

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592213

研究課題名（和文）歯数制御による歯牙再生に関する分子生物学的研究

研究課題名（英文）Feasibility of gene therapy for tooth regeneration by stimulation of a third dentition

研究代表者

高橋 克（TAKAHASHI KATSU）

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：90314202

研究成果の概要（和文）：

本研究は、歯牙形成過程において、特に歯数の制御に着目し、機能が抑制されることで歯数が増加する分子（USAG-1等）、逆に機能が亢進することで歯数が増加する分子（BMP7）等を標的分子とする。その標的分子を痕跡的な第3歯堤の局所において、それぞれ機能抑制または機能亢進し、第3生歯を形成させることにより歯牙再生を目指す。

研究成果の概要（英文）：

The basic dentition pattern observed in mammals is diphyodont, and consists of three incisors, one canine, four premolars, and three molars, while human teeth are diphyodont, excepting the permanent molars. The deciduous teeth are, ontogenetically, the first generation of teeth. The permanent teeth (except the molars) belong to the second dentition. The term “third dentition” refers to the opinion that one more set of teeth can occur in addition to the permanent tooth. The epithelium which is considered as the anlagen of the third dentition develops lingual to all permanent tooth germs. Furthermore, when it appears, the predecessor (permanent tooth germ) is in the bell-shaped stage. The time of appearance of the third dentition seems to be after birth. This means that we have a chance to access the formation of the third dentition in the mouth.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：歯の再生、歯数制御、第3生歯、遺伝子治療、USAG-1

1. 研究開始当初の背景

歯牙は、爬虫類以下は多生歯性であるのに対し、ヒトでは、大臼歯が一生歯性以外は二生歯性で、歯数は厳密に制御されているが、その分子メカニズムは明らかでない。近年、歯数が増加するトランスジェニックマウス（LEF1, EDA, EDA-R）（Zhou P., et al., 1995, Mustonen, T., et al., 2003, Tucker, A. S., et al., 2004）や遺伝性に過剰歯を起こす遺伝子変異（Runx2）（Takahashi K., et al., 2009）、歯数が増加する遺伝子欠損マウス

（USAG-1, Spry2, 4, Efn）（Murashima-Suginami A., et al., 2007, Klein D., 2006, Nakamura T., 2008）など、1つの遺伝子の発現量、遺伝子変異で歯数が増加することが報告され、1つの遺伝子により歯数を増やすことのできる可能性が示唆されてきた。我々は、新規BMP拮抗分子USAG-1欠損マウスにおいて、遺伝子欠損マウスとしては世界で初めて歯数が増加する phenotype を見出し報告してきた（Murashima-Suginami A., et al., 2007）。野生型では、痕跡的な

乳切歯が胎生 15 週まで発生が進むが、以後縮小消失して行くのに対し、USAG-1 欠損マウスでは、USAG-1 欠損により BMP のシグナリングが増強したことにより歯間葉細胞の apoptosis が抑制され、胎生 15 週以降も発生が進み、本来なら退化・消失していくはずの痕跡的な乳切歯の発生が進み萌出したのではないかと考えられた (Murashima-Suginami A., et al., 2008)。近年、BMP7 遺伝子欠損マウスにおいて歯牙の欠損が報告され (Zouvelou V., et al., 2009)、この歯数増加に関わる BMP シグナリングは BMP7 である可能性が示唆された。ヒトにおいても永久歯の後継歯 (第 3 生歯) を形成するポテンシャルを持った通常退化消失する痕跡的な第 3 歯堤の存在が報告され、その形成は出生後の永久歯の歯冠形成期とされている (Ooe T., 1969)。ヒトの痕跡的な第 3 歯堤の形成は出生後であるため、同部へのアクセスは十分可能であり局所での USAG-1 の機能抑制/BMP7 の機能亢進により第 3 生歯を形成させることによる歯牙再生を目指す本研究は重要なテーマと考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、歯牙形成過程において、第 1 に USAG-1 と BMP7 の歯胚の数の制御に着目し、USAG-1 欠損マウスと BMP7 欠損マウスを用いて、USAG-1 の機能抑制及び BMP7 シグナリングの増強により本来なら退化・消失していくはずの痕跡的な乳切歯の発生が進み歯数が増加したことを明らかにする。第 2 に局所での *in vivo* での遺伝子導入をも視野に入れ、組み換えウイルス等を利用し USAG-1 の発現または機能抑制、BMP7 の発現または機能亢進により効率的に歯数の増加が再現できるシステムを *in vitro* で確立する。第 3 に将来的な *in vivo* への応用を目指し、USAG-1 の siRNA や中和抗体及び BMP7 組み換え蛋白の作製がばかりでなく、USAG-1 の発現または機能抑制及び BMP7 の発現または機能亢進に活性をもった化合物の大規模スクリーニングを行うための化合物のライブラリーの構築やシステムの製作などを併行して行い、*in vivo* における歯牙再生を目指す。

3. 研究の方法

(1) USAG-1 及び BMP7 の歯数制御に関する機能解析

① USAG-1 欠損マウスと BMP7 欠損マウスのダブルノックアウトマウスによる歯数増加及び減少に関するレスキュー実験

USAG-1 欠損マウスと BMP7 欠損マウスのダブルノックアウトマウスを作製し、それぞれの phenotype である歯数増加と歯数減少の頻度を胎生 15 週の標本を用いて観察し、歯数増加及び減少がレスキューされるか否かを評価する。胎生 10 週から胎生 15 週まで、同部位の HE 標本を用いて、組織学的評価を行う。TUNEL 法による細胞死、BrdU labeling による細胞増殖を解析し、局所での細胞動態も評価する。whole mount *in-situ* hybridization 法、section *in-situ* hybridization 法で歯上皮細胞、歯間葉細胞の早期マーカー (Pax9, Barx1 など)、歯胚形成に必須な遺伝子 (Msx1, Dlx1/2 など) 及び、分化マーカー (amelogenin, dentin matrix protein など)、代表的なシグナル伝達系のリガンド (BMP, Wnt など) の発現を解析し、各遺伝子間のヒエラルキーと各シグナル伝達

系の歯数制御における関わりを解析する。以上の解析から USAG-1 が局所で抑制され BMP7 シグナリングが増強することにより歯数が増加したことを明らかにする。

(2) 局所での USAG-1 の発現または機能抑制及び BMP7 の発現または機能亢進により *in vitro* で歯胚の数を増加させるシステムを確立

① USAG-1 の siRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、中和抗体による発現または機能抑制及び BMP7 の組み換え蛋白局所投与、強制発現による発現または機能亢進

申請者らが確立した E8-15 stage マウス胎児を用いる第一鰓弓、下顎隆起及び歯胚の器官培養、歯間葉細胞と歯上皮の共培養及びマウス腎被膜下移植などの *in vitro* で歯牙形成をおこす実験系を用いる。USAG-1 ヘテロ型 (+/-)、野生型 (+/+) マウス胎児を用いて、USAG-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドや USAG-1 siRNA の局所投与や発現ベクターや組み換えウイルスに組み込み遺伝子導入し、または中和抗体を用いて、局所での USAG-1 の遺伝子の発現抑制により歯数の増加が再現できるシステムを確立する。同様に BMP7 を局所で発現や機能を亢進させることによって歯数の増加が再現できるシステムを確立する。

② USAG-1 の発現または機能抑制及び BMP7 の発現または機能亢進活性をもった化合物のスクリーニング

USAG-1 のプロモーターを利用したルシフェラーゼアッセイや BMP の ALP 活性のアンタゴニスト作用等同時に大量の化合物のスクリーニング可能な細胞培養システムを用いて 1 万種ほどの化合物の中から USAG-1 の発現または機能抑制活性をもった化合物を 5-10 種類に絞り込む。その化合物を利用し、上記 (1) と同様な歯胚の器官培養、歯間葉細胞と歯上皮の共培養及びマウス腎被膜下移植などの *in vitro* で歯牙形成をおこす実験系を用いて、局所での USAG-1 の遺伝子の発現抑制により同様に歯数の増加が再現できるシステムを確立する。同様な方法で局所での BMP7 の発現または機能亢進により歯数の増加が再現できるシステムを確立する。

(3) *In vivo* で歯胚の数を増加させるシステムを確立

in vitro で歯胚の数を増加させることのできた USAG-1 siRNA、BMP7 組み換えウイルスや化合物などのシステムを用いて、シクスやミニプタなど哺乳類の基本歯式に近い歯式を有する実験動物の歯胚部へ遺伝子導入し、効率的に異所性の歯胚を形成させることのできる時期と発現量、発現部位を検討する。化合物に関しては、局所注入に加えて腹腔内投与、静脈内投与、経口投与など歯胚の数を増加させる効率的な投与方法を検討する。

4. 研究成果

近年、BMP7 遺伝子欠損マウスにおいて歯牙の欠損が報告され、この歯数増加に関わる BMP シグナリングは BMP7 である可能性が示唆されていた。BMP7 を局所投与することによって、歯数が増加させることが可能かどうかを確かめるために、E15 マウス胎児より上顎の切歯部の歯胚をマイクロダイセクションし、1 日器官培養した後、BMP7 の組み換え蛋白局所を浸漬したゼラチンスポンジとともにマウス腎被膜下移植した。19 日経過後、腎臓を摘出し、移植

した歯胚を確認したころ、明らかな歯数の増加は確認できなかった。そこで、USAG-1とBMP7ダブルノックアウトマウスを用いて、歯数制御のメカニズムを更に詳細に検討するとともに、用いたゼラチンスポンジの改良を行った。上顎の痕跡的乳切歯部ではUSAG-1とBMP-7が同部位に発現したのに対し、臼歯部ではUSAG-1とBMP-7は相補的に発現していた。以上の結果から、少なくとも上顎の痕跡的乳切歯部においては、USAG-1とBMP-7が歯上皮に共発現しており、今までの結果をサポートするデータであった。そこで、われわれは、USAG-1欠損マウスとBMP7欠損マウスのダブルノックアウトマウスによるレスキュー実験を行い、BMP7の機能亢進により歯数が増加する事を確認した。また、CEBP/β欠損マウスにおいて、切歯周囲に複数の過剰歯を認め、歯原上皮幹細胞に由来すると考えられた過剰歯を見出した。近年、われわれの研究グループ以外からも、過剰歯を有する遺伝子欠損マウスが相次いで報告され、過剰歯の発症には、以下の大きく2つのメカニズムが存在することがわかってきた。

(1) 痕跡的な乳切歯や歯隙部(マウスにみられる切歯と大白歯間に存在する小白歯が萌出すべき歯牙の存在しないスペース)に存在する小白歯などの、発生の過程で本来、退化消失していく歯胚がレスキューされ、発生がすすんで形成されたもの。

(2) 外エナメル上皮内に存在する歯原上皮幹細胞が、局所で上皮間葉誘導にて歯牙を形成した

このことは、1つの遺伝子の発現量、遺伝子変異で歯数が増加すること意味し、1つの標的分子を局所で操作することにより器官である歯牙を形成することができる可能性を示唆した。その標的遺伝子は複数存在すると考えられた。

また、BMP-7+/-アダルトマウスの下顎切歯をマイクロCTにて体積を測定したところ、BMP-7ヘテロマウスは野生型に比べて体積が増大していた。USAG-1-/-アダルトマウスも同様に測定すると、USAG-1欠損マウスはヘテロに比べて体積が増大していた。そこで、USAG-1-/-とBMP-7+/-のマウスを用いて交配し、第二世代を解析した。第二世代アダルトマウスでは、USAG-1欠損BMP7ヘテロマウスの下顎切歯が他の遺伝子型よりも体積が最も大きく、また、その過剰歯はUSAG-1欠損BMP7野生型マウスの過剰歯に比べて大きい傾向がみられた。また、BMP7の遺伝子発現量の減少による体積変化のほうが、USAG-1の遺伝子発現量の減少による体積変化よりも大きいことが示された。

マウスと同じ哺乳類であるヒトにおいても、永久歯の後継歯(第3生歯)を形成するポテンシャルを持った通常退化消失する痕跡的な第3歯堤が存在することが、以前より報告され、その形成は出生後の永久歯の歯冠形成期とされていた。われわれも上記(1)の過剰歯発症メカニズムが想定された第3生歯と考えらえた多発性の過剰埋伏歯の症例を見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計22件)

1. Sakata, T., Takahashi, K., Kang, J., Kiso, H., Irie, K., Tsukamoto, H.,

Nakashima, Y. and Bessho, K. Repeated surgical reduction for fibrous dysplasia of the mandible over a nineteen-year course: a case report. *Asian J Oral Maxillofac Surg*, 22, 33-36, 2010 査読有

2. Abdelraham, T., Takahashi, K. and Bessho, K., Post-traumatic temporomandibular joint ankylosis in adults; Is it mandatory to do interposition arthroplasty. *J Craniofac Surg*, 21, 1301-1304, 2010 査読有
DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181e1e69a
3. Nagata, M., Nuckolls, G.H. Seki, Y., Wang, X., Kawase, T., Suzuki K., Noman, A., Takahashi, K., Nonaka, K., Takahashi, T., Shum, L. and Slavkin, H.C. The primary site of the acrocephalic feature in Apert syndrome is a dwarf cranial base with accelerated chondrocytic differentiation due to aberrant activation of the FGFR2 signaling. *Bone*, 48, 847-856, 2011 査読有
DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.014
4. Huang, B., Inagaki, K., Yoshii, C., Kano, M., Abbot, P., Noguchi, T., Takahashi, K. and Bessho, K. Social nicotine dependence in Australian dental undergraduates, *Int Dent J*, 61, 152-156, 2011 査読有
DOI:10.1111/j.1875-595X.2011.00032.x
5. Abdelraham, T., Takahashi, K., Nakao, K., Tamura, K. and Bessho, K., The impact of Different modalities of Surgery to correct class III Jaw Deformities upon the Pharyngeal Airway. *J Craniofac Surg*, 22, 1598-1601, 2011 査読有
DOI: 10.1097/SCS.0b013e31822e5fc2
6. Huang B, Takahashi K, Sakata T, Kiso H, Sugai M, Fujimura K, Shimizu A, Kosugi S, Sato T, Bessho K. Increased risk of TMJ closed lock: a study of ANKH polymorphisms, *PLoS ONE*, 6, e25503, 2011 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0025503
7. Sakata-Goto T, Takahashi K, Kiso H, Huang B, Tsukamoto H, Takemoto M, Hayashi T, Sugai M, Nakamura T, Yokota Y, Shimizu A, Slavkin H, Bessho K. Id2 controls chondrogenesis acting downstream of BMP signaling during maxillary morphogenesis. *Bone*. 50, 69-78, 2012 査読有
DOI: 10.1016/j.bone.2011.09.049
8. Hussain, A., Bessho, K. Takahashi, K., Tabata, Y. Magnesium calcium phosphate as a novel component enhances mechanical/physical properties of gelatin scaffold and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A*. 18, 768-774, .2012 査読有
DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0310
9. Yamazaki, T., Yamori, M., Yamamoto, K., Saito, K., Asai, K., Sumi, E., Goto, K., Takahashi, K., Nakayama, T. and Bessho,

- K. Risk of osteomyelitis of jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan. *Bone*, 51, 882-887, 2012 査読有
DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0310
10. Yamazaki, T., Yamori, M., Ishizaki, T., Asai, K., Goto, K., Takahashi, K., Nakayama, T. and Bessho, K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 41, 1397-1403, 2012 査読有
DOI: 10.1016/j.ijom.2012.06.020
 11. Nambu Y, Hayashi T, Jang KJ, Mano H, Nakano K, Osato M, Takahashi K, Ito K, Teramukai S, Komori T, Fujita J, Ito Y, Shimizu A, Sugai M. In situ differentiation of CD8 α T cells in peripheral lymphoid tissue. *Sci Rep*, 2012;2:642 査読有
DOI: 10.1038/srep00642
 12. Huang B, Takahashi K, Yamazaki, T., Saito, K., Yamori, M., Asai, K., Yoshikawa Y., Kamioka H., Yamashiro T., Bessho K. Assessing anteroposterior basal bone discrepancy with the Dental Aesthetic Index. *Angle Orthod*, 83, 527-532, 2013 査読有
DOI: 10.2319/050312-369.1
 13. Huang B, Takahashi K, Sakata-Goto T, Kiso H, Togo Y, Saito K, Tsukamoto H, Sugai M, Akira A, Shimizu A, Bessho K. Phenotypes of CEBPB Deficiency: Supernumerary Teeth and Elongated Coronoid Process. *Oral Diseases*, 2012 in press 査読有
DOI:10.1111/j.1601-0825.2012.01963.x
 14. Hussain, A., Bessho, K. Takahashi, K., and Tabata, Y. Magnesium calcium phosphate / β -tricalcium phosphate incorporation into gelatin scaffold, in vitro comparative study. *J Tissue Eng Regen M*. 2012 in press 査読有
DOI: 10.1002/term.1596
 15. Hussain, A., Takahashi, K., Sonobe, J., Bamba, M., Tabata, Y and Bessho, K. Bone regeneration of rat calvarial defect by magnesium calcium phosphate gelatin scaffolds with or without bone morphogenetic protein-2. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013 in press 査読有
 16. Yamazaki, T., Yamori, M., Asai, K., Nakano-Araki, I., Yamaguchi, A., Takahashi, K., Sekine, A., Matsuda, F., Kosugi, S., Nakayama, T. and Bessho, K. Mastication and risk for diabetes in a Japanese population: a cross-sectional study. *PLoS ONE*, 2013 in press 査読有
 17. 坂田朋子、高橋克、家森正志、別所和久 (2010) : 顎矯正手術の麻酔導入時に胃液による誤嚥性肺炎を生じた1例、日顎変形誌、20、228-233 査読有
 18. 上野祥夫、家森正志、坂田朋子、高橋克、藤村和磨、別所和久 (2010) : 口腔内に露出した集合性歯牙腫の1例、日口診誌、23、222-226 査読有
 19. 高藤洋之、藤村和磨、高橋克、家森正志、大久保康則、別所和久 (2011) : 筋突起に生じた骨軟骨腫の1例、日口外誌、57、25-29 査読有
 20. 西元めぐみ、岡昌希、嶋森彬、高未来、斉藤和幸、山崎亨、浅井啓太、家森正志、高橋克、別所和久 (2011) : 根尖性歯周炎が原因と考えられたビスフォスフォネート関連下顎骨骨髄炎の2例、第63回近畿北陸地区歯科医学大会誌、1-5
 21. 山崎亨、家森正志、浅井啓太、後藤和久、園部純也、高橋克、別所和久 (2012) : 経口ビスフォスフォネート製剤に関連した病的骨折を伴う顎骨壊死に対して高圧酸素治療が有効であった1例、日口診誌、25、121-127 査読有
 22. 陳資史、高橋克、家森正志、小山典昭、田村佳代、別所和久 (2012) : 鼻咽腔閉鎖機能不全を伴った唇顎口蓋裂患者に対して上顎骨延長を行った1例、日顎変形誌、22、275-280 査読有
- [学会発表] (計 42 件)
1. 高未来、高橋克、陳資史、家森正志、別所和久 : 鼻咽腔閉鎖機能不全を伴った唇顎口蓋裂患者に対して上顎骨延長を行った1例、第20回日本顎変形症学会総会、札幌、2010/6/15-16
 2. 家森正志、高藤洋之、大久保康則、高橋克、藤村和磨、別所和久 : 筋突起に生じた骨軟骨腫により開口障害を生じた1例、第41回日本口腔外科学会近畿地方会、和歌山市、2010/6/19
 3. 喜早ほのか、高橋克、坂田朋子、Huang Boyen、塚本容子、柳田素子、別所和久 : 新規 BMP 拮抗分子 USAG-1 と BMP-7 の歯数制御に関する機能解析、第17回 BMP 研究会、東京、2010/7/24
 4. 喜早ほのか、高橋克、坂田朋子、Boyen Haung、塚本容子、別所和久 : 歯牙再生に向けた BMP7 の歯数制御に関する機能解析、第55回日本口腔外科学会総会、幕張、2010/10/16-18
 5. 坂田朋子、高橋克、喜早ほのか、Boyen Haung、塚本容子、別所和久 : Id2 遺伝子欠損マウスを用いた顎変形に関する形態学的解析、第55回日本口腔外科学会総会、幕張、2010/10/16-18
 6. 浅井啓太・家森正志・山崎亨・後藤和久・高橋克・別所和久 : 人工股関節置換術が必要であったビスフォスフォネート関連顎骨壊死患者の2例、第55回日本口腔外科学会総会、幕張、2010/10/16-18
 7. 山崎亨・家森正志・浅井啓太・後藤和久・高橋克・別所和久 : 当院における抜歯後の顎骨壊死発生に関する統計学的検討 : コホート研究、第55回日本口腔外科学会総会、幕張、2010/10/16-18
 8. 塚本容子、喜早ほのか、高橋克、坂田朋子、Boyen Haung、別所和久 : 歯牙再生に向けた BMP7 の歯数制御に関する機能解析、第10回日本再生医療学会総会、東京、2011/3/1-2
 9. Hussain, A., Takahashi, K, Bessho, K., Tabata, Y. : A new gelatin scaffold of three layers for the regeneration of osteochondral defect, 第10回日本再生医療学会総会、東京、2011/3/1-2

10. Tomoko Sakata, Katsu Takahashi, Honoka Kiso, Boyen Huang, Hiroko Tsukamoto, Kazuhisa Bessho: Morphological analysis of maxillary deformity in Id2 KO mice, 89th General Session and Exhibition of the International Association for Dental Research, March 14-19, 2011, San Diego, USA
11. 田村佳代、東郷由弥子、Ahmed Hussain、園部純也、高橋克、別所和久: BMP-2 発現アデノウイルスベクターおよび吸収性材料による骨再生に関する研究, 第 65 回日本口腔科学会、東京、2011/4/21-22
12. 山崎亨、家森正志、浅井啓太、高橋克、別所和久: 糖尿病罹患者は健康者より咀嚼能率が低下しているのか?、第 65 回日本口腔科学会、東京、2011/4/21-22
13. 田村佳代、高橋克、喜早ほのか、家森正志、別所和久: 顎矯正手術前後のセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学的評価と上気道抵抗測定による機能的評価、第 21 回日本顎変形症学会総会、東京、2011/6/16-17
14. 喜早ほのか、高橋克、田村佳代、家森正志、別所和久: 陳旧性顎関節脱臼を伴った小下顎症に対する下顎枝垂直矢状分割術 (IVSRO) による治療経験、第 21 回日本顎変形症学会総会、東京、2011/6/16-17
15. 陳資史、園部純也、後藤和久、高橋克、別所和久: 顎顔面外傷後の機能障害に対する治療経験、第 42 回日本口腔外科学会近畿地方会、大阪、2011/6/25
16. 浅井啓太、家森正志、山崎亨、後藤和久、山口昭彦、高橋克、別所和久: 歯槽骨外科処置ラットモデルにおけるビスフォスフォネート関連顎骨壊死発症に関する組織学的検討、第 42 回日本口腔外科学会近畿地方会、大阪、2011/6/25
17. 別所和久、田村佳代、東郷由弥子、高橋克、河崎陽一、千堂年昭: 喫煙、ニコチンの歯槽骨再生治療に対する影響、第 26 回平成 22 年度喫煙科学研究財団助成研究発表会、東京、2011/7/22
18. Boyen Haung、高橋克、坂田朋子、喜早ほのか、東郷由弥子、斎藤和幸、塚本容子、別所和久: ユークリッド距離基質分析による C/EBPβ ヘテロマウスの下顎形態解析、第 29 回日本骨代謝学会学術集会、大阪、2011/7/28-30
19. Boyen Huang, Katsu Takahashi, Tomoko Sakata, Honoka Kiso, Hiroko Tsukamoto, Kazuhisa Bessho: Id2 acts downstream of BMP signalling in chondrogenesis, 第 18 回 BMP 研究会、大阪、2011/7/31
20. 家森正志、山崎亨、浅井啓太、高橋克、別所和久: 咀嚼能力 (率) は糖尿病と関連するか? ~ながはま 0 次予防事業でのとりくみ~、第 7 回 SDP ネットワーク、京都、2011/8/25
21. 家森正志、山崎亨、浅井啓太、高橋克、別所和久: ながはま 0 次予防事業歯科口腔外科補足情報調査についての説明、長浜、2011/9/29
22. 山崎亨、家森正志、Boyen Huang、斎藤和幸、浅井啓太、吉川祐介、高橋克、上岡寛、山城隆、別所和久: 顎変形症患者における不正咬合の診断基準—Dental Aesthetic Index の有効性に関して—: パイロットスタディ、第 70 回日本矯正歯科学会大会 & 第 4 回国際会議、名古屋、2011/10/18-20
23. 東郷由弥子、高橋克、喜早ほのか、Boyen Haung、斎藤和幸、坂田朋子、塚本容子、別所和久: Runx2 変異マウスを用いた顎変形に関する形態学的解析、第 56 回日本口腔外科学会総会、大阪、2011/10/21-23
24. 中野慎太郎、浅井啓太、中尾一祐、高橋克、藤村和磨、別所和久: 下顎後退症に対して両側下顎枝垂直矢状分割術を行った 2 例、第 56 回日本口腔外科学会総会、大阪、2011/10/21-23
25. 浅井啓太、家森正志、山崎亨、後藤和久、山口昭彦、高橋克、別所和久: 外科処置ラットモデルにおけるビスフォスフォネート関連顎骨壊死に関する検討、第 56 回日本口腔外科学会総会、大阪、2011/10/21-23
26. 田村佳代、高橋克、東郷由弥子、田畑泰彦、別所和久: FGF 徐放化生体吸収性ゼラチンハイドロゲルによる歯槽骨の再生治療、第 33 回日本バイオマテリアル学会、京都、2011/11/21-22
27. Hussain, A., Bessho, K., Takahashi, K., Tabata, Y.: Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in novel gelatin magnesium calcium phosphate scaffold. 第 33 回日本バイオマテリアル学会、京都、2011/11/21-22
28. 山崎亨、家森正志、浅井啓太、高橋克、別所和久: 歯周病および食習慣がメタボリックシンドロームに与える影響について、第 66 回日本口腔科学会、広島、2012/5/17-18
29. 山崎亨、家森正志、浅井啓太、高橋克、別所和久: 咀嚼能率とメタボリックシンドロームの関連について、第 66 回日本口腔科学会、広島、2012/5/17-18
30. 浅井啓太、家森正志、山崎亨、高橋克、別所和久: ながはま 0 次予防コホー下事業における喪失歯数と動脈硬化に関する検討、第 66 回日本口腔科学会、広島、2012/5/17-18
31. 東郷由弥子、高橋克、喜早ほのか、Boyen Haung、斎藤和幸、喜早ほのか、塚本容子、別所和久: CEBP/β 遺伝子欠損マウスを用いた筋突起過長に関する形態学的解析、第 66 回日本口腔科学会、広島、2012/5/17-18
32. 斎藤和幸、高橋克、喜早ほのか、東郷由弥子、塚本容子、別所和久: 歯牙再生に向けた BMP7 を用いた歯の大きさの制御、第 11 回日本再生医療学会総会、横浜、2012/6/12-14
33. 磯部悠、家森正志、喜早ほのか、田村佳代、高橋克、別所和久: 顎変形症患者におけるセファロメトリーによる形態学的評価と中枢気道抵抗の関係についての横断的研究、第 22 回日本顎変形症学会総会、福岡、2012/6/18-19
34. 喜早ほのか、家森正志、小林友里恵、磯部悠、田村佳代、高橋克、別所和久: 顎変形症患者における術前の顎顔面形態と中枢気道抵抗に関する検討、第 43 回日本口腔外科学会近畿地方会、大阪、2012/6/23
35. 山崎亨、家森正志、浅井啓太、斎藤和幸、後藤和久、高橋克、別所和久: 骨粗鬆症治

療薬内服患者における経口ビスフォスフォネート製剤による顎骨骨髄炎の発生リスクに関して：コホート研究、第30回日本骨代謝学会学術集会、東京、2011/7/19-21

36. 斎藤和幸、高橋克、喜早ほのか、東郷由弥子、塚本容子、別所和久：BMP7、USAG-1の発現量減少は下顎切歯体積を増大させる、第19回BMP研究会、東京、2012/7/22
37. Asai, K., Yamori, M., Yamazaki, T., Hamada, A., Taguchi, T., Mori, M., Takahashi, K., Sekine, A., Kosugi, S., Matsuda, F., Nakayama, T., Jayattisa, R., Yamori, Y. and Bessho, K. The relationship between oral health and risk factors of hypertension ; Comparison with Australian Aboriginnals, Sri-lankan and Japanese. ISH2012, Sydney, 2012/10/1-4
38. 浅井啓太、家森正志、山崎亨、後藤和久、高橋克、別所和久：根尖性歯周炎モデルにおけるビスフォスフォネート関連顎骨骨髄炎発症に関する検討、第57回日本口腔外科学会総会、横浜、2012/10/19-21
39. 塚本容子、高橋克、東郷由弥子、喜早ほのか、斎藤和幸、Boyen Haug、別所和久：CEBP/β遺伝子欠損マウスを用いた過剰歯に関する形態学的解析、第57回日本口腔外科学会総会、横浜、2012/10/19-21
40. 福本幸恵、高橋克、別所和久：線維性異形成症部に生じた下顎骨骨折の治療経験、第57回日本口腔外科学会総会、横浜、2012/10/19-21
41. 東郷由弥子、高橋克、喜早ほのか、斎藤和幸、塚本容子、高藤洋之、藤村和磨、別所和久：非症候群性の多発性過剰歯を認めた2症例、第24回日本口腔科学会近畿地方会、大津、2012/11/17
42. 喜早ほのか・高橋克・磯部 悠・斎藤和幸・東郷由弥子・池野正幸・小山典昭・別所和久：線維性異形成症のヒト疾患特異的 iPS 細胞樹立に向けた病変部におけるGNAS1 遺伝子変異の検討、第24回日本口腔科学会近畿地方会、大津、2012/11/17

〔図書〕(計5件)

- ① Takahashi, K., Kiso, H., Saito, K., Togo, Y., Tsukamoto, H., Huang, B. and Bessho, K. (2013) Feasibility of gene therapy for tooth regeneration by stimulation of a third dentition: Gene Therapy-Tools and Potential Applications, In Tech, Rijeka, Croatia, 30, 727-744
- ② 高橋克(執筆協力者)(2013)：これから始める周術期口腔機能管理マニュアル(別所和久 監修)、永末書店、京都
- ③ 高橋克(分担執筆)(2012)BRONJ ポジションペーパー発行後にわかった事、わからない事(浦出雅裕、米田俊之 監修)、エルゼビア・ジャパン株式会社/エルムコム、東京
- ④ 別所和久、高橋克、園部純也(2012)：口腔粘膜疾患。北徹監修、横出 正之、荒井秀典編；健康長寿大辞典、QOL からEBMまで。西村書店、東京、664-678 頁。
- ⑤ 高橋克(分担執筆)(2011) 癌治療におけ

る BP の有効性と顎骨壊死。一ポジションペーパーを踏まえて(浦出雅裕、米田俊之 監修)、ノバルティスファーマ(リノ・メディカル)、東京

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)
なし

○取得状況(計0件)
なし

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 克 (TAKAHASHI KATSU)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：90314202

(2) 研究分担者

別所和久 (BESSHO KAZUHISA)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90229138

(3) 研究分担者

清水 章 (SHIMIZU AKIRA)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00162694

(4) 研究分担者

菅井 学 (SUGAI MANABU)

京都大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：90303891