

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462882

研究課題名(和文) MMP-3の歯髄炎での消炎効果と組織再生のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Anti-inflammatory effect of MMP-3 on tissue regeneration in dental pulpitis.

## 研究代表者

中村 博幸 (nakamura, hiroyuki)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：30542253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、歯髄炎治療薬としてのMMP-3の作用メカニズム解明のために、ヒト歯髄組織中からMMP-3結合タンパクを検索した。解析結果から、バーシカン(MMP-3の基質)をMMP-3の基質の1つとして同定した。イヌ歯髄炎モデルにおいて、MMP-3処理した歯髄組織は対照群と比較してバーシカンの局在と構造が異なっていた。さらに、切断されたバーシカンとヒアルロン酸の複合体は炎症細胞の結合能力が著しく低下していた。以上から、バーシカンとヒアルロン酸の複合体は炎症細胞の集積に重要であり、MMP-3による抗炎症効果はバーシカン切断によるヒアルロン酸複合体形成阻害によるものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, to clear the mechanism of the effect of MMP-3 as anti-pulpitis drugs, we identified the MMP-3 binding protein in human dental pulp tissues. From results of analyses, versican was identified as substrate of MMP-3. On canine pulpitis model, structure and localization of versican on MMP-3 treated pulp tissue was different to control non treated tissues. In conclusion, complex of versican and hyaluronic acid was critical in recruiting of inflammatory cells, and anti-inflammatory effects of MMP-3 were closely linked to disruption of versican and hyaluronic acid.

研究分野：形態系基礎歯科学

キーワード：歯髄炎 MMP-3

### 1. 研究開始当初の背景

歯科の臨床においてう蝕が歯髄の一部にでも及ぶ(一部性歯髄炎)と壊死が徐々に全体に広がる。現在これを阻止する有効な治療法がないため、他の部位の歯髄が正常であっても全部除去する以外に治療法はない。さらに、この歯髄を除去する際に細菌が侵入し根尖性歯周炎などを起こす可能性が高くなるため根本的な治療がきわめて困難である。歯髄組織は歯牙象牙質の代謝に関わりその機能を維持する働きをもつため、歯髄組織の除去後は歯牙が劣化し破折の危険性が高まる<sup>(J Public Health Dent. 65:90, 2005.)</sup>。超高齢社会において、歯を長持ちさせることは口腔機能維持による生活の質の向上や健康維持にもつながることから、現在歯牙延命化のため申請者所属機関を中心にヒト幹細胞移植で歯髄組織を再生する方法が検討されている。最近私達は、イヌ歯髄の一部を切断除去した後、髄腔開放により一部性歯髄炎を誘導し、その後細胞外マトリックス分解酵素の MMP-3 を作用させると、炎症は終息し歯髄組織が壊死することなく再生されることを見出した。さらに同じ報告の中で、この消炎と歯髄再生効果がメタロプロテアーゼ合成阻害剤により減弱することを示した。

組織内微小環境を構成する細胞外マトリックスや、それと結合する増殖因子などの生理活性物質、さらにはそれらの受容体や細胞膜タンパクの代謝には、プロテアーゼの MMP 遺伝子ファミリーが中心的役割を果たしている。MMP-3 は、慢性関節リウマチで早期から血中で上昇する関節破壊マーカーとしてすでに注目されていた。この結果をふまえて血中の MMP-3 量を測定する検査キットがすでに実用化され健康保険に適用されている。しかし、関節リウマチで見られる MMP-3 発現上昇の生理的意義については必ずしも解明されていない。それは当初有効と考えられた合成 MMP 阻害薬が関節炎の臨床治験で有効性が確認されなかったためである。このような経緯の中で申請者達は、MMP-3 が歯髄炎で著しい抗炎症作用を持つことを見出した。この結果は炎症全般における MMP の新たな役割を示唆しているとともに、合成 MMP 阻害薬の臨床治験失敗の原因を明らかにする可能性がある点で大変興味深い。

さらに、歯髄組織再生には歯髄幹細胞が重要な役割をもつと考えられるが、MMP や細胞外マトリックスと幹細胞に関連する情報は限られている。一方、幹細胞の機能維持は、幹細胞周囲に存在する特別な微小環境(ニッチ)からの制御に依存しており、例えば骨髄では骨芽細胞が造血幹細胞を維持するニッチを形成している。最近では、内因性メタロプロテアーゼ阻害分子の TIMP-1, 3(Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1, 3)がニッチで造血幹細胞の機能維持に関わることが明らかになっている<sup>(Blood, 116: 4474, 2010)</sup>。また、フィブロネクチン、ヒアルロン酸およびプロ

テオグリカン等の細胞外マトリックス成分が骨芽細胞ニッチの構成分子として報告されており<sup>(Nature Reviews Immunology 6, 93, 2006)</sup>、これらの分子に分解活性をもつ MMP-3 がニッチで重要な役割を持つ可能性が高い。ニッチに関する詳細な解析は、元々歯髄組織中に存在する多くの子孫細胞を幹細胞として再び機能させるためにも重要である。しかしながら、歯髄を構成する細胞群(象牙芽細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞など)のうちどの細胞がニッチとして機能しているのかは不明で、その構成分子も未同定である。さらに、MMP-3 や細胞外マトリックス分子の幹細胞制御機構についても明らかではない。

以上の研究背景から、本研究では、まず培養ヒト歯髄細胞を用いて歯髄炎消炎過程に関わる MMP-3 の基質を検索する。さらに、培養細胞の解析からは困難と考えられる歯髄組織中のニッチ細胞を MMP-3 のコンディショナルトランスジェニックマウスを用いて解析する。

### 2. 研究の目的

現在露髄を伴う歯髄炎に有効な治療薬は存在しないため、歯髄の全部除去が唯一の対処法である。私達は歯髄幹細胞(CD105 陽性細胞)が細胞外マトリックス分解酵素の MMP-3 を高発現していることを報告し、さらにイヌ歯髄炎モデルに MMP-3 (Matrix Metalloproteinase-3) を作用させると炎症は終息し歯髄は壊死することなく再生が誘導されることを見出した。これらの結果から MMP-3 がこれまでにない新しい歯髄炎治療薬として有望である可能性が示された。本研究では、この MMP-3 の歯髄炎での消炎効果と組織再生のメカニズムの解明を目標とする。

### 3. 研究の方法

平成 25 年度は、ヒト歯髄細胞の培養上清またはヒト歯髄組織ホモジネート中の MMP-3 基質の同定を行った。さらに歯髄炎消炎過程でのこれらの基質の役割を培養ヒト歯髄細胞を用いて検討した。同時に、歯髄幹細胞ニッチの解析のため象牙芽細胞、血管内皮細胞または線維芽細胞特異的に MMP-3 を発現するトランスジェニックマウスの作製を開始した。

平成 26 年度以降は、前年度同定した MMP-3 基質の分解が消炎過程でどのように関与するかをイヌ歯髄炎モデルを用いて *in vivo* で検討した。さらに前年度作製したトランスジェニックマウスで歯髄再生を観察し、どの細胞で MMP-3 を発現させた時に最も組織再生効果が高いかを検討しニッチ構成細胞の同定を試みた。

平成 25 年度研究計画

#### 1. 歯髄炎消炎過程に関わる MMP-3 基質の同定

##### (1)、不活性型 MMP-3 の精製

MMP-3 の活性中心部位で亜鉛を結合しているヒスチジン近傍に変異を挿入し基質分解能を持たない不活性型 MMP-3 を作成する。活性

をもつ MMP-3 では、結合タンパクの解析でタンパクが結合した後酵素活性により分解されてしまう恐れがあるため不活性 MMP-3 を用いる。変異部分は 1 アミノ酸のみであるため活性は失っているが全体のタンパク構造に変化はないため基質タンパクとの結合に影響は見られない。

(2)、ヒト歯髄細胞の培養上清またはヒト歯髄組織ホモジネート中の MMP-3 の基質検索  
上記(1)で作成した C 末端に 6xHis タグをもつ不活性型 MMP-3 をニッケルカラムに結合させる。このカラムにヒト歯髄細胞の培養上清またはヒト歯髄組織ホモジネートを通した後、MMP-3 に結合したタンパクを溶出し質量分析器(LC-MS/MS)にて同定を行う。MMP-3 の歯髄炎および歯髄再生治療薬としての生物学的活性はタンパク分解活性に依存することがインヒビターを使った申請者達の実験により示されていることから、同定された基質のうち MMP-3 が分解する基質を選定する。

(3)、同定した基質の抗炎症過程での役割  
上記(1)で同定された候補タンパクを培養ヒト歯髄細胞に添加し、炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、TNF $\alpha$ )の発現を ELISA で測定する。さらに炎症性サイトカインの上昇がこのタンパクが分解されることで減弱されるかを検討し消炎に関わる MMP-3 の基質を同定する。

#### 歯髄幹細胞ニッチの解析

(1)、象牙芽細胞、血管内皮細胞または線維芽細胞特異的に MMP-3 を発現するトランスジェニックマウスの作製

まず、Cre リコンビナーゼの活性により MMP-3 および赤色蛍光タンパク mCherry を発現するマウスを作製する。トランスジーンはユビキタスプロモーター(ユビキチン C プロモーター、Ubc)の下流に LoxP に挟まれた polyA (floxed polyA)とさらにその下流に MMP-3 および mCherry 遺伝子を挿入する(図 1)。mRNA は Ubc プロモーター制御によりすべての組織で恒常的に発現するが LoxP で挟まれた polyA (transcriptional stop)が存在するためそれより下流の mRNA は発現しない。タモキシフェンで活性化された Cre リコンビナーゼにより polyA 部位が切断されて MMP-3 が発現する。さらに、MMP-3 と mCherry 遺伝子の間を口蹄疫ウイルス 2A 遺伝子由来の自己開裂ペプチド(2A peptide)で繋ぐことによりバイシストロニックにタンパクを発現させる(Nat Biotechnol., 22: 589-94, 2004)。つまり、mCherry の発現は MMP-3 と同一プロモーターの制御をうけるため、MMP-3 の発現は mCherry を使った生体イメージングでマウスを犠牲死させることなくモニターできる。

平成 26 年度以降の研究計画

#### 歯髄炎消炎過程に関わる MMP-3 基質の同定

(1)、申請者達が確立したイヌ歯髄炎モデルにおいて、MMP-3 処理により前年度同定された MMP-3 基質の局在や、炎症性細胞(マクロ

ファージ、抗原提示細胞など)の集積程度および細胞外マトリックス全体の構成の変化を免疫染色で検討する。

(2)、効果的な消炎作用を持つ他の細胞外マトリックス分解酵素の検索

前年度同定された MMP-3 の基質を切断する他の酵素を文献的に検索する。その後、候補リコンビナント酵素を精製しイヌ歯髄炎モデルに投与し、MMP-3 より消炎作用が高い他の細胞外マトリックス分解酵素を検索する。

#### 歯髄幹細胞ニッチの解析

(1)、象牙芽細胞、血管内皮細胞または線維芽細胞特異的に MMP-3 を発現するトランスジェニックマウスの作製

前年度作製した Cre リコンビナーゼの活性により MMP-3 と mCherry を発現するトランスジェニックマウスと、象牙芽細胞、血管内皮細胞または線維芽細胞特異的に活性誘導型 Cre 組み換え酵素(CreER<sup>T2</sup>)を発現するマウスを交配する。マウス I 型コラーゲンプロモーター(2.3kb Enhancer + Col1a1promoter)制御下で CreER<sup>T2</sup> を象牙芽細胞特異的に発現するマウス(2.3kbCol1a1-CreER<sup>T2</sup>)は京都大学医学部整形外科の秋山治彦先生より、CreER<sup>T2</sup> を血管内皮細胞特異的に発現する Tie2-CreER<sup>T2</sup> マウスはジャクソンラボラトリーから、さらにマウス I 型コラーゲンプロモーター(Col1a1 proximal promoter)制御下で CreER<sup>T2</sup> を線維芽細胞特異的に発現するマウス(Col1a1-CreER<sup>T2</sup>)は Dr. George Bou-Gharios (Imperial College London, UK) より入手する。交配により MMP-3 発現細胞はそれぞれの細胞特異的プロモーターで制御され、さらに MMP-3 の発現開始はタモキシフェンの投与で調節される。発生、発育段階での MMP-3 の影響を排除するため 10 週齢のマウスにタモキシフェンを投与し発現を誘導する。このように 2 つのトランスジェニックマウスを使う方法の最大の利点は、種々の細胞特異的プロモーター調節下で Cre を発現するマウスと交配することにより、新たにトランスジェニックマウスを作製することなく、容易に MMP-3 発現細胞を変えられることである。

(2)、交配後の仔マウスでのトランスジーン発現の確認

交配後の仔マウスで、MMP-3 の発現がタモキシフェンの投与で開始され、発現細胞が象牙芽細胞、血管内皮細胞および線維芽細胞特異的であることを抗 MMP-3 抗体を用いた免疫染色およびサロゲートマーカー(mCherry)の発現で確認する。

(3)、象牙芽細胞、血管内皮細胞または線維芽細胞特異的に MMP-3 を発現するトランスジェニックマウスでの歯髄再生効果の検討

作成したトランスジェニックマウスの歯髄の一部を切断後、歯髄再生を観察する。どの細胞で MMP-3 を発現させた時に最も組織再生能が高いかを検討し、ニッチ構成細胞の同定

を試みる。さらに、MMP-3 の発現によりニッチでの細胞外マトリックス構成の変化を免疫染色で検討する。

#### 4. 研究成果

本研究ではまず、歯髄炎で消炎および組織再生過程に関わる MMP-3 の機能の解明のための MMP-3 タンパクを大量に準備する発現系の確立を試みた。最初に動物細胞による MMP-3 の発現を検討した。動物細胞は 293 細胞に MMP-3 発現遺伝子を導入し、薬剤で選択して MMP-3 の安定発現細胞を作製した。この細胞を大量に増やし、MMP-3 を含む培地を回収した。その後、MMP-3 をこの培養上清から His タグを使って精製した。得られた MMP-3 のタンパク質分解活性は基質としてカゼインを用いたザイモグラフィにより活性を確認し、MMP-3 タンパク大量発現系の確立という当初の目的を概ね達成した。さらに歯髄炎治療薬としての MMP-3 の作用メカニズム解明のために、ヒト歯髄組織中から MMP-3 結合タンパクを検索した。具体的には、抜歯歯牙から歯髄組織を摘出し組織ホモジネートを作製した。次に MMP-3 を His カラムに結合させ、その後ヒト歯髄ホモジネートを His カラムに添加し、洗浄の後 MMP-3 に結合したタンパクを MMP-3 とともに溶出した。溶出したタンパクは SDS-PAGE で分離し、質量分析にて MMP-3 結合タンパクを同定した。最初の解析結果からは、ペリオスチンとパーシカンの N 末端部分の G1 ドメインと呼ばれる部分が MMP-3 結合タンパクの有力候補として考えられた。次に市販の精製ペリオスチンを入手し MMP-3 で分解されるかを検討した。その結果ペリオスチンは 2 カ所で切断されていた。一方パーシカンの G1 ドメインは MMP-3 により分解されたが、切断部位は 1 カ所であった。

イヌ歯髄炎モデルにおいて、MMP-3 処理による MMP-3 基質のパーシカンの局在の変化や、炎症性細胞（マクロファージ、抗原提示細胞など）の集積程度および細胞外マトリックス全体の構成の変化を免疫染色で検討した。その結果、MMP-3 処理した歯髄組織は対照群と比較してパーシカンの局在と構造が異なっていた。また、切断されたパーシカンとヒアルロン酸の複合体は炎症細胞の結合能力が著しく低下していた。このことから、パーシカンとヒアルロン酸の複合体は炎症細胞の集積に重要であり、MMP-3 による抗炎症効果はパーシカン切断によるヒアルロン酸複合体形成阻害による炎症細胞の集積低下によるものと考えられた。さらに、パーシカンに対し同様に切断活性をもつ MMP を同様にイヌ歯髄炎に作用させたところ、MMP-3 と同様の効果を得た。

また本研究では、Cre リコンビナーゼの活性により MMP-3 と mCherry を発現するトランスジェニックマウスと、象牙芽細胞、血管内皮細胞または線維芽細胞特異的に活性誘導型 Cre 組み換え酵素 (CreERT2) を発現するマ

ウスを作製した。これらのマウスの交配により MMP-3 発現細胞はそれぞれの細胞特異的プロモーターで制御され、さらに MMP-3 の発現開始はタモキシフェンの投与で調節されることを確認した。このマウスを用いて今後歯髄組織中の歯髄幹細胞維持過程での MMP-3 の役割の解析を行う。

#### 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 3 件)

1. Kimura I, Kitahara H, Ooi K, Kato K, Noguchi N, Yoshizawa K, Nakamura H, Kawashiri S; Loss of epidermal growth factor receptor expression in oral squamous cell carcinoma is associated with invasiveness and epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett*, 2016, 11: 201-207. (査読有り)
2. Yanase M, Kato K, Yoshizawa K, Noguchi N, Kitahara H, Nakamura H: Prognostic value of vascular endothelial growth factors A and C in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2014, 43:514-20. (査読有り)
3. Lo Cascio L, Liu K, Nakamura H, Chu G, Lim NH, Chanalaris A, Saklatvala J, Nagase H, Bou-Gharios G: Generation of a mouse line harboring a Bi-transgene expressing luciferase and tamoxifen-activatable creER(T2) recombinase in cartilage. *Genesis* 2014, 52:110-9. (査読有り)

〔学会発表〕(計 29 件)

1. 平井真理子 中村博幸 川尻秀一 口腔扁平上皮癌における PD-L1 発現の検討 第 52 回日本口腔組織培養学会学術大会 平成 27 年 11 月 21 日 徳島
2. 小林一彦、田中彰、高塚茂行、中村博幸、川尻秀一 EDPS (Elastin Derived Peptides) が顎関節滑膜炎発症機構に与える影響 第 60 回日本口腔外科学会総会学術大会 平成 27 年 10 月 18 日 名古屋
3. 中村博幸、北原寛子、木村依世、川尻秀一 セツキシマブ非感受性口腔癌の解析と新しい治療法の検討 第 60 回日本口腔外科学会総会学術大会 ワークショップ口腔癌リサーチ 平成 27 年 10 月 17 日 名古屋
4. 定梶嶺、中村博幸、川尻秀一 イヌ顎骨を用いた新規加工コラーゲンによる骨造成効果の検討 第 60 回日本口腔外科学会総会学術大会 平成 27 年 10 月 17 日 名古屋
5. 北原寛子、木村依世、中村博幸、川尻秀一 セツキシマブ非感受性口腔癌細胞でのエリブ

- リンの作用検討 第 60 回日本口腔外科学会総会学術大会 平成 27 年 10 月 17 日 名古屋
6. 中村博幸、川尻秀一 口腔扁平上皮癌における EGFR 発現と浸潤様式の相関と上皮間葉移行の関与 第 74 回日本癌学会学術総会 平成 27 年 10 月 10 日 名古屋
  7. Hiroyuki Nakamura, Iyo Kimura, Hiroko Kitahara, Shuichi Kawashiri; Loss of EGFR expression in oral squamous cell carcinoma is associated with invasiveness and epithelial-mesenchymal transition. European Cancer Congress 2015, 25 Sep, 2015, Vienna.
  8. 定梶嶺、中村博幸、川尻秀一 新規加工コラーゲンによる骨造成効果の検討 第 45 回日本口腔インプラント学会学術大会 平成 27 年 9 月 22 日 岡山
  9. 宮澤広樹、大井一浩、定梶嶺、平真優子、小林一彦、平井真理子、加藤広祿、中村博幸、川尻秀一 東南アジアで手術が行われ治癒不全をきたした下顎骨骨折の 1 例 第 58 回日本口腔科学会中部地方部会 平成 27 年 9 月 6 日 岐阜
  10. 小島敦志、大井一浩、野口夏代、加藤広祿、中村博幸、長谷剛志、川尻秀一 骨髄異形成症候群患者に生じた難治性の壊死性潰瘍性口内炎の 1 例 第 40 回日本口腔外科学会中部支部学術集会 平成 27 年 6 月 13 日 岡崎
  11. Iyo Kimura, Hiroko Kitahara, Hiroyuki Nakamura, Shuichi Kawashiri; Loss of EGFR expression in oral squamous cell carcinoma is associated with invasiveness and epithelial-mesenchymal transition. The Joint Meeting of 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology (ASHNO) and 39th Annual Meeting of Japan Society for Head and Neck Cancer (JSHNC) Jun 4th, 2015, kobe.
  12. 中村博幸、小林一彦、田中彰、高塚茂之、川尻秀一 顎関節症滑膜炎におけるエラスチン分解産物の役割 第 47 回日本結合組織学会学術大会 平成 27 年 5 月 15 日 東京
  13. 小林一彦、定梶嶺、平真優子、平井真理子、大井一浩、加藤広祿、田中彰、中村博幸、川尻秀一 顎関節滑膜炎におけるエラスチン断片の役割 第 69 回日本口腔科学会総会学術大会 平成 27 年 5 月 15 日 大阪
  14. 定梶 嶺、加藤 広祿、平 真優子、小林 一彦、平井 真理子、大井 一浩、中村 博幸、田中 彰、川尻秀一 ツキノワグマに襲われ深い顔面裂創と下顎骨粉碎骨折を生じた 1 例 第 60 回日本口腔科学会総会学術大会 平成 27 年 5 月 15 日 大阪
  15. 長谷剛志、中村博幸 強粘喀痰吸引チューブ「からめと〜」の開発 マッチング HUB 金沢 平成 27 年年 2 月 23 日 金沢
  16. 中村博幸 金沢大学医学部における歯学教育プログラムー特色および具体的な取り組みー 文部科学省課題解決型高度医療人養成プログラム 健康長寿社会を担う歯科医学教育改革～死生学や地域包括ケアモデルを導入した医科歯科連携教育体制の構築～キックオフシンポジウム 平成 27 年年 2 月 13 日 岡山
  17. 吉澤邦夫、石原由梨、外堀恵、諸井明德、中村博幸、川尻秀一、丸川浩平、上木耕一郎：薬剤性過敏症症候群治癒後に OK-432 局所注入療法が著効した舌下型ガマ腫の 1 例、第 59 回日本口腔外科学会学術大会、平成 26 年 10 月 19 日 幕張
  18. 平井真理子、野口夏代、加藤広祿、北原寛子、木村依世、中村博幸、川尻秀一：口腔扁平上皮癌における Bevacizumab の抗腫瘍効果の実験的検討、第 59 回日本口腔外科学会学術大会、平成 26 年 10 月 18 日 幕張
  19. 定梶嶺、中村博幸、平真優子、川尻秀一：感染をきたした骨性異形成症の 1 例、第 56 回口腔科学会中部地方会、平成 26 年 10 月 11 日 三重
  20. 野口夏代、吉澤邦夫、加藤広祿、中村博幸、川尻秀一：当科におけるビスホスホネート製剤関連顎骨壊死症例の検討、第 66 回近畿北陸地区歯科医学大会、平成 26 年 9 月 28 日 京都
  21. Kazuhiko Kobayashi , Mayuko Hira, Akira Tanaka, Shigeyuki Takatsuka, Shuichi Kawashiri , Hiroyuki Nakamura , Elastin-derived Peptides Induce Inflammatory Responses in Synovial Cells of Human Temporomandibular Joint. AAOMS 96th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition in conjunction with the Japanese Society and Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ,September8-13 2014, Hawaii
  22. Mayuko Hira, Kazuhiko Kobayashi , Shuichi Kawashiri , Hiroyuki Nakamura; Anti- Inflammatory Effects of Matrix Metalloproteinase-3 on Irreversible Pulpitis of Mature Erupted Teeth . AAOMS 96th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition in conjunction with the Japanese Society and Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ,September8-13 2014, Hawaii
  23. 小林一彦、田中彰、高塚茂行、川尻秀一、中村博幸：顎関節症滑膜炎炎症機序の解明、第 27 回日本顎関節学会総会・学術大会、平成 26 年 7 月 19 日 福岡
  24. 川尻秀一、中村博幸、室木俊美：活性誘導型

DNA 組換え酵素を用いた骨解析用トランスジェニックマウスの開発．第 44 回日本口腔インプラント学会学術大会、平成 26 年 9 月 13 日 東京

25. 吉澤邦夫、能崎晋一、柳瀬瑞希、木村依世、北原寛子、野口夏代、加藤広禄、中村博幸、川尻秀一：口腔扁平上皮がん浸潤様式 4D 型におけるがん悪性化に関わる各タンパク発現についての検討、第 38 回 日本頭頸部癌学会総会、平成 26 年 6 月 12-13 日 東京
26. 中村博幸、村澤裕介、平真優子、小林一彦、磯貝善哉、川尻秀一：歯髄炎での MMP-3 の抗炎症、組織再生作用とパーシカンの役割、第 46 回日本結合組織学術大会、第 61 回マトリックス研究会大会合同学術大会、平成 26 年 6 月 5 日 愛知
27. 石宮舞、吉澤邦夫、小林一彦、柳瀬瑞希、中村博幸、小山岳海、長谷剛志、川尻秀一：かかりつけ歯科医院で経過観察中に増大を認めた角化嚢胞性歯原性腫瘍の 1 例、第 39 回日本口腔外科学会中部地方会、平成 26 年 5 月 17 日 松本
28. 木村依世、中村博幸、加藤広禄、平井真理子、柳瀬瑞希、川尻秀一：口腔扁平上皮癌における病理組織学的分類による EGFR 発現の検討、第 68 回日本口腔科学会学術集会 平成 26 年 5 月 9 日 東京
29. Kunio Yoshizawa, Hiroko Kitahara, Natsuyo Noguchi, Hiroyuki Nakamura, Shuichi Kawashiri. Expression of various canceration related proteins on highly invasive oral squamous cell carcinoma showing type 4D (YK-criteria: Mode of invasion). 6th European Congress on Head & Neck Oncology, 2014 24-26 April, Liverpool.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 博幸 (HIROYUKI NAKAMURA)

金沢大学医薬保健研究域医学系外科系医学

領域顎顔面口腔外科学分野・准教授

研究者番号：30542253

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：