

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 25 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25463245

研究課題名(和文) 歯周組織におけるセマフォリンの発現と病態との関連

研究課題名(英文) Expression status of semaphorin might be related to the status of periodontal tissue

研究代表者

島津 篤 (Shimazu, Atsushi)

広島大学・医歯薬保健学研究院(歯)・助教

研究者番号：10274094

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)：本研究において、軸索伸長のガイダンス因子として知られていたセマフォリン(Semaphorin; Sema) 3Aは、歯髄組織内および歯槽骨において広く分布していることが判明した。また歯髄細胞自身がSema3Aとその受容体を発現し、その周辺に同在するマクロファージはSema3A受容体のみを発現することが明らかとなり、歯髄細胞が分泌したSema3Aは、自身に対してオートクライン的に、マクロファージに対してはSema3Aを介して直接的あるいは間接的に制御している可能性が明らかとなり、Sema3A発現細胞を制御することによって、マクロファージの作用を制御できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Semaphorin (Sema) 3A is known as an inducer of axon outgrowth. In this study, we demonstrated that distribution of Sema 3A in periodontal and dental pulp tissues. We also analyzed of Sema 3A expressing cells and their receptor expressing cells in pulp tissue. These studies suggested that Sema 3A might be involved in the maintenance of tissue homeostasis via its receptor expressing cells.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：semaphorin plexin 歯髄組織 歯周組織

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎える先進諸国において、歯の喪失はQOL(Quality of Life)を阻害する重要な問題であるが、残念ながら日本において現在80才の人の平均歯数は約12本であるのが現状である。中高年が歯を喪失する原因の一つに歯周疾患が上げられるが、これらに対する予防法、治療法は十分確立されておらず十分な効果を上げていない。生涯自分の歯で噛める人を増やすためには、より効果的な予防法、早期検出法、治療法の開発、普及が望まれている。

骨の恒常性は、破骨細胞と骨芽細胞双方の相互作用によって維持されている。骨代謝は従来の内分泌系細胞のみの関与だけでなく、近年、免疫系や神経系細胞によっても制御されることが、次第に明らかになってきた。最近、軸索伸長の反発系ガイダンス因子として知られていたセマフォリン3A(Sema3A)の骨代謝への関与が報告された。林幹人らは、Sema3A ノックアウトマウスを用いて骨代謝に与える影響を生体レベルにおいて検討し、Sema3A が交感神経を介して骨芽細胞と破骨細胞とを同時に制御し骨量を増加させることを報告した。Sema 分子は、細胞外にセマドメインと呼ばれるファミリー間に保存された領域を有し、このセマドメインに続くC末端の構造の違いから8クラスに大別されている。このうち1と2は無脊椎動物に、また3から7は脊椎動物に存在し、残りの一つはウィルスがコードするホモログである。脊椎動物が有する3から7のSemaは複数のメンバーから構成され、現在約20種類が同定されている。当初、Semaは軸索伸長の反発因子として発見されたものであったが、その後の研究で血管新生や心臓形成、免疫系細胞の活性化、骨代謝などの非神経系の組織で密接に関与することが明らかになってきた。これらのSemaの生物活性を担う受容体については、neuropilin 1 (NP-1) や Plexin (Plx) ファミリーが報告されている。これらの受容体は、Sema ファミリーの多彩な機能を反映しているため、非常に複雑なリガンド・受容体関係を構築し、現在のところ、Sema3Aは、NP-1、Plx-A1 および Plx-A2 に結合することが報告されている。

歯髓を構成する歯髓細胞や象牙芽細胞は、骨芽細胞と同様に中胚葉系由来であり、骨関連タンパク質を発現し石灰化することから、Sema3Aを発現する可能性があるが、その詳細は不明である。一方、歯髓組織内において、破骨細胞の前駆細胞であるマクロファージが存在し、歯髓内にSema3Aが分布するのなら、Sema3Aがマクロファージから破骨細胞への分化や、免疫担当細胞としてのマクロファージの機能を制御している可能性も考えられる。

2. 研究の目的

そこで本研究では、歯髓組織でのSema3Aの分布と、歯髓を構成する種々の細胞におけるSema3AとSema3A受容体の発現を解析することによって、歯周組織や歯髓組織の恒常性の維持や分化に対する関連を明らかにすることを目的に研究を行った。

3. 研究の方法

1 マウス歯髓および歯周組織でのSema3Aの組織分布

下顎水平断組織切片の作成

生後12日齢のC57BL/6Njclマウス(×日本クレア、東京)を用いて下顎体を薄切し、下顎の水平断組織切片を作成した。なお動物実験に際し、広島大学動物実験委員会にて承認された実験計画ならび実施手順に従い実験を行った(歯周組織におけるセマフォリンの発現と病態との関連、承認番号;A13-140、平成26年2月14日)。

組織切片作成方法を以下に示す。マウスを麻酔下で、できる限り動物に苦痛を与えないように安楽死させて下顎を単離した。その後、4%パラフォルムアルデヒド(和光純薬、東京)にて48時間固定操作を行った。硬組織の組織切片を作成する際に、石灰化した組織を薄切することが容易ではないため脱灰操作が必要になる。脱灰には10%EDTAを用いて4にて10日間作用させた。脱灰完了後、エタノール濃度を70%、80%、90%、95%、100%と徐々に上昇させて脱水を行った。キシレンで透徹後、パラフィンにて包埋した。その後、パラフィンブロックを薄切し、組織切片の作製を行った。

ヘマトキシリン・エオジン染色

作製した組織切片を用いて組織の全体像を把握するためヘマトキシリン・エオジン染色を実施した。なおヘマトキシリンは核を青藍色に染め、エオジンは細胞質を赤色に染める。まず組織切片をキシレン、引き続きエタノールに浸漬することによって脱パラフィン操作を行い、その後組織切片をヘマトキシリン液に入れて核の染色を行った。色出しとして流水下で水洗することによって、組織切片が赤紫から青藍色に変色した。核の染色が終了したのち、細胞質を染色するためにエオジン液に浸漬した。組織切片をエオジン液に浸したのちに80%、90%、100%のエタノールに浸漬し脱水操作をおこなった。最後に組織切片をキシレンに浸して透徹し、封入剤を用いて封入操作を実施した。

Sema3Aの免疫染色

マウス歯髓および歯周組織でのSema3Aの組織分布を観察するために抗Sema3A抗体を用いて免疫染色を行った。組織切片は、脱パラフィン後、100%メタノールに2度浸漬後、0.3% H_2O_2 含有メタノールに10分間処理し、内因性ペルオキシダーゼの不活化を行った。そ

の後、リン酸緩衝生理食塩水 (phosphate buffered saline; PBS、pH7.4) で洗浄し、0.2% casein 含有 Tris Buffered Saline (TBS、pH8.0) にて 20 分間ブロッキング後、0.1 μg/ml のヤギ抗マウス Sema3A 抗体 (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX) と室温で 30 分間反応させた。さらに TBS で洗浄後、2 次抗体として 1 μg/ml のビオチン標識ウサギ抗ヤギ抗体 (BA-1000, Vector Laboratories, Burlingame, CA) で 30 分間反応させた。TBS で洗浄後、VECTASTAIN Elite ABC Kit (Vector Laboratories) にて発色させ洗浄を行った。その後、対比染色としてメチルグリーンにて核の染色を行った後、封入操作を行った。なお、これらの組織切片は、顕微鏡にて観察後、写真撮影を行った。

II マウス象牙芽細胞系細胞とマウスマクロファージ様細胞の培養

培養細胞

歯髓組織を構成する代表的な細胞として、2 種類の細胞の培養を行った。マウス象牙芽細胞系細胞 (odontoblast-lineage cells; OLC) は、秋田大学医学部 杉山 俊博博士がマウス歯胚から樹立した細胞株で、本研究では杉山博士から直接供与していただいたものを用いた。また RAW264 はマウス由来マクロファージ様細胞株で、本研究では理化学研究所バイオリソース推進室より供与されたものを用いた。

OLC と RAW264 は、10%ウシ胎仔血清 (Fetal Calf Serum; FCS、HyClone、GEヘルスケアジャパン、東京) 100units/ml ペニシリン、100 μg/ml ストレプトマイシン添加の Dulbecco's Modified Eagle Medium (D-MEM; シグマアルドリッチジャパン、東京) にて、37 °C、5%CO₂ の条件下で培養を行った。

細胞が対数増殖後期に達した際、接着性細胞の剥離を目的に培養皿に 0.05%trypsin/0.5mM EDTA 溶液を 3ml 加え、細胞が培養皿底部から剥離したのを確認後、10%FCS D-MEM を 10ml 添加し、trypsin/EDTA の細胞剥離作用を停止させた。その後、細胞懸濁液を 50ml チューブに回収し、800 rpm で 3 分間遠心し、細胞を回収した。回収した細胞は、細胞数を計測後、新たな 6 ウェルプレートに播種した。なお実験に際し、OLC は 10%FCS 添加 改変最小必須培地 (Minimum Essential Medium alpha modification; -MEM、シグマアルドリッチジャパン) RAW264 は 10%FCS D-MEM にて培養を行った。

アリザリンレッド S 染色

OLC の石灰化能力を検証するためにアリザリンレッド S 染色をおこなった。サンプルは OLC を 4 日ごと (4 日目、8 日目、12 日目、16 日目、20 日目) に停止したのものを用いた。染色方法は以下の通りである。培養した細胞は、PBS にて 3 回洗浄後、4%パラホルムアルデヒドにて 15 分間固定した。その後、流水洗後に 2 回蒸留水で水洗した。最後

に、1%アリザリンレッド S 溶液に浸漬し 5 分間静置した。染色状況を確認し染色時間を延長するか否かを判断し、適切ところで染色を停止させた。

III 培養細胞に特異的な遺伝子の発現解析

RNA の抽出・精製

RNeasy Mini Kit (キアゲン、東京) を用いて RNA の精製を行った。細胞サンプルを回収したあと超音波破砕機で 10 秒間処置した。室温で 15,000rpm で 5 分間遠心を行った後、上清を新しい 1.5ml チューブに回収した。次に 100%エタノールを最終濃度 35%エタノールになるようにサンプルに添加し、その後 700 μl のサンプルを RNeasy スピнкаラムに添加し、15,000rpm にて 15 秒間遠心を行った。次に、遠心操作の終了した RNeasy スピнкаラムに 500μl の Buffer RW1 を添加し、15,000rpm にて 15 秒間の遠心を 2 回、500 μl の Buffer RPE を添加し 15,000rpm にて 15 秒間の遠心を行った。その後、新しい 2ml コレクションチューブをスピнкаラムにセットし、再度 15,000rpm にて 1 分間遠心を行い RNeasy スピнкаラム・メンブレンを乾燥させた。最後に 50 μl の純粋を添加し、遠心操作によって溶出された溶液中の RNA の濃度を測定した。

Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

細胞から抽出した RNA は、ReverTra Ace qPCR RT Kit (東洋紡、東京) を用いて、逆転写を行った。サンプルは、1unit/50 μl KOD plus (東洋紡) 1.0mM MgSO₄、0.2mM dNTPs 存在下で、0.1mM の特異的な遺伝子の相補的な PCR primer (表 1) を用いて、94 °C で 2 分反応させた後、94 °C 20 秒、60 °C 20 秒、68 °C 20 秒のサイクルを 30 回繰り返し PCR 反応を行った。

表 1 本研究にて使用した PCR Primer の一覧

種類	Primer名称	5'-塩基配列	サイズ(bp)	GenBank番号
BSP	5'-BSP	5'-CAG CAT TTT GGG AAT GGC	447	NM008318
	3'-BSP	5'-TCG TCG CTT TCC TTC ACT TT		
DMP	F-mouseDMP-1	5'-TCA GAT GAC AGC CAG TCT GTG	287	NM016779
	R-mouseDMP-1	5'-CCT TCC TGA GAT TCG CTG CTG		
DSPP	F-mouseDSPP	5'-CAA TAG TGA TGG GCA TGA CAG	265	NM010080
	R-mouseDSPP	5'-GTC ACC ATC ACC ATT ACT TGC		
Sema3A	F-mouseSema3A	5'-TGT TCA TCG GAA CAG ATG TTG G	413	D85028
	R-mouseSema3A	5'-GAT GAT TCT CTC TTC AAG GCT G		
GAPDH	5'-GAPDH	5'-AAC TTT GGC ATT GTG GAA GG	517	NM001289726
	3'-GAPDH	5'-GGG TTT CTT ACT CCT TGG AG		
Plx-A1	F-mPlxA1	5'-TCA CTC ACC TGG TGG TTC A	505	D86948
	R-mPlxA1	5'-CAC AAA GCC AAA CAT GTC AGC		
Plx-A2	F-mPlxA2	5'-CAT GTC TGA GAG ACA GGT CAC CA	360	D86949
	R-mPlxA2	5'-CCA GGT GAG ATG CAG ATG ACT TG		
NP-1	F-mNRP1	5'-CTG GTG AGC CCT GTG GTC TAT TCC	272	AF018957
	R-mNRP1	5'-ATA TCA TCC ACA GCA ATC CCA CCG		

電気泳動

PCR 反応後のサンプルは、アガロースゲル上で PCR 産物の確認を行った。最終濃度 1% のアガロース、0.5 μg/ml のエチジウムブロマイドを 1xTAE (Tris-Acetate-EDTA) 100ml 中で混和後、加熱し、ゲル作製用フレーム内で常温で硬化させた。サンプルは、約 1μl の 6 × Gel loading buffer (東洋紡) を添加後、硬化したアガロースゲルにアプライし、15 分間泳動を行った。泳動終了後、紫外線照射下

で、PCR 産物のバンドを観察後、デジタル撮影装置にて記録を行った。デジタル化した記録は、デジタル画像解析ソフト Image J (NIH, Bethesda, MD) を用いて、発現量の分析を行った。

PCR 産物の塩基配列の決定

塩基配列決定までの操作の過程を図 3 に示す。なお、遺伝子組換え実験に際し、広島大学組換え DNA 実験安全委員会が承認した実施計画ならびに実施手順に従い、実験を行った (歯周組織におけるセマフォリンの発現と病態との関連、承認番号 ; 25-204、平成 26 年 3 月 31 日)。

まず、アガロースゲルから Sema3A (413bp) のバンドを切り出し、pTA2 クローニングベクター (東洋紡) に組み込んだ。その後、大腸菌 DH-5 (東洋紡) と混和し、抗生物質 (0.2 mM Ampicillin、和光純薬) を含む LB 寒天培地に播種し 24 時間培養を行った。抗生物質存在下では、形質転換された大腸菌のみがコロニーを形成することができる。24 時間後、LB 寒天培地上に青色コロニーと白色コロニーが出現した。そのうち pTA2 クローニングベクターに Sema3A が挿入されているものは、白色コロニーを形成し、その白色コロニーを複数選択後、個々に少量の LB 液体培地にて培養を行った。形質転換された大腸菌から、ベクターを精製し、制限酵素 (*Pst*I, *Eco*RV, *Apa*I) の処置によって 413bp のインサートが挿入されている大腸菌の選択を行った。インサートの塩基配列の決定は、ABI BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kits (Life technologies Japan、東京) を用い、ABI 3730xl Analyzer (Life technologies Japan) にて行った。

4. 研究成果

I Sema3A の組織分布

生後 12 日齢のマウス () の下顎臼歯歯胚のヘマトキシリン・エオジン染色像を示す。生後 12 日では、歯根形成がまだ始まっておらず、臼歯の歯冠形成が完了した段階である。歯冠部において、象牙質に接するように幼弱エナメル質が分布し、その外側にエナメル芽細胞、またその内側に象牙芽細胞と歯髄細胞が分布していた。またこれらの歯胚を取り囲むように骨細胞が分布していた。

次に、この組織切片を用いて歯胚および歯周組織における Sema3A の分布を検証した。図 1 に、その結果を示す。抗 Sema3A 抗体が認識する抗原は、従来報告のある骨細胞だけでなく、歯髄細胞にも分布し、またエナメル髄とエナメル芽細胞に間に分布する中間層においても陽性反応を認めた。

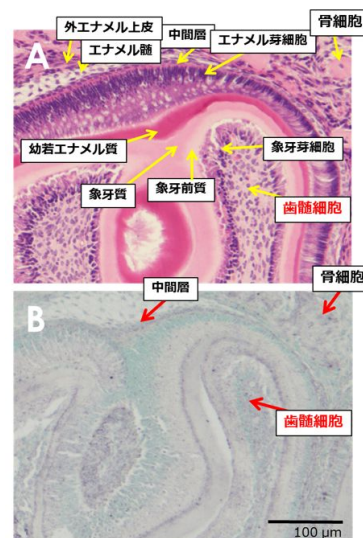


図 1 生後 12 日齢 C57BL/6NJcl マウス () の下顎臼歯歯胚のヘマトキシリン・エオジン染色および抗 Sema3A 抗体による免疫染色

II OLC における Sema3A の発現

歯胚の免疫染色によって、Sema3A が歯髄組織に分布していることが明らかになった。しかし、歯髄組織を構成する細胞自身が Sema3A を産生したのか、あるいは他の細胞が産生した Sema3A が歯髄組織に沈着したもののかは不明である。そこで、OLC を用いて、Sema3A の発現の有無を RT-PCR にて検証を行った。

まず、OLC の石灰化能力について検証を行った。石灰化とは、組織にカルシウムが沈着する現象のことである。今回染色に用いたアリザリンレッド S は、組織内に沈着したカルシウムと結合し、難溶性の色彩を有する化合物を形成する。結果を図 2A に示す。培養開始後、培養 8 日目まではアリザリンレッド S にて濃染される沈着物は、ほとんど認められなかったが、培養 12 日目以降には赤褐色沈着物が検出できた。また培養日数の経過に伴い、赤褐色沈着物の数が増大し、またその占める面積が顕著に拡大していた。従って、今回使用した OLC は石灰化能が保持されていることが判明した。

一方、象牙芽細胞は、分化の過程で Dentin matrix protein 1 (DMP) や、dentin sialophosphoprotein (DSPP) といった象牙芽細胞に特異的な転写産物を発現し、また石灰化に伴い bone sialoprotein (BSP) の発現が増加することが報告されている。そこで OLC が、歯髄細胞・象牙芽細胞としての性質を保持しているのかについて検証を行った (図 2B, C)。RT-PCR の結果、OLC が、DMP、DSPP、BSP を発現することを確認した。20 日間の培養期間において、DMP は発現量に変動があるものの恒常的に発現していたのに対し、DSPP は培養初期で高く、その後発現量を減少させていた。また BSP は、培養日数の経過に伴い発現量が増加していた。

さらに Sema3A について検証したところ、

20 日間の培養期間において、OLC は Sema3A を培養初期から発現し、石灰化が観察できる時期においても、恒常的に一定量発現していることが判明した。

PCR でバンドが検出された場合でも、非特異的なバンドが偶然予想したサイズと同一サイズで検出される場合も考えられる。そこで、Sema3A の PCR 産物の塩基配列の決定を行った。今回の実験にて、OLC において発現が認められた 413bp の PCR 産物は、Sema3A の 1346 ~ 1756 の部位と 100% 一致した。つまり、OLC 自身が Sema3A を恒常的に発現し分泌していることが明らかとなった。

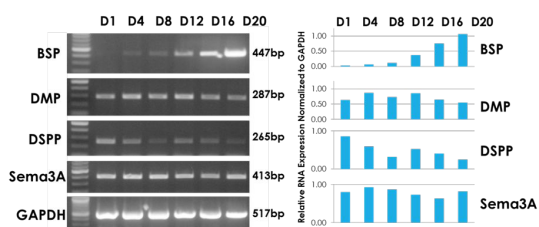
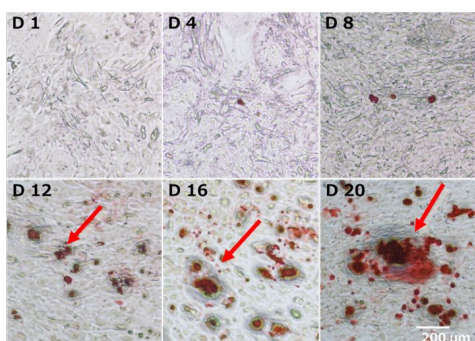


図 2 培養 20 日間における OLC の石灰化と種々の因子の発現

III OLC および RAW264 における Sema3A および Sema3A 受容体の発現

歯髓細胞が発現する Sema3A が、多彩な生物活性を担うためには、歯髓局所におけるリガンド・受容体関係を明らかにする必要がある。通常、歯髓はエナメル質、象牙質という硬組織に保護されているが、う蝕などにより硬組織のバリアが破壊された際には、外部からの細菌の侵襲にさらされることとなる。歯髓には、歯髓細胞の他に、マクロファージ、リンパ球などの免疫担当細胞が分布しており、外部から病原性細菌が侵入した際には、これらの免疫担当細胞が動員される。

実験の結果、OLC では Sema3A および Sema3A 受容体 (Plx-A1、Plx-A2、NP-1) の双方を発現していた (図 3)。一方 RAW264 では Sema3A の発現は認められなかったが、Sema3A 受容体 (Plx-A1、Plx-A2) の発現を検出することができた (図 3)。

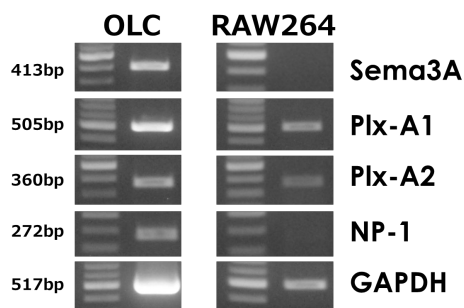


図 3 OLC および RAW264 における Sema3A と Sema3A 受容体の発現

考察

Sema3A の組織分布

2005 年の Kettunen らの研究によると、胎児マウスの歯胚に Sema3A が分布していると報告している。しかし、Sema3A が出生後の歯胚において分布しているか否かについて詳細は不明である。今回の研究において、生後 12 日齢のマウスを用いて、歯および歯周組織における Sema3A の組織分布を調べるため、下顎水平断組織切片を作成した。Sema3A の免疫染色を実施した結果、Sema3A は、出生後のマウスの歯胚においても分布していることが明らかになった。さらに、Sema3A は従来報告のある骨細胞だけでなく歯髓組織やその周囲組織にも存在していることが明らかとなった。

歯牙形成は、陥入した上皮が間葉細胞を包み込むように伸長し、帽状に変化することによって始まる。帽状に変化した外側が外エナメル上皮、内側が内エナメル上皮に分化し、内エナメル上皮はエナメル芽細胞に分化してエナメル質形成に関与している。今回の研究によって、このエナメル芽細胞と上皮内部のエナメル髓との間に分布する中間層において Sema3A の陽性反応を認めたことから、Sema3A は、歯牙形成に対しても関与している可能性が明らかとなった。

OLC における Sema3A の発現

OLC の性質を解析する目的でアリザリンレッド S 染色および RT-PCR での象牙芽細胞に特異的な遺伝子の発現解析、Sema3A とその受容体の発現の有無の確認を行った。

アリザリンレッド S 染色の結果、OLC は培養日数の経過に伴って石灰化面積が拡大していく様子が確認された。したがって、OLC は自ら石灰化する能力を保持することが明らかになった。次に、RT-PCR で象牙芽細胞に特異的な遺伝子の発現量を解析したところ、今回用いた OLC は DSPP、DMP といった象牙芽細胞に特異的な転写産物を発現していた。また Sema3A については、OLC の培養日数の経過に関係なく一定の発現が認められた。さらに、OLC 自身は Sema3A および Sema3A の受容体 (Plx-A1、Plx-A2、NP-1) を発現していることが明らかになった。

OLC は自ら石灰化する能力を保持している

ことや象牙芽細胞に特異的な遺伝子を保持していた。つまり、OLC は象牙芽細胞特有の特徴も保有し、歯周組織再生医療のための有用な研究ツールとして利用できる可能性を示すという点も明らかになった。また、OLC は常に一定以上の Sema3A を発現しており同時に受容体も保有している。このことから OLC が発現した Sema3A は、OLC 自身にも作用している（オートクライン）という可能性が示唆された。

OLC および RAW264 を用いた RT-PCR

上記に示したように RT-PCR の結果から OLC は Sema3A および Sema3A 受容体 (Plx-A1、Plx-A2、NP-1) を発現していた。一方、RAW264 では Sema3A の発現は認められなかったが、Sema3A 受容体 (Plx-A1、Plx-A2) の発現は認められた。以上の結果から、歯髓細胞自身が産生した Sema3A が歯髓細胞自身に作用しているというオートクラインの制御と、周囲のマクロファージの挙動に影響を及ぼしているパラクラインの可能性が明らかとなった。しかし、オートクラインの作用は具体的にどのような影響を OLC に与えているのかということや歯髓細胞から分泌された Sema3A が、パラクライン作用として、マクロファージに対して、どのような影響を与えているのかということについては現時点で不明である。Sema3A が OLC やマクロファージに対して実際どのような作用を与えているのかということを明らかにしていく必要がある。また、歯周組織への Sema3A の作用、病態との関連について研究をさらに進めていくことが重要であると考えられる。

今後の展望

今回の実験により特に以下の 2 点が明らかになった。まず生後 12 日齢のマウスの組織切片を用いた実験によって、生後マウスの歯髓組織内においても Sema3A が広く分布していることが判明した。また、歯髓細胞が分泌した Sema3A は、歯髓細胞自身に作用するオートクラインの可能性と、マクロファージの機能を制御しているパラクラインの可能性が明らかになった(図 4)。歯周疾患は慢性不可逆性の疾患である。現在、歯周疾患に対する特効薬やワクチン等は存在しないため、サイレントキラーとも呼ばれている。林幹人らは、Sema3A は骨芽細胞に対して分化を促進し、破骨細胞に対しては分化を抑制することによって、骨量を増加させることを報告している。Sema3A の歯周組織への局所投与は、歯槽骨吸収の進行を抑制する可能性がある。今後、歯周組織に対する Sema3A の作用についての研究が進むことによって、具体的に歯周疾患による歯周組織の破壊を抑え治癒する効果を持つことが証明される可能性もある。そのような効果が明らかになれば、Sema3A が歯周疾患によって発生する歯槽骨の破壊防止や破壊された骨組織の再生を目

的とした薬剤の成分として有望ではないかと考えられる。

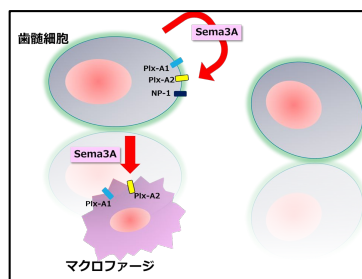


図 4 マクロファージ、歯髓細胞間における Sema3A の働きについての模式図

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 3 件)

Takahashi A, Shimazu A, Fujimoto C, Yoshimura R, Nishimura R, Sugiyama M, Expression of semaphorin 3A and its receptors in pulp tissue, 第 50 回広島大学歯学会, 2017.6.17, 広島大学(広島県)

藤本千晴, 島津 篤, 吉村理湖, 杉山勝, マウス歯周および歯髓組織における Semaphorin 3A の発現と機能について, 第 26 回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会, 2015.9.27, 山口県歯科医師会館(山口県)

Yoshimura R, Shimazu A, Fujimoto C, Sugiyama M, Study of the expression of Semaphorin 3A in mouse pulp tissue, 日本組織培養学会第 88 回大会, 2015.5.26, 広島大学(広島県)

6. 研究組織

(1)研究代表者

島津 篤 (SHIMAZU Atsushi)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・助教
研究者番号: 10274094

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

吉村 理湖 (YOSHIMURA Riko)
広島大学・歯学部・学生

藤本 千晴 (FUJIMOTO Chise)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・学生

高橋 綾華 (Takahashi Ayaka)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・学生