

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2022

課題番号：19KK0232

研究課題名（和文）新規ヒアルロン酸分解酵素を分子標的にして顎顔面形成異常および口腔癌を制御する

研究課題名（英文）Analysis of a novel hyaluronan-degrading enzyme to control maxillofacial dysplasia and oral cancer

研究代表者

犬伏 俊博 (Toshihiro, Inubushi)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：30550941

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、Tmem2はNCCの剥離部位とSox9陽性NCCが移動する際に発現することを明らかにした。Tmem2CK0では、神経管から移動するNCCの数が大きく減少し、腹側移動経路を通るNCCの数と遊走後のNCCの数とともに著しく減少していることが明らかになった。Tmem2欠失マウス神経堤細胞を用いた in vitro 研究では、Tmem2の発現が、NCCのHAを含む基質への接着と細胞移動に必要な接着斑の形成に必須であることが明らかになった。我々の研究成果は、TMEM2を介するHA分解が、正常な神経堤の発達に不可欠な役割を果たす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

本研究は、ヒト先天性顔面形成不全の原因の一つである神経堤細胞の形成や遊走の異常において、ヒアルロン酸のやその分解機構の重要性を世界で初めて明らかにしたものである。今後、ヒト先天性顔面形成不全患者におけるTmem2やヒアルロン酸合成・分解に関わる遺伝子の変異の有無を探索することで、ヒアルロン酸の異常を原因とするヒト先天性顔面形成不全の存在が明らかになる可能性がある。また、Tmem2を標的にした治療により、口蓋裂をはじめとしたヒト先天性顔面形成不全を予防または治療できる可能性がある。これらの成果は、海外の一流学術雑誌であるPLoS Genetics誌に受理された。

研究成果の概要（英文）：Analysis of Tmem2 expression during NCC formation and migration reveals that Tmem2 is expressed at the site of NCC delamination and in emigrating Sox9-positive NCCs. In Tmem2CK0 embryos, the number of NCCs emigrating from the neural tube is greatly reduced. Furthermore, lineage tracing reveals that the number of NCCs traversing the ventral migration pathway and the number of post-migratory neural crest derivatives are both significantly reduced in a Tmem2CK0 background. In vitro studies using Tmem2-depleted mouse O9-1 neural crest cells demonstrate that Tmem2 expression is essential for the ability of these cells to form focal adhesions on and to migrate into HA-containing substrates. Collectively, our data demonstrate that TMEM2-mediated HA degradation plays an essential role in normal neural crest development.

研究分野：発生生物学

キーワード：ヒアルロン酸 細胞遊走 顎顔面形態形成 口腔癌 糖鎖

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、ヒアルロン酸の合成・分解異常により口蓋裂や小顎症といった頭蓋顔面の先天異常が引き起こされることが明らかになってきており、ヒアルロン酸が頭蓋顔面の形態形成に深く関わっていることは疑いが無いが、その分子機構については未だ明らかになっていない。

我々は最近、Transmembrane protein 2 (Tmem2)が新規ヒアルロン酸分解酵素であることを世界に先駆けて明らかにした [1]。Tmem2によりこれまで不明であったヒアルロン酸に対する分解機構や細胞接着機構を明らかにできる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、ヒアルロン酸が新規ヒアルロン酸分解酵素Tmem2を介してどのように頭蓋顔面の形態形成を制御しているかを明らかにすることを目的にした。一方、ヒアルロン酸の合成・分解異常が大きく関わる重大な疾患として癌が挙げられ、特にヒアルロン酸マトリックスをもつ癌細胞の高い転移能が注目されている。そこで、分担者がすでに確立した口腔扁平上皮癌の転移モデルを用いて、ヒアルロン酸の合成・分解異常により口腔癌の浸潤能・転移能が上昇するメカニズムを明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 動物実験

本研究におけるすべての動物実験は大阪大学歯学研究科動物実験委員会の規定(動物実験委員会承認番号: 動歯 29-024-0)と動物の愛護および管理に関する法律を順守して行った。実験に使用したマウスはTmem2 floxed マウス (SBP 医学研究所, Yu Yamaguchi 教授より供与)、ZsGreen レポーターマウス (R26 ; ZsGreen ; JAX マウス, Jackson laboratory, Minnesota, USA) 、*Wnt1-Cre* マウス (東京医科歯科大学, 井関祥子教授より供与) を用いた。全ての動物実験は、大阪大学大学院歯学研究科の動物実験管理委員会のガイドラインに従って実施した。本研究プロトコールは大阪大学歯学研究科動物実験倫理委員会により承認を受けている (許可番号: 04263, 29-024-0)。

### 4. 研究成果

#### (1) *Wnt1-Cre* を用いた Tmem2 コンディショナルノックアウトマウスは、頭蓋顔面発生に重篤な異常が生じる

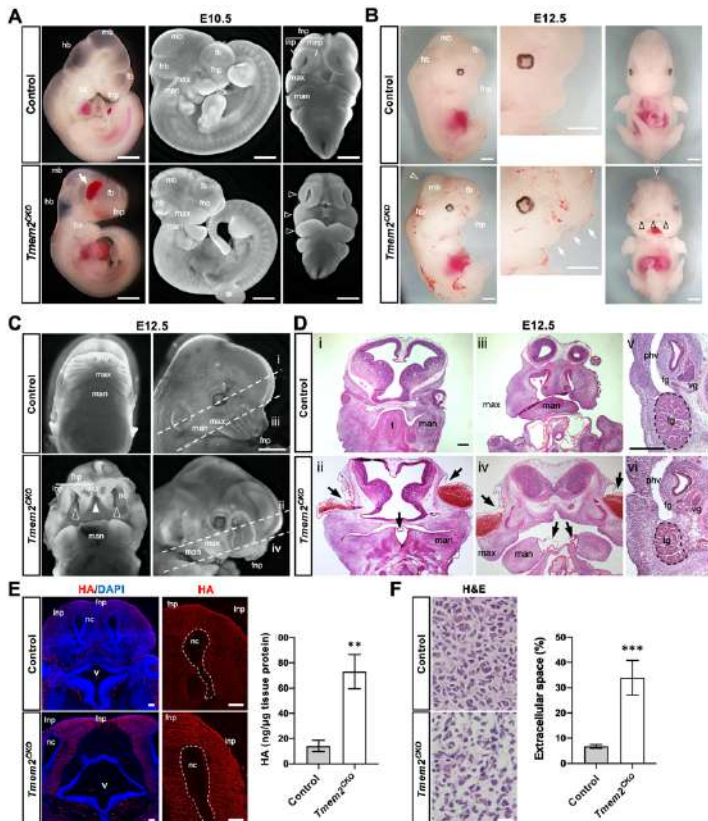


図 1. (A)胎生 10.5 日におけるマウス胚の画像 (左パネル) および DAPI 染色の蛍光顕微鏡画像 (中央および右パネル)。 (B)胎生 12.5 日における *Tmem2*CKO の頭蓋顔面領域は、顔面構造の著しい低形成 (白矢印) と前頭突起の融合不全 (黒矢印; より詳細な画像は図 1C 参照) を伴う重度の形態異常を認める。 (C)DAPI 染色したマウス胚の頭蓋顔面領域の蛍光顕微鏡画像。 (D) 前脳 (i, ii) および上顎領域 (iii, iv) を通る横断切片の H&E 染色。 (v, vi) 三叉神経節 (tg)、前庭神経節 (vg)、顔面神経節 (fg) など、NCC 由来の末梢神経組織の高倍率画像。 (E) 顔面突起の横断面を bHABP および DAPI で二重標識した。棒グラフは HA の定量解析の結果を示す (ng/μg 組織タンパク質)。データは平均値±SD を表す (n = 5)。\*\*p < 0.01 は Student's t-test によるものである。スケールバー、A-D では 500 μm、

NCC および NCC に由来する組織の発生における Tmem2 の役割を明らかにするため、Wnt1-Cre マウスを用いた Tmem2 コンディショナルノックアウトマウスを作製した。ヘテロ接合体の Wnt1-Cre;Tmem2flox/wt マウスは検出可能な発達障害なく生殖可能であったが、Wnt1-Cre;Tmem2flox/flox (以下、Tmem2CKO という) は胎生致死であった。そこで、胎生 10.5 日から胎生 12.5 日で、Tmem2CKO ならびに対照群のマウス胚を取り出し、観察を行った。胎生 10.5 日では、Tmem2CKO は、前頭突起、上顎突起、下顎突起の低形成を示した (図 1A、開口矢頭)。Tmem2CKO の頭蓋顔面領域では、胎生 10.5 日より遅い時期に出血と浮腫が頻繁に観察された (図 1A、矢印)。胎生 12.5 日では、Tmem2CKO の 100% (42 個中 42 個) において重度の頭蓋顔面異常を示し、前頭鼻突起と上顎突起の低形成、内側鼻突起と下顎突起の正中線での癒合不全、前頭鼻突起と上顎突起間の癒合不全を認めた (図 1B と 1C)。Tmem2CKO では、舌や三叉神経節、顔面神経節、前庭神経節などの神経堤細胞由来組織の形成不全も観察される。さらに、神経管の癒合不全が Tmem2CKO の一部 (42 胚中 4 胚、9.5%) で検出された (図 1B)。胎生 13.5 日で回収されたすべての Tmem2CKO は、重度の頭蓋顔面および心臓血管の異常のため胎生致死であった。さらに、ビオチン化 HA 結合タンパク質 (bHABP) を用いた HA 染色では、胎生 12.5 日において Tmem2CKO の前頭突起部で HA の増加が見られた (図 1E)。また、組織溶解液の HA の定量解析によって組織における HA の有意な増加が確認された (図 1E)。Tmem2CKO に関するこれらの観察結果は、Tmem2 が機能的ヒアルロニダーゼとしての働きを通して、頭蓋顔面組織の正常な発達に必要なであることを示している。

## (2) Tmem2 はマウス胚発生において、NCC に由来する組織において高発現が見られる。

Tmem2CKO の表現型の背景にあるメカニズムを知るために、NCC と NCC 由来組織における HA と TMEM2 タンパク質の詳細な時空間的局在を比較した。この解析を容易にするため、FLAG タグ付き TMEM2 を内因性 Tmem2 プロモーターの制御下で発現させるノックインマウス系統 (以下、Tmem2-FLAG と呼ぶ) を作った。胎生 11.0 日の Tmem2-FLAG を解析したところ、TMEM2 は前脳、中脳、後脳の神経上皮、顔面隆起、鰓弓、後根神経節、心臓で強い発現を認めた (図 2A、2B)。これらの結果は、*in situ* ハイブリダイゼーションで検出された Tmem2 mRNA の発現とよく一致し、TMEM2 タンパク質が NCC 由来組織で発現していることが確認された。全体として、TMEM2 の発現部位は、Tmem2CKO で欠陥が観察される部位と一致がみられた。さらに、抗 FLAG 抗体と bHABP を用いた TMEM2 と HA の二重染色により、TMEM2 タンパク質と HA はほぼ逆の分布パターンを示すことがわかった (図 2A と 2B)。これは、これらの組織において TMEM2 が機能的ヒアルロニダーゼとして働いていることを裏付けている。

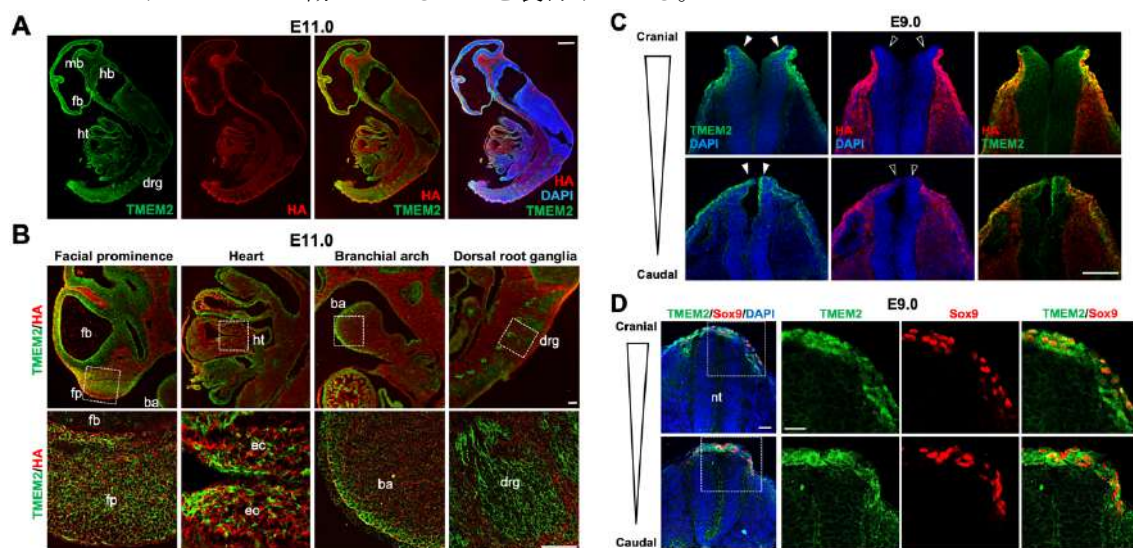


図 2. (A) E11.0 の Tmem2-FLAGKI レポーター胚の矢状断切片。fb は前脳、mb は中脳、hb は後脳、ht は心臓、drg は後根神経節。(B) TMEM2-FLAG タンパク質と HA を二重標識した E11.0 の Tmem2-FLAGKI 胚における顔面隆起、心臓、枝弓、後根神経節の高倍率画像。fb は前脳、fp は顔面隆起、ba は枝状弓、ht は心臓、ec は心内膜クッション、drg は背根神経節。(C) E9.0 における Tmem2-FLAGKI 胚の神経管横断面。(D) 神経堤細胞の TMEM2-FLAG と Sox9 の二重標識。スケールバー、A は 250  $\mu$ m、B は 50  $\mu$ m、C は 300  $\mu$ m、D は 100  $\mu$ m。

## (3) NCC 遊走における TMEM2 の役割

次に Tmem2-FLAG マウスを用いて、神経管閉鎖と神経堤形成における TMEM2 タンパク質の発現パターンを検討した。胎生 9.0 日では、TMEM2 は神経板境界で発現しているが、これらの領域では HA の局在は見られない (図 2C)。次に、Sox9 との二重標識によって NCC における TMEM2 の



発現を解析した。Sox9はNCCのマーカースとして知られている。図2Dに示すように、神経管背部のSox9陽性細胞と神経管外に遊走した細胞はTMEM2タンパク質を高発現しており、TMEM2が神経管からのNCC遊走に関与していることが示唆された。

NCCの移動におけるTMEM2の機能的役割を明らかにするため、Tmem2CKOおよびコントロールのNCCの局在を、それぞれ移動前のNCCおよび移動中のNCCのマーカースとしてSox9およびSox10を用いて調べた(図3)。Sox10の発現は、NCCが神経管から解離する際に開始され、NCCの移動中に持続する。胎生9.0日のコントロールマウス胚では、Sox9の発現は神経管内のNCCと移動するNCCで見られた(図3A, Sox9/コントロール)。一方、Tmem2CKOでは、神経管外にSox9発現細胞はほとんど観察されなかった(図3A, Sox9/Tmem2CKO)。Sox10染色(図3B)では、Sox10発現細胞数がTmem2CKOで減少していた(図3B, Tmem2CKO)。これらの結果から、NCCが効率よく神経管外に排出されるためには、TMEM2が必要であることが示された。

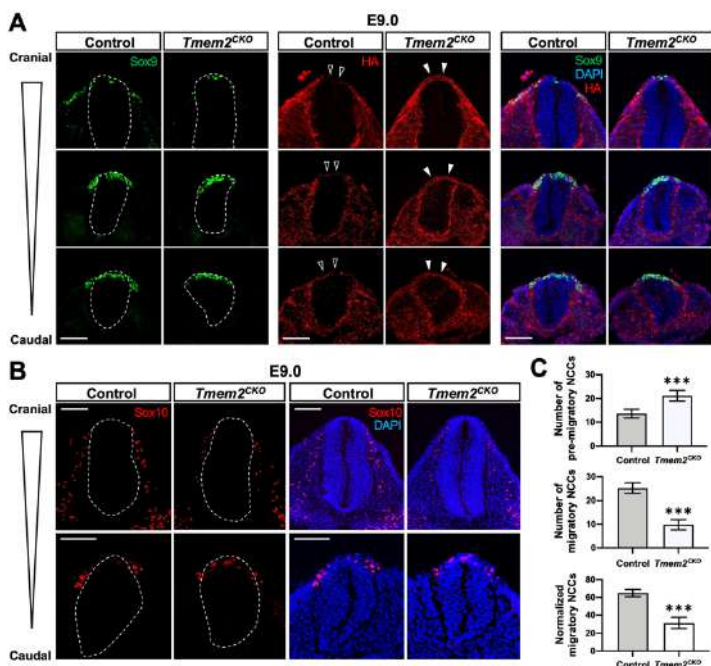


図3. (A) Tmem2CKOおよびコントロールのマウス胚における神経管の頭側から尾側にかけての横断切片。(B) Tmem2CKOおよびコントロールのマウス胚の横断切片を、Sox10(赤)と核(青)の二重染色で示している。(C) Tmem2CKOおよびコントロールにおける遊走前および遊走中のNCCsの定量解析。データは平均値±SDを表す(n=5)。ステューデントのt-testにより\*\*\*p < 0.001。スケールバー、AおよびBでは300 μm。

#### (4) Tmem2 欠失の09-1 マウス神経堤細胞はHAを豊富に含む細胞外環境において、細胞移動能が低下する。

NCCの移動はインテグリンと接着班(FAs)の形成によって媒介されることが報告されている。ガラスやプラスチック上の薄いHAコーティングは細胞の接着を仲介するが、細胞周囲および細胞外マトリックスに存在する厚いゲル状のHAは、接着レセプターとそのECMリガンドとの結合を阻害することが報告されている。初期のNCCが移動する神経管の背外側を含むNCCの移動ルートには、高レベルのHAが含まれている(図2Cも参照)。したがって、NCCがインテグリンとECMの結合と接着班形成を可能にするためには、TMEM2によりHAバリアを分解していることが考えられる。そこで我々はレンチウイルスを用いたshRNAの導入により、Tmem2欠失09-1マウス神経堤細胞を作成した。これらとコントロールのトランスフェクトされた09-1細胞を用いて、HAを含む基質上での細胞接着と移動に対するTmem2欠失の影響を調べた。ヒアルロニダーゼ活性の細胞ベースのアッセイ[1]では、09-1細胞はHAを分解する能力を有していることを確認した(図4A)。また、HA分解パターンの詳細な解析から、09-1細胞は接着班の分布に似たパターンで基質に結合したHAを分解することがわかった(図4B)[2]。接着班マーカースであるピンキュリンの免疫染色により、09-1細胞がHA分解部位に一致して接着班を形成していることが確認された(図4B)。一方Tmem2欠失09-1細胞は、HA分解が著しく減少している(図4A)。さらに、ピンキュリン免疫染色により、HAを含む基質上での接着班形成がTmem2欠失細胞では大きく減少していることが明らかになった(図4B)。このように、09-1細胞はTMEM2を用いてECMにおけるHAを分解するとともに、接着班形成を促進していることが示唆された。神経管を取り巻くHAリッチな組織へのNCCの遊走を再現するため、I型コラーゲン(Co11)と高分子量(HMW)HA種(平均分子量1200~1400kDa)からなる混合基質上で細胞遊走能を検証した。この*in vitro*モデルにより、HAを高濃度で含むECMへのNCCの細胞遊走を模倣することが可能である。コントロールと比較して、Tmem2を欠失させた09-1細胞では細胞遊走が著しく減少した(図4C, Tmem2 shRNA)。これらの結果より、HAが豊富な環境における09-1細胞の移動にTMEM2が機能的に重要であることがわかる。

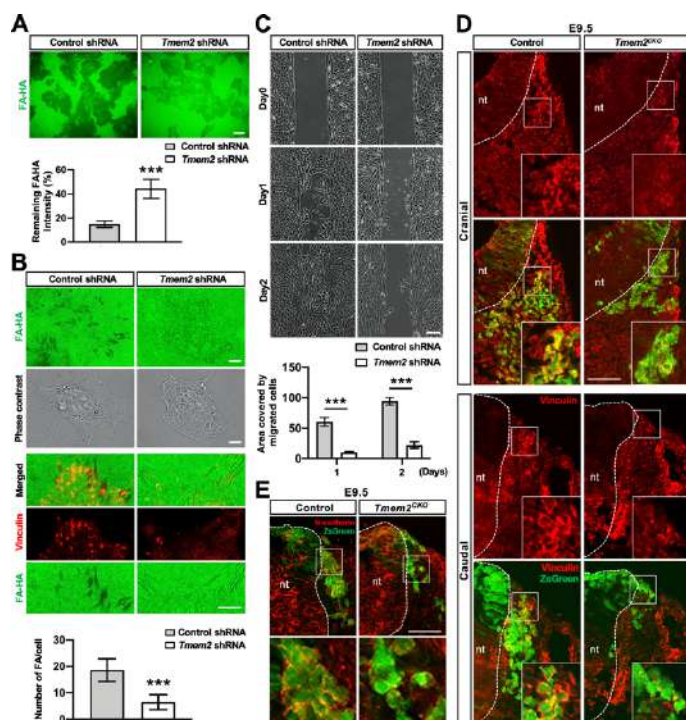


図 4. (A) Tmem2 欠失細胞とコントロールの 09-1 細胞を、蛍光標識 HA (FA-HA) でコートしたガラスカバースリップ上で 48 時間培養した。(B) 細胞ベースのヒアルロニダーゼアッセイを 16 時間行い、細胞は抗ビンキュリン抗体で染色した。(C) Col1/HA 混合基質上の無細胞間隙への Tmem2 欠失細胞およびコントロール 09-1 細胞の遊走の経時的観察。(D, E) 胎生 9.5 日における Tmem2CKO およびコントロールの尾側および頭側領域における神経管の横断切片を、抗ビンキュリン抗体 (D) または抗 N カドヘリン抗体 (E) で染色した。nt, 神経管。スケールバー: 25  $\mu\text{m}$  (A)、2.5  $\mu\text{m}$  (B)、200  $\mu\text{m}$  (C)、150  $\mu\text{m}$  (D および E)。

さらに、これらの知見の *in vivo* での関連性を調べるため、胎生 9.5 日における Tmem2CKO;ZsGreen とコントロール (すなわち Wnt1-Cre;Tmem2wt/wt;ZsGreen) の NCC における Vinculin の局在を分析した (図 4D)。コントロール (図 4D、コントロール) では、神経管から遊走する NCC において Vinculin の高い発現を示した。一方、Wnt1-Tmem2CKO;ZsGreen では、遊走する NCC における Vinculin の発現が大きく低下していた (図 4D、Tmem2CKO)。さらに、Wnt1-Tmem2CKO;ZsGreen の NCC では、N-カドヘリンの細胞間での発現が減少していた (図 4E)。

これらの結果より、TMEM2 は、神経管からの神経堤細胞の効率的な遊走に必要であることが明らかになった。我々の論文は、ヒアルロン酸の分解が胚の形態形成において重要な役割を果たすこと、そしてヒアルロン酸分解の制御異常が重度の発達障害につながることを初めて明らかにした。一方、ヒアルロン酸の合成・分解異常により口腔癌の浸潤能・転移能が上昇するメカニズムについては、本研究期間内では十分に明らかにできなかったが、現在、解析を進めており、Tmem2 を介した細胞接着機構、分解制御機構の詳細な解析やヒト顎顔面形成異常患者における Tmem2 の変異の有無とともに、今後の研究の中で明らかにしていきたい。

## 文献

1. Yamamoto H, Tobisawa Y, Inubushi T, Irie F, Ohya C, Yamaguchi Y. A mammalian homolog of the zebrafish transmembrane protein 2 (TMEM2) is the long-sought-after cell-surface hyaluronidase. *J Biol Chem.* 2017;292(18):7304–13. Epub 2017/03/02. PMID:28246172; PubMed Central PMCID: PMC5418033.
2. Irie F, Tobisawa Y, Murao A, Yamamoto H, Ohya C, Yamaguchi Y. The Cell Surface Hyaluronidase TMEM2 Regulates Cell Adhesion and Migration via Degradation of Hyaluronan at Focal Adhesion Sites. *J Biol Chem.* 2021;100481. Epub 2021/02/26. PMID:33647313; PubMed Central PMCID: PMC8042168.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Wu Y., Kurosaka H., Wang Q., Inubushi T., Nakatsugawa K., Kikuchi M., Ohara H., Tsujimoto T., Natsuyama S., Shida Y., Sandell L.L., Trainor P.A., Yamashiro T.	4. 巻 101
2. 論文標題 Retinoic Acid Deficiency Underlies the Etiology of Midfacial Defects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 686 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00220345211062049	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 Kurosaka Hiroshi, Itoh Shinsuke, Morita Chisato, Tsujimoto Takayuki, Murata Yuka, Inubushi Toshihiro, Yamashiro Takashi	4. 巻 64
2. 論文標題 Development of dentition: From initiation to occlusion and related diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 159 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.02.005	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 Inubushi Toshihiro, Nakanishi Yuichiro, Abe Makoto, Takahata Yoshifumi, Nishimura Riko, Kurosaka Hiroshi, Irie Fumitoshi, Yamashiro Takashi, Yamaguchi Yu	4. 巻 18
2. 論文標題 The cell surface hyaluronidase TMEM2 plays an essential role in mouse neural crest cell development and survival	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1009765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009765	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 該当する
1. 著者名 Inubushi Toshihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Investigation of the Effects of the Hyaluronan-Rich Extracellular Matrix on Neural Crest Cell Migration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	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) 10.3791/64749	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 Li A., Sasaki J.I., Inubushi T., Abe G.L., N?r J.E., Yamashiro T., Imazato S.	4. 巻 102
2. 論文標題 Role of Heparan Sulfate in Vasculogenesis of Dental Pulp Stem Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 207 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00220345221130682	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 Ayuningtyas Nurina Febriyanti, Chea Chanbora, Ando Toshinori, Sanninggar Karina Erda, Tanimoto Keiji, Inubushi Toshihiro, Maishi Nako, Hida Kyoko, Shindoh Masanobu, Miyauchi Mutsumi, Takata Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Bovine Lactoferrin Suppresses Tumor Angiogenesis through NF- B Pathway Inhibition by Binding to TRAF6	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 165 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics15010165	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 Chea Chanbora, Miyauchi Mutsumi, Inubushi Toshihiro, Okamoto Kana, Haing Sivmeng, Takata Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Molecular Mechanisms of Inhibitory Effects of Bovine Lactoferrin on Invasion of Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 562 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics15020562	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 Saeki Naoya, Inui-Yamamoto Chizuko, Kuraki Moe, Itoh Shousaku, Inubushi Toshihiro, Okamoto Motoki, Akiyama Shigehisa, Wakisaka Satoshi, Abe Makoto	4. 巻 128
2. 論文標題 Senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice exhibit reduced entoconid in the lower second molar	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105172 ~ 105172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2021.105172	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 Kurosaka Hiroshi, Mushiake Jin, Saha Mithun, Wu Yanran, Wang Qi, Kikuchi Masataka, Nakaya Akihiro, Yamamoto Sayuri, Inubushi Toshihiro, Koga Satoshi, Sandell Lisa L, Trainor Paul A, Yamashiro Takashi	4. 巻 30
2. 論文標題 Synergistic role of retinoic acid signaling and Gata3 during primitive choanae formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 2383 ~ 2392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab205	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 Kodama Shingo, Podyma inoue Katarzyna, Uchihashi Toshihiro, Kurioka Kyoko, Takahashi Hitomi, Sugauchi Akinari, Takahashi Kazuki, Inubushi Toshihiro, Kogo Mikihiro, Tanaka Susumu, Watabe Tetsuro	4. 巻 46
2. 論文標題 Progression of melanoma is suppressed by targeting all transforming growth factor isoforms with an Fc chimeric receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.8148	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 Nakamura Eriko, Hata Kenji, Takahata Yoshifumi, Kurosaka Hiroshi, Abe Makoto, Abe Takaya, Kihara Miho, Komori Toshihisa, Kobayashi Sachi, Murakami Tomohiko, Inubushi Toshihiro, Yamashiro Takashi, Yamamoto Shiori, Akiyama Haruhiko, Kawaguchi Makoto, Sakata Nobuo, Nishimura Riko	4. 巻 4
2. 論文標題 Zfhx4 regulates endochondral ossification as the transcriptional platform of Osterix in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02793-9	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 Inubushi Toshihiro, Fujiwara Ayaka, Hirose Takumi, Aoyama Gozo, Uchihashi Toshihiro, Yoshida Naoki, Shiraishi Yuki, Usami Yu, Kurosaka Hiroshi, Toyosawa Satoru, Tanaka Susumu, Watabe Tetsuro, Kogo Mikihiro, Yamashiro Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Ras signaling and RREB1 are required for the dissociation of medial edge epithelial cells in murine palatogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Disease Models and Mechanisms	6. 最初と最後の頁 49093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.049093	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 Sayuri Yamamoto, Hiroshi Kurosaka, Jiro Miura, Gozo Aoyama, Safiye Esra Sarper, Ayaka Oka, Toshihiro Inubushi, Kohei Nakatsugawa, Yu Usami, Satoru Toyosawa, Takashi Yamashiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Observation of the Epithelial Cell Behavior in the Nasal Septum During Primary Palate Closure in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Physiol	6. 最初と最後の頁 538835
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 -

[学会発表] 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Nag, P., Inubushi, T., Murotani, T., Nakanishi, Y., Sasaki, J., Kurosaka, H., Imazato, S. and Yamashiro, T.
2. 発表標題 Epithelial-specific Tmem2 plays an essential role in enamel formation.
3. 学会等名 IADR/APR General Session & Exhibition. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下岡 拓矢、犬伏 俊博、内橋 俊大、栗岡 恭子、児玉 晨吾、藤原 采香、田中 晋、渡部 徹郎、山城 隆、古郷 幹彦
2. 発表標題 マウス創傷モデルを用いた創傷治癒における上皮内ヒアルロン酸の役割の検討
3. 学会等名 第75回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原 采香、犬伏 俊博、田中 晋、内橋 俊大、青山 剛三、下岡 拓矢、渡部 徹郎、山城 隆、古郷 幹彦
2. 発表標題 マウス口蓋突起癒合におけるRasシグナル阻害剤の影響
3. 学会等名 第75回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ナグ ビリヤンカ、犬伏 俊博、中西 祐一郎、黒坂 寛、山口 祐、山城 隆
2. 発表標題 頭蓋顎顔面形成における新規ヒアルロン酸分解酵素Tmem2の役割
3. 学会等名 第45回日本口蓋裂学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原 采香、犬伏 俊博、内橋 俊大、青山 剛三、廣瀬 匠、吉田 尚紀、田中 晋、山城 隆、古郷 幹彦
2. 発表標題 マウス口蓋突起癒合におけるRasシグナルの影響
3. 学会等名 第45回日本口蓋裂学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山 美佳、犬伏 俊博、吉田 侑加、吉田 尚起、廣瀬 匠、山城 隆
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸転移酵素Chst11は頭蓋顎顔面形態や歯の形態形成に必要である
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 犬伏俊博、中西祐一郎、阿部真士、山口 祐、山城 隆
2. 発表標題 ヒアルロン酸は神経堤細胞の遊走を調整することで顎顔面形成を制御する
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019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	田中 晋  (Tanaka Susumu)  (00367541)	大阪大学・大学院歯学研究科・教授   (14401)	
研究分担者	古郷 幹彦  (Kogo Mikihiko)  (20205371)	大阪大学・大学院歯学研究科・名誉教授   (14401)	
研究分担者	森田 知里  (Morita Chisato)  (50754727)	大阪大学・歯学部附属病院・医員   (14401)	
研究分担者	内橋 俊大  (Uchihashi Toshihiro)  (60757839)	大阪大学・医学部附属病院・助教   (14401)	

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
---------	---------