

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

研究進捗状況報告書の概要

1 研究プロジェクト

学校法人名	日本大学	大学名	日本大学
研究プロジェクト名	細胞移植による口腔感覚機能回復を目指した基礎研究の拠点形成		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

顎顔面口腔領域を支配する脳神経群の中でも特に三叉神経が損傷されてその感覚機能障害が引き起こされると、口からの食物摂取が困難になり患者の QOL は著しく低下する。これまでの疫学的研究により、口からの食物摂取を経管栄養に切り替えると全身状態が著明に低下し、寿命が短縮することが報告されている。口腔感覚機能の神経メカニズムに関しては様々な研究が進められているが、三叉神経損傷後に発症する様々な口腔感覚障害の克服に直結した研究はほとんど行われてこなかった。三叉神経損傷に伴う口腔感覚障害に対する EBM に基づいた治療法を開発するためには、口腔感覚障害に特化した研究プロジェクトを立ち上げてこの発症メカニズムを解明すると同時に、その研究成果に基づいて従来の概念にとらわれない新たな治療法を探求することが必須である。そこで本プロジェクトでは、以下の 3 つのテーマについて解析を進めている。すなわち **1. 損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする**、**2. 顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析**、さらに **3. 神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明**である。以上、口腔内に発症する難治性の慢性感覚異常にフォーカスを当てた本事業は、これまでの研究にはないまさに新規性の高い研究テーマであり、将来的な研究成果の応用を視野に入れた臨床に対する貢献度の極めて高い意義のある基礎研究である。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

1. 損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする

1) 未分化マーカーである KLF4 発現が歯冠部歯髄細胞よりも歯根部歯髄で高いことを初めて明らかにした。2) OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC の 4 遺伝子、および c-MYC を除いた 3 遺伝子を導入して iPS 細胞を樹立した。3) 樹立した iPS 細胞は、歯根部歯髄細胞由来の方が歯冠部歯髄細胞由来より 3 因子で約 4 倍、4 因子で約 2 倍高い樹立効率であった。

2. 顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析

1) 損傷された有髄神経は、再生後に切断部遠位端の髄鞘が消失するだけでなく、発現する感覚受容関連分子の様態も無髄神経に変化することを報告した。2) 末梢神経損傷部において Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) の産生が増加すること、さらに神経損傷部への GDNF 投与が機能的な損傷神経再生を促進することを突き止めた。

3. 神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明

1) 歯髄および歯根膜に応答する大脳皮質における興奮を光学計測法によって捉える実験系を確立した。2) 下歯槽神経切断モデル動物における大脳皮質の可塑的变化を明らかにした。3) 下歯槽神経切除モデルに対する細胞移植が皮質可塑性に及ぼす影響を明らかにしつつある。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

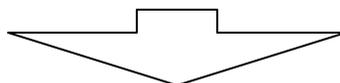
松崎 有未	島根大学医学部・教授	損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする	FACS 解析・標的遺伝子の網羅的解析
木山 博資	名古屋大学大学院医学系研究科・教授	顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析	神経とグリア細胞の形態解析
中西 博	九州大学歯学研究院・教授	顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析	中枢神経細胞の電気特性解析
崔 翼龍	理化学研究所ライフサイエンス基盤研究センター・ユニットリーダー	神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明	細胞内 Ca ²⁺ 及び PET イメージング解析
Paul Buckmaster	米国スタンフォード大学医学部・准教授	神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明	中枢神経細胞の形態学的解析
Yong Chul Bae	韓国 慶北大学歯学部・教授	神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明	電子顕微鏡学的解析
渡辺 恭良	理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター・センター長	神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明	PET イメージングの解析

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする	日本大学生物資源科学部・准教授	加野 浩一郎	遺伝子発現解析による最適な移植細胞の解析

(変更の時期:平成 25 年 4 月 1 日)



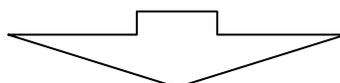
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
日本大学生物資源科学部・准教授	日本大学生物資源科学部・教授	加野 浩一郎	遺伝子発現解析による最適な移植細胞の解析

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする	慶應義塾大学医学部・特任准教授	松崎 有未	FACS 解析・標的遺伝子の網羅的解析

(変更の時期:平成 25 年 4 月 1 日)



新

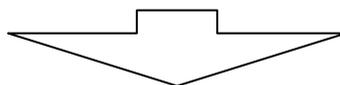
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
慶應義塾大学医学部・特任准教授	東京医科大学 医学総合研究所・准教授	松崎 有未	FACS 解析・標的遺伝子の網羅的解析

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする	東京医科大学 医学総合研究所・准教授	松崎 有未	FACS 解析・標的遺伝子の網羅的解析

(変更の時期:平成 26 年 4 月 1 日)



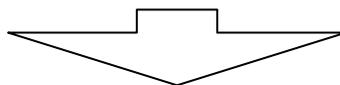
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
東京医科大学 医学総合研究所・准教授	島根大学医学部・教授	松崎 有未	FACS 解析・標的遺伝子の網羅的解析

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする	大学院歯学研究科・准教授	本田 雅規	研究の立案および総括：間葉系細胞および iPS 細胞の樹立，培養

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



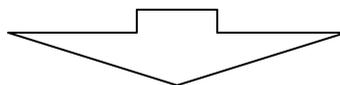
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
大学院歯学研究科・准教授	愛知学院大学歯学部・教授	本田 雅規	間葉系細胞および iPS 細胞の樹立，培養

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



新

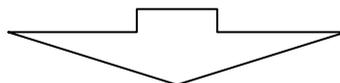
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	大学院歯学研究科・教授	浅野 正岳	研究の立案および総括：間葉系細胞および iPS 細胞の樹立，培養

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成27年4月1日)



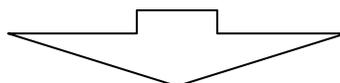
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	大学院歯学研究科・助教	鳥海 拓	確立された移植細胞の維持と改良

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする	日本大学生物資源科学部・専任講師	枝村 一弥	神経切除・切断モデルの確立

(変更の時期:平成27年4月1日)



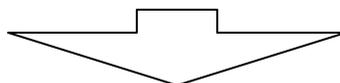
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
日本大学生物資源科学部・専任講師	日本大学生物資源科学部・准教授	枝村 一弥	神経切除・切断モデルの確立

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明	大学院歯学研究科・准教授	小林 真之	研究の立案および総括

(変更の時期:平成28年4月1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
大学院歯学研究科・准教授	大学院歯学研究科・教授	小林 真之	研究の立案および総括

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

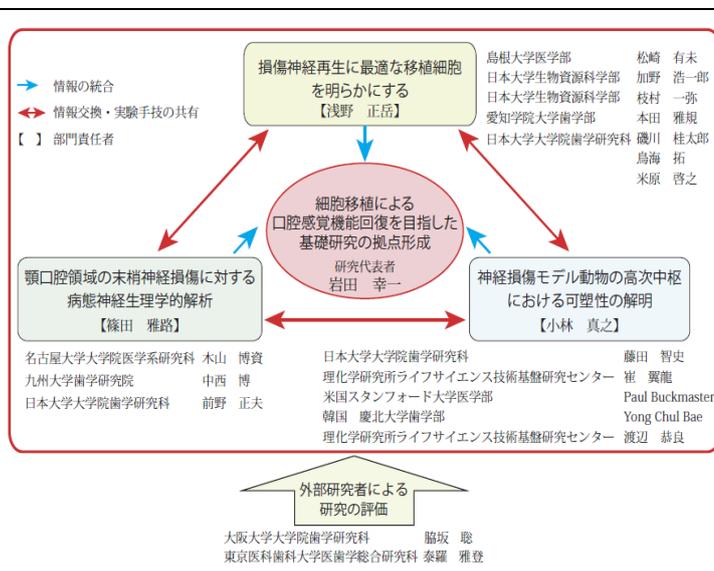
11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

歯科臨床の現場では、抜歯、顎骨切除その他様々な外科処置によって三叉神経を損傷することがある。三叉神経が損傷を受けると、口腔および顔面領域に感覚障害が引き起こされ、咀嚼、嚥下あるいは味覚などの様々な機能が障害され、口から食物を摂取することが困難になる。口からの食物摂取が困難になり経管栄養によって栄養を補給しなければならなくなった患者は、著しく全身状態が悪化し寿命が短縮するといわれている。このような観点から考えると、口腔の感覚を正常に保って口から食物を摂取し、栄養を補給するということが、我々人類にとって最も重要な生活活動であるといえる。本研究プロジェクトでは、三叉神経損傷によって口腔顔面領域に引き起こされる感覚障害、特に摂食・咀嚼機能を著しく低下させると考えられる神経障害性疼痛に対して、神経損傷部位に培養細胞を投与して障害神経の再生を促し、口腔顔面領域に発症した感覚障害あるいは神経障害性疼痛に対する新たな治療法の開発を目指した研究拠点を形成することを目的とする。このように、三叉神経障害によって引き起こされる口腔顔面の感覚障害の新たな治療法開発を目指した本研究プロジェクトは、三叉神経障害によって口腔感覚障害に陥った患者のQOLを回復するために非常に重要で意義のある研究であるといえる。そこで、本プロジェクトでは **1. 損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする**、**2. 顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析**、さらに **3. 三叉神経損傷によって引き起こされる感覚障害の中樞神経機構の解明** の3つのプロジェクトを掲げ、研究を進めている。全体で5年のプロジェクトであるが、最初の3年目までに、ラットの切断下歯槽神経に移植可能な培養細胞を樹立し、さらに後の2年間で移植実験を行い、臨床応用への足がかりを付ける。

(2) 研究組織

研究代表者は研究進捗状況をテーマごとの代表者を通して把握し、研究に対する様々な問題についてディスカッションすることによって、3つのテーマのスムーズな推進を図る。各分担者はテーマごとに与えられた研究を推進し、進捗状況を随時テーマごとの代表者に提出する。本プロジェクトには、主たる研究者に加え、日本大学大学院歯学研究科に所属する大学院生(25名)およびPD1名が参加している。研究チーム間の連携状況、研究支援体制、共同研究機関等との連携状況については右図に詳細に記載されているので、そちらを参照されたい。



(3) 研究施設・設備等

<研究施設及び使用者数>

施設の名称	面積	使用者数
日本大学 大学院歯学研究科 (歯学部1号館)	1,017 m ²	35人

<設備> 装置, 設備の名称と利用時間数

共焦点レーザー顕微鏡システム: 6時間/週, プレートリーダー: 4時間/週, パッチクランプシステム: 4時間/週, フローサイトメーター: 3時間/週, 現像機: 2時間/週, 大型機器として共焦点レーザー顕微鏡システムのみ新たに研究費で購入した。二光子励起共焦点レーザー顕微鏡: 36時間/週, 大脳皮質および延髄における神経活動を多元的に解析するため、二光子励起共焦点レーザー顕微鏡によるカルシウム・イメージングシステムを構築した。この手法のメリットを最大限に生かすため、蛍光カルシウムセンサータンパク GCaMP6s を発現させたトランスジェニック・マウスを導

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

入した。また、他学部の現有設備を共同利用し、研究・経済効率を高めている。

(4)進捗状況・研究成果等 ※下記, 13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

<現在までの進捗状況及び達成度>

1. 損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする

本プロジェクトは、移植可能な細胞の樹立を目指すものであり、本事業の中核をなす。

(1) ヒト歯髄細胞からの誘導多能性幹(iPS)細胞の樹立

我々はこれまでに、脂肪細胞をはじめとする様々な細胞を用いて移植可能な細胞の作製を試みてきた4.*、6.*、7.*、11.*、23.*、24.*、25.*、26.*。さらに、最近、乳歯歯根部歯髄細胞にも間葉系幹細胞が含まれ、その細胞増殖能、未分化マーカーであるKLF4発現が歯冠部歯髄細胞よりも高いことを初めて明らかにした。続いて、OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYCの4遺伝子、およびc-MYCを除いた3遺伝子を導入してiPS細胞の樹立を試みた(日本大学歯学部倫理委員会承認)ところ、*歯根部歯髄細胞は歯冠部歯髄細胞より3因子で約4倍、4因子で約2倍高い樹立効率であった(Toriumi et al., 2015) 12.*、17.*、37.*。樹立したiPS細胞はRT-PCR および蛍光抗体法により胚性幹細胞マーカーを発現し、奇形腫形成実験では、三胚葉の組織に分化し得ることが確認できた。本研究結果により、**ヒト乳歯歯根部歯髄細胞は iPS 細胞の樹立とそれに続く再生医療を目指した細胞移植の有用な細胞源となる可能性が示された。**

(2) ラット坐骨神経からのシュワン細胞の単離・培養

移植細胞の候補としてシュワン細胞を選択し、**ラット坐骨神経よりシュワン細胞の単離・培養に成功した。**ラット坐骨神経を絹糸にて結紮後、その末梢側を切断し、切断部遠位でワーラー変性を生じさせた。軸索、髄鞘が変性し、未分化なシュワン細胞が増殖すると思われる神経切断から2週後に坐骨神経を採取し、外生法によりシュワン細胞を得た。出現した細胞は高グルコースDMEMに10%ウシ胎仔血清、2 μM Forskolin, 10 g/ml hereglin β1, および50 ng/ml basic FGF を添加した培地を使用することで、継代培養も可能であり、数代の継代を重ねても細胞の形態に変化はなく、またS-100タンパクおよびGFAP抗体に陽性を示した。

(3) ヒト iPS 細胞から神経堤細胞への分化誘導

移植細胞のもうひとつの候補として**シュワン細胞の由来となる神経堤細胞に注目し、iPS細胞から分化誘導する手法を確立した。**末梢神経再生にシュワン細胞移植による臨床応用を考えた場合、神経片を採取してシュワン細胞を単離する必要があるが、患者への侵襲は大きい。また採取可能な神経片は限られているため、シュワン細胞の大量培養は困難である。そこで、無限の増殖能と多能性をもつiPS細胞に注目し、神経堤細胞へと分化誘導する手法を確立した。Neurobasal medium とDMEM F/12 medium を等量に混合した培地に、B27, N2, インスリン, basic FGF およびEGF 存在下でiPS細胞(253G1)を8日間浮遊培養させ、神経系前駆細胞の塊であるニューロスフェアを形成した。そのニューロスフェアをフィブロネクチンコートしたディッシュに接着培養させると、ロゼット構造が出現し、細胞が外生した。この細胞で神経堤細胞のマーカーであるNestin, AP2α およびp75^{NTR}の発現を蛍光免疫染色にて確認したところ陽性を示したことから本細胞が神経堤細胞と同定された。また、分化誘導した神経堤細胞の多分化能を確認するために、骨芽細胞誘導とシュワン細胞誘導を実施した。骨芽細胞誘導培地で培養すると、神経堤細胞はアリザリンレッドS陽性の石灰noduleを認め、シュワン細胞誘導培地で培養すると、神経堤細胞は細長い突起をもつシュワン細胞様の形態に変化し、蛍光免疫染色ではGFAP, S100 およびMyelin P2に陽性を示した。以上より、ヒトiPS細胞は神経堤細胞への分化能を示し、その神経堤細胞は骨芽細胞およびシュワン細胞に分化することが示唆された。この手法を利用すれば、比較的容易にiPS細胞から神経堤細胞へ分化誘導され、多くの細胞量が確保できると考えた。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

(4) 下歯槽神経切除モデルへの細胞移植

損傷神経の周囲に形成される組織が神経軸索の再生を阻害することから、神経切除モデルにおいては中空性チューブを用いることが有用であると考えられる。そこで、I型コラーゲンによる内径0.8mm、長さ5mmの中空性チューブを作成し、ヒト神経堤細胞、ラットシュワン細胞をそれぞれチューブ内腔に播種し、ハイブリッド型チューブとした。欠損部4mmの下歯槽神経切除モデルにおいて、ハイブリッド型チューブを移植し、術後2週後でチューブ中央横断切片を作成し組織学的に解析した。ヒト神経堤細胞移植群、ラットシュワン細胞移植群ともに軸索の再生が確認され、特に前者でシュワン細胞のマーカであるS-100タンパク抗体の陽性が強く認められた。また同部位ではヒトミトコンドリア抗体でも陽性を示し、ヒトiPS細胞から誘導した神経堤細胞がシュワン細胞へと分化した可能性が示唆された。また他グループによる下唇の疼痛反射閾値の測定により、チューブを用いた群はチューブを用いない群よりも知覚の回復が早い傾向にあった。さらに細胞を播種したチューブ群内においても神経堤細胞移植群がシュワン細胞移植群よりも早期に知覚が回復する傾向がみられた。以上の結果により、**下歯槽神経損傷後の根治的治療法の開発において細胞移植の有効性と移植細胞としてiPS細胞から分化誘導した神経堤細胞が、シュワン細胞とともに有用な細胞である可能性が示された。**

(5) 機能水を用いた神経再生促進機構の解明

新たに本研究チームに加わった浅野らの研究グループでは酸性電解機能水 (functional water: FW, pH 2.7-3.0, 有効塩素濃度 20 ppm, 酸化還元電位 1,100 mV 以上) を用いた研究を推進し、マウス皮膚における組織再生促進効果があることを突き止めている。IL-1 α には創傷治癒促進効果があるという趣旨の論文が多数報告されており、これに基づきマウス皮膚に人為的に組織欠損を作成し、ここにFWを作用させることによる組織再生の変化について検討した。その結果、**FWの単回投与が創傷治癒を約20%促進させることが明らかとなった。IL-1 α knockout mouseを用いて同様の実験を行ったところ、この効果は相殺されたことから、IL-1 α の創傷治癒促進効果が確認された。**現在はFWのIL-1 α 分泌促進効果の分子メカニズムを突き止めるべく種々の阻害剤などを用いて検討している。今後はさらにFWが神経切断後の再生に対してどのような効果を及ぼすか、また、移植細胞にあらかじめFWを作用させた場合の神経再生に対する効果を検討し、より効率的な損傷神経再生方法の開発を急ぐ。

2. 顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析

下歯槽神経の切断あるいは切除を施行し、損傷後の口腔顎顔面領域の感覚障害の程度と損傷三叉神経の形態学および機能的変化を客観的に評価した。**下歯槽神経損傷後7日目において下歯槽神経損傷支配領域の感覚麻痺の回復は見られなかった (Teramoto et al., 2013) 40. ***。しかし、下歯槽神経切断後、14日目において、下歯槽神経損傷支配領域に熱および機械痛覚過敏が発症した。また、再生下歯槽神経の伝導速度が有意に減少しており、電子顕微鏡的観察により有髄神経の割合が減少していた。さらに、calcitonin gene-related peptide (CGRP), isolectin B4 (IB4), peripherin および transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)陽性神経の割合が増加していたことから、**切断後の再生下歯槽神経は、形態学的にも機能学的にも細径神経の特徴を持つように変化することが明らかになった (Tsuboi et al., 2014) 22. ***。眼窩下神経損傷後、顔面部に自発痛、機械アロディニア、熱および冷痛覚過敏が生じ、侵害刺激強度依存的にリン酸化 extracellular signal-regulated kinase (ERK)陽性延髄ニューロン数が増加した。また、一方で**切断部位のLIPUS (超音波) 刺激によって神経再生が亢進することも確かめた (Sato et al. 2016) 1. ***。さらに、眼窩下神経損傷前と比較して有意に侵害刺激後のリン酸化 ERK 陽性延髄ニューロン数が増加した。また、髄腔内への ERK リン酸化阻害薬の投与により、侵害刺激後のリン酸化 ERK 陽性延髄ニューロン数増加の抑制、延髄ニューロン活動の抑制および顔面部の異常疼痛の抑制が観察された。この結果から、**三叉神経損傷によって引き起こされる末梢神経の異常興奮は、二次ニューロンの可塑的変化を引き起こすことが確**

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

認められた (Suzuki et al., 2013) 41. *。さらに、慢性歯髄炎モデルラットを作製し、隣在歯の歯髄刺激により誘導される三叉神経節 (TG) 細胞の興奮変化についてリン酸化 ERK を指標に検索し、慢性歯髄炎によって隣在歯に引き起こされる異所性疼痛発症における末梢機構の一端を解明した。解析結果から、**1) 複数歯を支配する TG 細胞が存在し、慢性歯髄炎を引き起こした歯髄を支配する TG 細胞が隣在歯をも同時に支配し、隣在歯における侵害情報伝達が亢進される。2) 慢性炎症を引き起こした歯髄を支配する TG 細胞が隣接した他の歯髄を支配する TG 細胞に作用し、興奮性を亢進する可能性が示された (Matsuura et al., 2013) 42. ***。さらに、舌に引き起こされる異所性疼痛異常に対して TG 細胞に発現する Toll-like Receptor 4 (TLR4) の役割を解析した。歯髄炎が発症すると、歯髄において HSP70 の合成が亢進し、TG に運ばれ歯髄を支配する TG 細胞から Heat shock protein 70 (HSP70) が放出される。同時に、舌を支配する TG 細胞において、TLR4 の合成が亢進する。**歯髄を支配する TG 細胞から放出された HSP70 は舌を支配する TG 細胞に発現した TLR4 と結合することにより細胞の興奮性が増加し、舌の痛覚過敏が発症することが明らかとなった (Ohara et al., 2013) 36. ***。また、下歯槽神経切断 24 時間後に切断部位における mRNA 発現変化を解析し、Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) の増加を確認した。したがって、下歯槽神経切断後切断部位に GDNF を添加したコラーゲンスポンジを埋入し、下歯槽神経支配領域の痛覚閾値を経時的に観察した。GDNF 添加コラーゲンスポンジ埋入により、下歯槽神経支配領域の痛覚鈍麻の回復が有意に促進された。以上の結果により、**下歯槽神経損傷後の根治的治療法の開発として GDNF 産生細胞移植が非常に有用である可能性が示された (Watanabe et al., in preparation)**。また、**三叉神経切断により三叉神経節におけるグリア細胞発現増加および結合タンパクの一つとして知られている Cx43 の発現増加も誘導され、三叉神経全体の活動性が増加する可能性が示唆された (Kaji et al.2016) 3. ***

3. 神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明

ラット上下顎切歯・臼歯、髭・舌等の口腔周辺領域からの大脳皮質への投射体部位に局在性があるか否かについて、光学計測システムを用いて解析した。上下顎切歯・臼歯の電気刺激に対する初期応答は、中大脳動脈 (MCA) に隣接する尾側の領域に位置していた。下顎切歯・臼歯は上顎切歯・臼歯より尾側にあり、局在性が認められた。最大応答は重複する領域が認められ、局在性に乏しかった。下顎臼歯歯髄の初期応答の中心部位を焼灼し冠状断切片をニッスル染色とチトクローム染色にて組織学的に検索したところ、一次体性感覚野 (S1) 腹側の顆粒島皮質 (GI) と無顆粒島皮質 (DI) に歯髄応答部位が認められた。**歯髄の初期応答が、島皮質 (IC) の限局した領域にある一方、最大応答では局在性が失われていたことは、歯痛錯誤のメカニズムを反映している可能性がある (Nakamura et al., 2015, 2016) 2. *, 6. ***。このような時空間的特性は、**歯根膜刺激に対する応答でも同様に認められた (Horinuki et al., 2015, 2016) 1. *, 7. ***。そこで、下歯槽神経の切断を行うことによって、末梢からの感覚入力を遮断する実験を行ったところ、島皮質に生じる興奮伝播が可塑的に変化することが明らかとなった。この可塑的变化は、成熟動物の場合切断後約一ヶ月で対照群レベルに回復するが、幼若期 (生後 3 週) に下歯槽神経を切断した動物では、上顎臼歯に対する応答性の増大は 2 ヶ月以上持続することが確認された。したがって、歯髄感覚は経験および年齢依存的な可塑的变化を生じることが明らかとなった。**この結果は、下歯槽神経の損傷が長期的に続く感覚異常や異常疼痛を引き起こすことを示している。**これらの結果を踏まえて、次に下歯槽神経が損傷から回復する期間を短くすることで長期的に続く大脳皮質での神経応答の可塑的变化を最小限に抑えられるか否か検証する実験を行った。**幼若期に下歯槽神経を切除し、切除領域に神経堤細胞を移植したところ、大脳皮質で生じる上顎の臼歯刺激に反応する領野の拡大が抑えられることを突き止めた。**

<特に優れた研究成果>

- 1) 抜歯やその他の外科的処置によって摘出されたヒト歯髄細胞を用いて iPS 細胞を樹立することに成功した。樹立した iPS 細胞は、歯根部歯髄細胞の方が歯冠部歯髄細胞よりも 3 因子で約 4 倍、4 因子で約 2 倍高い樹立効率であった。
- 2) 三叉神経損傷後の再生神経は、損傷前と比較して形態学的にも機能的にも異なる特徴を持つようになることが示された。口腔感覚機能回復に有効な細胞の選定において、形態学のおよ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

び機能学的再生に対して GDNF 産生細胞移植の有用性が強く示された。

<問題点とその克服方法>

各班員の努力によって、概ね計画通りに研究が進んでいるが、細胞樹立を目指したグループの班員が移動したことに伴って、新たな班員を加えて研究を推進せざるを得なくなった。比較的スムーズに新たな班員へと移行できたが、やはり多少の時間のロスが認められた。そこで、この時間のロスを取り戻すために、iPS 細胞の機能水処理、あるいは損傷神経を処理することによって神経再生の促進を図ることを目指した新たな研究を計画した。

<今後の研究方針>

これまでの3年の研究期間で、抜去した歯の歯髄神経から下歯槽神経切断ラットの治癒の亢進に関与する可能性のある iPS 細胞の樹立に成功した。ラットの神経に応用する場合、単味で投与するのではなくスポンゼルのような基材を介して投与するのが効率的であることも明らかになった。さらに、**治癒亢進のメカニズムとして iPS 細胞そのものが神経細胞に変化するのではなく、iPS 細胞から放出される神経成長因子が神経再生の亢進を促す可能性があることが明らかになった。**また、iPS 細胞から分化誘導した神経堤細胞では、損傷部位の髄鞘の再生が有意に更新することが明らかになった。さらに、上位中枢においては神経損傷に伴う興奮性の亢進が、iPS 細胞移植を行うことによって損傷治癒の亢進をはかることができ、低下した感覚障害の誘導が抑えられた。今後はさらに、**末梢から中枢神経系における投射系における神経活動及び物質的変化の解析を進め、適確な損傷神経治療方法の開発を急ぐ。**また、本研究では iPS 細胞の臨床応用も視野に入れ、日本大学医学部脳神経外科学講座との共同研究もスタートさせた。また、新たな治療法の開発と同時に、**本プロジェクトに関わった若手研究者の人材育成と医科学技術による社会・国際貢献を目指しており、残された2年の間には毎年複数回のシンポジウム、著名な研究者を招聘したセミナーの開催を計画している。**

<今後期待される研究成果>

今後はさらにより効率的な損傷神経再生を促す培養細胞の開発を進め、人間への応用を視野に入れた投与方法の開発における基礎データの集積を進める。これらの研究成果は、**歯周病、新興・再興感染症及び難治性免疫疾患などに対する新たな予防・治療法の開発に大きく貢献するものと考えている。**疫学調査班においても、**本プロジェクトの成果を知り当初の計画より参加希望研究施設が増加し、本邦を代表する研究成果が得られることが確実視される。**これまでの研究期間で研究環境と人材が整い、着実な研究成果を踏襲することにより、残された期間内において更なる研究の飛躍が期待できる。

<自己評価の実施結果及び対応状況>

初年度の初めに全研究班の責任者及び研究グループごとの全体ミーティング、さらに、定期的開催する進捗報告会に加え、2年目に本研究プロジェクト主催のシンポジウム(別紙1参照)、3年目には中間報告会(別紙2参照)を行い、成果発表と議論を行った。また、事業開始と共に日本大学歯学部生理学講座のホームページにて、研究成果を公表した。その結果、効率の良い研究の実施と適正な予算の使用、さらにはポストドクターの採用と大学院生の教育も実施できたと考える。また、研究成果のほとんどが、一流誌を含む国際誌に発表されており(3年での総発表論文数136報)、十分な研究成果が得られていると考える。発表論文、また学会発表の量のみならず、創造性に富んだ研究発表、新しい概念を紹介した総説数が多いのも本プロジェクトの研究成果の特徴である。研究代表者の岩田をはじめ、プロジェクトメンバーが生理学会や歯科基礎医学会等で本事業に関連するシンポジウムを主催し、研究者および臨床医等に積極的に研究成果を公表することができた。

<外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況>

これまでに、年度ごとに本研究プロジェクト主催のシンポジウムを開催し、東京医科歯科大学総合研究科の泰羅雅登教授および大阪大学大学院歯学研究科の脇坂聡教授による外部評価を受けてきた。これまでに3度の評価を受けたが、いずれも計画通りに研究が遂行されている旨、評価を受けている(詳細はHP(<http://nusd-physiology.jp/>))に掲載されているのでそちらを参照)。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) iPS細胞 (2) 神経再生 (3) 口腔感覚異常
(4) 損傷三叉神経 (5) 神経可塑性 (6) 細胞培養
(7) 細胞移植 (8) 大脳皮質局所回路

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記, 11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

<学術雑誌>

【損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする】

1. Yoshida O, Kutara K, Seki M, Ishigaki K, Teshima K, Ishikawa C, Iida G, Edamura K, Kagawa Y, Asano K (2016) Preoperative Differential Diagnosis of Canine Adrenal Tumors Using Triple-Phase Helical Computed Tomography. *Vet Surg*. [Epub ahead of print]
2. Tsurumachi N, Akita D, Kano K, Matsumoto T, Toriumi T, Kazama T, Oki Y, Tamura Y, Tonogi M, Isokawa K, Shimizu N, Honda M (2016) Small buccal fat pad cells have high osteogenic differentiation potential. *Tissue Eng Part C Methods*, 22, 250-259.
3. Akita D, Kano K, Saito-Tamura Y, Mashimo T, Sato-Shionome M, Tsurumachi N, Yamanaka K, Kaneko T, Toriumi T, Arai Y, Tsukimura N, Matsumoto T, Ishigami T, Isokawa K, Honda M (2016) Use of Rat Mature Adipocyte-Derived Dedifferentiated Fat Cells as a Cell Source for Periodontal Tissue Regeneration. *Front Physiol*, 7, 50.
4. *Ogawa Y, Morikawa S, Okano H, Mabuchi Y, Suzuki S, Yaguchi T, Sato Y, Mukai S, Yaguchi S, Inaba T, Okamoto S, Kawakami Y, Tsubota K, Matsuzaki Y, Shimmura S (2016) MHC-compatible bone marrow stromal/stem cells trigger fibrosis by activating host T cells in a scleroderma mouse model. *Elife*, 5, e09394.
5. Yasukawa S, Edamura K, Tanegashima K, Seki M, Teshima K, Asano K, Nakayama T, Hayashi K (2016) Evaluation of bone deformities of the femur, tibia, and patella in Toy Poodles with medial patellar luxation using computed tomography. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 29, 29-38.
6. *Yasui T, Mabuchi Y, Toriumi H, Ebine T, Niibe K, Houlihan DD, Morikawa S, Onizawa K, Kawana H, Akazawa C, Suzuki N, Nakagawa T, Okano H, Matsuzaki Y (2016) Purified Human Dental Pulp Stem Cells Promote Osteogenic Regeneration. *J Dent Res*, 95, 206-214.
7. *Nakano R, Edamura K, Nakayama T, Narita T, Okabayashi K, Sugiya H (2015) Fibroblast Growth Factor Receptor-2 Contributes to the Basic Fibroblast Growth Factor-Induced Neuronal Differentiation in Canine Bone Marrow Stromal Cells via Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Signaling Pathway. *PLoS One*, 10, e0141581.
8. Shino H, Hasuike A, Arai Y, Honda M, Isokawa K, Sato S (2015) Melatonin enhances vertical bone augmentation in rat calvaria secluded spaces. *Med Oral Patol Oral Cir Buca*, 21, e122-126.
9. Shimizu O, Yasumitsu T, Shiratsuchi H, Oka S, Watanabe T, Saito T, Yonehara Y (2015) Immunolocalization of FGF-2, -7, -8, -10 and FGFR-1-4 during regeneration of the rat submandibular gland. *J Mol Histol*, 46, 421-429.
10. Maruyama T, Fukuda N, Matsumoto T, Kano K, Endo M, Kazama M, Kazama T, Ikeda J, Matsuda H, Ueno T, Abe M, Okada K, Soma M, Matsumoto K, Kawachi H (2015) Systematic implantation of dedifferentiated fat cells ameliorated monoclonal antibody 1-22-3-induced glomerulonephritis by

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- immunosuppression with increases in TNF-stimulated gene 6. *Stem Cell Res Ther*, 6, 80.
11. *Nakano R, Edamura K, Nakayama T, Teshima K, Asano K, Narita T, Okabayashi K, Sugiya H (2015) Differentiation of canine bone marrow stromal cells into voltage- and glutamate-responsive neuron-like cells by basic fibroblast growth factor. *J Vet Med Sci*, 77, 27-35.
 12. *Toriumi T, Takayama N, Murakami M, Sato M, Yuguhi M, Yamazaki Y, Eto K, Otsu M, Nakauchi H, Shirakawa T, Isokawa K, Honda MJ (2015) Characterization of mesenchymal progenitor cells in the crown and root pulp of primary teeth. *Biomed Res*, 36, 31-45.
 13. Ishijima M, Hirota M, Park W, Honda MJ, Tsukimura N, Isokawa K, Ishigami T, Ogawa T (2015) Osteogenic cell sheets reinforced with photofunctionalized micro-thin titanium. *J Biomater Appl*, 29, 1372-1384.
 14. Matsumoto K, Tsukimura N, Ishizuka T, Kohinata K, Yonehara Y, Honda K (2015) Local application of Aqua Titan improves symptoms of temporomandibular joint muscle disorder: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44, 483-487.
 15. Uryu T, Matsumoto N, Namaki N, Mashimo T, Tamagawa T, Yasumitsu T, Okudera M, Komiyama K, Chung UI, Honda K, Arai Y, Yonehara Y (2015) A New Graft Material for Mandibular Bone Defect Repair Using Regenerative Bone from Periosteum. *J Hard Tissue Biol*, 24, 199-210.
 16. Iwata J, Namaki S, Mashimo T, Chung UI, Honda K, Yonehara Y (2015) Augmentation of Flat Bone Area Using Tetrapod-Shaped Artificial Bone in Rats. *J Hard Tissue Biol*, 24, 69-76.
 17. *Sato M, Toriumi T, Watanabe N, Watanabe E, Akita D, Mashimo T, Akiyama Y, Isokawa K, Shirakawa T, Honda MJ (2015) Characterization of mesenchymal progenitor cells in crown and root pulp from human mesiodentes. *Oral Dis*, 21, e86-e97.
 18. Saito T, Ohba S, Yano F, Seto I, Yonehara Y, Takato T, Ogasawara T (2015) Runx1 and Runx3 Are Downstream Effectors of Nanog in Promoting Osteogenic Differentiation of the Mouse Mesenchymal Cell Line C3H10T1/2. *Cell Reprogram*, 17, 227-234.
 19. Saito A, Namura Y, Isokawa K, Shimizu N (2015) CO2 laser debonding of a ceramic bracket bonded with orthodontic adhesive containing thermal expansion microcapsules. *Lasers Med Sci*, 30, 869-874.
 20. Mikami Y, Yamamoto K, Akiyama Y, Kobayashi M, Watanabe E, Watanabe N, Asano M, Shimizu N, Komiyama K (2015) Osteogenic gene transcription is regulated via gap junction-mediated cell-cell communication. *Stem Cells Dev*, 24, 214-227
 21. Masuda H, Maruyama T, Gargett CE, Miyazaki K, Matsuzaki Y, Okano H, Tanaka M (2015) Endometrial side population cells: potential adult stem/progenitor cells in endometrium. *Biol Reprod*, 93, 84.
 22. Yoshioka K, Oda A, Notsu C, Ohtsuka T, Kawai Y, Suzuki S, Nakamura T, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Goitsuka R (2015) Loss of the Homeodomain Transcription Factor Prep1 Perturbs Adult Hematopoiesis in the Bone Marrow. *PLoS One*, 10, e0136107.
 23. *Matsumine H, Takeuchi Y, Sasaki R, Kazama T, Kano K, Matsumoto T, Sakurai H, Miyata M, Yamato M (2014) Adipocyte-Derived and Dedifferentiated Fat Cells Promoting Facial Nerve Regeneration in a Rat Model. *Plast Reconstr Surg*, 134, 686-697.
 24. *Yamada H, Ito D, Oki Y, Kitagawa M, Matsumoto T, Watari T, Kano K (2014) Transplantation of mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells promotes locomotor functional recovery by remyelination and glial scar reduction after spinal cord injury in mice. *Biochem Biophys Res*

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Commun, 454(2), 341-346.
25. *Kono S, Kazama T, Kano K, Harada K, Uechi M, Matsumoto T (2014) Phenotypic and functional properties of feline dedifferentiated fat cells and adipose-derived stem cells. Vet J, 199, 88-96.
 26. *Nobusue H, Onishi N, Shimizu T, Sugihara E, Oki Y, Sumikawa Y, Chiyoda T, Akashi K, Saya H, Kano K (2014) Regulation of MKL1 via actin cytoskeleton dynamics drives adipocyte differentiation. Nat Commun, 5, 3368.
 27. Edamura K, Nakano R, Fujimoto K, Teshima K, Asano K, Tanaka S (2014) Effects of cryopreservation on the cell viability, proliferative capacity and neuronal differentiation potential of canine bone marrow stromal cells. J Vet Med Sci, 76, 573-577.
 28. Iida G, Asano K, Seki M, Sakai M, Kutara K, Ishigaki K, Kagawa Y, Yoshida O, Teshima K, Edamura K, Watari T (2014) Gene expression of growth factors and growth factor receptors for potential targeted therapy of canine hepatocellular carcinoma. Vet Med Sci, 76, 301-306.
 29. Akiyama Y, Mikami Y, Watanabe E, Watanabe N, Toriumi T, Takahashi T, Komiyama K, Isokawa K, Shimizu N, Honda MJ (2014) The P75 neurotrophin receptor regulates proliferation of the human MG63 osteoblast cell line. Differentiation 87, 111-118.
 30. Akita D, Morokuma M, Saito Y, Yamanaka K, Akiyama Y, Sato M, Mashimo T, Toriumi T, Arai Y, Kaneko T, Tsukimura N, Isokawa K, Ishigami T, Honda MJ (2014) Periodontal tissue regeneration by transplantation of rat adipose-derived stromal cells in combination with PLGA-based solid scaffolds. Biomed Res, 35, 91-103.
 31. Kutara K, Seki M, Ishikawa C, Sakai M, Kagawa Y, Iida G, Ishigaki K, Teshima K, Edamura K, Nakayama T, Asano K (2014) Triple-phase helical computed tomography in dogs with hepatic masses. Vet Radiol Ultrasound, 55, 7-15.
 32. Yoshida T, Ozawa Y, Suzuki K, Yuki K, Ohyama M, Akamatsu W, Matsuzaki Y, Shimmura S, Mitani K, Tsubota K, Okano H (2014) The use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutations and explore treatments for retinitis pigmentosa. Mol Brain, 7, 45.
 33. Arika R, Morikawa S, Mabuchi Y, Suzuki S, Nakatake M, Yoshioka K, Hidano S, Nakauchi H, Matsuzaki Y, Nakamura T, Goitsuka R (2014) Homeodomain transcription factor meis1 is a critical regulator of adult bone marrow hematopoiesis. PLoS One, 9, e87646.
 34. Matsumoto K, Ishiduka T, Yamada H, Yonehara Y, Arai Y, Honda K (2014) Clinical use of three-dimensional models of the temporomandibular joint established by rapid prototyping based on cone-beam computed tomography imaging data. Oral Radiol, 30, 98-104.
 35. Namaki S, Maekawa N, Iwata J, Sawada K, Namaki M, Bjornland T, Yonehara Y (2014) Long-term evaluation of swallowing function before and after sagittal split ramus osteotomy. Int J Oral Maxillofac Surg, 44, 483-487.
 36. Mashimo T, Saito T, Shiratsuchi S, Iwata J, Uryu T, Tamagawa T, Yasumitsu T, Namaki S, Matsumoto K, Mori Y, Arai Y, Honda K, Yonehara Y (2014) A New Graft Material for Mandibular Bone Defect Repair Using Regenerative Bone from Periosteum. J Hard Tissue Biol, 23, 45-54.
 37. *佐藤桃子, 石田千晶, 岩佐聡子, 武井 浩樹, 本田雅規, 白川哲夫 (2014) 乳歯および永久歯歯髓組織由来間葉系幹細胞の特性の比較. 小児歯科学雑誌, 52, 417-424.
 38. Koike K, Shinozaki T, Hara K, Noma N, Okada-Ogawa A, Asano M, Shinoda M, Eliav E, Gracely R, Iwata K, Imamura Y (2014) Immune and endocrine function in patients with burning mouth syndrome. Clin J Pain, 30, 168-173

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 39.Ogasawara T, Ohba S, Yano F, Kawaguchi H, Chung UI, Saito T, Yonehara Y, Nakatsuka T, Mori Y, Takato T, Hoshi K (2013) Nanog promotes osteogenic differentiation of the mouse mesenchymal cell line C3H10T1/2 by modulating bone morphogenetic protein (BMP) signaling. *J Cell Physiol*, 228, 163-171.
- 40.Kikuta S, Tanaka N, Kazama T, Kazama M, Kano K, Ryu J, Tokuhashi Y, Matsumoto T (2013) Osteogenic effects of dedifferentiated fat (DFAT) cell transplantation in rabbit models of bone defect and ovariectomy (OVX)-induced osteoporosis. *Tissue Eng Part A*, 19, 1792-1802.
- 41.Iida G, Asano K, Seki M, Ishigaki K, Teshima K, Yoshida O, Edamura K, Kagawa Y (2013) Intraoperative identification of canine hepatocellular carcinoma with indocyanine green fluorescent imaging. *J Small Anim Pract*, 54, 594-600.
- 42.Nakano R, Edamura K, Sugiya H, Narita T, Okabayashi K, Moritomo T, Teshima K, Asano K, Nakayama T (2013) Evaluation of mRNA expression levels and electrophysiological function of neuron-like cells derived from canine bone marrow stromal cells. *Am J Vet Res*, 74, 1311-1320.
- 43.Shinozuka K, Yamazaki Y, Yuguchi M, Toriumi T, Suzuki R, Tsuruga E, Isokawa K (2013) Progressive bundling of fibrillin microfibrils into oxytalan fibers in the chick presumptive dermis. *Anat Rec*, 296, 71-78.
- 44.Sowa Y, Imura T, Numajiri T, Takeda K, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Nishino K (2013) Adipose stromal cells contain phenotypically distinct adipogenic progenitors derived from neural crest. *PLoS One*, 8, e84206.
- 45.Mabuchi Y, Morikawa S, Harada S, Niibe K, Suzuki S, Renault-Mihara F, Houlihan DD, Akazawa C, Okano H, Matsuzaki Y (2013) LNGFR+ Thy-1+ Vcam-1hi+ cells reveal functionally distinct subpopulations in mesenchymal stem cells. *Stem Cell Reports*, 1, 152-165.
- 46.Ishikawa T, Shimizu T, Ueki A, Yamaguchi SI, Onishi N, Sugihara E, Kuninaka S, Miyamoto T, Morioka H, Nakayama R, Kobayashi E, Toyama Y, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Yamaguchi R, Miyano S, Saya H (2013) Twist2 functions as a tumor suppressor in murine osteosarcoma cells. *Cancer Sci*, 104, 880-888.
- 47.Yamamoto Y, Fukuda K, Fuchimoto Y, Matsuzaki Y, Saikawa Y, Kitagawa Y, Morikawa Y, Kuroda T (2013) Cetuximab promotes anticancer drug toxicity in rhabdomyosarcomas with EGFR amplification in vitro. *Oncol Rep*, 30, 1081-1086.
- 48.Kamiura N, Hirahashi J, Matsuzaki Y, Idei M, Takase O, Fujita T, Takato T, Hishikawa K (2013) Basic helix-loop-helix transcriptional factor MyoR regulates BMP-7 in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 304, 1159-1166.
- 49.Kabashima-Niibe A, Higuchi H, Takaishi H, Masugi Y, Matsuzaki Y, Mabuchi Y, Funakoshi S, Adachi M, Hamamoto Y, Kawachi S, Aiura K, Kitagawa Y, Sakamoto M, Hibi T (2013) Mesenchymal stem cells regulate epithelial-mesenchymal transition and tumor progression of pancreatic cancer cells. *Cancer Sci*, 104, 157-164.
- 50.Morizane R, Monkawa T, Fujii S, Yamaguchi S, Homma K, Matsuzaki Y, Okano H, Itoh H (2013) Kidney specific protein-positive cells derived from embryonic stem cells reproduce tubular structures in vitro and differentiate into renal tubular cells. *PLoS One*, 8, e64843.
- 51.Matsumoto K, Sawada K, Kameoka K, Yonehara Y, Honda H (2013) Cone-beam computed tomography for the diagnosis of mandibular condylar fractures: 11 case reports. *Oral Radiol*, 29, 80-86

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

52. Mashimo T, Saito T, Shiratsuchi H, Iwata J, Uryu T, Tamagawa T, Namaki S, Matsumoto K, Kawashima S, Mori Y, Arai Y, Honda K, Yonehara Y (2013) Assessment of the bone regenerative process from fibular periosteum by in vivo micro computed tomography. *J Hard Tissue Biol*, 22, 391-400.

【顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析】

1. *Sato M, Motoyoshi M, Shinoda M, Iwata K, Shimizu N. (2016) Low-intensity pulsed ultrasound accelerates nerve regeneration following inferior alveolar nerve transection in rats. *Eur J Oral Sci*. in press.
2. Nakaya Y, Tsuboi Y, Okada-Ogawa A, Shinoda M, Kubo A, Chen JY, Noma N, Batbold D, Imamura Y, Sessle BJ, Iwata K. (2016) ERK-GluR1 phosphorylation in trigeminal spinal subnucleus caudalis neurons is involved in pain associated with dry tongue. *Mol Pain*. Apr 26;12. pii: 1744806916641680.
3. *Kaji K, Shinoda M, Honda K, Unno S, Shimizu N, Iwata K. (2016) Connexin 43 contributes to ectopic orofacial pain following inferior alveolar nerve injury. *Mol Pain*. Mar 8;12. pii: 1744806916633704.
4. Suzuki A, Shinoda M, Honda K, Shirakawa T, Iwata K. (2016) Regulation of transient receptor potential vanilloid 1 expression in trigeminal ganglion neurons via Methyl-CpG binding protein 2 signaling contributes tongue heat sensitivity and inflammatory hyperalgesia in mice. *Mol Pain*. Mar 8;12. pii: 1744806916633206s.
5. Shinoda M, Takeda M, Honda K, Maruno M, Katagiri A, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Tsuchiya M, Iwata K. (2015) Involvement of peripheral artemin signaling in tongue pain -Possible mechanism in burning mouth syndrome-. *Pain*, 156, 2528-2537.
6. Nakai K, Kawato T, Morita T, Yamazaki Y, Tanaka H, Tonogi M, Oki H, Maeno M (2015) Angiotensin II suppresses osteoblastic differentiation and mineralized nodule formation via AT1 receptors in ROS17/2.8 cells. *Archives of Medical Science*, 11, 628-637.
7. Kiyomoto M, Shinoda M, Honda K, Nakaya Y, Dezawa K, Katagiri A, Kamakura S, Inoue T, Iwata K (2015) p38 phosphorylation in medullary microglia mediates ectopic orofacial inflammatory pain in rats. *Mol Pain*. 11, 48.
8. Horinuki E, Shinoda M, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Orthodontic Force Facilitates Cortical Responses to Periodontal Stimulation. *J Dent Res*. 94, 1158-66.
9. Okada-Ogawa A, Nakaya Y, Imamura Y, Kobayashi M, Shinoda M, Kita K, Sessle BJ, Iwata K (2015) Involvement of medullary GABAergic system in extraterritorial neuropathic pain mechanisms associated with inferior alveolar nerve transection. *Exp Neurol*, 267, 42-52.
10. Urata K, Shinoda M, Honda K, Lee J, Maruno M, Ito R, Gionhaku N, Iwata K (2015) Involvement of TRPV1 and TRPA1 in incisional intraoral and extraoral pain. *J Dent Res*, 94, 446-454.
11. Tamada H, Kiyama H (2015) Existence of c-Kit negative cells with ultrastructural features of interstitial cells of Cajal in the subserosal layer of the W/W(v) mutant mouse colon. *J Smooth Muscle Res*, 51. 1-9.
12. Fukuda S, Koyama H, Kondo K, Fujii H, Hirayama Y, Tabata T, Okamura M, Yamakawa T, Okada S, Hirata S, Kiyama H, Kajimoto O, Watanabe Y, Inaba M, Nishizawa Y (2015) Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. PLoS One, 10, e0119578.
13. Kobayashi M, Konishi H, Takai T, Kiyama H (2015) A DAP12-dependent signal promotes pro-inflammatory polarization in microglia following nerve injury and exacerbates degeneration of injured neurons. *Glia*, 63, 1073-1082.
 14. Ji S, Ohkawa Y, Tokizane K, Ohmi Y, Banno R, Furukawa K, Kiyama H, Furukawa K (2015) b-Series gangliosides crucially regulate leptin secretion in adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun*, 459, 189-195.
 15. Taguchi T, Katanosaka K, Yasui M, Hayashi K, Yamashita M, Wakatsuki K, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K (2015) Peripheral and spinal mechanisms of nociception in a rat reserpine-induced pain model. *Pain*, 156, 415-427.
 16. Nakai K, Kawato T, Morita T, Yamazaki Y, Tanaka H, Tonogi M, Oki H, Maeno M (2015) Angiotensin II suppresses osteoblastic differentiation and mineralized nodule formation via AT1 receptor in ROS17/2.8 cells. *Arch Med Sci*, 11, 628-637.
 17. Manaka S, Tanabe N, Kariya T, Naito M, Takayama T, Nagao M, Liu D, Ito K, Maeno M, Suzuki N, Miyazaki M (2015) Low-intensity pulsed ultrasound-induced ATP increases bone formation via the P2X7 receptor in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *FEBS Lett*, 589, 310-318.
 18. Kariya T, Tanabe N, Shionome C, Manaka S, Kawato T, Zhao N, Maeno M, Suzuki N, Shimizu N (2015) Tension force-induced ATP promotes osteogenesis through P2X7 receptor in osteoblasts. *J Cell Biochem*, 116, 12-21.
 19. Wu Z, Nakanishi H (2015) Lessons from Microglia Aging for the Link between Inflammatory Bone Disorders and Alzheimer's Disease. *J Immunol Res*, 2015, 471342.
 20. Zhu A, Wu Z, Meng J, McGeer PL, Zhu Y, Nakanishi H, Wu S (2015) The Neuroprotective Effects of Ratanasampil on Oxidative Stress-Mediated Neuronal Damage in Human Neuronal SH-SY5Y Cells. *Oxid Med Cell Longev*, 792342.
 21. Okada R, Wu Z, Zhu A, Ni J, Zhang J, Yoshimine Y, Peters C, Saftig P, Nakanishi H (2015) Cathepsin D deficiency induces oxidative damage in brain pericytes and impairs the blood-brain barrier. *Mol Cell Neurosci*, 64, 51-60.
 22. *Tsuboi Y, Honda K, Bae YC, Shinoda M, Kondo M, Katagiri A, Echizenya S, Kamakura S, Lee J, Iwata K (2014) Morphological and functional changes in regenerated primary afferent fibers following mental and inferior alveolar nerve transection. *Eur J Pain*, 19, 1258-1266.
 23. Honda K, Shinoda M, Furukawa A, Kita K, Noma N, Iwata K (2014) TRPA1 contributes to capsaicin-induced facial cold hyperalgesia in rats. *Eur J Oral Sci*, 122, 391-396.
 24. Shimizu K, Matsumoto K, Noma N, Matsuura S, Ohara K, Komiya H, Watase T, Ogiso B, Tsuboi Y, Shinoda M, Hatori K, Nakaya Y, Iwata K (2014) Involvement of trigeminal transition zone and laminated subnucleus caudalis in masseter muscle hypersensitivity associated with tooth inflammation. *PLoS One*, 9, e109168.
 25. *Mostafaezur RM, Shinoda M, Unno S, Zakir HM, Takatsuji H, Takahashi K, Yamada Y, Yamamura K, Iwata K, Kitagawa J (2014) Involvement of astroglial glutamate-glutamine shuttle in modulation of the jaw-opening reflex following infraorbital nerve injury. *Eur J Neurosci*, 39, 2050-2059.
 26. Koike K, Shinozaki T, Hara K, Noma N, Okada-Ogawa A, Asano M, Shinoda M, Eliav E, Gracely RH, Iwata K, Imamura Y (2014) Immune and endocrine function in patients with burning mouth syndrome. *Clin J Pain*, 30, 168-173.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

27. Toda T, Ishida K, Kiyama H, Yamashita T, Lee S (2014) Down-regulation of KCC2 expression and phosphorylation in motoneurons, and increases the number of in primary afferent projections to motoneurons in mice with post-stroke spasticity. PLoS One, 9, e114328.
28. Yasui M, Yoshimura T, Takeuchi S, Tokizane K, Tsuda M, Inoue K, Kiyama H (2014) A chronic fatigue syndrome model demonstrates mechanical allodynia and muscular hyperalgesia via spinal microglial activation. Glia, 62, 1407-1417.
29. Lee S, Toda T, Kiyama H, Yamashita T (2014) Weakened rate-dependent depression of Hoffmann's reflex and increased motoneuron hyperactivity after motor cortical infarction in mice. Cell Death Dis, 5, e1007.
30. Nagata K, Hama I, Kiryu-Seo S, Kiyama H (2014) microRNA-124 is down regulated in nerve-injured motor neurons and it potentially targets mRNAs for KLF6 and STAT3. Neuroscience, 256, 426-432.
31. Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Kawato T, Motohashi M, Maeno M (2014) Serum γ -glutamyltransferase level is associated with periodontal disease independent of drinking habits in Japanese adults. Med Sci Monit, 20, 2109-2116.
32. Nakajima A, Ito Y, Tanaka E, Sano R, Karasawa Y, Maeno M, Iwata K, Shimizu N, Shuler CF (2014) Functional role of TGF- β receptors during palatal fusion in vitro. Arch Oral Biol, 59, 1192-1204.
33. Wu Z, Nakanishi H (2014) Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomeningeal cells. J Pharmacol Sci, 126, 8-13.
34. Yoshimura H, Iwasaki S, Nishio SY, Kumakawa K, Tono T, Kobayashi Y, Sato H, Nagai K, Ishikawa K, Ikezono T, Naito Y, Fukushima K, Oshikawa C, Kimitsuki T, Nakanishi H, Usami S (2014) Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1. PLoS One, 9, e90688.
35. Zhang X, Wu Z, Hayashi Y, Okada R, Nakanishi H (2014) Peripheral role of cathepsin S in Th1 cell-dependent transition of nerve injury-induced acute pain to a chronic pain state. J Neurosci, 34, 3013-3022.
36. *Ohara K, Shimizu K, Matsuura S, Ogiso B, Omagari D, Asano M, Tsuboi Y, Shinoda M, Iwata K (2013) Toll-like receptor 4 signaling in trigeminal ganglion neurons contributes tongue-referred pain associated with tooth pulp inflammation. J Neuroinflammation, 10, 139.
37. *Sugiyama T, Shinoda M, Watase T, Honda K, Ito R, Kaji K, Urata K, Lee J, Ohara K, Takahashi O, Echizenya S, Iwata K (2013) Nitric oxide signaling contributes to ectopic orofacial neuropathic pain. J Dent Res, 92, 1113-1117.
38. Kiyomoto M, Shinoda M, Okada-Ogawa A, Noma N, Shibuta K, Tsuboi Y, Sessle BJ, Imamura Y, Iwata K (2013) Fractalkine signaling in microglia contributes to ectopic orofacial pain following trapezius muscle inflammation. J Neurosci, 33, 7667-7680.
39. Noma N, Shinoda M, Honda K, Kiyomoto M, Dezawa K, Nakaya Y, Komiyama O, Imamura Y, Iwata K (2013) Interaction of IL-1 β and P2X3 Receptor in Pathologic Masseter Muscle Pain. J Dent Res, 92, 456-460.
40. *Teramoto K, Tsuboi Y, Shinoda M, Hitomi S, Abe K, Kaji K, Tamagawa T, Suzuki A, Noma N, Kobayashi M, Komiyama O, Urata K, Iwata K (2013) Changes in expression of growth-associated protein-43 in trigeminal ganglion neurons and of the jaw opening reflex following inferior alveolar nerve transection in rats. Eur J Oral Sci, 121, 86-91.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

41. Suzuki I, Tsuboi Y, Shinoda M, Shibuta K, Honda K, Katagiri A, Kiyomoto M, Sessle BJ, Matsuura S, Ohara K, Urata K, Iwata K (2013) Involvement of ERK Phosphorylation of Trigeminal Spinal Subnucleus Caudalis Neurons in Thermal Hypersensitivity in Rats with Infraorbital Nerve Injury. PLoS One, 8, e57278.
42. *Matsuura S, Shimizu K, Shinoda M, Ohara K, Ogiso B, Honda K, Katagiri A, Sessle BJ, Urata K, Iwata K (2013) Mechanisms underlying ectopic persistent tooth-pulp pain following pulpal inflammation. PLoS One, 8, e52840.
43. Taguchi T, Yasui M, Kubo A, Abe M, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K (2013) Nociception originating from the crural fascia in rats. Pain, 154, 1103-1114.
44. Tokizane K, Konishi H, Yasui M, Ogawa T, Sasaki K, Minamino N, Kiyama H (2013) Continuous stress promotes expression of VGF in melanotroph via suppression of dopamine. Mol Cell Endocrinol, 372, 49-56.
45. Konishi H, Matsumoto S, Namikawa K, Kiyama H (2013) N-terminal cleaved pancreatitis-associated protein-III (PAP-III) serves as a scaffold for neurites and promotes neurite outgrowth. J Biol Chem, 288, 10205-10213.
46. Tanaka H, Tanabe N, Kawato T, Nakai K, Kariya T, Matsumoto S, Zhao N, Motohashi M, Maeno M (2013) Nicotine affects bone resorption and suppresses the expression of cathepsin K, MMP-9 and vacuolar-type H(+)-ATPase d2 and actin organization in osteoclasts. PLoS One, 8, e59402.
47. Kamio N, Kawato T, Tanabe N, Kitami S, Morita T, Ochiai K, Maeno M (2013) Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells. Connect Tissue Res, 54, 147-152.
48. Nakai K, Kawato T, Morita T, Inuma T, Kamio N, Zhao N, Maeno M (2013) Angiotensin II induces the production of MMP-3 and MMP-13 through the MAPK signaling pathways via the AT(1) receptor in osteoblasts. Biochimie, 95, 922-933.
49. Matsumoto S, Hayashi M, Suzuki Y, Suzuki N, Maeno M, Ogiso B (2013) Calcium ions released from mineral trioxide aggregate convert the differentiation pathway of C2C12 cells into osteoblast lineage. J Endod, 39, 68-75.
50. Matsumoto S, Hayashi M, Tanabe N, Suzuki Y, Kobayashi Y, Kobayashi H, Suzuki N, Maeno M, Ogiso B (2013) Calcium ions released from mineral trioxide aggregate taken up by C2C12 cells via L-type voltage-dependent calcium channel. Journal of Hard Tissue Biology, 22, 13-18.
51. Kawato T, Tanaka H, Tabuchi M, Ooshima K, Nakai K, Yamashita Y, Maeno M (2013) Continual Gram-negative bacterial challenge accelerates stroke onset in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Hypertens, 35, 28-34.
52. Liu Y, Wu Z, Zhang X, Ni J, Yu W, Zhou Y, Nakanishi H (2013) Leptomeningeal cells transduce peripheral macrophages inflammatory signal to microglia in response to Porphyromonas gingivalis LPS. Mediators Inflamm, 407562.
53. Hayashi Y, Koyanagi S, Kusunose N, Okada R, Wu Z, Tozaki-Saitoh H, Ukai K, Kohsaka S, Inoue K, Ohdo S, Nakanishi H (2013) The intrinsic microglial molecular clock controls synaptic strength via the circadian expression of cathepsin S. Sci Rep, 3, 2744.
54. Wu Z, Zhu A, Takayama F, Okada R, Liu Y, Harada Y, Wu S, Nakanishi H (2013) Brazilian green propolis suppresses the hypoxia-induced neuroinflammatory responses by inhibiting NF-κB activation in microglia. J Neuroimmunol, 262, 121-124.
55. Takayama F, Wu Z, Ma HM, Okada R, Hayashi Y, Nakanishi H (2013) Possible involvement of

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

aiPLA2 in the phosphatidylserine-containing liposomes induced production of PGE2 and PGD2 in microglia. *J Neuroimmunol*, 262, 121-124.

56. Wu Z, Sun L, Hashioka S, Yu S, Schwab C, Okada R, Hayashi Y, McGeer PL, Nakanishi H (2013) Differential pathways for interleukin-1 β production activated by chromogranin A and amyloid β in microglia. *Neurobiol Aging*, 34, 2715-2725.

【神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明】

1. *Horinuki E, Yamamoto K, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Sequential Changes in Cortical Excitation during Orthodontic Treatment. *J Dent Res*, in press
2. *Nakamura H, Shirakawa T, Koshikawa K, Kobayashi M (2016) Distinct excitation to pulpal stimuli between somatosensory and insular cortices. *J Dent Res*, 95, 180-187.
3. Fujita S, Mizoguchi N, Cui YL, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Anisotropic propagation of spreading depression in different cortical regions of the rat. *Cereb Cortex*, 26, 1580-1589
4. Toyoda I, Fujita S, Thamattoor AK, Buckmaster PS (2015) Unit activity of hippocampal interneurons before spontaneous seizures in an animal model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 35, 6600-6618.
5. Yamamoto K, Takei H, Koyanagi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Presynaptic cell-type-dependent regulation of GABAergic synaptic transmission by nitric oxide in rat insular cortex. *Neuroscience*, 284, 65-77
6. *Nakamura H, Kato, R, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Spatiotemporal profiles of dental pulp nociception in rat cerebral cortex: an optical imaging study. *J Comp Neurol*, 523, 1162-1174
7. *Horinuki E, Shinoda M, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Orthodontic force facilitates cortical responses to periodontal stimulation. *J Dent Res*, 94, 1158-1166
8. Mikami Y, Yamamoto K, Akiyama Y, Kobayashi M, Watanabe E, Watanabe N, Asano M, Shimizu N, Komiyama K (2015) Osteogenic gene transcription is regulated via gap junction-mediated cell-cell communication. *Stem Cells and Development*, 24, 214-227
9. Nishikawa Y, Akiyama Y, Yamamoto K, Kobayashi M, Watanabe E, Watanabe N, Shimizu N, Mikami Y, Komiyama K (2015) Osteocytes up-regulate the terminal differentiation of pre-osteoblasts via gap junctions. *Biochem Biophys Res Commun*, 456, 1-6
10. Okada-Ogawa A, Nakaya Y, Imamura Y, Kobayashi M, Shinoda M, Kita K, Sessle BJ, Iwata K (2015) Involvement of medullary GABAergic system in extraterritorial neuropathic pain mechanisms associated with inferior alveolar nerve transection. *Exp Neurol*, 267, 42-52
11. Shingaki T, Katayama Y, Nakaoka T, Irie S, Onoe K, Okauchi T, Hayashinaka E, Yamaguchi M, Tanki N, Ose T, Hayashi T, Wada Y, Furubayashi T, Cui Y, Sakane T, Watanabe Y (2015) Visualization of drug translocation in the nasal cavity and pharmacokinetic analysis on nasal drug absorption using positron emission tomography in the rat. *Eur J Pharm Biopharm.* 99, 45-53
12. Shingaki T, Hume WE, Takashima T, Katayama Y, Okauchi T, Hayashinaka E, Wada Y, Cui Y, Kusuhashi H, Sugiyama Y, Watanabe Y (2015) Quantitative Evaluation of mMate1 Function Based on Minimally Invasive Measurement of Tissue Concentration Using PET with [(11)C]Metformin in Mouse. *Pharm Res*, 32, 2538-2547
13. Cui Y, Toyoda H, Sako T, Onoe K, Hayashinaka E, Wada Y, Yokoyama C, Onoe H, Kataoka Y,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Watanabe Y (2015) A voxel-based analysis of brain activity in high-order trigeminal pathway in the rat induced by cortical spreading depression. *Neuroimage*, 108, 17-22
14. Koyanagi Y, Oi Y, Yamamoto K, Koshikawa N, Kobayashi M (2014) Fast-spiking cell to pyramidal cell connections are the most sensitive to propofol-induced facilitation of GABAergic currents in rat insular cortex. *Anesthesiology*, 121, 68-78
15. Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y (2014) Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neurosci Bull*, 30, 812-822
16. Mukai H, Ozaki D, Cui Y, Kuboyama T, Yamato-Nagata H, Onoe K, Takahashi M, Wada Y, Imanishi T, Kodama T, Obika S, Suzuki M, Doi H, Watanabe Y (2014) Quantitative evaluation of the improvement in the pharmacokinetics of a nucleic acid drug delivery system by dynamic PET imaging with (18)F-incorporated oligodeoxynucleotides. *J Control Release*, 180, 92-99
17. Komiyama O, Nishimura H, Makiyama Y, Iida T, Obara R, Shinoda M, Kobayashi M, Noma N, Abe O, De Laat A, Kawara M (2013) Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. *J Oral Sci*, 55, 17-22
18. Sato H, Toyoda H, Saito M, Kobayashi M, Althof D, Kulik A, Kang Y (2013) GABA_B receptor-mediated presynaptic inhibition reverses inter-columnar covariability of synaptic actions by intracortical axons in the rat barrel cortex. *Eur J Neurosci*, 37, 190-202
19. Adachi K, Fujita S, Yoshida A, Sakagami H, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Anatomical and electrophysiological mechanisms for asymmetrical excitatory propagation in the rat insular cortex: in vivo optical imaging and whole-cell patch-clamp studies. *J Comp Neurol*, 521, 1598-1613
20. Ebihara K, Yamamoto K, Ueda K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Cholinergic interneurons suppress action potential initiation of medium spiny neurons in rat nucleus accumbens shell. *Neuroscience*, 236, 332-344
21. Fujita S, Kato R, Cui YL, Terakado M, Suga K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Apomorphine-induced modulation of neural activities in the ventrolateral striatum of rats. *Synapse*, 67, 363-373
22. Teramoto K, Tsuboi Y, Shinoda M, Hitomi S, Abe K, Kaji K, Tamagawa T, Suzuki A, Noma N, Kobayashi M, Komiyama O, Urata K, Iwata K (2013) Changes in expression of growth-associated protein-43 in trigeminal ganglion neurons and of the jaw opening reflex following inferior alveolar nerve transection in rats. *Eur J Oral Sci*, 121, 86-91
23. Kobayashi M, Cui YL, Sako T, Sasabe T, Mizoguchi N, Yamamoto K, Wada Y, Kataoka Y, Koshikawa N (2013) Functional neuroimaging of aversive taste-related areas in the alert rat revealed by positron emission tomography. *J Neurosci Res*, 91, 1363-1370
24. Tomiyama K, Kato R, Hara Y, Kobayashi M, Mishina M, Yanagawa Y, Kinsella A, Koshikawa N, Waddington JL (2013) Phenotypic characterisation of orofacial movement topography in mutants with disruption of amino acid mechanisms: glutamate N2A/B/D [GluR ϵ 1/2/4] subtypes and the GABA synthesising enzyme GAD65. *Neuroscience*, 250, 743-754
25. Yamamoto K, Ebihara K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Reciprocal regulation of inhibitory synaptic transmission by nicotinic and muscarinic receptors in rat nucleus accumbens shell. *J Physiol*, 591, 5745-5763
26. Sako T, Hasegawa K, Nishimura M, Kanayama Y, Wada Y, Hayashinaka E, Cui Y, Kataoka Y, Senda M, Watanabe Y (2013) Positron emission tomography study on pancreatic somatostatin receptors in

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

normal and diabetic rats with ⁶⁸Ga-DOTA-octreotide: a potential PET tracer for beta cell mass measurement. *Biochem Biophys Res Commun*, 442, 79-84

27. Shingaki T, Takashima T, Ijuin R, Zhang X, Onoue T, Katayama Y, Okauchi T, Hayashinaka E, Cui Y, Wada Y, Suzuki M, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Watanabe Y (2013) Evaluation of Oatp and Mrp2 activities in hepatobiliary excretion using newly developed positron emission tomography tracer [¹¹C]dehydropravastatin in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 347, 193-202

28. Cui Y, Li QH, Yamada H, Watanabe Y, Kataoka Y (2013) Chronic degeneration of dorsal raphe serotonergic neurons modulates cortical spreading depression: a possible pathophysiology of migraine. *J Neurosci Res*, 91, 737-44

<総説>

【損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする】

1. Mabuchi Y, Matsuzaki Y (2016) Prospective isolation of resident adult human mesenchymal stem cell population from multiple organs. *Int J Hematol*, 103, 138-144.
2. Mikami Y, Matsumoto T, Kano K, Toriumi T, Somei M, Honda MJ, Komiyama K (2014) Current status of drug therapies for osteoporosis and the search for stem cells adapted for bone regenerative medicine. *Anat Sci Int*, 89, 1-10.

【顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析】

1. Goto T, Oh SB, Takeda M, Shinoda M, Sato T, Gunjikake K, Iwata K. (2016) Recent advances in basic research on the trigeminal ganglion. *J Physiol Sci*. in press.
2. 清水康平, 羽鳥啓介, 大原絹代, 篠田雅路, 小木曾文内 (2016) 歯内療法における打診痛を考察する, *日本歯科評論*, No.881, Vol.76(3), 47-58.
3. 篠田雅路, 本田訓也, 久保亜抄子, 片桐綾乃, 大原絹代, 岩田幸一 (2015) 歯痛錯誤のメカニズムと長引く術後疼痛, *日本歯科評論*, No.876, Vol.75(10), 135-139.
4. Matsuka Y, Iwata K, Terayama R, Imamura Y, Maruhama K, Shinoda M, Tsuboi Y, Kondo M, Honda K, Katagiri A, Sugimoto T. (2014) Basic research and clinical investigations of the neural basis of orofacial pain. *J. Oral Biosci*. 57, 27-36.
5. 岩田幸一, 篠田雅路, 本田訓也 (2014) 局所麻酔による神経障害性疼痛の予防法, [歯科の痛みを見極める 診断・治療50のQA], デンタルダイヤモンド社, 東京, 122-125.
6. 篠田雅路 (2014) 感覚神経節における侵害情報処理機構, [特集号 疼痛研究の最前線], *ファインケミカル*, 43 (1), 12-16.
7. 岩田幸一, 篠田雅路 (2013) 痛みの中枢機序, *ペインクリニック*, 34 (8), 1049-1058.
8. Gebhart GF, Feng B, Kiyatkin ME, La JH, Schwartz ES, Shinoda M, Tanaka T. (2013) Peripheral Contributions to Sustained Visceral Pain. *Journal of Neurosciences for Pain Research* 15:1-11.
9. Shinoda M, Iwata K. (2013) Neural Communication in Trigeminal ganglion Contributes Ectopic Orofacial Pain. *J. Oral Biosci*. 55, 165-168.

【神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明】

1. Mizoguchi N, Kobayashi M, Muramoto K (2016) Integration of olfactory and gustatory chemosignals in the insular cortex. *J Oral Biosci*, in press
2. Ikeda H, Adachi K, Fujita S, Tomiyama K, Saigusa T, Kobayashi M, Koshikawa N, Waddington JL (2015) Investigating complex basal ganglia circuitry in the regulation of motor behaviour, with particular focus on orofacial movement. *Behav Pharmacol*, 26, 18-32.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

<図書>

【損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする】

1. 枝村一弥 (2015) 犬&猫 カラーアトラス 骨-関節 外科アプローチ, メリアル・ジャパン株式会社 (アニマル・メディア社), 1-226.
2. 枝村一弥 (2015) 犬と猫の神経病学 各論編 DAMNIT-V 分類と代表的疾患, 長谷川大輔, 枝村一弥, 齋藤弥代子 監修, 緑書房, 313-496.
3. 枝村一弥 (2014) 伴侶動物治療指針 Vol. 5-臓器・疾患別 最新の治療法, 石田卓夫 監修, 緑書房, 178-197.
4. 枝村一弥 (2013) イザというときに役立つ 犬の看護・介護・見送り方ガイド, 藤田桂一, 鈴木加寿子, 鈴木章浩, 山本剛和, 阪井陽子, 枝村一弥, 野矢雅彦, 神山孝 監修, ベネッセコーポレーション, 53-58.
5. 枝村一弥 (2013) 伴侶動物治療指針 Vol. 4-臓器・疾患別 最新の治療法, 石田卓夫 監修, 緑書房, 253-270.
6. 枝村一弥 (2013) 動物看護の教科書 入江充洋他, 緑書房, 187-225.

【顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析】

1. 前野正夫 (2015) 歯の交換時期に大切なこと [保健ニュース・心の健康ニュース 縮刷活用版 体と心 保健総合大百科<小学校編>2015年], 少年写真新聞社, 東京, 45-46s
2. 前野正夫 (2015) 歯肉炎予防の大切さ [保健ニュース・心の健康ニュース 縮刷活用版 体と心 保健総合大百科<中・高校編>2015年], 少年写真新聞社, 東京, 17-18
3. 前野正夫 (2015) 養護教諭と編集部を結ぶQ&A「Q 歯周病は前身にも悪影響があるということですが, 肺炎にも関連があるのでしょうか」に対するA [保健ニュース・心の健康ニュース 縮刷活用版 体と心 保健総合大百科<中・高校編>2015年], 少年写真新聞社, 東京, 212
4. 岩田幸一 (2015) 内臓感覚, 痛覚, 感覚情報の中樞処理[森本俊文, 山田好秋, 二ノ宮裕三, 岩田幸一編著: 歯科基礎生理学 第6版], 医歯薬出版, 東京, 156-174.
5. Dubner R, Iwata K, Wei F (2014) Neuropathic Orofacial Pain Mechanisms: Insights from Animal Models, [Orofacial Pain, Ed. Sessle BJ], IASP Press, USA, 331-349.
6. 前野正夫 (2014) 口腔衛生学の定義, 生活習慣と歯科疾患, 口腔機能と発育, 摂食・嚥下機能, 唾液, 歯質, 歯周組織, 全身状態との関連性, 禁煙支援 [松久保隆, 八重垣健, 前野正夫, 那須郁夫, 小松崎明, 杉原直樹 監修: 口腔衛生学 2014 第1版], 一世出版, 東京, 22-25, 69-70, 106-111, 153-157, 266-268
7. 岩田幸一, 篠田雅路 (2013) 痛みの定義, 痛覚伝導路, [日本口腔顔面痛学会編: 口腔顔面痛の診断と治療ガイドブック], 医歯薬出版, 東京, 3-10, 18-25.
8. 前野正夫 (2013) 食品保健 [末高武彦, 米満正美, 神原正樹, 安井利一, 荒川浩久 編: スタンダード衛生・公衆衛生 第13版], 学建書院, 東京, 126-132

<学会発表>

【損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする】

<一般講演>

【国際学会】

1. Asano M and Gojoubori T (2016) Acid-electrolysed functional water accelerate the wound healing process. 45th Annual Meeting & Exhibition of the American Association for Dental Research,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- California, USA.
2. Toriumi T, Yamanaka K, Takayama N, Yuguchi M, Yamazaki Y, Tsurumachi N, Kawano E, Otsu M, Eto K, Kaneko T, Isokawa K, Honda M. (2015) Differentiation of Ameloblasts, Odontoblasts, and Cementoblasts from Human iPS cells. 93rd General Session and Exhibition of International Association of Dental Research, Boston, MA.
 3. *Kawano E, Toriumi T, Sato S, Tsurumachi N, Iguchi S, Suzuki D, Isokawa K Miyazaki M, Honda M (2015) Derivation of Neural Crest-like Cells from Human iPS Cells. 93rd General Session and Exhibition of International Association of Dental Research, Boston, MA.
 4. Tsurumachi N, Akita D, Matsumoto T, Kano K, Tonogi M, Kawano E, Toriumi T, Isokawa K, Shimizu N, Honda M (2015) Dedifferentiated Fat Cells Isolated From the Human Buccal Fat Pad. 93rd General Session and Exhibition of International Association of Dental Research, Boston, MA.
 5. Simizu O, Shiratsuchi H, Oka S, Mashimo T, Watanabe T, Saito T, Yonehara Y (2015) Immunolocalization of FGFs and FGFRs during rat submandibular gland regeneration. 3rd General Session and Exhibition of International Association of Dental Research, Boston, MA.
 6. Asano K, Seki M, Ishigaki K, Iida G, Kutara K, Teshima K, Yoshida O, Edamura K, Sakai M (2014) En bloc resection of a large hepatic mass by central and left divisional hepatic lobectomy in dogs. The 4th Asian Meeting of Veterinary Surgery, Osaka.
 7. Ishigaki K, Teshima K, Seki M, Yoshida O, Iida G, Edamura K, Asano K (2014) A new approach to large bilateral inguinal hernia reconstruction and urinary diversion in male dogs with bilateral inguinal hernias and prostatic cancer. The 4th Asian Meeting of Veterinary Surgery, Osaka.
 8. Teshima K, Katagiri A, Asano K, Edamura K, Seki M, Iida G, Nakano R, Yoshida O, Yasikawa S, Seki S, Ishigaki K (2014) Intravenous infusion of acetated Ringer's solution induces hypotension in dogs. The 4th Asian Meeting of Veterinary Surgery, Osaka.
 9. Edamura K (2014) Strategy for spinal regenerative therapy in dogs with severe spinal injury. The 4th Asian Meeting of Veterinary Surgery, Osaka.
 10. Yoshida O, Seki M, Ishigaki K, Teshima K, Iida G, Edamura K, Asano K (2014) Diagnostic Utility of Plasma and Urinary Catecholamines and their Metabolites in Dogs with a Pheochromocytoma. 2014 American College of Veterinary Surgery, Surgical Summit, San Diego, CA.
 11. Asano K, Teshima K, Ishigaki K, Seki M, Hoshino T, Amaha T, Yoshida O, Iida G, Edamura K, Tanaka S (2014) Outcome of Perineal Hernia Repair by Transposition of Tunica Vaginalis Communis in Dogs. 2014 American College of Veterinary Surgery, Surgical Summit, San Diego, CA.
 12. Asano K, Ishigaki K, Seki M, Teshima K, Amaha T, Hoshino T, Yoshida O, Iida G, Edamura K (2014) Caval Foramen Hernia in dogs. 2014 American College of Veterinary Surgery, Surgical Summit, San Diego, CA.
 13. Teshima K, Katagiri A, Iida G, Nakano R, Yoshida O, Yasikawa S, Seki M, Ishigaki K, Edamura K, Asano K (2014) Intravenous infusion of acetated Ringer's solution induces hypotension in dogs. 2014 American College of Veterinary Surgery, Surgical Summit, San Diego, CA.
 14. Tanegashima K, Akita Y, Yasukawa S, Nakano R, Teshima K, Asano A, Edamura K (2014) Functional anatomy of anteriomedial and posterolateral bands of the cranial cruciate ligament in dogs. The 23rd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Copenhagen.
 15. Asano K, Seki M, Ishigaki K, Iida G, Teshima K, Yoshida O, Edamura K, Sakai M (2014) En bloc

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- resection of a large hepatic mass by central and left divisinal hepatic lobectomy in dogs. The 23rd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Copenhagen.
16. Ishigaki K, Asano K, Teshima K, Seki M, Serizawa Y, Yoshida O, Kutara K, Edamura K (2014) Outcome of a combination surgery with thoracic duct ligation, partial pericardiectomy and cisterna chyliablation for treatment of idiopathic chylothorax in 11 dogs. The 23rd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Copenhagen.
 17. Edamura K, Oyama T, Akune T, Yasukawa S, Nakano R, Tanegashima K, Teshima K, Asano K (2014) The effect of a body-weight-supported standing and walking training system on weight bearing and function in the legs of healthy dogs. The 23rd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Copenhagen.
 18. Nakano R, Edamura K, Kitanaka T, Narita, T Okabayashi K, Sugiya H (2014) Involvement of FGFR-2/PI3-kinase/GSK3-beta signaling pathway in basic fibroblast growth factor-induced neuronal differentiation of canine bone marrow stromal cells. The International Society for Stem Cell Research 12th Annual Meeting for 2014, Vancouver.
 19. Toriumi T, Yamanaka K, Otani K, Yuguchi M, Yamazaki Y, Kaneko T, Isokawa K, Honda MJ (2014) Performance of PLGA-based Solid Scaffolds for Dental-Tissue Engineering. 92nd General Session and Exhibition of International Association of Dental Research, Cape town.
 20. Honda MJ (2014) Mineralization potential of dental follicle stem cells. Symposium in 92nd General Session and Exhibition of International Association of Dental Research, Cape town.
 21. Ishigaki K, Asano K, Nariai K, Takahashi T, Iida G, Yoshida O, Seki M, Teshima K, Edamura K (2014) Outcome of endoscopic photodynamic therapy with talaporfin (Npe6) of radioresistant intranasal cartinoma in dogs. Veterinary Endoscopy Society, 11th Annual Meeting, Florence.
 22. Akita D, Tsurumachi N, Yamanaka K, Arai Y, Toriumi T, Saito Y, Mashimo T, Sato M, Akiyama Y, Isokawa K, Kaneko T, Matsumoto T, Kano K, Honda M (2014) Mature adipocyte-derived cells as a novel tool for periodontal regeneration. 43rd Annual Meeting & Exhibition of the American Association of Dental Research, Charlotte, NC.
 23. *Toriumi T, Takayama N, Murakami M, Sato M, Yamazaki Y, Yuguchi M, Eto K, Otsu M, Nakauchi H, Shirakawa T, Isokawa K, Honda MJ (2014) Generation of iPSc from Root Pulp Cells of Deciduous Tooth. 43rd Annual Meeting & Exhibition of the American Association of Dental Research, Charlotte, NC.
 24. Sato M, Watanabe N, Watanabe E, Akita D, Toriumi T, Isokawa K, Shirakawa T, Honda M (2014) Characterization of the mesenchymal stem cells harvested from human supernumerary teeth. The International Conference on Stem Cells and Regenerative Medicine 2014, London, United Kingdom
 25. Asano K, Seki M, Ishigaki K, Iida G, Teshima K, Yoshida O, Edamura K, Sakai M (2013) Hepatic Divisional Lobectomy in Dogs with Huge Hepatocellular Carcinoma. 2013 American College of Veterinary Surgeons Veterinary Symposium, San Antonio, TX.
 26. Asano K, Seki M, Ishigaki K, Teshima K, Iida G, Yoshida O, Edamura K (2013) Veno-Venous Bypass for En Bloc Resection of Pheochromocytoma in Dogs. 2013 American College of Veterinary Surgeons Veterinary Symposium, San Antonio, TX.
 27. Yoshida O, Kutara K, Seki M, Ishigaki K, Teshima K, Ishikawa C, Iida G, Komazaki S, Edamura K, Asano K (2013) Preoperative Differential Diagnosis of Canine Adrenal Tumors by using Triple-Phase Helical Computed Tomography. 2013 American College of Veterinary Surgeons

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Veterinary Symposium, San Antonio, TX.
28. Kutara K, Asano K, Seki M, Teshima K, Ishikawa C, Komazaki S, Yoshida O, Iida G, Edamura K, Nakayama T (2013) Preoperative Evaluation of Canine Splenic Masses by Triple-Phase Helical Computed Tomography. 2013 American College of Veterinary Surgeons Veterinary Symposium, San Antonio, TX.
 29. Yasukawa S, Edamura K, Tanegashima K, Nakano R, Kutara K, Ishikawa C, Teshima K, Asano K, Nakayama T (2013) Evaluation of Bone Deformity in Dogs with Medial Patellar Luxiation using Computed Tomography. 2013 American College of Veterinary Surgeons Veterinary Symposium, San Antonio, TX.
 30. Teshima K, Asano K, Ishigaki K, Seki M, Suzuki C, Komazaki S, Iida G, Yoshida O, Edamura K, Tanaka S (2013) Use of cone-shaped polypropylene mesh for perineal herniorrhaphy in 39 dogs. The 22nd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Rome.
 31. Ishigaki K, Asano K, Kutara K, Seki M, Iida G, Yoshida O, Teshima K, Edamura K, Sakai M (2013) Successful treatment of an extrahepatic shunt with an azygous continuation of caudal vena cava in dogs. The 22nd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Rome.
 32. Asano K, Kutara K, Ishigaki K, Iida G, Seki M, Teshima K, Yoshida O, Edamura K, Sakai M (2013) Computed tomography-based anatomical classification of an extrahepatic portosystemic shunt in dogs. The 22nd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Rome. The 22nd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Rome.
 33. Edamura K, Maruyama M, Mori S, Yasukawa S, Nakano R, Kutara K, Teshima K, Asano K (2013) Efficacy of ultrasonography in canine orthopedic disorders: comparison with other diagnostic imaging tools and investigation of diagnostic validities. The 22nd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Rome.
 34. Nakano R, Edamura K, Teshima K, Asano K, Nakayama T, Narita T, Okabayashi K, Sugiya H (2013) Basic fibroblast growth factor-induced functional neuronal differentiation of canine bone marrow stromal cells. The International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting for 2013, Boston.
 35. Ishigaki K, Asano K, Seki M, Teshima K, Edamura K, Sakai M (2013) Combination of interventional radiology and laparoscopy for treatment of an extrahepatic portosystemic shunt in 2 dogs. 10th Annual Meeting, Veterinary Endoscopy Society, Key Largo, FL.
 36. Asano K, Teshima K, Ishigaki K, Seki M, Komazaki S, Nishimura R, Edamura K, Yamaya Y (2013) Clinical application of thoracoscopy for intracavity chemotherapy in 4 dogs with mesothelioma. 10th Annual Meeting, Veterinary Endoscopy Society, Key Largo, FL.
 37. Sato M, Watanabe E, Toriumi T, Akiyama Y, Watanabe N, Isokawa K, Honda M (2013) Dental pulp-derived mesenchymal cells in permanent, deciduous, and supernumerary teeth. 91st General Session & Exhibition of the International Association of Dental Research, Seattle, WA.
 38. Toriumi T, Takayama N, Murakami M, Sato M, Akiyama Y, Eto K, Otsu M, Isokawa K, Honda M (2013) Generation of iPSc from Dental Pulp-derived Mesenchymal cells. 91st General Session & Exhibition of the International Association of Dental Research, Seattle, WA.
- 【国内学会】**
39. 本田雅規, 鳥海拓 (2016) iPS細胞は、エナメル芽細胞、象牙芽細胞、セメント芽細胞に分化する。第121回日本解剖学会総会・全国学術集会シンポジウム, 郡山

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

40. 岡篤志, 鳥海拓, 渡辺雅弘, 篠田雅路, 岩田幸一, 本田雅規 (2016) ラット下歯槽神経切除モデルにおける細胞移植の有効性. 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会, 郡山
41. 盛口敬一, 本田雅規 (2016) 分析電子顕微鏡によるラット舌下腺の終末部腺細胞における内因性ペルオキシダーゼ活性局在の再検討. 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会, 郡山
42. 鳥海拓, 本田雅規 (2016) ヒト iPS 細胞からの歯の再生. 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会研究集会 (歯の発生の会), 郡山
43. *鳥海拓, 河野英輔, 岡篤志, 鶴町仁奈, 井口慎也, 鈴木大悟, 湯口眞紀, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2016) ヒト iPS 細胞から分化誘導させた神経堤細胞のシュワン細胞への分化. 第15回日本再生医療学会総会, 大阪
44. 鈴木大悟, 井口慎也, 河野英輔, 鶴町仁奈, 秋田大輔, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 新井嘉則, 佐藤秀一, 本田雅規 (2016) ラット脱分化脂肪細胞を用いた歯周組織再生の検討. 第15回日本再生医療学会総会, 大阪
45. 井口慎也, 河野英輔, 鈴木大悟, 鶴町仁奈, 真下貴之, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 新井嘉則, 佐藤秀一, 本田雅規 (2016) 骨髄由来間葉系幹細胞を用いた歯周病に対する細胞治療の可能性. 第15回日本再生医療学会総会, 大阪
46. 菅野貴浩, 辰巳博人, 辰巳香澄, 吉松英樹, 宮本憲一, 松崎有未, 関根浄治 (2016) 3次元多孔質 u-HA/PDLLA 複合体成体活性足場材料と間葉系. 第15回日本再生医療学会総会, 大阪
47. 竹谷健, 弓場俊介, 大串始, 松崎有未 (2016) 間葉系幹細胞移植による骨再生. 第15回日本再生医療学会総会シンポジウム, 大阪
48. *鳥海拓, 岡篤志, 渡辺雅弘, 篠田雅路, 鶴町仁奈, 井口慎也, 河野英輔, 鈴木大悟, 岩田幸一, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2016) iPS 細胞と中空性担体を用いた末梢神経の再生. 平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム, 東京
49. 秋田大輔, 鶴町仁奈, 田村瑛子, 加野浩一郎, 松本太郎, 鳥海拓, 石上友彦, 清水典佳, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2016) 脱分化脂肪細胞 (DFAT 細胞) のラット歯周組織再生能と成熟脂肪細胞の大きさの違いによるヒト DFAT 細胞の特性の検討. 平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム, 東京
50. 井口慎也, 河野英輔, 鈴木大悟, 鶴町仁奈, 真下貴之, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 新井嘉則, 佐藤秀一, 本田雅規 (2016) 骨髄由来間葉系幹細胞を用いた歯周病に対する細胞治療の可能性平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム, 東京
51. 鈴木大悟, 秋田大輔, 井口慎也, 河野英輔, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 新井嘉則, 佐藤秀一, 本田雅規 (2016) ラット脱分化脂肪細胞を用いた歯周組織再生の検討. 平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム, 東京
52. *河野英輔, 鳥海拓, 井口慎也, 鈴木大悟, 鶴町仁奈, 磯川桂太郎, 佐藤秀一, 本田雅規 (2016) ヒト iPS 細胞から誘導した神経堤様細胞の特性解析. 平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム, 東京
53. 浅野正岳, 尾曲大輔, 小宮山一雄, 口腔癌細胞由来 IL-8 のマクロファージに対する機能 (2016)第69回 日本口腔科学会学術集会 一般口演 平成27年5月13日~15日, 大阪
54. 浅野正岳, 電解酸性機能水の生物学的機能 (2016) 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

55. 浅野正岳, 電解酸性機能水の創傷治癒促進効果とそのメカニズムに関する研究 (2016)第14回 日本機能水学会学術大会, 静岡
56. 楠正文, 五條堀孝廣, 浅野正岳, 菅野直之, 佐藤秀一, 電解酸性機能水による口腔上皮細胞における EMMPRIN 発現誘導 (2016) 第15回 日本口腔機能水学会学術大会, 大阪
57. *本田雅規, 鳥海拓, 岡篤志, 渡辺雅弘, 篠田雅路, 岩田幸一, 磯川桂太郎 (2015) 下歯槽神経切除モデルにおける細胞移植の効果. 第57回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 新潟.
58. 盛口敬一, 内海倫也, 城ヶ原貴通, 小田銃一, 本田雅規 (2015) 内因性 peroxidase 活性による諸種哺乳動物の唾液腺腺房細胞の性状. 第57回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 新潟.
59. 鈴木大悟, 秋田大輔, 井口慎也, 河野英輔, 森谷良智, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 新井嘉則, 本田雅規, 佐藤秀一 (2015) ラット水平性骨欠損モデルに対する脱分化脂肪細胞を用いた歯周組織再生治療の検討. 第58回秋季日本歯周病学会学術大会, 浜松.
60. 井口慎也, 河野英輔, 鈴木大悟, 篠弘道, 秋山浩教, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 新井嘉則, 本田雅規, 佐藤秀一 (2015) マウス歯周炎モデルに対する骨髄間質細胞を用いた歯周炎抑制の検討. 第58回秋季日本歯周病学会学術大会, 浜松.
61. 松崎有未. (2015) 非古典的 Wnt シグナルを介した間葉系幹細胞の細胞老化制御. 第36回日本炎症・再生医学会メインシンポジウム2, 東京.
62. 秋田大輔, 加野浩一郎, 田村瑛子, 真下貴之, 鶴町仁奈, 新井嘉則, 山中克之, 金子正, 塩野目桃子, 館野敦, 月村直樹, 松本太郎, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2015) DFAT 細胞による歯周組織再生. 第36回日本炎症・再生医学会, 東京.
63. 鶴町仁奈, 秋田大輔, 松本太郎, 加野浩一郎, 外木守雄, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2015) ヒト頬脂肪体から単離した各種成熟脂肪細胞分画から得られた脱分化脂肪細胞の特性の解析. 第36回日本炎症・再生医学会, 東京.
64. 河野英輔, 鳥海拓, 鶴町仁奈, 井口慎也, 鈴木大悟, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2015) ヒト iPS 細胞から神経堤細胞への分化誘導. 第58回春季日本歯周病学会学術大会, 千葉.
65. 本田雅規, 秋田大輔, 加野浩一郎, 鶴町仁奈, 鳥海拓, 井口慎也, 鈴木大悟, 河野英輔, 松本太郎, 磯川桂太郎 (2015) 脱分化脂肪細胞移植による歯周組織再生の試み. 第58回春季日本歯周病学会学術大会, 千葉.
66. 本田雅規 (2015) ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける歯髄細胞移植の効果. 第14回日本再生医療学会総会シンポジウム, 横浜.
67. 鳥海拓, 山中克之, 高山直也, 湯口眞紀, 鶴町仁奈, 河野英輔, 大津真, 江藤浩之, 金子正, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2015) ヒト歯髄細胞から樹立した iPS 細胞が示す歯の硬組織形成能の検討. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
68. 石島学, 大久保貴久, 本田雅規, 月村直樹, 石上友彦, 小川隆広 (2015) 骨再生誘導法に用いるチタン製不織布への光機能化の応用. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
69. 鶴町仁奈, 秋田大輔, 松本太郎, 加野浩一郎, 外木守雄, 河野英輔, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 清水典佳, 本田雅規 (2015) ヒト頬脂肪体から脱分化脂肪細胞を獲得する酵素処理条件の検討. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
70. 齋藤弘一, 清水卓也, 大谷憲司, 佐藤桃子, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2015) ヒト歯髄由来間葉系幹細胞における免疫調節能の解析. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
71. 竹谷健, 弓場俊輔, 大串始, 松崎有未 (2015) 先天性骨系統疾患に対する同種間葉系幹細胞

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 胞を用いた骨再生治療. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
72. 大山学, Ophelia Veraitch, 馬渕洋, 松崎有未, 佐々木貴史, 塚島明希, 天谷雅行, 岡野栄之 (2015) ヒト iPS 細胞由来 LNGFR(+)THY-1(+)間葉系幹細胞を用いた毛誘導能をもつ細胞の作成. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
73. 道川祐市, 徐華, 福崎智子, 後藤希, 小久保年章, 犬伏正幸, 松崎有未 (2015) マウス腸管における放射線障害/再生医療の3次元組織学的解析. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
74. 佐藤幸男, 宮本憲一, 堀進悟, 岡野栄行, 松崎有未. (2015) マウス骨髄由来間葉系幹細胞は Notch2 から HIF と c-MYC を介した制御により細胞増殖する. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
75. 真下貴之, 安光智洋, 瓜生豪, 岩田潤, 斎藤忠仁, 生木俊輔, 米原啓之 (2015) 骨膜由来再生骨を用いた顎骨再建方法の検討. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
76. 山路智也, 金田勇人, 馬渕洋, 宮本憲一, 小松貴義, 岡野栄之, 松崎有未 (2015) 生体内での Fz5 の局在の解析. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
77. 宮本憲一, 長尾梓, 馬渕洋, 岡野栄之, 松崎有未 (2015) ヒト間葉系幹細胞特異的 miRNA による未分化状態医事機構の解明. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
78. 安光智洋, 清水治, 白土博司, 玉川崇皓, 米原啓之 (2015) ラット顎下腺再生過程における wnt/ β -catenin タンパク質の局在. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜.
79. 枝村一弥 (2015) 獣医領域における再生医療および細胞療法のガイドライン策定について. 第10回日本獣医再生医療学会, 東京.
80. 枝村一弥 (2015) 椎間板ヘルニアの診断および治療に関するコツとピットフォール. 第12回日本獣医内科学アカデミー 学術大会, 横浜.
81. 枝村一弥 (2015) 高齢猫の90%以上に骨関節症があるって報告がありますが知っていましたか? ~高齢猫に対してどのような対応をしていくべきか~. 第12回日本獣医内科学アカデミー 学術大会, 横浜.
82. 藤本鉄兵, 枝村一弥 (2015) Venovenous bypass を応用して摘出した巨大副腎褐色細胞腫の犬の3例. 第12回獣医がん学会, 大阪.
83. 吉田織江, 枝村一弥 (2015) Triple-Phase CT 法を用いた犬の原発性副腎腫瘍の鑑別診断. 第12回獣医がん学会, 大阪.
84. 鳥海拓, 山中克之, 高山直也, 佐藤桃子, 湯口眞紀, 鶴町仁奈, 河野英輔, 井口慎也, 鈴木大悟, 白川哲夫, 金子正, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2015) ヒト歯髄細胞から樹立した iPS 細胞は歯の硬組織を形成する. 第3回日本大学幹細胞研究フォーラム, 東京.
85. 加野浩一郎 (2014) 成熟脂肪細胞から多能性細胞をつくる~自発的な脱分化と多能性獲得~. 第59回日本唾液腺学会総会並びに学術集会, 東京.
86. 加野浩一郎, 松丸卓史, 沖 嘉尚 (2014) 終末分化した体細胞の自発的な脱分化と多能性獲得. 関東畜産学会第69回大会, 東京.
87. 安川慎二, 枝村一弥, 小澤賢一, 久楽賢治, 石川智恵子, 種子島貢司, 手島健次, 浅野和之, 中山智広 (2014) 犬の膝蓋骨内方脱臼における大腿骨遠位部の骨変形と病態との関連性. 第89回獣医麻酔外科学会, 大阪.
88. 星野健浩, 石垣久美子, 手島健次, 関真美子, 吉田織江, 枝村一弥, 浅野和之 (2014) 犬のインスリノーマに対して摘出手術とストレプトゾトシンの投与で良好な経過が得られた1例. 第89回獣医麻酔外科学会, 大阪.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

89. 天羽隆男, 石垣久美子, 手島健次, 関真美子, 吉田織江, 枝村一弥, 浅野和之 (2014) 副腎外に発生した褐色細胞腫の犬の1例. 第89回獣医麻酔外科学会, 大阪.
90. 丸山 睦樹, 浅野 和之, 石垣 久美子, 手島 健次, 関 真美子, 吉田 織江, 枝村 一弥, 山谷吉樹 (2014) 喉頭のオンコサイトーマに対して全喉頭切除を実施した犬の1例. 第35回動物臨床医学会記念年次大会, 大阪.
91. 蔵元宏道, 枝村一弥 (2014) 胸腔内を占拠する巨大胸腺腫に対して完全切除を行った猫の3例. 第35回動物臨床医学会記念年次大会, 大阪.
92. 中野令, 枝村一弥, 中山智宏, 北中卓, 手島健次, 浅野和之, 岡林堅, 成田貴則, 杉谷博士 (2014) FGFR - 2/PI3 キナーゼ/Akt/GSK3 β/β カテニン経路のイヌ骨髄間質細胞におけるニューロン分化への関与. 第157回日本獣医学会, 札幌.
93. 塩澤直子, 柴崎康宏, 松浦雄太, 藪健史, 中西照幸, 枝村一弥, 亘敏広 (2014) イヌ IL6 受容体に対するモノクローナル抗体の作製および特性解明. 第157回日本獣医学会, 札幌.
94. 山崎洋介, 網干博文, 湯口眞紀, 鳥海拓, 高詰佳史, 磯川桂太郎 (2014) 基礎歯科医学教育における iPad とデジタル教材の利活用について. 日本デジタル教科書学会 2014 年次大会, 新潟.
95. 鶴町仁奈, 秋田大輔, 松本太郎, 加野浩一郎, 外木守雄, 齋藤瑛子, 秋山祐子, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 清水典佳, 本田雅規 (2014) ヒト頬脂肪体の成熟脂肪細胞に由来する脱分化脂肪細胞. 第35回日本炎症・再生医学会, 沖縄.
96. 佐藤桃子, 三上剛和, 鳥海拓, 真下貴之, 磯川桂太郎, 白川哲夫, 本田雅規 (2014) 過剰歯髄由来細胞における endoglin の機能解析. 第35回日本炎症・再生医学会, 沖縄.
97. 齋藤弘一, 清水卓也, 大谷憲司, 佐藤桃子, 鳥海拓, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2014) ヒト歯髄由来間葉系幹細胞による1型糖尿病疾患における免疫制御. 第35回日本炎症・再生医学会, 沖縄.
98. 星野健浩, 浅野和之, 石垣久美子, 手島健次, 関真美子, 吉田織江, 枝村一弥, 高橋朋子, 山谷吉樹 (2014) 腹腔鏡補助下にて肺腫瘍摘出術を実施した犬および猫の6例. 第88回獣医麻酔外科学会, 大宮.
99. 天羽隆男, 枝村一弥, 古守悟, 安川慎二, 種子島貢司, 手島健次, 浅野和之 (2014) 前肢の跛行を主訴に来院し診断に難渋した成長期の猫の1例. 第88回獣医麻酔外科学会, 大宮.
100. 枝村一弥 (2014) 尾側頸部脊椎髄症の診断と治療. 第88回獣医麻酔外科学会, 大宮.
101. 本田雅規, 齋藤弘一, 大谷憲治, 鳥海拓 (2014) 口腔組織に由来する細胞の免疫制御機能. 第68回NPO法人日本口腔科学会学術集会, 東京.
102. 沖嘉尚, 中川真美, 加野浩一郎 (2014) ラット骨髄組織再生過程における遺伝子発現プロファイルの網羅的解析. 日本畜産学会第118回大会, 茨城.
103. 秋田大輔, 田村瑛子, 真下貴之, 鶴町仁奈, 新井嘉則, 山中克之, 金子正, 鳥海拓, 秋山祐子, 佐藤桃子, 月村直樹, 加野浩一郎, 松本太郎, 磯川桂太郎, 石上友彦, 本田雅規 (2014) 脱分化脂肪細胞 (DFAT 細胞) を応用した歯周組織再生. 第13回日本再生医療学会総会, 京都.
104. 真下貴之, 佐藤幸男, 中村香織, 秋田大輔, 齋藤忠仁, 白土博司, 岩田潤, 瓜生豪, 生木俊輔, 新井嘉則, 磯川桂太郎, 松崎有未, 米原啓之, 本田雅規 (2014) 間葉系幹細胞移植がマウス抜歯窩の治癒に与える影響について. 第13回日本再生医療学会総会, 京都.
105. 岩田潤, 生木俊輔, 真下貴之, 瓜生豪, 齋藤忠仁, 白土博司, 玉川崇皓, 安光智洋, 本田和也, 新井嘉則, 鄭雄一, 米原啓之 (2014) テトラポッド型人工骨埋入による骨造成

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 過程の観察と力学的評価. 第13回日本再生医療学会総会, 京都.
1106. 松崎有未 (2014) 超高純度ヒト MSC の分離とその機能解析. 第13回日本再生医療学会総会, 京都.
1107. 松崎有未, 小川葉子, 佐藤幸男, 榛村重人 (2014) 間葉系幹細胞の体内動態と慢性 GVHD 誘導. 第13回日本再生医療学会総会, 京都.
1108. 道川祐市, 福崎智子, 後藤希, 除華, 犬伏正幸, 松崎有未, 田嶋克史 (2014) マウス間葉系幹細胞の皮下移植による放射線誘発白毛化の抑制. 第13回日本再生医療学会総会, 京都.
1109. 金田勇人, 馬渕洋, 大石路子, 中村志穂, 山路智也, 松崎有未, 島崎琢也, 岡野栄之 (2014) 組織幹細胞に共通する老化メカニズムの解析と制御法の開発. 第13回日本再生医療学会総会, 京都.
1110. 枝村一弥 (2014) 犬や猫の運動器疾患における再生医療の可能性. 第13回日本再生医療学会, 京都.
1111. 中村香織, 佐藤幸男, 山路智也, 岡野栄之, 松崎有未 (2014) マウス骨髄由来間葉系幹細胞分離に有用な高度純化マーカーの探索. 第13回日本再生医療学会, 京都.
1112. 馬渕洋, 緒方勇亮, 鈴木喜晴, 松崎有未, 宗田大, 関矢一郎, 赤澤智宏 (2014) 組織間葉系幹細胞の分化指向性の解析. 第13回日本再生医療学会, 京都.
1113. 山路智也, 金田勇人, 馬渕洋, 原田聖子, 佐藤幸男, 宮本憲一, 岡野栄之, 松崎有未 (2014) マウス MSC における Fzd5 発現解析. 第13回日本再生医療学会, 京都.
1114. 宮本憲一, 長尾梓, 馬渕洋, 岡野栄之, 松崎有未 (2014) ヒト間葉系幹細胞特異的 miRNA による未分化維持機構の解明. 第13回日本再生医療学会, 京都
1115. 中野令, 枝村一弥, 手島健次, 浅野和之, 中山智宏, 岡林堅, 成田貴則, 杉谷博士 (2014) 塩基性線維芽細胞成長因子により犬骨髄間質細胞から分化誘導されたニューロン様細胞と機能. 第91回日本生理学大会, 鹿児島.
1116. 星野健浩, 浅野和之, 尾石貫太, 石垣久美子, 久楽賢治, 飯田玄德, 吉田織江, 関真美子, 手島健次, 枝村一弥, 戸田功 (2014) 胆嚢破裂後に腹壁の瘻管形成を認めたミニチュア・ダックスフンドの2例. 第87回獣医麻酔外科学会, 仙台.
1117. 天羽隆男, 浅野和之, 石垣久美子, 飯田玄德, 吉田織江, 駒崎瀬利, 関真美子, 手島健次, 枝村一弥, 山谷吉樹 (2014) 気管軟骨の逆屈/癒着を伴った重度気管虚脱の犬の1例. 第87回獣医麻酔外科学会, 仙台.
1118. 種子島貢司, 小川高寛, 安川慎二, 手島健次, 浅野和之, 枝村一弥 (2014) 犬の後十字靭帯における前外側帯および後内側帯の機能解剖. 第87回獣医麻酔外科学会, 仙台.
1119. 枝村一弥, 小山泰史, 阿久根敏士, 安川慎二, 中野令, 種子島貢司, 手島健次, 浅野和之 (2014) 動物用体重免荷起立歩行装置が正常犬の肢への荷重および機能に与える影響. 第87回獣医麻酔外科学会, 仙台.
1120. 秋田大輔, 鶴町仁奈, 島海拓, 齋藤瑛子, 秋山祐子, 佐藤桃子, 真下貴之, 大谷 憲司, 加野浩一郎, 松本太郎, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2013) ラット DFAT 細胞の歯周組織再生への応用. 第8回日本大学先端バイオフォーラム, 東京.
1121. 本田雅規 (2013) 間葉系幹細胞からの硬組織再生. 第54回日本組織細胞化学会総会・学術集会ワークショップ, 大阪
1122. 本田雅規, 島海拓, 佐藤桃子, 齋藤瑛子, 秋山祐子, 鶴町仁奈, 白川哲夫, 大津真, 磯川桂太郎 (2013) 歯冠部歯髄と歯根部歯髄における間葉系細胞の特性の比較. 第34回日

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 本炎症・再生医学会，京都。
123. 齋藤瑛子，渡辺信和，渡辺恵理，秋山裕子，秋田大輔，鶴町仁奈，鳥海拓，磯川桂太郎，清水典佳，本田雅規 (2013) ヒト歯根膜および歯頸周囲歯肉由来間葉系細胞における骨芽細胞誘導能の比較. 第34回日本炎症・再生医学会，京都。
124. 鳥海拓，本田雅規 (2013) 乳歯歯髄細胞からのiPS細胞の樹立. 第67回NPO法人日本口腔科学会学術集会，栃木。
125. 小笠原徹，齋藤忠仁，大庭伸介，米原啓之，星和人，高戸毅 (2013) Nanogの間葉系細胞骨分化能促進効果に関する下流分子の網羅的探索. 第12回日本再生医療学会総会，横浜。
126. 岩田潤，生木俊輔，真下貴之，齋藤忠仁，白土博司，玉川崇皓，本田和也，新井嘉則，下畑宣行，鄭雄一，米原啓之 (2013) テトラポッド型人工骨を用いた骨造成と各種人工骨との比較. 第12回日本再生医療学会総会，横浜。
127. 齋藤忠仁，真下貴之，白土博司，生木俊輔，川島祥史，新井嘉則，本田和也，米原啓之 (2013) ラット下顎頭欠損部修復過程の放射線的・組織学的検討. 第12回日本再生医療学会総会，横浜。
128. 瓜生豪，上原浩之，生木俊輔，白土博司，齋藤忠仁，真下貴之，玉川崇皓，松本直行，小宮山一雄，本田和也，新井嘉則，鄭雄一，下畑宣行，米原啓之 (2013) ラット頭頂骨欠損修復過程におけるmicro-CT画像および組織標本の比較検討. 第12回日本再生医療学会総会，横浜。
129. 白土博司，清水治，齋藤忠仁，真下貴之，岩田潤，瓜生豪，玉川崇皓，米原啓之 (2013) ラット顎下腺再生過程における細胞骨格アクチンおよびアクチン動態関連タンパク質の局在. 第12回日本再生医療学会総会，横浜。
130. 松崎有未，小川葉子，森川暁，榛村重人 (2013) 間葉系幹細胞の体内動態と慢性炎症惹起メカニズム. 第12回日本再生医療学会総会，横浜。
131. 松見吉朗，松本則子，馬淵洋，岡野徹，松崎有未，汐田剛史 (2013) 健全者及び変形性関節症由来骨髄間葉系幹細胞の低分子化合物による肝細胞分化誘導. 第12回日本再生医療学会総会，横浜。
132. 吉田哲，小沢洋子，鈴木啓一郎，平林由香，鈴木禎史，小泉春菜，結城賢弥，小林哲郎，大山学，天谷雅行，岡田洋平，赤松和土，松崎有未，三谷幸之介，榛村重人，坪田一男，岡野栄之 (2013) iPS細胞を用いた網膜色素変性症における視細胞の変性機構の解析. 第12回日本再生医療学会総会，横浜。
133. 松丸卓史，長嶋英里，沖嘉尚，加野浩一郎 (2013) 肝再生過程における肝細胞および類洞内皮細胞の増殖状況. 日本畜産学会第116回大会，広島。
134. 伊藤曜，沖喜尚，加野浩一郎 (2013) 脱分化肝細胞の再分化および脂肪細胞への分化転換に関する研究. 日本畜産学会第116回大会，広島。
135. 森川諒介，沖嘉尚，加野浩一郎 (2013) DFATおよび種々の多能性細胞における遺伝子発現プロファイルの比較解析. 日本畜産学会第116回大会，広島。
136. 内藤竜也，川野有美，沖嘉尚，加野浩一郎 (2013) ブタ卵胞顆粒層細胞の脱分化および多能性獲得過程における遺伝子発現およびクロマチン構造の変化. 日本畜産学会第116回大会，広島。
137. 金田詩織，森川諒介，沖嘉尚，加野浩一郎 (2013) 成熟脂肪細胞および脱分化脂肪細胞DFATに由来する脂肪細胞における遺伝子発現プロファイルの比較解析. 日本畜産学会

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

第116回大会，広島。

138. 沖 嘉尚，加野 浩一郎 (2013) 部分肝切除モデルマウスの肝再生過程における遺伝子プロファイルの網羅的解析. 日本畜産学会第116回大会，広島。
139. 山崎洋介，湯口眞紀，鳥海拓，金沢紘史，磯川桂太郎 (2013) Development of collagen and elastic fibers in chick limb bud. 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会，香川。
140. 鳥海拓，高山直也，村上都湖，佐藤桃子，湯口眞紀，山崎洋介，大津真，江藤浩之，磯川桂太郎，本田雅規 (2013) 乳歯歯髓由来間葉系細胞によるiPS細胞の樹立効率の検討. 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会，香川。
141. 佐藤桃子，鳥海拓，白川哲夫，本田雅規 (2013) 過剰歯歯髓組織の歯冠部・歯根部における間葉系細胞の比較・検討. 第2回日本大学幹細胞研究フォーラム，東京

【顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析】

【国際学会】

1. Shinoda M (2015) Neurobiology of pain modulation due to the aging process. 15th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders. Daegu Korea
2. Nakaya Y, Okada A, Shinoda M, Noma N, Matsukawa Y, Imamura Y, Iwata K (2015) ERK-GluR1 Phosphorylation in Trigeminal Spinal Subnucleus Caudalis Neurons is Involved in Pain associated with Dry Tongue. 15th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders. Daegu. Korea
3. Katagiri A, Saito H, Ohara K, Shinoda M, Toyofuku A, Iwata K (2015) Satellite glial cell activation via extracellular signal-regulated kinase phosphorylation, associated with phenotypic change in trigeminal ganglion neurons, is involved in lingual neuropathic pain. Neuroscience 2015. Chicago, IL, USA
4. Kubo A, Shinoda M, Yeomans D.C, Iwata K (2015) Oxytocin alleviates orofacial hypersensitivity following infraorbital nerve injury in rats. Neuroscience 2015. Chicago, IL, USA
5. Honda K, Shinoda M, Iwata K (2015) TRPA1 contributes to capsaicin-induced facial cold hyperalgesia in rats. The 5th International Congress on Neuropathic Pain, Nice, France.
6. Shinoda M, Sugiyama T, Honda K, Iwata K (2015) Nitric oxide signaling contributes ectopic orofacial neuropathic pain. The 5th International Congress on Neuropathic Pain, Nice, France.
7. Shinoda M, Takeda M, Honda K, Katagiri A, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Tsuchiya M, Iwata K (2015) Involvement of peripheral artemin signaling in tongue pain -Possible mechanism in burning mouth syndrome-. Overcoming barriers to the translation of pain research symposium, Pittsburgh, USA.
8. Tamagawa T, Honda K, Shinoda M, Iwata K (2015) P2Y12 receptor in microglia contributes tongue cancer pain in rats. 9th Congress of the European Pain Federation EFIC, Vienna, Austria.
9. Ohara K, Shimizu K, Shinoda M, Lee J, Ogiso B, Iwata K (2015) Tool-like receptor 4 in the trigeminal sensory neurons is involved in tongue-referred pain following tooth pulp inflammation. 9th Congress of the European Pain Federation EFIC, Vienna, Austria.
10. Honda K, Shinoda M, Iwata K (2015) Metabotropic glutamate receptor signaling is involved in cancer pain and cancer growth. 9th Congress of the European Pain Federation EFIC, Vienna, Austria.
11. Wu Z, Okada R, Nakanishi H (2015) Involvement of brain pericyte damage in neuropathological changes associated with lysosomal storage. The 4th International Conference and Exhibition on

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Neurology & Therapeutics. Rome, Italy.
12. Nakajima A, Sano R, Suzuki Y, Ito Y, Tanaka E, Maeno M, Iwata K, Shimizu N, Shuler C (2015) Functional role of TGF- β receptors during palatal fusion in vitro. 93rd General Session & Exhibition of IADR, Hynes Convention Center, Boston, MA, USA.
 13. Hatori K, Takeichi O, Makino K, Ishii K, Komiyama K, Maeno M, Ogiso B (2015) Co-expression of midkine and chemokine in human periapical granulomas. 93rd General Session & Exhibition of IADR, Hynes Convention Center, Boston, MA, USA.
 14. Karasawa Y, Kawato T, Nakai K, Tanaka H, Tanabe N, Maeno M, Shimizu N (2015) Tension force affects MMP and TIMP expression in MC3T3-E1 Cells. 93rd General Session & Exhibition of IADR, Hynes Convention Center, Boston, MA, USA.
 15. Tanaka H, Tanabe N, Kawato T, Nakai K, Maeno M (2015) The effect of nicotine on bone resorption in osteoclasts. 93rd General Session & Exhibition of IADR, Hynes Convention Center, Boston, MA, USA.
 16. Shinoda M, Katagiri A, Honda K, Iwata K. (2014) Contribution of Artemin signaling in tongue trigeminal sensory neurons to non-inflammatory tongue pain. The 15th world congress on pain, Buenos Aires, Argentina.
 17. Nakaya Y, Okada A, Tsuboi Y, Shinoda M, Imamura Y, Iwata K (2014) The role of trigeminal spinal subnucleus caudalis in dry-tongue pain. Neuroscience 2014, Washington DC, USA.
 18. Kobayashi M, Konishi H, Takai T, Kiyama H (2014) DAP12-mediated inflammatory response in microglia exacerbates neuronal survival after motor nerve injury. Neuroscience 2014, Washington DC USA.
 19. Nagata K, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Saido TC (2014) Aberrant axonal arborization of motor nerves in Damage-Induced Neuronal Endopeptidase deficient limb. Cold spring harbor Laboratory meeting Axon Guidance, Synapse Formation and Regeneration, New York USA.
 20. Matsumoto S, Kiryu-Seo S, Kiyama H (2014) The protease activity of DINE/ECEL1 is required for the motor nerve terminal arborization and the neuromuscular junction formation. ISN special symposium. Tokyo.
 21. Kiryu-Seo S, Tamada H, Kato Y, Ishihara N, Nomura M, Mihara K, Kiyama H (2014) Nerve injury-induced mitochondrial fission is an essential adaptive response to maintain neuronal survival and promote axonal regeneration. Neuroscience 2014, Washington DC USA.
 22. Matsumoto S, Kiryu-Seo S, Kiyama H (2014) Enzymatic activity of Damage induced neuronal endopeptidase/Endothelin-converting enzyme-like 1 (DINE/ECEL1) is crucial for neuromuscular junction formation during development. Neuroscience 2014, Washington DC USA.
 23. Wu Z, Nakanishi H (2014) Critical role of peripheral cathepsin S in activation of Th1 cells that contribute to maintenance of neuropathic pain. 9th FENS2014, Milan.
 24. 中井久美子, 川戸貴行, 田中秀樹, 森田十誉子, 前野正夫 (2014) アンギオテンシン II は AT1 受容体を介して骨芽細胞の分化と石灰化物形成を抑制する. 第 23 回硬組織再生生物学会学術大会・総会, The 7th Asian Science Seminar in TAIWAN, 台中, 中華民国.
 25. 田中秀樹, 田邊奈津子, 川戸貴行, 中井久美子, 本橋正史, 前野正夫 (2014) ニコチンが破骨細胞の骨吸収能に及ぼす影響. 第 23 回硬組織再生生物学会学術大会・総会, The 7th Asian Science Seminar in TAIWAN, 台中, 中華民国.
 26. Tanabe N, Kariya N, Kawato T, Maeno M, Shimizu N, Suzuki N (2014) Tention force-induced ATP

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- promotes osteoblast differentiation-related transcription factors and osteogenesis through P2X7 receptor in osteoblasts. ASBMR 2014 Annual Meeting, George R. Brown Convention Center, Houston, Texas, USA.
27. Shionda M, Katagiri A, Honda K, Iwata K (2013) Artemin signaling contributes to the tongue pain in burning mouth syndrome mice. The 4th International Congress on Neuropathic Pain, Toronto, Canada.
 28. Honda K, Shionda M, Furukawa A, Tachi E, Iwata K. (2013) Peripheral glutamate receptors contribute cold hyperalgesia via TRPA1 mechanisms. The 4th International Congress on Neuropathic Pain, Toronto, Canada.
 29. Shinoda M, Sugiyama T, Honda K, Kaji K, Urata K, Tamagawa T, Suzuki A, Iwata K (2013) Nitric oxide signaling contributes ectopic orofacial neuropathic pain. Neuroscience 2013, San Diego, USA.
 30. Urata K, Shinoda M, Lee J, Gionhaku N, Iwata K (2013) TRPV1 and TRPV2 are differentially involved in oral persistent pain associated with mucosal injury. Neuroscience 2013, San Diego, USA.
 31. Nagata K, Kiryu-Seo S, Matsumoto S, Saito T, Kiyama H, Saido TC (2013) DINE/ECEL1, neuromuscular junction, motoneuron, intramuscular branching. Neuroscience 2013, San Diego, USA.
 32. Wu Z, Nakanishi H (2013) Differential pathway for the interleukin-1 β production activated by chromogranin A and A β in microglia. The 3rd International Conference, Molecular Neurodegeneration: Basic biology and disease pathway, Novotel Cannes Montfleury, France.
 33. Kawato T, Tanaka H, Maeno M (2013) Continual Gram-negative bacterial challenge accelerates stroke onset via induction of oxidative stress in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milan, Italy.
 34. Kariya T, Tanabe N, Shionome C, Manaka S, Kawato T, Maeno M, Suzuki N, Shimizu N (2013) Tension force-induced ATP promotes bone formation through P2X7 receptor in osteoblasts. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milan, Italy.
 35. Maeno M, Kimura A, Kawato T (2013) Hydrogen sulfide suppresses mineralized nodule formation by osteoblastic ROS17/2.8 cells. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milan, Italy.
 36. Nakai K, Kawato T, Tanabe N, Maeno M (2013) Angiotensin II induces the production of MMP-3 and MMP-13 through the MAPK signaling pathways via the AT1 receptor in osteoblasts. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milan, Italy.
 37. Tanabe N, Tanaka H, Kawato T, Nakai K, Kariya T, Suzuki N, Maeno M (2013) Nicotine produces bone resorption due to the vacuolar-type-ATPase d2 production and action organization in osteoclasts. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milan, Italy.
- 【国内学会】**
38. 清本聖文, 篠田雅路, 岩田幸一, 井上富雄 (2015) 僧帽筋炎に随伴した顎顔面部の異所性異常疼痛発症におけるFractalkineの関与. 第92回日本生理学会大会, 神戸.
 39. 梶佳織, 篠田雅路, 清水典佳, 岩田幸一 (2015) 下歯槽神経損傷後に発症する顔面部異所性機械痛覚過敏に対するConnexin 43の関与. 第37回日本疼痛学会, 熊本.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

40. 長嶋秀和, 篠田雅路, 鈴木達郎, 渡辺雅弘, 菅野直之, 佐藤秀一, 岩田幸一 (2015) 歯周病に起因した歯周組織機械痛覚に対するCXCR4の関与. 第37回日本疼痛学会, 熊本.
41. 中谷有香, 坪井美行, 篠田雅路, 岩田幸一 (2015) Vc侵害受容ニューロンにおけるAMPA受容体のリン酸化は舌乾燥に起因する舌痛に関与する. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
42. 長嶋秀和, 篠田雅路, 菅野直之, 佐藤秀一, 岩田幸一 (2015) マウス歯周炎モデルにおける歯周組織の機械痛覚に対するCXCR4 の関与. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
43. 丸野充, 篠田雅路, 伊藤玲央, 岩田幸一 (2015) TNBS誘発舌熱痛覚過敏に対する三叉神経節内p38のリン酸化の役割. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
44. 本田訓也, 篠田雅路, 岩田幸一 (2015) 代謝型グルタミン酸受容体を介したシグナルの癌性疼痛および癌の増殖・分化への関与. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
45. 伊藤玲央, 篠田雅路, 丸野充, 岩田幸一 (2015) 顎関節炎に随伴した咬筋痛に対する活性型satellite cellの役割. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
46. 海野俊平, 岩田幸一 (2015) 覚醒サル腹側運動前野ニューロンの熱刺激に対する応答. 第29回日本ニューロモデュレーション学会, 東京
47. 海野俊平, 岩田幸一 (2015) 覚醒サル一次体性感覚野ニューロンの熱刺激に対する応答. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
48. Ogawa T, Watanabe Y, Kiyama H (2015) Continuous stress induces multiple organelle dysfunction and subsequent cell death in rat melanotroph. 第120回日本解剖学会・第92回日本生理学会合同大会, 神戸.
49. Matsumoto S, Kiryu-Seo S, Kiyama H (2015) DINE functions as a protease required for the motor nerve terminal arborization and neuromuscular junction formation. 第120回日本解剖学会・第92回日本生理学会合同大会, 神戸.
50. Tamada H, Kiyama H (2015) Studies on neurogenesis of enteric neurons in c-kit mutant mouse after benzalkonium chrolide-induced neuron injury. 第120回日本解剖学会・第92回日本生理学会合同大会, 神戸.
51. 高山扶美子, 林良憲, 武洲, 中西博 (2015) ATPならびにPorphyromonas gingivalis (PG) 局所注入により惹起されるミクログリア突起の集積とその日内変化に関する生体イメージング解析. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
52. Liu Y, Wu Z, Nakanishi H (2015) Periodontitis and Alzheimer's disease (AD) (1): A possible role of leptomeninges in transduction of inflammatory signals from peripheral macrophages to microglia in the response to lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
53. Ni J, Wu Z, Nakanishi H (2015) Periodontitis and Alzheimer's disease (AD) (2): Critical roles of cathepsin B in AD-like phenotypes in middle-aged mice following chronic systemic treatment with lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
54. 林良憲, 中西博 (2015) ミクログリアBKチャネルを介したモルヒネ痛覚過敏メカニズムの解明. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟.
55. 佐野麗美, 中嶋昭, 川戸貴行, 前野正夫, 清水典佳 (2015) 骨芽細胞に compressive force を与えた際の TGF- β 2 シグナル伝達の解明. 第67回日本大学歯学会総会・学術大会, 東京
56. 中井久美子, 川戸貴行, 高橋由美, 梶純也, 原田修成, 岡仁, 森田十誉子, 山崎洋治, 富樫久美, 柏木勝, 前野正夫 (2015) CRP は脂肪細胞による細胞外マトリックスタンパク代謝の分

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 解系を促進する. 第 64 回日本口腔衛生学会・総会, 茨城.
57. 田中秀樹, 北見聡, 小口久雄, 唐鎌史行, 鳥越博貴, 飯田隆文, 桑原亜貴子, 両角旦, 木村明美, 前野正夫 (2015) RAW264.7細胞のIL-18誘導性GM-CSF発現に及ぼす影響について. 第 64 回日本口腔衛生学会・総会, 茨城.
 58. 岡俊一, 小池一喜, 本吉満, 高津匡樹, 菅野直之, 棧淑行, 紙本篤, 宮崎真至, 前野正夫 (2015) 日本大学歯学部第5学年臨床実習におけるPOS実習システムの改編について. 第34回日本歯科医学教育学会総会および学術大会, 鹿児島.
 59. 長尾麻由, 間中総一郎, 田邊奈津子, 内藤昌子, 尾崎愛美, 鈴木直人, 前野正夫, 佐藤秀一, (2015) 低出力超音波刺激は骨芽細胞のAT1受容体を介したLPS誘導性IL-1 α 産生を抑制する. 第24回硬組織再生生物学会学術大会・総会, 大阪.
 60. 中井久美子, 川戸貴行, 田中秀樹, 森田十誉子, 前野正夫 (2015) CRPが脂肪細胞の細胞外基質タンパク分解酵素とその内因性阻害剤の発現に及ぼす影響. 第24回硬組織再生生物学会学術大会・総会, 大阪.
 61. 中谷有香, 岡田明子, 坪井美行, 篠田雅路, 岩田幸一, 今村佳樹 (2014) 口腔乾燥による舌痛に対する三叉神経脊髄路核尾側亜核のリン酸化ERK. 第36回日本疼痛学会, 大阪.
 62. 古川明彦, 篠田雅路, 本田訓也, 玉川崇皓, 岩田幸一 (2014) 初期舌癌の末梢性疼痛抑制に対するエンドセリンの関与. 第36回日本疼痛学会, 大阪.
 63. 本田訓也, 篠田雅路, 古川明彦, 岩田幸一 (2014) 末梢の代謝型グルタミン酸受容体活性化により誘発される熱および機械痛覚過敏に対するTRP channelの関与. 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡.
 64. 浦田健太郎, 篠田雅路, 岩田幸一 (2014) 口腔内外における切開処置後の温熱および機械痛覚過敏に対するTRPV1とTRPA1の関与. 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡.
 65. 古川明彦, 篠田雅路, 本田訓也, 岩田幸一 (2014) ラット舌癌モデルにおけるエンドセリンの初期癌性疼痛抑制機構. 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡.
 66. 中谷有香, 坪井美行, 篠田雅路, 岩田幸一 (2014) 三叉神経脊髄路核尾側亜核におけるリン酸化ERKの口腔乾燥による舌痛への関与. 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡.
 67. 中谷有香, 岡田明子, 坪井美行, 篠田雅路, 岩田幸一, 今村佳樹 (2014) 口腔乾燥により発生する舌痛に対する三叉神経脊髄路核尾側亜核の役割. 第19回口腔顔面痛学会, 東京.
 68. 長嶋秀和, 篠田雅路, 難波幸一, 高野雅行, 芥川秀康, 針生恒太郎, 好士亮介, 菅野直之, 岩田幸一 (2014) マウス歯周炎モデルにおける歯周組織の機械痛覚に対するCXCR4の関与. 第57回秋季日本歯周病学会学術大会, 神戸.
 69. 安井 正佐也, 時實 恭平, 校條由紀, 植田麻莉, 木山 博資 (2014) ラット複合ストレスモデルにみられる病的疼痛に関与する後根神経節ニューロンの解析. 第10回日本疲労学会総会・学術集会, 大阪.
 70. 小川登紀子, 木山博資, 渡辺恭良 (2014) 持続的ストレスラット下垂体メラノトロフの細胞死は細胞内リサイクルシステムの破綻により起こる. 第10回日本疲労学会総会・学術集会, 大阪.
 71. 玉田宏美, 木山博資 (2014) 塩化ベンザルコニウムによる損傷腸管神経再生過程のICCミュータント動物における形態学的解析. 第10回日本疲労学会総会・学術集会, 大阪.
 72. 松本早紀子, 桐生寿美子, 木山博資 (2014) DINEのプロテアーゼ活性は脊髄運動ニューロン軸索終末分枝及び神経筋接合部形成に必須である. 第57回日本神経化学会/第36回日本生物学的精神医学会合同大会, 奈良.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

73. 玉田宏美, 木山博資 (2014) カハールの介在細胞欠損マウス (W/W^v) では塩化ベンザルコニウムによる神経除去後に異所性神経細胞再生が促進される. 第 67 回日本自律神経学会, さいたま市.
74. 時實恭平, 小西博之, 木山博資 (2014) 慢性ストレス負荷による視床下部ドーパミン系抑制とそれによる下垂体の制御異常. 第 67 回日本自律神経学会, さいたま市.
75. 安井正佐也, 時實恭平, 校條由紀, 木山博資 (2014) 複合ストレスにより惹起される病的疼痛はミクログリアが関与する. 第 67 回日本自律神経学会, さいたま市.
76. 林良憲, 中西博 (2014) ミクログリア BK チャネルを介したモルヒネ鎮痛耐性及び痛覚過敏メカニズム解明. 第 67 回日本薬理学会西南部会, 福岡.
77. 林良憲, 中西博 (2014) ミクログリア BK チャネルを介したモルヒネ鎮痛耐性及び痛覚過敏メカニズム解明. 第 19 回グリア研究会, 東京.
78. 倪軍, 武洲, 中西博 (2014) Cathepsin B is a possible phenotype switch along the M1-M2 phenotypic continuum of microglia/macrophages. 第 19 回グリア研究会, 東京.
79. 林良憲, 中西博 (2014) ミクログリア BK チャネルを介したモルヒネ鎮痛耐性及び痛覚過敏メカニズム解明. 岡崎生理学研究所研究会「痛みと痛覚情動連関の神経機構」, 岡崎.
80. 高山扶美子, 林良憲, 武洲, 中西博 (2014) ミクログリアの 2 種類の突起の日内変化に関する形態学的ならびに生体イメージング解析. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡.
81. 張馨文, 武洲, 中西博 (2014) プロポリスのカテプシン S 発現制御を介した Th1 応答抑制作用. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡.
82. 岡田亮, 中西博 (2014) カテプシン H 欠損による実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症促進と T 細胞サブセットの変動. 第 87 回日本生化学会大会, 京都.
83. 高山扶美子, 林良憲, 武洲, 中西博 (2014) Involvement of cathepsin S in the diurnal morphological and functional changes of cortical microglial processes. 第 21 回日本時間生物学会学術大会, 福岡.
84. 柄澤瑤子, 川戸貴行, 田中秀樹, 前野正夫, 清水典佳 (2014) 骨芽細胞の骨基質タンパク分解酵素と内因性阻害剤の発現に及ぼす牽引力の影響. 第 68 回日本大学歯学会総会・学術大会, 東京.
85. 中井久美子, 川戸貴行, 梶純也, 原田修成, 岡仁, 富堅久美, 柏木勝, 前野正夫 (2014) Angiotensin II は AT1 受容体を介して骨芽細胞の分化と石灰化物形成を抑制する. 第 63 回日本口腔衛生学会・総会, 熊本.
86. 森田十誉子, 山崎洋治, 藤春知佳, 森嶋清二, 石井孝典, 瀬戸美才, 西埜植規秀, 佐々木好幸, 川戸貴行, 本橋正史, 前野正夫 (2014) 歯周病とメタボリックシンドローム発症との関連性—9 年間のコホート研究—. 第 63 回日本口腔衛生学会・総会, 熊本.
87. 柄澤瑤子, 川戸貴行, 前野正夫, 清水典佳 (2014) メカニカルストレスが骨芽細胞の MMP と TIMP の発現に及ぼす影響. 第 73 回日本矯正歯科学会大会, 千葉.
88. 田村宗明, 川戸貴行, 伊藤秀行, 山田益巳, 小口久雄, 唐鎌史行, 落合邦康, 前野正夫 (2014) 食品用乳化剤は口腔細菌の増殖を抑制する. 第 63 回日本口腔衛生学会・総会, 熊本.
89. 清本聖文, 今村佳樹, 岩田幸一, 篠田雅路 (2013) Fractalkine signaling in microglia contributes to ectopic orofacial pain following trapezius muscle inflammation. 第 42 回日本慢性疼痛学会, 東京.
90. 浦田健太郎, 篠田雅路, 大原絹代, 鈴木安住, 祇園白信仁, 岩田幸一 (2013) 口腔粘膜外傷後の持続痛における TRPV2 の関与. 第 90 回日本生理学会大会, 東京.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

91. 澁田一夫, 長谷川桃子, 近藤真啓, 篠田雅路, 清水典佳, 岩田幸一 (2013) 実験的歯牙移動による三叉神経脊髄路核における細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)のリン酸化. 第90回日本生理学会大会, 東京
92. 海野俊平, 岩田幸一 (2013) 覚醒サル一次体性感覚野ニューロンの熱刺激に対する応答. 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山.
93. 篠田雅路, Liu Ming-Gang, 松浦慎吾, 本田訓也, 岩田幸一 (2013) 舌の炎症性痛覚過敏における代謝型グルタミン酸受容体の役割. 第35回日本疼痛学会. 大宮.
94. 野間昇, 篠田雅路, 今村佳樹, 岩田幸一 (2013) ラット咬筋痛における P2X₃ 受容体および IL-1 β の関与. 第35回日本疼痛学会, 大宮.
95. 梶佳織, 篠田雅路, 清水典佳, 岩田幸一 (2013) 下歯槽神経損傷後に発症する顔面部異所性痛覚過敏に対する Connexin43 の関与. 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山.
96. 安井正佐也, 時實恭平, 竹内創, 木山博資 (2013) ラット複合ストレスモデルにみられる病的疼痛は脊髄ミクログリアの活性化を介する. 第8回日本疲労学会総会・学術集会, 秋田.
97. 小川登紀子, 木山博資, 渡辺恭良 (2013) 疲労モデルラット縫線核におけるセロトニン合成酵素の発現変化. 第8回日本疲労学会総会・学術集会, 秋田.
98. 小西博之, 小林正明, 高井俊之, 木山博資 (2013) DAP12 を介した神経損傷後のミクログリア活性化. 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会, 宇都宮.
99. 玉田宏美, 木山博資 (2013) c-Kit 変異マウスにおけるカハールの介在細胞 ICC の漿膜下分布. 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会, 宇都宮.
100. 松本早紀子, 桐生寿美子, 木山博資 (2013) 脊髄運動ニューロンの軸索最終分枝及び神経筋接合部形成には DINE のプロテアーゼ活性が必要である. 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会, 宇都宮.
101. 小川登紀子, 渡辺恭良, 木山博資 (2013) 持続的ストレス負荷ラットに起こる下垂体メラノトロフ細胞死の多様性. 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会, 宇都宮.
102. 武洲, 中西博 (2013) クロモグラニン A (CGA) によるミクログリアにおけるカテプシン B に依存した新規産生経路の解明. 第55回歯科基礎医学学術大会, 岡山.
103. 林良憲, 岡田亮, 武洲, 中西博 (2013) ミクログリアにおけるカテプシン S の発現リズムによるシナプス強度の調節. 第55回歯科基礎医学学術大会, 岡山.
104. 岡田亮, 武洲, 倪軍, 中西博 (2013) カテプシン D 欠損マウスの脳病変における脳ペリサイト消失と免疫細胞の脳内浸潤の関与. 第55回歯科基礎医学学術大会, 岡山.
105. 張馨文, 武洲, 林良憲, 中西博 (2013) カテプシン S に依存した抗原提示は神経障害性疼痛の維持に必須である. 第55回歯科基礎医学学術大会, 岡山.
106. 岡田亮, 武洲, 倪軍, 中西博 (2013) Batten 病モデルマウスにおける脳ペリサイトの酸化ストレス障害と血液脳関門の破綻. 第18回グリア研究会, 仙台.
107. 林良憲, 小柳悟, 楠瀬直樹, 岡田亮, 武洲, 斉藤秀俊, 大戸茂弘, 高坂新一, 井上和秀, 中西博 (2013) ミクログリア内在性分子時計はカテプシン S 発現リズムを介して大脳皮質ニューロンのシナプス活動を調節する. 第18回グリア研究会, 仙台.
108. 岡田亮, 武洲, 倪軍, 中西博 (2013) Batten 病モデルマウスにおける脳ペリサイトの消失と血液脳関門の破綻. 第66回日本薬理学会西南部会, 福岡.
109. 張馨文, 武洲, 林良憲, 中西博 (2013) 神経障害性トプ痛の慢性化におけるカテプシン S の役割. 第66回日本薬理学会西南部会, 福岡.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

110. 張馨文, 武洲, 林良憲, 中西博 (2013) 神経障害性トブ痛の慢性化におけるカテプシン S の役割. 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台.
111. 林良憲, 小柳悟, 楠瀬直樹, 岡田亮, 武洲, 斉藤秀俊, 大戸茂弘, 高坂新一, 井上和秀, 中西博 (2013) ミクログリアのカテプシン S 発現リズムによるシナプス強度の調節機構の解明. 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台.
112. 田中秀樹, 田邊奈津子, 川戸貴行, 北見聡, 鳥越博貴, 梶純也, 小口久雄, 前野正夫 (2013) ニコチンが破骨細胞の有機質分解酵素発現と吸収窩形成に及ぼす影響. 第 62 回日本口腔衛生学会・総会, 松本.
113. 川戸貴行, 田中秀樹, 村川拓士, 中杉 徹, 渋谷耕司, 唐鎌史行, 飯田隆文, 前野正夫 (2013) 海藻アラメの抽出物が骨芽細胞の石灰化物形成に及ぼす影響. 第 62 回日本口腔衛生学会・総会, 松本.
114. 中井久美子, 川戸貴行, 柏木 勝, 原田修成, 岡 仁, 富堅久美, 前野正夫 (2013) アンジオテンシン II は MAPK シグナル伝達経路を介して骨芽細胞の MMP-3 と MMP-13 の産生を促進する. 第 62 回日本口腔衛生学会・総会, 松本.
115. 森田十誉子, 山崎洋治, 藤春知佳, 石井孝典, 佐々木好幸, 川戸貴行, 本橋正史, 前野正夫 (2013) 職域成人における歯周ポケットの形成と改善に影響する健康行動および口腔状態に関するコホート解析. 第 62 回日本口腔衛生学会・総会, 松本.
116. Kiryu-Seo S, Matsumoto S, Kiyama H (2013) Axonal DINE affects the axon-Schwann cell interactions to form appropriate nerve terminal arborization and neuromuscular junction. 第56回日本神経化学学会総会, 京都.
117. Tokizane K, Konishi H, Yasui M, Ogawa T, Sasaki I, Minamino N, Kiyama H (2013) Continuous stress induces expression of VGF in melanotrophs of pituitary gland. 第56回日本神経化学学会総会, 京都.
118. Kobayashi M, Konishi H Kiyama H (2013) Siglec-H is an anti-inflammatory molecule expressed in microglia in response to nerve injury. 第56回日本神経化学学会総会, 京都.
119. Nagata K, Kiryu-Seo S, Saito T, Kiyama H, Saido TC (2013) Aberrant muscle innervation of motoneurons in Damage Induced Neuronal Endopeptidase (DINE) deficient mice. 第56回日本神経化学学会総会, 京都.
120. 栈淑行, 菅野直之, 本吉満, 小池一喜, 岡俊一, 大木秀郎, 今村桂樹, 前野正夫 (2013) 日本大学歯学部第 5 学年臨床実習における学生自験調査について (2011~2013 年の 3 年間の比較). 第 32 回日本歯科医学教育学会総会および学術大会, 札幌.
121. 川戸貴行, 北見 聡, 田中秀樹, 中井久美子, 前野正夫 (2013) RANKL 刺激した RAW264.7 細胞は IL-18 binding protein 産生増加を介して CD4+T 細胞の IL-18 誘導性 GM-CSF 発現を抑制する. 第 22 回硬組織再生生物学会学術大会・総会, 横浜.
122. 神尾宜昌, 川戸貴行, 田邊奈津子, 前野正夫, 落合邦康 (2013) Vaspin は破骨細胞の分化と機能を抑制する. 第 22 回硬組織再生生物学会学術大会・総会, 横浜.
123. 川戸貴行, 田村宗明, 伊藤秀行, 山田益巳, 落合邦康, 前野正夫 (2013) 食品用乳化剤の口腔細菌に対する静菌作用について. 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会, 岡山.
124. 中嶋昭, 齋藤瑛子, 田中栄二, 前野正夫, Charles F Shuler, 清水典佳 (2013) 二次口蓋癒合時における TβRs を介した TGF-β signaling pathway の解明. 第 72 回日本矯正歯科学会, 松本.
125. 福田雅臣, 前野正夫, 高田 靖, 高野直久, 山崎一男 (2013) 噛む機能着目した新たな成人

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

歯科健診の検討 その3 成人・老人保健事業への応用. 第72回日本公衆衛生学会総会, 津
126. 福田雅臣, 前野正夫, 戸田芳雄, 田中英一, 刈部充, 星野豊, 田村道子, 溝端茂樹, 今井健
二, 金森市造 (2013) 「生きる力をはぐくむ歯・口の健康づくり推進事業」の評価に関する
研究—児童への生活習慣等に関する質問調査結果—. 第60回日本学校保健学会, 東京.

【神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明】

【国際学会】

1. Nakamura H, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Spatial profile of neural excitation in rat insular cortex evoked by electrical stimulation of tooth pulp: an optical imaging study. 5th International Congress on Neuropathic Pain, Nice.
2. Adachi K, Kobayashi M, Sakagami H, Koshikawa N (2015) Pyramidal neurons in the agranular insular cortex receives sensory inputs from the tongue: An In vivo whole-cell patch-clamp study. 45th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago.
3. Koyanagi Y, Oi, Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Propofol facilitates pyramidal cells firing synchrony in rat cerebral cortex. 45th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago.
4. Yamamoto K, N Koshikawa, Kobayashi M (2015) Activation of fast-spiking GABAergic neurons in the agranular insular cortex through a piriform cortical pathway. The 13th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception (YR Umami Forum 2015), Fukuoka.
5. Koyanagi Y, Oi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2014) Propofol preferentially enhances fast-spiking interneuron connections to pyramidal neurons in rat insular cortex. Anesthesiology 2014, New Orleans.
6. Yamamoto K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Functional mapping of excitatory synaptic inputs in the agranular insular cortex. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego.
7. Ebihara K, Yamamoto K, Ueda K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Reciprocal regulation of inhibitory synaptic transmission by nicotinic and muscarinic receptors in rat nucleus accumbens shell. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego.
8. Kobayashi M, Kato R (2013) Spatial Profile of Neural Excitation in Rat Insular Cortex Evoked by Electrical Stimulation of Mandibular and Maxillary Molar Tooth Pulp: An Optical Imaging Study. Brain and Health Informatics 2013, Gunma.

【国内学会】

9. 加藤梨紗子, 山中雅則, 越川憲明, 小林真之 (2015) ゆらぎ解析による大脳皮質ニューロンのスパイク時系列の解析. 第67回日本大学歯学会総会・学術大会, 東京。
10. 三上剛和, 秋山祐子, 山本清文, 小林真之, 渡辺恵理, 渡辺信和, 清水典佳, 福島淳史 (2015) 骨芽細胞による間葉系幹細胞の遺伝子発現制御機構の検討. 6月30日, 第1回日本骨免疫学会, 沖縄
11. 横田英子, 越川憲明, 小林真之 (2015) オピオイド受容体による高次痛覚中枢におけるシナプス伝達修飾作用の解明. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟
12. 藤田智史, 越川憲明, 小林真之 (2015) 2光子励起顕微鏡を用いた歯髄刺激に応答する神経細胞の特定. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟
13. 中村紘子, 小林真之, 越川憲明, 白川哲夫 (2014) 歯髄電気刺激によって誘発されるラット体性感覚野および島皮質における神経応答. 第67回日本大学歯学会総会・学術大会, 東京

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

14. Kato R, Koshikawa N, Kobayashi M (2014) Gustatory neuron profiles in rat reticular thalamic nucleus. 第91回日本生理学会, 鹿児島.
15. Nakamura H, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M (2014) Spatial profile of neural excitation in rat somatosensory cortex evoked by electrical stimulation of tooth pulps: an optical imaging study. 第91回日本生理学会, 鹿児島.
16. 加藤梨紗子, 山中雅則, 越川憲明, 小林真之 (2014) 覚醒および麻酔下でのスパイク時系列のランダム行列理論を用いたゆらぎ解析. 第131回日本薬理学会関東部会, 東京.
17. 小柳裕子, 小林真之, 越川憲明, 大井良之 (2013) Propofolによる抑制性入力の増強効果は抑制性介在ニューロンより錐体細胞において強い. 日本麻酔科学会第60回学術集会, 北海道.
18. Ebihara K, Yamamoto K, Ueda K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Cholinergic interneurons suppress action potential initiation of medium spiny neurons in rat nucleus accumbens shell. Neuro2013, 京都.
19. Yamamoto K, Ebihara K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Muscarinic suppression of inhibitory synaptic transmission among medium spiny neurons in rat nucleus accumbens. Neuro2013, 京都.
20. 小林真之, 越川憲明 (2013) LSPS法による島皮質での興奮性入力の空間分布特性の解析. 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山.
21. 福田理美, 小林真之, 越川憲明 (2013) 無顆粒島皮質におけるfast-spiking細胞の軸索投射様式. 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山.
22. 溝口尚子, 小林真之, 村本和世 (2013) 味覚中継核刺激によって誘発される島皮質での興奮伝播に対する嗅球刺激の効果. 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山.
23. 安達一典, 浦啓修, 山元敏正, 濱田智弘, 小林真之, 嶋田淳, 坂上宏, 越川憲明, 荒木信夫 (2013) パーキンソン病患者の咀嚼運動解析. 埼玉パーキンソン病治療研究会, 埼玉.

<招待講演>

1. 岩田幸一 (2015) 痛みの神経機構, お茶の水ニューロサイエンスセミナー, 東京
2. Nakanishi H (2015) Modulator actions of microglial cathepsins in brain diseases, Cold Spring Harbor Asia (CSHA Conference 2015) : New Insights into Glia Function & Dysfunction Suzhou China.
3. Nakanishi H (2015) Lessons from cathepsin deficient mice on human brain diseases, The 4th International Conference and Exhibition on Neurology & Therapeutics. Rome. Italy.
4. 中西博 (2014) Novel roles of microglia, 第1回 MS Summer College, 福岡.
5. 木山博資 (2013) グリアの機能形態学 第56回日本神経化学会総会, 京都.

<シンポジウム>

1. 篠田 雅路 (2016) Possible peripheral mechanisms of burning mouth syndrome. 第93回日本生理学会大会・企画シンポジウム (三叉神経系をターゲットとした疼痛研究の新展開), 札幌
2. Iwata K. (2015) Neuron-glia or neuron-neuron interaction in trigeminal ganglia involved in extraterritorial orofacial pain mechanisms. International symposium for management of orofacial pain, Seoul Korea.
3. 篠田 雅路 (2015) Involvement of intra-trigeminal ganglionic communication in ectopic orofacial pain. 第92回日本生理学会大会シンポジウム, 神戸.
4. Shinoda M (2015) Neurobiology of pain modulation due to the aging process. 15th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders, Daegu Korea.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

5. 本田雅規, 鳥海拓, 岡篤志, 篠田雅路, 岩田幸一, 磯川桂太郎 (2015) 下歯槽神経切除モデルにおける細胞移植の効果. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 新潟.
6. 古川明彦, 篠田雅路, 久保亜抄子, 本田訓也, 岩田幸一 (2015) 舌癌における初期癌性疼痛抑制機構 第 57 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム 新潟
7. 小西博之, 木山博資 (2015) グリアが形成する脳内環境と損傷運動ニューロンの運命 第 120 回日本解剖学会・第 92 回日本生理学会合同大会, 神戸
8. Kiyama H (2015) [Chronic stress and Pain] Committee symposium [Neural mechanisms of acupuncture analgesia]. 第 120 回日本解剖学会・第 92 回日本生理学会合同大会, 神戸.
9. 武洲, 中西博 (2015) 歯周病菌によるアルツハイマー様脳病態の促進メカニズム: シンポジウム「歯周病・糖尿病・アルツハイマー病の負のスパイラルから見えてきた新たなアルツハイマー病の治療戦略」. 第 88 回日本薬理学学会年会, 名古屋.
10. 篠田雅路, 大原絹代, 浦田健太郎, 鈴木安住, 岩田幸一 (2014) TRP チャネルの口腔顎顔面領域における疼痛調節機構. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 福岡.
11. 篠田雅路 (2014) 各種疼痛の発生メカニズムー末梢から中枢まで-. 第 19 回口腔顔面痛学会学術大会シンポジウム, 東京.
12. 木山博資, 安井正佐也, 時實恭平 (2014) 慢性ストレスモデルにおける病的疼痛とグリア動態. 第 10 回日本疲労学会総会・学術集会, 大阪.
13. 木山博資 (2014) 損傷神経の生存から軸索再生への分子基盤. 第 25 回日本末梢神経学会, 京都.
14. Konishi H, Kobayashi M, Kiyama H (2014) The factors regulating microglial activation after neuronal injury. Neuroscience2014, 横浜.
15. 桐生寿美子, 木山博資 (2014) 神経損傷に応答するミトコンドリア. 第 57 回日本神経化学会/第 36 回日本生物学的精神医学会合同大会, 奈良.
16. 木山博資 (2014) 慢性疲労モデルにおける痛覚異常のメカニズム. 日本薬理学会, 名古屋.
17. 武洲, 中西博 (2014) 歯周病菌による脳髄膜を介したミクログリアの活性化. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 福岡.
18. Iwata K, Shinoda M, Honda K, Katagiri A, Sessle B.J. (2013) Mechanisms underlying extraterritorial neuropathic pain associated with trigeminal nerve injury. The 4th International Congress on Neuropathic Pain. Toronto Canada
19. Iwata K, Shinoda M, Honda K, Katagiri A, Sessle B.J. (2013) Role of non-neural as well as neural processes in animal models of orofacial neuropathic pain. The 4th International Congress on Neuropathic Pain. Toronto Canada
20. 篠田雅路 (2013) 顎顔面口腔領域における異所性痛覚過敏の末梢神経機構. 第 55 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 岡山.
21. 篠田雅路 (2013) 舌痛症における Artemin の役割. 第 55 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 岡山.
22. 中西博 (2013) Microglial circadian clock controls diurnal changes in synaptic strength through microglia-synaptic interactions Neuro2013, 京都.

<研究成果の公開状況>(上記以外)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

シンポジウム・学会等の実施状況，インターネットでの公開状況等

ホームページで公開している場合には，URL を記載してください。

＜既に実施しているもの＞

シンポジウム・学会等の実施状況

1. 岩田幸一；第 93 回日本生理学会においてサテライトシンポジウム“企画シンポジウム（三叉神経系をターゲットとした疼痛研究の新展開）”を開催した（2016 年 3 月 24 日）。
<http://seiri93.umin.jp/>
2. 篠田雅路；第 57 回歯科基礎学会においてサテライトシンポジウム“神経損傷後の口腔感覚機能回復を目指した研究最前線”を開催した（2015 年 9 月 11 日）。
<http://shinsen.biz/57jaob/index.html>
3. 岩田幸一；第 29 回日本ニューロモデュレーション学会を主催した（2015 年 4 月 25 日）。
<http://www.japan-neuromodulation.org/>

＜これから実施する予定のもの＞

1. 篠田雅路，岩田幸一；第 58 回歯科基礎医学会にてサテライトシンポジウム“口腔顔面領域の感覚-運動機能の統合”を開催予定（2016 年 8 月 24 日）。
<http://www.kokuhoken.jp/jaob58/>
2. 岩田幸一；第 58 回歯科基礎医学会にてサテライトシンポジウム“オーラルヘルスとブレインサイエンス”を開催予定（2016 年 8 月 24 日）。
<http://www.kokuhoken.jp/jaob58/>
3. 岩田幸一；第 21 回日本口腔顔面痛学会を主催予定（2016 年 9 月 24 日）。
<http://www.assiste-j.net/icop2016/index.html>

＜ホームページにおける研究成果の公開＞

URL: <http://nUSD-physiology.jp/>

14 その他の研究成果等

特になし

15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

＜「選定時」に付された留意事項＞

歯学領域の中で，口腔内の感覚器に焦点を当てているところに特徴がある。

＜「選定時」に付された留意事項への対応＞

上記意見に対し，本研究プロジェクトは構成メンバーが全力を挙げて研究を進めている。三叉神経損傷後，口腔内の諸器官に発症する様々な感覚機構の傷害は摂食，嚥下，発話あるいは味覚など，運動感覚機能の低下を誘導する。我々が作製した iPS 細胞を導入することによって，動物レベルでは口腔の感覚機能の有意な回復促進が認められている。今後はさらに本プロジェクトを推進し，ヒトへの応用を視野に入れ，新たな培養細胞の作製し，対象とする感覚も，疼痛だけでなく味覚や口腔粘膜の感覚麻痺をも含めたプロジェクトとして研究を進めていきたいと考えている。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

別紙1

Symposium

Research Network on Cell Transplantation for Functional Recovery of Oral Sensory Disorders

Nihon University School of Dentistry

Feb 21, 2015

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Program

13:00 *Opening remarks*

Koichi Iwata

1st session

Chair: Masamichi Shinoda

13:10 OS-1

ラット下歯槽神経の切断・切除モデルにおける移植細胞の選定

本田 雅規

13:45 OS-2

ヒト iPS 細胞からエナメル芽細胞, 象牙芽細胞, セメント芽細胞への分化

鳥海 拓

14:00 OS-3

ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける歯髓細胞移植による後肢運動機能への効果

大谷 憲司

2nd session

Chair: Masayuki Kobayashi

14:15 OS-4

Ectopic orofacial neuropathic pain following peripheral nerve injury

Masamichi Shinoda

14:45 OS-5

口腔内外における痛覚過敏発症の違いに対する TRP チャネルの関与

浦田 健太郎

15:00 OS-6

舌乾燥による三叉神経脊髄路核尾側亜核に誘導されるリン酸化 ERK

中谷 有香

3rd session

Chair: Masaki Honda

15:20 OS-7

Strategy to evaluate neural plasticity in rat insular cortex

Masayuki Kobayashi

15:50 OS-8

ラット下歯槽神経切断による島皮質の局所回路の可塑的变化

山本 清文

16:20 *Closing remarks*

Koichi Iwata

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Poster Session

PS-1

Orthodontic force facilitates cortical responses to periodontal stimulation

Hiroko Nakamura^{1,2)}, Eri Horinuki^{1,3)}, Tetsuo Shirakawa²⁾, Noriaki Shimizu³⁾, Noriaki Koshikawa¹⁾, Masayuki Kobayashi¹⁾

¹⁾Department of Pharmacology, ²⁾Pedodontics, ³⁾Orthodontics, Nihon University School of Dentistry

PS-2

脱分化脂肪細胞の歯周組織再生への応用

秋田大輔¹⁾, 加野浩一郎²⁾, 鶴町仁奈³⁾, 新井嘉則⁴⁾, 松本太郎⁵⁾, 磯川桂太郎⁶⁾, 石上友彦¹⁾, 本田雅規⁶⁾

¹⁾日本大学歯学部歯科補綴学第Ⅱ講座, ²⁾日本大学生物資源科学部動物生体機構学研究室, ³⁾日本大学歯学部歯科矯正学講座, ⁴⁾日本大学歯学部, ⁵⁾日本大学医学部機能形態学系細胞再生・移植医学分野, ⁶⁾日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座

PS-3

ヒト頬脂肪体から成熟脂肪細胞を単離する方法の至適化

鶴町仁奈¹⁾, 秋田大輔²⁾, 松本太郎³⁾, 加野浩一郎⁴⁾, 外木守雄^{5,7)}, 鳥海拓^{6,7)}, 磯川桂太郎^{6,7)}, 清水典佳^{1,7)}, 本田雅規^{6,7)}

¹⁾日本大学歯学部歯科矯正学講座, ²⁾日本大学歯学部歯科補綴学第Ⅱ講座, ³⁾日本大学医学部機能形態学系細胞再生移植医学分野, ⁴⁾日本大学生物資源科学部動物資源科学科, ⁵⁾日本大学歯学部口腔外科学講座, ⁶⁾日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座, ⁷⁾日本大学歯学部総合歯学研究所

PS-4

Satellite-glia activation by CGRP-phenotypic change in tongue neuropathy

Ayano Katagiri¹⁾, Hiroto Saito²⁾, Masamichi Shinoda¹⁾, Akira Toyofuku³⁾, Koichi Iwata¹⁾

¹⁾Department of Physiology and ²⁾Prosthodontics, Nihon University School of Dentistry,

³⁾Department of Psychosomatic Dentistry, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

PS-5

口腔顔面領域の癌により発症する異常疼痛および腫瘍の増大に対する mGluR5 の関与

本田訓也, 篠田雅路, 岩田幸一

日本大学歯学部生理学講座

PS-6

Mechanosensitive C-fiber afferents in rat skin was excited and sensitized to mechanical stimulation by monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)

Asako Kubo, Masamichi Shinoda, Koichi Iwata

Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

PS-7

マウス歯周炎モデルにおける歯周組織の機械痛覚に対する CXCR4 の関与

長嶋秀和, 篠田雅路, 岩田幸一

日本大学歯学部生理学講座

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-8

炎症性舌痛における MeCP2 の関与

鈴木安住¹⁾, 篠田雅路²⁾, 白川哲夫¹⁾, 岩田幸一²⁾¹⁾ 日本大学歯学部小児歯科学講座, ²⁾ 日本大学歯学部生理学講座

PS-9

ラット舌癌モデルにおける初期癌性疼痛抑制機構

古川明彦¹⁾, 篠田雅路²⁾, 本田訓也²⁾, 玉川崇皓¹⁾, 岩田幸一²⁾¹⁾ 日本大学歯学部口腔外科学講座顎顔面外科学分野, ²⁾ 生理学講座

PS-10

覚醒サル腹側前頭前野ニューロンの熱刺激に対する応答

海野俊平, 篠田雅路, 岩田幸一

日本大学歯学部生理学講座

PS-11

歯髄の炎症は Toll-like Receptor 4 の働きを介して舌の異常疼痛を誘導する

大原絹代¹⁾, 篠田雅路²⁾, 岩田幸一²⁾¹⁾ 日本大学歯学部保存学教室歯内療法学講座, ²⁾ 生理学講座

PS-12

咬筋痛に誘導される歯髄痛覚過敏発症の中樞神経機構解明

渡瀬哲郎^{1,2)}, 清水康平²⁾, 篠田雅路¹⁾, 小木曾文内²⁾, 岩田幸一¹⁾¹⁾ 日本大学歯学部生理学講座, ²⁾ 歯科保存学第Ⅱ講座

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-1

ラット下歯槽神経の切断・切除モデルにおける移植細胞の選定

本田雅規¹⁾，鳥海拓¹⁾，岡篤志¹⁾，渡辺雅弘²⁾，篠田雅路²⁾，岩田幸一²⁾，磯川桂太郎¹⁾

¹⁾ 日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座，²⁾ 生理学講座

顎顔面領域の外傷や手術で下歯槽神経が切断されると麻痺や運動機能に障害が現れる。しかしながら、下歯槽神経の切断後の対症療法はあるものの根治的治療法は確立されていない。

近年、幹細胞の機能や特性の解析から、幹細胞移植によって神経の再生が誘導され、切断後に現れる運動機能障害を回復させようとする実験的研究が始まっている。そこで、本研究課題では、口腔領域における神経損傷後の運動機能を回復するための根治的治療法の開発を目的とし、本研究を計画した。そして、われわれ第一グループは下歯槽神経損傷後の根治的治療法における細胞移植の有用性を明らかにすることであり、第一の課題として、最適な移植細胞を選定することとし、本発表では細胞の選定に関する研究のここまでの成果を概説する。

細胞の選定には、第2グループにおいて確立されたラット下歯槽神経切断および切除モデルを用いた（これらのモデルの詳細については第2グループの発表を参照）。移植細胞の候補としては、シュワン細胞およびシュワン細胞の由来となる神経堤細胞が挙げられる。シュワン細胞については、本実験では、坐骨神経からシュワン細胞の単離・培養することに成功したので、それらの方法について供覧する。次に、神経堤細胞は、成体から単離することは困難であることから、われわれがヒト歯髄細胞から樹立したiPS細胞から神経堤細胞に誘導することに取り組み、ほぼその手法が確立できたので紹介する。

さらに、神経切除モデルにおいては、神経の軸索再生において、中空性チューブを用いることが有用であると考えられるので、I型コラーゲンで中空性チューブを作製した。ここでは、神経切除モデルに、今回作製した中空性チューブを移植し、術後2週における軸索の再生程度を組織学的に解析したので、その結果について説明する。

以上、これまでに、二つの候補となる移植細胞の準備ができたことと移植細胞のための中空性チューブを作製し、一定の成果が得られたので、それらの成果を中間報告としてご報告させていただき、皆さんからのご意見をお聞きしたいと考えております。

OS-2

ヒトiPS細胞からエナメル芽細胞，象牙芽細胞，セメント芽細胞への分化

鳥海拓¹⁾，山中克之²⁾，高山直也^{3,4)}，佐藤桃子⁵⁾，湯口真紀¹⁾，鶴町仁奈⁶⁾，
河野英輔⁶⁾，井口慎也⁶⁾，鈴木大悟⁶⁾，白川哲夫⁵⁾，金子正²⁾，磯川桂太郎¹⁾，本田雅規¹⁾

¹⁾ 日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座，²⁾ 株式会社ジーシー研究所生体材料開発グループ，

³⁾ 京都大学iPS研究所臨床応用研究部門，⁴⁾ 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター，

⁵⁾ 日本大学歯学部小児歯科学講座，⁶⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻

【目的】 歯の再生研究において、多能性を有するiPS細胞を利用した報告が近年散見されているが、まだ歯の外形全体を再生させる方法については確立されていない。本研究では、ヒト歯髄細

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

胞から樹立した iPS 細胞が歯の硬組織を形成する細胞であるエナメル芽細胞，象牙芽細胞およびセメント芽細胞に分化するかを *in vivo* において解析した。

【方法】不正咬合治療目的で便宜抜歯された7歳男児の上顎左側乳中切歯歯髄から得られた間葉系細胞に，レトロウイルスベクターで OCT3/4, SOX2 および KLF4 の3因子を導入してヒト歯髄細胞由来 iPS 細胞を作製した（日本大学歯学部倫理委員会承認済）。クローン化したヒト iPS 細胞（ 1×10^6 個）と6ヶ月齢のブタ第三大臼歯歯胚（鐘状期後期）より単離した細胞をディスク状担体に播種した。その後インキュベーター内で12時間静置し，ヌードラット(F344/NJcl-rnu/rnu)の大網中に移植した。そして，移植16週目に摘出した移植体を組織学的および免疫組織化学的方法により解析した。

【結果】エオジン好性の組織に面した細胞は高円柱状で，アメロジェニンおよびヒトミトコンドリア抗体による二重染色で陽性を示した。また細管構造を持つ無細胞性組織に面した円柱状の細胞は象牙質シアロリントタンパクおよびオステオカルシンに陽性，かつ象牙質マトリックスタンパク-1およびヒトミトコンドリア抗体による二重染色でも陽性を示した。細管構造を有する無細胞性組織と明瞭な境界で接している硬組織内には細胞が観察され，この組織表面に面した細胞は骨シアロタンパクおよびヒトミトコンドリア抗体による二重染色で陽性を示した。

【結論】歯胚の上皮細胞および間葉細胞との相互作用により，ヒト iPS 細胞はエナメル芽細胞，象牙芽細胞およびセメント芽細胞に分化し，それらの細胞からエナメル質，象牙質およびセメント質が形成されたと示唆される。

OS-3

ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける歯髄細胞移植による後肢運動機能への効果

大谷憲司¹⁾，比嘉寿光¹⁾，原友哉¹⁾，鳥海拓^{2,3)}，磯川桂太郎^{2,3)}，本田雅規^{2,3)}

¹⁾再生医療推進機構，²⁾日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座，³⁾日本大学歯学部総合歯学研究所

【目的】近年，間葉系幹細胞を用いた再生医療への関心が集まる中で，脊髄損傷後の運動機能の回復を目的とした細胞移植治療が実験的に行われている。その移植治療の細胞源としては，iPS 細胞，神経幹細胞もしくは間葉系幹細胞が候補に挙げられているが，最適な移植細胞については明らかになっていない。

間葉系幹細胞の新しい機能として，組織傷害/炎症部位への集積性，造血支持能，サイトカイン産生能および免疫制御機能など極めて多彩な機能が報告されている。間葉系幹細胞は歯の歯髄にも存在していることから，歯髄の細胞が歯科だけではなく医科への応用が視野に入ってきた。そこで，本研究では，脊髄圧挫損傷に対する歯髄細胞移植の運動機能に対する効果を検討したので報告する。

【方法】ラット脊髄圧挫損傷モデルは椎弓を切除した第9胸髄に，脊髄圧挫損傷装置を用いて200kDynesの圧力を加えて脊髄を挫滅させて作製した。細胞はラット上顎切歯より歯髄組織を採取後，酵素処理にて単離し，培養増殖させた。必要な細胞数を確保した後に，細胞数 6×10^5 cells に調製した細胞懸濁液をラット脊髄圧挫損傷部へ移植した。移植部位として次の3群を設定した。1) 圧挫損傷部に歯髄細胞を移植した群，2) 損傷部より吻側へ細胞を移植した群，3) 損傷部より尾側へ移植した群。移植位置は露出させた脊髄の背側より深さ1mmとし，針をその位置に留置させて細胞を注入した。対照群は細胞懸濁液に用いたPBSを同位置に注入した。施術直後から

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

後肢運動機能評価法 (BBB スコアリングシステム) を用いて、毎週下肢の運動機能を術後 42 日まで観察した。本発表では、BBB スコアと動画を用いて運動機能を評価したので発表する。

【結果】圧挫損傷部へ細胞を移植した群では、対照群と比較して後肢の運動機能が有意に改善した。吻側へ細胞移植を行った群では、損傷部へ細胞を移植した群ほどではないが対照群と比較して有意に改善した。尾側へ細胞移植を行った群は対照群と同程度の結果となった。

Masamichi Shinoda

Dept Physiol, Nihon Univ Sch Dent, Tokyo, Japan

Orofacial neuropathic pain following peripheral nerve injury

Inferior alveolar nerve (IAN) injury induces persistent ectopic pain which spreads to a wide area in the orofacial region, its exact mechanism remains unclear. Grooming behavior after capsaicin injection into the whisker pad region was significantly increased after IAN transection and the increase in the behavior was reversed by TRPV1 antagonist. The number of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase immunoreactive (IR) neurons in trigeminal spinal subnucleus caudalis and upper cervical spinal cord following capsaicin injection into the whisker pad region was significantly greater in IAN-transected rats. The number of TRPV1-IR trigeminal ganglion (TG) neurons innervating the whisker pad skin was also increased significantly after IAN transection. The present findings suggest that an increase in TRPV1 expression in TG neurons innervating the whisker pad skin after IAN transection may underlie the spreading of pain to the adjacent whisker pad skin. Moreover, we investigated the involvement of nitric oxide (NO) in relation to ectopic orofacial pain caused by IAN transection (IANX). We assessed the changes in mechanical sensitivity of the whisker pad skin following IANX, neuronal nitric oxide synthase (nNOS) expression in the TG and the functional significance of NO in relation to the mechanical allodynia following intra TG administration of a chemical precursor to NO and selective nNOS inhibitors. IANX induced mechanical allodynia, which was diminished by intra-TG administration of selective nNOS inhibitors. NO metabolites and nNOS immunoreactive neurons innervating lower lip were also increased in the TG. Intra-TG administration of nNOS substrate induced the mechanical allodynia. The present findings suggest that NO released from TG neurons regulates the excitability of TG neurons innervating the whisker pad skin, and the enhancement of TG neuronal excitability may underlie ectopic mechanical allodynia.

OS-5

口腔内外における痛覚過敏発症の違いに対する TRP チャンネルの関与

浦田健太郎¹⁾ 篠田雅路²⁾ 岩田幸一²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部歯科補綴学第 I 講座 ²⁾ 日本大学歯学部生理学講座

補綴臨床において義歯の不適合などが原因として生じる口腔粘膜損傷による疼痛は、患者の苦痛を招くため、その疼痛発現機構を明らかにすることは重要な課題となっている。本研究では侵

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

害刺激受容体として注目される TRPV1 (V1), TRPV2 (V2) および TRPA1 (A1) における口腔内外の痛覚過敏発症の違いへの関与の解明を目的とした。

S.D 系雄性ラットの頬粘膜または口髭部に切開を加え 1 糸縫合し切開モデルを作成した。浅麻酔下にて温熱プローブおよびデジタルフォンフライを用い、口腔内外に熱、冷および機械刺激を与え、頭部引っ込み反射閾値(HWT)を測定した。また頬粘膜あるいは口髭部に神経逆行性色素 (DiI あるいは FG) を投与し、灌流固定した後、三叉神経節(TG)を摘出し、頬粘膜あるいは口髭部を支配する TG における V1, V2 および A1 の発現を免疫組織学的に解析した。さらに切開後 3 日目、V1 拮抗薬(SB366791), V2 拮抗薬(Tranilast), A1 拮抗薬(HC-030031)を切開部へ局所投与し、HWT の変化を測定し、熱、冷および機械的痛覚過敏における各 TRP チャンネルの関与を行動薬理的に解析した。

切開後 3 日目、頬粘膜および口髭部の熱、冷および機械痛覚過敏が発症し、TG 細胞の形態解析を行った結果、V1, V2 および A1 の発現が有意に増加した。また、先行研究において TRPV1 と TRPA1 の相互作用が報告されているため、本モデルにおいても解析を行ったところ、頬粘膜においては TRPV1 陽性かつ TRPA1 陰性細胞および TRPV1 陰性かつ TRPA1 陽性細胞の有意な増加が認められ、一方、口髭部においては TRPV1 陽性かつ TRPA1 陽性細胞の発現増加が認められた。さらに TRPV1 陽性かつ TRPA1 陽性細胞において細胞面積分析を行ったところ、口髭部において 200-399 μm^2 のやや小型の細胞の増加が認められた。

行動薬理的解析の結果、HC-030031 により、頬粘膜および口髭部はともに冷、機械痛覚過敏が抑制され、Tranilast では、頬粘膜、口髭部ともに熱および機械痛覚過敏が抑制された。一方、SB366791 では頬粘膜、口髭部ともに熱痛覚過敏は抑制されたが、機械痛覚過敏では口髭部が抑制されたのに対し頬粘膜では抑制されなかった。また、SB366791 と HC-030031 の同時投与による解析を行ったところ、頬粘膜、口髭部ともに熱、冷および機械痛覚過敏が有意に抑制された。

以上の結果より頬粘膜は、切開処置により切開部を支配している TG 細胞において、V1 陽性かつ A1 陰性細胞および、V1 陰性かつ A1 陽性細胞の発現が増加することで熱、冷および機械痛覚過敏が発症し、また熱および機械痛覚過敏には V2 の発現増加も関与する。一方、口髭部は V1 陽性かつ A1 陽性の特に小型細胞の発現が増加することで熱、冷および機械痛覚過敏が発症し、また頬粘膜同様、熱および機械痛覚過敏には V2 も関与することが明らかとなった。よって、切開処置後の TG 細胞における TRPV1 と TRPA1 の発現変化様相の違いが口腔内外の痛覚過敏発症の違いの一端を担うことが示唆された。

OS-6

舌乾燥による三叉神経脊髄路核尾側亜核に誘導されるリン酸化 ERK

中谷有香^{1, 2)}, 篠田雅路^{3, 5)}, 岡田明子^{2, 4)}, 坪井美行^{3, 5)}, 今村佳樹^{2, 4)}, 岩田幸一^{3, 5)}

¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻 口腔健康科学分野

²⁾ 日本大学歯学部口腔診断学講座, ³⁾ 日本大学歯学部生理学講座

【緒言】口腔乾燥症の患者は原因不明の舌痛を訴えることが多いが、その発症機序は不明である。本研究では、口腔乾燥に起因する舌痛のメカニズムを解明することを目的とした。

【方法】イソフルラン吸入による浅麻酔下にて SD 系雄性ラットの舌を含む口腔内を乾燥状態にさせ (2 時間/日, 7 日間), 口腔乾燥モデルラット (dry 群) を作製した。同様の吸入麻酔のみを

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

与えたラットを sham 群とした。舌に熱または機械刺激を加え頭部引っ込め反射閾値 (HWT) を測定した。三叉神経脊髄路核尾側核 (Vc) における Phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (pERK) 陽性細胞 (pERK-IR) 発現を免疫組織学的に検索した。さらに, dry 群の延髄腔内に MEK1 inhibitor (PD98059) を持続投与して HWT を解析した。また, 舌の機械刺激および熱刺激に応答する Vc の侵害受容ニューロン応答特性を解析した。

【結果および考察】 dry 群では舌の機械刺激に対する HWT は有意に低下した。この機械刺激による HWT の低下は, PD98059 の髄腔内持続投与により抑制された。さらに, dry 群の延髄において, 舌への機械刺激による pERK-IR 発現は増加した。機械刺激による pERK 陽性細胞発現の増加は, PD98059 持続投与により抑制された。口腔乾燥後, 舌には炎症性細胞浸潤を認めなかった。また, dry 群の Vc 侵害受容ニューロンは機械刺激に対して有意な応答性の増加を示した。また, PD98059 の持続投与により, 舌への侵害機械刺激に対する Vc の侵害受容ニューロンの発火頻度は有意な抑制を認めた。以上の結果から, pERK は口腔乾燥に起因する機械痛覚過敏発症に強く関与している可能性が示された。

OS-7

Strategy to evaluate neural plasticity in rat insular cortex

Masayuki Kobayashi

Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry

Nociception is processed in the several regions in the cerebral cortex including the somatosensory, cingulate, and insular cortices. We have elucidated the roles of the cerebral cortex in dental pain. However, it is still an open issue how nerve injury modulates neural activities in the higher brain including the insular cortex. This issue is critical to understand the mechanism of neuropathic pain, which is induced by peripheral nerve injury and inflammation. In the present study, we focused on the plastic changes of excitation in the insular cortex in the inferior alveolar nerve injury (IAI) model. To evaluate the spatiotemporal profiles of excitation in the insular cortex, the precise regions responding to the electrical stimulation of the maxillary and mandibular molar tooth pulps were detected by the optical imaging technique with a voltage sensitive dye, which enables us to visualize neural excitability in a macroscopic manner. We found that excitatory propagation in the insular cortex was expanded 1-2 weeks after IAI, however the expansion of excitation was recovered to the control level 1 month after IAI in adult rats. Interestingly, the young model showed prolonged effect of the increment of excitation in the insular cortex; the expanded excitatory propagation did not recovered in a month. These results suggest that IAI induces unrecovered changes in the higher brain especially in a young patient, and therefore, the treatment to repair injured nerves is necessary to suppress the neuroplastic changes in the cerebral cortex

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-8

ラット下歯槽神経切断による島皮質の局所回路の可塑的变化

山本清文¹⁾, 中村紘子^{1,2)}, 越川憲明¹⁾, 小林真之¹⁾

¹⁾ 日本大学歯学部薬理学講座, ²⁾ 日本大学歯学部小児歯科学講座

末梢神経や脊髄の損傷は、末梢のみならず高次中枢の情報処理機構も可塑的に変化させると考えられている。その変化は、末梢神経修復後も持続し、慢性疼痛や幻肢痛の原因になる可能性がある。歯科治療においては、しばしば下歯槽神経の損傷が生じ、口腔周囲のしびれなど様々な症状が起こるが、その治癒機転については不明な点が多い。特に、中枢神経系における変化についてはほとんど明らかにされていないのが現状である。我々は、光学計測法によるこれまでの研究で、幼弱ラットの下歯槽神経を切断すると、上顎臼歯歯髄への電気刺激に対する島皮質の興奮応答が、下歯槽神経切断から回復した後も増大することを明らかにした。そこで本研究では、下歯槽神経切断によって生じる中枢シナプス伝達の可塑性ならびに口腔感覚を生成する皮質内局所神経回路の変性機序をスライスパッチクランプ法により検討した。

SD系ラット(2-3週齢)を用いて下歯槽神経切断モデル動物を作製し、処置1週間後に急性スライス標本を作製した。MNI-caged-L-glutamate (200 μM)の灌流下にて皮質スライスの表面の異なる地点にUVレーザーを照射するLaser scanning photostimulation法による解析により興奮性入力分布図を作成した。切断モデル群のII/III層錐体細胞は、コントロール群と異なりIV層から強力な興奮性入力を受けることが明らかになった。一方II/III層に位置するGABA作動性fast-spiking interneuronにおいて、切断モデル群とコントロール群に興奮性入力の差は認められなかった。テトロドトキシン灌流下でII/III層錐体細胞から記録されるminiature IPSCの発生頻度ならびに振幅値は、切断モデル群で減少していることが明らかとなった。以上の結果は、下歯槽神経切断後に認められた島皮質における興奮性の増大は、グルタミン酸作動性の興奮性入力の増加とGABA作動性の抑制性入力の低下によることを示唆している。

PS-1

Orthodontic force facilitates cortical responses to periodontal stimulation

Hiroko Nakamura^{1,2)}, Eri Horinuki^{1,3)}, Tetsuo Shirakawa²⁾, Noriaki Shimizu³⁾, Noriaki Koshikawa¹⁾, Masayuki Kobayashi¹⁾

¹⁾Department of Pharmacology, ²⁾Pedodontics, ³⁾Orthodontics, Nihon University School of Dentistry

Somatosensory information derived from the periodontal ligaments plays a critical role in identifying the strength and direction of occlusal force. The orthodontic force needed to move a tooth often causes uncomfortable sensations, including nociception around the tooth, and disturbs

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

somatosensory information processing. However, it has mostly remained unknown whether orthodontic treatment modulates higher brain functions, especially cerebrocortical activity. To address this issue, we first elucidated the cortical region involved in sensory processing from the periodontal ligaments and then examined how orthodontic force changes neural activity in these cortical regions. We performed in vivo optical imaging to identify the cortical responses evoked by electrical stimulation of the maxillary and mandibular incisor and the 1st molar periodontal ligaments in the rat. In naïve rats, electrical stimulation of the mandibular periodontal ligaments initially evoked neural excitation in the rostroventral part of the primary somatosensory cortex (S1), the ventrocaudal part of the secondary somatosensory cortex (S2), and the insular oral region (IOR), whereas maxillary periodontal ligaments elicited excitation only in S2/IOR rostradorsally adjacent to the mandibular periodontal ligament-responding region. In contrast, both maximum responses to mandibular and maxillary periodontal stimulation were observed in S1 and S2/IOR, and the two responses nearly overlapped. One day after experimental tooth movement (maxillary molar movement by Waldo's method), the maximum response to stimulation of the maxillary molar periodontal ligament induced larger and broader excitation in S2/IOR, although the initial responses were not affected. These findings suggest that experimental tooth movement modulates cortico-cortical but not thalamocortical connections in the somatosensory cortex. From the clinical viewpoints, the larger amplitude of cortical excitation may induce higher sensitivity to pain responding to non-noxious stimuli, and enlargement of the responding area may reflect radiation pain.

PS-2

脱分化脂肪細胞の歯周組織再生への応用

秋田大輔¹⁾, 加野浩一郎²⁾, 鶴町仁奈³⁾, 新井嘉則⁴⁾,
松本太郎⁵⁾, 磯川桂太郎⁶⁾, 石上友彦¹⁾, 本田雅規⁶⁾

¹⁾ 日本大学歯学部歯科補綴学第Ⅱ講座, ²⁾ 日本大学生物資源科学部動物生体機構学研究室, ³⁾ 日本大学歯学部歯科矯正学講座, ⁴⁾ 日本大学歯学部, ⁵⁾ 日本大学医学部機能形態学系細胞再生・移植医学分野,

⁶⁾ 日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座

【目的】 歯周炎で破壊された歯周組織再生に幹細胞移植治療が注目されている。現在、歯周組織の再生に応用可能な細胞源として考えられている間葉系幹細胞は骨髓や歯根膜から採取できるが、その採取量には制限が伴うので口腔領域から低侵襲に採取可能な細胞源が必要と考えられている。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

脂肪組織中の成熟脂肪細胞分画から調整される脱分化脂肪細胞 (DFAT 細胞) は、高い増殖能と多分化能を示すことから、本研究においてラットに歯周組織欠損を作製し、DFAT 細胞の歯周組織再生能を検討した。

【方法】 F344 ラット皮下脂肪組織を酵素処理した後に成熟脂肪細胞分画を採取し、天井培養することで DFAT 細胞を調整した。ラット左側下顎臼歯部頰側に歯周組織欠損 (縦 $2\text{ mm} \times$ 横 $3\text{ mm} \times$ 深さ 1 mm) を外科的に作製し、DFAT 細胞を PLGA に播種した実験群と PLGA のみを移植した対照群に対して、micro-CT 撮影による欠損部の硬組織再生過程を検討した。また移植 5 週後の下顎骨を摘出し、第 1 臼歯中央根および遠心根部の歯周組織再生能を組織学的に評価した。さらに、蛍光標識させた DFAT 細胞を乳酸-グリコール酸共重合体 (PLGA) ブロックに播種して歯周組織欠損部に移植し、移植 5 週間における再生組織中の細胞局在部位を解析した。

【結果】 micro-CT による経日的観察から、移植を行った両群には、歯根吸収や骨性癒着することなく、欠損部の硬組織形成が認められた。定量解析の結果、移植 5 週間後の実験群の硬組織再生量は対照群よりも有意に高い傾向を示した。組織学的解析から、両群において担体基質の残存と新生骨およびセメント質の形成に加えて、再生した硬組織へのコラーゲン線維の埋入が認められた。実験群における第 1 臼歯中央根および遠心根の新生セメント質上には、対照群よりも太く発達した線維束が観察された。また蛍光標識された DFAT 細胞は歯根膜中に多数散在しているほか、一部の細胞は新生セメント質と新生骨中に認められた。

【結論】 本研究の成果から DFAT 細胞は歯槽骨、セメント質および歯根膜の再生を促進することから歯周組織再生に有用であることが示唆された。

PS-3

ヒト頬脂肪体から成熟脂肪細胞を単離する方法の至適化

鶴町仁奈¹⁾、秋田大輔²⁾、松本太郎³⁾、加野浩一郎⁴⁾、外木守雄^{5),7)}、鳥海拓^{6),7)}、
磯川桂太郎^{6),7)}、清水典佳^{1),7)}、本田雅規^{6),7)}

¹⁾ 日本大学歯学部歯科矯正学講座、²⁾ 日本大学歯学部歯科補綴学第 II 講座、³⁾ 日本大学医学部機能形態学系細胞再生移植医学分野、⁴⁾ 日本大学生物資源科学部動物資源科学科、⁵⁾ 日本大学歯学部口腔外科学講座、⁶⁾ 日本大学歯学部解剖学第 II 講座、⁷⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究所

【目的】 頬脂肪体の酵素処理で得られる成熟脂肪細胞を天井培養すると非対称分裂によって、多分化能を持つ脱分化脂肪細胞が現れることを共同研究者が見出した。従来、成熟脂肪細胞の調製にはコラゲナーゼを用いた消化処理が行われているが、用いる酵素処理条件についての詳細な検討は行われていない。そこで、本研究では、種々のコラゲナーゼ濃度で酵素処理を行い、得られる脱分化脂肪細胞数 (調製効率) を検討した。

【試料および方法】 本学付属病院歯科口腔外科にて、医療廃棄物として処理されるヒト頬脂肪体 (10 検体) を患者さんの同意を得て本実験に使用した。それらの頬脂肪体を 0.01, 0.02, 0.1 および 0.5 (w/v) % のコラゲナーゼ (Collagenase from *Clostridium histolyticum*, C6885-1G, Sigma-Aldrich) 溶液で、pH 7.4 および 37°C 条件下にて 1 時間処理した。100 μm のセルストレーナー (100 μm Nylon Cell Strainer, 352360, BD Falcon) を用いて濾過後に 700 rpm にて 1 分間低速遠心分離を行い、遠沈管上部の成熟脂肪細胞画分をフラスコに移動し、天井培養した。7

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

日後にフラスコを反転して通常培養とし、反転後3日目に、Countess™ (Invitrogen)を用いて脱分化脂肪細胞数を計測した(P0)。その後、5日毎に継代し、各継代時に同様に細胞数を計測した(P1, P2)。P0, P1, P2での細胞数を比較検討することで、コラゲナーゼ濃度が脱分化脂肪細胞の調製効率に及ぼす影響を検討した。

【結果および考察】P0の脱分化脂肪細胞数は、0.02%で消化した時には、0.1%の1~1.5倍、0.01および0.5%の2~3倍であった。また、P2の脱分化脂肪細胞数は同じく0.02%で消化した時には、0.1%の2~3倍、0.01および0.5%の3~6倍であった。

【結論】本研究結果から、0.02%コラゲナーゼ溶液で1時間処理した場合、P0, P1およびP2のいずれにおいても、最も多くの脱分化脂肪細胞が得られることが示唆されたので、ヒト頬脂肪体から成熟脂肪細胞の単離には0.02%のコラゲナーゼ濃度が至適濃度と考えられる。

PS-4

Satellite-glia activation by CGRP-phenotypic change in tongue neuropathy

Ayano Katagiri¹⁾, Hiroto Saito²⁾, Masamichi Shinoda¹⁾, Akira Toyofuku³⁾, Koichi Iwata¹⁾

¹⁾ Department of Physiology and ²⁾ Prosthodontics, Nihon University School of Dentistry,

³⁾ Department of Psychosomatic Dentistry, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

Satellite glial cell (SGC) activation and associated phosphorylation of extracellular signal regulated kinase (ERK) in the trigeminal ganglion (TG) are known to be involved in trigeminal neuropathic pain associated with trigeminal nerve injury. However, the involvement of these molecules in orofacial neuropathic pain mechanisms is still unknown. Phosphorylation of ERK in lingual nerve crush (LNC) rats was observed in SGCs. In order to evaluate the role of neuron-SGC interactions in tongue neuropathic pain, calcitonin gene related peptide (CGRP)-immunoreactive (IR) neurons, phosphorylated ERK (pERK)-IR SGCs and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-IR SGCs in the TG were studied in LNC rats.

The number of CGRP-IR TG neurons and TG neurons encircled with pERK-IR SGCs or GFAP-IR SGCs was significantly larger at day 3 after LNC than for sham or naïve rats. Percentage of medium and large CGRP-IR TG neurons was higher in LNC rats compared with naïve or sham rats. Following CGRP receptor blocker CGRP8-37 or mitogen-activated protein kinase/ERK kinase 1 inhibitor PD98059 administration into the TG for 3 days after LNC, the number of CGRP-IR neurons and neurons encircled with pERK-IR SGCs or GFAP-IR SGCs, activated SGCs, was decreased. The decreased nociceptive thresholds to mechanical and heat stimulation to the tongue were also significantly recovered.

The present findings suggest that CGRP released from TG neurons activates SGCs through ERK phosphorylation resulting in the enhancement of TG neuronal excitability. The phenotypic switching of large myelinated afferent TG neurons expressing CGRP may account for neuropathic pain behavior.

PS-5

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

口腔顔面領域の癌により発症する異常疼痛および腫瘍の増大に対する mGluR5 の関与

本田訓也, 篠田雅路, 岩田幸一

日本大学歯学部生理学講座

[目的]

末梢神経に存在する G タンパク共役型グルタミン酸受容体である mGluR5 が, 炎症や神経損傷に起因した異常疼痛発症に関与することが明らかにされ, mGluR5 をターゲットとした新規治療法の開発を目指した様々な基礎研究が行われている。また, 最近では癌細胞の細胞膜上に mGluR5 の存在が確認され, 癌細胞の増殖にも関与する可能性が示されている。しかしながら, mGluR5 の異常疼痛および癌細胞の発育・増殖への関与には不明な点が多い。本研究では mGluR5 をターゲットとし, 口腔顔面領域に発症した癌性異常疼痛と癌細胞の発育・増殖メカニズムの一端を解明することを目的とした。

[方法]

F344 系雄性ラットの口角から 5 mm の部位に SCC-158 (1.0×10^6 cells/30 \cdot l with PBS) を注入し頬粘膜癌モデルラットの作成を行い, 顔面皮膚の HE 染色, 経日的な顔面皮膚から頬粘膜までの厚みおよび体重測定を行った。頬粘膜癌モデルラットを用い, 顔面皮膚への Rodent pincher を用いた機械刺激を与え逃避反射閾値を求めた。また, Glutamate assay kit を用い頬粘膜癌モデルラットの顔面皮膚のグルタミン酸濃度の測定を行った。さらに, 培養 SCC-158 細胞における mGluR5 あるいは pERK 免疫染色もしくは顔面皮膚における mGluR5, PGP9.5 および Ki-67 免疫染色を行った。腫瘍の増大ならびに発症した異常疼痛への mGluR5 の関与を調べるため, 頬粘膜癌モデルラットの顔面皮膚に浸透圧ポンプを挿入し mGluR5 antagonist である MTEP (10 mM, 2.5 \cdot l/h) の持続的な投与を行い HE 染色, 経日的な顔面皮膚から頬粘膜までの厚みおよび体重測定および機械刺激に対する逃避反射閾値の測定を行った。

[結果]

顔面皮膚への SCC-158 注入により腫瘍の経日的な増大および 2 峰性の機械刺激に対する逃避反射閾値の低下が認められた。さらに, 腫瘍の増大により末梢のグルタミン酸濃度の有意な増加が認められ, 癌細胞および末梢神経上に mGluR5 受容体が存在していた。末梢への MTEP の持続投与により腫瘍の増大ならびに逃避反射閾値の低下が抑制された。

[結論および考察]

以上の結果より, 口腔顔面領域に発症した癌により誘発される機械痛覚過敏に mGluR5 が関与することが示唆された。また, 腫瘍の増大にも mGluR5 が関与することが示唆された。

PS-6

Mechanosensitive C-fiber afferents in rat skin was excited and sensitized to mechanical stimulation by monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)

Asako Kubo, Masamichi Shinoda, Koichi Iwata

Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Involvement of a chemokine, MCP-1, has been demonstrated in the mechanical hyperalgesia after peripheral nerve injury or inflammation. Increase of calcium influx in cultured dorsal root ganglion (DRG) neurons and IB4 (+) neuron mediated decrease in nocifensive mechanical withdrawal threshold by MCP-1 (Bogen et al., 2009) have been reported so far. However, there has been no study about the effects of MCP-1 on the peripheral afferent terminals. The present study aimed to examine the effect of MCP-1 on the responses of the mechanosensitive C-afferents using in vitro single fiber recordings from skin-saphenous nerve preparations excised from euthanized rats. Effects of MCP-1 were examined with respect to sensitivity to α , β -methylene ATP (metATP), which is considered to be an indicator of IB4 (+) neurons. A total of 53 cutaneous C-fiber afferents were recorded. Thirty minutes application of MCP-1 100 ng/ml ($n = 18$) to the receptive field elicited excitation in 50% of recorded fibers in MCP-1 group, whereas 11% in PBS group ($p < 0.01$, Fisher's exact probability test). MCP-1 significantly increased the response magnitude to mechanical stimulation in metATP insensitive fibers ($p < 0.01$, repeated measured ANOVA), but not in metATP sensitive fibers. To investigate the cellular mechanisms we examined mechanical sensitization by MCP-1 in cultured DRG neurons by measuring mechanically activated currents using patch clamp method, but could not observe increase of the currents. These results may suggest a possibility that some cells other than neurons are necessary for sensitization by MCP-1.

In summary, the present results demonstrated MCP-1 excites and sensitizes to mechanical stimulation mechanosensitive C-fiber afferents in the rat skin, but did not support an involvement of IB4 (+) afferents in MCP-1 effects.

PS-7

マウス歯周炎モデルにおける歯周組織の機械痛覚に対する CXCR4 の関与

長嶋秀和, 篠田雅路, 岩田幸一

日本大学歯学部生理学講座

【目的】一般に慢性歯周炎は痛みがなく進行する事が知られているが、なぜ痛みが無いのかは不明である。歯周炎の病原菌である *P.gingivalis* (*P. g.*) の病原因子として繊毛蛋白 Fimbriae が知られており、免疫細胞に発現するケモカイン受容体の一つである CXCR4 に Fimbriae が結合することにより炎症性サイトカインの放出を抑制することが報告されている。本研究では、臼歯への絹糸の結紮および *P. g.* の播種による歯周炎モデルマウスを作成し、歯周炎による歯周組織の痛みに対する CXCR4 の役割を検討した。

【材料と方法】C57BL/6 マウス (7w, ♂) の上顎第二臼歯周囲を 5-0 絹糸にて結紮し *P. g.* を播種 (*P.g.* 群), または上顎第二臼歯部頰側歯肉に Complete Freund's adjuvant (CFA) を注射した (*CFA* 群)。浅麻酔下にて上顎第二臼歯部頰側歯肉に機械刺激を与え、逃避反射閾値を経日的に測定した。さらに、*P.g.* 群に対し上顎第二臼歯部頰側歯肉部に CXCR4 中和抗体を連続投与し (100 μ g/day), 機械刺激に対する逃避反射閾値の変化を解析した。

【結果】*P.g.* 群において上顎第二臼歯部側歯肉への機械刺激に対する逃避反射閾値に変化は見られなかったが、*CFA* 群において逃避反射閾値が有意に低下した。*P.g.* 群において上顎第二臼歯部

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

頰側歯肉部への CXCR4 中和抗体の連続投与により、処置後 2, 4 日後に逃避反射閾値が有意に低下した。

【結論】歯周炎モデルにおいて、歯周病原菌の感染による CXCR4 を介したシグナルが機械痛覚の調整に関与していることが示唆された。

PS-8

炎症性舌痛における MeCP2 の関与

鈴木 安住¹⁾, 篠田 雅路²⁾, 白川 哲夫¹⁾, 岩田 幸一²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部小児歯科学講座, ²⁾ 日本大学歯学部生理学講座

【目的】MeCP2 は, DNA のメチル化された CpG 領域に結合し遺伝子発現を調節しているタンパクであり, X 染色体上に存在する MECP2 遺伝子の突然変異によって Rett 症候群が引き起こされることが明らかになっている。Rett 症候群は, 自閉症状, てんかん, 失調性歩行, 特有の常同運動 (てもみ動作), 異常な呼吸パターン, 摂食障害, 自律神経障害などを特徴とし, 1 万~1 万 5 千人に 1 人の発生率と言われている。Rett 症候群患者では侵害刺激に対する感受性が低下していると報告されているが, 詳しい機構はいまだ不明である。そこで本研究では, 舌炎により発症する舌痛覚過敏に対する, 三叉神経節の細胞内の MeCP2 の役割について検討した。

【対象と方法】全身麻酔下にて 6 週齢の Mecp2 ヘテロ欠損雌マウス (hetero) および C57BL/6J 野生型雌マウス (wild) の舌背に完全フロインドアジュバント (CFA) を注射し, 舌炎モデルを作成した。浅麻酔下にて, 熱刺激用プローブを用い舌への熱刺激に対する逃避反射閾値 (HHWT) を経目的に計測した。また, あらかじめ逆行性色素 (FG) を舌に投与し, CFA 注射後 3 日目に三叉神経節の FG 陽性細胞における MeCP2 の発現変化を免疫組織化学的に解析した。さらに, 三叉神経節における MeCP2 タンパクの半定量解析を行った。そして, 三叉神経節の FG 陽性細胞における熱の侵害刺激を受容するイオンチャンネル型受容体の Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の発現変化を免疫組織化学的に解析した。

【結果および考察】hetero の HHWT は wild と比較し, 有意に高かった。また, wild では CFA の舌注射後 HHWT が低下したが, hetero では CFA の舌注射後も HHWT に変化が見られなかった。さらに, 三叉神経節において wild では CFA 注射後, FG 陽性 MeCP2 陽性細胞数および MeCP2 タンパク量がともに増加したが, hetero では CFA 注射による MeCP2 陽性細胞数の増加が認められなかった。また, TRPV1 の免疫組織化学的解析においても, wild では CFA 注射により, FG 陽性 TRPV1 陽性細胞数の増加が認められたのに対して, hetero では変化が認められなかった。

以上の結果から, 三叉神経節において MeCP2 によって発現調節される TRPV1 が舌の炎症性熱痛覚過敏の発症に関与していることが示唆された。

PS-9

ラット舌癌モデルにおける初期癌性疼痛抑制機構

古川明彦¹⁾, 篠田雅路²⁾, 本田訓也²⁾, 玉川崇皓¹⁾, 岩田幸一²⁾

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

¹⁾ 日本大学歯学部口腔外科学講座顎顔面外科学分野, ²⁾ 生理学講座

【緒言】 口腔癌発症早期では自覚症状がほとんどないことが多い。しかし、そのメカニズムは不明である。今回われわれは、初期舌癌の末梢性疼痛抑制に対するエンドセリンの役割について検討した。

【材料・方法】 ラット由来扁平上皮癌 (SCC) 細胞を用いて舌癌ラットモデルを作成した。対照群は PBS を接種した。腫瘍の組織学的変化の観察として hematoxylin-eosin (HE) 染色を行った。刺激に対する反応を残した浅麻酔下に、癌接種部に機械刺激および熱刺激を与え各刺激における逃避閾値の解析を行った。また、培養 SCC 細胞において Endothelin A (ET-A) receptor の存在を免疫組織化学的に行った。さらに、SCC 接種群において舌へ ET-A receptor antagonist または μ -opioid receptor antagonist の持続的投与を行い、逃避反射閾値の変化の解析を行った。SCC 接種群および対照群の三叉神経節内における μ -opioid receptor の存在および量を western-blot 法にて定量を行った。また、舌における β -endorphin を ELISA 法にて定量した。

【結果】 舌の組織学的変化としては、SCC 接種後、経時的に腫瘍の増大を認めた。舌への熱刺激に対する逃避反射閾値は SCC 接種群および対照群共に変化はみられなかったが、機械刺激に対する逃避反射閾値の変化は、SCC 接種群では対照群と比較し 6 日目以降逃避閾値の低下が認められた。培養 SCC 細胞において Endothelin A (ET-A) receptor の存在が確認された。ET-A receptor antagonist または μ -opioid receptor antagonist の持続的投与により SCC 接種後 6 日目において、逃避反射閾値が有意に低下した。SCC 接種群および対照群ともに三叉神経節内における μ -opioid receptor の有意な増加は認められなかった。

【結論】 ラット舌癌モデルにより接種後 6 日目以降に機械刺激閾値低下を認めた。一方、ET-A receptor antagonist または μ -opioid receptor antagonist の持続的投与により、逃避反射閾値が有意に低下した。以上の結果より、舌癌の初期癌性疼痛の抑制には ET-A receptor または μ -opioid receptor を介したシグナルの関与が示唆された。

PS-10

覚醒サル腹側前頭前野ニューロンの熱刺激に対する応答

海野俊平, 篠田雅路, 岩田幸一

日本大学歯学部生理学講座

温度感覚受容における前頭葉の役割を明らかにするために、2 頭のニホンザルに熱刺激の温度変化を弁別する課題を訓練し、ニホンザル前頭葉より顔面領域への触覚刺激に応答するニューロンの課題遂行中の活動を記録した。サルの口髭部に設置した温度刺激用プローブより温度刺激を与えた。課題ではサルがボタンを押すとプローブ温度が 35°C から 45-47°C に上昇する (T1 期間)。ボタンを押し続けると温度がさらに 0.2-0.8°C 上昇し (T2 期間)、サルがこの温度変化を検出し 3 秒以内にボタンを離せば報酬としてジュースが与えられる。サルにこの課題を行わせると、T1 期間の温度が高いほど正答率は向上し、反応時間は短縮した。訓練完成後、サル前頭葉より課題遂行中の単一ニューロン活動を記録した。一部のニューロンは T1 と T2 の両方の温度変化に応答したが、多くのニューロンは T1 または T2 のどちらか一方の温度変化にのみ応答した。この結果か

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

これらのニューロンの活動は単純に刺激部位に加えられた温度をコードしているのではなく、T1 と T2 の間のわずかな温度変化を検出するのに非常に適したパターンを示すことが分かった。また T2 期間のニューロン活動の応答潜時は、サルのボタン離しの反応時間と相関していた。1 頭のサルで脳組織標本の作製を行い記録部位を決定したところ、熱刺激に応答するニューロンは腹側運動前野に限局して存在することが分かった。これらの結果は腹側運動前野ニューロンの活動が熱刺激弁別課題における微小な温度変化の検出に重要な役割を果たしていることを示唆している。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-11

歯髄の炎症は Toll-like Receptor 4 の働きを介して舌の異常疼痛を誘導する

大原絹代¹⁾, 篠田雅路²⁾, 岩田幸一²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部保存学教室歯内療法学講座, ²⁾ 生理学講座

歯髄炎が生じると、歯痛だけでなく顔面や舌の痛みを発症する症例に遭遇することがあるが、そのメカニズムは明らかではない。近年、三叉神経節(TG)細胞に発現する Toll-like receptor (TLR) が注目されているが、その神経機構に関しては不明な点が多く残されている。そこで本研究では、歯髄炎によって舌に引き起こされる異所性疼痛異常に対して TG 細胞に発現する TLR4 の役割を解明することを目的とした。SD 系雄性ラット(9w)の左側下顎第一臼歯を露髄させ、Complete Freund's adjuvant (CFA)を投与し仮封した CFA 誘導性歯髄炎モデルを作製した。歯髄処置前から処置後 21 日目まで、左側舌背部における熱および機械刺激に対する頭部引っ込み反射閾値を測定した結果、CFA 処置後 9 日間において有意な閾値の低下を確認した。また舌外側部に FluoroGold (FG) を 5.0 μ l 投与した後、歯髄処置後 3 日目で同モデルラットを灌流固定し、舌を支配する TG 細胞における TLR4 発現について免疫組織学的手法を用いて解析した。歯髄炎発症後、多数の TG 細胞において TLR4 発現が認められた。さらに、歯髄炎モデルラットの TG 内に TLR4 アンタゴニスト(LPS-RS)を 3 日間持続投与し、舌への熱および機械刺激に対する頭部引っ込み反射閾値の変化を解析した。CFA 投与後 LPS-RS の三叉神経節内への持続投与により、舌の熱および機械刺激に対する頭部引っ込み反射閾値の低下は抑制された。その後、舌外側部への FG 投与後、TLR4 の内因性リガンドである HSP70 を標識物質(Alexa Fluor 594)にて可視化して歯髄に投与した結果、3 日目に多くの HSP70 陽性細胞が TG 内に認められた。また、HSP70 または TLR4 のリガンドである LPS の歯髄投与により、投与後 3 日目において頭部引っ込み反射閾値の有意な低下を確認した。さらに、舌に FG を投与し、TG 細胞における TRPV1 発現について免疫組織化学的に検討した。また、舌に TRPV1 アンタゴニスト(SB366791)を投与し、30 分ごとの舌への熱刺激に対する頭部引っ込み反射閾値の変化を解析した。舌を支配する小型の TG 細胞において、多くの TRPV1 陽性細胞を認めた。また、舌への SB366791 投与により、舌の熱刺激に対する頭部引っ込み反射閾値の低下が抑制された。

以上の結果から、歯髄炎発症後 Hsp70 は歯髄組織に発現し、TG 細胞体に軸索輸送された後、歯髄を支配している TG 細胞体から細胞外分泌されることにより舌を支配している TG 細胞の TLR4 と結合し、舌を支配している TG 細胞の興奮性が増強されたものと考えられた。また、M1 歯髄および舌を二重支配する TG 細胞の存在により、歯髄炎による TG 細胞の興奮性増強とともに同細胞が二重支配している舌の痛覚異常発現にも関与すると考えられ、これら 2 つのメカニズムが歯髄炎後の舌の異所性異常疼痛発症機構の一部を担っているものと推論された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-12

咬筋痛に誘導される歯髄痛覚過敏発症の中枢神経機構解明

渡瀬哲郎^{1,2)}, 清水康平²⁾, 篠田雅路¹⁾, 小木曾文内²⁾, 岩田幸一¹⁾¹⁾ 日本大学歯学部生理学講座, ²⁾ 歯科保存学第Ⅱ講座

【研究目的】悪習癖や顎関節症により咀嚼筋に慢性痛が発症すると、顔面領域だけでなく歯や歯周組織に異常疼痛を誘導する症例に遭遇することがあるが、その神経機構に関しては不明な点が多く残されている。そこで本研究では、咬筋痛によって引き起こされる歯髄痛覚過敏発症における中枢機構の一端を解明することを目的とした。【材料及び方法】SD系雄性ラット(7w)をペントバルビタールナトリウム(50 mg/kg)の腹腔内投与(i. p.)によって深麻酔した後、右側咬筋を被覆する皮膚組織内に双極電極を挿入した。その後咬筋に電気刺激(10 mA, 200 μ s, 30 min/day)を与えることにより過収縮を引き起こして咬筋痛モデルを作製した。同モデルラットの咬筋へ圧刺激を与え、逃避反射閾値を経日的に記録した。2%イソフルラン麻酔下でモデルラットの同側上顎第一臼歯歯髄へカプサイシン投与し、反射性顎舌骨筋活動の変化を記録した。さらに、刺激開始後14日目に三叉神経脊髄路核内でのAstrocyteの活性状態を免疫組織化学的に解析した。

また、活性アストロサイト内においてグルタミン合成を行いその放出を促すグルタミン合成酵素を特異的に阻害するMSO(methionine sulfoximine)を14日間中枢に持続投与し、その影響を調べた。

【結果】咬筋の圧機械刺激に対する逃避反射閾値は、Sham群に比較して咬筋痛モデルにおいて3日目から有意な低下を示した。咬筋刺激後14日目に、上顎第一臼歯歯髄へのカプサイシン投与による反射性顎舌骨筋活動は、sham群に比較して咬筋痛モデルにおいて投与後2分間で有意な増加を示した。両変化はMSOの持続投与により抑制された。また、咬筋刺激後14日目ではSham群に比較して咬筋痛モデルでは三叉神経脊髄路核尾側亜核(Vc)での有意なAstrocyteの発現増加が認められた。【考察及び結論】以上のことより、咬筋の持続的電気刺激によって、咬筋に機械痛覚過敏(咬筋痛モデル)及び歯髄の痛覚過敏が発症することが明らかになった。また、咬筋痛モデルラットのVcにおいてAstrocyteの発現増加が見られ、さらにブロッカーにより咬筋機械痛覚過敏及び歯髄痛覚過敏の抑制が起こったことから、咬筋痛モデルラットにおいて観察される歯髄痛覚過敏発症にはVcに発現するAstrocyte及びそのグルタミン合成が関与する可能性が示された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

別紙2

Symposium

Research Network on Cell Transplantation for Functional Recovery of Oral Sensory Disorders

Nihon University School of Dentistry

Feb 6, 2016

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Program

13:00 *Opening Remarks*

Koichi Iwata

Plenary Lecture

Chair: Koichi Iwata

13:10 Morphological basis for processing of craniofacial sensory information

Yong Chul Bae, DDS, Ph.D
Dept. of Anatomy and Neurobiol.
School of Dentistry, Kyungpook National Univ.

1st Oral Session

Chair: Masayuki Kobayashi

14:00 OS-1
iPS 細胞と中空性担体を用いた末梢神経の再生

鳥海 拓

14:20 OS-2
ヒト iPS 細胞から誘導した神経堤様細胞の特性解析

河野 英輔

14:30 OS-3
脱分化脂肪細胞 (DFAT 細胞) のラット歯周組織再生能と成熟脂肪細胞の大きさの違い
によるヒト DFAT 細胞の特性の検討

秋田 大輔

Poster Session

14:40 ~ 15:15

2nd Oral Session

Chair: Masatake Asano

15:15 OS-4
下歯槽神経損傷後の感覚機能回復に対する GDNF の有用性

篠田 雅路

15:35 OS-5
下歯槽神経損傷後に発症する顔面部異所性機械痛覚過敏に対する Connexin 43 の関与

梶 佳織

15:45 OS-6
Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity following infraorbital nerve injury

Asako Kubo

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

3rd Oral Session

Chair: Masamichi Shinoda

-
- 16:00 OS-7
Strategy to suppress cortical neural plastic changes induced by nerve transection
Masayuki Kobayashi
- 16:20 OS-8
2光子励起顕微鏡を用いたラット歯髄刺激に応答するニューロンの記録
藤田 智史
- 17:05 *Closing remarks*
Koichi Iwata

Reception

-
- 17:30 Ikoi (B1, Third building)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Plenary Lecture

Morphological basis for processing of craniofacial sensory information

Yong Chul Bae

Department of Anatomy and Neurobiology, School of Dentistry, Kyungpook National Univ.

Daegu 700-412, Korea

Oral Session

OS-1

iPS 細胞と中空性担体を用いた末梢神経の再生

鳥海 拓¹⁾, 岡 篤志¹⁾, 渡辺雅弘²⁾, 篠田雅路³⁾, 鶴町仁奈²⁾, 井口慎也²⁾, 河野英輔²⁾, 鈴木大悟²⁾, 岩田幸一³⁾, 磯川桂太郎¹⁾, 本田雅規⁴⁾

¹⁾日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座, ²⁾日本大学大学院歯学研究科, ³⁾日本大学歯学部生理学講座, ⁴⁾愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

OS-2

ヒト iPS 細胞から誘導した神経堤様細胞の特性解析

河野英輔¹⁾, 鳥海 拓²⁾, 井口慎也¹⁾, 鈴木大悟¹⁾, 鶴町仁奈¹⁾, 磯川桂太郎²⁾, 佐藤秀一³⁾, 本田雅規⁴⁾

¹⁾日本大学大学院歯学研究科, ²⁾解剖学第Ⅱ講座, ³⁾歯科保存学第Ⅲ講座, ⁴⁾愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

OS-3

脱分化脂肪細胞 (DFAT 細胞) のラット歯周組織再生能と成熟脂肪細胞の大きさの違いによるヒト DFAT 細胞の特性の検討

秋田大輔¹⁾, 鶴町仁奈²⁾, 田村瑛子²⁾, 加野浩一郎³⁾, 松本太郎⁴⁾, 鳥海 拓⁵⁾, 石上友彦¹⁾, 清水典佳²⁾, 磯川桂太郎⁵⁾, 本田雅規⁶⁾

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

¹⁾ 日本大学歯学部歯科補綴学第Ⅱ講座, ²⁾ 歯科矯正学講座, ³⁾ 日本大学生物資源科学部動物生体機構学研究室, ⁴⁾ 日本大学医学部機能形態学系細胞再生・移植医学分野, ⁵⁾ 日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座, ⁶⁾ 愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

OS-4

下歯槽神経損傷後の感覚機能回復に対する GDNF の有用性

篠田雅路¹⁾, 渡辺雅弘^{1,2)}, 佐藤麻衣³⁾, 岩田幸一¹⁾

¹⁾ 日本大学歯学部生理学講座, ²⁾ 歯周病学講座, ³⁾ 歯科矯正学講座

OS-5

下歯槽神経損傷後に発症する顔面部異所性機械痛覚過敏に対する Connexin 43 の関与

梶 佳織^{1,2)}, 篠田雅路¹⁾, 清水典佳²⁾, 岩田幸一¹⁾

¹⁾ 日本大学歯学部生理学講座, ²⁾ 歯科矯正学講座

OS-6

Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity following infraorbital nerve injury

Asako Kubo, Masamichi Shinoda, Koichi Iwata

Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

OS-7

Strategy to suppress cortical neural plastic changes induced by nerve transection

Masayuki Kobayashi

Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry

OS-8

2 光子励起顕微鏡を用いたラット歯髄刺激に応答するニューロンの記録

藤田智史¹⁾, 加藤梨紗子¹⁾, 金子茉莉²⁾, 越川憲明¹⁾, 小林真之¹⁾

¹⁾ 日本大学歯学部薬理学講座, ²⁾ 日本大学歯学部歯科矯正学講座

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Poster Session

PS-1

骨髄由来間葉系幹細胞を用いた歯周病に対する細胞治療の可能性

井口慎也¹⁾, 河野英輔¹⁾, 鈴木大悟¹⁾, 鶴町仁奈²⁾, 真下貴之³⁾, 鳥海拓⁴⁾, 磯川桂太郎⁴⁾, 新井嘉則⁵⁾, 佐藤秀一⁶⁾, 本田雅規⁷⁾

¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野, ²⁾ 日本大学歯学部歯科矯正学講座, ³⁾ 順天堂大学医学部歯科口腔外科学研究室, ⁴⁾ 日本大学歯学部解剖学第II講座, ⁵⁾ 日本大学歯学部, ⁶⁾ 日本大学歯学部歯科保存学第III講座, ⁷⁾ 愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

PS-2

ラット脱分化脂肪細胞を用いた歯周組織再生の検討

鈴木大悟¹⁾, 秋田大輔²⁾, 井口慎也¹⁾, 河野英輔¹⁾, 鳥海拓³⁾, 磯川桂太郎³⁾, 新井嘉則⁴⁾, 佐藤秀一⁵⁾, 本田雅規⁶⁾

¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野, ²⁾ 日本大学歯学部歯科補綴学第II講座, ³⁾ 日本大学歯学部解剖学第II講座, ⁴⁾ 日本大学歯学部, ⁵⁾ 日本大学歯学部歯科保存学第III講座, ⁶⁾ 愛知学院大学口腔解剖学講座

PS-3

AMPA receptor phosphorylation in Vc nociceptive neurons is involved in dry tongue pain

Yuka Nakaya, Masamichi Shinoda, Koichi Iwata

Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

PS-4

三叉神経節における MeCP2 を介した TRPV1 合成変調は炎症性舌痛覚過敏発症に関与する

鈴木安住^{1,2)}, 篠田雅路¹⁾, 白川哲夫²⁾, 岩田幸一¹⁾

¹⁾ 日本大学歯学部生理学講座, ²⁾ 小児歯科学講座

PS-5

TNBS 誘発舌熱痛覚過敏発症に対する三叉神経節内 p38 のリン酸化の役割

丸野充^{1,2)}, 篠田雅路²⁾, 伊藤玲央^{1,2)}, 岩田幸一²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部歯科補綴学第I講座, ²⁾ 生理学講座

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-6

顎関節炎に随伴した咬筋痛に対する活性型 satellite cell の役割伊藤玲央^{1,2)}, 篠田雅路¹⁾, 丸野充²⁾, 岩田幸一¹⁾¹⁾ 日本大学歯学部生理学講座, ²⁾ 歯科補綴学第 I 講座

PS-7

Spatiotemporal profiles of nociceptive information processing in the cerebral cortex of a model of inferior alveolar nerve injury

Hiroko Nakamura, Tetsuo Shirakawa, Noriaki Koshikawa, Masayuki Kobayashi

Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry

PS-8

電解酸性機能水による口腔上皮細胞における EMMPRIN 発現誘導楠正文¹⁾, 五條堀孝廣^{2,3)}, 太田裕崇¹⁾, 浅野正岳^{2,3)}¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野, ²⁾ 日本大学歯学部病理学講座, ³⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究所生体防御部門

PS-9

ニコチンによる IL-8 の発現に対する LPS の効果大津麻里子¹⁾, 角田 洸¹⁾, 好士亮介^{2,3)}, 佐藤秀一^{2,3)}, 浅野正岳^{4,5)}¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野, ²⁾ 日本大学歯学部保存学第Ⅲ講座, ³⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究所高度先端医療研究部門, ⁴⁾ 日本大学歯学部病理学講座, ⁵⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究所生体防御部門

PS-10

口腔扁平上皮癌細胞株におけるニコチンによる IL-8 産生誘導メカニズム角田 洸¹⁾, 大津麻里子¹⁾, 好士亮介^{2,3)}, 菅野直之^{2,3)}, 佐藤秀一^{2,3)}, 浅野正岳^{4,5)}¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野, ²⁾ 日本大学歯学部保存学第Ⅲ講座, ³⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究所高度先端医療研究部門, ⁴⁾ 日本大学歯学部病理学教室, ⁵⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究所生体防御部門

PS-11

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

歯周病に起因した歯周組織機械痛覚に対する CXCR4 の関与

長嶋秀和¹⁾, 篠田雅路²⁾, 鈴木達郎¹⁾, 渡辺雅弘¹⁾, 菅野直之¹⁾, 佐藤秀一¹⁾, 岩田幸一²⁾

¹⁾日本大学歯学部歯科保存学第Ⅲ講座, ²⁾生理学講座

PS-12

Involvement of phosphorylated Extracellular Signal-regulated Kinase in ascending projection of trigeminal subnucleus caudalis to thalamus and pons in rats

Hiroto Saito^{1,2)}, Ayano Katagiri¹⁾, Nobuhito Gionhaku²⁾, Koichi Iwata¹⁾

¹⁾Department of Physiology and ²⁾Complete Denture Prosthodontics, Nihon University School of Dentistry

PS-13

矯正力負荷下の歯根膜侵害刺激に対する大脳皮質神経応答とその経時的変化

堀貫恵利, 小林真之

日本大学歯学部薬理学講座

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Abstract

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Plenary Lecture

Morphological basis for processing of craniofacial sensory information

Yong Chul Bae

Department of Anatomy and Neurobiology, School of Dentistry, Kyungpook National Univ. Daegu 700-412, KOREA.

Neurons communicate with each other at the synapse. So, elucidation of central connectivity of specific craniofacial primary sensory afferents at the 1st relay nuclei of the brainstem may help us understand how the specific craniofacial sensory information is processed.

In this presentation, I will talk about our recent findings providing morphological basis for processing of craniofacial heat, cold and taste sensation in the 1st relay nuclei of the brain stem. Types of axons and neurons conveying each specific sensation are different, suggesting that each specific craniofacial sensation is conveyed via specific subsets of neurons. In addition, central connectivities of the axons conveying specific sensation are different, suggesting they are processed in distinct manners in the 1st relay nucleus. In addition, we found that central boutons of trigeminal primary sensory neurons were GlyR α 3-immunopositive/gephyrin-immunonegative (indicating homomeric GlyR), whereas GlyR α 3/gephyrin immunoreactivity (indicating heteromeric GlyR) was observed in dendrites. Immunoreactivity for GlyR α 3 was localized at non-synaptic sites in the boutons of primary afferents, and at subsynaptic sites in dendrites. These findings suggest that trigeminal primary afferent boutons receive presynaptic modulation via homomeric, extrasynaptic GlyR α 3, and that different subtypes of GlyR may be involved in pre- and postsynaptic inhibition.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Oral Session

OS-1

iPS 細胞と中空性担体を用いた末梢神経の再生

鳥海 拓¹⁾, 岡 篤志¹⁾, 渡辺雅弘²⁾, 篠田雅路³⁾, 鶴町仁奈²⁾, 井口慎也²⁾, 河野英輔²⁾, 鈴木大悟²⁾, 岩田幸一³⁾, 磯川桂太郎¹⁾, 本田雅規⁴⁾

¹⁾日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座, ²⁾日本大学大学院歯学研究科, ³⁾日本大学歯学部生理学講座, ⁴⁾愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

口腔外科領域では、手術や外傷によって下歯槽神経が損傷されることがある。そうした損傷に対して対症療法は存在するが、根治的な治療法は確立されていない。このため、近年、細胞移植によって軸索再生を誘導し、神経損傷後の機能回復を期する研究に関心が高まっている。本研究では、多能性を有する iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) を損傷部に適用し、下歯槽神経切除後の知覚回復と軸索再生における有効性を検討した。

Bajpai らの方法に従い、ヒト iPS 細胞 (253G1) から神経堤様細胞を分化誘導した。I 型コラーゲンからなる中空性担体 (長さ 5 mm, 内径 0.8 mm) の内壁に、得られた神経堤様細胞を 1.0×10^6 個播種し、2 日間培養した。7 週齢の SD 系雄性ラットの下歯槽神経に 4 mm 長の実質欠損を作成し、その部位に、細胞を播種した担体を移植した。移植の有効性評価は、下唇の機械的刺激に対する疼痛反射閾値の経時的変化および術後 14 日目における担体中央部の組織学的解析によった。なお、ラット坐骨神経から採取したシュワン細胞を播種した担体あるいはラット皮膚線維芽細胞を播種した担体を移植した群をコントロールとした。

下唇の疼痛反射閾値の測定結果は、神経堤細胞移植群ではコントロール群よりも早期 (術後 3 日目) に知覚が回復することを示した。組織学的には、術後 14 日目の担体内部にはいずれの群でも軸索再生を認めたが、神経堤細胞移植群では再生軸索の中央部に、抗ヒトミトコンドリア抗体と抗 S-100 β 抗体 (シュワン細胞マーカー) とに二重陽性を示すヒト由来細胞の存在を認めた。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

以上の結果から、ヒト iPS 細胞から分化誘導した神経堤細胞を播種した中空性担体をラット下歯槽神経欠損部に移植した場合、神経堤細胞は移植部に生着するとともにシュワン細胞へと分化して軸索再生を促進し、知覚機能の回復に寄与する可能性が示された。

OS-2

ヒト iPS 細胞から誘導した神経堤様細胞の特性解析

河野英輔¹⁾，鳥海 拓²⁾，井口慎也¹⁾，鈴木大悟¹⁾，鶴町仁奈¹⁾，磯川桂太郎²⁾，佐藤秀一³⁾，
本田雅規⁴⁾

¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科，²⁾ 解剖学第Ⅱ講座，³⁾ 歯科保存学第Ⅲ講座，

⁴⁾ 愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

末梢神経の損傷では、シュワン細胞が軸索伸長や再髄鞘化などの重要な役割を担うため、シュワン細胞移植の有効性が報告されている。しかし、自家のシュワン細胞の供給には限界がある。そこで、シュワン細胞の由来が神経堤であることに着目し、iPS 細胞から神経堤細胞への分化誘導が可能であれば、末梢神経の軸索再生における有用な細胞源になると考えた。そこで本研究では、Bajapai ら (2010) が報告した ES 細胞から神経堤細胞への分化誘導法を用いて、ヒト乳歯歯髄細胞から樹立した iPS 細胞を神経堤様細胞へ分化させ、その特性を解析した。

日本大学歯学部倫理委員会承認のもと、7 歳男児の乳歯歯髄から得られた間葉系細胞から iPS 細胞を樹立した。継代培養した iPS 細胞を、神経堤細胞誘導培地において 8 日間浮遊培養してニューロスフェアを作製し、その後、接着培養を行った。接着したニューロスフェアから外生した細胞を回収して継代培養し、蛍光抗体法およびフローサイトメトリーによって神経堤細胞マーカーの発現を解析し、さらに骨芽細胞誘導およびシュワン細胞誘導を行った。

接着したニューロスフェアから外生した細胞は、神経堤細胞マーカーの AP2- α 、Nestin および p75^{NTR} のいずれにも陽性であった。また、フローサイトメトリーでは神経堤細胞マーカーの HNK-1、p75^{NTR} および間葉系幹細胞マーカーの CD73 の発現を認めた。また、骨芽細胞誘導下では誘導 21 日目でアリザリンレッド S 染色に陽性、シュワン細胞誘導下では誘導 5 週目で GFAP 陽性、S-100 抗体弱陽性を示した。

ヒト歯髄細胞由来 iPS 細胞を、Bajpai らの方法で誘導し、得られた細胞は神経堤細胞の特性を示すことが判明した。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-3

脱分化脂肪細胞 (DFAT 細胞) のラット歯周組織再生能と成熟脂肪細胞の大きさの違いによる ヒト DFAT 細胞の特性の検討

秋田大輔¹⁾, 鶴町仁奈²⁾, 田村瑛子²⁾, 加野浩一郎³⁾, 松本太郎⁴⁾, 鳥海 拓⁵⁾,
石上友彦¹⁾, 清水典佳²⁾, 磯川桂太郎⁵⁾, 本田雅規⁶⁾

¹⁾ 日本大学歯学部歯科補綴学第Ⅱ講座, ²⁾ 歯科矯正学講座,

³⁾ 日本大学生物資源科学部動物生体機構学研究室,

⁴⁾ 日本大学医学部機能形態学系細胞再生・移植医学分野,

⁵⁾ 日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座, ⁶⁾ 愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

【目的】近年, 破壊された歯周組織の再生に間葉系幹細胞による移植治療が有望視されているが, 理想的な細胞源は未だ明らかにされていない。成熟脂肪細胞由来の脱分化脂肪細胞 (DFAT 細胞) は腹部のみならず口腔内の頬脂肪体からも樹立可能であり, 高い増殖能と多分化能を有していることから再生医療の細胞源として有用である。そこで本研究では, ラットに作製した歯周組織欠損を応用し, DFAT 細胞の歯周組織再生能を検討した。さらにヒト頬脂肪体由来の成熟脂肪細胞の大きさの違いによる DFAT 細胞の特性を検討した。

【方法】ラット皮下脂肪組織を酵素処理した後に成熟脂肪細胞画分を採取し, 天井培養することで DFAT 細胞を調製した。下顎臼歯部に外科的に作製した歯周組織欠損領域に, DFAT 細胞を移植し, 硬組織再生過程のマイクロ CT および組織学的な解析から歯周組織再生能について検討した。さらに, 顎変形症患者の頬脂肪体由来の成熟脂肪細胞を同様に採取し, 直径 40 μm 未満の成熟脂肪細胞と 40 μm 以上の成熟脂肪細胞から DFAT 細胞 (S-DFAT 細胞および L-DFAT 細胞) を調製後, 細胞表面抗原発現, 遺伝子発現, 細胞増殖能および多分化能について比較・解析した。

【結果】動物実験では, 細胞移植群における移植後の硬組織再生量がコントロール群よりも有意に高かった。組織学的解析から新生骨組織およびセメント質様組織の形成に加えて, コラーゲン線維の埋入も認められた。蛍光標識された DFAT 細胞は新生歯根膜組織, 新生骨および新生セメント質に認められた。また, S-DFAT 細胞と L-DFAT 細胞間において表面抗原解析における CD146 陽性細胞の割合は S-DFAT 細胞が有意に高かったが, 遺伝子発現, 細胞増殖能, コロニー形成能および細胞周期は同程度であった。さらに多分化能の解析において, 脂肪細胞誘導能は同程度だったものの, 骨芽細胞誘導能は S-DFAT 細胞が有意に高かった。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

【結論】 DFAT 細胞が歯周組織再生を促進することおよび小さい成熟脂肪細胞から調整した DFAT 細胞が歯周組織再生において有用な細胞源であると示唆された。

OS-4

下歯槽神経損傷後の感覚機能回復に対する GDNF の有用性

篠田雅路¹⁾, 渡辺雅弘^{1,2)}, 佐藤麻衣³⁾, 岩田幸一¹⁾

¹⁾日本大学歯学部生理学講座, ²⁾歯周病学講座, ³⁾歯科矯正学講座

末梢神経損傷後, 末梢神経系に存在するシュワン細胞は神経損傷の刺激で増殖・活性化し, さまざまな神経栄養因子を分泌するとともに, ラミニンやコラーゲンからなる基底膜を作って軸索の足場を形成することで, 再生軸索の伸長を助けることが分かっている。神経栄養因子の一つである glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) は, 損傷末梢神経の形態学的な再生が促進されることが報告されているが, 機能的な再生に関与するかどうかは不明である。

下歯槽神経切断モデルラットを用いて下歯槽神経支配領域への機械刺激に対する逃避反射閾値 (MWRT) を経時的に解析し, 感覚機能回復に対する GDNF の役割を検討した。下歯槽神経切断 12 時間後から 14 日目まで, 切断部組織における GDNF mRNA および GDNF タンパク発現が有意に増加した。また, 下歯槽神経切断後, 切断部組織へのハイドロゲルを用いた GDNF の持続投与により, MWRT の回復が有意に促進された。さらに, 切断部組織へのハイドロゲルを用いた GDNF と GDNF family receptor alpha-1 (GFR α 1) 中和抗体の同時持続投与により, 下歯槽神経切断後の MWRT の回復が阻害された。

また, 培養シュワン細胞への低出力超音波パルス (LIPUS) 刺激により, GDNF 発現が増加するとの報告がある。下歯槽神経切断後, 切断部組織への 7 日間の LIPUS 刺激により, MWRT の回復および形態学的再生が有意に促進された。以上の結果から, 下歯槽神経損傷後の下歯槽神経支配領域の感覚機能回復に対して切断部組織への GFR α 1 を介した GDNF のシグナルは促進的に作用することが示唆された。今後, 本戦略的研究のゴールとして GDNF 放出細胞移植による口腔感覚機能回復を目指したい。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-5

下歯槽神経損傷後に発症する顔面部異所性機械痛覚過敏に対する Connexin 43 の関与

梶 佳織^{1,2)}, 篠田雅路¹⁾, 清水典佳²⁾, 岩田幸一¹⁾

¹⁾日本大学歯学部生理学講座, ²⁾歯科矯正学講座

下歯槽神経切断により顔面部に異所性機械痛覚過敏が発症することが知られているが、そのメカニズムは不明な点が多い。近年、感覚神経節内における主要なギャップ結合タンパクである Connexin 43 (Cx43) および衛星細胞の可塑的变化が一次ニューロンの興奮性調節に重要な役割を果たすことがわかってきた。本研究では、下歯槽神経損傷によって誘発されたラットの口髭部皮膚における機械痛覚過敏に対する Cx43 の役割を解明することを目的とした。

深麻酔下にて、ラット左側咬筋上部顔面皮膚を切開後、下歯槽神経 (IAN) を切断し、IAN 切断 (IANX) モデルを作製した。IANX 後、左側上眼瞼部皮膚あるいは口髭部皮膚へ機械刺激を与えて頭部引っ込め反射閾値 (MHWT) を測定した。IANX 後 1 日目から 14 日目まで、Sham 群に比較して有意な MHWT の低下を示した。IANX 後 8 日目、TG 内の Cx43 と Glial Fibrillary Acid Protein (GFAP) 発現は、Sham 群に比較して有意に増加した。また、あらかじめ逆行性トレーサーであるフルオロゴールド (FG) を注射した後、IANX 後 8 日目における GFAP 陽性 (GFAP-IR) 細胞または GFAP 陽性かつ Cx43 陽性 (GFAP-IR/Cx43-IR) 細胞に周囲を 1/2 以上囲まれた FG 標識 TG 細胞数は、TG の三叉神経第 II 枝 (V2) および三叉神経第 III 枝 (V3) 領域で Sham 群と比較して有意に多かった。特に断面積 199 μm^2 以下の小型 FG 標識 TG 細胞数が有意に増加した。さらに IANX 後、TG 内への選択的ギャップ結合阻害薬 (Gap27) の持続および単回投与により上眼瞼部皮膚と口髭部皮膚の MHWT の低下は、有意に抑制された。IANX 後 8 日目、Gap27 持続投与群の GFAP-IR 細胞で囲まれた FG 標識 TG 細胞数は Vehicle 投与群に比べて有意に少なかった。加えて IANX 後 8 日目、TG の全領域における Cx43 と GFAP 発現増加は、Gap27 持続投与により有意に抑制された。

これらの結果から、TG における Cx43 により構成されているギャップ結合を介した衛星細胞の活性化の伝播が、下歯槽神経損傷後の口髭部皮膚における異所性機械的痛覚過敏発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-6

Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity following infraorbital nerve injury

Asako Kubo, Masamichi Shinoda, Koichi Iwata

Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

Oxytocin (OT) is a nine amino acid neuropeptide, which is synthesized in the hypothalamus and released into the bloodstream via pituitary gland. Recently, it has been reported that OT could modulate nociception and its underlying mechanism has not been elucidated. In this study, we examined the effect of OT on trigeminal neuropathic pain associated with partial ligation of the infraorbital nerve (IoN-PNL) in rats. The head-withdrawal threshold to mechanical stimulation (MHWT) of the maxillary whisker pad skin on the side ipsilateral to IoN-PNL was measured using von Frey filaments. OT (1 mM, 0.5 μ l) was directly administered to the trigeminal ganglion (TG) once after MHWT measurement on day 6 or 7 when MHWT significantly decreased. The significant recovery of MHWT was observed at 2 and 5 hrs after the OT administration compared with that of vehicle (PBS), while OT administration to sham rats did not show any significant changes in MHWTs. We also examined the effect of OT on the excitability of TG neurons acutely isolated from IoN-PNL rats. Ten μ M of OT was applied to the culture medium 2-6 hrs before whole-cell patch-clamp recording. The resting membrane potentials of OT-treated TG neurons were significantly decreased. Threshold currents in OT-treated neurons for spike generation during current injection were also significantly greater than that of PBS. Present findings suggest that OT could be at least partially effective on the suppression of hyperexcitability of TG neurons and exert analgesia on orofacial neuropathic pain.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-7

Strategy to suppress cortical neural plastic changes induced by nerve transection

Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry

Masayuki Kobayashi

Nociception is processed in the several regions of the cerebral cortex including the somatosensory and insular cortices (IC). We first elucidated the roles of the cerebral cortex in dental pain by an optical imaging technique with a voltage sensitive dye, and visualized neural excitability in a macroscopic manner. Electrical stimulation of the mandibular or maxillary tooth pulps evoked neural excitation in the rostral IC, and the most part of the evoked regions was overlapped. This suggests that a part of IC neurons process both the mandibular and maxillary tooth pain. Indeed, extracellular single unit recording confirmed that not a few neurons in the rostral IC respond to both the mandibular and maxillary tooth pulp stimuli.

Next, we focused on the mechanisms of hypersensitivity of the IC induced by transection of the inferior alveolar nerve (IAN), and found that excitatory propagation in the IC was expanded 1-2 weeks after IAI, and the expanded excitatory propagation did not recovered within a month. In vitro whole-cell recording from layers II/III pyramidal neurons revealed an increment of excitatory inputs from layer IV in IAN models. These results suggest that IAI may induce unrecovered changes in the higher brain, and therefore, the treatment to repair injured nerves is necessary to suppress the neuroplastic changes in the cerebral cortex.

Transplantation of neural crest cells into the deficit of the IAN is a principal idea to rescue the hypersensitivity of the IC by IAN transection. We hypothesized that shorter recovery period induced less neuroplastic changes in the IC. We found that, in comparison to Schwann cells and fibroblasts, transplantation of the neural crest cells differentiated from human iPS cells showed the best recovery of the IC responses in IAN-transection model rats.

In this symposium, I will summarize the data described above and show our future research direction.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-8

2 光子励起顕微鏡を用いたラット歯髄刺激に応答するニューロンの記録

藤田智史¹⁾, 加藤梨紗子¹⁾, 金子茉莉²⁾, 越川憲明¹⁾, 小林真之¹⁾

¹⁾日本大学歯学部薬理学講座, ²⁾日本大学歯学部歯科矯正学講座

【目的】歯髄炎は耐え難い痛みを呈する一方でしばしば患歯の特定が困難であることが少なくない。我々はこれまで、膜電位感受性色素を用いた光学計測法により、上下顎の臼歯歯髄を刺激した時の応答は島皮質の背側部から始まり、初期に体部位局在が認められるものの、後半では応答領域の大半が重なることを明らかにした (Nakamura et al., 2014 in J Comp Neurol.)。しかしながら、応答が広がる時に興奮性ニューロン、抑制性ニューロンがどのように活動するのかについては不明である。そこで、2光子励起顕微鏡を用いたカルシウムイメージングをニューロン単位で行い、歯髄刺激をした時の島皮質背側部 2/3 層のニューロン応答を検討した。

【方法】ウレタン麻酔下で、GABA 性ニューロンを蛍光標識した VGAT-Venus ラットの右側上下顎臼歯歯髄に電極を刺入し固定した。直径約 1 mm の大きさの骨窓を島皮質背側部の中大脳動脈から尾側に形成し、オリンパス社製の 2 光子励起顕微鏡を用いて、GABA 性ニューロンの分布を記録した。その後、カルシウム指示薬の Oregon Green 488 BAPTA-1 を負荷し、歯髄に電気刺激を行い、応答を記録した。20 回の結果を平均加算し、ニューロンタイプ別に解析を行った。

【結果・考察】島皮質背側部から 394 個の興奮性ニューロン、58 個の抑制性ニューロンの応答性を記録した。103 個の興奮性ニューロンが応答し、36% (37/103) 上顎のみに、21% が下顎のみに、43% が上下顎に応答した。また、20 個の抑制性ニューロンが応答し、35% (7/20) が上顎のみに、35% が下顎のみに、30% が上下顎に応答した。また、初期応答と比較して、興奮性ニューロンでは応答後半で上下顎刺激に対する反応の優位性が減弱することが認められた。これらのことから歯髄刺激に反応する島皮質背側部のニューロンの一部は、上下顎いずれにも反応することが示唆された。当日は、これらの結果に加えて、神経障害モデルの下歯槽神経切断ラットにおける応答性について述べる予定である。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Poster Session

PS-1

骨髄由来間葉系幹細胞を用いた歯周病に対する細胞治療の可能性

井口慎也¹⁾, 河野英輔¹⁾, 鈴木大悟¹⁾, 鶴町仁奈²⁾, 真下貴之³⁾, 鳥海 拓⁴⁾, 磯川桂太郎⁴⁾, 新井嘉則⁵⁾, 佐藤 秀一⁶⁾, 本田 雅規⁷⁾

¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野, ²⁾ 日本大学歯学部歯科矯正学講座,

³⁾ 順天堂大学医学部歯科口腔外科学研究室, ⁴⁾ 日本大学歯学部解剖学第 II 講座,

⁵⁾ 日本大学歯学部, ⁶⁾ 日本大学歯学部歯科保存学第 III 講座,

⁷⁾ 愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

【目的】歯周病は、細菌(歯周病原細菌)からなるプラークを主因子として誘発される炎症性疾患である。そうした炎症性疾患に対して、間葉系幹細胞による細胞治療の可能性を検討するために、本研究においてマウス結紮糸誘発性歯周炎モデルを用いて検討したので報告する。

【材料および方法】C57BL/6雄性マウス(8週齢)の上顎第二臼歯の歯肉溝に5-0絹糸にて結紮を行い、マウス歯周炎モデルを作製した。また、同種のマウス(8週齢)大腿骨の骨髄から間葉系幹細胞を含む骨髄間質細胞を採取し、下記の実験に必要な細胞数となるまで培養・増殖させた。初代培養細胞を7日間培養後、蛍光性の細胞膜標識薬DiIを用いて細胞に標識を行い、結紮後3日目のマウス第二臼歯近心部歯間乳頭に投与した。対照群は、同部にPBSのみを投与した群とした。細胞投与後1, 3, 5日にマイクロCT撮影を行い、結紮を行った第二臼歯周囲の歯槽骨を含めた第一臼歯近心根から第三臼歯遠心根までを関心領域として硬組織量を測定した。両群における硬組織量の有意差の判定には、Wilcoxon signed-rank test を行い、 $P < 0.05$ を有意とした。さらに、細胞投与5日後の試料をパラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を用いた組織学的な評価を行った

【結果および考察】投与1時間後にDiIで標識された細胞は結紮部の第二臼歯近心部辺縁歯肉に観察された。また、マイクロCT観察から、対照群では上顎第二臼歯の近心根および遠心根に歯根長4/5程の歯槽骨吸収が観察されたのに対し、実験群の近心根は歯根長1/5程の歯槽骨吸収が観察された。組織学的な観察から、対照群では、第一臼歯および第二臼歯の歯間部歯槽骨において根尖にまで及ぶ吸収が観察されたが、実験群の歯間部には、第二臼歯近心根の歯根長の4/5程度の歯槽骨が観察された。これらの観察から実験群では有意な歯槽骨吸収が抑制されたことが示唆された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

【結論】以上の結果から、歯周炎において、間葉系幹細胞を含む骨髄間質細胞の投与が歯周炎の治療法として有効であると示唆された。

PS-2

ラット脱分化脂肪細胞を用いた歯周組織再生の検討

鈴木大悟¹⁾、秋田大輔²⁾、井口慎也¹⁾、河野英輔¹⁾、鳥海拓³⁾、磯川桂太郎³⁾、新井嘉則⁴⁾、佐藤秀一⁵⁾、本田雅規⁶⁾

¹⁾日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野, ²⁾日本大学歯学部歯科補綴学第Ⅱ講座, ³⁾日本大学歯学部解剖学第Ⅱ講座, ⁴⁾日本大学歯学部, ⁵⁾日本大学歯学部歯科保存学第Ⅲ講座,

⁶⁾愛知学院大学口腔解剖学講座

【目的】現在行われている歯周外科手術は、水平的な骨欠損や、広範囲の骨欠損に適応が限られている。しかし近年、間葉系幹細胞を用いた新しい再生療法が試みられ、その可能性が期待されている。皮下脂肪組織から採取した脂肪細胞は、自発的に脱分化することで均一な増殖および多分化能力をもつ脱分化脂肪細胞 (DFAT 細胞) となる。DFAT 細胞は血管新生作用などを備えることから多種多様な疾患への治療用細胞として有用だと考えられている。今回、DFAT 細胞移植による歯周組織再生の可能性を検討するために、ラット歯周組織欠損モデルを用いて検討したので報告する。

【材料と方法】ラット皮下脂肪から、酵素処理にて脂肪細胞を採取し、天井培養を1週間行うことで、DFAT細胞を得た。GC研究用scaffold (気孔率 80%-PLGA) を担体とし、これに増殖後1継代したDFAT細胞を播種した。次に、ラット上顎第一臼歯近心歯肉を切開剥離し、歯槽骨およびセメント質を削除後、細胞を播種した担体を移植した。移植しないラットを対照群とした。硬組織再生の状況を手術前、直後および移植後の毎週、マイクロCTと画像再構成ソフトを用いて比較した。移植4週後の試料について、ヘマトキシリン-エオジン染色、アザン染色を行い組織学的に評価した。

【結果と考察】マイクロCT解析から、実験群の歯根周囲の硬組織は、術後3週において歯根の3分の2程度まで、術後4週では正常な歯槽骨頂の位置に至った。硬組織量は、術後3週と4週において対照群の約2倍であった。また、組織学的には歯槽骨、セメント質、および歯根膜の再生が観察された。とくにアザン染色像から、歯根膜コラーゲン線維の埋入が再生したセメント質および歯槽骨に認められた。

【結論】DFAT 細胞を播種した担体を移植することで、歯周組織の再生が促進させることが示唆される。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-3

AMPA receptor phosphorylation in Vc nociceptive neurons is involved in dry tongue pain

Yuka Nakaya, Masamichi Shinoda, Koichi Iwata

Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

Although dry mouth patients suffer from tongue pain, underlying mechanisms are still unknown. We intended to elucidate the mechanisms underlying tongue pain associated with dry mouth to develop the appropriate treatment for tongue pain patients. Head-withdrawal threshold (HWT) to mechanical but not heat stimulation of the tongue significantly decreased, and the mechanical but not heat responses of Vc nociceptive neurons were significantly enhanced on day 7 compared with sham rats. The number of pERK-immunoreactive (IR) cells in the Vc significantly increased compared with sham rats on day 7 after tongue dry. The decrement of the mechanical HWT and the increase in the number of pERK-IR cells were reversed following successive intrathecal (i.t.) administration of MEK1 inhibitor PD98059. The enhanced neuronal activity was also significantly suppressed following i.t. administration of PD98059. The number of pAMPA-IR cells in the Vc significantly increased compared with sham rats on day 7 after tongue dry. The increased number of pAMPA-IR cells was return to the pretreatment level after successive i.t. administration of PD98059.

These findings suggest that AMPA Receptor phosphorylation in Vc nociceptive neurons via ERK phosphorylation is involved in mechanical tongue pain associated with dry mouth.

PS-4

三叉神経節における MeCP2 を介した TRPV1 合成変調は炎症性舌痛覚過敏発症に関与する鈴木安住^{1,2)}, 篠田雅路¹⁾, 白川哲夫²⁾, 岩田幸一¹⁾¹⁾日本大学歯学部生理学講座, ²⁾小児歯科学講座

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

[目的] メチル化 CpG 結合タンパク 2 (MeCP2) 遺伝子の突然変異によって引き起こされるレット症候群患者にみられる主要な症状として、様々な運動障害および神経発達障害などがあげられる。

MeCP2 は、主にニューロンに発現し、メチル化 CpG 結合ドメインおよび転写リプレッサードメインを介して作用する転写抑制因子であると考えられている。さらに、レット症候群患者では侵害刺激に対する感受性が低下しているという報告をされているが、詳しい調節機構は不明である。また、transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) は、侵害熱受容調節に重要な役割を果たすことが知られている。そこで、MeCP2 が三叉神経節 (TG) ニューロンにおける TRPV1 チャンネルの発現調節に関与しているという仮説を立て、本研究において完全フロイントアジュバント (CFA) の注射により舌の炎症性モデルを作製し、舌の熱感受性や痛覚過敏発症に対する MeCP2 と TRPV1 の関係について検討した。

[対象および方法] 6週齢の *Mecp2* ヘテロ欠損雌 (*Mecp2*^{+/-}) マウスおよび C57BL/6J 野生型雌 (wild) マウスの舌背に CFA を注射し舌炎モデルを作製し、熱刺激用プローブを用い舌への熱刺激に対する逃避反射閾値 (HHWT) を経時的に計測した。さらに、CFA 注射後 3 日目に TG における MeCP2 および TRPV1 の発現変化を免疫組織化学的に解析した。そして、CFA 注射後に TRPV1 拮抗薬である SB36679 を投与し、経時的に HHWT を測定した。

[結果および考察] Wild マウスにおいて、生理食塩水を注射したマウスと比較し CFA を注射したマウスでは HHWT が有意に低下した。また、*Mecp2*^{+/-} マウスでは、熱感受性が減弱しており、wild よりも HHWT が有意に高く、さらに CFA 注射による HHWT に変化が現れなかった。

CFA 注射後 3 日目の wild マウスにおいて生理食塩水を注射したマウスと比較して MeCP2 および TRPV1 陽性細胞が有意に増加した。一方、CFA を注射した *Mecp2*^{+/-} マウスにおける MeCP2 および TRPV1 陽性細胞は wild マウスよりも有意に低かった。さらに、CFA 注射後 3 日目の wild マウスにおいて SB36679 投与は CFA 注射による HHWT の有意な低下を抑制した。以上のことから、MeCP2 の発現変化が TG ニューロンにおける TRPV1 発現調節に関与している可能性が示された。

PS-5

TNBS 誘発舌熱痛覚過敏発症に対する三叉神経節内 p38 のリン酸化の役割

丸野 充^{1,2)}, 篠田雅路²⁾, 伊藤玲央^{1,2)}, 岩田幸一²⁾

¹⁾日本学歯学部歯科補綴学第 I 講座, ²⁾生理学講座

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

【目的】 臨床において、舌に器質的変化がないにもかかわらず、舌の疼痛を訴える患者が存在する。しかし、そのメカニズムに関しては十分に研究がなされておらず、未だ明らかではない。本研究では、組織に器質的な変化を起こすことなく、痛覚過敏を引き起こす疼痛誘発物質 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)を用いて、TNBS 誘発舌熱痛覚過敏発症モデルマウスを作製し、舌熱痛覚過敏発症に対する三叉神経節 (TG) ニューロンにおける Mitogen-activated Protein Kinase の一つである p38 のリン酸化の役割を明らかにすることを目的とした。

【材料および方法】 C57/BL6 雄性マウス(7週齢)の舌背に TNBS(10mg/ml)、または vehicle を1時間塗布し、舌熱痛覚過敏発症モデルマウスを作製した。TNBS 処置後3日目より、浅麻酔(Isoflurane)下にて、熱刺激プローブを用いて舌背に熱刺激を加え、逃避反射閾値(Head-withdrawal threshold: HWT) を経日的に測定した。さらに、あらかじめ舌に逆行性トレーサーであるフルオロゴールド (FG) を投与し、TNBS 処置5日後に全身麻酔下にて4% paraformaldehyde を用いて灌流固定後、TG を摘出し、15 μ m の凍結切片を作製した。その後、FG 標識 p38 陽性およびリン酸化 p38 陽性舌投射 TG ニューロン数の変化を免疫組織学化学的に解析した。

【結果および考察】 TNBS 処置後5日目より15日目まで舌への熱刺激に対する逃避反射潜時は有意に短縮した。TNBS 処置5日後、p38 陽性舌投射 TG ニューロン数に変化は認められなかったが、リン酸化 p38 陽性舌投射 TG ニューロン数は有意に増加した。以上のことから、舌を TNBS 処置することによって舌投射 TG ニューロンにおいて p38 がリン酸化し、これらの TG ニューロン活動が亢進することによって舌に熱痛覚過敏が発症する可能性が示唆された。

PS-6

顎関節炎に随伴した咬筋痛に対する活性型 satellite cell の役割

伊藤玲央^{1,2)}、篠田雅路¹⁾、丸野充²⁾、岩田幸一¹⁾

¹⁾日本大学歯学部生理学講座、²⁾歯科補綴学第I講座

【目的】 臨床の現場において顎関節痛を訴える患者の多くは、顎関節痛とともに咬筋痛を訴える場合が多い。そのため顎関節痛と咬筋痛との間に何らかの関与があると考えられているが、詳細は不明である。近年、三叉神経節 (TG) 内の活性型 satellite cell が顎顔面部の異常疼痛発症に関与することが報告され、顎関節炎によって引き起こされる口腔顔面痛に活性型 satellite cell が関与する可能性が考えられている。そこで、顎関節炎に随伴した咬筋痛に対する TG 内活性型 satellite cell の役割を検討した。**【方法】** 深麻酔下にて SD 系雄性ラット (7W) の顎関節相当部に Complete Freund's adjuvant (CFA) を投与した後、受動的開閉口運動 (1Hz, 30 min/day) を行い、顎関節炎モデルラット

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

を作製した。顎関節 CFA 投与後，顎関節および咬筋相当部への圧刺激に対する逃避反射閾値を経日的に測定した。CFA 投与後 3 日目サーモグラフィーを用い，顎関節および咬筋相当部の顔面皮膚表面温度を計測した。また，あらかじめ逆行性トレーサーを咬筋に注射し，咬筋投射 TG ニューロン周囲の satellite cell 活性 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 発現を指標とし，satellite cell の活性化を免疫組織化学的に解析した。さらに，GFAP 阻害薬である Fluorocitrate (FC) を 3 日間 TG 内投与し，顎関節および咬筋相当部への圧刺激に対する逃避反射閾値を経日的に測定した。

【結果および考察】顎関節 CFA 投与後，顎関節および咬筋相当部への圧刺激に対する逃避反射閾値は有意に低下した。CFA 投与後 3 日目，顎関節相当部の顔面皮膚表面温度が上昇し，咬筋投射 TG ニューロン周囲の satellite cell の活性化が認められた。また，FC の TG 内投与によって有意に逃避反射閾値の低下が抑制された。以上の結果から，顎関節の炎症によって引き起こされた satellite cell の活性化が咬筋投射 TG ニューロンの活動性を亢進させ，咬筋の機械痛覚過敏が発症した可能性が示唆された。

PS-7

Spatiotemporal profiles of nociceptive information processing in the cerebral cortex of a model of inferior alveolar nerve injury

Hiroko Nakamura, Tetsuo Shirakawa, Noriaki Koshikawa, Masayuki Kobayashi

Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry

Nociception is finally processed in the cerebral cortex including the somatosensory (SS), cingulate, and insular cortices (IC). The SS is topographically organized and plays a role in discriminating the peripheral region that receives sensory stimuli. However, it is still an open issue how the nociception of the molar tooth pulp is processed in the SS. This issue is critical to understand the mechanism of tooth pain, because patients with tooth pain often claim that they cannot identify the diseased tooth. To examine the precise regions responding to the electrical stimulation of the maxillary and mandibular tooth pulp, we performed the optical imaging with a voltage-sensitive dye. Electrical stimulation of the molar tooth pulp evoked neural excitation in the rostroventral part of the SS adjacent to the tongue region, and the ventral part of the SS around

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

the middle cerebral artery. The former and later SS regions are considered to be SI and SII/IC respectively. The spatial pattern of excitation evoked by upper molar pulp stimulation was changed in SII/IC of a model of inferior alveolar nerve (IAN) injury: the excitation area corresponding to the upper molar pulp stimulation was expanded. This expansion of excitation in the SII/IC was recovered within 30 days after IAN transection in an adult model. However, in a neonatal model of IAN transection, the expansion of excitation evoked by upper molar pulp stimulation did not recovered to the control level, suggesting that IAN transection in a young age induces irreversible plastic changes in the SII/IC.

PS-8

電解酸性機能水による口腔上皮細胞における EMMPRIN 発現誘導

楠正文¹⁾, 五條堀孝廣^{2,3)}, 太田裕崇¹⁾, 浅野正岳^{2,3)}

¹⁾日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野

²⁾日本大学歯学部病理学講座, ³⁾日本大学歯学部総合歯学研究所生体防御部門

【目的】近年、電解酸性機能水 (acid electrolyzed functional water; FW) の臨床応用に関する多くの報告がなされている。しかし、FW の生物学的機能およびその作用機序に関する報告は限られており、これらの解明はさらなる臨床応用を行う上で必要不可欠となっている。これまでの研究により、我々は、培養細胞において FW が誘導するサイトカインの網羅的な解析を行ったところ、EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) の分泌増強を確認した。EMMPRIN は細胞外基質分解酵素 (matrix metalloprotease ; MMP) を誘導する因子として知られているが、その機能の詳細は解明されていない。そこで、我々は、FW により誘導される EMMPRIN の機能について検討することを目的とした。

【方法】ヒト口腔扁平上皮癌由来株化細胞 (HSC3, Ca9-22) に対して、FW (pH 2.7, 酸化還元電位 1,100mV 以上, 遊離有効塩素濃度 30 ppm, 三浦電子) をそれぞれ 30 秒間作用させた。その後、PBS で 3 回洗浄し、RPMI 1640 (Invitrogen) を添加し、1, 3, 6, 12 時間培養した。その後、それぞれの培養上清および細胞溶解液を回収し、ELISA 法により EMMPRIN 発現量を測定した。同様に FW で処理した細胞を RPMI 1640 添加後、0.5, 1, 3, 6 時間培養した。その後、RNA を抽出し、cDNA を作製後に Real-Time PCR により EMMPRIN 遺伝子発現を比較した。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

【結果】 HSC3 および Ca9-22 の両細胞において FW 作用後 1 時間で培養上清中の EMMPRIN 分泌量の有意な増加がみられた。一方、細胞溶解液においては、FW 作用群では EMMPRIN の有意な減少がみられた。EMMPRIN 遺伝子の発現に有意な相違はなかった。

【考察】 口腔上皮細胞において FW により誘導されるサイトカインをサイトカインアレーにより網羅的に解析したところ、EMMPRIN が発現増強されることが分かった。本研究の結果、FW は遺伝子発現増強を伴わずに、培養上清中への EMMPRIN 分泌を有意に増強し、逆に、細胞内の EMMPRIN 量は有意に減少した。このことは、細胞内に蓄積された EMMPRIN が FW の作用により細胞外に分泌されたためと考えられる。我々は、IL-1 α についても同様の実験を行い、細胞内に蓄積された IL-1 α が FW 刺激に応じて細胞外に分泌されることを確認している。今後は、こうした分泌促進のメカニズムや EMMPRIN, IL-1 α の生物学的機能について追及したいと考えている。

PS-9

ニコチンによる IL-8 の発現に対する LPS の効果

大津麻里子¹⁾、角田 洸¹⁾、好士亮介^{2,3)}、佐藤秀一^{2,3)}、浅野正岳^{4,5)}

¹⁾日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野、²⁾日本大学歯学部保存学第Ⅲ講座、

³⁾日本大学歯学部総合歯学研究所高度先端医療研究部門、⁴⁾日本大学歯学部病理学講座、

⁵⁾日本大学歯学部総合歯学研究所生体防御部門

【背景】 喫煙は、様々な疾患の主要な危険因子の一つである。ニコチンはタバコの成分の中で最も研究されている成分であり、ニコチン刺激で誘導される遺伝子の網羅的解析によって、口腔扁平上皮癌細胞株 (OSCC) における interleukin-8 (IL-8) の誘導が明らかとなっている。歯周炎は歯周病原菌の感染により生じる炎症性疾患であり、グラム陰性菌に由来する Lipopolysaccharide (LPS) は IL-8 などの産生を誘導し、炎症を増悪させる。そこで、歯周病患者における喫煙の影響を検討するため、OSCC をニコチンと LPS で同時に刺激し IL-8 産生量の変化について検討した。その結果、予想に反してニコチンと LPS の共刺激は、ニコチン単独刺激に比べ、IL-8 のタンパク発現量および遺伝子発現量が有意に減少した。

【目的】 ニコチンと LPS の共刺激により IL-8 産生が抑制される現象のメカニズムについて検討することを目的とした。

【材料および方法】 OSCC として Ca9-22 細胞を用いた。IL-8 のタンパク発現量ならびに ACh 産生量は ELISA 法により測定した。細胞の刺激は *P. gingivalis* 由来 LPS を用いた。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

【結果】 Ca9-22 の LPS 単独刺激により、ニコチン単独刺激と比較して約 2 倍の ACh を検出した。一方、ACh による単独刺激で IL-8 発現量は増強されなかった。

【考察】 神経以外の細胞が ACh を独自に合成しうる非神経性コリン作動系の存在が明らかになっている。また、ACh は LPS 刺激により活性化される NF- κ B を介したシグナル伝達を阻害することも報告されている。以上のことから我々は、LPS 刺激によって OSCC 内で ACh が合成され、細胞外へ放出されたのちに、ニコチンと nAChR を巡って競合することにより、IL-8 産生が減少するというメカニズムを想定した。本研究の結果、LPS 単独刺激が ACh 産生を誘導したことはこの可能性を示唆するものであった。今後さらにメカニズムの解明を試みたいと考えている。

PS-10

口腔扁平上皮癌細胞株におけるニコチンによる IL-8 産生誘導メカニズム

角田 洸¹⁾, 大津麻里子¹⁾, 好士亮介^{2,3)}, 菅野直之^{2,3)}, 佐藤秀一^{2,3)}, 浅野正岳^{4,5)}

¹⁾ 日本大学大学院歯学研究科歯学専攻応用口腔科学分野, ²⁾ 日本大学歯学部保存学第Ⅲ講座

³⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究所高度先端医療研究部門, ⁴⁾ 日本大学歯学部病理学教室

⁵⁾ 日本大学歯学部総合歯学研究所生体防御部門

喫煙は、様々な疾患の主要な危険因子の一つである。ニコチンはタバコの成分の中で最も研究されている成分であり、ニコチン刺激で誘導される遺伝子の網羅的解析によって、口腔扁平上皮癌細胞株 (OSCC) における interleukin-8 (IL-8) の誘導が明らかとなっている。以上のような背景に基づき、OSCC におけるニコチンによる IL-8 産生誘導のシグナル伝達経路の解明を目的とした。

Ca9-22 細胞を nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) 特異的阻害薬である α -bungarotoxin および NF- κ B 阻害薬である TPCK で前処理し、ニコチンで刺激した結果、nAChR および NF- κ B が関与することが明らかとなった。NF- κ B 結合部位を含む IL-8 遺伝子の 5'-非翻訳領域を増幅させ、pGL4-basic vector へ subcloning し reporter plasmid である wt および NF- κ B 結合部位を欠失させた変異体 ($\Delta\kappa$ B) を作成した。vector をトランスフェクションした細胞をニコチン存在下または非存在下でそれぞれ経時的に刺激し、ルシフェラーゼアッセイを行った結果、wt ではルシフェラーゼ活性が増加したのに対し、 $\Delta\kappa$ B では増加は確認されなかった。以上のことから、ニコチンによる NF- κ B の活性化が IL-8 産生誘導に極めて重要であることが明らかとなった。

ニコチンによる NF- κ B 活性化の経路を検討するため、CaMK II 阻害薬を用いて検討したところ、CaMK II 阻害薬は IL-8 産生を有意に阻害することが明らかとなった。そこで、CaMK II に依存した NF- κ B p65 サブユニットのリン酸化を検討するため、Ca9-22 細胞を CaMK II 阻害薬で前処理し、ニコ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

チンで刺激した結果, CaMK II 阻害薬によって, NF- κ B p65 サブユニットのリン酸化が大幅に阻害された。

本研究の結果から, ニコチンの nAChR への結合が Ca^{2+} の流入を誘導し, CaMK II の活性化と NF- κ B p65 サブユニットのリン酸化を引き起こし, IL-8 の産生を誘導していることが明らかとなった。ニコチン刺激による IL-8 産生誘導は, 歯周病をはじめとした様々な疾患の誘因となっていると考えられた。

PS-11

歯周病に起因した歯周組織機械痛覚に対する CXCR4 の関与

長嶋秀和¹⁾, 篠田雅路²⁾, 鈴木達郎¹⁾, 渡辺雅弘¹⁾, 菅野直之¹⁾, 佐藤秀一¹⁾, 岩田幸一²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部歯科保存学第Ⅲ講座, ²⁾ 生理学講座

【目的】 通常, 炎症性疾患では痛みが持続するのに対し, 歯周病では炎症が進行しているにもかかわらず痛みが発症しない。この原因の一つとして, 歯周病の病原菌である *P. gingivalis* (*P.g.*) の病原因子として知られている絨毛蛋白 (Fimbriae) が免疫細胞に発現するケモカイン受容体の一つである CXCR4 に対してリガンドとして働くことが関与すると考えられる。そこで本研究では, 臼歯への絹糸の結紮および *P.g.* の播種による歯周炎モデルマウスを作製し, 歯周病による歯周組織の機械痛覚に対する CXCR4 の役割を検討した。

【材料と方法】 C57BL/6 マウス (7w, ♂) の上顎第二臼歯周囲を 5-0 絹糸にて結紮し *P.g.* を播種 (*P.g.* 群), または上顎第二臼歯頰側歯肉に Complete Freund's adjuvant (CFA) を注射した (CFA 群)。浅麻酔下にて上顎第二臼歯頰側歯肉に機械刺激を与え, 逃避反射閾値を経日的に測定した。さらに, *P.g.* 群に対し上顎第二臼歯頰側歯肉に CXCR4 中和抗体を連続投与し (100 μ g/day), 機械刺激に対する逃避反射閾値の変化を解析した。

【結果】 *P.g.* 群において上顎第二臼歯頰側歯肉への機械刺激に対する逃避反射閾値に変化は見られなかったが, CFA 群において逃避反射閾値が有意に低下した。*P.g.* 群において上顎第二臼歯頰側歯肉への CXCR4 中和抗体の連続投与により, 逃避反射閾値が有意に低下した。

【結論】 CXCR4 を介したシグナルが歯周病における機械痛覚の変調に関与していることが示唆された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-12

Involvement of phosphorylated Extracellular Signal-regulated Kinase in ascending projection of trigeminal subnucleus caudalis to thalamus and pons in rats

Hiroto Saito^{1,2)}, Ayano Katagiri¹⁾, Nobuhito Gionhaku²⁾, Koichi Iwata¹⁾

¹⁾Department of Physiology and ²⁾Complete Denture Prosthodontics,
Nihon University School of Dentistry

There are nociceptive signal pathways from orofacial area to thalamus and pons. At thalamus, one is Lateral spinothalamic tract project into ventral posteromedial thalamic nucleus (VPM) ascending to somatosensory area, another is anterior spinothalamic tract project into central medial thalamic nucleus (CM) ascending to limbic cortex. Limbic cortex also receive nociceptive signal from orofacial area via parabrachial nucleus (PBN). However, anatomical characteristics in projection neurons are still unknown. Thus we studied involvement of phosphorylated Extracellular Signal-regulated Kinase (pERK), one of Mitogen-activated Protein Kinase, and Neurokinin 1 receptor (NK1) in projection neurons by using double-labeled method.

The retrograde tracer fluorogold (FG) injection was delivered into the right side VPM, CM and PBN. Seven days later, capsaicin was injected into left (ipsilateral) upper lip intradermally. NK1-immunoreactive (IR) neurons and C-fiber stimulation-evoked pERK-IR neurons were observed at trigeminal interpolaris/caudalis (Vi/Vc) transition region and superficial laminae of trigeminal subnucleus caudalis/upper cervical spinal cord (Vc/C1). FG-labeled neurons to VPM or CM were observed at the other side of FG injection, especially at Vi/Vc. On the other hand FG-labeled neurons to PBN were observed bilaterally. Most of pERK-IR projection neurons had NK1 expression. Percentage of pERK- and NK1-IR neurons (FG+pERK+NK1/FG) were observed at middle Vc in projection neurons to VPM and at middle Vc and C1 in projection neurons to PBN, however there is no significant differences in projection neurons to CM. There were 8.6% of pERK- and NK1-IR VPN projection neurons, 5.3% of pERK- and NK1-IR CM projection neurons and 15.3% of pERK- and NK1-IR PBN projection neurons at middle Vc. These data revealed that the majority of C-fiber stimulation-evoked MAPK signal ascend via interneurons.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-13

矯正力負荷下の歯根膜侵害刺激に対する大脳皮質神経応答とその経時的変化

堀貫恵利, 小林真之

日本大学歯学部薬理学講座

【目的】矯正治療による歯の移動に伴う痛みは、矯正治療中にしばしば遭遇する愁訴である。しかし、そのメカニズムについては不明な点が多く、特に歯根膜への侵害刺激が大脳皮質においてどのような神経活動を引き起こすかについては明らかになっていない。本研究は、上顎臼歯に実験的矯正力を加えたラットを作製し、矯正力負荷1日後、3日後、および7日後に歯根膜刺激を行って得られる大脳皮質神経活動を対照群と比較し、その経時的変化を明らかにすることを目的とした。さらに、歯根膜周囲の炎症性サイトカイン発現を調べることで、末梢での炎症と大脳皮質における神経活動との関連について検討することとした。

【方法】実験にはSDラット(6~7週齢)を用いた。Closed coil spring (Tomy社製)により上顎右側第一臼歯と上顎切歯を接続し、臼歯に50gの矯正力を負荷したモデル動物を作製した。膜電位感受性色素RH1691を負荷して島皮質とその周辺を染色し、歯根膜の電気刺激に対する大脳皮質の活動を光学計測システムで記録した。矯正力負荷後の歯根膜刺激時の大脳皮質神経活動の変化を対照群と比較し、その特徴を分析した。また、上顎臼歯歯根膜周囲の炎症性サイトカイン発現について、免疫組織化学的手法を用いて検討した。

【結果】矯正力負荷1日後のモデル動物では、対照群と比較して上顎臼歯刺激に対する応答の最大振幅と最大応答領域が有意に増大していた。矯正力負荷3日後のモデル動物では応答がやや減少し、矯正力負荷7日後には対照群とほぼ変わらない応答が認められた。また、矯正力負荷1日後にはIL-1 β およびTNF- α の発現が有意に増加し、矯正力負荷3日後にはコントロールと同程度まで減少した。

【考察および結論】以上の結果から、歯根膜への持続的な機械刺激によって、矯正力負荷1日後では歯根膜刺激への応答性が亢進し、7日後には回復することが明らかとなった。これは臨床での所見と一致する。また、歯根膜の炎症性サイトカイン発現量と大脳皮質の応答との間には相関が認められ、末梢での炎症性反応が大脳皮質神経活動の亢進を引き起こす原因の1つである可能性が示唆された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他()	
平成25年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	44,887	14,962	29,925				
	研究費	9,964	4,982	4,982				
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	20,000	10,000	10,000				
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	20,000	10,000	10,000				
総額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	44,887	14,962	29,925	0	0	0	0
	研究費	49,964	24,982	24,982	0	0	0	0
総計	94,851	39,944	54,907	0	0	0	0	

17 施設・装置・設備の整備状況 (私学助成を受けたものはすべて記載してください。)

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)

(千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
歯学部1号館	昭和31年度	1,017	19	35			

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

m²

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)

(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)	25年度	オリンパス	1式	936	44,887	29,925	私学助成
共焦点レーザー顕微鏡システム		FVMPE-RS-1GB3		h			
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況

(千円)

<平成25年度>

年 度	平成25年度【研究テーマ1】損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	1,971	試薬, 実験器具	1,971	ユニバーサル架台, ピペット, 試薬, 実験動物等
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	428	学会出張	428	World Academy of Science(英国)
報 酬・委 託 料	0		0	
そ の 他	40	学会参加費	40	World Academy of Science
計	2,439			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)	61	臨時職員	61	時給 900円, 年間時間数 67時間 実人数 1人
教 育 研 究 経 費 支 出 計	61			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品 図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

年 度	平成25年度【研究テーマ2】顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	1,993	試薬, 実験器具	1,993
光 熱 水 費	0		0
通 信 運 搬 費	0		0
印 刷 製 本 費	23	論文別刷	23
旅 費 交 通 費	1,035	学会出張	1,035
報 酬・委 託 料	50	謝金	50
そ の 他	225	論文掲載, 修理	225
計	3,326		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	66	臨時職員	66
教育研究経費支出			
計	66		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	3,069	実験機器	3,069
図 書			
計	3,069		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

年 度	平成25年度【研究テーマ3】神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	93	実験動物, 試薬	93
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費			
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費			
報 酬・委 託 料 ()			
計	93		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)			
教育研究経費支出			
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	910	実験機器	910
図 書			
計	910		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

<平成26年度>

年 度	平成26年度【研究テーマ1】損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消耗品費	4,463	実験動物, 試薬	4,463
光熱水費	0		0
通信運搬費	0		0
印刷製本費	0		0
旅費交通費	526	学会出張	526
報酬・委託料	214	解析委託	214
その他	441	論文掲載, 学会参加	441
計	5,644		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	7	臨時職員	7
教育研究経費支出 計	7		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	949	実験機器	949
計	949		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター 研究支援推進経費 計	0		

年 度	平成26年度【研究テーマ2】顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消耗品費	432	実験動物, 試薬	432
光熱水費	0		0
通信運搬費	0		0
印刷製本費	0		0
旅費交通費	46	学会出張	46
報酬・委託料	0		0
その他	89	学会参加, 修理	89
計	567		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	82	臨時職員	82
教育研究経費支出 計	82		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	2,130	実験機器	2,130
計	2,130		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター 研究支援推進経費 計	4,021	PD人件費	4,021
			学内1人

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

年 度	平成26年度【研究テーマ3】神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消耗品費	2,718	実験動物, 試薬	2,718
光熱水費	0		0
通信運搬費	0		0
印刷製本費	0		0
旅費交通費	661	海外研究者招へい	661
報酬・委託料	11	謝金	11
その他	860	修理費	860
計	4,250		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	495	臨時職員	495
教育研究経費支出 計	495		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	1,855	実験機器	1,855
計	1,855		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター 研究支援推進経費 計	0		

<平成27年度>

年 度	平成27年度【研究テーマ1】損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消耗品費	1,177	試薬, 実験器具	1,177
光熱水費			
通信運搬費			
印刷製本費			
旅費交通費	47	学会出張	47
報酬・委託料			
その他	6	修理費	6
計	1,230		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)			
教育研究経費支出 計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター 研究支援推進経費 計	0		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

年 度	平成27年度【研究テーマ2】顎口腔領域の末梢神経損傷に対する病態神経生理学的解析		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	4,630	実験動物, 試薬	4,630
光 熱 水 費	0		0
通 信 運 搬 費	0		0
印 刷 製 本 費	0		0
旅 費 交 通 費	1,111	学会出張	1,111
報 酬・委 託 料	116	英文校正料	116
そ の 他	103	学会参加費	103
計	5,960		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	823	臨時職員	823
教育研究経費支出 計	823		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	597	実験機器	597
計	597		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター	4,730	PD人件費	4,730
研究支援推進経費 計	4,730		

年 度	平成27年度【研究テーマ3】神経損傷モデル動物の高次中枢における可塑性の解明		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	1,236	実験動物, 試薬	1,236
光 熱 水 費	0		0
通 信 運 搬 費	0		0
印 刷 製 本 費	0		0
旅 費 交 通 費	142	学会出張	142
報 酬・委 託 料	2,163	保守料, 英文校正料	2,163
そ の 他	161	学会参加, 論文掲載	161
計	3,702		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	310	臨時職員	310
教育研究経費支出 計	310		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	2,648	実験機器	2,648
計	2,648		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター			
研究支援推進経費 計	0		