

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293405

研究課題名(和文)患者由来歯髄幹細胞を応用した口唇口蓋裂の発症機序の解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Patient-derived dental pulp stem cell-based innovation for disease mechanism and therapeutic development in cleft lip palate

研究代表者

山座 孝義 (Takayoshi, Yamaza)

九州大学・歯学研究科(研究院)・講師

研究者番号：80304814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究において、CL/P患者由来SHEDでは、ERK1/2のリン酸化の亢進が原因で、その骨再生能力を抑制している事が判明した。ERK1/2リン酸化の亢進は、その脱リン酸化酵素DUSP4/DUSP6の遺伝子プロモーターのヒストン脱メチル化が進行しているためであった。ERK1/2のリン酸化の亢進を阻害する事で、CL/P患者乳切歯由来SHEDの骨再生能力が賦活化され、骨欠損部での骨再生に有益な細胞にレスキューされた。したがって、将来、CL/P患者乳切歯SHEDを保存し、ERK1/2のリン酸化亢進を阻害した自家SHEDを用いて、CL/P患者の顎骨欠損治療に応用する再生医療学体系の確立が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this project, we evaluated that CL/P patient-derived SHED expressed an enhanced phosphorylation of ERK1/2 to suppress their regenerative capacity to form bone tissue. The enhancement of ERK1/2 in CL/P patient-derived SHED was caused by hypomethylation of DUSP4 and 6 DNA promoters. The inhibited bone regenerative capacity in CL/P patient-derived SHED was rescued by inhibition of ERK1/2 phosphorylation. These findings suggested that, in future, a promising therapeutics with autologous SHED-based bone regeneration will be developed in CL/P treatment.

研究分野：口腔解剖学

キーワード：歯髄幹細胞 口唇口蓋裂 患者由来幹細胞

様式 C - 19、F - 19、Z - 19（共通）

1. 研究開始当初の背景

新生児の発症率の高い外表奇形として口唇口蓋裂 cleft lip and palate (CL±P)が知られている。わが国では出生児 1,000 に 1.82 ～2.06 人の割合で発症する。CL/P 患児の約 30%は主な疾患に CL/P を合併した症候群を呈し、「症候性」と分類されるが、大部分の 70%は症候群を伴っておらず、「無症候性」に分類されている。

CL/P の原因として、人種、特定遺伝子、染色体異常、エピジェネティック、母体影響が考えられているが、どれも決定的な原因が解明されていない。本疾患の発症は、従来から多因子しきいモデルで説明されることが多く、効果は小さいが相加的に働く遺伝子と多数の環境因子との相互作用によって生じ、両者の作用が疾患へのかかりやすさ(易罹病度)の一定のしきい値を越えたときに発現すると考えられてきた。

ヒト歯髄幹細胞は、ヒト永久歯・乳歯の歯髄より、間葉系幹細胞に属する幹細胞集団としてその存在が同定されている[4,5]。歯髄幹細胞は高い増殖能力と様々な細胞への多分化能(象牙芽細胞/骨芽細胞や軟骨細胞、脂肪細胞、神経細胞、血管内皮細胞、肝細胞等)を示す。また、免疫反応を調節する新たな機能も報告されている。最近では、歯髄幹細胞を利用して、骨欠損モデルにおいて再生医療学的治療効果が認められている。歯髄幹細胞は、再生医療における有望な細胞ソースと考えられる。

頭部神経堤細胞 cranial neural crest cells (CNCCs)は、歯や顎骨・口蓋骨などの形態形成に重要である。従って、CL±Pの発症にも深く関与していると考えられる。驚くべき事に、移動した CNCCsは歯の発生期/発生直後の歯髄のみならず、成獣マウスの歯髄にも存在している。ヒト歯髄幹細胞においてCNCCマーカー(p75, Nestin)や胚性幹細胞マーカー(Oct-4、SSEA4)を発現しており、ヒト歯髄幹細胞がCNCC前駆細胞としての特性を含んでいると考えられる。

ヒトCL±Pの発症では、間葉系細胞でのTGF-beta受容体 transforming growth factor receptor (TGFR)とその下流シグナルの制御が重要であると考えられる。ヒト症候性CL±Pでは、TGF-betaシグナルに属するfibrin-1 (FBN-1)遺伝子の異常によりMalfan症候群が[14]、I型TGFR TGFBR type I (TGFBR1)またはTGFBR2遺伝子の異常によりLoeys-Dietz症候群が発症する事が報告されている。ヒト歯髄幹細胞でもTGFRsとその下流シグナルが機能している。

2. 研究の目的

ヒトCL±Pの発症機序の解明には、ヒトCNCCsの解析が不可欠である。しかし、ヒトCNCCsを入手する事は非常に困難であり、またiPS細胞やES細胞からのCNCCsへの分化誘導も成功していないことから、ヒトCNCCsのソースとなりうる細胞、特にヒトCL±P患児に由来する細胞ソースを探索する事が必要である。そこで、ヒトCNCCsとしての特性を含むヒト歯髄幹細胞、特に乳歯幹細胞 stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED)に注目し、以下の観点から、ヒトCL/Pの発症機序の解明と再生医療学的治療法の開発を行う事を研究目標としている。具体的には、無症候性CL/P患児3名から単離したSHED (CL/P-SHED)を用いて、以下のことを解析することを目的としている。

CL/P-SHEDの単離・培養と幹細胞学的特性の解析

CL/P-SHEDにおけるTGFRsとその下流シグナルにおける異常性の解明

CL/P-SHEDにおける異常シグナルの正常化

正常化CL/P-SHEDを用いた骨欠損モデルマウスにおける骨再生医療の開発

3. 研究の方法

【ヒトCL/P患児3名からのCL/P-SHEDの単離・培養とその幹細胞学的特性の解析】

(1) CL/P-SHEDの単離・培養

(2) CL/P-SHEDの幹細胞特性の解析

A. Colony-forming unit-fibroblasts (CFU-F)形成能の解析

B. Population doubling能の解析

C. 細胞増殖能の解析

D. 細胞表面抗原発現の解析

E. 多分化能の解析

G. 自己複製能の解析

H. RT-PCR法による遺伝子発現の解析

【CL/P-SHEDにおけるTGFRsとその下流シグナルにおける異常性の解明】

A. CL/P-SHEDにおけるTGFRsの発現解析

B. CL/P-SHEDにおけるTGFRs遺伝子のDNAシーケンス解析

C. CL/P-SHEDにおけるTGFR下流シグナルの発現解析

D. CL/P-SHEDにおけるDNAメチル化解析

E. CL/P-SHEDにおけるヒストン脱メチル化解析

【CL/P-SHEDにおける異常シグナルの正常化】

A. JHDM1d siRNAまたはERK1/2 siRNA処理CL/P-SHEDにおける象牙芽細胞・骨芽細胞分化誘導能

B. ERK1/2インヒビター処理処理CL/P-SHEDおける象牙芽細胞・骨芽細胞分化誘導能

【正常化 CL/P-SHED を用いた骨欠損モデルマウスにおける骨再生医療の開発】

A. 骨欠損モデルマウスへの正常化CL/P-SHEDの移植

【統計処理】 Student t-testで2群間を比較した。

4. 研究成果

【ヒトCL/P患児3名からのCL/P-SHEDの単離・培養とその幹細胞学的特性の解析】無症候性CL/P患児3名から得た上顎第一乳切歯から、残存歯髄細胞を採取した。単一付着細胞がフラスコ面に付着し、その後、独立した付着性コロニーが形成された。健常児乳切歯歯髄より単離した細胞が形成したCFU-Fコロニー数と比較すると、無症候性CL/P患児乳切歯歯髄より単離した細胞が形成したCFU-Fコロニー数は優位に少なかった。無症候性CL/P患児乳切歯歯髄より単離した細胞では、健常児乳切歯歯髄より単離した細胞より優位にポピュレーションダブリングスコアが少なかった。

BrdU incorporation assayにて細胞の増殖能を無症候性CL/P患児乳切歯歯髄より単離した細胞と健常児乳切歯歯髄より単離した細胞との間で比較検討した。ともにP3の細胞を使用した。CL/P患児乳切歯由来細胞では、健常児乳切歯由来細胞よりBrdU陽性率は優位に低かった。フローサイトメーターによる解析で、CL/P患児乳切歯由来細胞 (P3)では、CD146、CD73、CD105、CD90は陽性を示していた。一方、CD34、CD45、CD14は陰性であった。健常児乳切歯由来細胞においてもこれら表面抗原の発現は同様であった。

CL/P 患児乳切歯由来細胞 (P3)を象牙芽細胞・骨芽細胞分化誘導メディアムで4週間培養した所、Alizarin Red-S 陽性を示す基質が形成された。また、RT-PCR 法により象牙芽細胞・骨芽細胞分化誘導1週では、RUNX2 ALP、OCN、DSPPの各遺伝子が発現していた。軟骨細胞誘導メディアムで3週間培養した所、SOX9 とアグリカンの各遺伝子の発現が RT-PCR 法により明らかとなった。脂肪細胞分化誘導メディアムで6週間培養した所、Oil red O 陽性を示す細胞内顆粒の形成が観察された。また、RT-PCR 法により脂肪細胞分化誘導1週では、LPL およびPPAR γ 2の各遺伝子が発現を確認した。また、健常児乳切歯由来細胞 (P3)の多分化能と比較すると、上記3種のいずれの細胞分化においてCL/P患児乳切歯由来細胞ではその分化能力が有意に劣っていた。

限界希釈法により、CL/P患児乳切歯由来細胞では8個の単一コロニーが形成された。各コロニーの細胞増殖試験、象牙芽細胞・骨芽細胞分化能試験をおこなうと、コロニー間でその能力の

差が認められた。

H&E染色による移植体構造物の観察では、CL/P患児乳切歯由来細胞による一次移植体と二次移植体とでは、類似した骨様組織が形成されていた。また、抗ヒトCD146抗体を用いた免疫染色を施すと、一次移植体と二次移植体においてともに、CD146陽性細胞が、骨様基質上に局在していた。この結果より、CL/P患児乳切歯由来細胞の自己複製能が認められた。以上の結果から、CL/P患児乳切歯歯髄より単離された細胞は、間葉系幹細胞に属するSHEDに類似した細胞と考えられ、CL/P患児乳切歯単離間葉系幹細胞をCL/P-SHEDと称する。

【CL/P-SHEDおけるTGFBsとその下流シグナルにおける異常性の解明】リアルタイムPCR法およびWestern blotting法により、CL/P-SHEDでは、TBR1、TBR2、TBR3の遺伝子ならびにタンパク質の発現が認められた。健常SHEDと比較すると、CL/P-SHEDでのこれら受容体の発現はすべて非常に低かった。CL/P-SHEDにおけるTBR1、TBR2、TBR3遺伝子DNAのシーケンスをチェックした所、いずれの受容体の塩基配列にも変異は認められなかった。

Western blotting法によりTGFB下流シグナル分子の発現を解析した。TGFB下流シグナルのcanonical pathwayとしてSmad2/リン酸化Smad2、TGFB下流シグナルのnon-canonical pathwayとしてIkB α /リン酸化IkB α 、NF- κ B □65/リン酸化NF- κ B □65、Akt/リン酸化Akt、p38/リン酸化p38、ERK1/2/リン酸化ERK1/2の発現がCL/P-SHEDにおいて認められた。それらシグナル分子の発現を健常SHEDと比較すると、CL/P-SHEDにおいて、ERK1/2のリン酸化が非常に亢進している事が判明した。その他のシグナル分子ならびにそのリン酸化は、両者の間で発現の差は認められなかった。次に、ERK1/2のリン酸化を促進する上流分子ERK1/2キナーゼ、MEK1/リン酸化MEK1の発現ならびにリン酸化ERK1/2の脱リン酸化酵素の一群であるdual specificity phosphatases (DUSPs)のDUSP4、DUSP5、DUSP6のタンパク質発現をWestern blotting法にて解析した。MEK1/リン酸化MEK1の発現は、CL/P-SHEDと健常SHEDの間で差は認められなかった。一方、DUSPsに関しては、DUSP5タンパク質の発現に差は認められなかったが、DUSP4ならびにDUSP6タンパク質の発現はCL/P-SHEDにおいて低下していた。リアルタイムRT-PCR法により、DUSPs遺伝子発現を検索したところ、Western blottingの結果と同様、DUSP5遺伝子の発現に変化が認められなかったが、DUSP4ならびにDUSP6遺伝子の発現はCL/P-SHEDにおいて有意に低下していた。

バイサルファイト・シーケンス法により、CL/P-SHEDと健常SHEDの間では、DUSP4ならびにDUSP6遺伝子プロモーターのメチル化について著明な変化が認められなかった。ヒストン脱メチル酵素の一つであるJHDM1dの遺伝子ならびにタンパク質レベルでの発現が、健常SHEDと比べCL/P-SHEDにおいて著明に発現していた。ChIP法により、CL/P-SHEDにおいてDUSP4およびDUSP6遺伝子のプロモーター領域へのJHDM1dの優位な結合が認められた。CL/P-SHEDと健常SHEDの間においてH3、H4の発現に差は認められなかった。メチル化ヒストンの発現を解析すると、H4K20me1の発現は、両者の間で差が生じていなかった。一方、H3K9me1、H3K9me2、H3K27me2の発現がCL/P-SHEDにおいて非常に低下していた。CL/P-SHEDでのDUSP4およびDUSP6遺伝子プロモーターのDUSP4-1およびDUSP6-2の領域では、H3K9me1、H3K9me2、H3K27me2、H4K20me1のいずれのメチル化ヒストンの発現が優位に低下していた。

【CL/P-SHEDにおける異常シグナルの正常化】CL/P-SHED (P3)をJHDM1d siRNAまたはERK1/2 siRNAで処理し、それぞれの遺伝子発現をノックダウンさせると、象牙芽細胞・骨芽細胞分化誘導下では、コントロールsiRNA処理群と比較して、Alizarin Red-S陽性基質の形成が促進された。また、リアルタイムRT-PCR法ならびにWestern blotting法にてALP、RUNX2、OCN、DSPPの象牙芽細胞・骨芽細胞特異的遺伝子/タンパク質の発現を解析すると、いずれの遺伝子/タンパク質もsiRNA処理群において上昇していた。CL/P-SHED (P3)をERK1/2インヒビターPD325901で処理し、ERK1/2活性を抑制すると、象牙芽細胞・骨芽細胞分化誘導下では、コントロール阻害剤無処理群と比較して、Alizarin Red-S陽性基質の形成が促進された。また、リアルタイムRT-PCR法ならびにWestern blotting法にてALP、RUNX2、OCN、DSPPの象牙芽細胞・骨芽細胞特異的遺伝子/タンパク質の発現を解析すると、いずれの遺伝子/タンパク質もインヒビター処理群において上昇していた。

【正常化CL/P-SHEDを用いた骨欠損モデルマウスにおける骨再生医療の開発】マイクロCTならびに組織学的解析により、JHDM1d siRNA、ERK1/2 siRNA、ERK1/2インヒビターPD325901で処理したCL/P-SHEDの移植群では、コントロールと比較して骨様組織の形成が促進された。

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19件)

- Makino Y, Yamaza H, Akiyama K, Ma L, Hoshino Y, Nonaka K, Terada Y, Kukita T, Shi S, Yamaza T. Immune therapeutic potential of stem cells from human supernumerary teeth. J Dent Res. 2013;92:609-615.
- Murata N, Ioi H, Ouchi M, Takao T, Oida H, Aijima R, Yamaza T, Kido MA. Effect of allergen sensitization on external root resorption. J Dent Res. 2013;92:641-647.
- Takahashi A, Kukita A, Li YJ, Zhang JQ, Nomiyama H, Yamaza T, Ayukawa Y, Koyano K, Kukita T. Tunneling nanotube formation is essential for the regulation of osteoclastogenesis. J Cell Biochem. 2013;114:1238-1247.
- Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Furuhashi A, Koyano K. The role of phosphoinositide 3-kinase in adhesion of oral epithelial cells to titanium. Arch Oral Biol. 2013;58:1696-1708.
- Atsuta I, Ayukawa Y, Furuhashi A, Yamaza T, Tsukiyama Y, Koyano K. Promotive effect of insulin-like growth factor-1 for epithelial sealing to titanium implants. J Biomed Mater Res A. 2013;101:2896-2904.
- Ookuma YF, Kiyoshima T, Kobayashi I, Nagata K, Wada H, Fujiwara H, Yamaza H, Nonaka K, Sakai H. Multiple functional involvement of thymosin beta-4 in tooth germ development. Histochem Cell Biol. 2013;139:355-370.
- Fang J, Uchiyama T, Yagi M, Matsumoto S, Amamoto R, Takazaki S, Yamaza H, Nonaka K, Kang D. Dihydro-orotate dehydrogenase is physically associated with the respiratory complex and its loss leads to mitochondrial dysfunction. Biosci Rep. 2013;33(2):e00021.
- Takano T, Li YJ, Kukita A, Yamaza T, Ayukawa Y, Moriyama K, Uehara N, Nomiyama H, Koyano K, Kukita T. Mesenchymal stem cells markedly suppress inflammatory bone destruction in rats with adjuvant-induced arthritis. Lab Invest. 2014;94:286-296.
- Chen C, Akiyama K, Yamaza T, You YO, Xu X, Li B, Zhao Y, Shi S. Telomerase governs immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells by regulating FAS ligand expression. EMBO Mol Med. 2014;6:322-334.
- Kondo R, Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Matsuura Y, Furuhashi A, Tsukiyama Y, Koyano K. Therapeutic interaction of systemically-administered mesenchymal stem cells with peri-implant mucosa. PLoS One. 2014;9:e90681.
- Yuniartha R, Alatas FS, Nagata K, Kuda M, Yanagi Y, Esumi G, Yamaza T, Kinoshita Y, Taguchi T. Therapeutic potential

- of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. *Pediatr Surg Int*. 2014;30:907-914.
12. Yamaguchi N, Nakamura S, [Yamaza H](#), Nishigaki S, Masuda K, Yanagita K, Nonaka K. Clinical approach to a suspected case of first branchial arch syndrome. *Case Rep Med*. 2014;2014:506804.
 13. Ma L, Aijima R, Hoshino Y, [Yamaza H](#), Tomoda E, Tanaka Y, Sonoda S, Song G, Zhao W, Nonaka K, Shi S, [Yamaza T](#). Transplantation of mesenchymal stem cells ameliorates secondary osteoporosis through interleukin-17-impaired functions of recipient bone marrow mesenchymal stem cells in MRL/lpr mice. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:104. doi: 10.1186/s13287-015-0091-4.
 14. Sonoda S, Tomoda E, Tanaka Y, [Yamaza T](#). Properties and possibilities of human dental pulp-derived stem cells. *SciMedCentral*. 2015; 2:1012.
 15. [Yamaza T](#), Alatas FS, Yuniartha R, Yamaza H, Fujiyoshi JK, Yanagi Y, Yoshimaru K, Hayashida M, Matsuura T, Aijima R, Ihara K, Ohga S, Shi S, Nonaka K, Taguchi T. In vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:171.
 16. Masuda K, Kawano S, [Yamaza H](#), Sakamoto T, Kiyoshima T, Nakamura S, Nonaka K. Complete resolution of a calcifying cystic odontogenic tumor with physiological eruption of a dislocated permanent tooth after marsupialization in a child with a mixed dentition: a case report. *World J Surg Oncol*. 2015 Sep 17;13:277.
 17. Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, Kim SE, Kawata T, Park S, Hayashi H, [Yamaza H](#), Chiba T, Mori R. *Aging Cell*. 2015;14:707-9.
 18. Kamohara R, [Yamaza H](#), Tsuchiya T, Komatsu T, Park S, Hayashi H, Chiba T, Mori R, Otabe S, Yamada K, Nagayasu T, Shimokawa I. Overexpression of the adiponectin gene mimics the metabolic and stress resistance effects of calorie restriction, but not the anti-tumor effect. *Exp Gerontol*. 2015;64:46-54.
 19. Sonoda S, [Yamaza H](#), Ma L, Tanaka Y, Tomoda E, Aijima R, Nonaka K, Kukita T, Shi S, Nishimura F, [Yamaza T](#). Interferon-gamma improves impaired dentinogenic and immunosuppressive functions of irreversible pulpitis-derived human dental pulp stem cells. *Sci Rep*. 2016;6:19286.
- 〔学会発表〕(計 21 件)
1. [山座 孝義](#) . 歯髄幹細胞による免疫細胞療法 . 第 34 回日本炎症・再生医学 . 京都 . 2013 年 07 月 03 日 .
 2. Ma L, [Yamaza H](#), Hoshino Y, Kukita T, Nonaka K, [Yamaza T](#). Cryopreservation of Dental Pulp Tissues of Exfoliated DeciduousTeeth is a Suitable Stem Cell Bank for Regenerative Medicine. Fukuoka. The 22st Fukuoka International Symposium On Pediatric/Maternal-Child Health Research. 2013 年 8 月 31 日.
 3. [山座 孝義](#) . 凍結ヒト歯髄組織の臨床応用の可能性 . 第 55 回歯科基礎医学会 サテライトシンポジウム 5 「口腔組織幹細胞の未来志向」～歯髄細胞は臨床応用可能か? . 第 55 回歯科基礎医学会 . 岡山 . 2013 年 9 月 20 日 .
 4. [Yamaza H](#). SHED in regenerative dental medicine,USJI Week Event5: Contribution of US-Japan exchange of researchers in development of the molecular basis of dental and maxillofacial regenerative medicine leading collaboration among South-East Asian countries and US-Japan. Bethesda, USA. 2013 年 9 月 6 日
 5. 馬 蘭、[山座 孝義](#)、星野 慶弘、[山座 治義](#)、野中 和明、久木田 敏夫 . Expression of erythropoietin receptor on stem cells from exfoliated deciduous teeth. 第 55 回歯科基礎医学会 . 岡山 . 2013 年 9 月 22 日 .
 6. 星野 慶弘、[山座 孝義](#)、馬 蘭、[山座 治義](#)、野中 和明 . ヒト歯髄幹細胞に対するビリルビンの影響 .第 55 回歯科基礎医学会 . 岡山 . 2013 年 9 月 22 日 .
 7. 増田 啓太郎、[山座 孝義](#)、馬 蘭、星野 慶弘、樋口 勝規、久木田 敏夫 .歯周炎患者歯周靱帯由来幹細胞の免疫調節能に対するエリスロポイエチンの影響 .第 55 回歯科基礎医学会 . 岡山 . 2013 年 9 月 22 日 .
 8. [Yamaza T](#). Dental Stem Cell-based Translational Medicine. Kyudai Oral Bioscience 2014 -8th International Symposium-. Fukuoka. 2014 年 2 月 28 日.
 9. [山座 孝義](#) . 歯髄幹細胞の特性と再生医療への応用 . 第 13 回 日本再生医療学会 . 京都 . 2014 年 3 月 06 日 .
 10. [山座 孝義](#) . 口腔幹細胞の未来志向 .九州大学共進化社会システム創成拠点フォーラム .東京 .2014 年 3 月 12 日 .
 11. [Yamaza H](#). Nonaka K. Dihydroorotate dehydrogenase depletion inhibits mitochondrial function in osteoblasts.

- Gordon Research Conferences: Craniofacial Morphogenesis & Tissue Regeneration. Lucca (Barga), Italy. 2014年3月31日 .
12. 山座 孝義 .口腔幹細胞とトランスレーショナルメディスン .第 68 回日本口腔科学学会 シンポジウム 1 口腔組織に由来する幹細胞の医科への応用 . 東京 . 2014 年 5 月 7 日 .
 13. 柳 佑典、Alatas Fastima Safira、吉丸 耕一朗、林田 真、大賀 正一、山座 治義、山座 孝義、田口 智章 . 四塩化炭素誘導肝硬変モデルマウスに対するヒト脱落乳歯幹細胞移植療法の有効性に関する研究 .第 51 回日本小児外科学会 . 大阪 . 2014 年 5 月 9 日 .
 14. 山座 孝義 . 乳歯幹細胞とトランスレーショナルメディスン . 九州大学母子総合研究リサーチカンファレンス . 福岡 . 2014年06月24日 .
 15. 山座 孝義 . 間葉系幹細胞移植におけるレシビエントの組織・細胞の反応 . 第56回歯科基礎医学会 サテライトシンポジウム7「間葉系幹細胞の直接的・間接的な組織再生への関与を考える」 . 福岡 . 2014年9月25日 .
 16. Yamaza T. Mesenchymal stem cells from deciduous teeth-based liver regeneration. The 51st Annual Congress of Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. 特別企画「MSC」 . Fukuoka. 2015年7月12日.
 17. Yamaza T. Mesenchymal stem cells from deciduous teeth-based liver regeneration. The 51st Annual Congress of Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. 特別企画「MSC」 . Fukuoka. 2015年7月12日.
 18. Sonoda S, Yamaza T. Kukita T. Can irreversible inflamed dental pulp-derived dental pulp stem cells be suitable for dental pulp regeneration? 第57回歯科基礎医学会 . 新潟 . 2015年9月13日 .
 19. Sonoda S, Tomoda E, Tanaka Y, Nishimura F, Yamaza T. Interferon-gamma improves impaired dentinogenic function and immunosuppressive properties in irreversible pulpitis-derived human dental pulp stem cells. The 63rd Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research. Fukuoka. 2015年10月31日.
 20. Sonoda S, Yamaza T. Nishimura F. Patient-derived dental pulp stem cells based regeneration of dentin/pulp-complex. Kyudai Oral Bioscience 2016 (KOB2016) -Frontiers in Dental

- Research and Education in East Asia-. Fukuoka. 2016年2月27日 .
21. 吉丸耕一朗、山座 孝義、梶岡 俊一、高橋 良彰、柳 佑典、松浦 俊治、田口 智章 . 先天性機能的腸管不全に対する間葉系幹細胞を用いた新規治療法の開発 .第 28 回小腸移植研究会 . 東京 . 2016 年 03 月 12 日 .
- 〔図書〕(計 2 件)
1. 山座 孝義 . 4 . 歯髄幹細胞の最近の知見 口腔組織学・発生学 第 2 版 第Ⅱ偏口腔組織・発生学各論 第四章象牙質・歯髄複合体 Ⅱ臨床的考察 .医歯薬出版 .2015 年 2 月 .
 2. 吉丸耕一朗、山座 孝義、柳 佑典、林田 真、松浦 俊治、中島淳、田口 智章 . ヒルシスプリング病とその類縁疾患は再生医療で治せるか? 特集 希少消化器疾患に対する萌芽的研究の最前線 分子消化器病 先端医学社 . 2015 年 3 月 .
- 〔産業財産権〕
- 出願状況 (計 0 件)
 - 該当なし
 - 取得状況 (計 0 件)
 - 該当なし
- 〔その他〕
- 該当なし
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者
- 山座 孝義 (YAMAZA, Takayoshi)
- 九州大学・大学院歯学研究院・講師
- 研究者番号: 8 0 3 0 4 8 1 4
- (2)研究分担者
- 山座 治義 (YAMAZA, Haruyoshi)
- 九州大学・大学院歯学研究院・講師
- 研究者番号: 3 0 3 3 6 1 5 1
- (3)連携研究者
- 該当なし