

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19611

研究課題名(和文) in situ象牙芽細胞ダイレクトリプログラミングへの挑戦

研究課題名(英文) in situ odontoblast direct reprogramming

研究代表者

鈴木 茂樹 (Suzuki, Shigeki)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：30549762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：象牙芽細胞や歯髄幹細胞由来培養象牙芽細胞様細胞が象牙質基質タンパク質コード遺伝子群を効率よく転写するための相分離画分の実態解明と象牙芽細胞分化過程におけるクロマチンアクセシビリティ変化を解析した。その結果、相分離ツールの遺伝子導入による転写ハブの解析では、解析に必要な量が得られなかったものの、象牙芽細胞分化過程においてインシュレーターCTCFによる局所クロマチンの3D構造変化が分化指向性遺伝子座の選択的オープンクロマチン化を引き起こすことで分化指向性遺伝子の発現が誘導されることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

象牙質は象牙芽細胞が分泌する細胞外基質とその石灰化により形成される。しかしながら、萌出後に形成される反応性象牙質は骨様硬組織であり歯髄保護が十分でない。さらに、近年、リバスキュラリゼーション法と呼ばれる歯内療法が開発が進んでおり、根管充填材を充填するのではなく、根尖孔外から髄腔内に意図的出血を誘導し、歯髄腔内に生活組織を誘導することが可能となっている。しかしながら、歯髄腔内に形成される生活組織は歯根膜組織/セメント質であり、in situダイレクトリプログラミングする技術開発が必要である。本研究により、生理学的な覆髄法およびリバスキュラリゼーション法樹立に向けた基礎的知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：To clarify the transcriptome machinery in which genes associated with dentin extracellular matrix organization are efficiently transcribed, we attempted to isolate the phase separation within the nuclear of odontoblasts by transfecting phase separation tools and to analyze the changes in whole-genomic chromatin accessibility during induced differentiation of human dental pulp stem cells (hDPSC). We failed to isolate the enough amounts of phase separated nuclear fraction in mouse odontoblasts due to insufficiency of phase separation tools. However, ATAC-seq analyses of hDPSC successfully disclosed that local epigenetic alteration mediated by the insulators may possess pivotal roles for hDPSC differentiation and, therefore, the chromatin accessibility modulation should have therapeutic potential for inducing odontogenic differentiation of hDPSC.

研究分野：歯内療法学

キーワード：象牙芽細胞 相分離 ダイレクトリプログラミング クロマチンアクセシビリティ ATAC-seq

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

う蝕や破折あるいはそれらへの歯科治療介入による刺激により、歯髄幹細胞や歯髄線維芽細胞から分化する骨様象牙芽細胞は、低石灰化度の骨様組織を形成する。骨様組織では歯髄保護が十分でなく、術後疼痛や再感染などの臨床上の問題が生じている。さらに、近年、リバスキュラリゼーション法と呼ばれる歯内療法の開発が進んでおり、根管充填材を充填するのではなく、根尖孔外から歯髄腔内に意図的出血を誘導し、歯髄腔内に生活組織を誘導することが可能となっている。しかしながら、歯髄腔内に形成される生活組織は歯根膜組織/セメント質である。つまり、萌出後の歯髄組織や歯周組織由来細胞は骨芽細胞/セメント芽細胞に分化するものの、象牙芽細胞への分化を誘導する手法の開発には至っておらず、生理的な象牙質再生には *in situ* 象牙芽細胞ダイレクトリプログラミング技術の開発が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、歯髄幹細胞や歯髄線維芽細胞を歯髄腔内で生理的象牙質形成能を持つ「真」の象牙芽細胞へ *in situ* ダイレクトリプログラミングする技術開発の基盤となる象牙芽細胞ダイレクトリプログラミングに必須の転写因子や転写機構を修飾する non-coding RNAs (ncRNAs) の同定、ならびに歯髄幹細胞が象牙芽細胞様細胞分化をする際の全ゲノムクロマチンアクセシビリティ変化を解析することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### ・相分離ツールによる転写ハブの不溶化と単離

天然変性タンパク質領域、H3K4me3 修飾タンパク質、GFP、Cry の融合タンパク質発現用のレンチウイルスベクターを作製した。IkB $\zeta$  KO マウス切歯を顕微鏡下で分割後に組織培養を行い、レンチウイルスベクターを用いて融合遺伝子を導入した。GFP 陽性化を指標に融合遺伝子発現を確認した後に歯髄組織を剥離し、象牙質表面に残存する象牙芽細胞に青色光を照射したのちに細胞を溶解させた。

#### ・ヒト歯髄幹細胞 (human dental pulp stem cells: hDPSC) 分化時のオープンクロマチンアクセシビリティ解析

hDPSC は Lonza Inc. (Walkersville, MD, USA) から購入し、指定の基礎培地 (PT-3005) で増殖させ継代ストックとした。hDPSC を  $1.6 \times 10^4$  個/well にて 96-well plate に播種し、翌日を培養 0 日目として、培養 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 日目に Alkaline phosphatase (ALP) 活性測定 (n=3) ならびに MTT 法による細胞数の相対定量 (n=3) を行った。ALP 測定値を各タイムポイントにおける 3 ウェルの平均 MTT 測定値で除した ALP/MTT 値で相対比較を行った。hDPSC を  $2.2 \times 10^5$  個/dish にて 3.5 cm dish に播種し、翌日を培養 0 日目として、培養 0, 12 日目に ATAC-Seq Kit を用いて ATAC-seq 用サンプルを調整した。バイオインフォマティクス解析で統計学的な解析を行うために、ATAC-seq 用サンプルは各タイムポイントおよびバックグラウンド反応においてそれぞれ technical duplicates を用意した。

ATAC-seq ライブラリーシーケンスには illumina NovaSeq 6000 を用いた。得られたペアエンドリードに対して Trimmomatic を用いてトリミングを行い、FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>) によるクオリティチェックの後に、Bowtie2 を用いてヒトゲノム配列 (hg38) にアライメントを行った。オープンクロマチンピーク抽出、サンプル間比較、転写制御因子結合モチーフ探索、各ピークの近傍遺伝子に対する Gene Ontology (GO) 解析には Homer 内の mergePeaks, annotatePeaks.pl および findMotifsGenom.pl コマンドを用いた。作図には R (version 4.1.0) を使用し、heatmap の作成には deeptools 内の computerMatrix および plotHeatmap コマンドを使用した。

### 4. 研究成果

#### IkBZ KO 象牙芽細胞における転写ハブの不溶化と単離

単離した転写ハブからタンパク質と RNA をそれぞれプロテオーム解析と RNA-seq 解析にて同定する予定であったが相分離ツールによる回収効率および IkBZ KO マウスの出生数が想定以下であったことが主な理由で十分な量が得られなかったため、転写ハブにおいて IkBZ がインシュレーター (局所クロマチンの区切り壁を形成する因子) の維持に関与している可能性について検討を行った。そこで得られた転写ハブにおいて、インシュレータータンパク質 CTCF や Boris の発現を検討したところ IkBZ KO マウスで増加していた。

#### hDPSC の硬組織形成分化能評価

本実験に供試する hDPSC の硬組織形成分化能を評価するために、hDPSC を硬組織形成分化誘導培地で最大 24 日間培養し、MTT 法による細胞数相対定量と ALP 活性とアリザリンレッド S 染色による石灰化ノジュール形成を解析した。ALP 活性は培養 9 日目から上昇傾向を示し、培養 12 日目では培養 9 日目に対して有意に高い ALP 活性を示した。その後、培養 12 日目から培養 18 日目まで最大 ALP 活性を持続した後に、培養 21 日目には培養 18 日目に対して ALP 活性は低下した。石灰化ノジュール形成は培養 18 日目までは陰性であったが、培養 21, 24 日目にかけてノジュール形成が促進した。

## バイオインフォマティクス解析

### 1) 培養 0 日目と培養 12 日目におけるオープンクロマチン領域変化

hDPSC の分化過程におけるオープンクロマチン領域の網羅的な同定と分化前後の領域変化の比較を行うために、培養 0 日目および硬組織形成分化中期である培養 12 日目において ATAC-seq サンプルを調製しバイオインフォマティクス解析を行った。Homer 内の `annotatePeaks.pl` コマンドを用いた解析から、培養 0 日目と 12 日目において有意なオープンクロマチンピークをそれぞれ 45,493 個と 45,370 個同定し、そのうち 38,020 個は培養 0 日目と 12 日目においてピークの高さに変動はなかった (common peaks)。一方で、7,473 個のピークは培養 0 日目において培養 12 日目と比較して高いピークとして (day 0-enriched peaks)、7,350 個のピークは培養 12 日目において培養 0 日目と比較して高いピークとして (day 12-enriched peaks) それぞれ同定された。各ピーク中央を中心としたシークエンスタグの histogram および heatmap を作製したところ、7473 個の day 0-enriched peaks において、培養 0 日目に調製した ATAC-seq サンプルから得られた tag が、培養 12 日目に調製した ATAC-seq サンプルから得られた tag より多く集積していることが示された。38020 個の common peaks において、培養 0 日目および培養 12 日目に調製した ATAC-seq サンプルから得られた tag が同程度集積していた。一方で、7350 個の day 12-enriched peaks において、培養 12 日目に調製した ATAC-seq サンプルから得られた tag が、培養 0 日目に調製した ATAC-seq サンプルから得られた tag より多く集積していることが示された。これら histogram および heatmap より、Homer で得られた day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks の分類が適切であることが示された。

### 2) オープンクロマチン領域近傍遺伝子の Gene Ontology (GO) 解析

続いて、各一つ一つの open chromatin peak にそれぞれ最も近傍に存在する遺伝子座をアノテーションし、7473 個からなる day 0-enriched peaks, 38020 個からなる common peaks, 7350 個からなる day 12-enriched peaks 各ピークの集団においていかなる細胞機能を持つタンパク質や miRNA, lncRNA をコードしている遺伝子群が集積しているのかを、遺伝子機能を代謝経路とシグナル伝達系に関連付けたパスウェイ解析である KEGG を用いた GO 解析にて検討した。GO 解析において、day 0-enriched peaks では、正常細胞に関連するパスウェイとして Hippo signaling pathway が上位にランクされ、day 12-enriched peaks では Hippo signaling pathway, Regulation of actin cytoskeleton などの Term が上位にランクされた。一方で、common peaks においては、Endocytosis, Ubiquitin mediated proteolysis など細胞機能の根幹をなす Term が上位にランクされた。

### 3) オープンクロマチン領域に集積する転写因子/転写制御因子コンセンサス結合配列の探索

続いて、day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks 各ピーク群においていかなる転写因子/転写制御因子のコンセンサス結合配列 (consensus DNA binding domain: CDB) が集積しているかを解析したところ、day 0-enriched peaks においては、basic region leucine-zipper 型転写因子 (bZIP)、BORIS (brother of the regulator of imprinted sites)、Runt-related transcription factor ファミリー転写因子 (RUNX)、TEA Domain Transcription Factor ファミリー転写因子 (TEAD) が、common peaks においては、bZIP、RUNX、TEAD、SP2、CTCF が、day 12-enriched peaks においては、bZIP、FOXG1 (Forkhead Box G1)、RUNX、CTCF (CCCTC-binding factor)、BHLHA15 (Class B basic helix-loop-helix protein 15)、TEAD が上位にランクされた。これらの結果より、day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks いずれにおいても、結合する転写因子 (bZIP, RUNX, TEAD) や結合する転写制御因子 (CTCF および CTCF パラログである BORIS) が共通して抽出されたことから、分化前後で主に機能する転写因子や転写制御因子は大きく変化しない一方で、これら因子群が異なったオープンクロマチン領域上に配置されている可能性が示された。

### 4) TEAD コンセンサス配列を有するオープンクロマチン領域の抽出と GO 解析

続いて、day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks からそれぞれ TEAD 結合配列を持つピーク集団 (TEAD-day 0-enriched peaks, TEAD-common peaks, TEAD-day 12-enriched peaks) を、Homer 内の TEAD motif file を TEAD コンセンサス配列として使用した `annotatePeaks.pl` コマンドにより抽出した。各 TEAD コンセンサス配列を有するオープンクロマチンピーク中央を中心としたシークエンスタグの histogram および heatmap を作成したところ、Homer で得られた TEAD-day 0-enriched peaks, TEAD-common peaks, TEAD-day 12-enriched peaks の分類が適切であることが示された。さらに、TEAD-day 0-enriched peaks および TEAD-day 12-enriched peaks に対して KEGG を用いた GO 解析を行ったところ、TEAD は Hippo signaling pathway の転写因子であるため、予想された通りに Hippo signaling pathway が TEAD-day 0-enriched peaks および TEAD-day 12-enriched peaks で共に上位にランクされた。興味深いことに、Hippo signaling pathway として TEAD-day 0-enriched peaks および TEAD-day 12-enriched peaks で同定された近傍遺伝子の多くは異なっており、分化前後でオープンクロマチン化する Hippo signaling pathway 遺伝子座が変化することで、TEAD の標的遺伝子変換が生じていることが明らかになった。さらに、TEAD-day 12-enriched peaks においては、TGF- $\beta$  signaling pathway, Activin signaling pathway などが上位にランクされたことから、hDPSC の分化過程において、TEAD

がこれら分化指向性パスイの遺伝子座を新たな標的としている可能性が示された。

#### 5) bZIP コンセンサス配列を有するオープンクロマチン領域の抽出と GO 解析

続いて、day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks からそれぞれ bZIP 結合配列を持つピーク集団 (bZIP-day 0-enriched peaks, bZIP-common peaks, bZIP-day 12-enriched peaks) を、Homer 内の bZIP motif file を bZIP コンセンサス配列として使用した annotatePeaks.pl コマンドにより抽出した。各 bZIP コンセンサス配列を有するオープンクロマチンピーク中央を中心としたシークエンスタグの histogram および heatmap を作成したところ、Homer で得られた bZIP-day 0-enriched peaks, bZIP-common peaks, bZIP-day 12-enriched peaks の分類が適切であることが示された。さらに、bZIP-day 0-enriched peaks および bZIP-day 12-enriched peaks に対して KEGG を用いた GO 解析を行ったところ、Hippo signaling pathway が bZIP-day 0-enriched peaks において上位にランクされたことから、TEAD を介する Hippo signaling pathway の活性化への bZIP による時期特異的な制御が示唆された。

#### 6) RUNX コンセンサス配列を有するオープンクロマチン領域の抽出と GO 解析

続いて、day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks からそれぞれ RUNX 結合配列を持つピーク集団 (RUNX-day 0-enriched peaks, RUNX-common peaks, RUNX-day 12-enriched peaks) を、Homer 内の RUNX motif file を RUNX コンセンサス配列として使用した annotatePeaks.pl コマンドにより抽出した。各 RUNX コンセンサス配列を有するオープンクロマチンピーク中央を中心としたシークエンスタグの histogram および heatmap を作成したところ、Homer で得られた RUNX-day 0-enriched peaks, RUNX-common peaks, RUNX-day 12-enriched peaks の分類が適切であることが示された。さらに、RUNX-day 0-enriched peaks および RUNX-day 12-enriched peaks に対して KEGG を用いた GO 解析を行ったところ、Hippo signaling pathway が RUNX-day 12-enriched peaks において上位にランクされたことから、TEAD を介する Hippo signaling pathway の活性化への RUNX による時期特異的な制御が示唆された。さらには、RUNX-day 12-enriched peaks において Hippo signaling pathway と共に Regulation of actin cytoskeleton, ECM-receptor interaction が上位にランクされたことから、メカニカルシグナルや細胞外基質リガンドの受容など細胞外環境認識に RUNX が寄与している可能性が示唆された。

#### 7) CTCF コンセンサス配列を有するオープンクロマチン領域の抽出と GO 解析

局所クロマチンの区切り壁を形成し、近位あるいは遠位エンハンサーおよびサプレッサーの影響範囲を規定することで、遺伝子発現を制御するインシュレーターである CTCF およびそのパラログである BORIS のコンセンサス結合配列が day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks 全てにおいて抽出された。そこで、day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks からそれぞれ CTCF 結合配列を持つピーク集団 (CTCF-day 0-enriched peaks, CTCF-common peaks, CTCF-day 12-enriched peaks) を、Homer 内の CTCF motif file を CTCF コンセンサス配列として使用した annotatePeaks.pl コマンドにより抽出した。各 CTCF コンセンサス配列を有するオープンクロマチンピーク中央を中心としたシークエンスタグの histogram および heatmap を作成したところ、Homer で得られた CTCF-day 0-enriched peaks, CTCF-common peaks, CTCF-day 12-enriched peaks の分類が適切であることが示された。さらに、CTCF-day 0-enriched peaks および CTCF-day 12-enriched peaks に対して KEGG を用いた GO 解析を行ったところ、CTCF-day 12-enriched peaks において Hippo signaling pathway がトップランクされたのに対して CTCF-day 0-enriched peaks では抽出されなかった。CTCF-day 12-enriched peaks 特異的な CTCF によって発現が制御される Hippo signaling pathway の遺伝子を全て列挙すると ACTB, ACTG1, APC, AREG, BMP2, BMPR1B, DLG2, DVL1, NF2, PARD6B, SMAD2 であり、BMP2, BMPR1B, SMAD2 などの TGF/BMP シグナルカスケードや ACTB, ACTG1 など細胞骨格に関する遺伝子が抽出されたことから、CTCF による TEAD-Hippo signaling pathway の結合部位変換が hDPSC の硬組織形成分化誘導に寄与している可能性が示された。

#### 8) BORIS コンセンサス配列を有するオープンクロマチン領域の抽出と GO 解析

続いて、day 0-enriched peaks, common peaks, day 12-enriched peaks からそれぞれインシュレーターCTCF のパラログである BORIS のコンセンサス結合配列を持つピーク集団 (BORIS-day 0-enriched peaks, BORIS-common peaks, BORIS-day 12-enriched peaks) を、Homer 内の BORIS motif file を BORIS コンセンサス配列として使用した annotatePeaks.pl コマンドにより抽出した。各 BORIS コンセンサス配列を有するオープンクロマチンピーク中央を中心としたシークエンスタグの histogram および heatmap を作成したところ、Homer で得られた BORIS-day 0-enriched peaks, BORIS-common peaks, BORIS-day 12-enriched peaks の分類が適切であることが示された。さらに、BORIS-day 0-enriched peaks および BORIS-day 12-enriched peaks に対して KEGG を用いた GO 解析を行ったところ、BORIS-day 0-enriched peaks, BORIS-day 12-enriched peaks とともに Hippo signaling pathway が上位にランクされた。

hDPSC には分化誘導刺激に対してインシュレーターが担うエピジェネティックな遺伝子発現制御機構が存在し、Hippo signal pathway や RUNX によって制御を受ける分化促進遺伝

子座のクロマチンアクセシビリティを上昇させていることから、これら pathway の賦活化や pathway の標的タンパク質添加およびヒストン脱アセチル化酵素阻害薬との併用により、hDPSC の賦活化による効率的な象牙質/歯髄創傷治癒誘導が行える可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Li Jiajun, Sakisaka Yukihiko, Nemoto Eiji, Maruyama Kentaro, Suzuki Shigeki, Xiong Kaixin, Tada Hiroyuki, Tenkumo Taichi, Yamada Satoru   | 4. 巻<br>in press            |
| 2. 論文標題<br>Cementocyte-derived extracellular vesicles regulate osteoclastogenesis and osteoblastogenesis  | 5. 発行年<br>2024年             |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Dental Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>in press      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.jds.2024.02.025  | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |
| 1. 著者名<br>Suzuki Shigeki, Sasaki Kento, Fahreza Rahmad Rifqi, Nemoto Eiji, Yamada Satoru  | 4. 巻<br>in press            |
| 2. 論文標題<br>The histone deacetylase inhibitor MS-275 enhances the matrix mineralization of dental pulp stem cells by inducing fibronectin expression   | 5. 発行年<br>2023年             |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Dental Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>in press      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.jds.2023.11.019  | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |
| 1. 著者名<br>Kinoshita Masaki, Yamada Satoru, Sasaki Junichi, Suzuki Shigeki, Kajikawa Tetsuhiro, Iwayama Tomoaki, Fujihara Chiharu, Imazato Satoshi, Murakami Shinya  | 4. 巻<br>24                  |
| 2. 論文標題<br>Mice Lacking PLAP-1/Asporin Show Alteration of Periodontal Ligament Structures and Acceleration of Bone Loss in Periodontitis  | 5. 発行年<br>2023年             |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>15989 ~ 15989 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/ijms242115989  | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |
| 1. 著者名<br>Sasaki Kento, Suzuki Shigeki, Fahreza Rahmad Rifqi, Nemoto Eiji, Yamada Satoru  | 4. 巻<br>in press            |
| 2. 論文標題<br>Dynamic changes in chromatin accessibility during the differentiation of dental pulp stem cells reveal that induction of odontogenic gene expression is linked with specific enhancer construction | 5. 発行年<br>2023年             |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Dental Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>in press      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.jds.2023.10.022  | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto Tadahiro, Yuan Hang, Suzuki Shigeki, Nemoto Eiji, Saito Masahiro, Yamada Satoru   | 4. 巻<br>in press       |
| 2. 論文標題<br>Procyanidin B2 enhances anti-inflammatory responses of periodontal ligament cells by inhibiting the dominant negative pro-inflammatory isoforms of peroxisome proliferator-activated receptor | 5. 発行年<br>2023年        |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Dental Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jds.2023.09.027  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Yoshida Kazuma, Suzuki Shigeki, Yuan Hang, Sato Akiko, Hirata-Tsuchiya Shizu, Saito Masahiro, Yamada Satoru, Shiba Hideki                                   | 4. 巻<br>13          |
| 2. 論文標題<br>Public RNA-seq data-based identification and functional analyses reveal that MXRA5 retains proliferative and migratory abilities of dental pulp stem cells | 5. 発行年<br>2023年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>15574 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-023-42684-z  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>鈴木 茂樹、長谷川 龍、佐藤 瞭子、大道寺 美乃、長崎 果林、根本 英二、山田 聡       | 4. 巻<br>66              |
| 2. 論文標題<br>クロマチンアクセシビリティ解析による歯髄幹細胞分化における機能的転写因子/転写制御因子の探索 | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>日本歯科保存学雑誌                                       | 6. 最初と最後の頁<br>179 ~ 191 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11471/shikahozon.66.179    | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Sato Akiko, Suzuki Shigeki, Yuan Hang, Fahreza Rahmad Rifqi, Wang Xiuting, Nemoto Eiji, Saito Masahiro, Yamada Satoru  | 4. 巻<br>24              |
| 2. 論文標題<br>Pharmacological Activation of YAP/TAZ by Targeting LATS1/2 Enhances Periodontal Tissue Regeneration in a Murine Model | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>970 ~ 970 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms24020970   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Suzuki Shigeki, Yamada Satoru   | 4. 巻<br>58              |
| 2. 論文標題<br>Epigenetics in susceptibility, progression, and diagnosis of periodontitis | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Japanese Dental Science Review  | 6. 最初と最後の頁<br>183 ~ 192 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jdsr.2022.06.001                                | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yuan H., Suzuki S., Terui H., Hirata-Tsuchiya S., Nemoto E., Yamasaki K., Saito M., Shiba H., Aiba S., Yamada S. | 4. 巻<br>101             |
| 2. 論文標題<br>Loss of I B Drives Dentin Formation via Altered H3K4me3 Status  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Dental Research   | 6. 最初と最後の頁<br>951 ~ 961 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1177/00220345221075968  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

[学会発表] 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Suzuki S   |
| 2. 発表標題<br>Integrative epigenomic and transcriptomic analysis reveals that transcriptional factor competition at the distal enhancers of the Samd9l gene locus regulates osteoblast survival and activity in an inflammatory environment. |
| 3. 学会等名<br>The 71st Annual Meeting of Japanese Association of Dental Research (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Wang X, Suzuki S, Yamada S.   |
| 2. 発表標題<br>Establishment of pulp revascularization in the mouse model.               |
| 3. 学会等名<br>The 71st Annual Meeting of Japanese Association of Dental Research (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2023年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Fahreza RR, Suzuki S, Nemoto E, Yamada S.                                 |
| 2. 発表標題<br>RMND5A involvement in periodontal tissue homeostasis.                     |
| 3. 学会等名<br>The 71st Annual Meeting of Japanese Association of Dental Research (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Xiong K, Chen L, Sakisaka Y, Suzuki S, Tenkumo T, Nemoto E, Yamada S.     |
| 2. 発表標題<br>The role of Piezo1 pathway on cementocyte functions.                      |
| 3. 学会等名<br>The 71st Annual Meeting of Japanese Association of Dental Research (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鈴木茂樹, 佐藤瞭子, 大道寺美乃, 長崎果林, 長谷川 龍, 根本英二, 山田 聡. |
| 2. 発表標題<br>歯髄幹細胞分化過程におけるクロマチンアクセシビリティ解析.               |
| 3. 学会等名<br>日本歯科保存学会2023年度春季学術大会(第158回)                 |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大道寺美乃, 鈴木茂樹, 佐藤瞭子, 山本真豊, 佐々木健人, Wang X, 長崎果林, Rahmad Rifqi Fahreza, 長谷川 龍, 根本英二, 山田 聡. |
| 2. 発表標題<br>実験的歯周炎-歯周組織再生モデルにおける歯周組織エピゲノム変化の解析.  |
| 3. 学会等名<br>第66回春季日本歯周病学会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fahreza RR, Suzuki S, Sato A, Yamamoto T, Sasaki K, Wang X, Daidoji Y, Nagasaki K, Hasegawa R, Nemoto E, Yamada S. |
| 2. 発表標題<br>Functional Roles of RMND5A in Periodontal Tissue Homeostasis.  |
| 3. 学会等名<br>第66回春季日本歯周病学会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木茂樹                    |
| 2. 発表標題<br>エビゲノムから捉える炎症と再生の交差点     |
| 3. 学会等名<br>第65回秋季日本歯周病学会学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2022年                    |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                    | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)             | 備考 |
|-------|--|-----------------------------------|----|
| 研究分担者 | 山崎 研志<br>(Yamasaki Kenshi)<br><br>(40294798) | 東北大学・医学系研究科・非常勤講師<br><br>(11301)  |    |
| 研究分担者 | 山田 聡<br>(Yamada Satoru)<br><br>(40359849)    | 東北大学・歯学研究科・教授<br><br>(11301)      |    |
| 研究分担者 | 土屋 志津<br>(Tsuchiya Shizu)<br><br>(60610053)  | 広島大学・医系科学研究科(歯)・助教<br><br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|