

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：31201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670852

研究課題名(和文) 歯根膜由来細胞の血管新生・造血能力発現機構を応用した革新的歯周組織再生療法の開発

研究課題名(英文) Establishment of novel therapy for regeneration of periodontal ligament (PDL) by application of the angiogenic and hematopoietic activities of PDL-derived cells

研究代表者

石崎 明 (ISHISAKI, Akira)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：20356439

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病により喪失した歯根膜をはじめとする歯周組織を完全に再生することは困難である。そこで、歯根膜に存在する血管内皮前駆細胞(EPC)による血管新生や造血能力を自在に誘導する技術を樹立することで、革新的な歯周組織再生療法を確立したい。

歯根膜由来EPCの血管新生や造血能力を制御するキー遺伝子の同定には至っていないが、歯根膜由来EPCによる血管形成および血球系細胞への分化を強く誘導する新たな培養条件を発見した。また、我々は歯根膜由来EPCが神経細胞との相互作用によりその血管新生や造血能力を増強する可能性を見出した。この神経血管ネットワークを利用した局所の微小循環改善療法の樹立を目指したい。

研究成果の概要(英文)：Aim of this study is establishment of novel therapy for regeneration of periodontal ligament (PDL) by application of the angiogenic and hematopoietic activities of PDL-derived cells.

Here, we found that hypoxic condition strongly promoted angiogenic and hematopoietic activities of the PDL-derived endothelial progenitor cells (EPCs) in the three-dimensional culture system by using type I collagen gel, which possibly facilitates identification of key genes for the expression of angiogenic and hematopoietic activities of these cells. In addition, we found that cell-cell interaction between EPCs and nerve cells possibly enhanced angiogenic and hematopoietic activities of EPCs. There is a possibility that establishment of microcirculation therapy through application of EPC nerve cell network for angiogenesis and hematopoiesis.

研究分野：細胞生物学、分子生物学

キーワード：歯根膜 血管内皮前駆細胞 血管新生 造血能力 歯周組織再生

1. 研究開始当初の背景

歯周病などにより広範囲で喪失した歯根膜 periodontal ligament (PDL)をはじめとする歯周組織を完全に元の状態までに再生することは極めて困難である。最先端歯科医療として人工膜を利用した歯周組織再生誘導法 guided tissue regeneration (GTR)を利用した外科的な治療法が試みられているが、局所の間葉系幹細胞 mesenchymal stem cell (MSC)が歯周病などにより失われた歯周組織を広範囲に再生するには、局所の血管新生(血流を介した骨髄由来 MSC や栄養分の補給)が必須であると考えられている。とくに、PDL 中には MSC に相当する組織再生能力を有する細胞が存在するという報告[Seo *et al*, Lancet (2004)]があり、この細胞を応用した歯周組織再生療法の確立が望まれているところである。これまでに、この PDL 由来 MSC を用いた硬組織(歯槽骨、セメント質、象牙質)の形成能力については明らかとされてきたが、PDL 由来の血管形成性細胞の増殖や血管内皮細胞 endothelial cell (EC)分化制御機構について分子レベルで解明するという試みはなされていなかった。そこで、PDL に存在する MSC による血管新生を自在に誘導する方法が樹立されれば、これまでに困難であった広範囲な歯周組織再生療法の基盤が確立されることが大いに期待された。

我々はこれまでに PDL 由来の血管内皮前駆細胞 endothelial progenitor cell (EPC)の存在を明らかにし、この細胞が血管構造を形成することを報告した[Okubo *et al*, J Vasc Res (2010)]。加えて、この細胞の EPC としての機能を維持するためには線維芽細胞増殖因子 fibroblast growth factor (FGF)や上皮成長因子 epidermal growth factor (EGF)による MEK/ERK 刺激が必要なこと[Takahashi *et al*, Int J Mol Med (2012); Kimura *et al*, Cell Physiol Biochem (2013)]や、transforming growth factor (TGF)- β による p38 MAPK 刺激で EC の機能が低下すること[Yoshida *et al*, Int J Biol Sci (2012)]を明らかにしてきた。しかしながら、PDL 由来 EPC による血管新生を基盤とした歯周組織再生療法を確立するには、この細胞の EC 機能を発現するためのキー遺伝子を同定し、PDL 周囲組織の局所血液循環を促進する技術開発に繋げる必要がある。

2. 研究の目的

我々が開発したスフェロイド形成と I 型コラーゲンゲル内 *in vitro* 3 次元培養法は、PDL 由来 EPC 細胞の血管形成と造血性を誘導する独創的な方法である。この独自の培養方法により、この細胞の EC 分化ならびに造血細胞分化を誘導するキー遺伝子を絞り込むことが可能となった。我々は、これまでに PDL 細胞による血管新生制御モデル遺伝子を複数ピックアップしているが、これらのモデル遺伝子について、3 次元培養系で、増殖や分

化に深く関わりと予測される転写因子を優先して絞り込みを行った。その結果、これらの中のモデル遺伝子 A を PDL 由来細胞に強発現させたところ、血管内皮細胞マーカー FLK1/KDR の発現が有意に上昇することが判明している。このことから、我々独自の実験系を基盤とした PDL 細胞による血管新生制御モデル遺伝子絞り込みは適切に進んでいることが示唆された。また、興味深いことに、遺伝子 A 強発現により、造血幹細胞マーカー c-kit や白血球系細胞マーカー CD45 の発現も有意に上昇し、この遺伝子 A が血管新生に加え、造血も促進する可能性が示唆されている。これまで、Hemangioblast という造血幹細胞と血管内皮細胞の共通前駆細胞の存在は示唆されてきたが、その分化制御機構は不明である。我々独自の *in vitro* 実験系でピックアップした遺伝子の更なる絞り込みを行うことで、PDL 由来未分化間葉系細胞の血管新生系ならびに造血系分化を制御する遺伝子が同定され、その結果、PDL 周囲の血液循環を血管形成と造血の両面から増強する革新的な局所血液循環改善技術が開発される。本研究では、PDL 由来 EPC の EC 分化あるいは造血幹細胞への分化転換の方向性を決定するキー遺伝子の同定を行い、PDL 周囲組織での血管新生ならびに造血を自在に操作することを可能にする歯周組織血液循環改善技術を樹立するための分子基盤を築きたい。

PDL 由来 EPC の血管形成や造血能力を誘導するキー遺伝子を同定すれば、PDL 周囲の局所血液循環を自在に誘導することが可能となり、極めて困難とされてきた歯周病による広範囲な歯周組織喪失部位を完全に再生することが初めて可能になると大いに期待される。

3. 研究の方法

(1) PDL 血管形成誘導モデル遺伝子のピックアップ

① 以前の我々の研究結果を参考にして、2 次元平面培養下の PDL 由来 EPC 細胞 SCDC2 の EC マーカー発現を抑制する TGF- β [Yoshida *et al*, Int J Biol Sci (2012)]で刺激をした細胞と、この細胞の EC マーカー発現を促進する EGF や FGF [Kimura *et al*, Cell Physiol Biochem (2013); Takahashi *et al*, Int J Mol Med (2012)]で刺激した細胞と、未刺激の細胞との 4 種細胞間で DNA アレイを用いた網羅的遺伝子発現頻度差解析を行う。この際、EC 分化を抑制する TGF- β 刺激と EC 分化を促進する EGF や FGF 刺激とで、その発現量の増減が逆方向に調節される遺伝子を血管形成誘導モデル遺伝子としてピックアップする。

② 既に我々は、血管形成能力を有する PDL 由来 EPC である SCDC2 細胞と、同一個体(ラット)から採取した血管形成能力の無い線維芽細胞様 SCDC1 細胞との網羅的な遺伝子発現頻度解析により、複数の血管形成誘導モデ

ル遺伝子をピックアップし、遺伝子 A のような PDL 細胞における血管形成ならびに造血性促進の働きを示唆する遺伝子を同定しつつある。しかし、血管形成能力がまだ未確認のモデル遺伝子数は総数で 600 個近くもあり、これらの全てを細胞へ遺伝子導入し、その後の各細胞の血管形成能力の変化を評価するのは現実的ではない。そこで、この既存データと①の結果とを照合し、いずれの実験でもモデル遺伝子としてピックアップされる共通モデル遺伝子を真の PDL 血管形成誘導モデル遺伝子として選定する。

(2) PDL 細胞の造血幹細胞への分化転換誘導モデル遺伝子のピックアップ

① PDL 細胞に遺伝子 A を強制発現すると造血幹細胞マーカー c-kit の発現が強く誘導される。この c-kit は、幹細胞増殖因子 stem cell factor (SCF) の受容体であり、骨髄における造血幹細胞の生存や成熟に重要な機能を果たしていることが知られている [Hoffman *et al*, *Stem Cells* (1993)]。そこで、遺伝子 A を強制発現させて c-kit を大量発現した PDL 細胞に SCF を作用させ、造血性幹細胞マーカー CD34 の発現を増強させた細胞と SCF を作用させない細胞との間で (1) と同様に DNA アレイを用いた網羅的遺伝子発現頻度差解析を行う。

② 造血性細胞分化を誘導するリン酸化細胞内シグナル分子の同定を LC-MS/MS (液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計) を用いて行う。①と同様に PDL 細胞に遺伝子 A を強制発現させた後、SCF を作用させた際にリン酸化されるシグナル伝達分子を同定する。その後、①で得られた造血幹細胞への分化転換モデル遺伝子のうち、②で予測されるシグナル伝達経路に関連するものを照合して、造血幹細胞への分化転換モデル遺伝子の絞り込みを行う。

(3) PDL 細胞の血管形成誘導モデル遺伝子の絞り込み

① これまでにピックアップした「血管形成誘導モデル遺伝子」を PDL 細胞に強制発現させる。遺伝子導入後の血管内皮細胞マーカー (vWF、CD31、Tie-2、ならびに FLK1/KDR) の発現の増強効果を定量的 RT-PCR 等で確認する。また、siRNA 導入で、逆の効果が示されることを確認する。

② 3 次元培養法による血管新生誘導培養系で血管形成増強効果を確認する。

(4) PDL 細胞の造血幹細胞への分化転換モデル遺伝子の絞り込み

① これまでにピックアップした「造血幹細胞への分化転換モデル遺伝子」を (3) と同様に PDL 細胞に強制発現させる。遺伝子導入後の造血幹細胞マーカー (CD34、CD133) の発現の増強効果をフローサイトメータで確認する。また、siRNA 導入で、逆の効果が示されることを確認する。

(5) PDL 細胞の血管形成誘導遺伝子の同定

① これまでに絞り込んだ「PDL 血管形成誘

導モデル遺伝子」を PDL 細胞に導入・強制発現 (蛍光タンパク質で標識) した後、免疫不全マウス腎被膜下に移植し、移植細胞が血管形成に関わるかどうかを、コントロールベクターを使用した実験と比較して、組織蛍光学的に調査する。

(6) PDL 細胞の造血幹細胞への分化転換遺伝子の同定

① これまでに絞り込んだ「PDL 造血幹細胞への分化転換モデル遺伝子」を (5) と同様に PDL 細胞に導入・強制発現させた後、C57BL/6 マウスをレシピエントマウスとして移植実験をする。具体的には、レシピエントマウスに X 線照射をして骨髄内の造血性幹細胞を死滅させた後に、尾静脈よりモデル遺伝子導入細胞を移植し、6~8 週後に蛍光細胞が骨髄、胸腺などの造血臓器にホーミングして、全身に各種血球細胞を供給するかどうかを組織蛍光学的に調査する。

4. 研究成果

我々は、歯根膜由来細胞 SCDC2 細胞による血管形成および血球系細胞への分化が低酸素培養下で今まで以上に強く誘導されることを新たに発見した (図 1)。また、この低酸素条件下では、既に発見済みの血管形成・血球細胞分化誘導遺伝子 A を歯根膜由来細胞に強制発現した場合には、その血管形成促進能力や血球細胞分化能力がより顕著に観察されることも判明している。現在、このように新たに明らかとなった血管形成・血球細胞誘導培養条件のもとで、これらの機能を発現させるためのキー遺伝子の同定作業を継続している。

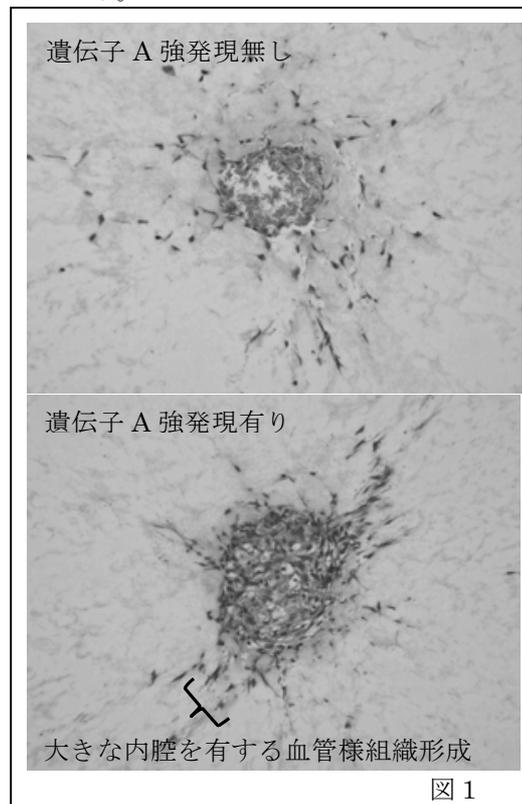
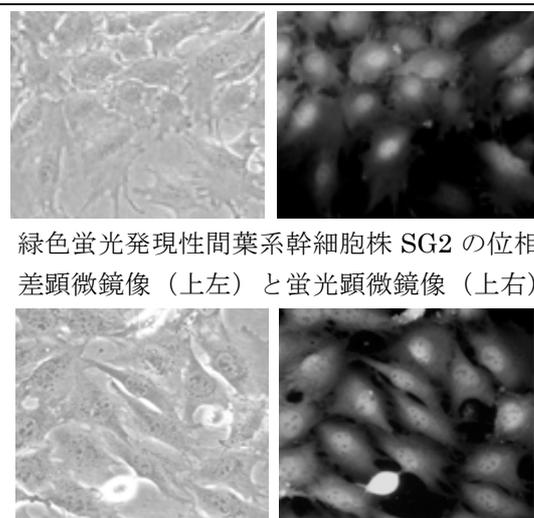
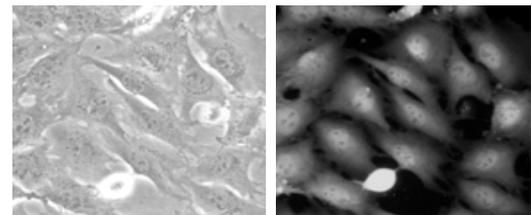


図 1

in vivo での歯根膜由来細胞における血管形成・血球細胞誘導機能発現キー遺伝子の同定実験では、移植細胞をトレーシングするための指標として蛍光色素を導入された幹細胞の動物への移植系を立ち上げる必要がある。今回我々は、間葉系幹細胞のなかで *in vivo* での組織形成能力が高いとされる骨髄由来間葉系幹細胞に蛍光色素を導入し、*in vivo* 移植後の組織形成能力を蛍光トレーシングにより可能とするためのポジティブコントロールとしての細胞を得ることができた (図2)。この成果から、歯根膜由来細胞を用いた血管形成・血球細胞能力の *in vivo* での評価の際に今回作製した細胞との比較検討が可能になり、研究成果の評価が容易にできるという利点を得た。



緑色蛍光発現性間葉系幹細胞株 SG2 の位相差顕微鏡像 (上左) と蛍光顕微鏡像 (上右)



緑色蛍光発現性間葉系幹細胞株 SG5 の位相差顕微鏡像 (上左) と蛍光顕微鏡像 (上右)

図2

加えて我々は、歯根膜由来血管内皮前駆細胞 EPC が局所の血管新生を促進して歯周組織再生に働く際に、同時に周囲損傷神経の再生にも働く可能性を見出した。すなわち、歯根膜由来 EPC 様細胞として樹立された SCDC2 細胞に transforming growth factor (TGF)- β を作用させると神経栄養因子として知られる nerve growth factor (NGF) の発現が誘導されることが判明した。近年、血管と神経はお互いに作用を及ぼし合いながら協調的なネットワークを形成することが明らかとされているが、とくにこのネットワークの形成に働く「神経-血管ガイダンス分子」の存在が注目されている。これまで、この神経-血管ガイダンス分子は、神経細胞の機能を調節する分子として注目されてきたが、血管網の形成にも重要な役目を演ずることが最近明らかとされ、歯周組織再生に欠くべからざる神経組織と血管組織形成を誘導するものとして重要視されてきている。今回の我々の発見は、歯根膜細胞由来の NGF が、歯根膜に達する感覚神経の損傷時に神経-血管ガイ

ダンス分子として働き局所での神経組織再生に働くと同時に、その再生された神経組織から産生される神経-血管ガイダンス分子による血管組織再生の可能性をも予測させるものである。現在、SCDC2 細胞が血管形成ならびに造血能力を発現させるキー遺伝子の同定に向けての研究を進めているところであるが、今後は、歯周組織における神経-血管ネットワーク形成を司るキー遺伝子についても同定を試み、神経-血管ネットワーク形成を応用した局所の微小循環増強作用による革新的な歯根膜周囲組織の再生医療の開発に繋げたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計8件)

① Kanno Y., Maruyama C., Matsuda A., Ishisaki A. uPA-derived peptide, $\text{\AA}6$ is involved in the suppression of lipopolysaccharide-promoted inflammatory osteoclastogenesis and the resultant bone loss. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2017 年掲載確定、査読有

② Inoue, M., Yamada, J, Aomatsu-Kikuchi, E., Satoh, K., Kondo, H., Ishisaki, A., and Chosa N. SCRG1 suppresses LPS-induced CCL22 production through ERK1/2 activation in mouse macrophage Raw264.7 cells. *Mol. Med. Rep.*, 15:4069-4076, 2017. 査読有、DOI:10.3892/mmr.2017.6492

③ Suzuki, K., Chosa, N., Sawada, S., Takizawa, N., Yaegashi, T., and Ishisaki, A. Enhancement of anti-inflammatory and osteogenic abilities of mesenchymal stem cells via cell-to-cell adhesion to periodontal ligament-derived fibroblasts. *Stem Cells Int.*, 2017:3296498, 2017. 査読有、DOI:10.1155/2017/3296498

④ Itaya, S., Oka, K., Ogata, K., Tamura, S., Kira-Tatsuoka, M., Fujiwara, N., Otsu, K., Tsuruga, E., Ozaki, M., and Harada, H. Hertwig's epithelial root sheath cells contribute to formation of periodontal ligament through epithelial-mesenchymal transition by TGF- β . *Biomed. Res.*, 38: 61-69, 2017. 査読有、DOI: 10.2220/biomedres.38.61

⑤ Kanno, Y., Ishisaki, A., Miyashita, M., and Matsuo, O. The blocking of uPAR suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory osteoclastogenesis and the resultant bone loss through attenuation of integrin $\beta 3$ /Akt pathway: The roles of uPAR in inflammatory bone loss. *Immun. Inflamm. Dis.*, 4: 338-349, 2016. 査読有、DOI:10.1002/iid3.116

⑥ Sawada, S., Chosa, N., Takizawa, N., Yokota, J., Igarashi, Y., Tomoda, K., Kondo, H., Yaegashi, T., and Ishisaki, A.

Establishment of mesenchymal stem cell lines derived from the bone marrow of GFP-transgenic mice exhibiting diversity in intracellular TGF- β and BMP signaling. *Mol. Med. Rep.*, 13: 2023-2031, 2016. 査読有、DOI:10.3892/mmr.2016.4794

⑦ Igarashi, Y., Chosa, N., Sawada, S., Kondo, H., Yaegashi, T., and Ishisaki, A. VEGF-C and TGF- β reciprocally regulate mesenchymal stem cell commitment to differentiation into lymphatic endothelial or osteoblastic phenotypes. *Int. J. Mol. Med.*, 37: 1005-1013, 2016. 査読有、DOI:10.3892/ijmm.2016.2502

⑧ Furukawa, S., Kuwajima, Y., Chosa, N., Satoh, K., Ohtsuka, M., Miura, H., Kimura, M., Inoko, H., Ishisaki, A., Fujimura, A., and Miura, H. Establishment of immortalized mesenchymal stem cells derived from the submandibular glands of tdTomato transgenic mice. *Exp. Ther. Med.*, 10: 1380-1386, 2015. 査読有、DOI: 10.3892/etm.2015.2700

[学会発表] (計 23 件)

①高橋 颯、大津 圭史、藤原 尚樹、原田 英光、細胞特異的蛍光タンパク発現マウスと組織透明化を用いた組織 3 次元イメージング解析、岩手医科大学歯学会第 4 2 回総会、2016 年 12 月 3 日、岩手医科大学 (盛岡)

②横田 聖司、帖佐 直幸、衣斐 美歩、菊池 恵美子、木村 仁迪、客本 齊子、加茂 政晴、佐藤 和朗、石崎 明、顎関節滑膜細胞による顎関節組織の線維化を促進する細胞内シグナル伝達機構について、第 3 9 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜

③鈴木 啓太、帖佐 直幸、滝沢 尚希、客本 齊子、加茂 政晴、八重 柏隆、石崎 明、間葉系幹細胞の抗炎症効果は歯根膜線維芽細胞との細胞間相互作用によって増強される、第 3 9 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜

④山田 順子、菊池 恵美子、帖佐 直幸、佐藤 和朗、石崎 明、間葉系幹細胞由来ペプチド SCRG1 は ERK 経路を活性化することで破骨細胞分化を抑制する、第 3 9 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜

⑤根本 章、帖佐 直幸、客本 齊子、加茂 政晴、野田 守、石崎 明、歯科材料からの微量溶出成分が間葉系幹細胞の骨芽細胞分化に与える影響、第 3 9 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜

⑥歯周靭帯由来細胞における神経成長因子 NGF の発現機構に関する研究、太田 麻衣子、帖佐 直幸、客本 齊子、加茂 政晴、佐藤 健一、城 茂治、石崎 明、第 3 9 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、

パシフィコ横浜

⑦千葉 高大、客本 齊子、石崎 明、加茂 政晴、ヒト口腔扁平上皮癌細胞 HSC-4 において TGF- β 1 は Smad1/9 の発現を低下させることにより BMP-2 シグナルを抑制する、第 3 9 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜

⑧客本 齊子、滝沢 尚希、大久保 直登、鈴木 啓太、帖佐 直幸、衣斐 美歩、加茂 政晴、八重 柏隆、石崎 明、マウス骨髄由来培養細胞において間葉系幹細胞は未分化単球/マクロファージを免疫抑制性マクロファージへと誘導する：細胞接着の関与、第 5 8 回歯科基礎医学会学術大会、2016 年 8 月 24-26 日、札幌コンベンションセンター

⑨千葉 高大、客本 齊子、石崎 明、加茂 政晴、ヒト扁平上皮癌細胞 HSC-4 において TGF- β 1 と BMP-2 は相反的に作用する、第 5 8 回歯科基礎医学会学術大会、2016 年 8 月 24-26 日、札幌コンベンションセンター

⑩小松 祐子、衣斐 美歩、帖佐 直幸、客本 齊子、加茂 政晴、柴田 敏之、杉山 芳樹、石崎 明、Zoledronic acid は TGF- β タイプ I レセプターの発現を低下させることにより筋線維芽細胞への分化を阻害する、第 3 8 回日本分子生物学会年会・第 8 8 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 1 日-4 日、神戸ポートアイランド

⑪榎野 雅文、齋藤 大嗣、帖佐 直幸、客本 齊子、柴田 敏之、石崎 明、水城 春美、加茂 政晴、TGF- β 1 刺激により Wnt5b を介して発現増大する MMP-10 はヒト扁平上皮癌細胞株 HSC-4 の浸潤能に関与する、第 3 8 回日本分子生物学会年会・第 8 8 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 1 日-4 日、神戸ポートアイランド

⑫鈴木 啓太、滝沢 尚希、帖佐 直幸、客本 齊子、加茂 政晴、八重 柏隆、石崎 明、歯根膜線維芽細胞との細胞間相互作用は間葉系幹細胞の抗炎症作用を増強する、第 3 8 回日本分子生物学会年会・第 8 8 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 1 日-4 日、神戸ポートアイランド

⑬横田 聖司、帖佐 直幸、衣斐 美歩、菊池 (青松) 恵美子、木村 仁迪、客本 齊子、加茂 政晴、三浦 廣行、佐藤 和朗、石崎 明、顎関節組織由来細胞における TGF- β 誘導性抗炎症性作用発現の調節機構を明らかにする研究、第 3 8 回日本分子生物学会年会・第 8 8 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 1 日-4 日、神戸ポートアイランド

⑭木村 仁迪、帖佐 直幸、客本 齊子、大久保 直登、加茂 政晴、佐藤 和朗、石崎 明、成長因子が歯周靭帯由来血管内皮前駆細胞 (EPC) の分化に与える影響について、第 3 8 回日本分子生物学会年会・第 8 8 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 1 日-4 日、神戸ポートアイランド

⑮菊池 (青松) 恵美子、帖佐 直幸、横田 聖司、佐藤 和朗、石崎 明、間葉系幹細胞由

来ペプチド SCRG1 は RANKL 誘導性破骨細胞分化を抑制する. 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 1 日-4 日、神戸ポートアイランド

⑯小松 祐子、松本 直子、大橋 祐生、加茂 政晴、石崎 明、杉山 芳樹、Zolerdrionic acid は TGF- β による歯肉線維芽細胞の線維化を阻害する、第 60 回日本口腔外科学会学術大会、2015 年 10 月 16-18 日、名古屋国際会議場

⑰千葉 高大、樋野 雅文、齋藤 大嗣、水城 春美、石崎 明、加茂政晴、BMP-2 はヒト扁平上皮癌細胞 HSC-4 において TGF- β 1 と相反的に作用する、第 60 回日本口腔外科学会学術大会、2015 年 10 月 16-18 日、名古屋国際会議場

⑱樋野 雅文、齋藤 大嗣、千葉 高大、水城 春美、石崎 明、加茂政晴、TGF- β 1 刺激による MMP-10 の発現上昇はヒト扁平上皮癌細胞 HSC-4 の浸潤能を増大させる、第 60 回日本口腔外科学会学術大会、2015 年 10 月 16-18 日、名古屋国際会議場

⑲小松 祐子、衣斐 美歩、帖佐 直幸、客本 齊子、加茂 政晴、杉山 芳樹、石崎 明、Zolerdrionic acid は TGF- β 刺激による歯肉線維芽細胞の受容体発現に伴う Smad2/3 経路を介した線維化機構を阻害する、第 57 回歯科基礎医学会学術大会、2015 年 9 月 11-13 日、新潟コンベンションセンター

⑳五十嵐 靖之、帖佐 直幸、客本 齊子、加茂 政晴、近藤 尚知、石崎 明、VEGF-C は骨髄由来間葉系幹細胞の増殖や遊走を促進する、第 57 回歯科基礎医学会学術大会、2015 年 9 月 11-13 日、新潟コンベンションセンター

㉑帖佐 直幸、石崎 明、異なる間葉系幹細胞の協調的作用を利用した歯周組織再生、第 57 回歯科基礎医学会学術大会、2015 年 9 月 11-13 日、新潟コンベンションセンター

㉒滝沢 尚希、澤田 俊輔、伊東 俊太郎、佐々木 大輔、帖佐 直幸、石崎 明、八重 柏隆、GFP マウス骨髄由来間葉系幹細胞の分化能とサイトカイン受容体の発現、第 140 回春季日本歯科保存学会、2014 年 6 月 19-20 日、滋賀県立芸術劇場

㉓滝沢 尚希、客本 齊子、大久保 直登、帖佐 直幸、衣斐美歩、加茂政晴、大塚正人、八重 柏 隆、石崎 明、Establishment of a co-culture system for simultaneous proliferation of td-Tomato-expressing mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells and undifferentiated blood cells、第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 25-27 日、パシフィコ横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔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
<http://cellbiosignal.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石崎 明 (ISHISAKI, Akira)
岩手医科大学・歯学部・教授
研究者番号：20356439

(2) 研究分担者

藤原 尚樹 (FUJIWARA, Naoki)
岩手医科大学・歯学部・准教授
研究者番号：20190100

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()