

令和 6 年 5 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03865

研究課題名(和文) 歯肉幹細胞由来エクソソームmiRNAを標的とした次世代歯周病治療の基盤構築

研究課題名(英文) New therapeutic strategy for periodontal disease targeting exosomal miRNA derived from GMSCs.

研究代表者

福田 隆男 (Fukuda, Takao)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：80507781

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,690,000円

研究成果の概要(和文)：歯肉幹細胞は採取が容易で免疫制御能に優れ、エクソソーム分泌量が多いという特性を有する。本研究では、歯肉幹細胞由来エクソソームがCD73を介してM2マクロファージを誘導することで抗炎症作用および組織修復に貢献する一方、エクソソーム内包miR-1260bは、小胞体ストレス応答の制御を介して歯槽骨吸収抑制効果を有することを確認した。これらの知見は歯肉幹細胞由来エクソソームを応用した新規歯周炎治療の分子基盤となることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間葉系幹細胞による治療効果には、分泌されるエクソソームと呼ばれる細胞外小胞が重要であることが明らかとなりつつある。本研究では、歯科治療で生じた廃棄歯肉からヒト歯肉幹細胞を単離し、そのエクソソームを用いた歯周炎治療のための基盤研究を行った。本研究により、歯肉幹細胞由来エクソソームに含有される分子が、いかなる機序で歯周炎で損傷を受けた組織で抗炎症作用および歯槽骨吸収抑制効果を生じるかを解明した。これらの知見は歯科にとどまらない、幹細胞医療発展への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Among the somatic mesenchymal stem cells (MSCs), gingival tissue-derived MSCs (GMSCs) are easily accessible and characterized by their prominent immunomodulatory and exosome productive capacities. In this project, we revealed that GMSCs-derived exosomal CD73 is critical for M2 macrophage polarization which contribute to anti-inflammation and tissue repair. We further identified that exosomal miR-1260b inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6 mediated regulation of ER stress. These findings are of considerable therapeutic significance to understand the cellular and molecular mechanisms of GMSC-derived exosomes in periodontitis.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯肉幹細胞 エクソソーム M2マクロファージ CD73 miR-1260b ERストレス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞治療の代表的ソースである間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cells: MSCs) について、MSCs から分泌されるエクソソームが中心的役割を果たし、内包される miRNA (microRNA) を介した遺伝子発現制御が治療効果に重要であることが明らかとなりつつある。

近年、歯科治療で生じる廃棄組織から採取した MSCs が再生医療の重要な細胞源と成り得るものとして脚光を浴びている。MSCs は骨髄や脂肪のみならず、口腔内でも歯髄、歯肉、歯根膜など多数の部位で確認されており、これらの口腔内から採取された MSC は高い増殖能と分化能を有することが報告されている。歯肉幹細胞 (gingival tissue-derived MSCs: GMSCs) は申請者の共同研究グループが 2009 年に歯肉組織から単離した。

歯周炎の発症・進行には、歯周組織に浸潤したマクロファージの機能が深く関わっており、歯周炎の各ステージにおいて異なる表現型で存在する。マクロファージは、炎症誘導型の M1 マクロファージと創傷治癒型の M2 マクロファージの 2 つの表現系に大別される。歯周組織破壊には M1 マクロファージが関与し、M2 マクロファージは、IL-10 や TGF- β などの抗炎症性サイトカイン産生および病原体のクリアランス (スカベンジング) を促進することで、炎症応答を収束させ組織修復へと転換していくフェーズにおいて中心的役割を担っている。そのため、歯周組織再生の成功には M2 マクロファージ誘導が不可欠であると考えられる。

申請者は GMSCs が分泌するエクソソームによる M2 マクロファージ誘導を介した著明な抗炎症・創傷治癒促進効果を確認していたが、その詳細な分子基盤は未だ不明であった。

2. 研究の目的

本研究は、GMSCs 由来エクソソーム miRNA を新たな核酸創薬ターゲットとした新規歯周治療の分子基盤を確立することを目的とした。申請者は予備実験で、GMSCs への TNF- α 刺激によるネガティブフィードバック機構により、GMSCs 由来エクソソームによる抗炎症性 (M2) マクロファージの誘導を促進することを確認した。すなわち、GMSC 由来エクソソームに自然免疫を担う細胞に対して抗炎症効果を発揮すると考えられたが、歯周炎における歯槽骨吸収に対する影響は不明である。そこで本研究では、GMSC 由来エクソソームの抗炎症効果と歯槽骨吸収の確認とその分子機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では GMSCs 由来エクソソームによる歯周炎モデル治癒機構について、M2 マクロファージ誘導および歯周炎モデルでの骨吸収抑制効果に重要な分子の同定のため、以下の検証を行った。

(1) 歯周炎における GMSCs 由来エクソソームによる抗炎症機構

GMSCs 由来エクソソームによる歯槽骨吸収抑制効果

マウス絹糸結紮誘導性歯周炎モデルを用いて、GMSCs エクソソームの歯肉への局所投与による歯槽骨吸収抑制効果について検証した。

歯根膜細胞を介した破骨細胞分化制御に及ぼす影響

歯周組織における破骨細胞分化因子 (RANKL) および破骨細胞形成抑制因子 (OPG) による RANKL/OPG 比は歯槽骨吸収の指標として広く認知されており、歯根膜細胞 (periodontal ligament cells: PDLs) が密接に関与している。そこで GMSCs 由来エクソソームが、PDLs における RANKL/OPG 比に及ぼす影響について検証した。

TNF- α 刺激誘導性のエクソソーム由来 miRNA による骨吸収抑制機構の解明

九州大学病院歯周病科における患者 3 名から単離した GMSCs について、それぞれ TNF- α 刺激有無に分けての培養上清からエクソソームを精製し、エクソソーム内包 miRNA についてマイクロアレイ解析を行った。候補 miRNA を PDLs に遺伝子導入し、RANKL 発現抑制効果について検証した。

(2) GMSCs 由来エクソソームによる M2 マクロファージ誘導機構の解明

近年、M2 マクロファージの IL-4/13 刺激以外の誘導経路について、アデノシン (ADO) およびその受容体を介した分化経路が報告されている。ADO は抗炎症分子であり、炎症反応を誘導するアデノシン三リン酸 (ATP) から細胞膜酵素 CD39/CD73 による脱リン酸化カスケードを経て産生されるが、CD73 は代表的な MSC 陽性マーカーとして GMSCs にも恒常的に発現している。申請者は GMSCs への TNF- α 刺激により CD73 mRNA の発現が亢進することに着目し、エクソソームにおける CD73 発現が M2 マクロファージに関与しているかについて検証を行った。

GMSCs 由来エクソソームによる CD73 を介した M2 マクロファージ誘導経路の検証

GMSCs 由来エクソソームにおける CD73 の発現について、TNF- α 刺激の有無で比較した。

GMSCs における CD73 発現増強刺激および誘導シグナルの検証

(2)- のような炎症刺激によるネガティブフィードバック機構は、MSC の治療効果を改善するための効果的な戦略として報告されつつあるが、詳細な分子基盤は不明点が多い。さらに複数のサイトカイン刺激による併用効果の報告は少ないうえ、IFN- γ より強力な 1 型インターフェロ

ンである IFN- 刺激の報告はなかった。そこで TNF- と IFN- による共刺激で前処理した GMSCs 由来エクソソーム (Exo-TNF/IFN) の M2 マクロファージに対する誘導に対する相乗効果と、その分子機構解明のための検証を行った。

CD73 発現亢進 GMSCs 由来エクソソームによる M2 マクロファージ誘導増強効果の検証

ヒト単球由来マクロファージへ無刺激、TNF- /IFN- (単独および共刺激) GMSCs 由来エクソソームを添加し、M2 マクロファージマーカーの発現状況をフローサイトメトリーで検証した。

(3) GMSCs 由来エクソソーム (Exo-TNF) 内包 miRNA による骨吸収抑制機構の解明

(1)- で同定した miRNA の標的遺伝子の検証

miR-1260b の標的遺伝子を Database で再検証し、小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) ストレス関連遺伝子である ATF6 が、Wnt5a よりも上位の miR-1260b 標的遺伝子であったことに着目し、歯周組織破壊における ER ストレスの影響についても検討した。

マウス歯周炎モデルにおける候補 miRNA 単独での歯槽骨吸収抑制効果

マウス歯周炎モデルへ miR-1260b mimic および ATF6 -siRNA (siATF6) の局所注入による歯槽骨吸収抑制効果を μ CT 撮影で検証した。

候補 miRNA が破骨細胞分化に及ぼす影響の検証

PDLcs へ ER ストレス誘導剤であるツニカマイシン (tunicamycin; TNM) 刺激による RANKL 誘導について確認後、miR-1260b mimic 導入による ATF6 発現制御の影響について検証した。また、ヒト CD14 陽性単球を用いた破骨細胞誘導系で、TNM 刺激下の PDLc 培養上清を添加することで破骨細胞分化能について検証した (TRAP 染色、Pit formation assay)。

4. 研究成果

(1) 歯周炎における GMSCs 由来エクソソームによる抗炎症機構

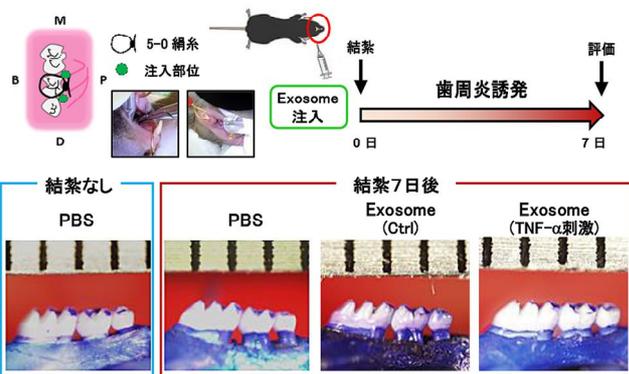
GMSCs 由来エクソソームによる歯槽骨吸収抑制効果

マウス歯周炎モデルへのエクソソーム注入 (Exo-Ctrl) により、歯槽骨吸収の抑制が認められたが、TNF- 刺激後エクソソーム群 (Exo-TNF) ではさらに骨吸収抑制効果の改善が確認された (右図)。

また結紮周囲組織像においても、TRAP 陽性破骨細胞数の減少が認められた。

歯根膜細胞を介した破骨細胞分化制御に及ぼす影響

PDLcs への LPS 刺激により RANKL/OPG 比は上昇したが、Exo-Ctrl 刺激で抑制され、Exo-TNF ではさらに減少した。

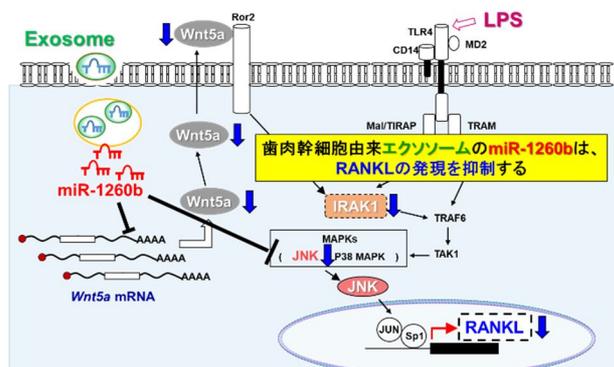


(Nakao et al., Acta Biomater, 2021 より改変)

TNF- 刺激誘導性のエクソソーム由来 miRNA による骨吸収抑制機構の解明

マイクロアレイ解析から、TNF- 刺激誘導性エクソソーム (Exo-TNF) 内包 miRNA として、miR-1260b を同定した。miRNA 標的遺伝子の Database 解析から、miR-1260b の上位標的遺伝子である Wnt5a に注目した。Wnt5a は RANKL 発現を誘導することが報告されているが、PDLcs においても RANKL 発現がリコンビナント Wnt5a 刺激で亢進し、Wnt5a ノックダウンにより阻害されることを確認した。PDLcs への miR-1260b 導入により Wnt5a 発現が抑制されたことから、miR-1260b は Wnt5a の抑制を介して RANKL 発現阻害に参与してことが示唆された。さらに RANKL 発現シグナルについて検証した結果、Exo-TNF および miR-1260b により JNK シグナルの特異的阻害が確認された。

以上より、TNF- 誘導性 miR-1260b は Wnt5a および JNK シグナルの阻害を介して、PDLcs における RANKL 発現を抑制することが明らかとなった (右図)。



(2) GMSCs 由来エクソソームによる M2 マクロファージ誘導機構の解明

GMSCs 由来エクソソームによる CD73 を介した M2 マクロファージ誘導経路の検証

GMSCs 由来エクソソームには無刺激でも CD73 が恒常的に発現しており、TNF- 刺激によりその発現が増強することを発見した。一方、エクソソームを CD73 中和抗体で処理すると M2 マクロファージ誘導が有意に阻害された。すなわち、GMSCs への TNF- 刺激により誘導されるエクソソーム CD73 が M2 マクロファージ誘導に重要であることが明らかとなった。

GMSCs における CD73 発現増強刺激および誘導シグナルの検証

GMSCs への TNF- /IFN- 共刺激により、Exo-TNF/IFN における CD73 発現が有意に亢進した。GMSCs への TNF- /IFN- 共刺激による CD73 発現誘導は、mTOR の活性化による HIF-1 の発現

誘導を伴う核移行を介して制御されることを確認した。さらに、GMSCs への TNF- α / IFN- α 共刺激により、転写因子 ID3、LXR を介した CD5L mRNA の発現亢進が確認されたが、そのほとんどが直接分泌されることなくエクソソーム含有蛋白として GMSCs より放出されることが示唆された。

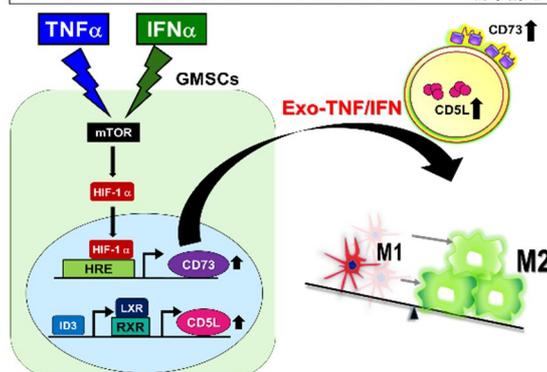
CD73 発現亢進 GMSCs 由来エクソソームによる M2 マクロファージ誘導増強効果の検証

TNF- α / IFN- α 共刺激 GMSCs 由来 (Exo-TNF/IFN) は、無刺激 (Exo-Ctrl) および TNF- α 、IFN- α

での単独刺激 GMSCs 由来エクソソーム (Exo-TNF, Eso-IFN) と比較し、炎症性 M1 マクロファージを抗炎症 M2 マクロファージへの分化転換能が促進されることが確認された。さらに TNF- α / IFN- α 共刺激で誘導される CD5L について、リコンビナント CD5L 刺激による M2 マクロファージ誘導が確認された一方、CD5L をノックダウンした Exo-TNF/IFN では、M2 マクロファージの誘導能が阻害された。

以上より、Exo-TNF/IFN は、内包される CD73/CD5L の発現促進を介して相乗的に M2 マクロファージ誘導能が増強されることが明らかとなった (右図)。

GMSCsへのTNF- α /IFN- α 共刺激エクソソームによるM2マクロファージ誘導増強機構



(Watanabe et al., Sci Rep, 2022 より改変)

(3) GMSCs 由来エクソソーム (Exo-TNF) 内包 miRNA による骨吸収抑制機構の解明

(1) で同定した miRNA の標的遺伝子の検証

マウス歯周炎モデルにおいて、歯周組織における ATF6 の発現亢進を免疫組織化学染色で確認した。

マウス歯周炎モデルにおける候補 miRNA 単独での歯槽骨吸収抑制効果

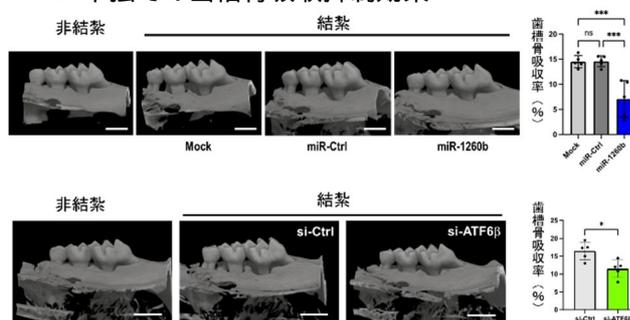
マウス歯周炎モデルの歯肉へ miR-1260b を局所投与した結果、歯周組織における ATF6 発現低下および歯槽骨吸収抑制効果を確認した。さらに ATF6 -siRNA (siATF6) の局所注入によっても、歯槽骨吸収が抑制された (右図: Hayashi et al., Front Cell Dev Biol, 2022 より改変)。

候補 miRNA が破骨細胞分化に及ぼす影響の検証

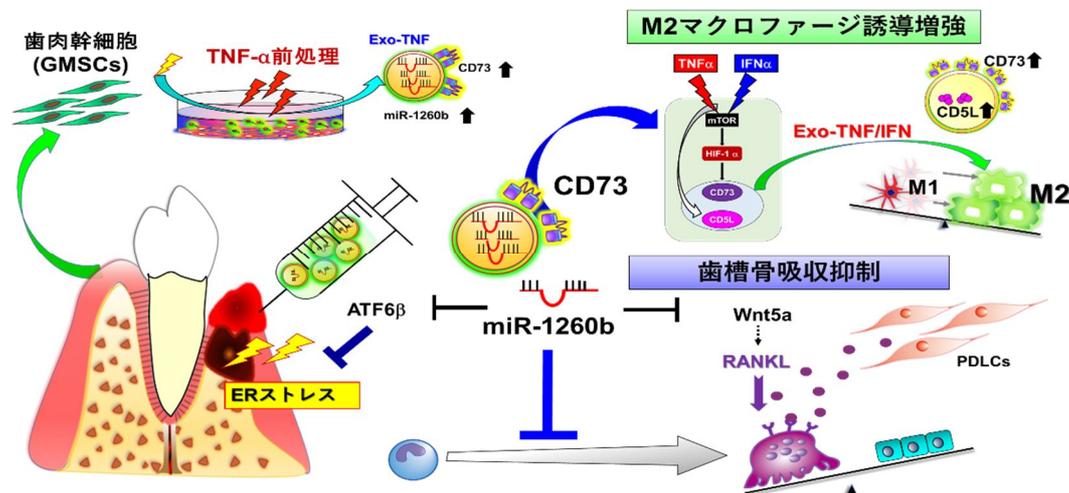
PDLCs の培養系において miR-1260b

を導入すると、ATF6 mRNA の発現が抑制された。TNM 刺激により ER ストレスを誘導させた PDLCs では、miR-1260b を導入することで ATF6 の核移行が抑制された。PDLCs では TNM 刺激により RANKL の発現が誘導されたが、ATF6 のノックダウンにより RANKL の発現が顕著に減少した。単球からの破骨細胞誘導系において、TNM 刺激下の PDLc 培養上清を添加したところ、破骨細胞の分化ならびに骨吸収能が促進されたが、miR-1260b 導入または siATF6 処理により抑制された。

以上の結果から、miR-1260b が歯根膜細胞における ER ストレス応答を介して破骨細胞分化を抑制することで、歯槽骨吸収抑制効果を有することが明らかとなった。



【総括】本課題における研究成果(1)~(3)から、GMSCs 由来エクソソームの CD73 による M2 マクロファージ誘導効果および内包される miR-1260b による歯槽骨吸収抑制効果を確認した。GMSCs 由来エクソソームによる新規歯周炎治療に向けた分子基盤のまとめを以下に示す。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hayashi Chikako, Fukuda Takao, Kawakami Kentaro, Toyoda Masaaki, Nakao Yuki, Watanabe Yukari, Shinjo Takanori, Sano Tomomi, Iwashita Misaki, Yotsumoto Karen, Shida Miyu, Taketomi Takaharu, Sanui Terukazu, Uchiumi Takeshi, Kanematsu Takashi, Nishimura Fusanori	4. 巻 10
2. 論文標題 miR-1260b inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6 mediated regulation of ER stress	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1061216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.1061216	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 Fukuda Takao	4. 巻 64
2. 論文標題 Development of a novel therapeutic approach for periodontitis that utilizes GMSCs-derived exosome through induction of M2 macrophage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology)	6. 最初と最後の頁 109 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2329/perio.64.109	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 Rongzhi, Sano Tomomi, Mizokami Akiko, Fukuda Takao, Shinjo Takanori, Iwashita Misaki, Yamashita Akiko, Sanui Terukazu, Nakatsu Yusuke, Sotomaru Yusuke, Asano Tomoichiro, Kanematsu Takashi, Nishimura Fusanori	4. 巻 734
2. 論文標題 miR-582-5p targets Skp1 and regulates NF- B signaling-mediated inflammation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109501 ~ 109501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2022.109501	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 Watanabe Yukari, Fukuda Takao, Hayashi Chikako, Nakao Yuki, Toyoda Masaaki, Kawakami Kentaro, Shinjo Takanori, Iwashita Misaki, Yamato Hiroaki, Yotsumoto Karen, Taketomi Takaharu, Uchiumi Takeshi, Sanui Terukazu, Nishimura Fusanori	4. 巻 12
2. 論文標題 Extracellular vesicles derived from GMSCs stimulated with TNF- and IFN- promote M2 macrophage polarization via enhanced CD73 and CD5L expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17692-0	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 Nakao Yuki, Fukuda Takao, Zhang Qunzhou, Sanui Terukazu, Shinjo Takanori, Kou Xiaoxing, Chen Chider, Liu Dawei, Watanabe Yukari, Hayashi Chikako, Yamato Hiroaki, Yotsumoto Karen, Tanaka Urara, Taketomi Takaharu, Uchiumi Takeshi, Le Anh D., Shi Songtao, Nishimura Fusanori	4. 巻 122
2. 論文標題 Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 306 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2020.12.046	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 福田 隆男	4. 巻 63
2. 論文標題 歯肉幹細胞由来エクソソームによる炎症制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科保存学雑誌	6. 最初と最後の頁 140 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11471/shikahozon.63.140	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20件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Hayashi C, Kawakami K, Toyoda M, Watanabe Y, Nakao Y, Yotsumoto K, Yamato H, Shinjo T, Sanui T, Fukuda T, Nishimura F.
2. 発表標題 miR-1260b inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6
3. 学会等名 The 108th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toyoda M, Kajioka S, Fujimoto R, Hayashi C, Kawakami K, Watanabe Y, Nakao Y, Yotsumoto K, Sanui T, Fukuda T, Nakayama K, Nishimura F.
2. 発表標題 Fabrication of stem cell-based scaffold-free bone-like 3D structures.
3. 学会等名 The 108th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田隆男
2. 発表標題 歯肉幹細胞由来エクソソームのM2マクロファージ誘導 を介した革新的歯周治療の開
3. 学会等名 第65回春季日本歯周病学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林千華子、福田隆男、渡邊ゆかり、川上賢太郎、豊田真顕、中尾雄紀、四本かれん、大和寛明、新城尊徳、讃井彰一、西村英紀
2. 発表標題 歯肉幹細胞由来エクソソーム内包miR-1260bによる小胞体ストレス応答制御を介した歯周炎骨吸収抑制効果
3. 学会等名 第65回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 豊田真顕、梶岡俊一、福田隆男、渡邊ゆかり、林千華子、川上賢太郎、中尾雄紀、四本かれん、大和寛明、讃井彰一、西村英紀
2. 発表標題 バイオ3Dプリンターを用いた、間葉系幹細胞からの骨様立法構造物作製への挑戦
3. 学会等名 第65回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊ゆかり、林千華子、川上賢太郎、豊田真顕、中尾雄紀、大和寛明、四本かれん、新城尊徳、岩下未咲、讃井彰一、福田隆男、西村英紀
2. 発表標題 TNF- /IFN- 共刺激した歯肉幹細胞由来エクソソームはCD73とCD5Lを介して抗炎症性M2マクロファージを誘導する
3. 学会等名 第156回日本歯科保存学会2022年度春季学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川上賢太郎、渡邊ゆかり、林千華子、豊田真頭、新城尊徳、讃井彰一、福田隆男、西村英紀
2. 発表標題 ヒト歯髄細胞由来マイクロベジクル含有PKRを標的とした歯髄鎮静薬および歯内・歯周病変モデルの作成に向けて
3. 学会等名 第156回日本歯科保存学会2022年度春季学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 豊田真頭、梶岡俊一、川上賢太郎、林千華子、渡邊ゆかり、中尾雄紀、四本かれん、讃井彰一、福田隆男、西村英紀
2. 発表標題 バイオ3Dプリンターを用いた、間葉系幹細胞からの骨様立法構造物作製への挑戦
3. 学会等名 令和4年度日本歯周病学会九州五大学 日本臨床歯周病学会九州支部合同研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川上賢太郎、渡邊ゆかり、林千華子、豊田真頭、新城尊徳、讃井彰一、福田隆男、西村英紀 ヒ川上賢太郎、渡邊ゆかり、林千華子、豊田真頭、新城尊徳、讃井彰一、福田隆男、西村英紀
2. 発表標題 ヒト歯髄細胞由来マイクロベジクル含有PKRを標的とした歯髄鎮静薬および歯内・歯周病変モデルの作成に向けて
3. 学会等名 第157回日本歯科保存学会2022年度秋季学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田隆男
2. 発表標題 歯肉幹細胞由来エクソソームを応用した歯周炎治療の開発に向けて
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会 バイオテクノロジーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林千華子、福田隆男、渡邊ゆかり、川上賢太郎、豊田真顕、中尾雄紀、四本かれん、大和寛明、新城尊徳、讃井彰一、西村英紀
2. 発表標題 歯肉幹細胞由来エクソソーム 内包miR-1260bによる小胞体ストレス応答制御を介した抗炎症作用
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会 (WEB開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukari Watanabe, Chikako Hayashi, Kentarou Kawakami, Masaaki Toyoda, Yuki Nakao, Karen Yotsumoto, Hiroaki Yamato, Takanori Shinjo, Terukazu Sanui, Takao Fukuda, Fusanori Nishimura
2. 発表標題 Exosomes derived from GMSCs stimulated with TNF- and IFN- promote M2 macrophage polarization via enhanced CD73 and CD5L expression.
3. 学会等名 The 69th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (Hybrid Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chikako Hayashi, Takao Fukuda, Yukari Watanabe, Kentaro Kawakami, Masaaki Toyoda, Yuki Nakao, Karen Yotsumoto, Hiroaki Yamato, Takanori Shinjo, Terukazu Sanui, Fusanori Nishimura
2. 発表標題 Exosomal miR-1260b derived from TNF- -treated hGMSCs inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6 -mediated regulation of ER stress.
3. 学会等名 The 69th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (Hybrid Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林千華子、福田隆男、渡邊ゆかり、川上賢太郎、豊田真顕、中尾雄紀、四本かれん、大和寛明、新城尊徳、讃井彰一、西村英紀
2. 発表標題 歯肉幹細胞由来エクソソーム内包miR-1260bによる小胞体ストレス応答制御を介した歯槽骨吸収抑制作用
3. 学会等名 第155回日本歯科保存学会2020年度秋季学術大会 (WEB開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Chikako Hayashi, Takao Fukuda, Yukari Watanabe, Kentaro Kawakami, Masaaki Toyoda, Yuki Nakao, Karen Yotsumoto, Hiroaki Yamato, Takanori Shinjo, Terukazu Sanui, Fusanori Nishimura
2. 発表標題	Exosomal miR-1260b derived from TNF- α -treated hGMSCs inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6 β -mediated regulation of ER stress.
3. 学会等名	Kyudai Oral Bioscience & OBT Research Center 5th Joint International Symposium (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Takao Fukuda
2. 発表標題	Exosomes secreted from TNF- α -preconditioned gingival tissue-derived stem cells enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss
3. 学会等名	Kyudai Oral Bioscience & OBT Research Center 5th Joint International Symposium 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Yuki Nakao, Takao Fukuda, Yukari Watanabe, Chikako Hayashi, Kentaro Kawakami, Masaaki Toyoda, Karen Yotsumoto, Hiroaki Yamato, Takanori Shinjo, Urara Tanaka, Terukazu Sanui, Fusanori Nishimura
2. 発表標題	Therapeutic potential of exosomes derived from GMSCs in periodontal disease
3. 学会等名	The 106th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Yuki Nakao, Takao Fukuda, Yukari Watanabe, Chikako Hayashi, Kentaro Kawakami, Masaaki Toyoda, Karen Yotsumoto, Hiroaki Yamato, Takanori Shinjo, Urara Tanaka, Terukazu Sanui, Fusanori Nishimura
2. 発表標題	Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs inhibit periodontal bone loss via miR-1260b-mediated RANKL inhibition
3. 学会等名	The 68th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 中尾雄紀、福田隆男、渡邊ゆかり、林千華子、川上賢太郎、豊田真顕、四本かれん、大和寛明、新城尊徳、田中麗、讃井彰一、西村英紀
2. 発表標題 歯肉幹細胞由来エクソソームは、miR-1260bによるRANKL阻害により歯槽骨吸収を抑制する
3. 学会等名 第153回日本歯科保存学会2020年度秋季学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊ゆかり、福田隆男、中尾雄紀、林千華子、川上賢太郎、豊田真顕、四本かれん、大和寛明、讃井彰一、西村英紀
2. 発表標題 歯肉幹細胞GMSC由来エクソソームによるCD73を介した免疫制御機構
3. 学会等名 第153回日本歯科保存学会2020年度秋季学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 福田隆男	4. 発行年 2022年
2. 出版社 和光純薬時報 巻：90 号：4 ページ：10-11 発行年：2022年10月15日	5. 総ページ数 28
3. 書名 幹細胞由来EV~治療,診断,化粧品への展開~第2回 歯肉幹細胞由来エクソソームを応用した歯周炎治療の開発に向けて	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野 https://www.dent.kyushu-u.ac.jp/perio/index.html
--

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	西村 英紀 (Nishimura Fusanori) (80208222)	九州大学・歯学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	讃井 彰一 (Sanui Terukazu) (70507780)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	新城 尊徳 (Shinjo Takanori) (20711394)	九州大学・歯学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	武富 孝治 (Taketomi Takaharu) (10553290)	久留米大学・医学部・准教授 (37104)	

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		
米国	University of Pennsylvania		