

令和元年5月23日現在

機関番号：32622

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15782

研究課題名(和文) 成体における神経堤由来細胞の新規特異的マーカーの同定と骨再生医療への応用

研究課題名(英文) Identification of novel specific makers of neural crest-derived cells in adult and their application to bone regenerative medicine

研究代表者

上條 竜太郎 (Kamijo, Ryutaro)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：70233939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経堤由来細胞は、成長後も一部の細胞で幹細胞の性質を維持し骨芽細胞、軟骨細胞等への多分化能をもつことから再生医療の新しい細胞ソースとして期待される。本研究では、神経堤由来細胞がGFPで標識された2系統の成体遺伝子改変マウスを用いて、成体の神経堤由来細胞に特異的な細胞表面分子を明らかにした。さらに神経堤由来細胞から、骨芽細胞様細胞への分化誘導と骨様組織が形成されることを確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成長後も体内に存在し、一部の細胞で幹細胞の性質を維持する神経堤由来細胞を効率良く純化・精製する方法は、組織再生医療への応用にとって多大な影響を与えるのは確実で、効率良く採取するための方法論の確立、および硬組織再生医療の開発は臨床応用に向けた生命科学や医学の研究を牽引する重要な研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Neural crest-derived cells are expected to be new cell sources for regenerative medicine. They maintain stem cell properties and have multipotency to osteoblasts, chondrocytes and others. In this study, we used two lines of transgenic mice in which neural crest-derived cells were labeled with GFP to clarify cell surface molecules. Furthermore, differentiation of osteoblast-like cells and formation of bone-like tissue from neural crest-derived cells were confirmed in this study.

研究分野：口腔生化学

キーワード：神経堤由来細胞 骨再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胚発生の過程で神経管癒合部から出現する神経堤細胞は、胚内を遊走した後、定着先の環境で様々な細胞に分化して組織の形成や維持を担う。神経堤から体内を遊走し目的組織に辿り着いた神経堤由来細胞の一部の細胞は、成長後も幹細胞の性質を維持し骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞、神経細胞等への多分化能をもつことから再生医療の新しい細胞ソースとして期待される。申請者は神経堤由来細胞が顎口腔組織をはじめとする様々な組織に存在することを明らかにした〔*Biochem Biophys Res Commun* 464:1209-1214, 2015, *Jpn J Tissue Cult Dent Res* 20:29-35, 2011〕。

患者自身の神経堤由来細胞を利用した再生法は、腫瘍化の危険性、倫理的問題、免疫拒絶反応の問題などを危惧することなく応用できることから、ES細胞やiPS細胞と比べ再生医療において理想的な細胞ソースと成り得る。神経堤由来細胞の特異的マーカー遺伝子としてP0やWnt1などが知られているが、これらの遺伝子は胎生期に消失するため、再生医療の対象年齢でも応用可能な新規マーカー遺伝子の同定が必要である。そのため、神経堤由来細胞を低侵襲的に効率よく高純度で採取し、目的の細胞に分化誘導する方法の開発が急務と考える。

2. 研究の目的

神経堤細胞は胚発生初期に神経堤で出現する細胞集団で、胚体内を遊走後、遊走先で様々な細胞に分化する(神経堤由来細胞)。神経堤由来細胞はその高い多分化能から、様々な組織における組織再生ツールになり得る可能性が極めて高いと考えられる。神経堤細胞特異的な表面マーカーの同定および効率良く純化・精製する方法は、組織再生医療への応用にとって肝要であるが未だ確立されていない。本研究では神経堤由来細胞の特異的かつ効率良く採取するための方法論の確立、および再生医療への応用可能な細胞ソースとしての低侵襲顎骨組織再生法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

- (1)神経堤細胞がGFPで標識された2系統の成体遺伝子改変マウス(P0-Cre/GFPダブルトランスジェニックマウス、Wnt1-Cre/GFPダブルトランスジェニックマウス)の唾液腺からセルソーターによりGFP陽性の神経堤由来細胞を分取する。
- (2)純化した神経堤由来細胞と神経堤由来細胞以外の細胞それぞれで特異的に発現する細胞表面マーカーをcDNAマイクロアレイ解析、次世代シーケンサーにより同定する。
- (3)神経堤由来する成体組織(口腔粘膜、顎下腺、鼻甲介など)における発現状況を確認する。
- (4)純化した神経堤由来細胞による骨芽細胞への分化誘導を評価する。純化した神経堤由来細胞を、頭頂骨に自然治癒しない骨欠損作成したモデルマウスに移植して、骨再生能を組織形態学的ならびに高解像度micro CTから評価する。

4. 研究成果

(1)神経堤由来細胞の成体組織分布

神経堤由来細胞の細胞表面に存在する特異的抗原を探索するにあたり、2系統の遺伝子改変マウス(P0-Cre/floxGFPマウス、Wnt1-Cre/floxGFPマウス)間に共通してGFPを広範囲に発現する唾液腺を選定した。唾液腺組織内におけるGFP陽性細胞の局在を組織学的に解析すると、P0-Cre/floxGFPマウスにおいて、GFP陽性細胞は唾液腺組織全体にわたり島状に分布した。口腔顎顔面領域において前出の唾液腺をはじめとして、口腔粘膜(頬、口蓋)、舌、歯肉などに神経堤由来細胞が豊富に存在した。

(2)神経堤由来細胞の特異的細胞表面分子の同定

2系統のマウス組織内のGFP陽性細胞と陰性細胞をセルソーターで分取して、遺伝子発現様式について、cDNAマイクロアレイによるトランスクリプトーム解析から、P0-Cre/floxGFPマウスのGFP陽性においてEphrin A2(Eph A2)、GPR4(G-protein coupled receptor 4)とOscar(osteoclast associated receptor)が高発現することを確認した。一方で、GFP陽性細胞は、細胞膜のプロテオグリカンであるsyndecan 2(Sdc2)とSdc3の発現が低下していることが明らかになった。Wnt1-Cre/floxGFPマウスのGFP陽性においてCadherin 18、Eph A2、GPR4とMusashi1が高い遺伝子発現を示した。P0-Cre/floxGFPマウスとWnt1-Cre/floxGFPマウスのGFP陽性で共に高発現したEphは細胞膜に存在し、受容体型チロシンキナーゼであるEph受容体と結合することによって細胞内にシグナルを伝達し、中枢神経系発生と発達過程において細胞増殖や細胞移動などに関与することが知られている。その他共通に高発現したGタンパク質共役型受容体であるGPR4は、脂質による活性化や細胞外pHにより活性化されるプロトン感受性受容体であることが報告されている。cDNAマイクロアレイによるトランスクリプトーム解析から、神経堤由来細胞の細胞表面に存在する特異的抗原であるEphA2、あるいはGPR4陽性細胞を指標とした細胞分取法の確立が期待できる。

(3)神経堤由来細胞から骨芽細胞分化ならびに骨組織再生法の確立

骨芽細胞誘導培地で培養すると、アルカリフォスファターゼ活性が上昇し、その活性はBMP-2の濃度に依存的に促進した。神経堤由来細胞を混入したコラーゲンスポンジを欠損部に移植すると、骨様組織の修復が認められた。

成体組織に存在する神経堤由来細胞の特異的細胞表面分子をターゲットとした細胞分取法と、神経堤由来細胞を応用した硬骨組織誘導法の更なる改良によって、低侵襲顎骨組織再生法を確立できることを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 25 件)

- 1) Kato T, Yamada A, Sasa K, Yoshimura K, Morimura N, Ogata H, Sakashita A, Kamijo R: Nephronectin expression is inhibited by inorganic phosphate in osteoblasts. *Calcif Tissue Int*, 104(2) 201-206, 2019. (査読有)
- 2) Shibuya I, Takami M, Miyamoto A, Karakawa A, Dezawa A, Nakamura S, Kamijo R: In vitro study of the effects of Denosumab on giant cell tumor of bone: Comparison with Zoledronic acid. *Pathol Oncol Res*, 25(1):409-419, 2019. (査読有)
- 3) Nagayama K, Miyamoto Y, Kaneko K, Yoshimura K, Sasa K, Akaike T, Fujii S, Izumida E, Uyama R, Chikazu D, Maki K, Kamijo R: Production of 8-nitro-cGMP in osteocytic cells and its upregulation by parathyroid hormone and prostaglandin E2. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*. 55(1):45-51, 2019. (査読有)
- 4) Mochizuki A, Nakayama K, Nakamura S, Dantsuji M, Kamijo R, Shioda S, Sakurai T, Ozeki M, Inoue T: Involvement of orexin in lipid accumulation in the liver. *J Oral Biosci*. 60(3):76-82, 2018. (査読有)
- 5) Sasa K, Yoshimura K, Yamada A, Suzuki D, Miyamoto Y, Imai H, Nagayama K, Maki K, Yamamoto M,

- Kamijo R: Monocarboxylate transporter-1 promotes osteoblast differentiation via suppression of p53, a negative regulator of osteoblast differentiation. *Sci. Rep.* 8,10579,2018(査読有)
- 6) Manome Y, Suzuki D, Mochizuki A, Saito E, Sasa K, Yoshimura K, Inoue T, Takami M, Inagaki K, Funatsu T, Kamijo R: The inhibition of malignant melanoma cell invasion of bone by the TLR7 agonist R848 is dependent upon pro-inflammatory cytokines produced by bone marrow macrophages. *Oncotarget*, 9(52):29934-29943,2018(査読有)
- 7) Ikehata M, Yamada A, Fujita K, Yoshida Y, Kato T, Sakashita A, Ogata H, Iijima T, Kuroda M, Chikazu D, Kamijo R: Cooperation of Rho family proteins Rac1 and Cdc42 in cartilage development and calcified tissue formation. *Biochem Biophys Res Commun*, 500,525-529,2018(査読有)
- 8) Kato T, Yamada A, Ikehata M, Yoshida Y, Sasa K, Morimura N, Sakashita A, Iijima T, Chikazu D, Ogata H, Kamijo R: FGF-2 suppresses expression of nephronectin via JNK and PI3K pathways. *FEBS Open Bio*, 8(5),836-84,2018(査読有)
- 9) Kaneko K, Miyamoto Y, Tsukuura R, Sasa K, Akaike T, Fujii S, Yoshimura K, Nagayama K, Hoshino M, Inoue K, Maki K, Baba K, Chikazu D, Kamijo R: 8-Nitro-cGMP is a promoter of osteoclast differentiation induced by RANKL. *Nitric Oxide*, 72(1),46-51,2018(査読有)
- 10) Watanabe E, Yamagata Y, Fujitani J, Fujishima I, Takahashi K, Uyama R, Ogoshi H, Kojo A, Maeda H, Ueda K, Kayashita J: The Criteria of Thickened Liquid for Dysphagia Management in Japan. *Dysphagia*, 33(1),26-32,2018(査読有)
- 11) Iezumi Y, Yamada A, Minami E, Ikehata M, Yoshida Y, Kato T, Morimura N, Ogata H, Sakashita A, Iijima T, Chikazu D, Kamijo R: IL-1b suppresses nephronectin expression in osteoblasts via ERK1/2 and JNK. *Biochem Biophys Res Commun*, 493(1),773-775,2017(査読有)
- 12) Rodriguez R, Yoshimura K, Shibata Y, Miyamoto Y, Tanaka R, Uyama R, Sasa K, Suzuki D, Miyazaki T, Kamijo R: Nanoindentation time-dependent deformation/recovery suggestive of methylglyoxal induced glycation in calcified nodules. *Nanomedicine Nov*;13(8):2545-2553, 2017(査読有).
- 13) Suzuki D, Bush J, Bryce DM, Kamijo R, Beier F: Rac1 dosage is crucial for normal endochondral bone growth. *Endocrinology*, 158(10): 3386-3398, 2017(査読有)
- Hoshino M, Kaneko K, Miyamoto Y, Yoshimura K, Suzuki D, Akaike T, Sawa T, Ida T, Fujii S, Ihara H, Tanaka J, Tsukuura R, Chikazu D, Mishima K, Baba K, Kamijo R: 8-Nitro-cGMP promotes bone growth through expansion of growth plate cartilage. *Free Rad Biol Med* 110: 63-71, 2017(査読有)
- 15) Enomoto, T., Takami M., Yamamoto, M., Kamijo R. LPS administration increases CD11b+ c-Fms+ CD14+ cell population that possesses osteoclast differentiation potential in mice. *Cytotechnology*, 69(3): 529-537, 2017(査読有)
- 16) Urano-Morisawa E, Takami M, Suzawa T, Matsumoto A, Osumi N, Baba K, Kamijo R. Induction of osteoblastic differentiation of neural crest-derived stem cells from hair follicles. *PLoS ONE*, 12(4):e0174940, 2017(査読有)
- 17) Ikehata M, Yamada A, Morimura N, Itose M, Suzawa T, Shiota T, Chikazu D, Kamijo R. Wnt/ β -catenin signaling activates nephronectin expression in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 484: 231-234, 2017(査読有)
- 18) Yamaguchi T, Hosomichi K, Yano K, Kim YI, Nakaoka H, Kimura R, Otsuka H, Nonaka N, Haga S, Takahashi M, Shiota T, Kikkawa Y, Yamada A, Kamijo R, Park SB, Nakamura M, Maki K, Inoue I, Comprehensive genetic exploration of selective tooth agenesis of mandibular incisors by exome sequencing. *Human Genome Variation*, 4: 17005, 2017(査読有)
- 19) Funato S, Yasuhara R, Yoshimura K, Miyamoto Y, Kaneko K, Suzawa T, Chikazu D, Mishima K, Baba K, Kamijo R. Extracellular matrix loss in chondrocytes after exposure to interleukin-1 in NADPH oxidase-dependent manner. *Cell Tissue Res*, 368: 135-144, 2017(査読有)
- 20) Saito E, Suzuki D, Kurotaki D, Mochizuki A, Manome Y, Suzawa T, Toyoshima Y, Ichikawa T, Funatsu T, Inoue T, Takami M, Tamura T, Inagaki K, Kamijo R. Deletion of *Irf8* by *Lyz2-cre/loxP* accelerates osteoclast differentiation in vitro. *Cytotechnology*, 69(3): 443-450, 2017(査読有)
- 21) Miyamoto Y, Akaike T, Kawabata S, Akuta T, Taruki C, Yoshitake J, Hamada S, Ota F, Igarashi H, Yoshimura K, Kamijo R, Maeda H: c. *J Oral Biosci* 58(4):167-172, 2016(査読有)
- 22) Hiranuma K, Yamada A, Kurosawa T, Aizawa R, Suzuki D, Saito Y, Nagahama R, Ikehata M, Tsukasaki M, Morimura N, Chikazu D, Maki K, Shiota T, Takami M, Yamamoto M, Iijima T, Kamijo R. Expression of nephronectin is enhanced by $\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃. *FEBS Open Bio*, 6: 914-918, 2016(査読有)
- 23) Konno A, Nishimura A, Nakayama S, Mochizuki A, Yamada A, Kamijo R, Inoue T, Iijima T. Continuous monitoring of caspase-3 activation induced by propofol in developing mouse brain. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 51: 42-49, 2016(査読有)
- 24) Kurosawa T, Yamada A, Suzuki D, Morimura N, Sasagane Y, Itabe H, Kamijo R. Nephronectin expression is up-regulated by BMP-2. *Biol. Pharm. Bull.*, 39: 1211-1215, 2016(査読有)
- 25) Saito A, Yoshimura K, Miyamoto Y, Kaneko K, Chikazu D, Yamamoto M, Kamijo R. Enhanced and suppressed mineralization by acetoacetate and β -hydroxybutyrate in osteoblast cultures. *Biochem Biophys Res Commun*. 473 537-544, 2016(査読有)

〔学会発表〕(計 66 件)

- 1) 片岡真理江, 宮本洋一, 金子児太郎, 赤池孝章, 近津大地, 馬場一美, 上條 竜太郎: 新規シグナル分子 8-ニトロ-cGMP は骨の成長を促進した。(第 33 回日本酸化ストレス学会関東支部会, 東京, 2018 年 12 月)
- 2) 杉崎リサ, 宮本洋一, 笹清人, 吉村健太郎, 山田 篤, 宇山理紗, 須澤徹夫, 近津大地, 赤池孝章, 上條 竜太郎: 活性イオウ分子種は破骨細胞分化を促進する。(第 33 回日本酸化ストレス学会関東支部会, 東京, 2018 年 12 月)
- 3) 今井裕子, 吉村健太郎, 宮本洋一, 茶谷昌宏, 高見正道, 上條 竜太郎, 山本松男: 破骨細胞におけるモノカルボン酸トランスポーター (MCT) の役割について。(第 65 回昭和大学学生会総会, 東京, 2018 年 12 月)
- 4) 瀧本玲子, 宮本洋一, 山田 篤, 須澤徹夫, 笹 清人, 上條 竜太郎, 代田達夫. ビスホスホネートのヒト末梢血単核球に対する作用の解析。(第 65 回昭和大学学生会総会, 東京, 2018 年 12 月)

- 5) 吉田優子, 山田 篤, 上條 竜太郎, 飯島毅彦: Cdc42 は血管透過性の制御のための標的遺伝子となることが期待される。(第 65 回昭和大学学術総会, 東京, 2018 年 12 月)
- 6) 福井梨恵, 鈴木大, 田中準一, 美島健二, 上條 竜太郎, 飯島毅彦: 抗 MHC 抗体によって引き起こされる肺水腫は肺血管内皮細胞においてグリコカリックスの分解を伴う。(第 65 回昭和大学学術総会, 東京, 2018 年 12 月)
- 7) Risa Tsukuura, Yoichi Miyamoto, Ryutarō Kamiyo, Daichi Chikazu: Promotion of osteoclast differentiation by reactive sulfur species. (第 182 回東京医科大学医学会総会, 東京, 2018 年 11 月)
- 8) 吉田優子, 山田 篤, 上條 竜太郎: Cdc42 は出生後の血管形成および血管を介した骨形成に重要な役割を果たしている。(第 55 回日本口腔組織培養学会学術大会, 兵庫, 2018 年 11 月)
- 9) 須澤徹夫, 糸瀬昌克, 稲垣克記, 上條 竜太郎: 脂肪組織由来再生細胞を応用した膝関節半月板治療法の開発。(第 55 回日本口腔組織培養学会学術大会, 兵庫, 2018 年 11 月)
- 10) Reiko Takimoto, Yoichi Miyamoto, Atsushi Yamada, Tetsuo Suzawa, Kiyohito Sasa, Tatsuo Shirota, Ryutarō Kamiyo: Zoledronate promoted the expression of inflammatory cytokines in CD14+ cells in human peripheral blood mononuclear cells and inhibited their differentiation into osteoclasts. (The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, Sapporo, 2018.11)
- 11) Rie Fukui, Dai Suzuki, Ryutarō Kamiyo, Takehiko Iijima: Pulmonary edema induced by cognate anti-MHC antibody accompanies glycocalyx degradation of pulmonary vascular endothelial cells. (The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, Sapporo, 2018.11)
- 12) Shiina Ueda, Kentaro Yoshimura, Ryutarō Kamiyo: Sucrose suppressed osteoclast differentiation. (The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, Sapporo, 2018.11)
- 13) Hiroko Imai, Kentaro Yoshimura, Yoichi Miyamoto, Masahiro Chatani, Masamichi Takami, Ryutarō Kamiyo, Matsuo Yamamoto: -Cyano-4-hydroxycinnamic acid suppresses bone resorption. (American Academy of Periodontology 104th Annual Meeting, Canada, 2018.10, Vancouver)
- 14) 長山和弘, 宮本洋一, 吉村健太郎, 赤池孝章, 藤井重元, 上條 竜太郎: 骨細胞様細胞における 8-nitro-cGMP の生成と機能。(第 77 回日本矯正歯科学会学術大会, 横浜, 2018 年 10 月)
- 15) Rie Fukui, Dai Suzuki, Yoshihiro Akimoto, Akira Ushiyama, Junichi Tanaka, Ryutarō Kamiyo, Takehiko Iijima: Pulmonary edema induced by cognate anti-MHC antibody accompanies glycocalyx degradation. (American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, San Francisco, 2018.10)
- 16) Risa Tsukuura, Yoichi Miyamoto, Kiyohito Sasa, Daichi Chikazu, Ryutarō Kamiyo: Promotion of osteoclast differentiation by reactive sulfur species. (Australasian and New Zealand Bone and Mineral Society (ANZBMS) Annual Scientific Meeting, New Zealand, 2018.9)
- 17) 今井裕子, 吉村健太郎, 宮本洋一, 茶谷昌宏, 高見正道, 山本松男, 上條 竜太郎: モノカルボン酸トランスポーター阻害剤 -Cyano-4-hydroxycinnamic acid は破骨細胞の骨吸収を抑制する。(第 60 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡, 2018 年 9 月)
- 18) 福井梨恵, 鈴木大, 秋元義弘, 牛山明, 田中準一, 飯島毅彦, 上條 竜太郎: 抗 MHC 抗体によって引き起こされる肺水腫は肺血管内皮細胞においてグリコカリックスの分解を伴う。第 60 回歯科基礎医学会学術大会, 2018 年 9 月 5-7 日, 福岡
- 19) 吉田優子, 山田 篤, 飯島毅彦, 上條 竜太郎: Cdc42 plays pivotal roles in postnatal angiogenesis and bone formation. (第 15 回 Bone Biology Forum, 千葉, 2018 年 8 月,)
- 20) 加藤憲, 上條 竜太郎: FGF-2 による細胞外マトリックスタンパク質 Nephronectin の発現制御機構の解明。(第 36 回日本ヒト細胞学会学術集, 東京, 2018 年 8 月)
- 21) 十九浦リサ, 宮本洋一, 近津大地, 上條 竜太郎: 好中球エラスターゼによるオステオプロテグリンの分解と破骨細胞分化。第(第 36 回日本ヒト細胞学会学術集, 東京, 2018 年 8 月)
- 22) 池畑美紀子, 山田 篤, 吉田優子, 加藤憲, 近津大地, 上條 竜太郎: 骨軟骨形成における Rho ファミリー低分子量 G タンパク質 Rac1 と Cdc42 の機能解析。(第 36 回日本骨代謝学会学術集会, 長崎, 2018 年 7 月)
- 23) 吉田優子, 山田 篤, 池畑美紀子, 加藤憲, 上條 竜太郎: Cdc42 は出生後の血管形成および血管を介した骨形成に重要な役割を果たしている。(第 36 回日本骨代謝学会学術集会, 長崎, 2018 年 7 月)
- 24) 加藤憲, 山田 篤, 吉田優子, 池畑美紀子, 緒方浩顕, 上條 竜太郎: 細胞外リン濃度の上昇は FGF シグナルを介し、細胞外マトリックスタンパク質 Nephronectin の発現を抑制する。(第 36 回日本骨代謝学会学術集会, 長崎, 2018 年 7 月)
- 25) 吉村健太郎, 笹 清人, 今井裕子, 宮本洋一, 山本松男, 上條 竜太郎: モノカルボン酸トランスポーターを介した骨代謝調節。(第 18 回東京骨関節フォーラム, 東京, 2018 年 7 月)
- 26) 今井裕子, 吉村健太郎, 宮本洋一, 山田 篤, 笹清人, 茶谷昌宏, 高見正道, 山本松男, 上條 竜太郎: alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid は破骨細胞の骨吸収を抑制する。第 4 回日本骨免疫学会, 2018 年 6 月 24-26 日。万国津梁館, 沖縄
- 27) 加藤憲, 上條 竜太郎: 細胞外マトリックスタンパク質 Nephronectin の Fgf-2 による発現制御機構の解明。(第 72 回日本口腔科学会学術集会, 愛知, 2018 年 5 月)
- 28) 吉田寛, 須澤徹夫, 高橋正皓, 上條 竜太郎, 横宏太郎: 鼻甲介に含まれる神経由来細胞の骨誘導を応用した骨移植への検討。(第 42 回日本口蓋裂学会総会・学術集会, 大阪, 2018 年 5 月)
- 29) 吉田 寛, 須澤徹夫, 大隅典子, 横宏太郎, 上條 竜太郎: マウス鼻甲介に含まれる神経由来細胞を用いた骨誘導法の確立。(第 59 回歯科基礎医学会学術大会, 塩尻, 2017 年 9 月)
- 29) 吉田 寛, 須澤徹夫, 大隅典子, 横宏太郎, 上條 竜太郎: マウス鼻甲介に含まれる神経由来細胞を用いた骨誘導法の確立。(第 59 回歯科基礎医学会学術大会, 塩尻, 2017 年 9 月)
- 30) 笹 清人, 吉村健太郎, 宮本洋一, 稲垣克記, 上條 竜太郎: モノカルボン酸トランスポーター1 は骨芽細胞分化の新しい制御因子である。(第 17 回東京骨関節フォーラム, 東京, 2017 年 7 月)
- 31) 金子児太郎, 宮本洋一, 吉村健太郎, 近津大地, 赤池孝章, 上條 竜太郎, 稲垣克記: 一酸化窒素の新規下流シグナル分子 8-N02-cGMP による骨代謝調節。(第 17 回東京骨関節フォーラム, 東京, 2017 年 7 月)
- 32) 渋谷 勲, 高見正道, 中村 茂, 上條 竜太郎: 免疫組織学的に解析した骨巨細胞腫における破骨細胞関連因子発現の特徴。(第 35 回日本骨代謝学会学術集会, 福岡, 2017 年 7 月)
- 33) 笹 清人, 吉村健太郎, 宮本洋一, 船登咲映, 安原理佳, 美島健二, 上條 竜太郎: NADPH オキシゲナーゼ依存的軟骨マトリックスの喪失。(日本酸化ストレス学会, つくば, 2017 年 6 月)
- 34) 宮本洋一, 船登咲映, 安原理佳, 吉村健太郎, 金子児太郎, 近津大地, 美島健二, 馬場一美, 上條 竜太郎

- 太郎: NADPH オキシダーゼ-2 に依存した軟骨基質の減少。(第3回日本骨免疫学会, 石垣, 2017年6月)
- 35) 浅川剛吉, 宮本洋一, 吉村健太郎, 笹清人, 長谷川智一, 馬目瑠子, 上條 竜太郎, 杉山智美, 帖佐直幸, 石崎 明, 島田幸恵: ヒト歯根膜由来細胞株の確立 Down 症候群歯根膜由来細胞との SDF-1 発現解析。(第146回日本歯科保存学会 2017 年度春季学術大会, 青森, 2017年6月)
- 36) 笹清人, 吉村健太郎, 宮本洋一, 上條 竜太郎: モノカルボン酸トランスポーター1(MCT1)の骨芽細胞分化における役割。(第338回昭和大学学術大会, 東京, 2017年6月)
- 37) Ikehata M, Yamada A, Chikazu D, Kamijo R: Wnt/ -catenin signaling activates nephronectin expression in osteoblasts。(第179回東京医科大学医学学会総会, 東京, 2017年6月)
- 38) 上條 竜太郎: 歯周病原菌・宿主由来プロテアーゼによる骨代謝制御。シンポジウム 15 一生涯嘸み続けるために歯周組織を科学する。(第17回日本抗加齢医学会総会, 東京, 2017年6月)
- 39) 浅川剛吉, 宮本洋一, 吉村健太郎, 笹清人, 長谷川智一, 馬目瑠子, 上條 竜太郎, 杉山智美, 帖佐直幸, 石崎明, 島田幸恵: ヒト歯根膜由来細胞株の確立 -Down 症候群歯根膜由来細胞との SDF-1 発現解析(第146回日本歯科保存学会 2017 年度春季学術大会, 青森, 2017年6月)
- 40) Asakawa T, Miyamoto Y, Yoshimura K, Kiyoto S, Hasegawa T, Chosa N, Ishizaki A, Kadena M, Manome Y, Kuritani M, Kamijo R, Funatsu T: Establishing and SDF-1 regulation of expression on periodontal ligament cells derived from human teeth。(第55回日本小児歯科学会大会, 北九州, 2017年5月)
- 41) 馬目瑠子, 高見正道, 船津敬弘, 上條 竜太郎: 抗ウイルス薬 R848 は悪性黒色腫細胞 B16F10 の骨浸潤を抑制する。(第71回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 松山, 2017年4月)
- 42) 船登咲映, 上條 竜太郎: インターロイキン-1 α 刺激後の軟骨細胞様 ATDC5 細胞における NADPH オキシダーゼに依存した細胞外基質の減少。(第71回 NPO 法人 日本口腔科学会学術集会, 松山, 2017年4月)
- 43) 蔡 優広, 塩飽由香利, 穴田 貴久, 宮本洋一, 上條 竜太郎, 高橋 哲, 鈴木 治. 種々のリン酸カルシウム系骨補填材料が骨細胞分化に与える影響。(第16回日本再生医療学会総会, 仙台, 2017年3月)
- 44) 金子児太郎, 星野真理江, 宮本洋一, 宇山理沙, 近津大地, 上條 竜太郎. 新規内因性シグナル分子 8-ニトロ-cGMP は骨の伸長を促進する。(第53回口腔組織培養学会, 金沢, 2016年11月)
- 45) 馬目瑠子, 望月文子, 高見正道, 上條 竜太郎. TLR7 リガンドの R848 は悪性黒色腫の骨浸潤を抑制する。(第53回 日本口腔組織培養学会学術大会, 石川 2016年11月)
- 46) 長濱諒, 山田 篤, 上條 竜太郎, 榎宏太郎. Cdc42 は PTH シグナルを介し骨軟骨形成を制御している。(第75回日本矯正歯科学会大会, 徳島, 2016年11月)
- 47) 泉田恵理, 宮本洋一, 山口徹太郎, 須澤徹夫, 上條 竜太郎, 榎宏太郎. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた原発性萌出不全発症機序の解析。(第75回日本矯正歯科学会大会, 徳島, 2016年11月)
- 48) 齋藤愛美, 鈴木大, 黒滝大翼, 望月文子, 須澤徹夫, 高見正道, 井上富雄, 田村智彦, 上條 竜太郎, 稲垣克記. Lys2-Cre/loxP を用いた Irf8 遺伝子欠損は細胞培養系でのみ破骨細胞分化を促進する。(第31回 日本整形外科学会基礎学術集会, 福岡, 2016年10月)
- 49) 長濱諒, 山田 篤, 榎宏太郎, 上條 竜太郎. 低分子量 G タンパク質 Cdc42 は PTH シグナルを介し胎生期および生後成長期の軟骨形成を制御している。(第58回歯科基礎医学会学術集会, 札幌, 2016年8月)
- 50) 船登咲映, 安原理佳, 宮本洋一, 吉村健太郎, 美島健二, 馬場一美, 上條 竜太郎. インターロイキン-1 で刺激した軟骨細胞による NADPH-オキシダーゼに依存した細胞外マトリクスの分解(第58回歯科基礎医学会学術大会, 札幌, 2016年8月)
- 51) 金子児太郎, 星野真理江, 宮本洋一, 赤池孝章, 井田智章, 藤井重元, 近津大地, 馬場一美, 上條 竜太郎. 8-N02-cGMP は骨の伸長を促進する内因性シグナル分子である。(第69回日本酸化ストレス学会, 仙台, 2016年8月)
- 52) 宮本洋一, 金子児太郎, 星野真理江, 赤池孝章, 井田智章, 藤井重元, 馬場一美, 近津大地, 上條 竜太郎. 8-nitro-cGMP は成長板軟骨で産生される骨伸長因子である。(第69回日本酸化ストレス学会, 仙台, 2016年8月)
- 53) 長濱諒, 山田 篤, 鈴木大, 榎宏太郎, 上條 竜太郎. 低分子量 G タンパク質 Cdc42 は生後成長期の軟骨形成において重要である。(第34回日本骨代謝学会学術集, 大阪, 2016年7月)
- 54) 齋藤愛美, 鈴木大, 黒滝大翼, 望月文子, 須澤徹夫, 高見正道, 田村智彦, 稲垣克記, 上條 竜太郎. LysM-Cre/loxP による Irf8 欠損は細胞培養系でのみ破骨細胞分化を促進する(第34回日本骨代謝学会学術集, 大阪, 2016年7月)
- 55) 鈴木啓明, 望月文子, 吉村健太郎, 宮本洋一, 金子児太郎, 近津大地, 高見正道, 上條 竜太郎. Bropirimine は interferon- γ の産生を介して破骨細胞分化を抑制する。(第34回日本骨代謝学会学術集会, 大阪 2016年7月)
- 56) 平沼克洋, 山田 篤, 鈴木大, 長濱諒, 高見正道, 上條 竜太郎. Nephronectin は活性型ビタミン D3 により発現が誘導される。(第34回日本骨代謝学会学術集会, 大阪 2016年7月)
- 57) Reena Rodriguez, Kentaro Yoshimura, Yoichi Miyamoto, Yo Shibata, Takashi Miyazaki, Ryutaro Kamijo. Methylglyoxal promotes formation of calcified nodules by mouse osteoblastic MC3T3-E1 cells。(第34回日本骨代謝学会学術集会, 大阪 2016年7月)
- 58) 渋谷 勲, 高見正道, 安井哲郎, 日高 亮, 上條 竜太郎, 中村 茂. 骨巨細胞腫における自然免疫機構を介した破骨細胞形成抑制の解析。(第2回日本骨免疫学会, 沖縄, 2016年7月)
- 59) Eri Izumida, Yoichi Miyamoto, Tetsutaro Yamaguchi, Ryutaro Kamijo, Koutaro Maki. FUNCTIONAL ANALYSIS OF PARATHYROID HORMONE 1 RECEPTOR MUTANTS FOUND IN PRIMARY FAILURE OF TOOTH ERUPTION。(92nd EOS Congress, Stockholm, 2016 June)
- 60) Yoshiko Masuda, Yoichi Miyamoto, Ryutaro Kamijo. Gene expression analysis of cultured rat endothelial cells after Nd:YAG laser irradiation by affymetrix GeneChip Array。(International Association for Dental Research (IADR) Pulp Biology Regeneration Group (PBRG) Symposium Nagoya, 2016 June)
- 61) 齋藤愛美, 鈴木大, 黒滝大翼, 望月文子, 須澤徹夫, 高見正道, 井上富雄, Keiko Ozato, 田村智彦, 上條 竜太郎, 稲垣克記. Lys2-Cre/loxP による Irf8 遺伝子欠損は細胞培養系でのみ破骨細胞分化を促進する。(第328回昭和大学学術大会, 東京, 2016年5月)
- 62) Marie Hoshino, Kotaro Kaneko, Yoichi Miyamoto, Takaaki Akaike, Kentaro Yoshimura, Dai Suzuki, Kazuhiro Nagayama, Koutaro Maki, Daichi Chikazu, Kazuyoshi Baba, Ryutaro Kamijo. 8-Nitro-cGMP promotes elongation of long bones in mice。(The 9th International Conference on the Biology,

Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Sendai, 2016 May)

63) Kotaro Kaneko, Marie Hoshino, Yoichi Miyamoto, Kentaro Yoshimura, Dai Suzuki, Risa Tsukuura, Takaaki Akaike, Daichi Chikazu, Kazuyoshi Baba, Ryutaro Kamijo Reactive sulfur species promotes bone elongation. (The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Sendai, 2016 May)

64) Kentaro Yoshimura, Yoichi Miyamoto, Atsushi Yamada, Testuo Suzawa, Ryutaro Kamijo. Immediate expression of NOS2 and monocarboxylate transporter-1-dependent delayed expression of NOX2 are required for interleukin-1 -induced cell death in mouse chondrocytes. (The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Sendai, 2016 May)

65) 平沼克洋、上條 竜太郎、飯島毅彦 .活性型ビタミン D3 による Nephronectin の発現制御機構の解析 . (第70回NPO法人日本口腔科学会学術集会、福岡 2016年4月)

66) 齊藤 芳郎、上條 竜太郎、代田達夫 .顎下腺の加齢に伴う遺伝子変化の解析 .(第70回NPO法人日本口腔科学会学術集会、福岡 2016年4月)

〔図書〕(計 2 件)

上條竜太郎 : 歯周疾患の成り立ちと歯周組織の再生 : 口腔生化学第6版, 2017

上條竜太郎 : リサーチマインド教育 : 日本歯科医学教育学会誌別冊, p49-54, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称 : 「半月板再生用材料及び半月板再生用材料の作製方法」

発明者 : 稲垣克記、須澤徹夫、糸瀬昌克、上條竜太郎、代田達夫、嶋根俊和

権利者 : 学校法人昭和大学

種類 : 国内特許

番号 : 特許第6338259号

出願年 : 2018年

国内外の別 :

取得状況(計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 山田 篤

ローマ字氏名 : Atsushi Yamada

所属研究機関名 : 昭和大学歯学部

部局名 : 口腔生化学講座

職名 : 講師

研究者番号(8桁) : 50407558

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 :

ローマ字氏名 :

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。