研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 2 年 6 月 1 0 日現在

機関番号: 33902

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2017~2019

課題番号: 17K11925

研究課題名(和文)歯髄幹細胞の全身投与による末梢神経障害に対する根治的治療法の開発

研究課題名(英文)Development of radical treatment for peripheral neuropathy by systemic

administration of dental pulp stem cells

研究代表者

栗田 賢一(kurita, kenichi)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号:40133483

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文):本研究では配向性コラーゲンチューブ (Oriented collagen tube: OCT) をラット坐骨神経切除モデルに移植し、神経の組織学的回復および感覚機能の回復を評価した。OCT移植群は移植後2週で患側足底の感覚が偽手術群と同程度まで回復した。H.E染色、TB染色では移植後2週間で神経の接合を認めた。免疫染色では移植後4週で髄鞘の再生を認めた。またOCT移植群は健側と比較して多くの新生血管の増殖を認めた。透過型電子顕微鏡での観察では移植後4週で髄鞘の再生を認めた。以上の結果より末梢神経障害に対しOCTを移植することは組織学的回復および感覚機能の回復に有用であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義 末梢神経の損傷は支配領域の神経組織、結合組織および筋組織の機能的、形態学的変化をもたらす。軸索の断裂 を伴う損傷を受けた場合には、自然回復は困難であり、患者のQOLは著しく低下する。このような有害事象が生じた場合には、従来の外科的治療法の適応となるが、高度な技術や長い手術時間が必要である。今回われわれが開発したOriented collagen tube (QCT)による治療は従来の外科的治療法と比較して患者への身体的負担が少なく、末梢神経障害治療の新たなデバイスとなる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文): ResultsThe sensory reflexes of the OCT group were restored to the level of that of the intact group after 15 days. Hematoxylin and eosin staining revealed the cross-linking between the proximal and distal stumps after 2 weeks. After 4 weeks, Luxol Fast Blue and immunohistochemical staining revealed the presence of myelin sheath from the proximal to distal region of the regenerated tissue and \$100B staining confirmed the presence of Schwann cells. Interestingly, no myelin sheath was ultrastructurally observed around the regenerated axons at the central region after 2 weeks. Conclusions: These results suggest that OCTs facilitate the recovery of sensory function. Additionally, the non-myelinated axons contributed to the recovery of the sensory function.

研究分野: 神経科学

キーワード: 末梢神経再生

様 式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

1.研究開始当初の背景

下歯槽神経は三叉神経下顎枝の終枝のひとつである。下顎智歯の歯根は下顎管と近接しているため、埋伏した下顎智歯を抜歯する際には下歯槽神経を損傷することがあり、慢性的な下歯槽神経麻痺が生じる主な原因となっている。そして、下歯槽神経の損傷はさまざまな症状と関連し、生活の質を低下させる。

末梢神経が断裂した症例では自家神経移植を含む外科的治療を要するが、中等度の 挫滅症例では対症療法が適応されている。このような治療法はヒトではしばしばおこ なわれるが、下歯槽神経の再生研究に科学的に適した動物実験モデルは存在しない。 2.研究の目的

近年、従来の外科的治療法に加え、神経再生誘導チューブを用いた方法や細胞移植療法が末梢神経再生の治療法として注目されている。

神経再生誘導チューブを用いた方法

Fujimaki らは配向性コラーゲンチューブ (Oriented Collagen Tube; OCT) をラット 坐骨神経切除モデルに移植し、有意に歩行機能が回復したことを報告している。今回 われわれは、ラット坐骨神経切除モデルに OCT を移植することによる感覚機能の回復 を評価することを目的に解析をおこなった。

細胞移植療法

シュワン細胞を利用した細胞治療は末梢神経の再生を促進する可能性が大きい。そこで1)臨床に即した新規動物実験モデルを開発し、2)そのモデルを利用したシュワン細胞の移植効果を検討することとした。

3.研究の方法

神経再生誘導チューブを用いた方法

13 週齢の雄性 SD ラット坐骨神経に 10 mm の欠損を作成し、OCT 内に縫合した。ラットの患側足底部の知覚機能を調べるために von Frey test を術後 3 日から 15 日まで、3 日毎に実施した。OCT 移植後 2 週および 4 週でヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色およびルクソール・ファストブルー(LFB)染色を行い、神経中央部の厚さ、走行する血管の数、LFB 陽性面積を計測した。抗 Myelin basic protein (MBP) 抗体、抗 S-100B 抗体および抗 CD34 抗体を用いて免疫組織化学をおこない、それぞれ再生した髄鞘、シュワン細胞の分布および血管内皮細胞の存在を解析した。微細構造学的解析として JEM-1400 Plus system.を用い、坐骨神経の髄鞘の厚さをランダムに選択し、その厚さを計測し比較をおこなった。統計解析にはエクセル統計を使用した。H&E 染色における神経中央部の厚さの比較と、抗 CD34 抗体における血管直径の比較には Student's t-test を用いた。von Frey test による知覚機能の回復の評価、LFB 染色、抗 MBP 染色および抗 S-100B 染色での各領域における陽性反応面積の比較、透過型電子顕微鏡に

よる髄鞘の厚さの比較にはTukey検定による一元配置分散分析を用いた。

細胞移植療法

4週齢の雄性 SD ラット下顎右側第一臼歯を抜去し、 抜歯窩から虫ピンを下顎下縁に達するまで挿入(図1 C, D, G, H) して下歯槽神経 (IAN)を損傷した。抜歯 窩より虫ピンを取り外した後、GFP または SD シュワン 細胞(4.0 × 10^5 個/SCM 4 μ L)を抜歯窩に注入した。

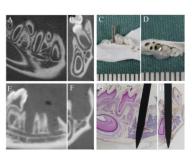


図 1

次に von Frey test による知覚機能評価、マイクロコンピューター断層撮影(マイクロCT)による骨形態分析を行った。H&E 染色し、術後 1 週および 2 週の遠心根の抜歯窩に形成された新生骨を、ImageJ を用いて解析した。また、術後 2 週の横断された下顎管内に再生した IAN の最大直径を測定して再生程度を解析した。抗 MBP 抗体を使用して髄鞘の観察を、抗 S-100B 抗体を使用してシュワン細胞の分布を、抗 GFP 抗体を使用して移植されたシュワン細胞を同定した。 IAN 中の MBP 陽性髄鞘数および S100B 陽性領域を ImageJ (NIH) で計測した。

4. 研究成果

神経再生誘導チューブを用いた方法

von Frey test による知覚機能評価で、OCT 移植群は術後 6 日から 9 日の間で 50%反応 閾値の低下を認め、術後 15 日の 50%反応閾値は sham 群の 50%反応閾値と同程度の数値 を示した。

OCT 移植後2週で、中枢側と末梢側の両神経断端が連続した。再生した坐骨神経の神経中央部に充血を認めた。再生神経の太さをOCT 移植後2週と4週で比較すると、OCT 移植後4週のほうが太かった。切除のみ群では、術後4週が経過しても両神経断端の連続を認めなかった。

H&E 染色を観察すると、OCT 移植後 2 週で中枢側と末梢側の両神経断端の連続を認めた。 再生した神経の中央部の太さはOCT移植後2週よりもOCT移植後4週の方が太かった。 この所見から再生した神経中央部の直径を計測して OCT 移植後2週と4週とで比較し てみると、OCT 移植後4週の方が有意に大きかった。高倍率で、OCT 移植後4週では髄 鞘様組織の存在を観察することができた。LFB 染色において、OCT 移植後2週では再生 神経の中枢側にのみ LFB 陽性反応を示したが、 4 週になると中枢側、神経中央部およ び末梢側にかけて LFB 陽性反応を示す領域が認められた。OCT 移植後 4 週では OCT 移 植後2週と比較すると、再生神経の中枢側、中央部、および末梢側のすべての領域で LFB 陽性領域の面積が有意に広かった。しかし、健側の坐骨神経と比較すると、OCT 移 植後4週の再生神経では、すべての領域でLFB陽性領域の面積が有意に狭かった。OCT 移植後2週では再生神経の中枢側にのみに MBP 陽性反応を示し、OCT 移植後4週にな ると中枢側、神経中央部および末梢側にかけて MBP 陽性反応を示す領域を認めた。OCT 移植後4週ではOCT移植後2週と比較すると、再生神経の中枢側、中央部、および末 梢側のすべての領域で MBP 陽性領域の面積が有意に広かった。しかし、健側の坐骨神 経と比較すると、OCT 移植後4週の再生神経では、MBP 陽性領域の面積が有意に狭かっ た。OCT 移植後2週では再生神経の中枢側にのみにS-100B 陽性反応を示す領域を認め たが、4週になると再生神経の中枢側、神経中央部および末梢側にかけて S-100B 陽性 反応を示す領域を認めた。OCT 移植後4週では移植後2週と比較すると、再生神経の 中央部および末梢側の領域で S-100B 陽性領域の面積が有意に広かった。しかし、OCT 移植後2週と4週の再生神経の中枢側のS-100B陽性領域の面積には有意な差はなか った。また、健側の坐骨神経と比較すると、OCT移植後4週の再生神経では、すべて の領域で S-100B 陽性領域の面積が有意に狭かった。また TEM により再生神経の中央部 における髄鞘の存在を確認し、その厚みを計測した。OCT 移植後2週では再生神経の 中央部には無髄軸索の存在を認めたが、髄鞘の存在は認めなかった。再生した髄鞘の 厚さを計測すると、OCT 移植後4週の再生神経および健側の坐骨神経での平均値はそ れぞれ、0.423±0.107μm、および2.151±0.477μmであった。0CT 移植後4週になる

と再生神経に髄鞘の再生を確認できたが、その厚みは健側の坐骨神経の髄鞘と比較す ると有意に薄かった。

細胞移植療法

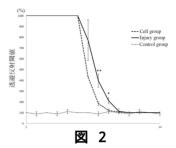
逃避反射閾値 (HWT) は術後7日目に低下をし始めた。そして、術後8および9日目に

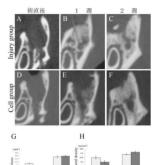
なると、Cell groupのHWTはInjury groupよりも有意 に低くなった。しかし、術後10日目になると、両群の HWT は有意な差を認めず、control group の HWT と同等 までに低下した(図2)。

抜歯窩の治癒過程をマイクロCT画像で観察するために、 術直後、術後1週および2週で撮影した(図3A-F)。

下顎管に着目すると術後2週でCell groupでは下顎管上壁 部において放射線不透過像を認めた。

次に抜歯窩の治癒過程に着目した。Cell group における 術後2週での抜歯窩の放射線不透過領域は Injury group よ リも多かった。当該領域の骨量と骨塩密度 (BMD) を測定し たところ、Injury group と Cell group における骨量と BMD は、術後1週および2週でも有意な差を認めなかった(図3 G, H)





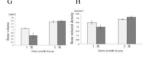


図 3

抜歯窩の治癒過程を祈後1週および2週をH&E染色した組織像 で比較検討した。低倍率の組織像(図4A-D)を観察すると、術 後1週において、

新生骨は歯槽頂に達するまでに形成されていた。骨梁の幅は、術 後1週よりも術後2週になると大きくなっていた。新生骨の面積 を ImageJ で比較すると、術後 1 および 2 週において、Cell group の骨面積は Injury group よりも有意に大きかった(図4E)。下 顎管横断像の形状は、Injury groupにおいて術後1週では円形 を呈しておらず(図4A) 術後2週になると円形を呈した(図4

B)。一方、Cell group では術後1週で円形を呈していた(図 4 C)

高倍率の組織像を観察すると、Injury group では術後 2週においても線維性骨を認め、また骨組織に並ぶ骨芽細 胞の形態は立方状を呈した(図5B)、Cell group では術後 1週では線維骨であったが、術後2週になると同心円状の 層板骨で形成されており、骨組織に面して並ぶ骨芽細胞の

形態は扁平であった(図5C,D)。さらに、術後2週になると、 層板骨中の骨細胞は同心円状に配置されていた(図5D)。

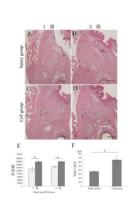


図 4

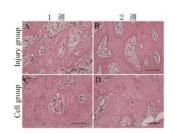


図 5

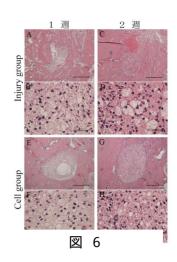
移植した SCs の存在を検出するために、抗 GFP 抗体を用いて免疫組織化学的解析を 実施した。GFP 陽性である SCs は、新たに形成された結合組織中および骨組織に面し て存在することが確認された(図10A,B)。

下顎管を高倍率で観察すると、両群において、術後 1 週では下顎管の周囲はまだ骨梁で取り囲まれていた(図 6 A, E)。 Injury group において、術後 2 週でも下顎管の上壁を構成する骨は形成されていなかった(図 6 C)。一方、Cell groupにおいて、術後 1 週では下顎管の上壁はまだ形成されていなかった(図 6 E)が、術後 2 週になると、下顎管の上壁は形成されていた(図 6 G)。

IAN の再生を観察するために、術後1週および2週の下顎管内に存在する組織像を観察し、Injury group および Cell group で比較検討した。低倍率で組織像を観察すると、両

群ともに術後 1 週で下顎管内に再生した組織を認めた(図 4 A, C)。高倍率で観察すると、再生した組織には末梢神経様組織の横断像を認めた(図 6)。 両群の術後 2 週における再生 IAN の直径を ImageJで測定したところ、再生した IAN の神経線維束の直径は Injury group よりも Cell group が有意に大きかった (p < 0.05) (図 4 F)。

末梢神経様組織を抗 MBP および抗 S100B 抗体を用いて免疫組織化学を実施し、髄鞘およびシュワン細胞の存在を確認した。術後 2 週目で再生した IAN を観察してみると、Cell group では MBP 陽性髄鞘が多数存在することを確認できたが、Injury group では MBP 陽性髄鞘がわずかに存在していた(図 7 B, D)。そこで、両実験群において MBP 陽性髄鞘の数を計測したところ、術後 2 週における MBP 陽性髄鞘の平均数は Injury group よりも Cell group が有意に多かった (p < 0.05)(図 9 A)。また、両群における再



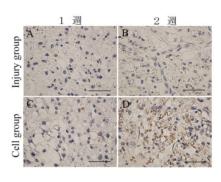


図 7

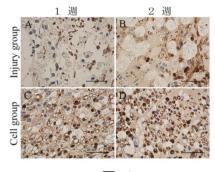
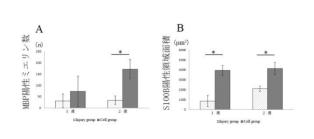


図 8

生 IAN 中の S100B 陽性領域を ImageJ (NIH) で測定したところ、術後 1 週および 2 週における S-100B 陽性領域の面積は、Injury group よりも Cell group が有意に大きかった (p < 0.05)(図 8, 9 B)。また、移植した SCs の存在を検出するために、抗 GFP 抗体を用いて免疫組織化学的解析を実施した。GFP 陽性である SCs は、術後 1 および 2 週で再生した IAN 中の髄鞘に主に存在することが確認された。



IAN Bone B

図 8

図 9

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件(うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件)	
1.著者名 Otake K, Toriumi T, Ito T, Okuwa Y, Moriguchi K, Tanaka S, Isobe Y, Saku T, Kurita K, Honda M.	4.巻 14
2.論文標題 Recovery of sensory function after the implantation of oriented-collagen tube into the resected rat sciatic nerve.	5 . 発行年 2020年
3.雑誌名 Regenerative therapy	6.最初と最後の頁 48-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	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 Ito T, Toriumi T,Otake K, Okuwa Y, Moriguchi K, Tanaka S, Arai Y, Kurita K, Honda M.	4 . 巻
2.論文標題 Performance of Schwann cell transplantation into extracted socket after inferior alveolar nerve injury in a novel rat model	5 . 発行年 2020年
3.雑誌名 Journal of Oral Science	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) なし	
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 Tsurumachi N, Akita D, Kano K, Matsumoto T, Toriumi T, Kazama T, Oki Y, Saito-Tamura Y, Tonogi M, Shimizu N, Honda M.	4.巻 60
2.論文標題 Effect of collagenase concentration on the isolation of small adipocytes from human buccal fat pad	5 . 発行年 2018年
3.雑誌名 Journal of Oral Science	6.最初と最後の頁 14-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334 / josnusd	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 Toriumi T, Kawano E, Yamanaka K, Kaneko T, Oka A, Yuguchi M, Isokawa K, Honda M	4.巻 27
2.論文標題 Odontogenic tissue generation derived from human induced Pluripotent Stem cells using tissue engineering application.	5 . 発行年 2018年
3.雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6.最初と最後の頁 257-268
 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.27.257	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	4 . 巻
Mori H, Hamamura K, Yo S, Hamajima K, Ootani K, Honda M, Ishizuka K, Kondo H, Tanaka K,	60
Kodama D, Hirai T, Miyazawa K, Goto S, Togari A	
	F 38./-/-
2.論文標題	5.発行年
Conditioned medium from rat dental pulp reduces the number of osteoclasts via attenuation	2018年
of adhesiveness in osteoclast precursors.	
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Oral Science	352-359
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.2334 / josnusd	無
10.2504 / Joshudu	
オープンアクセス	国際共著
	国际共有
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	-
1.著者名	4 . 巻
Yuta Okuwa	
Tuta Okuma	
0 *A-1#0F	5 7%/= F
2.論文標題	5.発行年
Transplanting effects of dental pulp-derived cells on peripheral nerve regeneration in crushed	2018年
sciatic nerve injury	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Oral Science	- ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
Journal of Oral Science	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
なし	有
	"
オープンアクセス	国際共著
	国际共有
オー ノンアクヤ んぐけかし マリオー ノンアクヤ かは蝉	-
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	
カープンテクと人ではない。人はカープンテクと人が四点	
1 . 著者名	4 . 巻
1 . 著者名	4. 巻
	4.巻 43
1.著者名 Masaki Honda	43
1.著者名 Masaki Honda 2.論文標題	43 5 . 発行年
1.著者名 Masaki Honda	43
1.著者名 Masaki Honda 2.論文標題	43 5 . 発行年
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth	43 5.発行年 2017年
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth	43 5.発行年 2017年
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics	5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 S35-S39
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics	5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 S35-S39
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.005	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.005	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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)	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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)	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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)	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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)	43 5. 発行年 2017年 6. 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年 2017年
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年 2017年
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名 Biomedical Research	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 135-147
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名 Biomedical Research	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 135-147
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名 Biomedical Research	43 5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 38 5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 135-147
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名 Biomedical Research 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.jcma.2014.08.009	43 5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 38 5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 135-147 査読の有無 有
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization ofCoronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名 Biomedical Research	43 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 38 5 . 発行年 2017年 6 . 最初と最後の頁 135-147
1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth 3 . 雑誌名 Journal of Endodontics 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.joen.2017.06.005 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) 1 . 著者名 Masaki Honda 2 . 論文標題 Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells 3 . 雑誌名 Biomedical Research 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.jcma.2014.08.009	43 5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 S35-S39 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 38 5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 135-147 査読の有無 有

〔学会発表〕 計21件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)
1.発表者名 大竹啓太、伊藤発明、大桑雄太、鳥海拓、礒部仁博、佐久太郎、 栗田賢一、本田雅規
2 . 発表標題 型コラーゲン中空性担体を使用したラット坐骨神経の再生 第 報
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 大竹啓太、伊藤発明、大桑雄太、鳥海拓、盛口敬一、礒部仁博、 佐久太郎、栗田賢一、本田雅規
2 . 発表標題 末梢神経切除後の神経再生における人工神経チューブの開発
3.学会等名 第73回日本口腔科学会学術集会
4 . 発表年 2019年
1 . 発表者名 Keita Otake, Yuta Okuwa,Tatsuaki Ito,Masatoshi Ito,Taku Toriumi, Yoshihiro Isobe,Taro Saku,Kenichi Kurita,Masaki Honda
2 . 発表標題 Effect of Collagen Tube with Orientation for Sciatic Nerve Regeneration
3 . 学会等名 97th General Session & Exhibition of the IADR(国際学会)
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 大竹啓太、伊藤発明、大桑雄太、伊東雅哲、鳥海 拓、本田雅規

2 . 発表標題

3 . 学会等名

4 . 発表年 2019年

シュワン細胞はコラーゲン線維の配向に沿って配列する

第64回日本口腔外科学会総会・学術大会

1. 発表者名
伊藤発明、鳥海拓、田中翔、普天間拓、大竹啓太、大桑雄太、栗田賢一、本田雅規
2 . 発表標題
臨床症例に即したラット下歯槽神経損傷モデルへの細胞投与方法の開発
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
伊藤発明、鳥海拓、田中翔、普天間拓、大竹啓太、大桑雄太、栗田賢一、本田雅規
2.発表標題
下歯槽神経損傷後の細胞治療効果を検討するための新しい動物実験モデル
3 . 学会等名
第73回日本口腔科学会学術集会
4 . 発表年 2019年
2019#
1.発表者名
伊藤発明、鳥海拓、田中翔、普天間拓、大竹啓太、大桑雄太、栗田賢一、本田雅規
2.発表標題
下歯槽神経損傷後の細胞移植法を検討するための新たな実験モデル
3.学会等名
第40回日本炎症・再生医学会
4 . 発表年
2019年
1.発表者名
伊藤発明、鳥海拓、田中翔、普天間拓、大竹啓太、大桑雄太、栗田賢一、本田雅規
2.発表標題
2 : 光衣標題 下歯槽神経再生における凍結および非凍結シュワン細胞移植の比較・検討
I ENTINETIME OF COMMON OF CONTINUES AND ADJUSTED BY THE STREET OF THE ST
2
3 . 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
为O→□□→□□□/□·□/□·□→□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
4.発表年
2019年

1 . 発表者名 大竹啓太、大桑雄太、伊藤発明、伊東雅哲、鳥海 拓、礒部仁博、佐久太郎、栗田賢一、本田雅規
2 . 発表標題 ラット坐骨神経切除モデルにおける配向性コラーゲンチューブを用いた神経再生
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4 . 発表年 2018年
1.発表者名 大竹啓太、鳥海 拓、本田雅規
2 . 発表標題 Sciatic nerve regeneration using a type I collagen tube with 3D orientation after sciatic nerve resection
3 . 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術集会
4 . 発表年 2018年
1 . 発表者名 大竹啓太、大桑雄太、伊藤発明、伊東雅 哲、鳥海 拓、礒部仁博、佐久太郎、栗 田賢一、本田雅規
2 . 発表標題 コラーゲン製中空チューブ移植によるラット坐骨神経切除後の神経再生の評価
3.学会等名 第16回日本再生歯科医学会学術大会
4 . 発表年 2018年
1.発表者名 大竹啓太、伊藤発明、大桑雄太、鳥海 拓、盛口敬一、礒部仁博、佐久太郎、栗田賢一、本田雅規
2 . 発表標題 型コラーゲン製配向性中空性担体を使用したラット坐骨神経の再生 第 報
3.学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4 . 発表年 2018年

1.発表者名 伊藤発明、鳥海 拓、田中 翔、普天間 拓、大竹啓太、大桑雄太、栗田賢一、 本田雅規						
2 . 発表標題 臨床症例に即したラット下歯槽神経損傷モデルへの細胞投与方法の開発						
3 . 学会等名 第18回日本再生医療学会総会						
4 . 発表年 2018年						
1.発表者名 本田雅規						
2 . 発表標題 細胞治療の細胞源における歯髄幹細胞の有用性について						
3.学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会						
4 . 発表年 2018年						
1.発表者名 鳥海拓、本田 雅規						
2 . 発表標題 ヒトiPS細胞から誘導した 神経堤細胞による硬組織再生						
3.学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会						
4 . 発表年 2018年						
1.発表者名 伊東雅哲、鳥海 拓、夏目長門、本田雅 規						
2.発表標題 ヒトI型コラーゲン様リコンビナントペプチドを用いた骨再生						
3.学会等名第72回日本口腔科学会学術集会						
4 . 発表年 2018年						

1 . 発表者名 森 寛典、浜村和紀、楊 承諭、浜島康 祐、宮澤 健、本田雅規、後藤滋巳、戸苅彰史			
2 . 発表標題 歯髄は歯骨細胞前駆細胞の 接着低下を介して歯骨細胞形成を抑制する			
3.学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会			
4 . 発表年 2018年			
1.発表者名 大桑 雄太			
2 . 発表標題 ラット坐骨神経挫滅モデルにおける歯髄細胞移植の効果			
3 . 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会			
4.発表年 2017年			
1.発表者名			
大桑 雄太			
2.発表標題			
ラット坐骨神経挫滅モデルにおける局所への歯髄細胞移植の効果			
3 . 学会等名 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会			
第62回日平口腔が科子云総云・子附入云 4.発表年			
2017年			
1 . 発表者名 大桑 雄太			
2 . 発表標題 ラット坐骨神経挫滅モデルに対する歯髄細胞の有効性			
3.学会等名 第17回日本再生医療学会総会			
4 . 発表年 2018年			

1.発表者名 大竹 啓太
2. び主補語
2 . 発表標題 型コラーゲン製中空性担体を使用したラット坐骨神経の再生
3 . 学会等名
第17回日本再生医療学会総会
4.発表年
2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6.研究組織

	9 . 饼 无积	. 饼光組織				
		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		
Γ	本田	雅規	愛知学院大学・歯学部・教授			
	研究 分(Honda 担 者	Masaki)				
	(70361	623)	(33902)			