

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04404

研究課題名（和文）歯髄幹細胞由来液性因子による口腔乾燥症の新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel treatment method for xerostomia by dental pulp stem cell-derived humoral factor

研究代表者

山本 朗仁（YAMAMOTO, Akihito）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・教授

研究者番号：50244083

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000 円

研究成果の概要（和文）：放射線照射による皮膚および唾液腺障害モデルマウスを制作した。培養上清非投与群において皮膚に著しい潰瘍の形成を認めた。一方、ヒト歯髄幹細胞培養上清投与群では軽度の炎症を示す程度であり、皮膚障害が有意に減少することが明らかとなった。放射線照射を照射した唾液腺では、腺房が萎縮し組織間隙が生じる。培養上清投与群では腺房の萎縮が抑制され、Tunel陽性アポトーシス細胞数も有意に減少した。さらに培養上清投与群では細胞増殖マーカーや腺房幹細胞マーカー発現細胞が有意に増加した。これらの解析結果から、ヒト歯髄幹細胞培養上清は唾液腺細胞の保護効果に加え、損傷唾液腺の再生効果を発揮す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

シェーグレン症候群や放射線治療に伴う唾液腺障害は唾液分泌量の低下・口腔乾燥症を引き起こし、重篤な齲蝕・歯周病・感染症・嚥下障害などを惹起する。現在は人工唾液、保湿剤、唾液分泌刺激薬、ステロイドなどの対処療法が主流であり、唾液腺実質の修復・再生を促す治療法の開発が望まれている。本研究では放射線照射による皮膚および唾液腺障害モデルマウスにヒト歯髄幹細胞培養上清を投与し、皮膚潰瘍形成抑制効果および唾液腺保護効果と再生促進効果を示した。ヒト歯髄幹細胞由来の培養上清が、放射線障害に対し抑制効果を示すことを見出し、放射線障害に対する新規治療開発の一助となることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：A model mouse for skin and salivary gland disorder caused by irradiation exhibited significant ulcer formation was observed on the skin. On the other hand, the human dental pulp stem cell culture supernatant-administered group showed a just slight inflammation and skin disorders were significantly reduced at histological level. In the salivary glands irradiation, the acinus contracts and a tissue gap occurs. In the culture supernatant administration group, acinar atrophy was suppressed, and the number of Tunel-positive apoptotic cells was significantly decreased. Furthermore, the cells expressing the cell proliferation marker and the acinar stem cell marker significantly increased in the culture supernatant administration group. From these analysis results, it was suggested that human dental pulp stem cell culture supernatant exerts a regenerating effect on injured salivary glands in addition to a protective effect on salivary gland cells.

研究分野：再生医学

キーワード：歯髄幹細胞 培養上清 間葉系幹細胞 放射線障害 皮膚損傷 唾液腺再生

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

頭頸部がんに対する放射線治療が誘発する急性唾液腺炎や自己免疫疾患シェーグレン症候群による唾液腺の萎縮・口腔乾燥症によって、患者のQOLは著しく低下する。従来の治療法では抗炎症を目的とした対処療法が主流であった。近年、「骨髄、脂肪、羊膜、唾液腺由来間葉系幹細胞」、「ES および iPS 細胞」を放射線照射した唾液腺損傷モデルマウスに投与すると萎縮した腺房組織が修復・再生し口腔内への唾液分泌量が改善することが報告されている (reviewed in Stem Cells, 2016)。しかしながら、移植細胞の生着率は低く、治療効果の多くが移植した幹細胞が分泌する液性因子によることが明らかとなってきた。細胞移植は免疫拒絶等のリスクもあり、幹細胞由来の液性因子のみの投与による口腔乾燥症の治療法が開発できれば、口腔乾燥症治療法の新たな選択肢を示すことができる。

研究代表はヒト歯髄幹細胞や無血清培養上清 (CM) を脊髄損傷や脳梗塞動物モデルに投与すると神経機能が劇的に改善することを明らかにしてきた (J. Clin. Invest 2012, Stroke 2013, Neurosci. Res 2014, J. Neurosci 2015)。さらに、劇症肝炎、慢性肝硬変、間質性肺炎、心筋梗塞、急性腎不全、I・II 型糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症モデルの発症後に「歯髄幹細胞 CM を単回静脈内投与すると、著しく病態が改善する」ことを明らかにした (J Tissue Eng Regen Med 2015, PLoS One 2015, BMJ Open Diabetes Res Care 2015, Cytotherapy 2015, Sci Rep 2015, Stem Cells Transl Med 2016, J Immunol 2016, Bone 2016)。重要なことに、このような組織修復・再生効果は歯髄幹細胞 CM に特異的であり、骨髄や脂肪由来間葉系幹細胞 CM には検出できない。多様な難治性疾患モデルにおける CM の共通治療効果は「損傷組織の破壊的な炎症環境を抗炎症・組織再生環境に変換する」ことであった。

2. 研究の目的

シェーグレン症候群や放射線治療に伴う唾液腺障害は唾液分泌量の低下・口腔乾燥症を引き起こし、重篤な齲蝕・歯周病・感染症・嚥下障害などを惹起する。現在は人工唾液、保湿剤、唾液分泌刺激薬、ステロイドなどの対処療法が主流であり、唾液腺実質の修復・再生を促す治療法の開発が望まれている。本研究ではヒト乳歯歯髄幹細胞由来の分泌因子群を無血清培養上清 (SHED-CM) として回収し、シェーグレン症候群や放射線照射後の急性唾液腺炎モデルマウスなどに投与して治療効果を検証する。さらに唾液腺細胞培養系を用いて治療効果メカニズムを解明するとともに、口腔乾燥症に対する治療効果因子をプロテオーム解析にて同定する。また癌に対する放射線療法によって生じる皮膚への障害に対する SHED-CM の治療効果についても検討する。口腔組織由来幹細胞の唾液腺修復・再生に与える影響を解明し、口腔乾燥症に対する新たな治療戦略の創出を目指す。

3. 研究の方法

【徳島大学における歯髄幹細胞の採取】

徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会の承認を得て (承認番号 3269-1) ヒト歯髄、歯根膜及び口腔粘膜幹細胞を採取した。抜去した乳歯の歯髄を酵素処理し分散培養する。培養皿に接着した細胞を5継代維持した後、フローサイトメーターにてマーカー発現を検証する。未分化歯髄幹細胞は、間葉系幹細胞マーカー陽性、血球系マーカー陰性、さらに神経幹細胞マーカー (Nestin, GFAP)、神経前駆細胞マーカー (Doublecortin)、初期神経マーカー (β -Tubulin) を同時に発現する特徴的で均質な細胞集団として規格化できることを見出している (J. Clin.

Invest 2012)。7~10 継代の細胞を 48 時間無血清培養したのち培養上清を回収し高速遠心で細胞残渣を除去し歯髄幹細胞 CM とする。

【放射線照射モデル制作と SHED-CM 投与方法】

放射線障害モデルマウスを ICR 系統マウス・雌の 7 週齢を用いて制作した。頸部を除毛し、頸部皮膚に対して 15Gy (皮膚損傷モデル)、12Gy (唾液腺損傷モデル) のエックス線を単回照射した。ヒト歯髄幹細胞由来培養上清 0.5cc を、照射直後より 7 日間、尾静脈より投与した。

【SHED-CM 投与による皮膚損傷抑制・再生効果の評価と治癒メカニズムの解析】

7 日目に、皮膚外観の障害程度を評価した。また、H-E 染色による病理組織学的観察を行い、放射線障害による真皮の肥厚および炎症性細胞の浸潤を評価した。対称群として、培養上清非投与群を用いた。なお、本研究は、徳島大学動物実験委員会 (承認番号 T28-92) および徳島大学動物実験委員会の承認を得て実施した (承認番号 3268)。

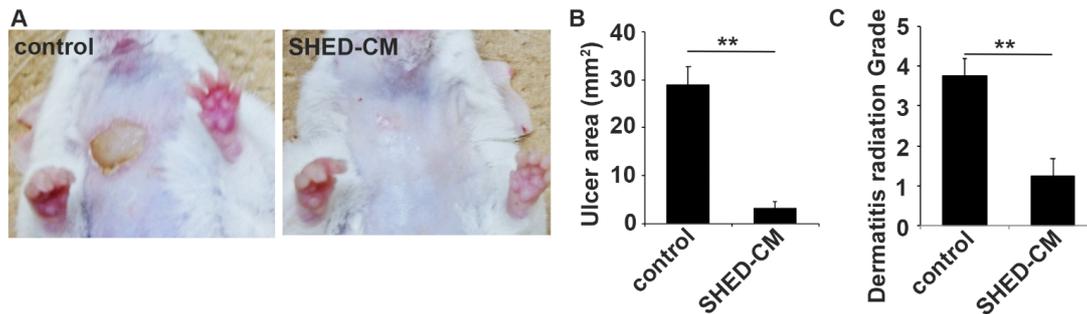
【SHED-CM 投与による唾液腺の損傷抑制・再生効果の評価と治癒メカニズムの解析】

唾液腺の損傷レベルの解析において、①唾液分泌量と重量の変化、②唾液腺を採取し、組織学的に解析、③歯髄幹細胞 CM 投与から 24 時間における炎症環境の評価を実施した。

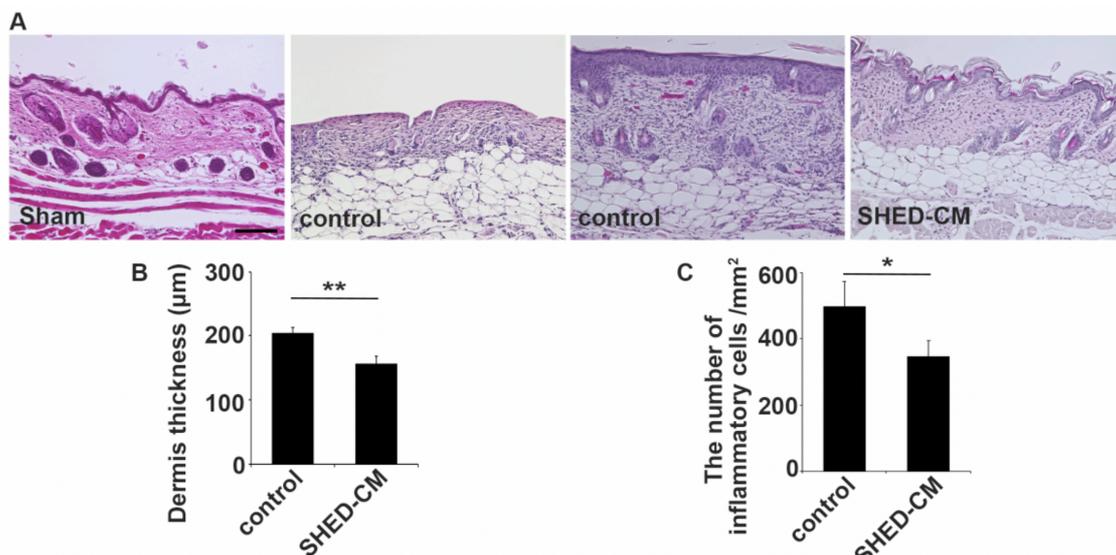
4. 研究成果

【SHED-CM による、放射線皮膚障害の抑制・改善効果】

培養上清非投与群において照射部位の皮膚に著しい潰瘍の形成を認めた。一方、ヒト歯髄幹細胞培養上清投与群では軽度の炎症を示す程度であり、皮膚障害が有意に減少した。



また、H-E染色による病理組織学的評価においては、培養上清投与群では放射線による真皮の肥厚が軽減し、炎症性細胞の浸潤も抑制されていることが示された。



本研究により、放射線照射による皮膚障害が歯髄幹細胞由来培養上清を投与することにより

抑制されることが示唆された。歯髄幹細胞由来培養上清によって、放射線治療に伴う様々な組織障害を軽減することができれば非常に有用な新規治療法の提案となり得る。今回得られた知見を発展、応用することによって、放射線照射に伴う組織障害の予防法の開発へと繋がるものと評価した。

【SHED-CM 投与による唾液腺の損傷抑制・再生効果の評価と治癒メカニズムの解析】

放射線照射後 1 ヶ月における唾液腺重量は、SHED-CM 投与群で重量減少が有意に抑制された。口腔乾燥症に伴い水のみ量が有意に増加するが、SHED-CM 投与群では水のみ量が有意に抑制され、非放射線照射群と有意な差を示さなかった。これらの解析結果から、放射線治療に伴う口腔乾燥症が SHED-CM 投与によって改善することが示唆された。

放射線照射を受けた唾液腺は、腺房が委縮し、組織間隙が生じる。SHED-CM を投与群の組織像を観察したところ、投与していない群と比べて腺房の委縮が抑制されており、組織間隙が有意に減少した。Tunel 陽性アポトーシス細胞数も SHED-CM 投与群で有意な減少が確認された。放射線治療に伴う口腔乾燥症における、SHED-CM の唾液腺細胞保護効果が示唆された。

放射線照射を受けた唾液腺では AQP-5 発現細胞数、細胞増殖マーカー PCNA 陽性細胞数が著しく低下するが、SHED-CM 投与群では非放射線照射群と有意な差が検出されないほど維持された。これらの唾液腺破壊抑制効果はウエスタンブロットによる生化学的解析によっても証明された。さらに SHED-CM 投与群において腺房細胞の幹細胞マーカーとされる SOX9 陽性細胞数が増加した。これらの解析結果から、SHED-CM は唾液腺細胞の保護効果に加え、損傷唾液腺の再生効果を発揮することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Keita Kawarabayashi, Fumiya Kano 1, Noboru Hashimoto, Hideharu Hibi, Tsutomu Iwamoto, Akihito Yamamoto	4. 巻 32
2. 論文標題 Conditioned media from human dental pulp stem cells prevent radiation-induced skin injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Health and Biosciences	6. 最初と最後の頁 10-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ando Yuji, Ishikawa Jun, Fujio Masahito, Matsushita Yoshihiro, Wakayama Hirotaka, Hibi Hideharu, Yamamoto Akihito	4. 巻 31
2. 論文標題 Stromal cell-derived factor-1 accelerates bone regeneration through multiple regenerative mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 245 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.02.005	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 Hashimoto Noboru, Ito Shizuka, Tsuchida Akiko, Bhuiyan Robiul H., Okajima Tetsuya, Yamamoto Akihito, Furukawa Keiko, Ohmi Yuhsuke, Furukawa Koichi	4. 巻 294
2. 論文標題 The ceramide moiety of disialoganglioside (GD3) is essential for GD3 recognition by the sialic acid binding lectin SIGLEC7 on the cell surface	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10833 ~ 10845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.007083	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 Ishikawa Jun, Kano Fumiya, Ando Yuji, Hibi Hideharu, Yamamoto Akihito	4. 巻 31
2. 論文標題 Monocyte chemoattractant protein-1 and secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 enhance bone regeneration by inducing M2 macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 169 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2018.12.007	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 Miura Yura Emiri, Tsunekawa Shin, Naruse Keiko, Nakamura Nobuhisa, Motegi Mikio, Nakai Shimoda Hiromi, Asano Saeko, Kato Makoto, Yamada Yuichiro, Izumoto Akita Takako, Yamamoto Akihito, Himeno Tatsuhiro, Kondo Masaki, Kato Yoshiro, Nakamura Jiro, Kamiya Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Secreted factors from cultured dental pulp stem cells promoted neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons and ameliorated neural functions in streptozotocin induced diabetic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 28 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13085	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 Kitase Yuma, Sato Yoshiaki, Ueda Kazuto, Suzuki Toshihiko, Mikrogeorgiou Alkisti, Sugiyama Yuichiro, Matsubara Kohki, Tsukagoshi Okabe Yuka, Shimizu Shinobu, Hirata Hitoshi, Yukawa Hiroshi, Baba Yoshinobu, Tsuji Masahiro, Takahashi Yoshiyuki, Yamamoto Akihito, Hayakawa Masahiro	4. 巻 29
2. 論文標題 A Novel Treatment with Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonatal Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cells and Development	6. 最初と最後の頁 63 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2019.0221	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 Ito Takanori, Ishigami Masatoshi, Matsushita Yoshihiro, Hirata Marina, Matsubara Kohki, Ishikawa Tetsuya, Hibi Hideharu, Ueda Minoru, Hirooka Yoshiki, Goto Hidemi, Yamamoto Akihito	4. 巻 7
2. 論文標題 Secreted Ectodomain of SIGLEC-9 and MCP-1 Synergistically Improve Acute Liver Failure in Rats by Altering Macrophage Polarity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10~20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep44043	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 Ogasawara N., Kano F., Hashimoto N., Mori H., Liu Y., Xia L., Sakamaki T., Hibi H., Iwamoto T., Tanaka E., Yamamoto A.	4. 巻 28
2. 論文標題 Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Osteoarthritis and Cartilage	6. 最初と最後の頁 63~74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joca.2020.03.010	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 Miyazaki Aya, Sugimoto Asuna, Yoshizaki Keigo, Kawarabayashi Keita, Iwata Kokoro, Kurogoushi Rika, Kitamura Takamasa, Otsuka Kunihiro, Hasegawa Tomokazu, Akazawa Yuki, Fukumoto Satoshi, Ishimaru Naozumi, Iwamoto Tsutomu	4. 巻 9
2. 論文標題 Coordination of WNT signaling and ciliogenesis during odontogenesis by piezo type mechanosensitive ion channel component 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51381-9	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 Otsuka Kunihiro, Yamada Akiko, Saito Masako, Ushio Aya, Sato Mami, Kisoda Satoru, Shao Wenhua, Tsunematsu Takaaki, Kudo Yasusei, Arakaki Rieko, Ishimaru Naozumi	4. 巻 189
2. 論文標題 Achaete-Scute Homologue Regulated Follicular Helper T Cells Promote Autoimmunity in a Murine Model for Sjogren Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 2414 ~ 2427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.08.008	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 Chihiro, Nakatomi Mitsushiro, Matsubara Takuma, Komori Toshihisa, Doi-Inoue Takahiro, Ishimaru Naozumi, Weih Falk, Iwamoto Tsutomu, Matsuda Miho, Kokabu Shoichiro, Jimi Eijiro	4. 巻 121
2. 論文標題 Constitutive activation of the alternative NF- B pathway disturbs endochondral ossification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 29 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.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 -

1. 著者名 Ushio Aya, Arakaki Rieko, Otsuka Kunihiro, Yamada Akiko, Tsunematsu Takaaki, Kudo Yasusei, Aota Keiko, Azuma Masayuki, Ishimaru Naozumi	4. 巻 9
2. 論文標題 CCL22-Producing Resident Macrophages Enhance T Cell Response in Sjogren's Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 10-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02594	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 Otsuka Kunihiko, Yamada Koichi, Taquahashi Yuhji, Arakaki Rieko, Ushio Aya, Saito Masako, Yamada Akiko, Tsunematsu Takaaki, Kudo Yasusei, Kanno Jun, Ishimaru Naozumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Long-term polarization of alveolar macrophages to a profibrotic phenotype after inhalation exposure to multi-wall carbon nanotubes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 10-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205702	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 Aota Keiko, Kani Koichi, Yamanoi Tomoko, Nakashiro Koh-ichi, Ishimaru Naozumi, Azuma Masayuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Distinct Regulation of CXCL10 Production by Cytokines in Human Salivary Gland Ductal and Acinar Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflammation	6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10753-018-0764-0	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 Aota Keiko, Yamanoi Tomoko, Kani Koichi, Nakashiro Koh-ichi, Ishimaru Naozumi, Azuma Masayuki	4. 巻 47
2. 論文標題 Inverse correlation between the number of CXCR3+macrophages and the severity of inflammatory lesions in Sjogren's syndrome salivary glands: A pilot study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral Pathology & Medicine	6. 最初と最後の頁 710 ~ 718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jop.12756	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 Utaijaratrasmi Penkhae, Vaeteewoottacharn Kulthida, Tsunematsu Takaaki, Jamjantra Pranisa, Wongkham Sopit, Pairojkul Chawalit, Khuntikeo Narong, Ishimaru Naozumi, Sirivatanauksorn Yongyut, Pongpaibul Ananya, Thuwajit Peti, Thuwajit Chanitra, Kudo Yasusei	4. 巻 17
2. 論文標題 The microRNA-15a-PAI-2 axis in cholangiocarcinoma-associated fibroblasts promotes migration of cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer	6. 最初と最後の頁 10-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12943-018-0760-x	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 Kurosawa Mie, Arakaki Rieko, Yamada Akiko, Tsunematsu Takaaki, Kudo Yasusei, Sprent Jonathan, Ishimaru Naozumi	4. 巻 69
2. 論文標題 NF- B2 Controls the Migratory Activity of Memory T Cells by Regulating Expression of CXCR4 in a Mouse Model of Sjogren's Syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2193 ~ 2202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.40230	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 Tada Hidesuke, Fujiwara Natsumi, Tsunematsu Takaaki, Tada Yoshiko, Arakaki Rieko, Tamaki Naofumi, Ishimaru Naozumi, Kudo Yasusei	4. 巻 3
2. 論文標題 Preventive effects of mouthguard use while sleeping on recurrent aphthous stomatitis: Preliminary interventional study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dental Research	6. 最初と最後の頁 198 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.88	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 Izawa Takashi, Arakaki Rieko, Ishimaru Naozumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Role of Fas and RANKL Signaling in Peripheral Immune Tolerance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical & Cellular Immunology	6. 最初と最後の頁 10-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2155-9899.1000512	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 Kozai Mina, Kubo Yuki, Katakai Tomoya, Kondo Hiroyuki, Kiyonari Hiroshi, Schaeuble Karin, Luther Sanjiv A., Ishimaru Naozumi, Ohigashi Izumi, Takahama Yousuke	4. 巻 214
2. 論文標題 Essential role of CCL21 in establishment of central self-tolerance in T cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1925 ~ 1935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20161864	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 Izawa Takashi、Arakaki Rieko、Ishimaru Naozumi	4. 巻 2
2. 論文標題 Crosstalk between Cytokine RANKL and AhR Signalling in Osteoclasts Controls Bone Homeostasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cytokine Biology	6. 最初と最後の頁 10-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2576-3881.1000114	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 Shikama Yosuke、Kudo Yasusei、Ishimaru Naozumi、Funaki Makoto	4. 巻 18
2. 論文標題 Potential Role of Free Fatty Acids in the Pathogenesis of Periodontitis and Primary Sjogren 's Syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 836 ~ 836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18040836	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 Sakai Manabu、Fukumoto Moe、Ikai Kazuki、Ono Minagi Hitomi、Inagaki Shinobu、Kogo Mikihiko、Sakai Takayoshi	4. 巻 286
2. 論文標題 Role of the mTOR signalling pathway in salivary gland development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 3701 ~ 3717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.14937	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	石丸 直澄 (ISHIMARU Naozumi) (60314879)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授 (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	阪井 丘芳 (SAKAI Takayoshi) (90379082)	大阪大学・歯学研究科・教授 (14401)	