

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03853

研究課題名(和文)新規歯髄幹細胞の同定と分化調節機構の全容解明

研究課題名(英文) Identification of novel dental pulp stem cells and analysis of their regulatory mechanisms of differentiation

研究代表者

溝口 利英 (Mizoguchi, Toshihide)

東京歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：90329475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、象牙芽細胞の枯渇に伴い修復象牙質の形成が誘導され、この過程で、歯髄組織における副甲状腺ホルモン受容体(PTHrP)の発現が上昇することを明らかにしている。本研究では、さらに以下のことを見出した。(1)象牙芽細胞の枯渇に伴い、細胞稠密層に局在するNestin(Nes)陽性および陰性の歯髄細胞の増殖活性が上昇し、象牙芽細胞様細胞に分化する。(2)PTH製剤(テリパラチド)の投与は、象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質の形成を上昇させた。(3)テリパラチドは、象牙質の物理的欠損に伴う修復象牙質の形成を上昇する傾向が認められた。(4)細胞稠密層のNes陽性細胞は、活動性が低く長寿命である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔は、咀嚼機能を介して生命維持の根幹を司る重要な器官であり、この咀嚼機能の発現には、正常な歯牙硬組織の維持が必須である。したがって、臨床の現場では、象牙質欠損をより速やかに補填する新規治療法の開発が求められているが、その硬組織修復メカニズムは未だ良くわかっていない。本研究結果により、象牙芽細胞の細胞死が細胞稠密層に局在する歯髄細胞を介して修復象牙質形成に寄与することが明らかになった。今後は、以上の研究成果をさらに発展させ、人為的な修復象牙質形成の誘導を可能とする新規硬組織再生治療法の開発を目指した基盤研究の創生に繋がることを期待される。

研究成果の概要(英文)：We have found that reparative dentin formation is induced by odontoblast death, and the expression of parathyroid hormone receptor (PTHrP) in pulp tissue is upregulated during this process. Based on the previous above findings, the following findings were revealed in our study. (1) In response to odontoblast death, proliferative activity of Nestin(Nes)-positive and -negative dental pulp cells localized in the cell-rich zone was increased and they differentiated into type I collagen(Col1)-positive odontoblast-like cells. (2) Administration of teriparatide, a biologically active N-terminal 1-34 peptide of the human PTH, increased the formation of reparative dentin following osteoblast depletion. (3) Administration of teriparatide tended to increase the formation of reparative dentin induced by physical defects in dentin. (4) Nes-positive cells in the cell-rich zone were found to be quiescent and long-lived.

研究分野：骨代謝

キーワード：象牙芽細胞 修復象牙質 歯髄幹細胞 細胞稠密層 細胞系譜解析 細胞の枯渇実験 PTH

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外傷、う蝕などの重度の象牙質損傷は、象牙芽細胞死を引き起こす。それに応じ、歯髄幹細胞が新たな象牙芽細胞(象牙芽細胞様細胞)に分化し、硬組織を修復すると考えられている。しかし、歯髄幹細胞の実体についての見解は未だ統一しておらず、分化調節機構は未解明のままである。本研究では、遺伝子情報改変マウスを活用した *in vivo* 解析により、修復象牙質形成に寄与する歯髄細胞の動態を調べ、歯髄幹細胞の性状を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

これまで我々は、象牙芽細胞の枯渇実験系を構築し、象牙芽細胞の枯渇に伴い、象牙芽細胞様細胞が出現し、修復象牙質形成が亢進することを見出だしている。しかしながら、この過程における象牙芽細胞様細胞の起源と考えられる歯髄幹細胞およびその分化動態については良くわかっていない。また、象牙芽細胞の枯渇後の歯髄組織では、副甲状腺ホルモン受容体(PTHrP: parathyroid hormone receptor) および、その下流のリン酸化 CREB (cAMP response element binding protein) (pCREB) の発現が上昇することを明らかにしているが、この過程における PTHrP の作用メカニズムについては不明である。加えて、これまで、物理的な象牙質欠損後の歯髄組織においても PTHrP と pCREB の発現が上昇することを見出だしているが、この過程における、PTHrP の役割についても未解明である。以上の背景を踏まえ、本研究は、遺伝子情報改変マウスを用いた細胞系譜解析および細胞枯渇実験系を用いる事により、修復象牙質形成に寄与する歯髄幹細胞の動態および性状を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質形成過程における歯髄細胞の細胞増殖解析

生体内で象牙芽細胞を得意的に除去するために、I 型コラーゲンのプロモーター [*Col1(2.3 kb)*] の制御下で、ヒト由来ジフテリア毒素受容体(hDTR)および GFP を発現するマウス (*Col1(2.3 kb)-Cre; flox-stop-flox-hDTR(iDTR); Col1(2.3 kb)-GFP*) を作製した。なお、本研究において、象牙芽細胞の枯渇実験には、成長に伴う象牙質形成活性が低下する 12 週齢以降のマウスを用いた。マウスにジフテリア毒素(DT) (250 ng/day) を 1 週間投与し、最終投与の 24 時間後の上顎第一臼歯を回収し、凍結切片を作製した。歯髄組織における細胞増殖マーカー-Ki64 に対する免疫染色を施し、共焦点顕微鏡を用いて陽性細胞を解析した。また、DT 投与後 1、7、21 日後の歯髄組織から total mRNA を回収し、Ki67 の発現をリアルタイム PCR により解析した。

(2)象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質形成過程における象牙芽細胞様細胞前駆細胞の細胞増殖解析

Col1(2.3 kb)-Cre; iDTR; Col1(2.3 kb)-GFP マウスに DT (250 ng/day) を 1 週間投与し、象牙芽細胞を枯渇した。DT の投与終了の 24 時間後から、Edu (5-ethynyl-2'-deoxyuridine) (0.4 mg/day) を 13 日間連日投与した。Edu の最終投与 24 時間後に回収した上顎第一臼歯の凍結切片を作製し、共焦点顕微鏡によるイメージング解析を行った。

(3)象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質形成過程における Nestin-GFP 陽性細胞の解析

中間系フィラメントの一種である Nestin (Nes) のエンハンサーの下流で GFP を発現するマウス (*Nes-GFP*) では、細胞稠密層が GFP 陽性細胞として検出できることが報告されている (*Histochem. Cell Biol.* 149:383-391, 2018)。Nes-GFP マウスを用いて、象牙芽細胞の枯渇に伴う上顎第一臼歯における細胞稠密層の動態を調べた。*Col1(2.3 kb)-Cre; iDTR; Nes-GFP* マウスに DT (250 ng/day) を 1 週間投与し、象牙芽細胞を枯渇した。DT の最終投与の 24 時間後から、Edu (0.4 mg/day) を 13 日間連日投与した。Edu の最終投与 1 日後に、上顎第一臼歯の凍結切片を作製し、共焦点顕微鏡によるイメージング解析を行った。一方、alpha-smooth muscle actin (α -SMA) 陽性の歯髄細胞は、硬組織形成細胞の前駆細胞として機能することが報告されている (*J. Dent. Res.* 96:323-330, 2017)。そこで、Nes-GFP 陽性細胞と同様に、象牙芽細胞の枯渇に伴う α -SMA 陽性の歯髄細胞の挙動についても凍結切片によるイメージングを用いて解析した。さらに、象牙芽細胞を枯渇後 1、7、21 日後の歯髄組織から mRNA を回収し、Nes および α -SMA 遺伝子の発現変動をリアルタイム PCR により解析した。

(4)象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質形成に対するテリパラチド投与の作用

PTHrP のリガンドである、PTH 関連タンパク質(PTHrP: PTH related peptide)の象牙芽細胞の枯渇後における発現変動を解析した。*Col1(2.3 kb)-Cre; iDTR* マウスに DT (250 ng/day) を 1 週間投与し、象牙芽細胞を枯渇した。枯渇後 1、7、21 日後の歯髄組織から mRNA を回収し、PTHrP 遺伝子の発現変動をリアルタイム PCR により解析した。また、*Col1(2.3 kb)-Cre; iDTR* マウスに DT (250 ng/day) を 1 週間投与し、最終投与の 1 日後から、PTH 製剤であるテリパラチド(PTH(1-34)) (80 ug/kg/12 h) を 16 日間連日投与した。さらに、テリパラチド投与の 11 日および 16 日目にカルセイン (160 ul (3 mg/ml)/マウス) を投与し、修復象牙質を標識した。カルセインの 2

回目投与の1日後に回収した第一臼歯の凍結切片を作製し、共焦点顕微鏡を用いてテリパラチド投与の修復象牙質形成に対する作用を調べた。

(5) 象牙芽細胞の枯渇に伴う象牙芽細胞様細胞の形成に対するテリパラチド投与の作用

Col1(2.3 kb)-Cre; iDTR; Col1(2.3 kb)-GFP マウスに DT (250 ng/day) を1週間投与し、象牙芽細胞を枯渇した。DT 最終投与の1日後から、テリパラチド (80 ug/kg/12 h) を16日間連日投与した。テリパラチドの最終投与の24時間後に回収した第一臼歯の凍結切片を作製し、テリパラチド投与による、*Col1(2.3 kb)-GFP* 陽性の象牙芽細胞様細胞形成への作用を共焦点顕微鏡を用いたイメージングにより調べた。

(6) 象牙質欠損に伴う修復象牙質形成に対するテリパラチド投与の作用

象牙質欠損に伴う修復象牙質形成におけるテリパラチドの作用を調べた。12~15週齢の野生型マウスの臼歯象牙質に、スチールバー (round, HP1/4, 005; Dentsply Sirona) を用いて直径0.5 mmの欠損を施した。欠損部は、MTA (mineral trioxide aggregate) セメント及びガラスアイオノマーセメントにより修復処置を行った。また、セメントの脱離を防ぐために、対合歯を除去した。象牙質欠損処置の1日後から、テリパラチド (80 ug/kg/12 h) を12日間連日投与した。テリパラチド投与2日および12日目にカルセイン (160 ul (3 mg/ml)/マウス) を投与し、修復象牙質を標識した。カルセインの2回目投与の1日後に回収した第一臼歯の凍結切片を作製し、共焦点顕微鏡を用いてテリパラチド投与の修復象牙質形成に対する作用を調べた。

(7) Nes 陽性細胞稠密層の細胞系譜解析

Nes 陽性の細胞稠密層を標識し、その動態を細胞系譜解析により解析した。*Nes-creER; flox-stop-flox-tdTomato(iTom); Nes-GFP* マウスを作製した。3週齢でタモキシフェン (Tam: 4 mg/30g) を投与し、48時間、6カ月後に上顎第一臼歯の凍結切片を作製し、共焦点顕微鏡を用いてイメージング解析を行った。

(8) 象牙質欠損に伴う Nes 陽性細胞稠密層の動態解析

Nes-creER; iTom; Nes-creER; iTom; Nes-GFP および *Nes-creER; iTom; Nes-GFP; Col1(2.3 kb)-GFP* に Tam を含んだ餌 (400 mg/kg/food) を5日間与え、その後、普通食で1週間飼育した。スチールバーを用いて上顎第一臼歯に欠損を与え、ガラスアイオノマーセメントを用いて修復処置を施した。その後、普通食にて2週間飼育した。その間、*Nes-creER; iTom* マウスにはカルセイン (0.01 mg/g) を2日おきに投与し、修復象牙質を標識した。上顎第一臼歯の凍結切片を作製し、共焦点顕微鏡による解析を行った。

4. 研究成果

(1) 象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質形成過程における歯髄細胞の細胞増殖解析

DTの投与により、*Col1(2.3 kb)-GFP* で検出される象牙芽細胞の枯渇が観察された。また、コントロールマウス (*iDTR; Col1(2.3kb)-GFP*) と比較して、髄角の細胞稠密層における Ki67 陽性細胞が、象牙芽細胞の枯渇により有意に増えることが明らかになった。一方、コントロールおよび象牙芽細胞枯渇の24時間後に残存している *Col1(2.3 kb)-GFP* 陽性象牙芽細胞は、Ki67 陰性であった。また、リアルタイム PCR の結果、象牙芽細胞枯渇の1日後に歯髄組織における Ki67 の発現が有意に上昇し、7日後に低下した。また、象牙芽細胞枯渇の21日後の Ki67 のレベルはコントロールと比較して有意差は認められなかった。以上より、象牙芽細胞の枯渇に伴い、細胞稠密層の増殖活性が亢進することが明らかになった。

(2) 象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質形成過程における象牙芽細胞様細胞前駆細胞の細胞増殖解析

Edu 投与により、象牙芽細胞の枯渇後に増殖活性を示す細胞を検出した。その結果、コントロールマウス (*iDTR; Col1(2.3kb)-GFP*) では、*Col1(2.3 kb)-GFP* 陽性象牙芽細胞および歯髄細胞に Edu 陽性細胞は認められなかった。一方、象牙芽細胞枯渇群では、Edu 陽性細胞が髄角の細胞稠密層および歯髄の中央部に認められた。中央部に認められた Edu 陽性細胞は、CD45 および Ter119 陽性の血球系細胞であった。一方で、細胞稠密層の Edu 陽性細胞は、CD45 および Ter119 陰性の間葉系細胞であった。また、これら Edu 陽性間葉系細胞の一部では、*Col1(2.3 kb)-GFP* の発現が認められた。したがって、象牙芽細胞の枯渇に伴い、細胞稠密層の間葉系細胞が増殖を介して象牙芽細胞様細胞に分化することが示唆された。

(3) 象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質形成過程における Nestin-GFP 陽性細胞の解析

歯髄組織における Nes-GFP 陽性細胞の局在を調べた。その結果、Nes-GFP 陽性細胞は、細胞稠密層に限局して認められた。また、象牙芽細胞は、Nes-GFP の低い発現が認められた。一方、Nes-GFP の発現は、-SMA 陽性の歯髄前駆細胞、CD31 陽性血管内皮細胞および CD45、Ter119 陽性の血球系細胞には認められなかった。また、Edu 投与により、象牙芽細胞の枯渇後における Nes-GFP 陽性細胞の増殖活性変化を調べた。その結果、コントロールマウス (*iDTR; Nes-GFP*) では、細胞稠密層に Edu 陽性細胞は認められなかった。一方、象牙芽細胞枯渇群では、髄角の細胞稠密層に、Edu を取り込んだ Nes-GFP 陽性細胞が認められた。さらに、象牙芽細胞の枯渇後の歯髄組織における Nes 遺伝子の発現をリアルタイム PCR で調べた。その結果、コントロール (*iDTR*) と比較して、Nes 遺伝子の発現は、象牙芽細胞の枯渇1日後に減少傾向を示し、枯渇21日後には、有意に上昇することが明らかになった。一方で、-SMA 遺伝子の発現は、象牙芽細胞の枯渇後に顕著な増減は認められなかった。以上のリアルタイム PCR の結果と類似して、象牙芽細胞の枯

渴後に、 α -SMA 陽性細胞の EdU の取り込みは確認されなかったことから、 α -SMA 陽性細胞は象牙芽細胞の枯渇後に増殖活性が亢進しないことが示された。一方、象牙芽細胞の枯渇に伴い、細胞稠密層の Nes-GFP 陰性画分においても、EdU の取り込みが確認された。したがって、象牙芽細胞の枯渇に伴い、細胞稠密層における Nes-GFP 陽性および陰性の間葉系細胞の増殖活性が亢進することが明らかになった。

(4)象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質形成に対するテリパラチド投与の作用

象牙芽細胞の枯渇後の 1、7、21 日後の歯髄組織における *PTHrP* の遺伝子発現をリアルタイム PCR で解析した結果、*PTHrP* 遺伝子の発現変動は認められなかった。一方、象牙芽細胞の枯渇に伴う修復象牙質の形成は、テリパラチドの投与により有意に上昇した。以上より、象牙芽細胞の枯渇に伴い歯髄組織で発現上昇する PTHR は、テリパラチドの投与依存的に修復象牙質形成を亢進することが示された。

(5)象牙芽細胞の枯渇に伴う象牙芽細胞様細胞の形成に対するテリパラチド投与の作用

象牙芽細胞の枯渇に伴う Col1(2.3 kb)-GFP 陽性の象牙芽細胞様細胞の分化は、テリパラチドの投与による影響は受けなかった。以上より、象牙芽細胞の枯渇に伴い歯髄組織で上昇する PTHR は、象牙芽細胞様細胞の分化に対しては作用しないことが示唆された。

(6)象牙質欠損に伴う修復象牙質形成に対するテリパラチド投与の作用

象牙質欠損に伴う修復象牙質形成におけるテリパラチドの作用を調べた。その結果、有意差は認められなかったものの、テリパラチド投与による修復象牙質形成の上昇効果が示唆された。以上より、象牙質の物理的欠損後に上昇する PTHR は、テリパラチド投与により活性化され、修復象牙質形成の亢進に寄与することが示唆された。

(7)歯髄 Nes 陽性細胞の細胞系譜解析

Tam 投与 48 時間後の *Nes-creER*; *iTom*; *Nes-GFP* マウスにおける第一臼歯のイメージング解析を行った。その結果、*Nes-creER* で標識される Tom 陽性細胞は、主に髄角に認められ、*Nes-GFP* 陽性の細胞稠密層とオーバーラップしていた。以上より、*Nes-creER* により、細胞稠密層の *Nes-GFP* 陽性細胞が標識できることが明らかになった。また、6 カ月においても、Tom 陽性細胞は同様の局在を示し、細胞数の顕著な変化は認められなかったことから、この細胞画分の活動性は低く長寿命であることが分かった。

(8)象牙質欠損に伴う Nes 陽性細胞稠密層の動態解析

Nes-creER; *iTom* マウスの象牙質欠損部には、カルセインの取り込みが認められ、修復象牙質形成が確認できた。また、*Nes-creER*; *iTom*; *Nes-GFP*; *Col1(2.3 kb)-GFP* マウスの象牙質欠損部では、象牙質損傷に伴う Col1(2.3 kb)-GFP 陽性象牙芽細胞の減少が認められた。また、*Nes-creER*; *iTom*; *Nes-GFP* マウスの象牙質損傷部では、細胞稠密層に局在する *Nes-GFP* 陽性細胞が減少していた。一方、今回実験に用いた 3 種類の遺伝子情報改変マウスにおける象牙質欠損部に近接する Tom 陽性細胞の数は、非損傷のコントロール群と比較して減少していた。以上より、象牙質損傷の処置により、細胞稠密層も障害を受けていることが示唆された。今後、象牙質の損傷方法を検討し、細胞稠密層の修復象牙質形成における役割を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ohyama Sadao, Ouchi Takehito, Kimura Maki, Kurashima Ryuya, Yasumatsu Keiko, Nishida Daisuke, Hitomi Suzuro, Ubaidus Sobhan, Kuroda Hidetaka, Ito Shinichirou, Takano Masayuki, Ono Kentaro, Mizoguchi Toshihide, Katakura Akira, Shibukawa Yoshiyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Piezo1-pannexin-1-P2X3 axis in odontoblasts and neurons mediates sensory transduction in dentinal sensitivity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 891759
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.891759	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 -
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 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 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 e0255204
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 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 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 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 Nagashima Toshimichi, Ninomiya Tadashi, Nakamura Yoshiki, Nishimura Shirabe, Ohashi Akiko, Aoki Junya, Mizoguchi Toshihide, Tonogi Morio, Takahashi Tomihisa	4. 巻 40(3)
2. 論文標題 p53 deficiency promotes bone regeneration by functional regulation of mesenchymal stromal cells and osteoblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 434-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-022-01314-w	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 Shinichirou, Kasahara Norio, Kitamura Kei, Matsunaga Satoru, Mizoguchi Toshihide, Htun Myo Win, Shibata Yasuaki, Abe Shinichi, Takano Masayuki, Yamaguchi Akira	4. 巻 16
2. 論文標題 Pathological differences in the bone healing processes between tooth extraction socket and femoral fracture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 101522 ~ 101522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2022.101522	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, 西田大輔	4. 巻 120(04)
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 溝口利英	4. 巻 138(6)
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 -

1. 著者名 Shin Masashi, Mori Shihomi, Mizoguchi Toshihide, Arai Atsushi, Kajiya Hiroshi, Okamoto Fujio, Bartlett John D., Matsushita Masayuki, Udagawa Nobuyuki, Okabe Koji	4. 巻 166
2. 論文標題 Mesenchymal cell TRPM7 expression is required for bone formation via the regulation of chondrogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116579 ~ 116579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2022.116579	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 Oka Hirotsugu, Ito Shinichirou, Kawakami Mana, Sasaki Hodaka, Abe Shinichi, Matsunaga Satoru, Morita Sumiharu, Noguchi Taku, Kasahara Norio, Tokuyama Akihide, Kasahara Masataka, Katakura Akira, Yajima Yasutomo, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 13
2. 論文標題 Subset of the periodontal ligament expressed leptin receptor contributes to part of hard tissue-forming cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-30446-w	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37件(うち招待講演 14件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 黄地健仁, 倉島竜哉, 木村麻記, 溝口利英, 澁川義幸
2. 発表標題 歯髄におけるNG2陽性細胞の同定と象牙芽細胞への運命移行
3. 学会等名 第313回東京歯科大学学会(例会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡弘貢, 伊藤慎一郎, 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313回東京歯科大学学会(例会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 象牙芽細胞の細胞死は未分化前駆細胞の象牙芽細胞分化と石灰化を誘導する
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平賀 徹, 溝口利英
2. 発表標題 顆粒球コロナー刺激因子は乳がん骨転移の開始と進展に対し相反する作用を示す
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥山喬介, 塩飽由香利, 濱井瞭, 溝口利英, 土屋香織, 鈴木治
2. 発表標題 骨髄由来間葉系幹細胞の分化と骨再生に及ぼすリン酸八カルシウムの効果
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhifeng H., Mizoguchi T., Hiraga T., Nakamichi Y., Yamashita T., Koide M., Udagawa N., Kobayashi Y.
2. 発表標題 Macrophages promote bone regeneration through the activation of LepR (+) cells
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤慎一郎, 笠原典夫, 北村啓, 松永智, 溝口利英, 笠原正貴, 山口朗
2. 発表標題 抜歯窩と大腿骨骨欠損の骨治癒過程における病理学的差異
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黄地健仁, 倉島竜哉, 木村麻記, 黒田英孝, 溝口利英, 澁川義幸
2. 発表標題 歯の発生期と象牙芽細胞再生時におけるNG2陽性細胞の挙動
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高濱暁, 関有里, 佐藤幸平, 建部廣明, 溝口利英, 八若保孝, 細矢明宏
2. 発表標題 Gli1陽性歯髓細胞の象牙質再生過程における機能解析
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

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 生体内における骨芽細胞供給システムの多様性
3. 学会等名 広島大学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 The origin of hard tissue-forming cells : history of research and recent findings
3. 学会等名 公益法人ときわ会 先端医学研究センター (RIIM) 5周年シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口利英
2. 発表標題 硬組織形成を司る幹細胞のin vivo解析
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会 メインシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022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、Back To The Basics (招待講演)
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、アップデートシンポジウム6, 骨芽細胞・象牙芽細胞分化研究のNew Horizon (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, Symposium III: Pathophysiological approach from oral function to systemic diseases (招待講演)
4. 発表年 2020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, 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 歯髓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 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 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 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 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 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 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八カルシウムの影響
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 「リン酸ハ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
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)	
研究分担者	小林 泰浩 (Kobayashi Yasuhiro) (20264252)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・教授 (33602)	
研究分担者	細矢 明宏 (Hosoya Akihiro) (70350824)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	
研究分担者	西田 大輔 (Nishida Daisuke) (00843608)	東京歯科大学・歯学部・P F (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
---------	---------