

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04366

研究課題名(和文) プロテオミクス解析を応用した歯髄前駆細胞/静的幹細胞の恒常性維持と活性化の解明

研究課題名(英文) Clarification of the homeostatic mechanism and activation of dental pulp progenitor/quiescent stem cells using proteomic approach

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：TetOP-H2B-GFPマウスを用いて解析し、歯髄中央部血管周囲および象牙芽細胞下層に静的幹細胞/前駆細胞が存在する事が明らかになり、インスリン様成長因子結合タンパク質5の局在がこの細胞ニッチと一致し、歯髄幹細胞の生存とアポトーシスの制御因子として重要な役割を果たすことが示唆された。プロテオミクス解析により、臼歯の象牙芽細胞、象牙芽細胞下層、歯髄中央部では、それぞれ156、183、76の特異的タンパク質、76～988の共有タンパク質を同定した。常生歯である切歯幹細胞ニッチapical bud部の上皮と間葉では、それぞれ258、318の特異タンパク質、1350の共有タンパク質を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

通常の状態では、歯髄ではめったに自己複製が起こらないので、歯髄には静的幹細胞が存在し、外的侵襲後に幹細胞が活性化状態になると考えられる。本研究により、歯髄幹細胞ニッチの維持におけるIGFBP5の役割、象牙芽細胞下層細胞におけるNestinタンパクの役割、幹細胞の増殖制御における微小環境の酸素の役割などを解明した。歯の発生過程および外的侵襲後の歯髄治癒過程における幹細胞を含む細胞群・シグナル分子・細胞外マトリックス相互作用の解明が歯の再生研究の進展の鍵を握っており、生体における細胞間相互作用を考える上で、遺伝子発現だけでなく、時空間的なタンパク質の変化を捉えることが、生物現象解明には必要である。

研究成果の概要(英文)：Analysis using TetOP-H2B-GFP mice demonstrated that quiescent stem/progenitor cells resided in the subodontoblastic layer in addition to the perivascular niche in the center of pulp tissue and that the domain of insulin-like growth factor binding protein 5 (IGFBP5) expression was overlapped with this niche. During 3-7 days after autograft, IGFBP5-positive cells were maintained in the dental pulp and lacked a TUNEL-positive reaction, suggesting that IGFBP5 plays a pivotal role in regulating the survival and apoptosis of dental pulp stem cells during both tooth development and pulpal healing following tooth injury. Proteome analysis showed that 156 odontoblast, 183 subodontoblastic, and 76 central pulp tissue layers -specific proteins were identified in molars and that these layers shared 76-988 proteins. The apical bud epithelium and subjacent mesenchyme possessed 258 and 318 tissue-specific proteins, respectively, and shared 1350 proteins in continuously growing incisors.

研究分野：口腔解剖学、口腔組織発生学、歯髄生物学

キーワード：歯学 プロテオーム 発生・分化 細胞・組織 歯髄幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

咬耗、摩耗、う蝕、切削などの歯の損傷後の歯髄修復に関わる細胞の供給源になるのが歯髄幹細胞 / 前駆細胞であることは疑いのない事実である。最近では、動的幹細胞と静的幹細胞の二種類の幹細胞が存在することが明らかになっている (Science 327(5965): 542-545, 2010)。我々は、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、歯が損傷を受けた時にだけ活発な細胞増殖をする静的幹細胞 (長期ラベル細胞: Label-retaining cells [LRCs]) をラベルする BrdU (DNA の構成要素チミジン類似物質) パルス (間欠投与) 追跡実験により歯髄静的幹細胞を BrdU で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* ならびに *in vitro* 歯の損傷モデル動物実験と組合せ、前駆細胞ならびに静的幹細胞の局在と分化能を明らかにした。すなわち、静的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ことを明らかにした。

さらに申請者は、歯髄 LRCs を生きたまま機能解析することができないこと、すべての LRCs をラベルすることができないという BrdU パルス追跡実験の問題点を克服するために、ドキシサイクリン (Dox) ですべての細胞を GFP ラベルした後、細胞分裂回数により細胞のラベルが減弱するノックインマウス (TetOP-H2B-GFP マウス) を用いて解析をした結果、これまでの歯髄中央部血管周囲の細胞に加え、BrdU ではラベルされなかった象牙芽細胞下層に強い蛍光強度をもつ LRCs が存在する事を発見した。さらに、拒絶反応の有無に関わらず歯の他家移植後に歯髄静的幹細胞がアポトーシスを起こすという現象を発見し、マイクロアレイによる網羅的解析により前駆細胞 / 静的幹細胞の生存に関わるインスリン様成長因子結合タンパク質 5 (IGFBP5) を特定した。興味深いことに、IGFBP5 の局在が TetOP-H2B-GFP マウスを用いた LRCs の局在と一致することを発見し、この IGFBP5 が歯髄前駆細胞 / 静的幹細胞維持に重要な役割を果たすことが推察された。

2. 研究の目的

我々は、「象牙芽細胞下層と歯髄中央部の血管周囲に前駆細胞 / 静的幹細胞 (長期ラベル細胞: LRCs) が配置しており、歯髄の恒常性を維持している」という仮説を提唱した。本研究課題では、TetOP-H2B-GFP マウスにドキシサイクリンを投与してすべての細胞を GFP ラベルした後、細胞分裂回数に応じて細胞ラベルが減弱するマウス、歯の損傷モデルに対する前駆細胞 / 静的幹細胞の反応、象牙芽細胞下層に発現するインスリン様成長因子結合タンパク質 5 (IGFBP5) の当該細胞維持への関与、歯の幹細胞と低酸素との関連、プロテオミクス解析を用いて当該細胞維持に関わるタンパク質発現を網羅的・定量的に解析し、歯髄前駆細胞 / 静的幹細胞の恒常性維持と活性化機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) TetOP-H2B-GFP マウスを用いた歯の発生および損傷後の歯髄 LRCs の動態の解析

本実験で用いるマウスは、恒常的に ROSA26 プロモーターにより M2 リバース・テトラサイクリン・トランス活性化因子 (M2-rtTA) が作動するミュータント (R26::rtTA) と、リコンビナーゼ介在部位特異的統合によりテトラサイクリン依存性の最小 CMV プロモーター制御下のコラーゲン (Col) 1A1 の遺伝子座の下流に H2B-GFP cDNA を挿入したミュータント (TetOP-H2B-GFP) の掛け合わせで、マウスが Dox に触れると、広範な GFP を獲得し、Dox を止めると、ラベル細胞は細胞分裂により GFP 発現を徐々に失う。

胎生 14 or/and 15 日 (E14 or/and E15) に Dox を 1~2 日飲ますことで、細胞分裂をほとんどしない LRCs だけに GFP が残ることを確認している。Dox を飲ませて GFP ラベルし、その後の歯髄 LRCs の系譜を詳細に調べるために、経時的 (P0、P3、P5、P1W、P2W、P3W、P5W) に動物を固定し、パラフィン切片、凍結切片を作製し、歯髄 LRCs の局在・蛍光強度ならびに数の変化を追跡した。象牙芽細胞分化マーカーであるネスチン、IGFBP5、Gli1、Ptch1 免疫組織化学も行い、多重蛍光解析を行った。上記と同様な方法で GFP ラベルした 3 週齢マウスにそれぞれ歯の移植実験を行った。

(2) Nestin-EGFP 遺伝子改変マウス臼歯切削後の象牙芽細胞再生過程における象牙芽細胞下層の役割

セカンド・イントロン・エンハンサーに EGFP を結合した Nestin-EGFP 遺伝子改変マウス上顎第一臼歯の発生過程における GFP 発現、Nestin タンパク、Nestin mRNA を解析した。さらに生後 5~6 週 Nestin-EGFP 遺伝子改変マウス上顎第一臼歯歯冠近心面に溝状の窩洞を形成し、1 日~2 週後に灌流固定・脱灰・脱水後パラフィン包埋して切片を作製し、抗 Nestin 抗体および抗 GFP 抗体を用いた免疫組織化学染色を施した。

(3) 歯の損傷後の象牙芽細胞様細胞分化メカニズムにおける dentin matrix protein 1 (DMP1) とオステオポンチン (OPN) 相互作用

深麻酔下で 5~6 週齢野生型及び *Opn* 遺伝子欠損 (KO) マウスの上顎第一臼歯近心面に溝状

の窩洞を形成した。術後経時的に深麻酔下で灌流固定を行い、脱灰度パラフィン切片を作成し、Nestin および DMP1 免疫組織化学、*Dmp1 in situ* ハイブリダイゼーションを行った。*in vitro* 評価には象牙質・歯髓複合体器官培養系を用い、small interfering RNA (siRNA) 処理を行った。

(4) プロテオミクスを用いた切歯形成端と歯髓タンパク質の網羅的・定量的解析

3週齢上顎第一臼歯および切歯形成端の 10 μm 厚パラフィン切片を作製し、MMI 膜スライドに載せる。標本を研究分担者の新潟大学産学地域連携推進機構 生体液バイオマーカーセンター(BC-C)山本 格 特任教授の研究室に運び、レーザーマイクロダイセクションで、歯髓は象牙芽細胞層、象牙芽細胞下層、歯髓中央部に分けて、切歯は形成端の上皮と間葉に分けて回収し、タンパク質精製後、質量解析をした。

4. 研究成果

(1) TetOP-H2B-GFP マウスを用いた歯の発生および損傷後の歯髓 LRCs の動態の解析(図 1、2)

非対称分裂を利用して、歯が損傷を受けた時にだけ活発な細胞増殖をする静的幹細胞(長期ラベル細胞: Label-retaining cells [LRCs]) に関して、ドキシサイクリン(Dox)ですべての細胞を GFP ラベルした後、細胞分裂回数により細胞のラベルが減弱するノックインマウス(TetOP-H2B-GFP マウス)を用いて解析をした結果、これまでの歯髓中央部血管周囲の細胞に加え、象牙芽細胞下層に強い蛍光強度をもつ LRCs が存在する事が明らかになった。さらに、拒絶反応の有無に関わらず歯の他家移植後に歯髓静的幹細胞がアポトーシスを起こすという現象から、マイクロアレイによる網羅的解析により前駆細胞/静的幹細胞の生存に関わるインスリン様成長因子結合タンパク質 5 (IGFBP5) を特定し、IGFBP5 の局在が TetOP-H2B-GFP マウスを用いた LRCs の局在と一致した。歯の損傷後 3~7 日で、LRC は歯髓に維持されており、核に IGFBP5 強陽性を示し、TUNEL 陰性であった。RT-PCR および ISH は歯髓における *Igfbp5* 発現を確認した。以上より、IGFBP5 は歯の発生および歯の損傷後の歯髓治癒過程において歯髓幹細胞の生存とアポトーシスの制御因子として重要な役割を果たすことが示唆された。

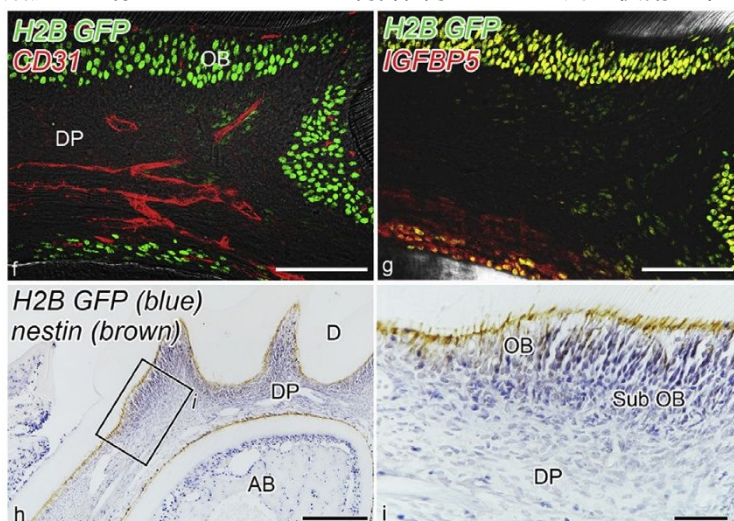


図 1 Dox 投与後の 4 週齢 H2B-GFP マウスにおける H2B-GFP、IGFBP5、Nestin 発現 (Regen Ther 11: 217-224, 2019)
歯髓中央部血管周囲と象牙芽細胞下層の GFP 陽性細胞は同時に IGFBP5 陽性反応を示す。

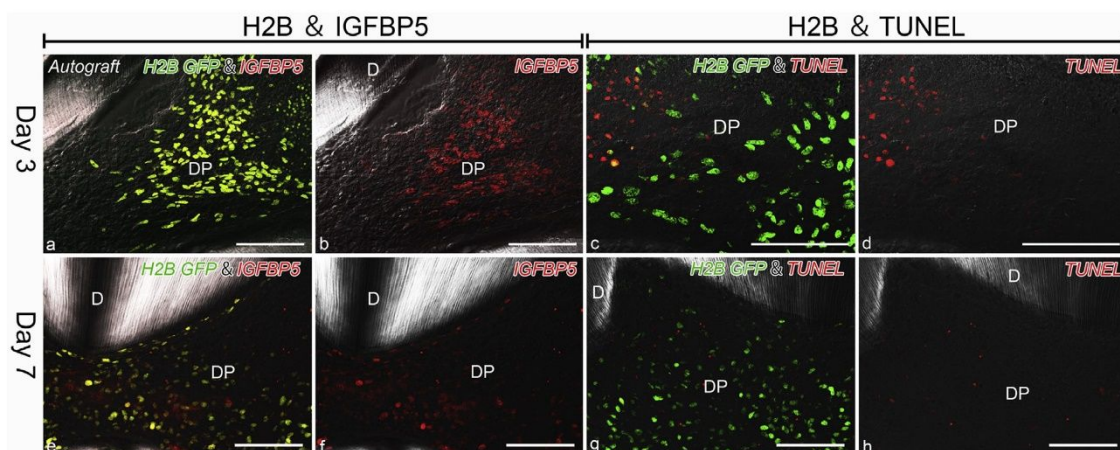


図 2. 歯の移植後 3~7 日後の歯髓における H2B-GFP 発現と IGFBP5 発現または TUNEL 評価(Regen Ther 11: 217-224, 2019)
歯髓内に生き残った GFP 陽性細胞は同時に IGFBP5 を発現し、TUNEL 陰性となる。

(2) マウス臼歯切削後の象牙芽細胞再生過程における象牙芽細胞下層の役割 (図3、4)

Nestin 遺伝子の second intron enhancer にリポーター遺伝子として EGFP を結合させた Nestin-EGFP トランスジェニックマウスを用いて解析したところ、生後の歯髄 Nestin mRNA とタンパク質発現は象牙芽細胞に、GFP 陽性発現は象牙芽細胞下層に限局し、象牙芽細胞下層細胞と象牙芽細胞との相違が伺われた。歯の切削後 1 日で損傷を受けた象牙芽細胞が変性し Nestin 反応を消失したが、術後 3~5 日に Nestin 陽性象牙芽細胞様細胞が歯髄・象牙質界面に配列し、修復象牙質形成を開始した。GFP 陽性細胞が象牙芽細胞様細胞にコミットされており、静的状態で Nestin タンパク発現が抑制されていた象牙芽細胞下層細胞が外的侵襲により Nestin タンパクを発現し象牙芽細胞様細胞に分化することが明らかになった。

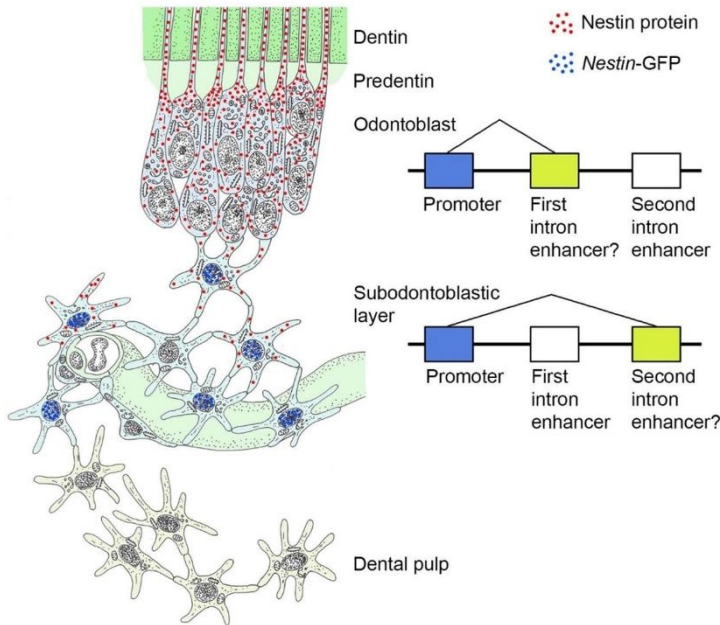


図3. 歯髄における Nestin の考えられる遺伝子調節機構を示す模式図 (Histochem Cell Biol 149: 383-391, 2018) Nestin-EGFP マウスにおいて、Nestin タンパクと Nestin mRNA は分化した象牙芽細胞に強発現し (赤点)、GFP 免疫反応は主に象牙芽細胞下層に観察される (青点)。この所見は、第一イントロンエンハンサーと第二イントロンエンハンサーがそれぞれ分化した象牙芽細胞と象牙芽細胞下層で活性化している可能性を示している。

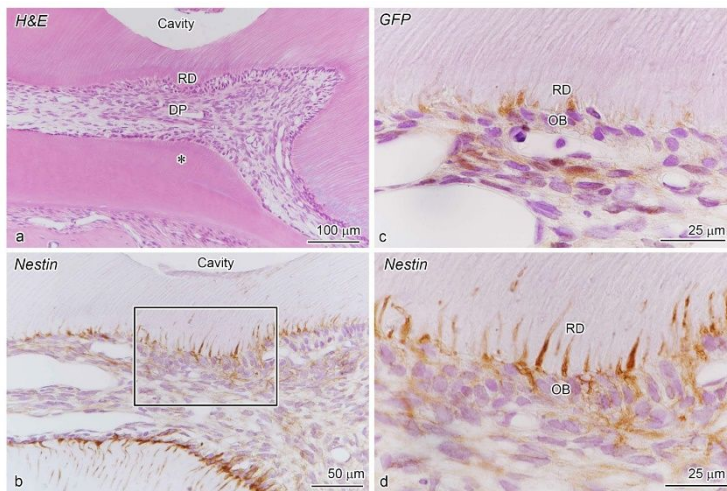


図4. 窩洞形成 8 日後の歯髄における内在性 Nestin タンパクと Nestin-GFP の免疫組織化学 (未発表データ) 窩洞 (Cavity) 直下には修復象牙質 (RD) が、髄床底には反応象牙質 (*) が形成されている。歯髄・象牙質界面の新たに分化した象牙芽細胞様細胞 (OB) は持続して GFP/Nestin 陽性を示す。

(3) 歯の損傷後の象牙芽細胞様細胞分化メカニズムにおける dentin matrix protein 1 (DMP1) とオステオポンチン (OPN) 相互作用 (図5)

歯の損傷後に、ひとたび既存の象牙芽細胞が死滅すると、新たに分化した Nestin 陽性象牙芽細胞様細胞が歯髄・象牙質界面に配列し、DMP1/Dmp1 を発現した。Opn KO マウスでは、DMP1/Dmp1 発現が増強した。in vitro 評価では、siRNA による Dmp1 遺伝子抑制により、象牙芽細胞様細胞分化率が野生型に比べて 70.1% ~ 52.2% に減少した。加えて、Opn KO マウスの歯における Dmp1 遺伝子抑制は象牙芽細胞様細胞分化の抑制へと導く傾向があった。結論として、in vivo および in vitro において、Dmp1 発現が Opn KO マウスで上方制御され、歯の損傷後の象牙芽細胞様細胞分化の調節に DMP1 が OPN の欠如を代償することが明らかとなった。他の SIBLINGs の役割を明らかにし、歯の損傷後の象牙芽細胞様細胞分化を調節する鍵となる因子を同定するために更なる研究が求められる。

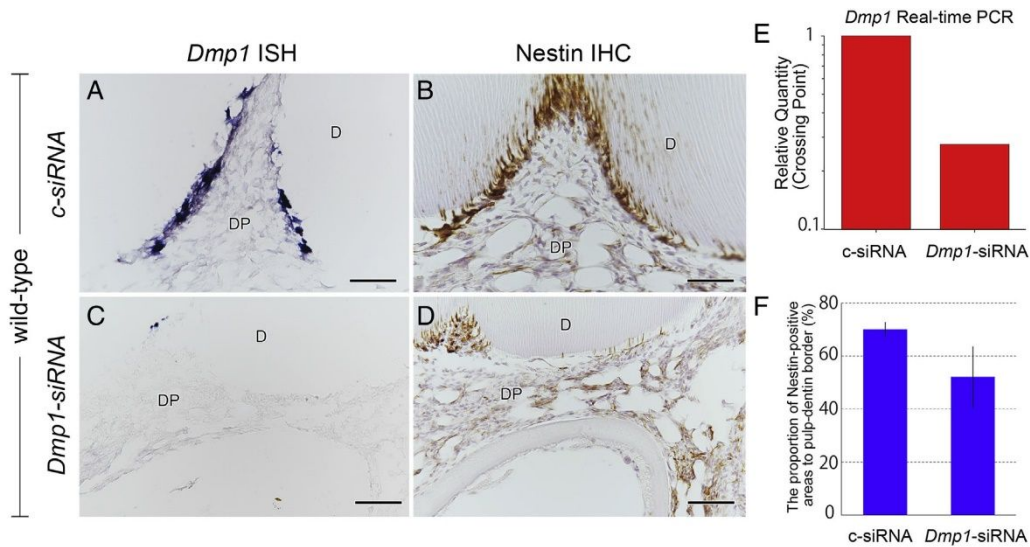


図5. 野生型象牙質・歯髄複合体器官培養における *Dmp1*-siRNA の効果 (J Endod 46: 89-96, 2020)
 培養7日の *Dmp1* mRNA と Nestin 免疫組織化学は *Dmp1*-siRNA で著しく抑制される

(4) プロテオミクスを用いた切歯形成端と歯髄タンパク質の網羅的・定量的解析 (図6)
 プロテオミクス解析では、3週齢 ICR マウスの第1臼歯の象牙芽細胞層、象牙芽細胞下層、歯髄中央部から、切歯形成端の上皮幹細胞ニッチである apical bud と下層の歯乳頭から組織を採取した。象牙芽細胞特異的タンパク質 156、象牙芽細胞下層特異的タンパク質 183、歯髄中央部特異的タンパク質 76 を同定した。三者間で 988、二者間で 76~149 のタンパク質を共有していた。apical bud 部の上皮と間葉は、それぞれ 258、318 の特異タンパク質、1350 の共通タンパク質を同定したが、現在タンパク質の局在を解析中である。さらに、apical bud において、H2B-LRCs が低酸素状態にあり、微小環境の酸素が幹細胞の増殖制御に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、接合上皮幹細胞が apical bud の幹細胞と同じ動態を示す可能性を示唆した。

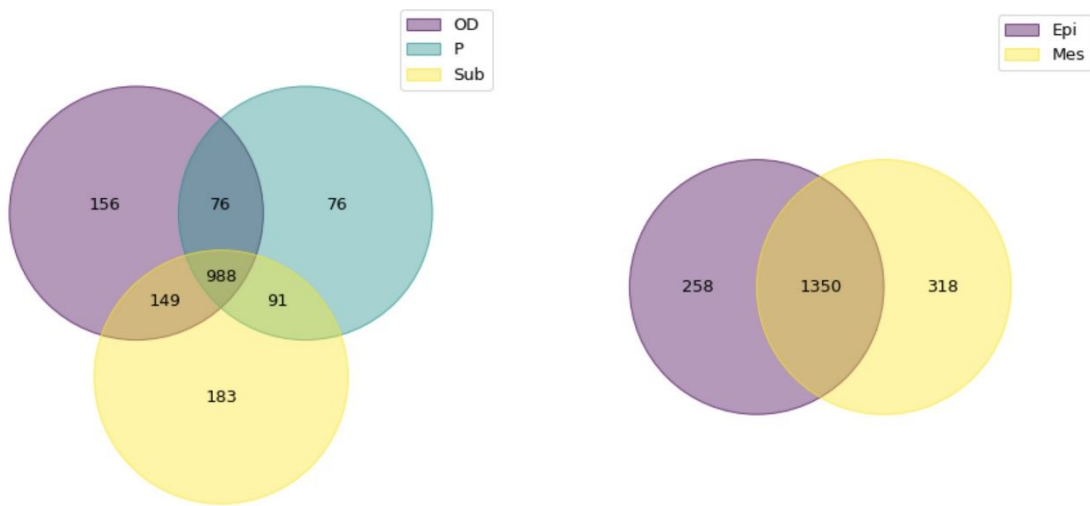


図6. プロテオミクス解析による組織特異的遺伝子数 (未発表データ)
 3週齢 ICR マウスの第1臼歯 (左) の象牙芽細胞層 (OD)、象牙芽細胞下層 (Sub)、歯髄中央部から (P)、切歯形成端の上皮幹細胞ニッチである apical bud (Epi) と下層の歯乳頭 (Mes) における組織特異的タンパク質

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 35件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Amizuka N, Ohshima H	4. 巻 61
2. 論文標題 Oral biosciences: The annual review 2018	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Ohkura M, Ohkura N, Yoshiba N, Yoshiba K, Ida-Yonemochi H, Ohshima H, Saito I, Okiji T	4. 巻 106
2. 論文標題 Orthodontic force application upregulated pain-associated prostaglandin-I2/PGI2-receptor/TRPV1 pathway-related gene expression in rat molars	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 2-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-017-0309-2	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 該当する
1. 著者名 Nakaki T, Nakakura-Ohshima K, Nakagawa E, Ishikawa Y, Saito K, Ida-Yonemochi H, Ohshima H	4. 巻 60
2. 論文標題 Donor-host tissue interaction in the allogenic transplanted tooth germ with special reference to periodontal tissue	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 21-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2018.02.002	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 該当する
1. 著者名 Nakatomi M, Quispe-Salcedo A, Sakaguchi M, Ida-Yonemochi H, Okano H, Ohshima H	4. 巻 149
2. 論文標題 Nestin expression is differently regulated between odontoblasts and the subodontoblastic layer in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol	6. 最初と最後の頁 383-391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-018-1651-3	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 該当する

1. 著者名 Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Nakatomi C, Saito K, Kenmotsu S, Maas RL, Ohshima H	4. 巻 97
2. 論文標題 Msx2 prevents stratified squamous epithelium formation in the enamel organ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dent Res	6. 最初と最後の頁 1355-1364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034518777746	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 該当する

1. 著者名 Ida-Yonemochi H, Morita W, Sugiura N, Kawakami R, Morioka Y, Takeuchi Y, Sato T, Shibata S, Watanabe H, Imamura T, Igarashi M, Ohshima H, Takeuchi K	4. 巻 8
2. 論文標題 Craniofacial abnormality with skeletal dysplasia in mice lacking chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35412-5	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Ida-Yonemochi H, Nakagawa E, Takata H, Furuyashiki T, Kakutani R, Tanaka M, Ohshima H	4. 巻 234
2. 論文標題 Extracellular enzymatically synthesized glycogen promotes osteogenesis by activating osteoblast differentiation via Akt/GSK-3beta signaling pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Physiol	6. 最初と最後の頁 13602-13616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.28039	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 該当する

1. 著者名 Soda M, Saitoh I, Murakami T, Inada E, Iwase Y, Noguchi H, Shibasaki S, Sawami T, Terunuma M, Kubota N, Terao Y, Ohshima H, Hayasaki H, Sato M	4. 巻 9
2. 論文標題 Repeated human deciduous tooth-derived dental pulp cell reprogramming factor transfection yields multipotent intermediate cells with enhanced iPS cell formation capability	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37291-2	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Seino Y, Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Koga D, Ushiki T, Ohshima H	4. 巻 61
2. 論文標題 Three-dimensional configuration of apical epithelial compartments including stem cell niches in guinea pig cheek teeth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 55-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.01.002	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 該当する

1. 著者名 Saito Kotaro, Ohshima Hayato	4. 巻 59
2. 論文標題 Differentiation capacity and maintenance of dental pulp stem/progenitor cells in the process of pulpal healing following tooth injuries	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 63~70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.job.2017.03.001	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 Ohshima Hayato	4. 巻 60
2. 論文標題 Oral biosciences: The annual review 2017	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.job.2017.12.001	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sugawara Shiori, Shigetani Yoshimi, Kenmotsu Shinichi, Okiji Takashi, Ohshima Hayato	4. 巻 59
2. 論文標題 Evaluation of a new mouse model for studying dental pulpal responses to GaAlAs laser irradiation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 38~43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.job.2016.10.002	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 Makishi Sanako, Saito Kotaro, Ohshima Hayato	4. 巻 19
2. 論文標題 Osteopontin-deficiency disturbs direct osteogenesis in the process of achieving osseointegration following immediate placement of endosseous implants	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Implant Dentistry and Related Research	6. 最初と最後の頁 496 ~ 504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1111/cid.12467	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 Murakami Tomoya, Saitoh Issei, Sato Masahiro, Inada Emi, Soda Miki, Oda Masataka, Domon Hisanori, Iwase Yoko, Sawami Tadashi, Matsueda Kazunari, Terao Yutaka, Ohshima Hayato, Noguchi Hirofumi, Hayasaki Haruaki	4. 巻 81
2. 論文標題 Isolation and characterization of lymphoid enhancer factor-1-positive deciduous dental pulp stem-like cells after transfection with a piggyBac vector containing LEF1 promoter-driven selection markers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2017.04.033	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 Iwamoto Tsutomu, Nakamura Takashi, Ishikawa Masaki, Yoshizaki Keigo, Sugimoto Asuna, Ida-Yonemochi Hiroko, Ohshima Hayato, Saito Masahiro, Yamada Yoshihiko, Fukumoto Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Pannexin 3 regulates proliferation and differentiation of odontoblasts via its hemichannel activities	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0177557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177557	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 Ishikawa Yuko, Nakatomi Mitsushiro, Ida-Yonemochi Hiroko, Ohshima Hayato	4. 巻 369
2. 論文標題 Quiescent adult stem cells in murine teeth are regulated by Shh signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 497 ~ 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-017-2632-x	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 Ohkura Mariko, Ohkura Naoto, Yoshiba Nagako, Yoshiba Kunihiro, Ida-Yonemochi Hiroko, Ohshima Hayato, Saito Isao, Okiji Takashi	4. 巻 106
2. 論文標題 Orthodontic force application upregulated pain-associated prostaglandin-12/PGI2-receptor/TRPV1 pathway-related gene expression in rat molars	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 2~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-017-0309-2	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 Seino Yuta, Takano Yoshiro, Ohshima Hayato	4. 巻 59
2. 論文標題 Positional and ultrastructural changes in peripheral pulp capillaries correlate with the active phase of dentin deposition and mineralization in rat molars	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 163~171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.job.2017.05.006	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 Ohkura Naoto, Edanami Naoki, Takeuchi Ryosuke, Tohma Aiko, Ohkura Mariko, Yoshiba Nagako, Yoshiba Kunihiro, Ida-Yonemochi Hiroko, Ohshima Hayato, Okiji Takashi, Noiri Yuichiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Effects of pulpotomy using mineral trioxide aggregate on prostaglandin transporter and receptors in rat molars	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-07167-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 Nakaki Tetsuro, Nakakura-Ohshima Kuniko, Nakagawa Eizo, Ishikawa Yuko, Saito Kotaro, Ida-Yonemochi Hiroko, Ohshima Hayato	4. 巻 60
2. 論文標題 Donor?host tissue interaction in allogenic transplanted tooth germ with special reference to periodontal tissue	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 21~30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.job.2018.02.002	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 Nakatomi Mitsushiro, Quispe-Salcedo Angela, Sakaguchi Masaka, Ida-Yonemochi Hiroko, Okano Hideyuki, Ohshima Hayato	4. 巻 149
2. 論文標題 Nestin expression is differently regulated between odontoblasts and the subodontoblastic layer in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 383 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-018-1651-3	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 Ida-Yonemochi H., Otsu K., Harada H., Ohshima H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Functional Expression of Sodium-Dependent Glucose Transporter in Amelogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520916130	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 Soda Miki, Saito Kotaro, Ida Yonemochi Hiroko, Nakakura Ohshima Kuniko, Kenmotsu Shinichi, Ohshima Hayato	4. 巻 91
2. 論文標題 Reduced enamel epithelium derived cell niche in the junctional epithelium is maintained for a long time in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 819 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.19-0269	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 Ohsumi Tatsuya, Takenaka Shoji, Sakaue Yuuki, Suzuki Yuki, Nagata Ryoko, Hasegawa Taisuke, Ohshima Hayato, Terao Yutaka, Noiri Yuichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Adjunct use of mouth rinses with a sonic toothbrush accelerates the detachment of a Streptococcus mutans biofilm: an in vitro study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-020-01144-0	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 Nakatomi Mitsushiro, Ludwig Kerstin U., Knapp Michael, Kist Ralf, Lisgo Steven, Ohshima Hayato, Mangold Elisabeth, Peters Heiko	4. 巻 147
2. 論文標題 Msx1 deficiency interacts with hypoxia and induces a morphogenetic regulation during mouse lip development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 189175 ~ 189175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.189175	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 該当する

1. 著者名 Ohshima Hayato, Amizuka Norio	4. 巻 62
2. 論文標題 Oral biosciences: The annual review 2019	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.02.001	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Okumura Go, Kondo Naoki, Sato Keisuke, Yamazaki Kazuhisa, Ohshima Hayato, Kawashima Hiroyuki, Ogose Akira, Endo Naoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Experimental arthritis and Porphyromonas gingivalis administration synergistically decrease bone regeneration in femoral cortical defects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56265-6	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tohma Aiko, Ohkura Naoto, Yoshida Kunihiro, Takeuchi Ryosuke, Yoshida Nagako, Edanami Naoki, Shirakashi Mari, Ibn Belal Razi Saifullah, Ohshima Hayato, Noiri Yuichiro	4. 巻 46
2. 論文標題 Glucose Transporter 2 and 4 Are Involved in Glucose Supply during Pulpal Wound Healing after Pulpotomy with Mineral Trioxide Aggregate in Rat Molars	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Endodontics	6. 最初と最後の頁 81 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joen.2019.10.003	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 Saito Kotaro, Nakatomi Mitsushiro, Ohshima Hayato	4. 巻 46
2. 論文標題 Dentin Matrix Protein 1 Compensates for Lack of Osteopontin in Regulating Odontoblastlike Cell Differentiation after Tooth Injury in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Endodontics	6. 最初と最後の頁 89 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joen.2019.10.002	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 Takeuchi Ryosuke, Ohkura Naoto, Yoshida Kunihiro, Tohma Aiko, Yoshida Nagako, Edanami Naoki, Shirakashi Mari, Belal Razi Saifullah Ibn, Ohshima Hayato, Noiri Yuichiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Immunohistochemistry and gene expression of GLUT1, RUNX2 and MTOR in reparative dentinogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 341 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13230	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 Saito Kotaro, Ohshima Hayato	4. 巻 11
2. 論文標題 The putative role of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 independent of IGF in the maintenance of pulpal homeostasis in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 217 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.08.001	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 KHADIZA Naznin, HASEGAWA Tomoka, NAGAI Tomoya, YAMAMOTO Tomomaya, MIYAMOTO- TAKASAKI Yukina, HONGO Hiromi, ABE Miki, HARAGUCHI Mai, YAMAMOTO Tsuneyuki, YIMIN, QIU Zixuan, SASAKI Muneteru, KUROSHIMA Shinichiro, OHSHIMA Hayato, FREITAS Paulo Henrique Luiz de, LI Minqi, YAWAKA Yasutaka, AMIZUKA Norio	4. 巻 40
2. 論文標題 Immunolocalization of podoplanin/E11/gp38, CD44, and endomucin in the odontoblastic cell layer of murine tooth germs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 133 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.40.133	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Aizawa Chisato, Saito Kotaro, Ohshima Hayato	4. 巻 61
2. 論文標題 Regulation of IGF-1 by IGFBP3 and IGFBP5 during odontoblast differentiation in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 157 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.07.001	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 Hasegawa Taisuke, Takenaka Shoji, Wakamatsu Rika, Ohsumi Tatsuya, Domon Hisanori, Ohshima Hayato, Terao Yutaka, Noiri Yuichiro	4. 巻 45
2. 論文標題 A Horizontal Sequential Cutting Method to Estimate the Effectiveness of Dentin Disinfection by Using Confocal Laser Scanning Microscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Endodontics	6. 最初と最後の頁 1142 ~ 1147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joen.2019.06.004	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 Hasegawa Taisuke, Takenaka Shoji, Ohsumi Tatsuya, Ida Takako, Ohshima Hayato, Terao Yutaka, Naksagoon Traithawit, Maeda Takeyasu, Noiri Yuichiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Effect of a novel glass ionomer cement containing fluoro-zinc-silicate fillers on biofilm formation and dentin ion incorporation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 963 ~ 970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-019-02991-0	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18件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ohshima H, Saito K, Nakatomi M, Ida-Yonemochi H
2. 発表標題 The role of subodontoblastic layer for pulpal healing after tooth injuries
3. 学会等名 6th Tripartite Conference on Tooth and Bone in Development & Regeneration (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohshima H
2. 発表標題 Pulpal healing mechanism after exogenous tooth injuries and prospects for regenerative medicine in dentistry
3. 学会等名 5th TERMIS World (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川裕子, 依田浩子, 斎藤浩太郎, 中富満城, 大島勇人
2. 発表標題 マウス切歯・臼歯の静的幹細胞維持に関わるShh シグナルの役割
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大島勇人, 斎藤浩太郎
2. 発表標題 歯髄恒常性維持に関わるinsulin-like growth factor (IGF) binding protein 5のIGF非依存的役割
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島勇人
2. 発表標題 外的侵襲後の歯髄修復メカニズムと再生医学への展開
3. 学会等名 第17回日本外傷歯学会総会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大島勇人
2. 発表標題 歯の外的侵襲後の歯髄修復機構と歯髄幹細胞の特性
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清野雄多, 中富満城, 依田浩子, 大島勇人
2. 発表標題 組織連続切片三次元構築法とBrdUラベリングによるモルモット臼歯apical budの観察
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 斎藤浩太郎, 大島勇人
2. 発表標題 歯の発生・創傷治癒過程における歯髄恒常性維持に関わるIGF binding protein 5の役割
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中木哲朗, 大島邦子, 石川裕子, 斎藤浩太郎, 依田浩子, 大島勇人
2. 発表標題 他家歯胚移植におけるドナー・ホスト相互作用：歯周組織に着目して
3. 学会等名 平成29年度新潟歯学会第2回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津圭史, 依田浩子, 藤原尚樹, 大島勇人, 原田英光
2. 発表標題 酸素濃度依存的Sox2-RhoAシグナルによるエナメル上皮幹細胞制御機構
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清野雄多, 依田浩子, 中富満城, 大島勇人
2. 発表標題 Sox2免疫組織化学と組織連続切片三次元構築法によるモルモット臼歯apical budの観察
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津圭史, 依田浩子, 藤原尚樹, 大島勇人, 原田英光
2. 発表標題 組織内酸素濃度応答性RhoA-Sox2シグナルによるエナメル上皮幹細胞制御
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 依田浩子, 滝澤 舞, 大島勇人
2. 発表標題 マウス歯髄発生・再生過程におけるグリコーゲン代謝機構
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ohshima H, Saito K
2. 発表標題 Mutual interaction between dentin matrix protein 1 and osteopontin in the mechanism of odontoblast-like cell differentiation following tooth injury
3. 学会等名 The 7th Tripartite Conference on Tooth and Bone in Development & Regeneration (TCTBDR 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島勇人
2. 発表標題 オーバービュー：象牙芽細胞と骨芽細胞の分化の違いを考える
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島勇人, 川瀬知之
2. 発表標題 歯, 歯周組織の発生から学ぶ
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohshima H, Aizawa C, Saito K
2. 発表標題 The function of IGFBP3 and IGFBP5 during tooth development and pulpal healing after tooth injury
3. 学会等名 13th Tooth Morphogenesis & Differentiation (TMD) Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川裕子, 依田浩子, 斎藤浩太郎, 中富満城, 大島勇人
2. 発表標題 歯胚上皮及び歯髄幹細胞・象牙芽細胞維持に関わる Shh-Ptch-Gli シグナル経路
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面再建学講座硬組織形態学分野 https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~hard-tissue/ 2017年 硬組織形態学分野 業績集 https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~hard-tissue/bibliography/2017.htm 2018年 硬組織形態学分野 業績集 https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~hard-tissue/bibliography/2018.htm 2019年 硬組織形態学分野 業績集 https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~hard-tissue/bibliography/2019.htm

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	下村 淳子 (Shimomura Junko) (00386286)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授 (32667)	
研究分担者	山本 格 (Yamamoto Tadashi) (30092737)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任教授 (13101)	
研究分担者	依田 浩子 (Ida Hiroko) (60293213)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	

