

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10117

研究課題名(和文)象牙芽細胞のcAMP/Ca²⁺シグナルクロストークと象牙質形成機能連関研究課題名(英文)The crosstalk between intracellular cAMP and Ca²⁺ signaling in odontoblasts

研究代表者

木村 麻記(Kimura, Maki)

東京歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：90582346

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)：本研究では象牙芽細胞にGsタンパク質共役型受容体であるCGRP、PTH、IP、5-HT₄、D₁、A_{2A}、VIP受容体が発現しており、それらの活性化はアデニル酸シクラーゼ(AC)を活性化し細胞内サイクリックAMP(cAMP)を増加すること、AC活性化で生じる細胞外からのCa²⁺流入はZn²⁺感受性Ca²⁺チャネルを介することを明らかにした。加えて、象牙芽細胞に発現するCa²⁺排出系の細胞膜Ca²⁺-ATPase(PMCA)は低浸透圧刺激や高pH刺激で増加した細胞内Ca²⁺を細胞外に排出することで、細胞内Ca²⁺濃度の恒常性維持と生理的・反応象牙質形成に寄与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で象牙芽細胞での様々なGsタンパク質共役型受容体の発現や細胞内cAMP増加誘発性Ca²⁺流入の経路、PMCAの生理的・第3象牙質形成への関与を明らかにしたことは、象牙芽細胞での細胞内cAMPシグナルとCa²⁺シグナルのクロストークを解明するための基盤となる研究成果となった。したがって、本研究で得られた成果は象牙質形成に重要な象牙芽細胞内Ca²⁺シグナルに対するcAMPの修飾を明らかにすることにつながり、象牙質形成機構の新たな理解をもたらし、反応象牙質形成を促進する新規薬剤の開発へと発展させていく足がかりとなった。

研究成果の概要(英文)：This study demonstrated the expression of calcitonin gene-related peptide, parathyroid hormone, IP, 5-hydroxytryptamine 5-HT₄, dopamine D₁, adenosine A_{2A}, and vasoactive intestinal polypeptide receptors, G protein-coupled receptors, in odontoblasts and activation of the receptors activate adenylyl cyclase, resulting in increase in intracellular cAMP level. The activation of adenylyl cyclase also induced Ca²⁺ influx from extracellular medium via Zn²⁺-sensitive Ca²⁺ channels in odontoblasts. In addition, odontoblasts expressed plasma membrane Ca²⁺-ATPase (PMCA) 1-4. The intracellular Ca²⁺ increased by hypotonic or high-pH stimulation was extruded via PMCA in odontoblasts. PMCA in odontoblasts participates in maintenance of cellular Ca²⁺ homeostasis, dentinogenesis under physiological condition and reactionary dentin formation.

研究分野：口腔生理学

キーワード：象牙芽細胞 象牙質形成 Cyclic AMP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

象牙芽細胞は感覚受容細胞であり、生理的・第3象牙質形成や象牙質痛発生に関与する。これまでの研究で、我々は象牙質表面に外的刺激(機械・浸透圧・化学・熱刺激など)が加わると機械感受性チャネルの活性化で生じる象牙芽細胞内 Ca^{2+} シグナルが反応象牙質形成の駆動に関与することを明らかにした。加えて、高 pH を示す水酸化カルシウム製剤等が象牙芽細胞の transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) チャネルを活性化し Ca^{2+} シグナルを生じさせることで反応象牙質形成を促進することを明らかにした。一方、カンナビノイド 1 (CB1) 受容体活性化による細胞内 cAMP レベルの増加は TRPV1 チャネル活性を修飾し更なる活性化を引き起こす。この CB1-TRPV1 クロストークは細胞内 cAMP レベルが Ca^{2+} シグナルを加速的・促進的に調節する事を示し、細胞内 cAMP レベルの変化が直接反応象牙質形成を促進する可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究では「象牙芽細胞における cAMP/ Ca^{2+} シグナルクロストークがどのように象牙質形成と機能的にカップリングしているか」を解明するため、1) 細胞膜 G タンパク質共役型受容体活性化と細胞内 cAMP レベル変化のシグナル経路、2) それに続く細胞内 Ca^{2+} シグナルと Ca^{2+} 流入チャネルの実体、3) 細胞内 cAMP と機械感受性チャネルのクロストーク、4) cAMP/ Ca^{2+} シグナルによる象牙質形成機構を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

細胞は新生仔 Wistar rat の切歯から急性単離した象牙芽細胞またはヒト培養象牙芽細胞を用いた。これらの細胞に免疫蛍光染色、real-time RT-PCR、細胞内 cAMP 指示薬 (mNeonGreen-based cAMP sensor) を用いた細胞内 cAMP レベル測定、細胞内 Ca^{2+} 指示薬 (fura-2) を用いた細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度測定、alizarin red 染色と von Kossa 染色による石灰化能評価を行った。免疫蛍光染色により G_s タンパク質共役型受容体と Ca^{2+} 排出系である細胞膜 Ca^{2+} -ATPase (PMCA) の発現を、real-time RT-PCR を用いて PMCA1-4 の mRNA レベルを検討した。細胞内 cAMP レベル測定により G_s タンパク質共役型受容体活性化時の細胞内 cAMP レベル変化を、細胞内 cAMP レベルと細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度の同時測定により細胞内 cAMP 増加誘発性 Ca^{2+} 流入の経路、細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度測定により PMCA の反応象牙質形成に対する寄与を検討した。加えて、alizarin red 染色と von Kossa 染色により PMCA の生理的な石灰化に対する寄与を検討した。

4. 研究成果

(1) 象牙芽細胞における G_s タンパク質共役型受容体の発現とその活性化で生じる細胞内 cAMP 動態

G_s タンパク質共役型受容体のうち、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 受容体、パラトルモン (PTH) 受容体、ニューロキニン 1 (NK1) 受容体、プロスタグランジン I_2 (IP) 受容体、5-hydroxytryptamine 5-HT₄ (5-HT₄) 受容体、dopamine D₁ (D₁) 受容体、adenosine A_{2A} (A_{2A}) 受容体、vasoactive intestinal polypeptide (VIP) 受容体とそのサブタイプである VPAC₁ 受容体と VPAC₂ 受容体に着目した。

G_s タンパク質共役型受容体の発現の検討

ラット急性単離象牙芽細胞またはヒト培養象牙芽細胞を用いて免疫蛍光染色を行った。ラット急性単離象牙芽細胞は抗 CGRP 受容体抗体に陽性反応を示した。ヒト培養象牙芽細胞は抗 IP 受容体抗体、抗 5-HT₄ 受容体抗体、抗 D₁ 受容体抗体、抗 A_{2A} 受容体抗体、抗 VPAC₁ 受容体抗体と抗 VPAC₂ 受容体抗体に陽性反応を示した。

G_s タンパク質共役型受容体活性化による細胞内 cAMP 動態の検討

ラット急性単離象牙芽細胞に CGRP 受容体アゴニスト、PTH 受容体アゴニストまたは NK1 受容体アゴニストを投与すると細胞内 cAMP レベルが増加した。CGRP 受容体または PTH 受容体アゴニスト誘発性 cAMP レベル増加はアデニル酸シクラーゼの抑制薬 (SQ22536) により有意に抑制された。加えて、CGRP 受容体アゴニストによる cAMP レベル増加は CGRP 受容体アンタゴニストの投与で抑制された。ヒト培養象牙芽細胞において、IP 受容体、5-HT₄ 受容体、D₁ 受容体、A_{2A} 受容体または VIP 受容体アゴニストを投与すると細胞内 cAMP レベルが増加した。これらの細胞内 cAMP レベル増加は SQ22536 により有意に抑制された。加えて、それら各受容体のアゴニストで誘発された cAMP レベル増加は各受容体のアンタゴニストの投与により抑制された。

まとめ

象牙芽細胞に CGRP 受容体、PTH 受容体、NK1 受容体、IP 受容体、5-HT₄ 受容体、D₁ 受容体、A_{2A}

受容体、VPAC₁受容体、VPAC₂受容体が発現していることが示唆された。CGRP受容体、PTH受容体、IP受容体、5-HT₄受容体、D₁受容体、A_{2A}受容体、VIP受容体の活性化はアデニル酸シクラーゼを活性化することで細胞内cAMPレベルを増加することが示唆された。これらの結果は、それぞれの受容体活性化による象牙芽細胞内Ca²⁺シグナル調節と細胞機能に対する役割を明らかにする上で基盤となる研究成果となった。

(2) 象牙芽細胞におけるPMCAの発現と機能

PMCA1-4のmRNAレベルの検討

ヒト培養象牙芽細胞を用いてGAPDHをinternal controlとしたreal-time RT-PCRを行った。その結果、ヒト培養象牙芽細胞はPMCA1-4のmRNAが発現していたが、PMCA2のmRNAレベルは他のサブタイプに比べて有意に低かった。

低浸透圧刺激で増加した細胞内Ca²⁺の排出経路の検討

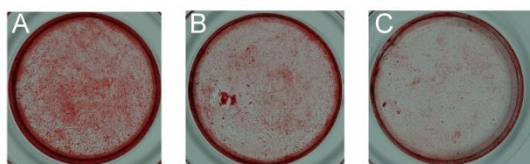
急性単離象牙芽細胞に膜伸展を誘発する低浸透圧刺激を加えると一過性に細胞内遊離Ca²⁺濃度が増加した。増加した細胞内Ca²⁺の細胞外への排出は非選択的PMCA阻害薬であるcaloxin 1b1または5(6)-carboxyeosinの投与で有意に抑制された。ヒト培養象牙芽細胞を用いて同様の実験を行ったところ、低浸透圧刺激で増加した細胞内Ca²⁺の細胞外への排出はcaloxin 1b1または5(6)-carboxyeosinの投与で有意に抑制された。

高pH刺激で増加した細胞内Ca²⁺の排出経路の検討

急性単離象牙芽細胞にpH8のKrebs溶液を投与すると一過性に細胞内遊離Ca²⁺濃度が増加した。増加したCa²⁺の細胞外への排出はcaloxin 1b1または5(6)-carboxyeosinの投与で有意に抑制された。ヒト培養象牙芽細胞を用いて同様の実験を行ったところ、高pH刺激で増加した細胞内Ca²⁺の細胞外への排出はcaloxin 1b1または5(6)-carboxyeosinの投与で有意に抑制された。

PMCAの石灰化に対する寄与の検討

ヒト培養象牙芽細胞は石灰化誘導培地にPMCA阻害薬を加えない群、5(6)-carboxyeosinを加えた群、caloxin 1b1を加えた群を準備し、28日間培養後、alizarin red染色とvon Kossa染色を行った。その結果、5(6)-carboxyeosinまたはcaloxin 1b1を加えた群ではPMCA阻害薬を加えなかった群と比べ石灰化は抑制された(下図)。



図：PMCA阻害薬の石灰化抑制効果
石灰化誘導培地(A)、5(6)-carboxyeosinを加えた石灰化誘導培地(B)、caloxin 1b1を加えた石灰化誘導培地(C)中で28日間培養後のalizarin red染色の結果

Dentin matrix protein 1 (DMP-1) と dentinsialophospho protein (DSPP) の mRNA レベルに対するPMCA阻害薬の影響

ヒト培養象牙芽細胞を様々な環境で3日間培養した後、actinをinternal controlとしたreal-time RT-PCRを行った。ヒト培養象牙芽細胞は生理的条件下(pH7.4)と高pH条件下(pH8.8で12時間/日)、等張培地と低張培地で培養した群でそれぞれ5(6)-carboxyeosinを加えた群と加えない群を準備した。象牙芽細胞マーカーであり石灰化に関与する非コラーゲン性細胞外マトリックス蛋白質のDMP-1とDSPPのmRNAレベルの比較を行った。その結果、高pH条件下で培養した群では生理的条件下で培養した群と比べDMP-1とDSPPのmRNAレベルは有意に増加した。加えて、低張培地で培養した群では等張培地で培養した群と比べ有意差はみられなかったが、増加傾向を示した。一方、5(6)-carboxyeosinの投与は生理的条件下、高pH条件下、等張培地、低張培地で培養した全ての群においてDMP-1とDSPPのmRNAレベルに影響しなかった。

ヒト培養象牙芽細胞のPMCA1のタンパク質発現の検討

免疫蛍光染色を用いてヒト培養象牙芽細胞のPMCA1のタンパク質発現を検討した。その結果、象牙芽細胞膜全体で抗PMCA1抗体に免疫陽性反応を示した。

まとめ

これらの結果から象牙芽細胞にPMCA1-4のmRNAが発現しており、タンパク質レベルではPMCA1が発現することが示された。現在までにさらに研究を進めPMCA2、PMCA3、PMCA4のタンパク質レベルでの発現を検討した結果、PMCA1だけでなくPMCA2、PMCA3、PMCA4も象牙芽細胞に発現することが示された。象牙芽細胞においてPMCAは細胞内Ca²⁺濃度の恒常性維持に関与していることが示唆された。加えて、PMCAを介した石灰化前線へのCa²⁺排出が、生理的条件下での象牙質形成と象牙質表面への刺激で生じる象牙細管内液移動による象牙芽細胞膜伸展や高pH製剤投与時のアルカリ刺激に伴う象牙質形成に重要な役割を果たすことが示唆された。PMCAはDMP-1とDSPP産生には関与せず石灰化を促進することが示唆された。本研究で得られた成果は、象牙芽細胞のPMCAの詳細な発現と細胞機能に対する役割を明らかにした国内外でも唯一の報告となった。脳に発現するPMCAは細胞内のCa²⁺と細胞外のH⁺の交換を行うことで細胞外環境からH⁺を取り除き細胞外pHを増加することが報告されている(Makani S and Chesler M., 2010)。したがって、象牙芽細胞に発現するPMCAがCa²⁺-H⁺交換能をもつのか、その活性化が細胞外環境のpHを増加するののかについてはさらなる研究が必要であるが、PMCAの活性を調節する薬剤が新規の象牙質形成促進剤開発につながる可能性が期待できる。

(3) 象牙芽細胞での細胞内 cAMP シグナルと Ca²⁺シグナルのクロストーク

アデニル酸シクラーゼと β_2 受容体活性化による細胞内 cAMP レベルと細胞内遊離 Ca²⁺濃度変化の検討

細胞外 Ca²⁺存在下で、アデニル酸シクラーゼ活性化薬 (forskolin) を投与すると濃度依存性に細胞内 cAMP レベルが増加した。その増加は SQ22536 の投与で有意に抑制された。G_s タンパク質共役型受容体である β_2 受容体アゴニスト (isoproterenol) を投与すると細胞内 cAMP レベルが濃度依存性に増加した。その増加はアデニル酸シクラーゼの抑制薬である SQ22536 の投与で有意に抑制された。細胞外 Ca²⁺存在下で、forskolin または isoproterenol を投与すると細胞内遊離 Ca²⁺濃度は増加した。細胞外の Ca²⁺を除去すると forskolin 誘発性細胞内 cAMP レベル増加は変化しなかったが、forskolin 誘発性細胞内遊離 Ca²⁺濃度増加は見られなかった。このことから forskolin または isoproterenol は細胞外からの Ca²⁺流入を誘発することで細胞内 Ca²⁺濃度が増加することが示唆された。

細胞内 cAMP 増加誘発性 Ca²⁺流入経路の検討

細胞外 Ca²⁺存在下での forskolin 誘発性細胞内遊離 Ca²⁺濃度増加の経路を検討した。細胞外 Ca²⁺存在下で、forskolin を投与すると細胞内 cAMP レベルと細胞内遊離 Ca²⁺濃度は増加した。Forskolin 誘発性細胞内 cAMP レベル増加は、TRP vanilloid subfamily member 1 (TRPV1)、TRPA1、Piezo1、Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ (CRAC)、環状ヌクレオチド感受性 (CNG) チャネル、L 型電位依存性 Ca²⁺チャネル (VGCC) 阻害薬の投与で変化しなかったが、Na⁺-Ca²⁺交換体 (NCX) 阻害薬の投与で抑制された。Forskolin 誘発性細胞内遊離 Ca²⁺濃度増加は TRPV1、TRPA1 チャネル、酸感受性イオンチャネル (ASIC) 1a、ASIC3、T 型 VGCC、NCX 阻害薬の投与で変化しなかったが、Piezo1、CRAC、CNG チャネル、L 型 VGCC 阻害薬の投与で増加した。

まとめ

と の結果から、象牙芽細胞の G_s タンパク質共役型受容体の活性化はアデニル酸シクラーゼの活性化により細胞内 cAMP レベルを増加すること、細胞外からの Ca²⁺流入を誘発することが示唆された。アデニル酸シクラーゼ活性化で生じた Ca²⁺流入は TRPV1、TRPA1、Piezo1、CRAC、CNG チャネル、ASIC1a、ASIC3、L 型 VGCC、T 型 VGCC、NCX を介さないことが示唆された。現在、継続して研究を続けており、アデニル酸シクラーゼ活性化で生じた Ca²⁺流入は Zn²⁺の投与で抑制されることが示された。今後、Zn²⁺感受性 Ca²⁺チャネルに着目し研究を進めていきたい。Ca²⁺流入経路を含め、さらなる象牙芽細胞での細胞内 cAMP シグナルと Ca²⁺シグナルのクロストークの解明は象牙質形成に重要な象牙芽細胞内 Ca²⁺シグナルに対する cAMP の修飾を明らかにすることにつながり、象牙質形成機構の新たな理解をもたらす、反応象牙質形成を促進する新規薬剤の開発の糸口となる可能性がある。

参考文献

Mohammadi, Z.; Dummer, P.M.H. Properties and Applications of Calcium Hydroxide in Endodontics and Dental Traumatology. *Int. Endod. J.* 2011, 44, 697-730.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ofusa Wataru, Yamada Yoshiaki, Ishida Ryo, Ohkubo Mai, Higashikawa Asuka, Kimura Maki, Shibukawa Yoshiyuki	4. 巻 226
2. 論文標題 Use of barometric pressure and electromyography measurement techniques to elucidate the mechanisms by which bolus passes from the oral cavity to the oropharynx during swallowing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113115 ~ 113115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.physbeh.2020.113115	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 Muramatsu T., Kashiwagi S., Ishizuka H., Matsuura Y., Furusawa M., Kimura M., Shibukawa Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Alkaline extracellular conditions promote the proliferation and mineralization of a human cementoblast cell line	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Endodontic Journal	6. 最初と最後の頁 639 ~ 645
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iej.13044	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 Higashikawa A, Kimura M, Shimada M, Ohyama S, Ofusa W, Tazaki M, Shibukawa Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Merkel cells release glutamate following mechanical stimulation: implication of glutamate in the merkel cell-neurite complex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontier Cell Neuroscience	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） 10.3389/fncel.2019.00255	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 -

〔学会発表〕 計38件（うち招待講演 0件／うち国際学会 7件）

1. 発表者名 松永真由美, 木村麻記, 大山定男, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 象牙芽細胞のPiezoチャネル活性化による機械刺激誘発性Ca ²⁺ シグナル
3. 学会等名 第309回東京歯科大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤菜月, 木村麻記, 大山定男, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 象牙芽細胞においてアデニル酸シクラーゼの活性化は細胞内cAMPレベルを増加する
3. 学会等名 第309回東京歯科大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌田聡仁, 木村麻記, 大山定男, 澁川義幸, 山下秀一郎
2. 発表標題 セメント芽細胞におけるCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネルおよび電位依存性Na ⁺ チャネル発現
3. 学会等名 第309回東京歯科大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mochizuki H., Kimura M., Ohyama S., Kouno K., Ando M., and Shibukawa Y.
2. 発表標題 Plasma membrane Ca ²⁺ -ATPase regulates dentin formation and mineralization
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会 総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kamata S., Kimura M., Shibukawa Y., and Yamashita S.
2. 発表標題 Large-conductance Ca ²⁺ -activated K ⁺ channels in human cementoblasts
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会 総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yazaki T., Ishizaki M., Matsunaga M., Ohyama S., Kuroda H., Kimura M., Shibukawa Y., and Ichinohe T.
2. 発表標題 Mechanical stimulation-induced intercellular communication in trigeminal ganglion neurons
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会 総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishizaki M., Matsunaga M., Yazaki T. Saitoh, N., Ohyama S., Kimura M., Shibukawa Y., and Ichinohe T.
2. 発表標題 Activation of mechano-sensitive ion channels in cancer cells establishes paracrine network via endothelin signaling
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会 総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsunaga M., Kimura M., Ishizaki M., Yazaki T., Ohyama S., Shibukawa Y., and Ichinohe T.
2. 発表標題 Piezo1 channel activation evokes mechanosensitive Ca ²⁺ signaling in human odontoblast
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会 総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saitoh N., Kimura M., Mochizuki H., Kouno K., Ando M., Ohyama S., Ichinohe T., and Shibukawa Y.
2. 発表標題 Activation of CGRP receptors increased intracellular cAMP level in odontoblasts
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会 総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagai S., Kitamura K., Kimura M., Shibukawa Y., Yamamoto H., and Katakura A.
2. 発表標題 Functional expression of mechanosensitive ion channel in mouse osteoblasts
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会 総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北山えり, 木村麻記, 望月浩幸, 河野恭佑, 安藤正之, 大山定男, 古澤成博, 澁川義幸
2. 発表標題 Alkaline stimuli increased intracellular cAMP levels in odontoblasts
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kimura M, Higashikawa A, Ohyama S, Ofusa W, Kuroda H, Mochizuki H, Ando M, Kono K, Shibukawa Y.
2. 発表標題 Intracellular cAMP increase evokes Ca ²⁺ influx in odontoblasts
3. 学会等名 97th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue H, Kuroda H, Ishikawa N, Ofusa W, Ohyama S, Nagai S, Kamata S, Higashikawa A, Kimura M, Shibukawa Y, Ichinohe T.
2. 発表標題 Impact of pannexin-1 channel to Bz-ATP induced inward current
3. 学会等名 97th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kamata S, Higashikawa A, Kimura M, Shibukawa Y, Yamashita S.
2. 発表標題 Voltage-dependent ionic channels in human cementoblast.
3. 学会等名 97th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Higashikawa A, Kimura M, Shimada M, Ofusa W, Ohyama S, Ando M, Kono K, Mochizuki H, Shibukawa Y.
2. 発表標題 Stretch-activated ionic channels in rat trigeminal ganglion neurons.
3. 学会等名 97th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上博之, 黒田英孝, 大山定男, 石崎元樹, 松永真由美, 矢崎龍彦, 東川明日香, 木村麻記, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 三叉神経節ニューロンにおける炎症と疼痛に關与するP2X受容体の生理学的特性
3. 学会等名 第18回釧路ニューロサイエンスワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石崎元樹, 松永真由美, 矢崎龍彦, 井上博之, 戸田はる菜, 東川明日香, 木村麻記, 黒田英孝, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 ラット扁平上皮癌の機械感受性イオンチャネル
3. 学会等名 第18回釧路ニューロサイエンスワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大山定男, 木村麻記, 東川明日香, 澁川義幸
2. 発表標題 モデルラットを用いた象牙痛発生メカニズムの解析
3. 学会等名 第18回釧路ニューロサイエンスワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永真由美, 木村麻記, 戸田はる菜, 石崎元樹, 矢崎龍彦, 大山定男, 大房航, 井上博之, 東川明日香, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 ヒト象牙芽細胞の機械刺激は細胞内遊離Ca ²⁺ 濃度を増加する
3. 学会等名 第18回釧路ニューロサイエンスワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢崎龍彦, 大山定男, 大房航, 戸田はる菜, 石崎元樹, 松永真美, 井上博之, 東川明日香, 木村麻記, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 三叉神経節ニューロンの機械刺激誘発性細胞間コミュニケーション
3. 学会等名 第18回釧路ニューロサイエンスワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田英孝, 井上博之, 東川明日香, 木村麻記, 石川昂, 城戸幹太, 半田俊之, 今泉うの, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 三叉神経節ニューロンにおけるPanexin-1チャンネルを介したP2X7-P2X4受容体の機能連関
3. 学会等名 第24回日本口腔顔面痛学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村麻記, 東川明日香, 戸田はる菜, 大山定男, 大房航, 澁川義幸
2. 発表標題 象牙芽細胞におけるアルカリ刺激受容機構
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

1. 発表者名 大山定男, 人見涼露, 東川明日香, 大房航, 戸田はる菜, 黒田英孝, 木村麻記, 小野堅太郎, 澁川義幸
2. 発表標題 象牙質痛メカニズムの解析: in vivo study
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東川明日香, 木村麻記, 戸田はる菜, 嶋田みゆき, 大房航, 大山定男, 河野恭祐, 望月浩之, 澁川義幸
2. 発表標題 Stretch-activated ionic channels in rat trigeminal ganglion neurons
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

1. 発表者名 矢崎龍彦, 大山定男, 大房航, 戸田はる菜, 黒田英孝, 東川明日香, 木村麻記, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 三叉神経節ニューロンの機械刺激誘発性細胞間コミュニケーション
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

1. 発表者名 石崎元樹, 大山定男, 大房航, 東川明日香, 木村麻記, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 ラット扁平上皮癌細胞の機械感受性イオンチャネル
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

1. 発表者名 井上博之, 黒田英孝, 石川昂, 大山定男, 東川明日香, 木村麻記, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 ラット三叉神経節ニューロンにおけるP2X7 受容体-pannexin-1 チャネル-P2X4 受容体相互作用の電気生理学的機能検索
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

1. 発表者名 松永真由美, 木村麻記, 戸田はる菜, 大山定男, 大房航, 東川明日香, 澁川義幸, 一戸達也
2. 発表標題 ヒト象牙芽細胞における機械刺激誘発性細胞内遊離Ca ²⁺ 濃度増加
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

1. 発表者名 鎌田聡仁, 東川明日香, 木村麻記, 井上博之, 大山定男, 大房航, 澁川義幸, 山下秀一郎
2. 発表標題 セメント芽細胞におけるCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネル発現
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

1. 発表者名 永井佐代子, 戸田はる菜, 大山定男, 大房航, 東川明日香, 木村麻記, 湊川義幸, 片倉朗
2. 発表標題 骨芽細胞の機械感受性イオンチャネル発現
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

1. 発表者名 Maki Kimura, Asuka Higashikawa, Haruna Toda, Sadao Ohyama, Wataru Ofusa, Hidetaka Kuroda, Hiroyuki Mochizuki, Kyosuke Kono and Yoshiyuki Shibukawa
2. 発表標題 Plasma membrane Ca ²⁺ -ATPase participates in dentinogenesis
3. 学会等名 The 4th Asia Pacific Regional Congress of the International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sadao Ohyama, Suzuro Hitomi, Asuka Higashikawa, Wataru Ofusa, Hiroyuki Mochiduki, Masayuki Andou, Kyosuke Kono, Hidetaka Kuroda, Maki Kimura, Kentaro Ono, Yoshiyuki Sibukawa
2. 発表標題 Neurotransmission between odontoblasts and pulpal neurons generates dentinal sensitivity: in Vivo study
3. 学会等名 The 4th Asia Pacific Regional Congress of the International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satomi Kamata, Asuka Higashikawa, Maki Kimura, Sadao Oyama, Wataru Ofusa, Haruna Toda, Yoshiyuki Shibukawa, Shuichiro Yamashita
2. 発表標題 Expression of Ca ²⁺ activated K ⁺ Channels in Human Cementoblast
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohyama S, Hitomi S, Higashikawa A, Ofusa W, Toda H, Ubaidus S, Kimura M, Nishida D, Mizoguchi T, Ono K, Shibukawa Y
2. 発表標題 Neural communication between odontoblasts and pulpal neurons in dentinal pain
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sayoko Nagai , Haruna Toda , Sadao Ooyama , Wataru Oofusa , Asuka Higashikawa , Maki Kimura , Yoshiyuki Shibukawa , Akira Katakura
2. 発表標題 Expression of mechanosensitive ion channel in osteoblast
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuhiko Yazaki, Sadao Ohyama, Wataru Ohfusa, Haruna Toda, Hidetaka Kuroda, Asuka Higashikawa, Maki Kimura, Yoshiyuki Shibukawa, Tatsuya Ichinohe
2. 発表標題 Mechanical stimulation-induced intercellular communication among trigeminal ganglion neurons
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Motoki Ishizaki, Haruna Toda, Sadao Ohyama, Wataru Ohfusa, Asuka Higashikawa, Maki Kimura, Yoshiyuki Shibukawa, Tatsuya Ichinohe
2. 発表標題 Mechano-sensitive ion channel of rat squamous cell carcinoma
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mayumi Matsunaga, Maki Kimura, Haruna Toda, Sadao Oyama, Wataru Ofusa, Asuka Higashikawa, Yoshiyuki Shibukawa, Tatsuya Ichinohe
2. 発表標題 Mechanical stimulation-induced intracellular cAMP- and Ca2+-signaling in human odontoblast
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

〔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	渋川 義幸 (Shibukawa Yoshiyuki) (30276969)	東京歯科大学・歯学部・教授 (32650)	
研究分担者	東川 明日香 (Higashikawa Asuka) (20822472)	東京歯科大学・歯学部・助教 (32650)	
研究分担者	黄地 健仁 (Ouchi Takehito) (30803564)	東京歯科大学・歯学部・助教 (32650)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------