

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463081

研究課題名(和文) 分子標的治療による歯牙再生に関するトランスレーショナルリサーチ

研究課題名(英文) Feasibility of Molecularly Targeted Therapy for Tooth Regeneration

研究代表者

高橋 克 (Takahashi, Katsu)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90314202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトでは大臼歯以外は1度だけ生え変わり、歯の数は厳密に制御されている。われわれは、歯の数の制御による歯の再生医療を目指し、過剰歯(正常な歯数以上に存在する歯)を有する種々の遺伝子欠損マウスの解析により、そのメカニズムを明らかにした。現在、そのメカニズムを応用した分子標的治療による歯の再生を目指し、研究を継続している。

研究成果の概要(英文)：Human teeth are diphyodont excepting the permanent molars. The number of teeth is usually strictly determined. A number of mouse mutants provide insights into the supernumerary tooth formation. The rescue of tooth formation in genetically defined mouse models clearly demonstrates the feasibility of inducing de novo tooth formation via the in situ repression of a single targeted gene. Our investigations and related studies clearly validate the hypothesis that the de novo repression of target genes could be used to stimulate arrested tooth germs in order to induce new tooth formation in mammals. Molecularly targeted therapy is a type of treatment in which drugs or other substances are used to specifically attack certain cell types by interfering with critical target molecules. Molecularly targeted therapy seems to be a suitable approach in tooth regeneration.

研究分野：口腔外科

キーワード：歯の再生 歯数制御 分子標的治療 USAG-1 Runx2 CEBP/

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、大臼歯が一歯性以外は二生歯性で、歯数は厳密に制御されている。近年、その分子メカニズムが徐々に明らかとなってきた。われわれは、3世代に過剰埋伏歯が優性遺伝した家系について、RUNX2に遺伝子変異を同定した (Takahashi K, et al., *Current Topics in Genetics*, 2008)。更に、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に先駆けて、過剰歯を見出した。USAG-1欠損マウスでは、「USAG-1欠損BMPのシグナリングが増強、歯間葉細胞のapoptosisが抑制、本来なら消失する痕跡的な乳切歯の発生が進み萌出」と考えられた (Murashima-Suginami A, et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 2008)。近年、BMP7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。また、CEBP γ 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報告した (Huang B, et al., *Oral Dis*, 2012)。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臼歯間に存在する小臼歯が萌出すべき歯牙の存在しないスペース) に存在する小臼歯などの、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ものの。

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。

2. 研究の目的

歯牙再生に関する研究は、従来より組織工学的な手法を用いた方法が数多く報告されてきたが、近年、遺伝子工学的な手法を用いた歯牙再生や第3生歯の形成等新しい方向性が模索されるようになってきた。しかし、その具体的なアプローチは全く報告されていない。本研究では、歯数制御の分子メカニズムに着目し、そのメカニズムを明らかにすることにより、生物本来の歯牙の自然な発生のしくみを利用し、第3生歯を形成させることにより歯牙再生を目指している。

3. 研究の方法

歯数を増加することのできるUSAG-1等の標的分子を局所で、機能抑制/機能亢進し、第3生歯を形成することにより歯牙再生を目指すため、下記項目について研究を実施する。

- (1) 遺伝子欠損マウスを用いた歯数制御および歯の大きさの分子メカニズムの解析
われわれが現在解析に用いている歯数制御に関するUSAG-1、BMP7、Runx2、等の遺伝子欠損マウスの解析に加えて、各遺伝子のダブルノックアウトマウスを作製し、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および歯の大きさにおける関わりを解析する。
- (2) 局所での標的分子の機能抑制/機能亢進

によりin vitroで歯数を増加させるシステムの確立

第一鰓弓の器官培養、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。標的分子のsiRNAや中和抗体等を用いて機能抑制し、また組み換えウイルスや組み換えタンパクを用いて機能亢進を行い、in vitroで歯数を増加させるシステムを確立する。効率的に歯数を増加できた標的分子に関しては、同様な生理活性を持った化合物のスクリーニングを行う。

- (3) 哺乳類の基本歯式を有する実験動物を用いたin vivoで歯数を増加させるシステムの確立

in vitroで歯数を増加させることのできた標的分子のsiRNA、中和抗体、組み換えウイルス、組み換えタンパク、化合物を用いる。それらをヒトに近い哺乳類の基本歯式を有する実験動物の歯胚部へ局所導入し、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。

4. 研究成果

USAG-1とBMP-7、各々の発現部位を検討したところE13-15の上顎切歯部においてUSAG-1とBMP7の共発現を認めた。P0の上顎切歯部においてUSAG-1 KOマウスでは歯数が増加するのに対し、USAG-1とBMP-7のdouble KOマウスにおいては野生型と同一の歯数になった。上顎切歯部においてUSAG-1の欠損による歯数増加をBMP-7欠損によりrescueできることを示した。以上のことから、上顎切歯部においてUSAG-1はBMP-7の拮抗分子であり、BMP-7が歯数制御に関わると考えられた。胎生15日のUSAG-1変異マウスの上顎切歯部を摘出し、BMP-7含有ゼラチンハイドロゲルとともに腎被膜下に移植し、成長させた。WTでは1本、Heteroにおいては2本、つまり本来の切歯と過剰歯が確認できた。KOでは2本確認でき、Heteroよりも大きい過剰歯を認めた。Heteroにおいても歯数増加を認めたことから、上顎切歯部においてUSAG-1の欠損による歯数の変化をBMP-7の過剰投与により増強できることを示した。ヒトにおいてもBMP-7を標的分子として歯の再生を目指す新しいアプローチとなる可能性を示唆した。

Runx2 $^{-/-}$ が胎生致死であるためCebpb $^{-/-}$ /Runx2 $^{-/-}$ を用いて上顎切歯部での過剰歯の形成について解析した。組織幹細胞のひとつであるエナメル上皮幹細胞のシステムセルエイジングが過剰歯形成を引き起こすことを示唆する以下の興味深い研究結果を見出した。Runx2 $^{-/-}$ においては胎生期の上顎切歯歯胚に浸透率78%でbuddingを生じ、buddingにエナメル上皮幹細胞マーカーであるSox2陽性細胞が充満していることを見出した。Cebpb $^{-/-}$ /Runx2 $^{-/-}$ ではさらにbuddingが伸長し、浸透率も100%となった。しかし、過剰歯の形成には至らずbuddingは退化消失した。Cebpb $^{-/-}$ マウスにおいては生後3か月以降に野生型マウスに比べて有意に上顎切歯のapical budの縮小とエナメル上皮幹細胞数の減少を認めた。さらにapical bud近傍で異所性エナメル質の増生を認めた。

Cebpb $^{-/-}$ /Runx2 $^{-/-}$ マウスは、生後3か月以降に初めて上顎切歯のapical bud近傍に過剰歯の形成を認めた。Cebpb $^{-/-}$ マウスにおいては、apical bud近傍でエナメル上皮幹細胞がシステムセルエイジングにより、未分化性を維持できなくなった。その結果、エナメル上皮幹細胞がエナメル質を分泌するエナメル上皮細胞へと分化し、apical bud近傍に異所性にエナ

メル質の増生を引き起こしたのではないかと考えられた。

先天性無歯症は症候群性と非症候群性に大別され、皮膚およびその付属器を含む外胚葉性組織の先天性欠損である外胚葉性異形成症 (ectodermal dysplasia: EDA) は症候群性先天性無歯症の代表的な症候群である。また、鎖骨頭蓋異形成症 (Cleidocranial dysplasia; CCD) の亜系において、RUNX2 遺伝子の変異が先天性無歯症の原因となることも近年報告された。非症候群性先天性無歯症においては、以下の家族性で原因遺伝子が同定されたものが報告されている。また、先天性無歯症の原因遺伝子の多くは、マウスとヒトで共通であることが知られている。われわれは、先天性無歯症モデルマウス (RUNX2 遺伝子欠損マウス) と過剰歯モデルマウス (USAG-1 遺伝子欠損マウス) を交配することによって歯の形成が回復することを見出した (未発表データ)。さらに近年、先行研究 (Kowalczyk C, J Biol Chem, 2011) において症候群性先天性無歯症の 1 つである EDA 遺伝子変異モデル犬に対し、EDA の抗体製剤を投与することによって正しい位置・方向・長さの歯が再生できることが示された。このことは、先天性無歯症治療薬の開発に成功したというばかりでなく、分子標的薬による歯の再生が現実的なものとなったことを意味する。日本政府は全国的な産学連携型の医療開発環境をてこ入れするため、昨年度より国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development:AMED) を設立した。その事業のなかで、最新の医学・生命科学研究により明らかとなった病気、病態の仕組みを効率よく創薬に結び付けるため、創薬支援推進事業が行われている。その創薬支援推進事業 創薬総合支援事業 (創薬プースター) の 41 の支援テーマのうち、幸運にもわれわれの「希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究」が歯科領域として唯一採択された。現在、再生医療の臨床研究として分子標的治療による欠損歯の再生を目指し、先天性無歯症治療薬の開発に取り組んでいる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 31 件)

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, doi:10.2319/050312-369.1.
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*, 8, e64113, 2013 doi: 10.1371/journal.pone.0064113.
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*, 19, 144-150, 2013 doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01963.x
Togo Y, Takahashi K, Saito K, Kiso H,

Huang B, Tsukamoto H, Hyon SH, Bessho K. Aldehyded dextran and -poly(L-lysine) hydrogel as non-viral gene carrier. *Stem Cell Int*, 2013, 634379, 2013 doi:10.1155/2013/634379.
Yamazaki, T., Yamori, M., Tanaka, S., Yamamoto, K., Sumi, E., Nishimoto, M., Asai, K., Takahashi, K., Nakayama, T. and Bessho, K. Risk factors and indices of osteomyelitis of the jaw in osteoporosis patients: Results from a hospital-based cohort study in Japan. *PLoS ONE*. 8, e79376, 2013 doi: 10.1371/journal.pone.0079376. eCollection 2013
Nagata M, Noman AA, Suzuki K, Kurita H, Ohnishi M, Ohyama T, Kitamura N, Kobayashi T, Uematsu K, Takahashi K, Kodama N, Kawase T, Hoshina H, Ikeda N, Shingaki S, Takagi R. ITGA3 and ITGB4 expression biomarkers estimate the risks of locoregional and hematogenous dissemination of oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 13, 419, 2013 doi: 10.1186/1471-2288-13-419
Hussain, A., Takahashi, K., Sonobe, J., 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*. 13, 75-77, 2014 doi: 10.1007/s12663-013-0478-7.
Kiso, H., Takahashi, K., Saito, K., Togo, Y., Tsukamoto, H., Huang, B., Sugai, M., Shimizu, A., Tabata, Y., Economides, AN., Slavkin, HC., Bessho, K. Interactions between BMP-7 and USAG-1 (uterine sensitization - associated gene-1) regulate supernumerary organ formations. *PLoS ONE*. 9, e96938, 2014 doi: 10.1371/journal.pone.0096938. eCollection 2014
Boyen Huang, Katsu Takahashi, Ernest A. Jennings, Pongthorn Pumtang, Honoka Kiso, Yumiko Togo, Kazuyuki Saito, Sugai M, Akira A, Shimizu A, Kazuhisa Bessho. Prospective signs of cleidocranial dysplasia in Cebpb deficiency, *J Biomed Sci*, 21, 44, 2014 doi: 10.1186/1423-0127-21-44.
Tamura, K., Togo, Y., Kaihara, S., Hussain, A., Takahashi, K., and Bessho, K. The effect of nicotine on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 43, 1022-1029, 2014 doi: 10.1016/j.ijom.2014.02.014.
Yamazaki, T., Takahashi, K., Bessho, K. Recent clinical evidence of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw for the risk, prevention and treatment. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 9, 37-52, 2014 doi:10.2174/1574887109666140423120614
Hussain, A., Bessho, K., Takahashi, K., and Tabata, Y. Magnesium calcium phosphate / -tricalcium phosphate

- incorporation into gelatin scaffold, in vitro comparative study. *J Tissue Eng Regen M.* 8, 919-924, 2014
doi: 10.1002/term.1596.
- Kiso, H., Takahashi, K., Kang, Y., Sakata-Goto, T., Huang, B., Tsukamoto, H. Nakashima, Y. and Bessho, K. Application of anti-BMP antibodies to immunohistochemical examination of fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Surg Med Path*, 27, 106-111, 2015
doi:10.1016/j.ajoms.2013.12.009
- Asai, K., Yamori, M., Yamazaki, T., Nakano-Araki, I., Yamaguchi, A., Takahashi, K., Sekine, A., Matsuda, F., Kosugi, S., Nakayama, T. and Bessho, K. Tooth loss and atherosclerosis: The Nagahama study. *J Dent Res*, 94, 52S-58S, 2015
doi: 10.1177/0022034514559127
- Kyoung-Jin Jang, Hiroto Mano, Koji Aoki, Tatsunari Hayashi, Yukiko Nambu, Eri Hara, Katsu Takahashi, Katsuhiko Itoh, Shigeru Taketani, Kazuhiko Igarashi, Akira Shimizu and Manabu Sugai. Mitochondrial function provides instructive signals for activation-induced B cell fates. *Nature Commun*, 6, 6750, 2015
doi: 10.1038/ncomms7750.
- Terao, C., Asai, K., Hashimoto, M., Yamazaki, T., Ohmura, K., Yamaguchi, A., Takahashi, K., Takei, N., Ito, T., Kawaguchi, T., Tabara, Y., Mishima, M., Nakayama, T. Kosugi, S., Sekine, A., Fujii, T., Mimori, T., Matsuda, F. and Bessho, K. Significant association of periodontal disease with anti-citrullinated peptide antibody but not with rheumatoid factor in a Japanese community-dwelling population -the Nagahama study. *J Autoimmun*, 59, 85-90, 2015
doi:10.1016/j.jaut.2015.03.002
- Huang B, Takahashi K., Sakata T, Kiso H, Sugai M., Shimizu A., Kosugi S, Bessho K. ANKH polymorphisms and clicking of the temporomandibular joint in dental residents. *J Maxillofac Oral Surg*, 14, 247-251, 2015
doi:10.1007/s12663-014-0622-z
- Wang, Mike; Huang, Boyen; Chiu, Allison; Lam, Wei-Mun; Takahashi, Katsu; Bessho, Kazuhisa; Abbott, Paul: Discrepancy between chronological age and evaluated dental age using the Demirjian System in Western Australian children, *Aust J Foren Sci*, 47, 469-474, 2015
doi : 10.1080/00450618.2014.998280
- Huang B, Lejarraga C, Puntang-on P, Franco CS, Kang Y, Lee A, Abbott J, Takahashi K., Bessho K., Sandham A. Influence of non-orthodontic intervention on digit sucking and consequent anterior open bite: a preliminary study. *Int Dent J*, 65, 235-241, 2015
doi: 10.1111/idj.12178.
- Mishima, S., Takahashi, K., Tomioka, T., Bessho, K. Numb chin syndrome as initial manifestation of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw and methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: a rare case. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54, 114-115, 2016
doi: 10.1016/j.bjoms.2015.10.031
- ②① Takahashi K., Togo Y, Saito K, Kiso H, Huang B, Tsukamoto H, Bessho K. Two nonsyndromic cases of multiple supernumerary teeth with different characteristics and review of literatures. *J Oral Maxillofac Surg Med Path*, 28, 250-254, 2016
doi:10.1016/j.ajoms.2015.12.006
- ②② K Saito, K Takahashi, M Asahara, H Kiso, Y Togo, H Tsukamoto, B Huang, M Sugai, A Shimizu, M Motokawa, HC Slavkin, K Bessho. Effect of *Usag-1* and *Bmp7* deficiency on murine tooth morphogenesis. , *BMC Dev Biol*, 16, 14, 2016
doi: 10.1186/s12861-016-0117-x.
- ②③ Tamura, K., Togo, Y., Kaihara, S., Hussain, A., Sendo, T., Takahashi, K., and Bessho, K. The effect of smoking on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Maxillofac Oral Surg*, 2016 in press
- ②④ Izuhara, Y. Matsumoto, H., Nagasak, T., Kanemitsu, Y., Murase, K., Ito, I., Oguma, T., Muro, S., Asai, K., Tabara, Y., Takahashi, K., Bessho, K., Yamada, R., Sekine, A., Kosugi, S., Nakayama, T., Matsuda, F., Niimi, A., Chin, K., Mishima, M. Mouth breathing, another risk factor for asthma; The Nagahama Study, *Allergy*, 2016 in press
doi: 10.1111/all.12885.
- ②⑤ Mishima, S., Sonobe, J., Takahashi, K., Nagao, M., Ichiyama, S., Bessho, K. Effect of inhibition of bacterial proliferation by neutral electrolytic water in dental unit waterlines. *Oral Health Dent Manag*, 2016 in press
- ②⑥ Asahara, A., Saito, K., Kishida, T., Takahashi, K., Bessho K., Motokawa, M. Evolutionary advantage and its developmental origin of the carnivoran dentition. *Proceedings B*, 2016 in press
- ②⑦ 東郷由弥子, 高橋克, 田村佳代, 園部純也, 山口昭彦, 別所和久.(2013): Bartter症候群に伴う小下顎症に対して下顎枝矢状分割法を施行した1症例, 日顎変形誌, 23, 202-208
- ②⑧ 浅井啓太, 高橋克, 山崎亨, 家森正志, 別所和久 中山健夫(2014): 口腔の関連する Quality of Life (口腔関連 QOL) に関する因子の検討, 公益財団法人 8020 推進財団会誌, 13, 130-131
- ②⑨ 福本幸恵, 高橋克, 磯部悠, 三島清香, 池野正幸, 別所和久 (2014): 線維性異形成症部に生じた下顎骨折の治療経験, 日口外誌, 60, 209-213
- ③⑩ 三島清香, 園部純也, 高橋克, 長尾美紀, 一山智, 別所和久 (2015): 歯科ユニット給水系における微生物汚染と中性電解質による細菌増殖の抑制効果, *Dental Diamond*, 40, 148-153
- ③⑪ 福原紫津子, 山崎亨, 高橋克, 浅井啓太, 家森正志, 園部純也, 別所和久(2015): 上顎洞に炎症が波及したビスフォスフォネート関連顎骨骨髓炎の治療経験, 日口

〔学会発表〕(計41件)

齋藤和幸、高橋克、喜早ほのか、東郷由弥子、塚本容子、別所和久: BMP7ヘテロマウス、USAG-1ヘテロあるいはKOマウスは歯の大きさが変化する、第67回日本口腔科学会、宇都宮、2013/5/22-23
 山崎亨、家森正志、浅井啓太、高橋克、別所和久: 咀嚼能率と肥満、糖尿病の関連-インスリン抵抗性の観点から-、第67回日本口腔科学会、宇都宮、2013/5/22-23
 浅井啓太、家森正志、山崎亨、西元めぐみ、高橋克、別所和久: 口腔関連 Quality Of Life(QOL)と口腔及び全身状態の関係に関する疫学研究、第67回日本口腔科学会、宇都宮、2013/5/22-23
 塚本容子、高橋克、後藤朋子、喜早ほのか、別所和久: Id2 遺伝子は上顎骨形成時に BMP シグナリングの下流で軟骨形成を制御する、第31回日本骨代謝学会学術集会、神戸、2013/5/28-6/1
 米田恵理子、福本幸恵、田村佳代、家森正志、高橋克、別所和久: 唇顎口蓋裂患者に対して The Maxillary Distracter System を使用した上顎骨延長を行った1例、第23回日本顎変形症学会総会、大阪、2013/6/22-23
 高橋克、後藤朋子、塚本容子、喜早ほのか、東郷由弥子、齋藤和幸、別所和久: 顎変形症モデルマウス (Id2 遺伝子欠損マウス) を用いた顎変形に関する形態学的、機能的解析、第23回日本顎変形症学会総会、大阪、2013/6/22-23
 川畑知広、西元めぐみ、浅井啓太、高橋克、別所和久: 生体肝移植後患者の抜歯窩摘出組織より悪性リンパ腫が確認された1例、第44回日本口腔外科学会近畿地方会、神戸、2013/6/29
 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34回日本炎症・再生医学会B、京都、2013/7/2-3
 浅井啓太、家森正志、佐野めぐみ、山崎亨、園部純也、高橋克、別所和久: 根尖性歯周炎ラットモデルによるビスフォスフォネート顎骨骨髄炎に関する検討、第58回日本口腔外科学会総会、福岡、2013/10/11-13
 磯部悠、小山典昭、池野正幸、中尾一祐、高橋克、別所和久: ヒトiPS細胞を用いて間葉系前駆細胞を介した骨芽細胞への分化誘導、第58回日本口腔外科学会総会、福岡、2013/10/11-13
 北本幸恵、家森正志、原山直太、高橋克、別所和久: 凝固因子欠乏症患者の抜歯の2症例、第58回日本口腔外科学会総会、福岡、2013/10/11-13
 佐々木結梨、高橋克、堀まりか、神奈木健児、別所和久: 1か月男児の下顎骨に発生した顎骨中心性血管腫の1例、第25回日本小児口腔外科学会総会、東京、2013/11/2-3
 吉岡洋祐、中尾一祐、齋藤和幸、山崎亨、高橋克、別所和久: 高圧酸素療法と反復腐骨少量除去術の併用療法が奏功したビスフォスフォネート関連顎骨骨髄炎の1例、第25回日本口腔科学会近畿地方会、大阪、2013/12/9
 三島清香、園部純也、高橋克、長尾美紀、

一山智、別所和久: 歯科ユニット給水系における微生物汚染の評価と中性電解水による細菌増殖の抑制効果に関する研究、第29回日本環境感染学会総会、東京、2014/2/14-15
 212、喜早ほのか、高橋克、齋藤和幸、東郷由弥子、塚本容子、田畑泰彦、別所和久: USAG-1とBMP-7の歯数制御に関する機能解析、第13回日本再生医療学会総会、京都、2014/3/4-6
 齋藤和幸、高橋克、東郷由弥子、塚本容子、喜早ほのか、原田英光、別所和久: 分子標的治療にて歯の再生を目指したC/EBP とRunx2のDKOマウスを用いた歯の分化機序の解明、第13回日本再生医療学会総会、京都、2014/3/4-6
 Sonobe, J., Mishima, S., Takahashi, K., Bessho, K. Bacterial effect of electrolyzed neutral water on dental unit waterlines. 43th Annual Meeting and Exhibition of the AADR / 28th Annual Meeting of the CADR, March 19-22, 2014, Charlotte, USA
 Asai, K., Yamaori, M., Sano, M., Yamazaki, T., Yamaguchi, A., Sonobe, J., Takahashi, K., Bessho, K. Periapical periodontal disease and bisphosphonate-related osteonecrosis of Jaw. 43th Annual Meeting and Exhibition of the AADR / 28th Annual Meeting of the CADR, March 19-22, 2014, Charlotte, USA
 喜早ほのか、高橋克、浅井啓太、佐野めぐみ、家森正志、別所和久: ながはま0次予防コホート事業における Dental Aesthetic Index (DAI)に関する検討、第68回日本口腔科学会、東京、2014/5/7-9
 ②1 浅井啓太、家森正志、山崎亨、佐野めぐみ、高橋克、別所和久: 口腔疾患と腎臓病との関係に関する疫学的研究-ながはま0次予防コホート事業-、第68回日本口腔科学会、東京、2014/5/7-9
 ②2 田村佳代、高橋克、小林大介、磯部悠、喜早ほのか、三島清香、家森正志、別所和久: 顎変形症患者におけるセファロメ下リーによる形態学的評価と酸素飽和度低下指数に関する研究、第24回日本顎変形症学会総会、福岡、2014/6/10-11
 ②3 駒谷徹、中尾一祐、浅井啓太、高橋克、別所和久: 下顎枝矢状分割術後に窒息に陥った特発性血管性浮腫の一例、第45回日本口腔外科学会近畿地方会、奈良、2014/6/21
 ②4 浅井啓太、高橋克、山崎亨、家森正志、中山健夫、別所和久: 口腔 Quality Of Life (QOL) と口腔及び全身状態の関係に関する疫学研究、平成25年度8020公募研究報告会、東京、2014/8/9
 ②5 池野正幸、田村佳代、山口昭彦、高橋克、別所和久: 歯科インプラント埋入後、ビスフォスフォネート製剤投与開始された患者に顎骨骨髄炎を発症した3例、第44回日本口腔インプラント学会学術大会、東京、2014/9/12-14
 ②6 喜早ほのか、高橋克、東郷由弥子、齋藤和幸、塚本容子、別所和久: 遺伝性歯牙欠損症に関連した、歯の再生に向けたRunx2とUSAG-1を標的遺伝子とした遺伝子欠損マウスの解析、第59回日本口腔外科学会総会、幕張、2014/10/17-19
 ②7 齋藤和幸、高橋克、喜早ほのか、東郷由弥子、塚本容子、永田昌毅、別所

- 和久：C/EBP と Runx2 を用いた歯の再生へ向けた基礎的研究、第 5 9 回 日本口腔外科学会総会、幕張、2014/10/17-19
- ⑳ 喜早ほのか、高橋克、斎藤和幸、東郷由弥子、塚本容子、菅井学、清水章、田畑泰彦、別所和久：マウスの上顎切歯部では、USAG-1 は BMP-7 に拮抗し、歯数制御に関与する、第 45 回骨・カルシウム代謝研究会、京都、2014/11/14
- ㉑ 三島清香、田村佳代、高橋克、松井 誠、池田隆文、田畑泰彦、清水章、別所和久：多血小板血漿 (Platelet Rich Plasma; PRP) 徐放化ゼラチンハイドロゲルによる骨再生、第 6 回 PRP 療法研究会、大阪市、2014/11/16
- ㉒ 梅山遼、堀まりか、山田順子、大西ゆりあ、渡邊拓磨、三島清香、浅井啓太、高橋克、別所和久：コントロール不良な甲状腺機能亢進症に対して下顎骨骨折治療を行った 1 例、第 26 回 日本口腔外科学会近畿地方会、大阪、2014/12/6
- ㉓ 磯部悠、高橋克、喜早ほのか、東郷由弥子、斎藤和幸、塚本容子、別所和久：歯の再生へ向けた Runx2 と USAG-1 を標的遺伝子とした遺伝子欠損マウスの解析、第 26 回 日本口腔外科学会近畿地方会、大阪、2014/12/6
- ㉔ 粟田結衣、米田恵理子、浅井啓太、駒谷徹、渡邊拓磨、中尾一祐、田村佳代、山口昭彦、園部純也、高橋克、別所和久：当院における周術期口腔機能管理患者における Oral Assessment Guide(OAG)と口腔内細菌数との関連の検討、第 26 回 日本口腔外科学会近畿地方会、大阪、2014/12/6
- ㉕ 喜早ほのか、高橋克、斎藤和幸、東郷由弥子、塚本容子、別所和久：歯の再生へ向けた Runx2 と USAG-1 の遺伝子欠損マウスにおけるエナメル上皮幹細胞の解析、第 14 回 日本再生医療学会総会、横浜、2015/3/19-21
- ㉖ 斎藤和幸、高橋克、喜早ほのか、東郷由弥子、塚本容子、原田英光、別所和久：分子標的治療による歯の再生を目指した歯の体性幹細胞維持の分子機序の解明、第 14 回 日本再生医療学会総会、横浜、2015/3/19-21
- ㉗ 磯部悠、高橋克、喜早ほのか、池野正幸、中尾一祐、小山典昭、別所和久：線維性異形成症の病変部における GNAS1 遺伝子変異の検討、第 69 回 日本口腔外科学会、大阪、2015/5/13-15
- ㉘ 高橋克、斎藤和幸、東郷由弥子、塚本容子、別所和久：歯の再生へ向けた USAG-1 と BMP7 遺伝子変異マウスにおけるエナメル上皮幹細胞の解析、第 36 回 日本炎症・再生医学会、東京、2015/7/21-22
- ㉙ 高橋克：再生創薬を目指した分子標的治療による歯の再生、第 60 回 日本口腔外科学会総会、名古屋、2015/10/16-18
- ㉚ 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：マウス切歯エナメル上皮細胞株における C/EBP と分子機序の解析、第 60 回 日本口腔外科学会総会、名古屋、2015/10/16-18
- ㉛ 磯部悠、高橋克、喜早ほのか、池野正幸、中尾一祐、小山典昭、別所和久：線維性異形成症 3 例の病変部における GNAS1 遺伝子変異の検討、第 60 回 日本口腔外科学会総会、名古屋、2015/10/16-18
- ㉜ Takahashi, K., Kiso, H., Saito, K., Togo, Y., Tsukamoto, H., Huang, B.,

Bessho, K. Interaction between Bmp-7 and USAG-1 regulate formation of supernumerary maxillary incisors. The International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery 2015, October 27-30, 2015, Melbourne, Australia

- ① Yamaguchi, A., Kiso, H., Takahashi, K., Bessho, K. Spindle cell carcinoma after treatment of oral squamous cell carcinoma: report of two cases. The International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery 2015, October 27-30, 2015, Melbourne, Australia

〔図書〕(計 4 件)

Takahashi, K., Kiso, H., Saito, K., Togo, Y., Tsukamoto, H., Huang, B. and Bessho, K. (2014) Feasibility of Molecularly targeted therapy for tooth regeneration: New Trends in Tissue Engineering and Regenerative Medicine- Official Book of the Japanese Society of Regenerative Medicine, In Tech, Rijeka, Croatia, Chapter 5, 55-65

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

高橋克(分担執筆)(2014)：口腔インプラント学術用語集、第 3 版、日本口腔インプラント学会 編、医歯薬出版、東京

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

〔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)
福井大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：90303891