

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463031

研究課題名(和文) 顎口腔における増殖性病変の病理発生に関する研究

研究課題名(英文) Pathogenesis research on oro-maxillary cytological proliferative lesions

研究代表者

川上 敏行 (Kawakami, Toshiyuki)

松本歯科大学・総合歯科医学研究所・教授

研究者番号：80104892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の特色・独創的な成果は、口腔腫瘍(エナメル上皮腫と唾液腺多形腺腫)、その他の慢性炎症性病変である細胞の増殖性病変における細胞分化という視点から捉え、追究したものである。これらの成果は新規治療法の開発につながるであろう。概略は以下の通りである。
歯源性腫瘍と唾液腺腫瘍の増殖・分化について、腫瘍細胞の分化の観点から追究し、WntシグナルやHSPが密接に関与している事を明らかにした。さらに、歯科矯正学的なメカニカルストレスや外傷性咬合による歯根膜組織の傷害の修復には骨髄間葉系細胞が多数移動してきており、本来中胚葉性の骨髄間葉系細胞が、神経堤由来の外胚葉性間葉細胞に分化する事を明らかに出来た。

研究成果の概要(英文)：The results of the present research are done according to the points of cytological migration and differentiation in oral neoplasms (ameloblastomas and pleomorphic adenomas) and colonic inflammatory lesions, and the results lead to us to produce new methods for treatments of the lesions. They are as followings.

Cytological differentiation of odontogenic neoplasms and salivary neoplasms are related to the Wnt signaling and HSP expression. Furthermore, The injury tissues of the periodontal ligament tissues due to orthodontic mechanical stress and occlusal traumatic stress are recovered due to immigrated bone marrow derived stromal cells and cytological differentiation into the tissue specific cells.

研究分野：口腔病理学，硬組織疾患病態解析学

キーワード：顎口腔 増殖性病変 多形腺腫 慢性炎症 細胞移動 細胞分化 骨髄間葉系細胞 エナメル上皮腫

1. 研究開始当初の背景

「顎口腔における増殖性病変の病理発生に関する研究」

申請者らは骨髄幹細胞の多分化能に関する研究を行って来た。さらに、破骨細胞、骨芽細胞、歯根膜線維芽細胞等、歯および歯周組織構成細胞などに分化する事も確認している。そこで本研究では、実験的腫瘍発生と骨髄幹細胞移植の手法を用い、口腔腫瘍等の口腔の腫瘍性・炎症性増殖性病変の細胞分化に関する分子調節機構の解明を行う。

歯科領域では、骨髄幹細胞を用いる再生医療研究は骨組織の再建等極めて限られた領域での報告があるのみであり、今後の発展が見込まれる。しかし、これらの場合における骨髄幹細胞の振る舞いを検討した報告は殆ど無く、骨髄幹細胞の機能解明により、効果的な新規の細胞増殖性病変の治療法の開発に繋がると考えられる。

口腔腫瘍における増殖細胞の発生母組織、細胞は基本的には明らかになっているが、歯源性腫瘍、唾液腺腫瘍の発生部によっては生理的な母組織、細胞の無い場合も多い。しかし、その供給源を特定する研究は皆無である。最近、骨髄幹細胞に着目し各種の臓器に応用し細胞増殖を惹起させ治療を行う報告は散見されるが、口腔の細胞増殖病変における研究報告は無い。

申請者らのこれまでの研究成果を踏まえ、多形腺腫の細胞分化に関する研究、コレステリン肉芽腫の病理発生、

歯根膜慢性炎症巣における細胞の供給、およびその他の歯根膜傷害と修復の病理などについて検討した。

2. 研究の目的

多形腺腫の細胞分化に関する研究
多形腺腫は発生頻度の高い唾液腺腫瘍であり、多様な組織像が特徴であるが、充実性に増殖した腫瘍胞の細胞の分化は研究があまりなされていない。本研究では、腫瘍実質細胞の分化について着目し行った。今回使用した Wnt シグナルは、分化および抑制に関与することから、多形腺腫の多様な分化に関与しているとの仮説を立て、免疫染色について Wnt-1 を選択し、 β -catenin とともに免疫組織化学的に検討をし、さらに細胞分化については、CK7 と CK13 についての免疫組織化学的検討をあわせて行い、若干の文献的検討を加えた。さらに、多形腺腫は良性上皮性腫瘍に分類される唾液腺腫瘍の中でも最も一般的なものである。腫瘍組織内には様々の細胞種がみられることが知られており、その細胞分化については興味深い事象である。本研究では細胞の分化・増殖に関与することが

知られている Notch が多形腺腫の多様な細胞分化に関しても強く関与しているとの仮説を立て、Notch の分布状況を検討した。

コレステリン肉芽腫には多数のマクロファージと多核巨細胞が出現する。しかし、その細胞性格について、さらに、線維芽細胞や毛細血管内皮細胞がどこから供給されるのかなどの知見は乏しい。そこで、実験的にコレステリン肉芽腫を惹起させ、増殖する細胞種とその動態を明らかにすべく病理学的に検討した。コレステリン肉芽腫には多数のマクロファージと多核巨細胞が出現する。しかし、その細胞性格について、さらに、線維芽細胞や毛細血管内皮細胞がどこから供給されるのかなどの知見は乏しい。そこで、実験的にコレステリン肉芽腫を惹起させ、増殖する細胞種とその動態を明らかにすべく病理学的に検討した。

歯根膜ポリープについて古くから病理組織学的な消長や処置に関する研究は数多くある。しかし、その細胞供給がどこから行われているかは明確にされていない。そこで、GFP マウスの骨髄移植の実験系を用いてこの部の細胞が骨髄の間葉細胞に由来するとの仮説のもと、歯根膜ポリープを形成する肉芽組織の構成細胞の動態を追究した。

3. 研究の方法

研究材料

愛知学院大学歯学部口腔病理学講座にて取り扱われ、WHO の分類に基づく典型的な組織像を呈する 30 症例(平均年齢は 51.5 歳、男性 13 症例、女性 17 症例)である。Wnt-1 と β -catenin の免疫組織化学的検討を加えたのち、CK7 と CK13 との蛍光染色による重ね合わせにて比較検討した。同様に、Notch による免疫組織化学的検討を加えた後、CK7 と CK13 との免疫蛍光染色による重ね合わせを行い検討した。

コレステリン肉芽腫

病理学的な発生には、ddY マウス(7 週齢)と GFP 骨髄移植マウスを用い皮下にコレステリン 10mg を埋入し、埋入 2 週間から最長 6 か月まで病理組織学的、免疫組織化学的、ならびに免疫蛍光二重染色により比較検討した。

歯根膜慢性炎症巣における細胞の供給

実験には GFP 骨髄移植マウスモデルを使用し、上顎第一臼歯の髓床底部を 1/2 歯科用ラウンドバーを用い穿孔した。m-CT と病理組織学的に検討するとともに、GFP について免疫組織化学的にその動態を追究するとともに、GFP-S100A4、GFP-Runx2、GFP-D31 について蛍光二重染色により検討した。

4. 研究成果

多形腺腫の細胞分化に関する研究

Wnt では、充実性に増殖した腫瘍胞巣を形成する細胞のほとんどが陽性を呈した。とくに最外層の小型の立方細胞の細胞質膜は今回検索したほぼすべての症例で、細胞膜部位に強い陽性反応を示した。胞巣内部の扁平上皮化生を示す細胞で間質側の基底細胞様細胞では、Wnt は強く発現しており、角化傾向の強い部位には反応を示さなかった。また、胞巣内に認める形質細胞様細胞の細胞膜部位に陽性であった。腺腔様構造を形成する腫瘍細胞では、腺腔の外層に分布する多角形ないし紡錘形の腫瘍細胞の細胞膜部位とその細胞質に陽性反応がみられた。

-catenin について、充実性に増殖した腫瘍胞巣の最外層の小型の立方細胞では、細胞質内に強く陽性反応があり、その一部では核内に陽性反応を示した。充実性胞巣内部の多くの扁平上皮様腫瘍細胞や、形質細胞様細胞の細胞外形を縁取るように強い陽性反応があったが、細胞質内や核は一部陽性反応を呈した。とくに間葉方向の基底様細胞では強く反応を示し、角化部位に移行するに従って、反応は弱くなっていた。腺腔様構造を形成する腫瘍細胞では、腺腔外側に分布する小型立方細胞では、腫瘍細胞の細胞質内が強く陽性反応を呈し、核内にも陽性反応が観察された。

Wnt と -catenin を重ね合わせ検討すると、Wnt は充実性に増殖した腫瘍胞巣内の小型立方細胞を主体に強い陽性反応を示した。また、-catenin の陽性部もほぼ同じ領域であった。さらに、-catenin の核内移行はとくに腺管様構造を形成する立方細胞に確認された。しかし、扁平上皮化生を示す部ではその陽性反応が弱まり、腫瘍胞巣縁の基底細胞様細胞が局限しており、核内移行も認識できた。しかし、棘細胞部などにおいては、著明な核内移行像は観察されなかった。蛍光染色で確認したところ、Wnt と CK7 および Wnt と CK13 の陽性部はほとんどが一致していた。

本研究において、充実性の腫瘍胞巣を形成する小型の立方細胞では、Wnt では強い陽性反応を示し、-catenin では細胞質内に陽性反応を認め、その一部では核内に陽性反応があった。これは、Wnt が -catenin 経路を介して働いていることを示唆している。Wnt は充実性の腫瘍胞巣内の小型立方細胞が集簇している領域に強い陽性反応を示しており、CK7 と比較すると Wnt が濃染されている部位は CK7 の発現と一致しており、腺管様構造の形成が多数存在していた。同部位の -catenin では導管様構造の外側に分布する小型立方細胞に核内移行が強く観察された。腺管様構造の周囲に認める紡錘形細胞では、Wnt は淡色であり -catenin も同様であった。これより、腺管を形成する細胞、とくに小型立方細胞では、Wnt シグナルが -catenin 経路を介して働いており、いわゆる間質方向へと索状に配列する紡錘形細胞

では Wnt や -catenin の発現がほぼ認められないことから、充実性の腺管様構造を形成する小型立方細胞は Wnt が関与し、分化していることが考察される。

扁平上皮様細胞の部位を観察すると、Wnt は陽性反応を呈していた。とくに胞巣縁に配置する基底細胞様細胞に強陽性反応を呈した。しかし、分化の進んだ部における陽性反応は弱くなっていた。同様に、-catenin では、扁平上皮化生を示す部位は陽性反応を認めた。多くの細胞は、細胞膜周囲に濃染を認め、細胞質及び核内への移行は認めなかった。とくに胞巣周囲に認める基底細胞様細胞にはその傾向がみられた。わずか一部であるが核内移行像を認める部位もあった。胞巣を形成する扁平上皮様細胞の中でも、胞巣周囲の基底細胞様細胞の一部では Wnt は -catenin 経路を介して働いている事が示唆されたが、多くの細胞では Wnt が発現しているものの、-catenin の核内移行はなされておらず、このような部においては Wnt 経路の相違があるのであろう。

以上、多形腺腫では、充実性に増殖した腫瘍細胞の中で、腺管様構造を呈し、とくに立方細胞の部位で、Wnt が細胞分化に関与しており、Wnt で現在確認されている3つの経路のうち、-catenin 経路を介して働いている事が考察される。また、充実性に増殖した腫瘍細胞の中でも、扁平上皮化生しており、基底細胞様細胞では、Wnt は -catenin 経路以外で働いていることが示唆される。以上のことより、多形腺腫の特徴である、様々な組織への分化には、大きく Wnt が関与しているが、-catenin 経路を介して分化に関与するものと、それ以外での経路で分化に関与しているものと、細胞形態、部位によって変化していると考えられる。

Notch に関しては、大小の空隙がみられるなど様々な組織構造の存在する多彩性を示していた。類円形を示す腫瘍実質部分は線維性の比較的薄い被膜に覆われており、被膜の内側には線維性組織の中に腫瘍胞巣の増殖が確認できた。腫瘍内の構成細胞は、随所に小型円形ないし嚢胞状の腺腔を形成する導管上皮細胞とその周囲に位置する位置する筋上皮細胞の主として2種類の増殖からなっていた。間葉様部分には筋上皮細胞の増殖からなり、これが次第に粗になって形成され、紡錘形、類円形ないし楕円形細胞が腫瘍胞巣から解離増殖することによって形成されたいわゆる“mixed appearance”像、それに続いて粘液腫様組織、さらに一部では軟骨様組織も特徴的に観察することができた。また、充実性に増殖する腫瘍細胞が扁平上皮へと化生し組織内に著しく角質変性を起こしている部位もみられた。免疫組織化学的には Notch は、腺腔構造を形成する導管上皮細胞の細胞質に陽性反応があり、一部の細胞の核に陽性反応がみられた。その周囲の充実性に増殖した腫瘍細胞の多くにも核内に陽性反

応が存在していた。また、扁平上皮化生部における基底細胞様細胞層の細胞質が強い反応を示し、核にも一部の細胞で反応があった。核内反応および細胞質の反応は有棘細胞様細胞層へ向かうに従い弱まる傾向が確認できた。腺管様の構造を形成する導管上皮細胞は細胞骨格である CK7 に陽性であった。同部について、免疫蛍光染色により、Notch は腺腔を形成する導管上皮細胞内の一部の核に反応を呈した。またこの反応が確認できた部分は CK7 の存在する部位であり、その周囲に存在する充実性に増殖した多くの腫瘍細胞にも Notch の反応が認められた。Notch と CK7 の重ね合わせにより Notch は腺腔構造を形成している導管上皮細胞の周囲に反応が観察された。また、腺腔構造を形成する導管上皮細胞の一部に核内に反応があった。同じく細胞骨格である CK13 に染色された扁平上皮化生様部分を観察したところ、CK13 は扁平上皮化生を生じた腫瘍細胞の有棘細胞様細胞を中心に陽性反応を示した。一方で、Notch は基底細胞様細胞部から有棘細胞様細胞部にかけて核内に存在していた。CK13 と Notch を重ね合わせると、扁平上皮化生部の中でも基底細胞様細胞部の細胞の多くが Notch の陽性を示し、表層に向かうに従ってその数は減少していくことがわかった。また、これらを重ね合わせて核内反応を観察してみると、基底細胞様細胞の核内に反応がみられ、有棘細胞様細胞層へと向かうに従い、核内陽性反応を示す細胞が少なくなっていることが観察できた。多形腺腫における特徴的な構造物である軟骨様部分は細胞質が強い反応を示したが、核に反応はなかった。同じく、特徴的な構造物である結合性を喪失したことにより生じた粘液腫様の組織部分は、一部の腫瘍性筋上皮細胞の細胞膜に若干の反応を示したが、細胞質および核に反応は認められなかった。

多形腺腫の腫瘍実質部分で CK7 に陽性反応を示している導管上皮細胞部を Notch と比較することにより、一部の細胞の核内に陽性反応がみられることが明らかとなった。腺腔構造部の周囲に存在する充実性に増殖した腫瘍細胞の核内にも陽性反応があったことから腺管構造部における導管上皮細胞における細胞分化に Notch が関与し、まさに分化途上ということが示唆される。CK13 にて染色を行った扁平上皮化生部については、Notch は基底細胞様細胞の核内から有棘細胞様細胞の核に反応がみられた。これが表層に向かうに従い核内に反応を示す細胞が少なくなっていくことから、基底細胞様細胞層の時点においては分化の最中であることが示唆され、有棘細胞様細胞へと基底細胞様細胞の分化が進んでいる。表層に向かうに従い、核内の陽性反応が弱くなっていることから、分化が完了に向かっていることが考察できる。また、多形腺腫に特徴的な構造物である軟骨様部分、粘液腫様の組織部分は、

核に反応がみられなかったため、それぞれの構造物へと分化が進み終わり、現在は分化が止まっている状態であると考察した。以上の事より、本研究から多形腺腫の多彩な細胞分化には部位により Notch が大きく関与していることが示された。

コレステリン肉芽腫の病理発生

病理組織学的には ddY マウスと GFP 骨髄移植マウスを用いたがその病理組織像について相違はなかった。埋入 2 週例では、肉芽組織がコレステリン結晶の塊の周囲から一部を置換していた。その中心部は大きな不規則な形状の空隙として観察された。これらの細胞は主に、マクロファージや多核巨細胞であった。大きな空隙に接する内部に毛細血管はほとんどなかった。大きな空隙に接する部分ではマクロファージや多核巨細胞の核の染色性は極めて悪かった。20 日例では、さらに中心部に行くに従いマクロファージや異物巨細胞の増殖があったが細胞核の消失により細胞形態を有せず、ただコレステリン結晶を分割するような構造とし観察された。3 か月例では、器質化していた。これらの部には、線維芽細胞と膠原線維と毛細血管の増生があり、コレステリンの分割化が進んでいた。最外層には線維芽細胞が膠原線維の走向に増殖しており、毛細血管もみられた。6 か月例では、中心にあった大きな不規則な形状のコレステリン結晶はほぼ線維芽細胞や膠原線維に置き換わっていた。最表層の被膜には線維芽細胞と膠原線維と毛細血管が存在していた。免疫組織化学的検討では、CD68 について、コレステリン空隙の周囲に増殖した円形の核を持つ細胞や多核の巨細胞は明確に CD68 陽性を示した。埋入 2 週の増殖した肉芽組織の細胞はほぼすべて GFP 陽性であった。肉芽組織内には、極めて少量の線維芽細胞と膠原線維が介在しており、その線維芽細胞は GFP 陰性だった。しかし、6 か月経過すると、マクロファージと多核巨細胞の間には、多量の線維性組織が入り込み、これらを分割していた。その膠原線維と線維芽細胞間と毛細血管が介在していた。この大部分は GFP 陰性を示した。しかし、一部の紡錘形の核を持つ線維芽細胞は GFP 陽性を示した。次に、CD31 陽性細胞はほぼ肉芽組織の周辺部に限局していた。最外層の線維性組織内には内層と比べ多くの CD31 陽性が認められた。免疫蛍光二重染色による検討では、GFP-CD68 の組み合わせについて、CD68 陽性のマクロファージと異物巨細胞は GFP 陽性を明確に示した。紡錘形細胞の一部には GFP のみ陽性の細胞も存在していた。GFP-CD31 の組み合わせでは、一部の血管内皮細胞は GFP と CD31 の二重陽性を示した。

歯根膜慢性炎症巣における細胞の供給

m₁CT 像では、どの時期においても、歯槽骨の吸収と歯根膜腔の拡大が生じていた。術後 2 週間の病理組織像では増殖細胞の主体は、線維芽細胞であり、その細胞の形態は、短い

紡錘形で、その核は比較的丸いものが多かった。肉芽組織の最表層には、細胞間橋の明瞭な多角形の上皮細胞が増殖していた。当該の歯根膜部には正常な生理的な配列の歯根膜組織は無く、一部に好中球などの炎症性細胞が認められた。術後1ヶ月の病理組織像では、線維芽細胞は2週と同様、核は丸みをおび、肉芽組織の主をなしていた。髄床底直下にできた肉芽組織は穿孔部より髄腔内に盛り上がり、最表層は、重層扁平上皮で覆われていた。毛細血管は、2週と比較して増殖し、とくに上皮直下に多く存在していた。術後3ヶ月では、増殖した肉芽組織内の線維芽細胞の核は扁平に変化し、膠原線維が目立つようになってきた。重層扁平上皮は厚みを増していた。毛細血管は、肉芽組織内に多数存在した。術後6ヶ月では、増殖した肉芽組織には、膠原線維と、核の扁平な線維芽細胞が、より目立ち、リンパ球はその中に点在していた。GFPの免疫染色では、当該部の肉芽組織内にGFP陽性細胞が多数みられた。これらGFP陽性細胞について、その細胞種の同定を行うために、蛍光免疫二重染色を行った。GFP-S100A4の組み合わせでは、2週、6ヶ月ともに、紡錘形の核を持った長紡錘形の細胞に緑色蛍光を示すGFP陽性所見があり、これらの外形を示す細胞に赤色反応のS-100A4陽性反応が認められた。これらを重ね合わせによって確認すると、橙色に発色する両者の一致を示す場所があった。さらに核を青色蛍光に発色するDAPIと重ね合わせると、橙色は核の周囲を取り込むように認められた。GFP-Runx2の組み合わせについては、肉芽組織内には、紡錘状で、丸みをおびたものがあり、同部位には緑色蛍光を発するGFP陽性所見があり、これらの外形を示す細胞に、赤色蛍光のRunx2陽性所見が認められた。これを重ね合わせによって確認すると、橙色に発色する両者の一致を示した。形態は、さらに核を青色蛍光に発色するDAPIと重ね合わせると、橙色は核の周囲を取り込むようになっていた。GFP-CD31では、明瞭な血管腔がみられる部位では、血管内腔面にGFP陽性の内皮細胞の細胞質が配置していた。この血管腔を作る血管内皮細胞に赤色蛍光のCD31陽性反応が認められた。これらの重ね合わせでは、GFP-S100A4、GFP-Runx2と同様であった。

今回GFPマウスの第一臼歯の髄床底を穿孔して根分岐部病変を形成し、病理組織学的に病変の進展過程や、増殖した肉芽組織の構成細胞の由来を明確にすることとした。その結果、病理組織学的検討では、初期では若干の化膿性炎症が引き起こされるが、次第に慢性炎症として肉芽組織の増殖が起きていくことが分かった。蛍光二重染色を行った結果、GFP-S100A4では、紡錘形細胞にS100A4陽性反応がみられ、かつ、GFP陽性反応を示したことから通常型の線維芽細胞が骨髄由来であることが分かった。GFP-Runx2では、

肉芽組織内の紡錘形細胞にRunx2陽性反応を認め、GFP陽性反応を示したことから、通常の線維芽細胞とは異なった歯根膜線維芽細胞も骨髄に由来することが示唆された。GFP-CD31において、形態学的に明瞭な血管においてCD31陽性反応を示し、GFP陽性反応を認めたため、血管内皮細胞も骨髄細胞に由来するものがあることが示された。以上から、髄床底穿孔部にできた歯根膜ポリープには、毛細血管内皮細胞や、線維芽細胞、歯根膜線維芽細胞が増殖本態であり、これらはいずれも移植骨髄細胞に由来するものであることが分かった。

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)

[雑誌論文](計7件)

Sakai K, Nakano K, Matsuda S, Tsujigiwa H, Ochiai T, Shoumura M, Osuga N, Hasegawa H and Kawakami T (2016). Pathological analysis of cell differentiation in cholesterol granulomas experimentally induced in mice. *Int J Med Sci* 13: 220-4.

Matsuda S, Shoumura M, Osuga N, Tsujigiwa H, Nakano K, Okafuji N, Ochiai T, Hasegawa H and Kawakami T (2016) Migration and differentiation of GFP-transplanted bone marrow-derived cells into experimentally induced periodontal polyp in mice. *Int J Med Sci* 13: 500-6.

Matsuda S, Nakano K, Tsujigiwa H, Takabatake K, Okafuji N, Shoumura M, Osuga N, Nagatsuka H and Kawakami T (2016) Overview of cytological dynamics of periodontal ligament inflammatory lesions. *Int J Dent Oral Sci* S9: 001, 1-7.

Ueda Y, Nakano K, Ochiai T, Yoshida W, Sugita Y, Kubo K, Maeda H, Hasegawa H and Kawakami T (2016) A possible functional role of HSP27 as a molecular chaperone of Wnt1 in cell differentiation of pleomorphic adenomas. *Int J Dent Oral Sci* 3: 340-3.

Takamine K, Ueda Y, Nakano K, Ochiai T, Sugita Y, Kubo K, Maeda H, Hasegawa H and Kawakami T (2015) Notch as a possible cell differentiation factor in pleomorphic adenomas. *Int J Med Sci* 12: 759-763.

Matsuda S, Yokoi Y, Moriyama K, Shoumura M, Osuga N, Nakano K and Kawakami T (2015) Pathological examination of experimentally induced

periodontal polyp in mice. J Hard Tissue Biol 24: 307-400.

Okuda Y, Nakano K, Suzuki K, Sugita Y, Kubo K, Maeda H, Okafuji N, Hasegawa H, Kawakami T (2014) Wnt signaling as a Possible Promoting Factor of Cell Differentiation in Pleomorphic Adenomas. Int J Med Sci 11: 971-978.

〔学会発表〕(計 57 件) 主なもの下記
European Association of Oral Medicine (13th) 2016年9月15-17日, トリノ, イタリア

Matsuda S, Shomura M, Osuga N, Tsujigiwa H, Nakano K, Okafuji N, Ochiai T, Hasegawa H and Kawakami T. Cell migration and differentiation of BMDCs into periodontal polyp. A07; Oral Dis 22 (S2): 11, 2016.

Muraoka R, Nakano K, Yamada K and Kawakami T. HSP70 in recovery of the mouse PDL by mechanical stress. A12; Oral Dis 22 (S2): 12, 2016.

Kawakami T, Nakano K, Ochiai T, Sugita Y, Kubo K, Maeda H and Hasegawa H. Notch act as cell differentiation factor in pleomorphic adenomas. B091; Oral Dis 22 (S2): 34, 2016.

Asia Pacific Dental Congress (37th) 2015年4月2-5日 (Singapore)

Kawakami T, Nakano K, Sugita Y, Kubo K, Maeda H and Hasegawa H. Heat shock protein 27 as a promoting factor of squamous metaplasia in ameloblastomas. (プログラム P. 66)

The Notch Meeting IX (9th) 2015年10月4日-9日アテネ, ギリシャ

Kawakami T, Nakano K, Ochiai T, Sugita Y, Kubo T, Maeda H and Hasegawa H. Functional roles of Notch in cell fate specification of salivary pleomorphic adenomas. (アブストラクト P28-29)

International Congress of the Italian Society of Orthodontics (46th), Milano, Italia, October, 2015

Muraoka R, Kurata K, Nakano K, Yamada K, Kawakami T. HSP27 expression as a possible molecular chaperone in the periodontal ligament cells due to orthodontic mechanical stress.

International Congress on Oral Pathology and Medicine (17th) 2014年5月

Ochiai T, Nakano K and Hasegawa H. Expression of neuroendocrine cell markers in ameloblastomas. (プログラム抄録集 p49)

〔図書〕(計 1 件)

Kawakami T, Tsujigiwa H, Takaya T, Kaneko K, Mimura H, Matsuda S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Fujii T, Nakano K and Nagatsuka H. Chapter 9. Injury and recovery of the periodontal ligament: From a view point of developmental biology. In Advances in Medicine and Biology, Vol III. Berhardt LV ed., Nova Biomedical Publisher, NY, USA, pp173-220, January 2017.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川上 敏行 (KAWAKAMI Toshiyuki)
松本歯科大学・総合歯科医学研究所・教授
研究者番号: 80104892

(2) 研究分担者

富田 美穂子 (TOMIDA Mihoko)
松本歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 00366329

(3) 研究分担者

中野 敬介 (NAKANO Keisuke)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号: 10325095

(4) 研究分担者

辻極 秀次 (TSUJIGIWA Hidetsugu)
岡山理科大学・理学部・教授
研究者番号: 70335628