

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32650

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22727

研究課題名(和文)破骨細胞が制御する骨髄老化機構の解明と造血機能の若返りへの応用

研究課題名(英文) Analysis of osteoclast-regulated bone marrow aging and its application to rejuvenation of hematopoietic function

研究代表者

溝口 利英 (Toshihide, Mizoguchi)

東京歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：90329475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：加齢により、SSCsの脂肪細胞への分化が亢進することが予想されるが、そのメカニズムは不明である。これまで我々はSSCsをレプチン受容体(LepR)陽性細胞として同定している。本申請研究では、加齢にともなうSSCsの脂肪細胞分化誘導のメカニズムを、Cre/loxPシステムを用いたLepR陽性細胞の細胞系譜解析により明らかにすることを試みた。その結果、(1)骨粗鬆症モデルマウスで上昇した骨髄脂肪細胞がLepR陽性SSCsから分化すること、(2)骨粗鬆症治療薬、テリパラチド(PTH(1-34))は、骨粗鬆症にともなうLepR陽性SSCsの脂肪細胞分化誘導を骨芽細胞側に切り替え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

学術的意義：本研究により、骨粗鬆症を呈した骨組織ではLepR-creで標識したSSCsの脂肪細胞分化が亢進することが示された。また、PTH(1-34)は骨粗鬆症状態の骨髄環境下においてもSSCsの分化の方向性を骨芽細胞側にシフトすることが分かった。したがって、本研究結果は、SSCsの分化調節機構の解明に繋がる有意義な内容である。

社会的意義：超高齢化社会を迎える本邦において、「健康寿命」の延長は最重要課題である。健康寿命を短縮する大きな要因として、骨密度減少による足の骨折が挙げられ、これにより寝たきりになる可能性が高まる。骨量の維持に繋がる本研究結果は、健康寿命の延伸に繋がる重要な内容である。

研究成果の概要(英文)：The hematopoietic function of the bone marrow environment is attenuated with aging. One of the causes of this defect is induction of adipocytogenesis in the bone marrow tissue. Adipocytes are differentiated from skeletal stem cells (SSCs). It is suggested that adipocytic differentiation of SSCs is accelerated with aging; however, the mechanism is unclear. In a previous study, we identified SSCs as leptin receptor (LepR)-positive cells. In this study, we used Cre/loxP-based lineage tracing analysis to understand the regulatory mechanism of adipocytogenesis from SSCs. We revealed that: (1) adipocytes that increased in ovariectomized (OVX) osteoporotic mice were differentiated from LepR+SSCs and (2) administration of Teriparatide (PTH (1-34)), a medicine for osteoporosis to OVX mice, shifted the direction of lineage differentiation of LepR+ SSCs from adipocytes toward osteoblasts.

研究分野：骨代謝

キーワード：破骨細胞 脂肪細胞 副甲状腺ホルモン 骨芽細胞 骨髄 骨格幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨髄の造血機能は、老化により低下するが、その原因の一つは骨髄の脂肪化と考えられている(Nat Med 24:782,2018)。脂肪細胞は、骨髄の骨格幹細胞(SSCs: skeletal stem cells)から分化する。したがって、加齢は、骨髄組織における SSCs の脂肪細胞への分化を亢進することが予想されるが、そのメカニズムは不明である。以前我々は、SSCs をレプチン受容体(LepR)陽性細胞として同定した(Dev Cell 29:340,2014)。LepR⁺SSCs は、成長にともない、骨芽細胞、脂肪細胞および骨折の治癒過程における軟骨細胞に分化することが示された。また、骨粗鬆症の治療薬であるテリパラチド(副甲状腺ホルモン:PTH(1-34))は、LepR⁺SSCs の骨芽細胞分化を亢進することを明らかにしている(SciRep 7:4928, 2017)。すなわち、PTH(1-34)による骨量増加作用の一部は、LepR⁺SSCs を介して発揮されることが示唆された。本申請研究では、LepR-cre を用いた SSCs の細胞系譜解析を活用し、加齢により骨粗鬆症を呈した骨髄組織で増加する脂肪細胞の分化誘導メカニズムの理解を深める。

2. 研究の目的

本研究は、加齢にともない惹起される骨粗鬆症環境下における SSCs の脂肪細胞分化上昇のメカニズムを、遺伝子情報改変マウス Cre/loxP システムを用いた LepR⁺SSCs の細胞系譜解析により明らかにする。骨髄、さらには骨の若返りを目指した、新規治療法の確立につなげることを目標とする。

3. 研究の方法

(1) 骨粗鬆症モデルラットを用いた骨髄脂肪細胞解析

ラットの卵巣摘出による骨粗鬆症モデルを作製し、骨髄脂肪を観察した。骨粗鬆症環境下で骨粗鬆症治療薬(テリパラチド:PTH(1-34))を投与(60 μ g/kg/week(PTH(60))もしくは 20 μ g/kg x 3 times/week(PTH(20x3))し、骨髄脂肪への影響を調べた。

(2) 骨粗鬆症モデルマウスにおける LepR 陽性細胞の細胞系譜解析

LepR-cre; ROSA26-loxP-stop-loxP-tdTomato(R26-tdTomato)遺伝子改変マウスを作製した。卵巣摘出手術を施し、骨粗鬆症を惹起した。骨粗鬆症による LepR⁺SSCs の骨髄脂肪細胞分化および骨芽細胞分化に対する影響を解析した。また、PTH(1-34)を投与し、LepR⁺SSCs における子孫細胞への分化の影響を調べた。

(3) PTH(1-34)投与下における SSCs の 1 細胞解析

Nestin-GFP マウスでは SSCs において GFP が発現する。したがって、GFP の発現を指標に SSCs を検出し、回収することができる。Nestin-GFP マウスに PTH(1-34) (80 μ g/kg/day)を 10 日間投与し、SSCs を回収する。1 細胞解析を行い、PTH(1-34)により変動する遺伝子プロファイルを 1 細胞レベル解析した。

4. 研究成果

(1) 骨粗鬆症モデルラットを用いた骨髄脂肪細胞解析

卵巣摘出手術によりラットの皮質骨面積は有意に低下し、骨髄脂肪細胞数は有意に増加した。PTH(1-34)の投与後の骨組織では、PTH(60)と PTH(20x3)の両条件下で皮質骨面積を有意に上昇させた。この時、有意差は無いものの、PTH(20x3)は PTH(60)よりも骨量増加作用が高い傾向が認められた。一方、PTH(1-34)の投与後の骨髄では、骨髄脂肪細胞数の減少が認められたが、PTH(20x3)の条件下のみに有意差が認められた。以上をまとめると、PTH(20x3)の方が骨量増加作用と骨髄脂肪抑制作用の両者が PTH(60)よりも高いことが明らかになった、すなわち、骨芽細胞分化促進と脂肪細胞分化抑制効果は逆相関を示すことが示唆された。

(2) 骨粗鬆症モデルマウスにおける LepR⁺SSCs の細胞系譜解析

卵巣摘出手術により、LepR-cre; R26-tdTomato マウスの骨髄における脂肪細胞の増加が確認された。細胞系譜解析の結果、これらの脂肪細胞は LepR⁺SSCs に由来することが明らかになった。また、PTH(1-34)の投与は卵巣摘出により上昇した脂肪細胞を低下させた。一方、PTH(1-34)の卵巣摘出骨粗鬆症モデルマウスへの投与は、LepR⁺SSCs 由来の骨芽細胞数を上昇させた。以上より、PTH(1-34)は骨粗鬆症状態の骨組織においても、LepR⁺SSCs の分化の方向性を脂肪細胞から骨芽細胞側へとスイッチすることが明らかになった。すなわち、骨粗鬆症状況下における PTH(1-34)による骨増加効果の一つとして、LepR 陽性細胞(SSCs)の分化の方向性の作用が考えられること

が分かった。

(3) PTH(1-34)投与下における SSCs の 1 細胞

Nestin-GFP マウスに PTH(1-34)を投与した後に、GFP の発現を指標に SSCs をセルソーターにより回収し、1 細胞レベルの遺伝子プロファイルを調べた。その結果、PTH(1-34)の下流で上昇する既知の分子が認められた。また、骨芽細胞と脂肪細胞の分化調節をすることが予想される分子の上昇も見出しており、引き続き解析を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mizoguchi Toshihide, Ono Noriaki	4. 巻 36
2. 論文標題 The diverse origin of bone forming osteoblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1432 ~ 1447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4410	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 Okuyama Kyosuke, Shiwaku Yukari, Hamai Ryo, Mizoguchi Toshihide, Tsuchiya Kaori, Takahashi Tetsu, Suzuki Osamu	4. 巻 142
2. 論文標題 Differentiation of committed osteoblast progenitors by octacalcium phosphate compared to calcium-deficient hydroxyapatite in Lepr-cre/Tomato mouse tibia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 332 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2022.02.016	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 Hiraga Toru, Ito Susumu, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 19
2. 論文標題 Opposing Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on the Initiation and Progression of Breast Cancer Bone Metastases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2110 ~ 2119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-21-0243	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 Wu Juwell W., Jung Yookyung, Yeh Shu-Chi A., Seo Yongwan, Runnels Judith M., Burns Christian S., Mizoguchi Toshihide, Ito Keisuke, Spencer Joel A., Lin Charles P.	4. 巻 16
2. 論文標題 Intravital fluorescence microscopy with negative contrast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0255204 ~ 0255204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0255204	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 Zhao Lijuan, Ito Shinichirou, Arai Atsushi, Udagawa Nobuyuki, Horibe Kanji, Hara Miroku, Nishida Daisuke, Hosoya Akihiro, Masuko Rinya, Okabe Koji, Shin Masashi, Li Xianqi, Matsuo Koichi, Abe Shinichi, Matsunaga Satoru, Kobayashi Yasuhiro, Kagami Hideaki, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 150
2. 論文標題 Odontoblast death drives cell-rich zone-derived dental tissue regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116010 ~ 116010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.116010	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 Hosoya Akihiro, Shalehin Nazmus, Takebe Hiroaki, Fujii Saki, Seki Yuri, Mizoguchi Toshihide, Shimo Tsuyoshi, Iijima Masahiro, Irie Kazuharu	4. 巻 62
2. 論文標題 Stem cell properties of Gli1-positive cells in the periodontal ligament	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 299 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.08.002	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 Kawakami Mana, Yasuda Hisataka, Nishida Daisuke, Katakura Akira, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 63
2. 論文標題 Development of a method for the identification of receptor activator of nuclear factor- B+ populations in?vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 45 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2021.01.009	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 Nishida Daisuke, Arai Atsushi, Zhao Lijuan, Yang Mengyu, Nakamichi Yuko, Horibe Kanji, Hosoya Akihiro, Kobayashi Yasuhiro, Udagawa Nobuyuki, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 11
2. 論文標題 RANKL/OPG ratio regulates odontoclastogenesis in damaged dental pulp	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84354-y	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 溝口利英, 西田大輔	4. 巻 120
2. 論文標題 「顎骨疾患プロジェクトからの情報発信」13. 歯髄環境による破歯細胞の分化調節メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 歯科学報	6. 最初と最後の頁 381 ~ 390
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 Yang Mengyu, Arai Atsushi, Udagawa Nobuyuki, Zhao Lijuan, Nishida Daisuke, Murakami Kohei, Hiraga Toru, Takao Kawabata Ryoko, Matsuo Koichi, Komori Toshihisa, Kobayashi Yasuhiro, Takahashi Naoyuki, Isogai Yukihiko, Ishizuya Toshinori, Yamaguchi Akira, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 34
2. 論文標題 Parathyroid Hormone Shifts Cell Fate of a Leptin Receptor Marked Stromal Population from Adipogenic to Osteoblastic Lineage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1952 ~ 1963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3811	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 Nguyen Ha Thi, Ono Mitsuaki, Oida Yasutaka, Hara Emilio Satoshi, Komori Taishi, Akiyama Kentaro, Nguyen Ha Thi Thu, Aung Kyaw Thu, Pham Hai Thanh, Tosa Ikue, Takarada Takeshi, Matsuo Koichi, Mizoguchi Toshihide, Oohashi Toshitaka, Kuboki Takuo	4. 巻 34
2. 論文標題 Bone Marrow Cells Inhibit BMP-2-Induced Osteoblast Activity in the Marrow Environment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 327 ~ 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3598	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 溝口利英	4. 巻 72
2. 論文標題 硬組織維持に働く幹細胞の新たな研究手法と最近の知見	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本歯科医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 17-25
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 溝口利英	4. 巻 138
2. 論文標題 特集「歯髄」をめぐる基礎と臨床の架け橋 - 2021東京歯科大学リカレント教育セミナーより -, 6歯髄をめぐるトピックス、象牙芽細胞死は硬組織修復を誘導する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 歯界展望	6. 最初と最後の頁 1135-1137
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 無
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42件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨と歯を調節する間葉系細胞のお話
3. 学会等名 九州臨床再生歯科研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨髄の間葉系細胞が制御する硬組織調節メカニズム
3. 学会等名 医療創生大学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 歯髄が司る歯の恒常性維持メカニズム
3. 学会等名 東京歯科大学理工懇談会 第661回例会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 フェイトマッピング解析から明らかになった骨髄間葉系細胞が司る骨代謝調節
3. 学会等名 第35回骨代謝セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨髄間葉系細胞の性状解析 研究の歴史と最近の知見
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会ウインタースクール（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 歯髄組織が司る歯の修復メカニズムの解明
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会、あり方委員会企画 2019年度研究助成成果報告（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 骨髄間葉系細胞が司る骨代謝調節機構
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会、学会合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 Cre/loxP遺伝子情報改変技術を用いた硬組織研究
3. 学会等名 第50回公益社団法人日本口腔インプラント学会記念学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 In Vivo Dynamics of Dental Tissue Regeneration
3. 学会等名 第63回国際歯科研究学会 日本部会 総会・学術大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 Cre/loxP遺伝子情報改変技術を用いた間葉系幹細胞の分化機構の解明
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 フェイトマッピング解析から明らかになった骨髄間葉系幹細胞が司る骨代謝調節機構
3. 学会等名 第44回長崎骨粗鬆症研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 宇田川信之, 中村美どり, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 破歯/破骨細胞形成を負に制御する歯髄環境の解析
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会ウインタースクール
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口利英, 趙麗娟, 荒井敦, 堀部寛治, 細矢明宏, 岡部幸司, 進正史, 小林泰浩, 宇田川信之, 高橋直之
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は象牙芽細胞の分化と石灰化を誘導する
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた硬組織イメージング解析
3. 学会等名 第425回北海道歯学会例会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 遺伝子改変マウスによるイメージング手法を用いた硬組織研究
3. 学会等名 第71回再生医療カンファランス(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 歯と骨の幹細胞の話
3. 学会等名 インプラント研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた形態学的硬組織研究
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihide Mizoguchi
2. 発表標題 Hard tissue imaging analysis using genetically modified mice
3. 学会等名 The7th Seoul Symposium on Bone Health in conjunction with the 31th Spring Scientific Congress of Korean Society for Bone and Mineral Research（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihide Mizoguchi
2. 発表標題 Maintenance of hard tissue homeostasis by mesenchymal stem cells
3. 学会等名 The16th Meeting of Bone Biology Forum（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 間葉系幹細胞が司る硬組織維持機構の解析
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 Toshihide Mizoguchi
2. 発表標題 In vivo Dynamics of Mesenchymal Stem Cells Maintaining Hard Tissue Homeostasis
3. 学会等名 Japan Bone Academy（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 宇田川信之, 中村美どり, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 歯髄における破歯細胞抑制メカニズムの解析
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 趙麗娟, 荒井敦, 堀部寛治, 細矢明宏, 増子倫也, 小林泰浩, 宇田川信之, 高橋直之, 李憲起, 各務秀明, 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は修復象牙質を誘導する
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhao L., Arai A., Udagawa N., Horibe K., Hosoya A., Masuko R., Okabe K., Shin M., Kobayashi Y., Takahashi N., Li X., Kagami H., Mizoguchi T.
2. 発表標題 Depletion of odontoblasts induces reparative dentin formation
3. 学会等名 The 7th Seoul Symposium on Bone Health in conjunction with the 31th Spring Scientific Congress of Korean Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shakehin Nazmus, 細矢明宏, 建部廣明, 溝口利英, 吉羽永子, 吉羽邦彦, 中村浩彰, HASAN Md Riasat, 入江一元
2. 発表標題 Gli1 陽性歯根膜細胞は幹細胞特性を有し, 歯槽骨再生に寄与する
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 趙麗娟, 荒井敦, 宇田川信之, 細矢明宏, 岡部幸司, 進正史, 李憲起, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は象牙質形成を誘導する
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 西田大輔, 荒井敦, 宇田川信之, 中村美どり, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 破歯/破骨細胞形成を負に制御する歯髄環境の解析
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 進正史, 森志穂美, 溝口利英, 岡本富士雄, 鍛冶屋浩, 荒井敦, 宇田川信之, 岡部幸司
2. 発表標題 チャンネルキナーゼTRPM7 の骨格形成における発現と軟骨形成制御
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は象牙芽細胞の分化と石灰化を誘導する
3. 学会等名 第4回Skeletal Science Retreat
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 宇田川信之, 中村美どり, 堀部寛治, 小林泰浩, 高橋直之, 溝口利英
2. 発表標題 破歯/破骨細胞形成を負に制御する歯髄環境の解析
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会ウインタースクール
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関 有里, 建部廣明, 溝口利英, 飯嶋雅弘, 入江一元, 細矢明宏
2. 発表標題 Gli1陽性歯根膜細胞は矯正学的歯の移動時における骨形成に寄与する
3. 学会等名 第18回日本口腔ケア学会 総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuri Seki1, Hiroaki Takebe, Toshihide Mizoguchi, Masahiro Iijima, Kazuharu Irie, Akihiro Hosoya
2. 発表標題 Gli1-positive periodontal ligament cells differentiate into osteoblasts during orthodontic tooth movement
3. 学会等名 第1回国際口腔ケア学会 総会・学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshihide Mizoguchi
2. 発表標題 Depletion of odontoblasts induces dental tissue regeneration
3. 学会等名 The 48th annual meeting of the European Calcified Tissue Society (ECTS) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤慎一郎, 北村啓, 溝口利英, 松永智, 阿部伸一, 高野正行, 山口朗
2. 発表標題 マウス抜歯窩と大腿骨骨折部の治癒過程における形態学的相違点
3. 学会等名 第311回東京歯科大学学会(例会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡弘貢, 松永智, 森田純晴, 野口拓, 笠原典夫, 西田大輔, 佐々木穂高, 矢島安朝, 溝口利英
2. 発表標題 歯根膜におけるレプチン受容体陽性細胞の性状解析
3. 学会等名 第311回東京歯科大学学会(例会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥山喬介, 塩飽由香利, 濱井 瞭, 溝口利英, 高橋 哲, 鈴木 治
2. 発表標題 間葉系幹細胞の骨分化観察およびリン酸ハカルシウムの影響
3. 学会等名 2021年度東北大学金属材料研究所共同研究ワークショップ・日本バイオマテリアル学会東北ブロック講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 He Zhifeng, Toshihide Mizoguchi, Toru Hiraga, Li Ruoxuan, Shi Linan, Yuko Nakamichi, Nobuyuki Udagawa, Yasuhiro Kobayashi
2. 発表標題 Macrophages promote bone regeneration through the activation of LepR(+) cells
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 堀部寛治, 中道裕子, 細谷明宏, 中村浩彰, 小林泰浩, 宇田川信之, 溝口利英
2. 発表標題 RANKL/OPG比は損傷した歯髄における破歯細胞形成を調節する
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 堀部寛治, 中道裕子, 細谷明宏, 中村浩彰, 小林泰浩, 宇田川信之, 溝口利英
2. 発表標題 RANKL/OPG比は損傷した歯髄における破歯細胞形成を調節する
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井彩貴, 建部廣明, 溝口利英, 志茂 剛, 細矢明宏
2. 発表標題 抜歯窩治癒過程におけるGli1陽性歯根膜細胞の分化能
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐章智, 三友啓介, 溝口利英, 村松 敬
2. 発表標題 マウス歯髄・歯根膜におけるType H毛細血管の経時的変化
3. 学会等名 第312回東京歯科大学学会(総会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥山喬介, 塩飽由香利, 濱井瞭, 溝口利英, 高橋哲, 鈴木治
2. 発表標題 リン酸八カルシウムによる骨再生における間葉系幹細胞の役割に関する研究
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会 (名古屋国際会議場)
4. 発表年 2021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	東 俊文 (Azuma Toshifumi) (00222612)	東京歯科大学・歯学部・教授 (32650)	

6. 研究組織（つづき）

	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	荒井 敦 (Arai Atsushi) (00532772)	松本歯科大学・歯学部・准教授 (33602)	

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