談話会, 横須賀, 2010. 5. 10.
- (24) Ohshima H: The expression of GM-CSF and osteopontin in immunocompetent cells precedes the odontoblast differentiation following allogenic tooth transplantation in mice. 平成 20 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業連絡会議, 東京, 2010. 2.

19-20.

〔図書〕(計 1 件)

- (1) Honda MJ, Ohshima H: Stem cells in tooth development and regeneration. In: (Singh SR ed) Stem cell, regenerative medicine and cancer. Chapter 7. Nova Science Publishers, pp. 185-206. 2010.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

- 名称: グリコーゲンを含有する骨形成促進剤  
 発明者: 依田浩子, 大島 勇人, 中川英蔵, 田中みか子, 高田洋樹  
 権利者: 新潟大学、江崎グリコ株式会社  
 種類: 特願  
 番号: 2010-207293  
 出願年月日: 2010.9.15.  
 国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/anatomy1/>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者: 大島 勇人 (OHSHIMA HAYATO)  
 新潟大学・医歯学系・教授  
 研究者番号: 70251824
- (2) 研究分担者: 本田 雅規 (HONDA MASAKI)  
 日本大学・歯学部・准教授  
 研究者番号: 70361623
- 研究分担者: 原田 英光  
 (HARADA HIDEMITSU)  
 岩手医科大学・歯学部・教授  
 研究者番号: 70271210
- 研究分担者: 依田 浩子 (IDA HIROKO)  
 新潟大学・医歯学系・准教授  
 研究者番号: 60293213
- 研究分担者: 中富 満城  
 (NAKATOMI MITSUSHIRO)  
 新潟大学・医歯学系・助教  
 研究者番号: 10571771
- (3) 連携研究者: 渡辺 信和  
 (WATANABE NOBUKAZU)  
 東京大学・医科学研究所・特任准教授  
 研究者番号: 10334278
- 連携研究者: 武藤 徳子 (MUTOH NORIKO)  
 神奈川歯科大学・歯学部・講師  
 研究者番号: 40510433