

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

藤田 智史	大学院歯学研究科・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	電気生理学的特性の解析
(共同研究機関等) 本田 雅規	愛知学院大学歯学部・教授	損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする	間葉系幹細胞および iPS 細胞の樹立, 培養
鳥海 拓	愛知学院大学歯学部・講師	損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする	確立された移植細胞の維持と改良
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	損傷神経再生過程における中枢神経系機能変化の解析	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	理化学研究所分子イメージング科学研究所・所長	渡辺 恭良	PET イメージングの解析

(変更の時期:平成 25 年 4 月 1 日)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

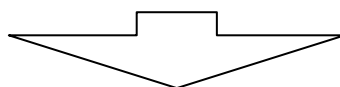
新

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
理化学研究所分子イメージング科学研究所・所長	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	渡辺 恭良	PET イメージングの解析

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
損傷神経再生過程における中枢神経系機能変化の解析	理化学研究所分子イメージング科学研究所・ユニットリーダー	崔 翼龍	細胞内 Ca ²⁺ 及び PET イメージング解析

(変更の時期:平成 25 年 4 月 1 日)



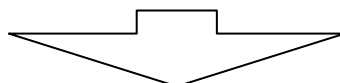
新

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
理化学研究所分子イメージング科学研究所・ユニットリーダー	理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター・ユニットリーダー	崔 翼龍	細胞内 Ca ²⁺ 及び PET イメージング解析

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	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)



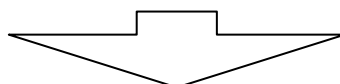
新

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

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

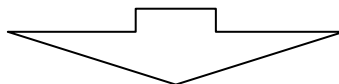
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
東京医科大学 医学総合研究所・准教授	島根大学医学部・教授	松崎 有未	FACS 解析・標的遺伝子の網羅的解析

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	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：間葉系幹細胞および iPS 細胞の樹立，培養

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



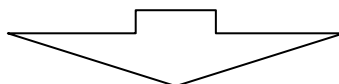
新

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	間葉系幹細胞および 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)



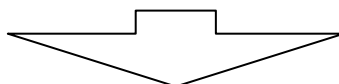
新

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：間葉系幹細胞および 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

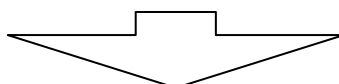
(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



旧

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

(変更の時期:平成 29 年 4 月 1 日)



旧

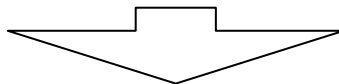
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
大学院歯学研究科・助教	愛知学院大学歯学部・講師	鳥海 拓	確立された移植細胞の維持と改良

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	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)



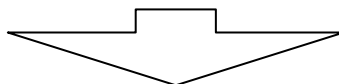
新

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)



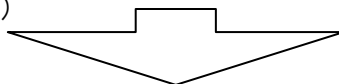
新

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

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・助教	藤田 智史	電気生理学的特性の解析

(変更の時期:平成 28 年 10 月 1 日)



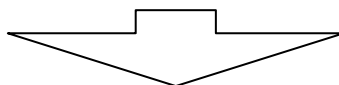
新

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	大学院歯学研究科・准教授	藤田 智史	電気生理学的特性の解析

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
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	大学院歯学研究科・教授	前野 正夫	再生神経におけるタンパク発現解析

(変更の時期:平成 29 年 9 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	日本大学歯学部・特任教授	前野 正夫	再生神経におけるタンパク発現解析

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

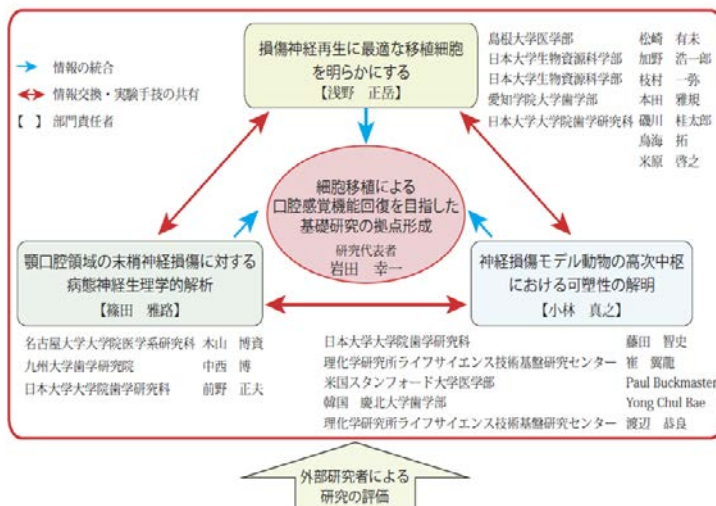
11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

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等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QOLが低下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した。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。本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の早期治療法の開発を目指して、(1) 口腔感覚障害に関する損傷神経再生のための移植細胞の樹立、(2) 三叉神経損傷によって引き起こされる感覚障害の末梢神経機構および培養細胞移植による末梢神経再生機構の解明、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枢神経機構の解明の3つのプロジェクトを掲げ、5年間にわたって研究を推進した。

(2) 研究組織

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ってきた。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し、報告した。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名が参加した。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した。



(3) 研究施設・設備等

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角的に解析するため、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。また、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・マウスを導入した。その他は、総合大学として

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

の日本大学の特色を生かすと共に、現有設備を併用し、研究・経済効率の改善を計った。

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

1. 移植可能な細胞の樹立プロジェクト

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。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)*。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。本研究成果により、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 μ M Forskolin, 10 g/ml hereglin β 1, 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。外生した細胞を神経堤細胞として、神経堤細胞のマーカーである Nestin, AP2 α 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。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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

胞に分化することが示された*。

(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に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された。また、他の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とし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た。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を作用させることで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. 損傷三叉神経再生を促す分子メカニズムの解明プロジェクト

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) *。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、形態学にも機能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) *。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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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) *。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变化を引き起こすことが確認された (Suzuki et al., 2013) *。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) *。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) *。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) *。また、下歯槽神経損傷後に口髭部に引き起こされる異所性疼痛異常に対しては、TG に浸潤するマクロファージから放出される Tumor necrosis factor alpha が口髭部投射三叉神経節細胞の興奮性の増加が関与することを示した (Batbold et al., 2017) *。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。さらに、下歯槽神経損傷部位に浸潤したマクロファージおよび好中球から放出された GDNF が損傷感覚神経終末に発現する GDNF レセプターである GFR α 1 と結合することにより、侵害受容性の無髄および細い有髄神経の再生が促進されることを解明した。すなわち下歯槽神経損傷部位の GDNF シグナル伝達の亢進が軸索形成を加速して侵害受容性神経の再生を促すことにより、下歯槽神経損傷後の機械的侵害受容の機能的回復をもたらしていることを示した。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ことが示された (Watanabe et al., J Orofacial Pain & Headache in press) *。

3. 損傷三叉神経再生過程における中枢神経機能変化の解明プロジェクト

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 (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) と不全顆粒島皮質 (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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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) *。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) *。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明らかとなった。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の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。大脳皮質の興奮伝播は大脳皮質中の抑制性ニューロンによって抑制的に調節されている。下歯槽神経の切断時に起こる興奮伝播の根底にある個々の神経活動を検討するため 2 光子励起顕微鏡を用いて in vivo カルシウム・イメージングを行った。その結果、下歯槽神経切断によって上顎臼歯歯髄刺激に反応するニューロンは興奮性、抑制性ニューロンいずれも増大し、割合として抑制性ニューロンの活動性がより顕著に亢進していることが認められた。これらの個々のニューロン活動がどのように興奮伝播増強につながるのかを明らかにするため、スライス標本においてケージドグルタミン酸を用いたレーザーマッピングやホールセルパッチクランプ法を用いてさらに検討を行った。その結果、島皮質、体性感覚野の皮質内での興奮性シナプスの増強および、興奮を抑える抑制性ニューロンの影響力が低下するような神経回路の再編が、下歯槽神経切断によって皮質内で誘発されることが示された。これらの結果は、興奮伝播の増強に大脳皮質神経回路の可塑的变化が寄与していることを示している。また、上顎臼歯歯髄に反応する脳領域のそばには咬筋、鼻粘膜に反応する部位が存在し、拡大した興奮伝播はこれらの領域にも影響を与える可能性が示唆された (Fujita et al., 2017; Zama et al., 2017) *。

<優れた成果が上がった点>

- 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学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、形態学的にも機能的再生に対して GDNF 産生細胞移植の有用性が強く示された。
- 3) iPS 細胞をゲルに混和して切断下歯槽神経に投与することによって、形態学的及び機能的な神経再生の促進を確認できた。神経再生に伴って、失われていた中枢神経系の活動性も回復することが明らかになった。

<課題となった点>

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異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。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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。

<自己評価の実施結果と対応状況>

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を行った。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)を、3年目および4年目には中間報告会(別紙2および3参照)をプロジェクトメンバー全員で行い、成果発表と議論を行った。また、最終年度(平成29年)には本プロジェクトのまとめとして、国外から2名の演者を招いて、シンポジウムを開催(別紙4参照)した。同時に、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、研究成果の公表を行ってきた。その結果、無駄のない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行なえたと考える。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(5年での総発表論文数271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事が出来た。

<外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

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、東京医科歯科大学大学院医歯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および吉田篤教授、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科嶋田昌彦教授、東京歯科大学山田好秋教授による外部評価を受けてきた。本事業を通して評価を受けたが、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://www2.dent.nihon-u.ac.jp/pharmacology/> および <http://nurd-physiology.jp/>) に掲載されているのでそちらを参照)。

<研究期間終了後の展望>

本プロジェクトでは、ゲル状にした基材に混濁させた iPS 細胞をラットの切断下歯槽神経に導入することにより、iPS 細胞が長期間にわたって局所に留まり、この細胞から放出される GDNF によって切断神経の再生が促進されることが明らかになった。さらに、神経再生が進むにつれて、顔面皮膚の感覚閾値の回復が観察され、本法によって感覚機能の回復も早められることが明らかになった。また、神経再生による感覚閾値の回復は末梢神経系だけでなく、島皮質の神経系に対しても、反応性の回復を引き起こすことが認められ、切断神経の再生に伴って中枢神経系の機能回復も亢進することが判明した。このような、動物実験の結果から、この方法のヒトへの応用の可能性が現実味を帯びてきたものと考えられる。今後はさらに本研究を進め、ヒトの末梢神経損傷へ本法を応用して臨床実験を行い、できるだけ早い時期の臨床応用を目指す。

<研究成果の副次的効果>

本研究は細胞移植を用いた切断下歯槽神経の再生促進を目指したプロジェクトであるが、神経再生と同時に、感覚機能の回復も促進された。しかし、再生神経においては

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

著しい感覚閾値の低下（感覚の過敏化）が観察されるものが存在したことから、再生神経の感覚過敏化に関与する神経節における分子機構の解明が必要であると判断された。そこで、神経再生に関する研究と同時に、再生神経あるいは損傷神経における分子動態の解明に関する研究も進めてきた。その結果、神経再生後、三叉神経節細胞におけるオキシトシン受容体や TRPV2 が異常に発現し、これらが原因で、感覚過敏が発症することが明らかになった。さらに、オキシトシンやトラニラストなど実際に臨床で使用されている承認薬を併用することにより、感覚過敏を防ぐことが出来ることを突き止めた。このことから、我々が開発に成功した iPS 細胞の切断神経への応用と同時に、これらの薬物を併用することによって、より機能的に正常に近い状態で神経再生を促進させることができる可能性が示された。

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. Okuwa Y, Toriumi T, Nakayama H, Ito T, Otake K, Kurita K, Nakashima M, Honda M (2018) Transplanting effects of dental pulp-derived cells on peripheral nerve regeneration in crushed sciatic nerve injury. J Oral Sci, in press.
2. Tsurumachi N, Akita D, Kano K, Matsumoto T, Toriumi T, Kazama T, Oki Y, Saito-Tamura Y, Tonogi M, Shimizu N, Honda M (2018) Effect of collagenase concentration on the isolation of small adipocytes from human buccal fat pad. J Oral Sci, 60, 14-23.
3. Kutara K, Seki M, Ishigaki K, Teshima K, Ishikawa C, Kagawa Y, Edamura K, Nakayama T, Asano K (2017) Triple-Phase Helical Computed Tomography in Dogs with Solid Splenic Masses. J Vet Med Sci, 79, 1870-1877.
4. 玉川崇皓, 生木俊輔, 岩田潤, 田中孝佳, 大山哲生, 石上友彦, 金子忠良, 米原啓之 (2017) 3D プリンターによる実体模型を用いた下顎骨即時再建法の検討, 顎顔面補綴, 40, 21-25.
5. Suzuki D, Akita D, Tsurumachi N, Kano K, Yamanaka K, Kaneko T, Kawano E, Iguchi S, Toriumi T, Arai Y, Matsumoto T, Sato S, Honda M (2017) Transplantation of mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells into three-wall defects in the rat periodontium induces tissue regeneration. J Oral Sci, 59, 611-620.
6. Iguchi S, Suzuki D, Kawano E, Mashimo T, Kajiya M, Toriumi T, Kawai T, Kurihara H, Isokawa K, Sato S, Honda M (2017) Effect of local bone marrow stromal cell administration

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- on ligature-induced periodontitis in mice. *J Oral Sci*, 59, 629-637.
7. Shiroto Y, Terashima S, Hosokawa Y, Oka K, Isokawa K, Tsuruga E (2017) The effect of ultraviolet B on fibrillin-1 and fibrillin-2 in human non-pigmented ciliary epithelial cells in vitro. *Acta Histochem Cytochem*, 50, 105-109.
 8. Nakayama E, Matsumoto T, Kazama T, Kano K, Tokuhashi Y (2017) Transplantation of dedifferentated fat cells promotes intervertebral disc regeneration in a rat intervertebral disc degeneration model. *Biochem Biophys Res Commun*, 493, 1004-1009.
 9. Mikrogeorgiou A, Sato Y, Kondo T, Hattori T, Sugiyama Y, Ito M, Saito A, Nakanishi K, Tsuji M, Kazama T, Kano K, Matsumoto T, Hayakawa M (2017) Dedifferentiated Fat Cells as a Novel Source for Cell Therapy to Target Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Dev Neurosci*, 39, 273-286.
 10. Ohtsu M, Tamura M, Sasaki H, Sato S, Asano M (2017) Effects of bitter water on cariogenic bacteria and saliva secretion. *J Oral Sci*, 59, 453-456.
 11. *Kawano E, Toriumi T, Iguchi S, Suzuki D, Sato S, Honda M (2017) Induction of neural crest cells from human dental pulp-derived induced pluripotent stem cells. *Biomed Res*, 38, 135-147.
 12. Saiki A, Motoyoshi M, Motozawa K, Okamura T, Ueki K, Shimizu N, Asano M (2017) EMMPRIN inhibits bFGF-induced IL-6 secretion in an osteoblastic cell line, MC3T3-E1. *Int J Med Sci*, 14, 1173-1180.
 13. Nishio K, Ozawa Y, Ito H, Kifune T, Inuma T, Gionhaku N, Asano M (2017) Functional expression of BMP7 receptors in oral epithelial cells. Interleukin-17F production in response to BMP7. *J Recept Signal Transduct Res*, 37, 515-521.
 14. 本田雅規, 鳥海拓 (2017) ヒト iPS 細胞は歯を形成する細胞に分化できる. 粉体工学会誌, 54, 183-188.
 15. Zama T, Befu M, Namba H, Namba S, Edamura K (2017) The use of zoledronic acid for solitary osseous plasmacytoma in a dog. *Jpn J Vet Aneth Surg*, 43, 53-58.
 16. Ishigaki K, Nariai K, Izumi M, Teshima K, Seki M, Edamura K, Takahashi T, Asano K (2017) *J Small Anim Pract*, 59, 128-132.
 17. Veraitch O, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Sasaki T, Okuno H, Tsukashima A, Amagai M, Okano H, Ohyama M (2017) Induction of hair follicle dermal papilla cell properties in human induced pluripotent stem cell-derived multipotent LNGFR(+)THY-1(+) mesenchymal cells. *Sci Rep*, 7, 42777.
 18. Ikado Y, Obinata D, Matsumoto T, Murata M, Kano K, Fukuda N, Yamakuchi K, Takahashi S (2016) Transplantation of mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells for the treatment of vesicoureteral reflux in a rat model. *Int Urol Nephrol*, 48, 1951-1960.
 19. Araki M, Namaki S, Amemiya T, Matsumoto K, Honda K, Yonehara Y, Matsumoto N, Asano M (2016) Diverse calcification patterns of ameloblastic fibro-odontoma on radiographic examination. *J Oral Sci*, 58, 533-537.
 20. Yonenaga K, Maita H, Yonehara Y, Namaki S, Suenaga H, Takato T (2016) Ossification of the anterior longitudinal ligament observed during upper endoscopy for dysphagia. *Oral Sci Int*, 13, 41-43.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 21.Sato Y, Mabuchi Y, Miyamoto K, Araki D, Niibe K, Houlihan DD, Morikawa S, Nakagawa T, Nakajima T, Akazawa C, Hori S, Okano H, Matsuzaki Y (2016) Notch2 Signaling Regulates the Proliferation of Murine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells via c-Myc Expression. Plos One, 11, e0165946.
- 22.Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, Miura K (2016) Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. Nat Commun, 7, 11471.
- 23.Kubota S, Yuguchi M, Yamazaki Y, Kanazawa H, Isokawa K (2016) Highly reproducible skeletal deformities induced by administration of β -aminopropionitrile to developing chick embryos. J Oral Sci, 58, 255-263.
- 24.Noguchi H, Iwase T, Omagari D, Asano M, Nakamura R, Ueki K, Shinozuka K, Kaneko T, Tonogi M, Ohki H. (2017) Rapid detection of Candida albicans in oral exfoliative cytology samples by loop-mediated isothermal amplification. J Oral Sci, 59, 541-547.
- 25.Noguchi H, Iwase T, Omagari D, Asano M, Nakamura R, Ueki K, Shinozuka K, Kaneko T, Tonogi M, Ohki H. (2017) Rapid detection of Candida albicans in oral exfoliative cytology samples by loop-mediated isothermal amplification. J Oral Sci, 59, 541-547.
- 26.Ota H, Shionome T, Suguro H, Saito S, Ueki K, Arai Y, Asano M. (2018) Nickel chloride administration prevents the growth of oral squamous cell carcinoma. Oncotarget, 9, 24109-24121.
- 27.Nishio K, Ozawa Y, Ito H, Kifune T, Inuma T, Gionhaku N, Asano M. (2017) Functional expression of BMP7 receptors in oral epithelial cells. Interleukin-17F production in response to BMP7. J Rec Sig Trans Res, 37, 515-521.
- 28.Saiki A, Motoyoshi M, Motozawa K, Okamura T, Ueki K, Shimizu N, Asano M. (2017) EMMPRIN inhibits bFGF-induced IL-6 secretion in an osteoblastic cell line, MC3T3-E1. Int J Med Sci, 14, 1173-1180.
- 29.Ohtsu M, Tamura M, Sasaki H, Sato S, Asano M. (2017) Effects of bitter water on cariogenic bacteria and saliva secretion. J Oral Sci, 59, 453-456.
- 30.Matsumoto Y, Sakurai H, Kogashiwa Y, Kimura T, Matsumoto Y, Shionome T, Asano M, Saito K, Kohno N. (2017) Inhibition of epithelial-mesenchymal transition by cetuximab via the EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 pathway in head and neck cancer. Head Neck, 39, 476-485.
- 31.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. 45, 427-435.
- 32.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.
- 33.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.
- 34.*Ogawa Y, Morikawa S, Okano H, Mabuchi Y, Suzuki S, Yaguchi T, Sato Y, Mukai S, Yaguchi S,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 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.
35. 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.
36. *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.
37. Iwasa S, Ota H, Nishio K, Ohtsu M, Kusunoki M, Gojoubori T, Shirakawa T, Asano M. (2016) Functional expression of TLR5 in murine salivary gland epithelial cells. *J Oral Sci*, 58, 317-323.
38. Gojoubori T, Ota H, Kusunoki M, Nishio Y, Nishio K, Iwasa S, Kaneko Y, Asano M. (2016) Electrolytically generated acid functional water inhibits NF- κ B activity by attenuating nuclear-cytoplasmic shuttling of p65 and p50 subunits. *J Recept Signal Transduct Res*, 36, 248-253.
39. Nishio K, Motozawa K, Omagari D, Gojoubori T, Ikeda T, Asano M, Gionhaku N. (2016) Comparison of MMP2 and MMP9 expression levels between primary and metastatic regions of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Sci*, 58, -65.
40. Tsunoda K, Tsujino I, Koshi R, Sugano N, Sato S, Asano M. (2016) Nicotine-Mediated Ca(2+)-Influx Induces IL-8 Secretion in Oral Squamous Cell Carcinoma Cell. *J Cell Biochem*, 117, 1009-1015.
41. *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.
42. 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.
43. 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.
44. 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 immunosuppression with increases in TNF-stimulated gene 6. *Stem Cell Res Ther*, 6, 80.
45. *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.
46. *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.
47. Ishijima M, Hirota M, Park W, Honda MJ, Tsukimura N, Isokawa K, Ishigami T, Ogawa T (2015)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Osteogenic cell sheets reinforced with photofunctionalized micro-thin titanium. *J Biomater Appl*, 29, 1372-1384.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. *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.
53. 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.
54. 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.
55. 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
56. 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.
57. 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.
58. *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.
59. *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 Commun*, 454(2), 341-346.
60. *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.
61. *Nobusue H, Onishi N, Shimizu T, Sugihara E, Oki Y, Sumikawa Y, Chiyoda T, Akashi K, Saya H,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Kano K (2014) Regulation of MKL1 via actin cytoskeleton dynamics drives adipocyte differentiation. Nat Commun, 5, 3368.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. *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.
73. 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
74. 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,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 228, 163-171.
- 75.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.
- 76.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.
- 77.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.
- 78.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.
- 79.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.
- 80.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.
- 81.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.
- 82.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.
- 83.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.
- 84.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.
- 85.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.
- 86.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
- 87.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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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. Furukawa A, Shinoda M, Kubo A, Honda K, Akasaka R, Yonehara Y, Iwata K. (2018) Endothelin signaling contributes to modulation of nociception at early stage tongue cancer in rats. *Anesthesiology*. in press.
2. *Watanabe M, Shinoda M, Batbold D, Sugano N, Sato S, Iwata K. (2018) Peripheral glial cell line-derived neurotrophic factor facilitates the functional recovery of mechanical nociception following inferior alveolar nerve transection in rats. *J Oral Facial Pain Headache*. in press.
3. *Urata K, Shinoda M, Ikutame D, Inuma T, Iwata K. (2018) Involvement of transient receptor potential vanilloid 2 in intra-oral incisional pain. *Oral Diseases*. in press.
4. *Suzuki T, Kondo M, Shibuta I, Nagashima H, Sugano N, Sato S, Iwata K. (2018) Medullary neural circuit regeneration after trigeminal nerve transection. *J Oral Sci*. in press.
5. Okada R, Zhang X, Harada Y, Wu Z, Nakanishi H. (2018) Cathepsin H deficiency in mice induces excess Th1 cell activation and early-onset of EAE through impairment of toll-like receptor 3 cascade. *Inflamm Res*. in press.
6. Watase T, Shimizu K, Ohara K, Komiya H, Hatori K, Noma N, Honda K, Tsuboi Y, Katagiri A, Shinoda M, Ogiso B, Iwata K. (2018) Role of medullary astroglial glutamine synthesis in tooth pulp hypersensitivity associated with frequent masseter muscle contraction. *Mol Pain*. 14:1744806918763270.
7. Ito R, Shinoda M, Honda K, Urata K, Lee J, Maruno M, Soma K, Okada S, Gionhaku N, Iwata K. (2018) Tumor necrosis factor alpha signaling in trigeminal ganglion contributes to mechanical hypersensitivity in masseter muscle during temporomandibular joint inflammation. *J Oral Facial Pain Headache*. 32(1):75–83.
8. Komiya H, Shimizu K, Noma N, Tsuboi Y, Honda K, Kanno K, Ohara K, Shinoda M, Ogiso B, Iwata K. (2018) Role of Neuron-Glial Interaction Mediated by IL-1 β in Ectopic Tooth Pain. *J Dent Res*. 97(4):467-475.
9. Yoshida S, Hagiwara Y, Tsuchiya M, Shinoda M, Koide M, Hatakeyama H, Chaweewannakorn C, Yano T, Sogi Y, Itaya N, Sekiguchi T, Yabe Y, Sasaki K, Kanzaki M, Itoi E. (2018) Involvement of neutrophils and interleukin-18 in nociception in a mouse model of muscle pain. *Mol Pain*. 14:1744806918757286.
10. Hitomi S, Okada-Ogawa A, Sato Y, Shibuta-Suzuki I, Shinoda M, Imamura Y, Ono K, Iwata K. (2017) Enhancement of ERK phosphorylation and photic responses in Vc/C1 neurons of a migraine model. *Neurosci Lett*. 18;647:14-19.
11. Maruno M, Shinoda M, Honda K, Ito R, Urata K, Watanabe M, Okada S, Lee J, Gionhaku N, Iwata K. (2017) p38 phosphorylation in trigeminal ganglion neurons contributes tongue heat hypersensitivity in mice. *J Oral Facial Pain Headache*. 31(4):372–380.
12. Takehana S, Kubota Y, Uotsu N, Yui K, Iwata K, Shimazu Y, Takeda M. (2017) The dietary constituent resveratrol suppresses nociceptive neurotransmission via the NMDA receptor. *Mol Pain*. 13:1744806917697010.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

13. *Noma N, Watanabe K, Sato Y, Imamura Y, Yamamoto Y, Ito R, Maruno M, Shimizu K, Iwata K. (2017) Botulinum neurotoxin type A alleviates mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve constriction injury in rats. *Neurosci Lett.* 637:96-101.
14. Sugawara S, Okada S, Katagiri A, Saito H, Suzuki T, Komiya H, Kanno K, Ohara K, Inuma T, Toyofuku A, Iwata K. (2017) Interaction between calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons and satellite cells via P2Y12 R in the trigeminal ganglion is involved in neuropathic tongue pain in rats. *Eur J Oral Sci.* 125(6):444-452.
15. Mikuzuki L, Saito H, Katagiri A, Okada S, Sugawara S, Kubo A, Ohara K, Lee J, Toyofuku A, Iwata K. (2017) Phenotypic change in trigeminal ganglion neurons associated with satellite cell activation via extracellular signal-regulated kinase phosphorylation is involved in lingual neuropathic pain. *Eur J Neurosci.* 46(6):2190-2202.
16. Saito H, Katagiri A, Okada S, Mikuzuki L, Kubo A, Suzuki T, Ohara K, Lee J, Gionhaku N, Inuma T, Bereiter DA, Iwata K. (2017) Ascending projections of nociceptive neurons from trigeminal subnucleus caudalis: A population approach. *Exp Neurol.* 293:124-136.
17. Honda K, Shinoda M., Kondo M, Shimizu K, Yonemoto H, Otsuki K, Akasaka R, Furukawa A, Iwata K. (2017) Sensitization of TRPV1 and TRPA1 via peripheral mGluR5 signaling contributes to thermal and mechanical hypersensitivity. *Pain.* 158(9):1754-1764.
18. *Batbold D, Shinoda M., Honda K, Furukawa A, Koizumi M, Akasaka R, Yamaguchi S, Iwata K. (2017) Macrophages in trigeminal ganglion contribute to ectopic mechanical hypersensitivity following inferior alveolar nerve injury in rats. *J Neuroinflammation.* 14:249.
19. Nagashima H, Shinoda M., Honda K, Kamio N, Hasuike A, Sugano N, Arai Y, Sato S, Iwata K. (2017) CXCR4 signaling contributes to alveolar bone resorption in *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in mice. *J Oral Sci.* 59(4):571-577.
20. *Kubo A, Shinoda M., Katagiri A, Takeda M, Suzuki T, Asaka J, Yeomans D, Iwata K. (2017) Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve injury via vasopressin 1A receptors of the rat trigeminal ganglia. *Pain.* 158(4):649-659.
21. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y., Ni J, Hayashi Y, Takayama F, Zhou Y, Kadowaki T, Nakanishi H. (2017) Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2. *Sci Rep* 7(1):11759.
22. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, Ibbett P, Nakanishi H. (2017) Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Behav Brain Immun* 65: 350-361.
23. Dekita M, Wu Z, Ni J, Zhang X, Liu Y, Yan X, Nakanishi H., Takahashi I. Cathepsin S is involved in Th17 differentiation through the upregulation of IL-6 by activating PAR-2 after systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*. *Front Pharmacol* 8:470, 2017. doi:10.3389/fphar.2017.00470.
24. Takayama F, Zhang X, Hayashi Y, Wu Z, Nakanishi H. (2017) Dysfunction in diurnal synaptic responses and social behavior abnormalities in cathepsin S-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 490, 447-452.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

25. Harada Y, Takayama F, Tanabe K, Ni J, Hayashi Y, Yamamoto K, Wu Z, Nakanishi H. (2017) Overexpression of cathepsin E interferes with neuronal differentiation of P19 embryonal teratocarcinoma cells by degradation of N-cadherin. *Cell Mol Neurobiol* 37, 437-443.
26. Ni J, Wu Z, Meng J, Zhu A, Zhong X, Wu S, Nakanishi H. (2017) The neuroprotective effects of Brazilian green propolis on neurodegenerative damage in human neuronal SH-SY5Y cells. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 7984327.
27. Zhang X, Wu Z, Liu Y, Ni J, Deng C, Zhao B, Nakanishi H, He J, Yan X. (2017) Boi-ogi-to (TJ-20), a Kampo formula, suppresses the inflammatory bone destruction and expression of cytokines in the synovia of ankle joints of adjuvant arthritic rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017:3679295.
28. Sano R, Nakajima A, Kawato T, Maeno M, Shimizu N (2017) Effect of compressive force on TGF- β 1/2 signaling pathway in MC3T3-E1 cells. *J Hard Tissue Biol.* 26(2), 177-186.
29. Yasukawa T, Hayashi M, Tanabe N, Tsuda H, Suzuki Y, Kawato T, Suzuki N, Maeno M, Ogiso B (2017) Involvement of the calcium-sensing receptor in mineral trioxide aggregate-induced osteogenic gene expression in murine MC3T3-E1 cells. *Dent Mater J.* 36(4):469-475.
30. Nagao M, Tanabe N, Manaka S, Naito M, Sekino J, Takayama T, Kawato T, Torigoe G, Kato S, Tsukune N, Maeno M, Suzuki N, Sato S (2017) LIPUS suppressed LPS-induced IL-1 α through the inhibition of NF- κ B nuclear translocation via AT1-PLC β pathway in MC3T3-E1. *J Cell Physiol.* 232(12):3337-3346.
31. Nakai K, Tanaka H, Yamanaka K, Takahashi Y, Murakami F, Matsuike R, Sekino J, Tanabe N, Morita T, Yamazaki Y, Kawato T, Maeno M (2017) Effects of C-reactive protein on matrix metalloproteinases and expression of their inhibitors via Fc γ receptors on 3T3-L1 adipocytes. *Int J Med Sci.* 14(5):484-493.
32. Tanaka H, Nakai K, Murakami F, Morita T, Yamazaki Y, Matsuike R, Shibata C, Nagasaki M, Kanda M, Tanabe N, Kawato T, Maeno M (2017) Ligature-induced periodontitis increased insulin resistance and triglyceride levels in wistar rats. *J Hard Tissue Biol.* 26(3):261-267.
33. Sano R, Nakajima A, Kawato T, Maeno M, Shimizu N (2017) Effect of compressive force on TGF- β 1/2 signaling pathway in MC3T3-E1 cells. *J Hard Tissue Biol.* 26(2):177-186.
34. Yasukawa T, Hayashi M, Tanabe N, Tsuda H, Suzuki Y, Kawato T, Suzuki N, Maeno M, Ogiso B (2017) Involvement of the calcium-sensing receptor in mineral trioxide aggregate-induced osteogenic gene expression in murine MC3T3-E1 cells. *Dent Mater J.* 36(4):469-475.
35. Nagao M, Tanabe N, Manaka S, Naito M, Sekino J, Takayama T, Kawato T, Torigoe G, Kato S, Tsukune N, Maeno M, Suzuki N, Sato S (2017) LIPUS suppressed LPS-induced IL-1 α through the inhibition of NF- κ B nuclear translocation via AT1-PLC β pathway in MC3T3-E1. *J Cell Physiol.* (12):3337-3346.
36. Nagao M, Tanabe N, Manaka S, Takayama T, Kawato T, Torigoe G, Sekino J, Tsukune N, Ozaki M, Maeno M, Suzuki N, Sato S (2017) Low-intensity pulsed ultrasound inhibits expression of lipopolysaccharide-induced IL-6 and RANKL production in osteoblasts. *J Oral Sci.* 59(2):303-309.
37. Nakai K, Tanaka H, Yamanaka K, Takahashi Y, Murakami F, Matsuike R, Sekino J, Tanabe N, Morita T, Yamazaki Y, Kawato T, Maeno M (2017) Effects of C-reactive protein on matrix metalloproteinases and expression of their inhibitors via Fc γ receptors on 3T3-L1 adipocytes. *Int J*

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Med Sci. 14(5):484-493.
38. Tanaka H, Nakai K, Murakami F, Morita T, Yamazaki Y, Matsuike R, Shibata C, Nagasaki M, Kanda M, Tanabe N, Kawato T, Maeno M (2017) Ligature-induced periodontitis increased insulin resistance and triglyceride levels in wistar rats. *J Hard Tissue Biol.* 26(3): 261-267.
39. Nagata K, Takahashi M, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Saido TC. (2017) Distinct functional consequences of ECEL1/DINE missense mutations in the pathogenesis of congenital contracture disorders. *Acta Neuropathol Commun.* 5(1):83.
40. Wei L, Tokizane K, Konishi H, Yu HR, Kiyama H. (2017) Agonists for G-protein-coupled receptor 84 (GPR84) alter cellular morphology and motility but do not induce pro-inflammatory responses in microglia. *J Neuroinflammation.* 14(1):198.
41. Konishi H, Kobayashi M, Kunisawa T, Imai K, Sayo A, Malissen B, Crocker PR, Sato K, Kiyama H. (2017) Siglec-H is a microglia-specific marker that discriminates microglia from CNS-associated macrophages and CNS-infiltrating monocytes. *Glia.* 65(12):1927-1943.
42. Kaneko A, Kiryu-Seo S, Matsumoto S, Kiyama H. (2017) Damage-induced neuronal endopeptidase (DINE) enhances axonal regeneration potential of retinal ganglion cells after optic nerve injury. *Cell Death Dis.* 8(6):e2847.
43. Konishi H, Ohgami N, Matsushita A, Kondo Y, Aoyama Y, Kobayashi M, Nagai T, Ugawa S, Yamada K, Kato M, Kiyama H. (2017) Exposure to diphtheria toxin during the juvenile period impairs both inner and outer hair cells in C57BL/6 mice. *Neuroscience.* 351:15-23.
44. Tamada H, Kiryu-Seo S, Hosokawa H, Ohta K, Ishihara N, Nomura M, Mihara K, Nakamura KI, Kiyama H. (2017) Three-dimensional analysis of somatic mitochondrial dynamics in fission-deficient injured motor neurons using FIB/SEM. *J Comp Neurol.* 525(11):2535-2548.
45. Tokizane K, Konishi H, Makide K, Kawana H, Nakamura S, Kaibuchi K, Ohwada T, Aoki J, Kiyama H. (2017) Phospholipid localization implies microglial morphology and function via Cdc42 in vitro. *Glia.* 65(5):740-755.
46. Nagashima H, Shinoda M, Honda K, Kamio N, Watanabe M, Suzuki T, Sugano N, Sato S, Iwata K. (2016) CXCR4 signaling in macrophages contributes to periodontal mechanical hypersensitivity in *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in mice. *Mol Pain.* 13:1744806916689269.
47. Tamagawa T, Shinoda M, Honda K, Furukawa A, Kaji K, Nagashima H, Akasaka R, Chen J, Sessle BJ, Yonehara Y, Iwata K. (2016) Involvement of microglial P2Y12 signaling in tongue cancer pain. *J Dent Res.* 95(10): 1176-82.
48. Yasuda M, Shinoda M, Honda K, Fujita M, Kawata A, Nagashima H, Watanabe M, Shoji N, Takahashi O, Kimoto S, Iwata K (2016) Maternal Separation Induces Orofacial Mechanical Allodynia in Adulthood. *J Dent Res.* 95(10): 1191-7.
49. Hara K, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Matsukawa Y, Dezawa K, Nakaya Y, Chen JY, Noma N, Oka S, Iwata K, Imamura Y. (2016) Headache attributed to temporomandibular disorders and masticatory myofascial pain. *J Oral Sci.* 58(2): 195-204.
50. Takahashi Y, Tanaka H, Nakai K, Kitami S, Murakami F, Morita T, Tanabe N, Kawato T, Maeno M (2016) RANKL induces IL-18 binding protein expression in RAW264.7 cells. *J Hard Tissue Biol.* 25(2):173-180.
51. Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Nakai K, Tanaka H,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Kawato T, Maeno M (2016) Association between the duration of periodontitis and increased cardiometabolic risk factors: A 9-year cohort study. *Metab Syndr Relat Disord*. 14(10):475-482.
52. *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*. 124 (3): 246-50.
53. 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.
54. *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.
55. 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: 1744806916633206.
56. Hayashi Y, Morinaga S, Liu X, Zhang J, Wu Z, Yokoyama T, Nakanishi H. (2016) An EP2 agonist facilitates NMDA-induced outward currents and inhibits dendritic beading through activation of BK channels in mouse cortical neurons. *Mediators Inflamm* 2016, 5079597.
57. Hayashi Y, Morinaga S, Zhang J, Satoh Y, Meredith A, Nakata T, Wu Z, Kohsaka S, Inoue K, Nakanishi H. (2016) BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. *Nat Commun* 7: 11687.
58. Takayama F, Hayashi Y, Wu Z, Liu Y, Nakanishi H. (2016) Diurnal dynamic behavior of microglia in response to infected bacteria through the UDP-P2Y6 receptor system. *Sci Rep* 6: 30006.
59. Li X, Wu Z, Ni J, Liu Y, Meng J, Yu W, Nakanishi H, Zhou Y. (2016) Cathepsin B regulates collagen expression by fibroblasts via prolonging TLR2/NF- κ B activation. *Oxid Med Cell Longev* 2016:7894247.
60. Watanabe S, Ilieva H, Tamada H, Nomura H, Komine O, Endo F, Jin S, Mancias P, Kiyama H, Yamanaka K. (2016) Mitochondria-associated membrane collapse is a common pathomechanism in SIGMAR1- and SOD1-linked ALS. *EMBO Mol Med*. 8(12):1421-1437.
61. *Kobayashi M, Konishi H, Sayo A, Takai T, Kiyama H. (2016) TREM2/DAP12 signal elicits pro-inflammatory response in microglia and exacerbates neuropathic pain. *J Neurosci*. 36(43):11138-50
62. Tamada H, Kiyama H. (2016) Suppression of c-Kit signaling induces adult neurogenesis in the mouse intestine after myenteric plexus ablation with benzalkonium chloride. *Sci Rep*. 6: 32100.
63. Kiryu-Seo S, Tamada H, Kato Y, Yasuda K, Ishihara N, Nomura M, Mihara K, Kiyama H. (2016) Mitochondrial fission is an acute and adaptive response in injured motor neurons. *Sci Rep*. 6: 28331.
64. Matsumoto S, Kiryu-Seo S, Kiyama H. (2016) Motor Nerve Arborization Requires Proteolytic Domain of Damage-Induced Neuronal Endopeptidase (DINE) during Development. *J Neurosci*. 36(17): 4744-57.
65. Nagata K, Kiryu-Seo S, Tamada H, Okuyama-Uchimura F, Kiyama H, Saido TC. (2016) ECEL1

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- mutation implicates impaired axonal arborization of motor nerves in the pathogenesis of distal arthrogryposis. *Acta neuropathologica*. 132(1): 111-26.
66. Rashwan A, Konishi H, El-Sharaby A, Kiyama H. (2016) Ontogeny and innervation of taste buds in mouse palatal gustatory epithelium. *J Chem Neuroanat*. 71: 26-40.
67. Jung J, Uesugi N, Jeong NY, Park BS, Konishi H, Kiyama H. (2016) Increase of transcription factor EB (TFEB) and lysosomes in rat DRG neurons and their transportation to the central nerve terminal in dorsal horn after nerve injury. *Neuroscience*. 313: 10-22.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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 disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS One*, 10, e0119578.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- receptor in ROS17/2.8 cells. Arch Med Sci, 11, 628-637.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. *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.
86. 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.
87. 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.
88. *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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 256, 426-432.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. *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.
100. *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.
101. 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.
102. 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.
103. *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.
104. 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.
105. *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.
106. 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.
107. Tokizane K, Konishi H, Yasui M, Ogawa T, Sasaki K, Minamino N, Kiyama H (2013) Continuous

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- stress promotes expression of VGF in melanotroph via suppression of dopamine. *Mol Cell Endocrinol*, 372, 49-56.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Nakai K, Kawato T, Morita T, Iinuma 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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- κ B activation in microglia. *J Neuroimmunol*, 262, 121-124.
118. Takayama F, Wu Z, Ma HM, Okada R, Hayashi Y, Nakanishi H (2013) Possible involvement of aiPLA2 in the phosphatidylserine-containing liposomes induced production of PGE2 and PGD2 in microglia. *J Neuroimmunol*, 262, 121-124.
119. 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. *Zama M, Hara Y, Fujita S, Kaneko T, Kobayashi M (2018) Somatotopic organization and temporal characteristics of cerebrocortical excitation in response to nasal mucosa stimulation with and

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- without an odor in the rat: An optical imaging study. Neuroscience, 377, 77-86.
2. Kato R, Yamanaka M, Kobayashi M (2018) Application of unfolding transformation in the random matrix theory to analyze in vivo neuronal spike firing during awake and anesthetized conditions. J Pharmacol Sci, 136, 172-176.
 3. Takei H, Yamamoto K, Bae YC, Shirakawa T, Kobayashi M (2017) Histamine H₃ heteroreceptors suppress glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the rat insular cortex. Front Neural Circuits, 11, 85.
 4. Murayama S, Yamamoto K, Kaneko M, Ogiso B, Kobayashi M (2017) Ablation of C-fibers decreases quantal size of GABAergic synaptic transmission in the insular cortex. Neuroscience, 365, 179-191.
 5. Kaneko M, Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2017) Physiological profiles of cortical responses to mechanical stimulation of the tooth in the rat: An optical imaging study. Neuroscience, 358, 170-180.
 6. Kobayashi M, Horinuki E (2017) Neural mechanisms of nociception during orthodontic treatment. J Oral Sci, 59, 167-171.
 7. Minoda A, Mizoguchi N, Kobayashi M, Suda N, Muramoto K (2017) Intracortical signal processing of periodontal ligament sensations in rat. Neuroscience, 355, 212-224.
 8. *Fujita S, Kaneko M, Nakamura H, Kobayashi M (2017) Spatiotemporal profiles of proprioception processed by the masseter muscle spindles in rat cerebral cortex: An optical imaging study. Front Neural Circuits, 11, 4.
 9. Aoki R, Kato R, Fujita S, Shimada J, Koshikawa N, Kobayashi M (2017) Phase-dependent activity of neurons in the rostral part of the thalamic reticular nucleus with saccharin intake in a cue-guided lever-manipulation task. Brain Res, 1658, 42-50.
 10. Kohnomi S, Ebihara K, Kobayashi M (2017) Suppressive regulation of lateral inhibition between medium spiny neurons via dopamine D₁ receptors in the rat nucleus accumbens shell. Neurosci Lett, 636, 58-63
 11. Kato R, Yamanaka M, Yokota E, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Spike timing rigidity is maintained in bursting neurons under pentobarbital-induced anesthetic conditions. Front Neural Circuits, 10, 86.
 12. Yokota E, Koyanagi Y, Yamamoto K, Oi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Opioid subtype- and cell-type-dependent regulation of inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. Neuroscience, 339, 478-490.
 13. Kaneko K, Koyanagi Y, Oi Y, Kobayashi M (2016) Propofol-induced spike firing suppression is more pronounced in pyramidal neurons than in fast-spiking neurons in the rat insular cortex. Neuroscience, 339, 548-560.
 14. Yokota E, Koyanagi Y, Nakamura H, Horinuki E, Oi Y, Kobayashi M (2016) Opposite effects of mu and delta opioid receptor agonists on excitatory propagation induced in rat somatosensory and insular cortices by dental pulp stimulation. Neurosci Lett, 628, 52-58.
 15. *Horinuki E, Yamamoto K, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Sequential Changes in Cortical Excitation during Orthodontic Treatment. J Dent Res, 95, 897-905.
 16. *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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

17. 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
18. 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.
19. 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
20. *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
21. *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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. Shingaki T, Hume WE, Takashima T, Katayama Y, Okauchi T, Hayashinaka E, Wada Y, Cui Y, Kusahara 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
27. Cui Y, Toyoda H, Sako T, Onoe K, Hayashinaka E, Wada Y, Yokoyama C, Onoe H, Kataoka Y, 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
28. 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
29. Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y (2014) Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neurosci Bull*, 30, 812-822
30. 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- imaging with (18)F-incorporated oligodeoxynucleotides. *J Control Release*, 180, 92-99
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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 normal and diabetic rats with ⁶⁸Ga-DOTA-octreotide: a potential PET tracer for beta cell mass measurement. *Biochem Biophys Res Commun*, 442, 79-84
41. Shingaki T, Takashima T, Ijuin R, Zhang X, Onoue T, Katayama Y, Okauchi T, Hayashinaka E, Cui Y, Wada Y, Suzuki M, Maeda K, Kusuhashi 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
42. 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

<総 説>

【損傷神経再生に最適な移植細胞を明らかにする】

1. Honda M, Sato M, Toriumi T (2017) Characterization of coronal pulp cells and radicular pulp cells in human teeth. J Endod, 43, S35-S39.
2. Niibe K, Zhang M, Nakazawa K, Morikawa S, Nakagawa T, Matsuzaki Y, Egusa H (2017) The potential of enriched mesenchymal stem cells with neural crest cell phenotypes as a cell source for regenerative dentistry. Jpn Dent Sci Rev, 53, 25-33.
3. Yasui T, Mabuchi Y, Morikawa S, Onizawa K, Akazawa C, Nakagawa T, Okano H, Matsuzaki Y (2017) Isolation of dental pulp stem cells with high osteogenic potential. Inflamm Regen, 37, 8.
4. Mabuchi Y, Matsuzaki Y (2016) Prospective isolation of resident adult human mesenchymal stem cell population from multiple organs. Int J Hematol, 103, 138-144.
5. 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. Shinoda M, Noma N. (2017) Pathophysiology and treatment of orofacial pain. Clin Calcium. 27(10):1375-1382.
2. Iwata K, Katagiri A, Shinoda M. (2017) Neuron-glia interaction is a key mechanism underlying persistent orofacial pain. J Oral Sci. 59(2):173-175.
3. 岩田幸一, 久保亜抄子, 片桐綾乃, 篠田雅路 (2017) 網様体, 三叉神経脊髄路核および孤束核への感覚入力 CLINICAL NEUROSCIENCE 35(6) 665-668.
4. 武 洲, 中西 博 (2017) 古くて新しいアアルツハイマー病の脳炎症仮説と感染症仮説: 鍵を握るミクログリアの老化と慢性的脳炎症, 日本薬理誌 150, 1-7.
5. 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. 66(5):381-6.
6. 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, 881 76(3) 47-58.
7. Wu Z, Yu J, Zhu A, Nakanishi H. (2016) Nutrients, microglia aging, and brain aging. Oxid Med Cell Longev 2016:7498528.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

13. 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.
14. 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. Kobayashi M (2018) Mechanisms of orofacial sensory processing in the rat insular cortex. J Oral Biosci, in press.
2. Kobayashi M, Oi Y (2017) Actions of Propofol on Neurons in the Cerebral Cortex. J Nippon Med Sch, 84, 165-169.
3. Mizoguchi N, Kobayashi M, Muramoto K (2016) Integration of olfactory and gustatory chemosignals in the insular cortex. J Oral Biosci, 58(3) 81-84.
4. 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.

<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 (2018) プログレス犬の前十字靭帯学-治療を極めるための 40 章-, 泉澤康晴 監訳, インターズー, 東京, 239-243, 245-251.
2. 枝村一弥 (2018) 猫の診療指針 Part 2, 石田卓夫監修, 緑書房, 東京, 250-266.
3. 枝村一弥 (2017) 獣医整形内科 II -運動器疾患のプライマリー診療-, 中島尚志監修, インターズー, 東京, 46-57.
4. 枝村一弥 (2017) 小動物の臨床検査技巧-神経和骨科学的の評価與診断, 合記圖書出版社, 台北, 全 181 ページ.
5. 枝村一弥 (2017) 3D ビジュアルで学ぶ犬の関節解剖学, 枝村一弥監訳, 緑書房, 東京, 全 127 ページ.
6. 枝村一弥 (2016) 獣医整形内科～手術をしない もうひとつの整形～, 中島尚志監修, インターズー, 東京, 74-85.
7. 枝村一弥 (2016) 伴侶動物治療指針 Vol. 7-臓器・疾患別 最新の治療法, 石田卓夫監修, 緑書房, 東京, 193-209.
8. 枝村一弥 (2016) 犬と猫の神経病学 総論編 DAMNIT-V 分類と代表的疾患, 長谷川大輔, 枝村一弥, 齋藤弥代子編著, 緑書房, 東京, 294-334, 399-484.
9. 浅野正岳 (2016) 炎症および関連疾患 8. う蝕, 9. 歯髄炎 [井上孝, 田中昭男, 長谷川博雅編著, 病理学総論に基づく口腔病理学 第2版], 永末書店, 京都, 70-75.
10. 浅野正岳 (2016) 7 章口腔顎顔面領域に症状を現す疾患, 8 章歯と歯周組織疾患 G. 辺縁部歯周組織の病変, 9 章疾患の治療に伴う病理学的変化 [榎木恵一, 岡田康男編著: 新スタンダード口腔病理学 第2版], 学建書院, 東京, 106-118, 161-169, 172-182.
11. 前野正夫, 磯川桂太郎 (2016) はじめの一步の生化学・分子生物学 第3版, 羊土社, 東京, 12-48, 76-95, 112-175.
12. 枝村一弥 (2016) 炎症と炎症性疾患 生体最大の event と対峙する, 中島尚志監修, インターズー, 東京, 138-147.
13. 松崎有未, 宮本憲一 (2015) 間葉系幹細胞の検出法 [井村裕夫監修, 清野進監修, 石井秀

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 始編集膝島の再生医療, 初版], 診断と治療社, 東京, A 膝島再生のサイエンス (基礎系) 第 3 章 再生医療を支える周辺技術 2
14. 枝村一弥 (2015) 伴侶動物治療指針 Vol. 6-臓器・疾患別 最新の治療法, 石田卓夫監修, 緑書房, 東京, 200-211.
 15. 枝村一弥 (2015) 犬と猫の治療ガイド 2015-私はこうしている-, 辻本元, 小山秀一, 大草潔, 兼島孝, 竹内ゆかり監修, 540-542, 644-645.
 16. 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), 東京, 1-226.
 17. 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, 東京, 313-496.
 18. 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.
 19. 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, 岡山, 53-58.
 20. 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, 東京, 253-270.
 21. 枝村一弥 (2013) 動物看護の教科書 入江充洋他, 緑書房, 東京, 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】**
22. Iwata K, Takeda M, Oh SB, Shinoda M. [Camile S. Farah, Ramesh Balasubramaniam and Michael John McCullough Editor] (2017) Neurophysiology of Orofacial Pain [Contemporary Oral Medicine] Springer International Publishing, DOI: 10.1007/978-3-319-28100-1_8-3.
 23. 岩田幸一、篠田雅路 他 分担 (2016) 口腔顔面痛の診断と治療ガイドブック (第 2 版) 日本口腔顔面痛学会 編 医歯薬出版 東京 4、51-53
 24. 岩田幸一、篠田雅路 (2016) 月刊「細胞」-ミクログリアと口腔顔面の慢性疼痛- 東京ニューロサイエンス社 9-12
 25. 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 東京 76 (3) 47-58
 26. 清水康平, 羽鳥啓介, 大原絹代, 篠田雅路, 小木曾文内 (2016) 抜髄-Initial Treatment 東京 ヒョーロン・パブリッシャーズ 139-150
 27. 林 良憲, 中西 博 (2016) カレントトピックス: ミクログリア特異的チャネルの活性化がモルヒネ誘発性疼痛過敏を引き起こす, 実験医学 34, 3032-3035.
 28. 中西 博 (2016) 総論: ミクログリアを標的とした慢性疼痛治療薬への期待, 月刊「細胞」 48 2-3
 29. 林 良憲, 中西 博 (2016) オピオイドのミクログリアを介した副作用とその制御, 月刊「細胞」 48 13-16
 30. 前野正夫 (2016) 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 2016 第1版], 一世出版, 東京, 22-25, 74-75, 109-112, 164-169, 287-289.
 31. 川戸貴行 (2016) その他の歯科疾患のリスク評価, 間食指導, 口腔清掃 [松久保隆, 八重

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 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2016 第1版], 一世出版, 東京, 235-237, 275-277.
32. 本橋正史 (2016) わが国における口腔の健康状態の現状と保健行動の動向, 歯科健康診査, 母子保健 [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 2016 第1版], 一世出版, 東京, 57-73, 205-214, 310-332.
33. 鈴木直人, 前野正夫 (2016) 硬組織の構造と機能 [池尾 隆, 加藤靖正, 近藤信夫, 自見英治郎, 鈴木直人, 友村明人, 平塚浩一 編: スタンダード生化学・口腔生化学 第3版], 学建書院, 東京, 202-243.
34. 前野正夫 (2016) 新連載 歯周病が全身に及ぼす影響 第1回 歯周病とは. 第2回 歯周病と糖尿病 第3回 歯周病とメタボリックシンドローム [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>2016年], 少年写真新聞社, 東京, 67, 71, 75.
35. 前野正夫 (2016) 生体の構成要素 (細胞の化学成分), タンパク質の機能と遺伝のしくみ (生物体の機能とタンパク質), 生命現象と代謝 [前野正夫, 磯川桂太郎 著: はじめの一步のイラスト生化学・分子生物学 改訂第3版], 羊土社, 東京, 49-75, 96-111, 177-228.
36. 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 東京 75 (10) 135-139
37. 岩田幸一、本田訓也、片桐綾乃、篠田雅路 他 分担 (2014) 歯科の痛みを見極める 診断・治療 50 の QA 和嶋浩一編 デンタルダイヤモンド社 東京 4 122-125
38. 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
39. 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
40. 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
41. 岩田幸一 (2015) 内臓感覚, 痛覚, 感覚情報の中枢処理 [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.
42. 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.
43. 岩田幸一、篠田雅路 他 分担 (2014) 疼痛研究の最前線 ファインケミカル シーエムシー出版 東京 43 (1) 12-16
44. 岩田幸一、篠田雅路 他 分担 (2014) 基礎歯科生理学「第6版」 森本俊文/山田好秋/二ノ宮裕三/岩田幸一 編 医歯薬出版 東京 13 265-271
45. 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
46. 岩田幸一、篠田雅路 他 分担 (2013) ペインクリニック 痛みと脳ー慢性疼痛の解明に向けてー 真興交易 東京 34 (8) 1049-1058
47. 岩田幸一、篠田雅路 他 分担 (2013) Anesthesia Network Anet 編集事務局 大阪 17

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

(3) 52 3-5

48. 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.
49. 前野正夫 (2013) 食品保健 [未高武彦, 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. Suzuki D, Iguchi S, Kawano E, Tsurumachi N, Toriumi T, Isokawa K, Arai Y, Sakai A, Ooshio K, Sugano N, Sato S, Honda M (2016) Dedifferentiated fat cells for tissue engineering in rat periodontal defects. The 102nd Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology and Japanese Academy of Clinical Periodontology, San Diego, CA, USA.
2. Iguchi S, Kawano E, Suzuki D, Tsurumachi N, Kajiya M, Toriumi T, Isokawa K, Arai Y, Fukuda T, Fujisaki Y, Sugano N, Sato S, Honda M (2016) Use of BMSCs prevents alveolar bone resorption on experimental periodontitis. The 102nd Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology and Japanese Academy of Clinical Periodontology, San Diego, CA, USA.
3. Toiumi T, Kawano E, Oka A, Isokawa K, Honda M (2016) Regeneration of tooth tissue using human dental pulp cell-derived induced pluripotent stem cells. The International Symposium 2016 of the Pulp Biology and Regeneration Group (PBRG) of International Association of Dental Research (IADR), Nagoya.
4. Honda M (2016) Dental pulp cells as a cell source for tissue regeneration. The International Symposium 2016 of the Pulp Biology and Regeneration Group (PBRG) of International Association of Dental Research (IADR), Nagoya.
5. Honda M (2016) Use of human iPS cells for tissue-engineered tooth. 12th International Conference on Tooth Morphogenesis and Differentiation, Finland.
6. Honda M, Toriumi T (2016) Human iPS cells are capable of differentiation into odontoblasts, and cementoblasts. Gordon Research Conference, Bone and Teeth, Galveston, Texas, USA.
7. 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, California, USA.
8. 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.
9. *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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Edamura K (2014) Strategy for spinal regenerative therapy in dogs with severe spinal injury. The 4th Asian Meeting of Veterinary Surgery, Osaka.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Asano K, Seki M, Ishigaki K, Iida G, 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 23rd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Copenhagen.
22. 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 chyli ablation for treatment of idiopathic chylothorax in 11 dogs. The 23rd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Copenhagen.
23. Edamura K, Oyama T, Akune T, Yasukawa S, Nakano R, Tanegashima K, Teshima K, Asano K

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- (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.
24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. *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.
 30. 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
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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 Veterinary Symposium, San Antonio, TX.
 34. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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】

45. 山崎洋介, 湯口眞紀, 渡瀬哲郎, 磯川桂太郎 (2018) スライドスキャナーを用いないバーチャルスライドの作成とその教育応用について. 第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 東京
46. 盛口敬一, 本田雅規 (2018) OPZ 貪食刺激の伴うヒト好中球の特殊顆粒、gelatinase 顆粒の過酸化水素生成について. 第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 東京
47. 加藤彰子, 水谷誠, 内藤宗孝, 菱川敏光, 山本弦太, 稲垣幸司, 有地榮一郎, 三谷

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 章雄, 本田雅規 (2018) マイクロフォーカス X 線 CT を用いた肥大セメント質の HA 含有量の解析. 第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 東京
48. 本田雅規 (2018) 間葉系幹細胞“歯髄幹細胞”を用いた細胞治療の現状と今後の展望. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜
49. 伊東雅哲, 鳥海拓, 夏目長門, 本田雅規 (2018) 動物実験モデルとしてのラット口蓋裂の評価. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜
50. 舘野敦, 秋田大輔, 鶴町仁奈, 田村瑛子, 鳥海拓, 風間智彦, 月村直樹, 松本太郎, 本田雅規 (2018) 脱分化脂肪細胞とリコンビナントペプチドによる顎骨再生能の検討. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜
51. 大竹啓太, 鳥海拓, 大桑雄太, 伊藤発明, 磯部仁博, 佐久太郎, 栗田賢一, 本田雅規 (2018) I 型コラーゲン中空性担体を使用したラット坐骨神経の再生. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜
52. 大桑雄太, 鳥海拓, 伊藤発明, 大竹啓太, 中山英典, 栗田賢一, 本田雅規 (2018) ラット坐骨神経挫滅モデルに対する歯髄細胞の有効性. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜
53. 鳥海拓, 河野英輔, 普天間拓, 中村浩紀, 湯口眞紀, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2018) ヒト iPS 細胞から分化した神経堤細胞の象牙芽細胞への分化能および象牙質形成能. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜
54. 安光智洋, 生木俊輔, 岩田潤, 真下貴之, 米原啓之 (2018) 顎骨再建症例における骨造成量の経時的变化について. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜
55. 大城華奈恵, 内田太郎, 多和田夏美, 米須学美, 松崎有未, 千葉俊明 (2018) 高密度 3 次元大量培養法による組織由来別間葉系幹細胞の比較と特徴. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜
56. 鳥海拓, 本田雅規 (2018) 神経堤細胞による象牙質再生. フロンティアミーティング in 新潟 2018 (新潟大学主催), 新潟
57. 萩原玲子, 伊林志穂, 沖嘉尚, 加野 浩一郎 (2018) 成熟脂肪細胞に由来する脱分化脂肪細胞 DFAT の肝細胞への分化. 日本畜産学会第 124 回大会, 東京
58. Toriumi T., Kawano E., Yuguchi M., Isokawa K., Honda M. (2017) Dentin and cementum engineering from neural crest cells derived from human induced pluripotent stem cells. The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (Tokyo)
59. 磯川桂太郎 (2017) 歯を支持する線維系の出自. 日本解剖学会第 27 回関東支部懇話会, 東京
60. 大桑雄太, 鳥海拓, 伊藤発明, 大竹啓太, 中山英典, 栗田賢一 (2017) ラット坐骨神経挫滅モデルにおける局所への歯髄細胞移植の効果, 第 62 回日本口腔外科学会総会・学術大会, 京都
61. 鳥海拓, 渡辺雅弘, 岡篤志, 篠田雅路, 岩田幸一, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2017) iPS 細胞由来神経堤細胞を利用した下歯槽神経の再生. 第 37 回日本歯科薬物療法学会学術大会, 名古屋
62. 鳥海拓, 渡辺雅弘, 篠田雅路, 普天間拓, 岩田幸一, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2017) ラット下歯槽神経切除モデルにおける iPS 細胞由来神経堤細胞の移植効果. 第 59

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

回歯科基礎医学

会学術大会，塩尻

63. 鳥海拓，渡辺雅弘，岡篤志，篠田雅路，岩田幸一，磯川桂太郎，本田雅規（2017）ヒト iPS 細胞由来神経堤細胞のシュワン細胞への分化．平成 28 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
64. 鳥海拓，河野英輔，岡篤志，井口慎也，鈴木大悟，磯川桂太郎，本田雅規（2017）ヒト歯髓細胞から樹立した iPS 細胞のエナメル芽細胞，象牙芽細胞，セメント細胞への分化．第 25 回硬組織再生生物学会学術大会，東京
65. 湯口眞紀，山崎洋介，金沢紘史，磯川桂太郎（2017） β APN および DMBr 投与下の鶏胚後肢芽における骨格異常と筋発生．第 25 回硬組織再生生物学会学術大会，東京
66. 浅野正岳（2017）酸性電解機能水の創傷治癒促進メカニズム．第 16 回日本機能水学会，横浜
67. 萩原玲子，伊林志穂，沖嘉尚，加野浩一郎（2017）脱分化脂肪細胞における肝細胞分化制御因子の探索．第 40 回日本分子生物学会年会，神戸
68. 加野浩一郎（2017）成熟脂肪細胞から多能性細胞をつくる ～脱分化脂肪細胞 DFAT の開発とその特性～．第 86 回原爆後障害医療研究所 研究集会，長崎
69. 加野浩一郎（2017）成熟脂肪細胞から多能性細胞をつくる ～DFAT 細胞の特性と再生医療への応用展開～．先端医療実用化推進事業シンポジウム，那覇
70. 沖嘉尚，渡辺真平，加野浩一郎（2017）成熟脂肪細胞由来の DFAT はセロトニンおよびグルタミン酸作動性神経細胞様細胞へと分化する．日本畜産学会第 122 回大会，神戸
71. 生木俊輔，米原啓之，岩田潤，白土博司（2017）再建下顎骨における義歯装着の条件．第 35 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会，福岡
72. 岩田潤，生木俊輔，古川明彦，赤坂竜太，秀真理子，原八重子，田中孝佳，金子忠良，米原啓之（2017）当科における腫瘍切除術後の再建症例の臨床的検討．第 62 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会，京都
73. 小澤洋輔，生木俊輔，荻澤翔平，西澤智香子，岩田潤，古川明彦，秀真理子，外木守雄，米原啓之（2017）当院におけるチタンメッシュによる骨造成について．第 47 回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術集会，仙台
74. 生木俊輔，米原啓之（2017）関節突起骨折の臨床統計的検討．第 19 回日本口腔顎顔面外傷学会総会・学術大会，札幌
75. 小澤洋輔，生木俊輔，荻澤翔平，西澤智香子，岩田潤，古川明彦，秀真理子，外木守雄，米原啓之（2017）当院におけるベニアグラフトとチタンメッシュによる GBR 症例の比較検討．第 71 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会，愛媛
76. 松崎有未（2017）超高純度ヒト間葉系幹細胞”REC”，第 38 回日本炎症・再生医学会，大阪
77. 吉川倫太郎，小松貴義，宮内裕美，陶山隆史，宮本憲一，松崎有未（2017）純化間葉系幹細胞移植による急性移植片対宿主病治療効果の検討およびそのメカニズムの解析．第 38 回日本炎症・再生医学会，大阪
78. 鳥海拓，河野英輔，磯川桂太郎，本田雅規（2016）ヒト iPS 細胞から分化誘導させ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- た神経堤細胞の特性. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会, 札幌
79. 加藤美咲, 大谷憲司, 濱村和紀, 本田雅規 (2016) 無血清培地にて培養したヒト歯髄細胞の特性の解析. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会, 札幌
80. 本田雅規 (2016) ヒト iPS 細胞は歯を形成する細胞に分化できる. 粉体工学会第 52 回夏期シンポジウム, 神戸
81. 本田雅規 (2016) ヒト歯髄細胞の特性とその細胞治療、そして今後の課題. 第 37 回日本歯内療法学会学術大会, 名古屋
82. 岡村貞之介, 五條堀孝廣, 勝呂尚, 田村宗明, 浅野正岳, 小木曾文内 (2016) 新しい根管清掃・消毒法に関する基礎的研究. 第 15 回日本機能水学会学術大会, 京都
83. 渡辺真平, 沖嘉尚, 加野浩一郎 (2016) 成熟脂肪細胞に由来する脱分化脂肪細胞のセロトニン作動性神経細胞様細胞への分化. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜
84. 加野浩一郎 (2016) 成熟脂肪細胞に由来する多能性細胞 DFAT の開発とその特性～獣医領域における再生医療への応用～. 第 159 回日本獣医学会学術集会, 藤沢
85. 加野浩一郎 (2016) 終末分化した体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 8 回日本創傷外科学会総会・学術集会, 東京
86. 竹谷健, 弓場俊輔, 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, 大阪
87. 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 複合体生体活性足場材料と間葉系幹細胞を用いた顎骨再生. 第 15 回日本再生医療学会総会, 大阪
88. 枝村一弥 (2016) 前肢の歩行異常を鑑別するための触診を習得する後肢の歩行異常を鑑別するための触診を習得するここまでわかる!! 運動器における超音波検査～超音波検査の診断の幅を広げよう～. 名古屋整形外科勉強会, 名古屋
89. 石垣久美子, 関真美子, 手島健次, 久楽賢治, 吉田織江, 堀切園裕, 天羽隆男, 枝村一弥, 坂井学, 種子島貢司, 浅野和之, 中山智宏 (2016) 犬の肝外性門脈体循環シャントに対する経皮経静脈的コイル塞栓術の治療成績. 神奈川県獣医師会学術学会, 伊勢原
90. 安川慎二, 枝村一弥, 種子島貢司, 関真美子, 浅野和之, 中山智宏 (2016) わが国における犬の膝蓋骨内方脱臼についての疫学的調査. 神奈川県獣医師会学術学会, 伊勢原
91. 岡野公禎, 木村太郎, 枝村一弥 (2016) 犬の卵巣子宮摘出術におけるマロピタントによるイソフルラン要求量の減少及び嘔吐抑制効果. 平成 27 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 秋田
92. 枝村一弥 (2016) 犬や猫における脊髄再生医療の現状. 平成 27 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 秋田
93. 枝村一弥 (2016) 関節疾患に対する再生医療および細胞療法の現状と将来展望～NSAIDs、サプリメント、そして再生医療?～. 第 12 回日本獣医内科学アカデミー学術大会, 横浜
94. 枝村一弥 (2016) 獣医療における再生医療及び細胞療法に関する指針～進捗状況と概要の解説～. 第 11 回日本獣医再生医療学会, 大阪
95. 枝村一弥 (2016) 骨折の評価と精密な計画に基づく治療法の選択. 第 6 回獣医整形

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

外科シンポジウム，仙台

96. 浅野正岳 (2017) 酸性電解機能水の創傷治癒促進メカニズム. 第 16 回 日本機能水学会. 学術大会, 東京
97. 小澤康正, 五條堀孝廣, 太田裕崇, 浅野正岳 (2017) ラット頭頂骨骨欠損モデルにおけるハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体と機能水の併用による骨再生に対する効果についての検討. 第 19 回 日本口腔機能水学会・学術大会, 東京
98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. *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
103. 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
104. 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
105. 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
106. 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
107. *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
108. 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
109. 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
110. 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム, 東京

111. *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
112. 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 6 9 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
113. 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
114. 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
115. 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
116. *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.
117. 盛口敬一, 内海倫也, 城ヶ原貴通, 小田銑一, 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 本田雅規, 加藤彰子, 水谷誠, 内海倫也, 盛口敬一 (2015) ラット脊髄圧挫損傷直後の歯髓細胞移植による下肢運動機能への効果. 愛知学院大学歯学会第 87 回学術大会, 名古屋.
122. 鶴町仁奈, 田村瑛子, 磯川桂太郎, 清水典佳, 本田雅規 (2015) 大きさの異なる成熟脂肪細胞から得られる脱分化脂肪細胞の特性の解析. 第 74 回日本矯正歯科学会大会, 福岡.
123. 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.
124. 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.
125. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

126. 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.
127. 本田雅規 (2015) ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける歯髓細胞移植の効果. 第 14 回日本再生医療学会総会シンポジウム, 横浜.
128. 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) ヒト歯髓細胞から樹立した 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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) ヒト歯髓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.
132. 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を用いた骨再生治療. 第 14 回日本再生医療学会総会, 横浜.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

143. 藤本鉄兵, 枝村一弥 (2015) Veno-venous 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 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.
160. 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.
161. 枝村一弥 (2014) 尾側頸部脊椎脊髄症の診断と治療. 第 88 回獣医麻酔外科学会, 大宮.
162. 本田雅規, 齋藤弘一, 大谷憲治, 島海拓 (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.
163. 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.
164. 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, 島海拓, 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

177. 星野健浩, 浅野和之, 尾石貫太, 石垣久美子, 久楽賢治, 飯田玄徳, 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.
178. 天羽隆男, 浅野和之, 石垣久美子, 飯田玄徳, 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.
179. 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.
180. 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.
181. 秋田大輔, 鶴町仁奈, 鳥海拓, 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ィオーラム, 東京.
182. 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
183. 本田雅規, 鳥海拓, 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回日本炎症・再生医学会, 京都.
184. 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.
185. 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.
186. 小笠原徹, 斎藤忠仁, 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与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.
187. 岩田潤, 生木俊輔, 真下貴之, 斎藤忠仁, 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.
188. 斎藤忠仁, 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.
189. 瓜生豪, 上原浩之, 生木俊輔, 白土博司, 斎藤忠仁, 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.
190. 白土博司, 清水治, 斎藤忠仁, 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.
191. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

192. 松見吉朗, 松本則子, 馬渕洋, 岡野徹, 松崎有未, 汐田剛史 (2013) 健常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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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. 日本畜産学会第 116 回大会, 広島.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 佐藤桃子, 鳥海拓, 白川哲夫, 本田雅規 (2013) 過剰歯髓組織の歯冠部・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】
203. Shinoda M, Watanabe M, Iwata K. (2018) Effect of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Application on the Functional Recovery of Mechanical Nociception following Inferior Alveolar Nerve Transection in Rats. American Pain Society Scientific Summit 2018, Anaheim, USA.
204. Shinoda M, Furukawa A, Honda K, Akasaka R, Iwata K. (2017) Endothelin signaling contributes to the modulation of tongue pain in the early stage of tongue carcinogenesis. The 6th International Congress on Neuropathic Pain, Gothenburg, Sweden.
205. Komiya H, Shimizu K, Ohara K, Watase T, Shinoda M, Lee J, Ogiso B, Iwata K. (2017) Satellite cell involvement in ectopic tooth-pulp pain associated with acute pulpitis. The 6th International Congress on Neuropathic Pain, Gothenburg, Sweden.
206. Watanabe K, Noma N, Shinoda M, Iwata K, Imamura Y. (2017) Effect of autonomic training on pain alleviation in BMS patients: A preliminary study. The 6th International Congress on

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- Neuropathic Pain, Gothenburg, Sweden.
207. Morita T, Yamazaki Y, Ishii T, Kawato T, Maeno M (2017) Association between periodontitis and cardiometabolic risk factors: 9-year cohort study. 95th General Session & Exhibition of IADR, 46th Annual meeting of AADR and the 41st Annual Meeting of the CADR, San Francisco, CA, USA.
208. Sekino J, Tanabe N, Abe K, Manaka S, Nagao M, Suzuki N, Maeno M, Ueda K (2017) The intensity of low-intensity pulsed ultrasound influences chondrocyte differentiation. 95th General Session & Exhibition of IADR, 46th Annual meeting of AADR and the 41st Annual Meeting of the CADR, San Francisco, CA, USA.
209. Takayama T, Ozaki M, Yamamoto T, Ozawa Y, Suzuki D, Iguchi S, Sato N, Nakajima A, Suzuki N, Maeno M, Sato S (2017) The collagen membrane containing with osteogenic protein-1 facilitates bone regeneration. 95th General Session & Exhibition of IADR, 46th Annual meeting of AADR and the 41st Annual Meeting of the CADR, San Francisco, CA, USA.
210. Shinoda M, Yasuda M, Honda K, Iwata K. (2016) Maternal Separation Induces Orofacial Mechanical Allodynia in Adulthood. The 16th World congress on pain. Yokohama, Japan.
211. Katagiri A, Okada S, Saito H, Mikuzuki L, Shinoda M, Toyofuku A, Iwata K (2016) Satellite glial cell activation in lingual neuropathic pain via extracellular signal-regulated kinase phosphorylation is associated with phenotypic change in trigeminal ganglion neurons. The 16th World congress on pain. Yokohama, Japan.
212. Kubo A, Shinoda M, Yeomans D, Iwata K. (2016) Orofacial cutaneous mechanical hypersensitivity following infraorbital nerve injury is attenuated by peripheral Oxytocin in rats. The 16th World congress on pain. Yokohama, Japan.
213. Goto T, Nakagami G, Minematsu T, Shinoda M, Sanada H. (2016) Establishment of a mechanical sensitivity measurement method for full-thickness cutaneous wounds made in the dorsal area in rats: a pilot study. The 16th World congress on pain. Yokohama, Japan.
214. Shinoda M, Yasuda M, Iwata K (2016) Involvement of corticosterone in orofacial mechanical allodynia induced by maternal separation. 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark.
215. Honda K, Shinoda M, Iwata K. (2016) Activation of TRPA1 and TRPV1 via peripheral mGluR5 signaling contributes thermal and mechanical hypersensitivity. 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark.
216. Nagashima H, Shinoda M, Sugano N, Sato S, Iwata K. (2016) Involvement of CXCR4 on mechanical sensitivity of periodontal tissue in periodontitis in mice. 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark.
217. Morita T, Yamazaki Y, Ishii T, Sasaki Y, Kawato T, Maeno M (2016) Association of periodontal pockets and oral hygiene habits with obesity. 45th Annual Meeting & Exhibition of the AADR/40th Annual meeting of the CADR, Los Angeles, CA, USA.
218. Sano R, Nakajima A, Kawato T, Maeno M, Shimizu N (2016) Effect of compressive force on TGF- β signaling pathway in MC3T3-E1 cells. 45th Annual Meeting & Exhibition of the AADR/40th Annual meeting of the CADR, Los Angeles, CA, USA.
219. Tanaka H, Takahashi Y, Murakami F, Nakai K, Kawato T, Maeno M (2016) RANKL induces IL-18 binding protein expression in RAW264.7. 45th Annual Meeting & Exhibition of the

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- AADR/40th Annual meeting of the CADR, Los Angels, CA, USA.
220. Nakai K, Kawato T, Tanaka H, Takahashi Y, Murakami F, Maeno M (2016) Effect of angiotensin II on osteoblastic differentiation in ROS17/2.8 cells. 45th Annual Meeting & Exhibition of the AADR/40th Annual meeting of the CADR, Los Angels, CA, USA.
221. Shinoda M (2015) Neurobiology of pain modulation due to the aging process. 15th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders. Daegu Korea
222. Nakaya Y, Okada A, Shinoda M, Noma N, Matsukawa Y, Imamura Y, Iwata K (2015) ERK-GluR1 Phosphorylation in Trigeminal Spinal Subnucleus Caudalis Neurons in Involved in Pain associated with Dry Tongue. 15th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders. Daegu. Korea
223. 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
224. 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
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. Honda K, Shinoda M, Iwata K (2015) Metabotropic glutamate receptor signaling in involved in cancer pain and cancer growth. 9th Congress of the European Pain Federation EFIC, Vienna, Austria.
231. 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 Neurology & Therapeutics. Rome, Italy.
232. 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.
233. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. Tanabe N, Kariya N, Kawato T, Maeno M, Shimizu N, Suzuki N (2014) Tention force-induced ATP 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.
247. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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】

258. 李 淳, 篠田雅路, 岩田幸一 (2018) Nitric oxide を介した衛星細胞の活性化は口腔顔面異所疼痛発症に関与する 第95回日本生理学会 高松
259. 古川明彦, 篠田雅路, 久保亜抄子, 本田訓也, 赤坂竜太, 米原啓之, 岩田幸一 (2018) 舌癌性疼痛発症に対するエンドセリンの役割 第95回日本生理学会 高松
260. 陳睿妍, 篠田雅路, 岩田幸一 (2017) 舌乾燥症による舌痛覚過敏の末梢神経機構 第59回歯科基礎医学会学術大会 塩尻
261. 鳥海 拓, 渡辺雅弘, 篠田雅路, 普天間拓, 岩田幸一, 磯川桂太郎, 本田雅規 (2017) ラット下歯槽神経切除モデルにおけるiPS 細胞由来神経堤細胞の移植効果 第59回歯科基礎医学会学術大会 塩尻

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

262. 武 洲、中西 博 (2017) 歯周病菌によるアルツハイマー様脳病態の発症と原因酵素としてのカタペシン群の役割 第59回歯科基礎医学会学術大会 塩尻
263. 相馬久実, 篠田雅路, 浦田健太郎, 白川哲夫, 岩田幸一 (2017) 口髭部皮膚切開痛に対する新生児期皮膚外傷性ストレスの影響 第59回歯科基礎医学会学術大会 塩尻
264. 小泉桃子, 岩田幸一, 篠田雅路 (2017) 新規三叉神経痛モデル動物の顔面痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与 第22回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
265. 古宮宏記, 清水康平, 篠田雅路, 小木曾文内, 岩田幸一 (2017) 急性歯髄炎により発症する歯痛錯誤に対する活性型衛星細胞の関与 第22回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
266. 渡辺雅弘, 篠田雅路, 岩田 幸一, 菅野直之, 佐藤秀一 (2017) 下歯槽神経切除後の顔面皮膚感覚機能回復に対するGDNFの有用性 第22回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
267. 陳 睿妍, 篠田雅路, 岩田幸一 (2017) 舌乾燥に伴う舌痛覚過敏の末梢機構 第94回日本生理学会 浜松
268. 篠田雅路, 古川明彦, 本田訓也, 岩田幸一 (2017) 舌癌発症初期の舌痛覚変調に対するエンドセリンの役割 第94回日本生理学会 浜松
269. 尾崎愛美, 高山忠裕, 山本崇申, 小澤康正, 鈴木大悟, 井口慎也, 岡 成樹, 汐見 登, 中嶋昭, 鈴木直人, 前野正夫, 佐藤 秀一 (2017) Osteogenic protein-1 添加コラーゲン膜はラット下顎角骨欠損における骨再生を促進する. 第60回春季日本歯周病学会学術大会, 福岡.
270. 松生理恵子, 田中秀樹, 中井久美子, 馬谷原琴枝, 川戸貴行, 前野正夫, 清水典佳 (2017) 持続的な圧迫力が破骨細胞の分化に及ぼす影響. 第69回日本大学歯学会総会学術大会, 東京.
271. 昔農有秀, 田邊奈津子, 阿部仁子, 中山洸利, 佐藤光保, 間中総一郎, 長尾麻由, 鈴木直人, 前野正夫, 植田耕一郎 (2017) 低出力超音波の出力が軟骨細胞分化と軟骨基質発現に及ぼす影響. 第69回日本大学歯学会総会学術大会, 東京.
272. 森田十誉子, 山崎洋治, 藤春知佳, 稲葉 卓, 川戸貴行, 前野正夫 (2017) 歯科保健行動と心血管代謝リスク指標の陽性化との関連性に関するコホート研究. 第66回日本口腔衛生学会総会, 山形.
273. 中井久美子, 田中秀樹, 柏木 勝, 唐鎌史行, 高橋由美, 川戸貴行, 前野正夫 (2017) CRPはFc γ 受容体を介して脂肪細胞のp38 MAPKのリン酸化とMMPとTIMPの発現を誘導する. 第66回日本口腔衛生学会総会, 山形.
274. 田中秀樹, 中井久美子, 森田十誉子, 山崎洋治, 岡 仁, 小口久雄, 原田修成, 川戸貴行, 前野正夫 (2017) ラットにおける実験的歯周炎がメタボリックシンドローム指標と肝臓に及ぼす影響. 第66回日本口腔衛生学会総会, 山形.
275. 村上史子, 田中秀樹, 中井久美子, 飯田隆文, 北見 聡, 川戸貴行, 前野正夫 (2017) 幼児の歯列の成長に関する調査 ～特に乳歯列の幅について～. 第66回日本口腔衛生学会総会, 山形.
276. 佐野麗美, 中嶋 昭, 川戸貴之, 前野正夫, 清水典佳 (2017) MC3T3-E1細胞にTGF- β 2刺激を与えた場合のBMP signaling pathwayへの影響. 第76回日本矯正歯科学会大会, 北海道.
277. 松生理恵子, 川戸貴行, 馬谷原琴枝, 前野正夫, 清水典佳 (2017) 持続的な圧迫力はRAW264.7細胞における破骨細胞様細胞形成を促進する. 第76回日本矯正歯科学会大会, 北海道.
278. 渡辺雅弘, 篠田雅路, 菅野直之, 佐藤秀一, 岩田幸一 (2016) 下歯槽神経切除後の顔面皮

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 膚感覚機能回復に対するGDNFの有用性。第58回歯科基礎医学会学術大会 札幌
279. Dulguun Batbold, 篠田雅路, 山口 聡, 岩田幸一 (2016) 下歯槽神経損傷後の異所性疼痛に対するマクロファージの関与。第58回歯科基礎医学会学術大会 札幌
280. 古宮宏記, 篠田雅路, 岩田幸一 (2016) 急性歯髄炎により誘導される歯痛錯誤の末梢神経機構。第58回歯科基礎医学会学術大会 札幌
281. 渡瀬哲郎, 清水康平, 篠田雅路, 古宮宏記, 岩田幸一, 小木曾文内 (2016) 咬筋痛に誘発される歯髄痛覚過敏へのアストロサイトの関与 第21回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
282. 古宮宏記, 清水康平, 渡瀬哲郎, 篠田雅路, 岩田幸一, 小木曾文内 (2016) 急性歯髄炎により誘導される歯痛錯誤の末梢神経機構 第21回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
283. 伊藤玲央, 丸野 充, 浦田健太郎, 岡田真治, 李 淳, 篠田雅路, 祇園白信仁, 岩田幸一 (2016) 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21回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
284. 丸野 充, 伊藤玲央, 浦田健太郎, 岡田真治, 李 淳, 篠田雅路, 祇園白信仁, 岩田幸一 (2016) 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21回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
285. 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 (2016) 歯周病はなぜ痛くないのか? -歯周組織における機械痛覚に対するCXCR4の関与- 第21回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
286. 久保亜抄子, 篠田雅路, 岩田幸一 (2016) オレキシンはラット上顎神経損傷による顔面皮膚痛覚過敏を軽減する。第 93 回日本生理学会 札幌
287. 森田十誉子, 山崎洋治, 湯浅由美, 藤春知佳, 石井孝典, 瀬戸美才, 川戸貴行, 前野正夫 (2016) 歯科保健の介入によるメタボリックシンドロームへの効果:パイロット研究. 第 65 回日本口腔衛生学会総会, 東京.
288. 柄澤瑤子, 川戸貴行, 高橋由美, 村上史子, 田中秀樹, 中井久美子, 前野正夫, 清水典佳 (2016) 牽引力は骨芽細胞の MAPK シグナル伝達経路を介して MMP 発現減少と TIMP 発現増加を誘導する. 第 65 回日本口腔衛生学会総会, 東京.
289. 尾崎愛美, 高山忠裕, 山本崇申, 小澤康正, 井口慎也, 鈴木大悟, 長尾真由, 中嶋 昭, 田邊奈津子, 鈴木直人, 前野正夫, 佐藤秀一 (2016) ラット下顎角欠損に対する Osteogenic protein-1 添加コラーゲン膜の影響. 第 68 回日本大学歯学会総会学術大会, 東京.
290. 尾崎愛美, 高山忠裕, 山本崇申, 小澤康正, 井口慎也, 鈴木大悟, 長尾真由, 中嶋 昭, 田邊奈津子, 鈴木直人, 前野正夫, 佐藤秀一 (2016) Osteogenic protein-1 添加コラーゲン膜がラット下顎角骨欠損の骨再生に及ぼす影響. 第 25 回硬組織再生生物学会学術大会総会, 東京.
291. 佐野麗美, 中嶋 昭, 川戸貴之, 前野正夫, 清水典佳 (2016) MC3T3-E1 細胞への圧迫力の負荷が TGF- β 2 シグナル伝達に及ぼす影響の解明. 第 25 回硬組織再生生物学会学術大会総会, 東京.
292. 間中総一郎, 田邊奈津子, 長尾麻由, 鈴木直人, 前野正夫, 佐藤秀一 (2016) LIPUS 刺激は骨芽細胞の ATP-P2X7 受容体を介してコラーゲン代謝を促進する. 第 25 回硬組織再生生物学会学術大会総会, 東京.
293. 長尾麻由, 田邊奈津子, 間中総一郎, 内藤昌子, 昔濃淳平, 鈴木直人, 前野正夫, 佐藤秀一 (2016) LIPUS は骨芽細胞の AT1-PLC β を介して LPS 誘導性 IL-1 α 産生を抑制する. 第 25

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- 回硬組織再生生物学会学術大会総会, 東京.
294. 昔濃淳平, 田邊奈津子, 長尾麻由, 阿部仁子, 間中総一郎, 鈴木直人, 前野正夫, 植田耕一郎 (2016) LIPUS の出力が軟骨細胞の分化および細胞外マトリックス発現に及ぼす影響. 第 25 回硬組織再生生物学会学術大会総会, 東京.
295. 安川拓也, 林 誠, 田邊奈津子, 津田啓方, 鈴木直人, 前野正夫, 小木曾文内 (2016) Mineral trioxide aggregate は calcium-sensing receptor を介して骨芽細胞の分化を促進する. 第 25 回硬組織再生生物学会学術大会総会, 東京.
296. 田中秀樹, 中井久美子, 森田十誉子, 山崎洋治, 山中一浩, 増井富久, 川戸貴之, 前野正夫 (2016) ラットへの実験的歯周炎発症がメタボリックシンドローム指標に及ぼす影響. 第 25 回硬組織再生生物学会学術大会総会, 東京.
297. 中嶋 昭, 鈴木淑美, 佐野麗美, 前野正夫, 清水典佳 (2016) 二次口蓋癒合時における TGF- β s および BMPs 間の cross talk の解明. 第 75 回日本矯正歯科学会大会, 徳島.
298. 佐野麗美, 中嶋 昭, 川戸貴之, 前野正夫, 清水典佳 (2016) MC3T3-E1 細胞にメカニカルストレスを与えた際の TGF- β 2 シグナル伝達の解明. 第 75 回日本矯正歯科学会大会, 徳島.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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
308. 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.
309. 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.
310. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 林良憲, 中西博 (2015) ミクログリアBKチャン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.
316. 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
317. 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解系を促進する. 第 64 回日本口腔衛生学会・総会, 茨城.
318. 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.
319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

326. 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.
327. 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.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.
339. 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.
340. 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. 岡崎生理学研究部研究会「痛みと痛覚情動連関の神経機構」, 岡崎.
341. 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.
342. 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.
343. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. 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.
348. 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
349. 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
350. 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
351. 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
352. 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
353. 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.
354. 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.
355. 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-1β の関与. 第 35 回日本疼痛学会, 大宮.
356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. 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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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 66 回日本薬理学会西南部会, 福岡.
371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

本神経化学会総会, 京都.

378. 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回日本神経化学会総会, 京都.
379. Kobayashi M, Konishi H Kiyama H (2013) Siglec-H is an anti-inflammatory molecule expressed in microglia in response to nerve injury. 第56回日本神経化学会総会, 京都.
380. 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回日本神経化学会総会, 京都.
381. 棧淑行, 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.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. 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.
386. 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
387. 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】**
388. Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2017) Orthodontic force changes response properties of excitatory and inhibitory neurons in the somatosensory and insular cortices. 30th Taiwan Association of Orthodontists annual meeting, Kaohsiung.
389. Ohtani S, Fujita S, Kobayashi M, Hasegawa K, Tonogi M (2017) Correlation between fluorescent intensity of rhodamine-labeled orexin and calcium responses of neurons in the insular cortex. The 11th Sleep Respiration Forum in Hawaii combined with Hawaii Sleep Society, Honolulu.
390. Murayama S, Yamamoto K, Ogiso B, Kobayashi M (2017) Nociceptive input imbalance mediated by ablation of C-fibers causes plastic change of GABAergic neuronal circuits in the insular cortex. Society for Neuroscience Meeting 2017, Washington DC.
391. Murayama S, Ogiso B, Kobayashi M (2017) Driving dynamics of membrane potential response to dental pulp stimulation in vivo targeted patch clamp recording in the rat insular cortex. Oral Neuroscience 2017, Suita.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

392. Usui M, Oi Y, Kobayashi M (2017) Orexin facilitates GABAergic inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. Neuropathic Pain 2017, Gothenburg
393. Kaneko M, Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2017) Differences in cortical excitation profiles between mechanical and electrical stimulation of the periodontal ligament. Neuropathic Pain 2017, Gothenburg
394. Yokota E, Oi Y, Kobayashi M (2016) Mu and delta opioidergic modulation of inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego
395. Mizoguchi N, Kobayashi M, Muramoto K (2016) Modification of the gustatory responses in rat insular cortex by the olfactory stimulation. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego.
396. Kato R, Yamanaka M, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Spike timing rigidity is maintained in bursting neurons under pentobarbital-induced anesthetic conditions. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego.
397. Kaneko K, Koyanagi Y, Oi Y, Kobayashi M (2016) Propofol-mediated spike firing suppression is more sensitive in pyramidal neurons than in fast-spiking interneurons in the rat insular cortex. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego.
398. Horinuki E, Fujita S, Shimizu N, Kobayashi M (2016) Sequential changes in rat cortical excitation during experimental tooth movement. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego.
399. Adachi K, Kobayashi M, Sakagami H (2016) Involvement of GABAergic transmission in the sensory processing in the agranular insular cortex. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego.
400. Murayama S, Kobayashi M, Ogiso B (2016) Changes of insular cortical local circuits in the model rats that receive ablation of unmyelinated primary sensory fibers by capsaicin injection. International Congress on Orofacial Pain 2016, Yokohama.
401. Kaneko M, Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2016) Spatiotemporal profiles of cortical excitation induced by mechanical stimulation of the periodontal ligament during experimental tooth movement. International Congress on Orofacial Pain 2016, Yokohama.
402. Fujita S, Kato R, Nakamura H, Kaneko M, Kobayashi M (2016) Changes of neural activity responding to dental pulp stimulation in an inferior alveolar nerve transection model. International Congress on Orofacial Pain 2016, Yokohama.
403. Murayama S, Kobayashi M (2016) Depression of GABAergic synaptic transmission in the insular cortex of the capsaicin-treated rats. Oral Neuroscience 2016, Suita.
404. Mizoguchi N, Kobayashi M, Muramoto K (2016) The gustatory response is accelerated by the olfactory information in rat insular cortex. 17th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016), Yokohama.
405. Nakamura H, Kobayashi M, Shirakawa T (2016) Spatiotemporal profiles of nociceptive information processing of dental pulp in rat cerebral cortex. 10th Biennial Conference of the Pediatric Dentistry Association of Asia, Tokyo.
406. 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

International Congress on Neuropathic Pain, Nice.

407. 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.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. 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.
412. 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.
413. Kobayashi M, Kato R (2013) Spatial Profile of Neural Excitation in Rat Insular Cortex Evoked by Electrical Stimulation of Mandibular and Maxillary Molar Tooth Pulps: An Optical Imaging Study. Brain and Health Informatics 2013, Gunma.

【国内学会】

414. 中谷有香, 山本清文, 小林真之 (2017) 光遺伝学的手法による島皮質から三叉神経脊髄路核尾側垂核への投射経路の機能解明. 第 95 回日本生理学会, 高松
415. 藤田智史, 小林真之 (2017) ローダミン標識オレキシンを用いた島皮質ニューロンの受容体数とカルシウム応答の相関の解析. 第 11 回三叉神経領域の感覚—運動統合機構研究会, 吹田
416. 大谷紗織, 藤田智史, 小林真之, 長谷川功紀, 外木守雄 (2017) Rhodamine 標識オレキシンの蛍光強度とニューロンのカルシウム応答との相関. 第 16 回日本睡眠歯科学会総会・学術集会, 岩国
417. 堀貫恵利, 清水典佳, 小林真之 (2017) 矯正力は脳皮質ニューロンの歯根膜電気刺激に対する応答を増大させる. 第 76 回日本矯正歯科学会, 札幌
418. 金子茉莉, 小林真之, 清水典佳 (2017) 歯の実験的移動にともなう脳皮質の体部位局在の変化. Orthodontic treatment induces plastic changes of somatotopic organization in the cerebral cortex. 第 76 回日本矯正歯科学会, 札幌
419. 山本清文, 小林真之 (2017) The agranular insular cortical fast-spiking interneurons receive excitatory inputs from the piriform cortex. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会, 塩尻
420. 堀貫恵利, 清水典佳, 小林真之 (2017) Experimental tooth movement increases the excitability of excitatory and inhibitory neurons in the insular cortex. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会, 塩尻
421. 藤田智史, 小林真之 (2017) ラット皮質における咬筋筋紡錘刺激に応答する興奮伝播の時空間的特徴. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会, 塩尻

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

422. 中谷有香, 山本清文, 小林真之 (2017) 三叉神経脊髄路核尾側亜核第 I/II 層に存在する興奮性及びおよび抑制性ニューロンの膜特性. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会, 塩尻
423. 坐間学, 堀貫恵利, 金子忠良, 小林真之 (2017) Infraorbital nerve injury facilitates the excitatory propagation evoked by the stimulation of orofacial regions in insular cortex. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会, 塩尻
424. 臼井緑, 大井良之, 小林真之 (2017) Orexin facilitates GABAergic inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会, 塩尻
425. Yamamoto K, Kobayashi M (2017) N- and P/Q- type calcium channels differentially regulate short-term plasticity in rat cortical inhibitory synapses. 第 40 回日本神経科学会, 幕張
426. Usui M, Oi Y, Kobayashi M (2017) Orexin facilitates GABAergic inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. 第 40 回日本神経科学会, 幕張
427. 金子啓介, 小柳裕子, 大井良之, 小林真之 (2017) ラット無顆粒島皮質における錐体細胞および抑制性介在ニューロンの電気生理学的膜特性に及ぼすプロポフォルの影響. 第 64 回日本麻酔学会, 神戸
428. 臼井緑, 横田英子, 大井良之, 小林真之 (2017) ラット島皮質における抑制性シナプス伝達に対するオレキシンの作用. 第 64 回日本麻酔学会, 神戸
429. 村山翔太, 林誠, 小林真之, 小木曾文内 (2017) 無髓神経欠損モデルラットにおける島皮質の抑制性神経伝達機構の変化. 第 146 回日本歯科保存学会, 青森
430. 村山翔太, 小木曾文内, 小林真之 (2017) Ablation of unmyelinated C-fibers modulates of GABAergic transmission in insular cortex. 第 69 回日本大学歯学会総会・学術大会, 東京
431. 金子茉莉, 堀貫恵利, 小林真之, 清水典佳 (2017) 歯の実験的移動は脳皮質の体部位局在地図を変化させる. 第 69 回日本大学歯学会総会・学術大会, 東京
432. 金子啓介, 大井良之, 小林真之 (2017) ラット大脳皮質に存在するコリン作動性ニューロンの役割. 第 69 回日本大学歯学会総会・学術大会, 東京
433. 大谷紗織, 藤田智史, 外木守雄, 小林真之 (2017) 蛍光標識ペプチドの集積を利用した受容体と細胞応答の相関解明に向けた新規アプローチ. 第 69 回日本大学歯学会総会・学術大会, 東京
434. 山本清文, 小林真之 (2017) N- and P/Q-type calcium channels determine short-term plasticity of the GABAergic synapses in the rat insular cortex. 第 90 回日本薬理学会, 長崎
435. 富山勝則, 加藤梨紗子, 青野悠里, 三枝禎, Waddington J, 小林真之 (2017) Orofacial movements and locomotion in mice treated chronically with MPTP. 第 90 回日本薬理学会, 長崎
436. 金子茉莉, 堀貫恵利, 清水典佳, 小林真之 (2017) Mechanical stimulation of the periodontal ligament changes spatiotemporal profiles of cortical excitation during experimental tooth movement. 第 90 回日本薬理学会, 長崎
437. 臼井緑, 横田英子, 大井良之, 小林真之 (2017) Orexinergic modulation of GABAergic synaptic transmission in the rat insular cortex. 第 90 回日本薬理学会, 長崎
438. 堀貫恵利, 小林真之, 越川憲明, 清水典佳 (2016) 矯正力は歯根膜電気刺激に対する大脳皮質神経応答を変化させる. 第 75 回日本矯正歯科学会, 徳島
439. 金子茉莉, 堀貫恵利, 小林真之, 清水典佳 (2016) 歯根膜機械刺激によって誘発される大脳皮質体性感覚野および島皮質の応答特性. 第 75 回日本矯正歯科学会, 徳島
440. 村山翔太, 武市収, 清水康平, 小林真之, 小木曾文内 (2016) 無髓神経欠損モデルラット

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- における島皮質局所回路の変化. 第 145 回日本歯科保存学会, 長野
441. 堀貫恵利, 小林真之, 越川憲明, 清水典佳 (2016) 矯正力負荷下の歯根膜刺激に対する大脳皮質の神経応答. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 札幌
442. 村山翔太, 小林真之 (2016) 無髄神経欠損モデルラットにおける島皮質局所回路の変化. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 札幌
443. 金子茉莉, 堀貫恵利, 清水典佳, 小林真之 (2016) The spatial profiles of cortical excitation induced by mechanical stimulation of the periodontal ligament. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 札幌
444. 堀貫恵利, 小林真之, 越川憲明, 清水典佳 (2016) 矯正力負荷による歯根膜の炎症は大脳皮質感覚野の興奮性を増大する. 第 75 回東京矯正歯科学会大会, 東京
445. 横田英子, 大井良之, 小林真之 (2016) μ および δ オピオイド受容体による無顆粒島皮質における抑制性シナプス伝達修飾作用の解明. 第 134 回日本薬理学会関東部会, 那須
446. 山本清文, 小林真之 (2016) 島皮質における抑制性シナプス伝達の短期可塑性に対する電位依存性カルシウムチャネルサブタイプの役割. 第 134 回日本薬理学会関東部会, 那須
447. Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Identification of excitatory and inhibitory neurons responding to dental pulp stimulation by two-photon microscopy. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜
448. Yamamoto K, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Fast-spiking GABAergic neurons in the agranular insular cortex from receive excitatory inputs the piriform cortex. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜
449. Kaneko K, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Neuronal subtype-dependent modulation of electrophysiological properties by propofol in rat cerebral cortex. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜
450. Kato R, Yamanaka M, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) The effect of pentobarbital on the firing timing in cortical local circuit. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜
451. 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。
452. 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
453. 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
454. 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
455. 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
456. 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.
457. 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

- study. 第 91 回日本生理学会, 鹿児島.
458. 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.
459. 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.
460. 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.
461. 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.
465. 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>
466. 篠田雅路 (2017) バーニングマウス症候群 (基礎的側面から) International Congress on Orofacial Pain (ICOP) サテライトミーティング 京都
467. 篠田雅路 (2016) 末梢神経系における口腔顔面痛の伝達機構 第 21 回日本口腔顔面痛学会学術大会 横浜
468. Shinoda M (2016) Neuronal functional recovery following trigeminal nerve injury. Sino-Japan Academic Conference. Jinan, China
469. 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
470. 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.
471. Nakanishi H (2015) Lessons from cathepsin deficient mice on human brain diseases, The 4th International Conference and Exhibition on Neurology & Therapeutics. Rome. Italy.
472. 中西博 (2014) Novel roles of microglia, 第 1 回 MS Summer College, 福岡.
473. 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>
474. Kobayashi M (2017) What happens in the insular cortex by trigeminal nerve injury? 第 94 回日本生理学会シンポジウム, 浜松
475. 小林真之 (2017) 島皮質における口腔顔面感覚の制御機構解明に向けて. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会ライオン賞受賞講演, 塩尻
476. 小林真之 (2017) What happens in the cerebral cortex of the trigeminal nerve-injured animals?-Pathophysiological mechanisms and a pharmacological approach-. 第 90 回日本薬理学会年会企

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

画シンポジウム, 長崎

477. 溝口尚子, 小林真之, 村本和世 (2016) 味覚と嗅覚の皮質内情報統合機構, 第 58 回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム, 札幌
478. 小林真之 (2016) 矯正力負荷によって生じる大脳皮質における興奮伝播の変化. 第 58 回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム, 札幌
479. 小林真之 (2016) コリン作動性ニューロンによる側坐核の機能調節. 第 58 回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム, 札幌
480. 篠田雅路 (2017) 痛みの発生メカニズム 第 30 回一般社団法人日本顎関節学会総会・学術大会・第 22 回一般社団法人日本口腔顔面痛学会学術大会共催 日本口腔顔面痛学会メインシンポジウム「神経障害性疼痛の臨床」 横浜
481. 篠田雅路, 岩田幸一 (2017) 異所性口腔顔面痛を調節する神経細胞と非神経細胞間クロストーク 第 59 回歯科基礎医学会学術大会アップデートシンポジウム 塩尻
482. 中西 博 (2017) 口内を清潔に保って認知症を防げ. 新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発言の制御と病態 公開シンポジウム 福岡
483. 武 洲, 中西 博 (2017) 歯周病と認知症: 増悪機序の解明と今後の展望. 第 90 回日本薬理学会 年会企画シンポジウム 長崎
484. Shinoda M. (2016) Central Mechanisms: Understanding the Transition to Persistent Pain. Inaugural IADR Presidential Symposium, 2016 IADR/APR General Session & Exhibition, Seoul, Korea.
485. Shinoda M. (2016) Peripheral Mechanisms Underlying Extraterritorial Orofacial Pain. Symposia, Orofacial Pain: From the Bench to Bed Side, 2016 IADR/APR General Session & Exhibition, Seoul, Korea.
486. Nakanishi H. (2016) Pathological role of cathepsins in chronic pain. XVth International symposium on protease, inhibitors and biological control. Ljubljana, Slovenia.
487. 篠田雅路, 梶 佳織, 本田訓也, 杉山朋久, 岩田幸一 (2016) 口腔顔面に発症する異所性痛覚過敏の末梢神経機構 第 58 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム 札幌
488. 岩田幸一, 篠田雅路, 片桐綾乃 (2016) 三叉神経障害による異所性痛覚過敏へのグリアの関与 第 58 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム 札幌
489. 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
490. Iwata K. (2015) Neuron-glia or neuron-neuron interaction in trigeminal ganglia in involved in extraterritorial orofacial pain mechanisms. International symposium for management of orofacial pain, Seoul Korea.
491. 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.
492. Shinoda M (2015) Neurobiology of pain modulation due to the aging process. 15th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders, Daegu Korea.
493. 本田雅規, 島海拓, 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.
494. 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

495. 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

496. 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.

497. 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ライラルから見てきた新たなアルツハイマー病の治療戦略」. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋.

498. 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.

499. 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ー. 第 19 回口腔顔面痛学会学術大会シンポジウム, 東京.

500. 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.

501. 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.

502. Konishi H, Kobayashi M, Kiyama H (2014) The factors regulating microglial activation after neuronal injury. Neuroscience2014, 横浜.

503. 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.

504. 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.

505. 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.

506. 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

507. 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

508. 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.

509. 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.

510. 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

<既に実施しているもの>

1. 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>
2. 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/>
3. 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/>
4. 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”を開催した（2016 年 8 月 24 日）。
<http://www.kokuhoken.jp/jaob58/>
5. 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”を開催した（2016 年 8 月 24 日）。
<http://www.kokuhoken.jp/jaob58/>
6. 岩田幸一；第 21 回日本口腔顔面痛学会を主催した（2016 年 9 月 24 日）。
<http://www.assiste-j.net/icop2016/index.html>
7. 小林真之、藤田智史；受理された論文を教室ホームページ上で発見した内容がすぐにはわかるような解説文を付け、紹介している。
<http://www2.dent.nihon-u.ac.jp/pharmacology/>

<これから実施する予定のもの>

14 その他の研究成果等

特になし

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「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きた。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た。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、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く予定である。

<「中間評価時」に付された留意事項>

特になし

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

特になし

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髄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

PS-4

Satellite-gial 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

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 Receptor4 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

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週においての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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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-rmu/rmu)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)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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。対照群は細胞懸濁に用いた PBS を同位置に注入した。施術直後から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 チャネルの関与

浦田健太郎¹⁾ 篠田雅路²⁾ 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

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の分布図を作成した。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⁾

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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 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⁾

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⁾ 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髄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。

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頬側に歯周組織欠損(縦 2 mm × 横 3 mm × 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,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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 μ m のセルストレーナー(100 μ m 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-gial 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

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 \square 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 \square 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]

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

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.*) の病原因子として絨毛蛋白 Fimbriae

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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頬側歯肉に 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頬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頬側歯肉部に CXCR4 中和抗体を連続投与し (100 ug/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頬側歯肉部への 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) を経日的に計測した。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。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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⁾

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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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。サルは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。サルは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。この結果から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 Receptor4 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

【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と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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

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⁾,

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

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

(様式 2)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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⁾

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

¹⁾日本学歯学部歯科補綴学第 I 講座, ²⁾生理学講座

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)}

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

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したが, 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

一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。

【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。

(様式 2)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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変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、応答が拡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応答する島皮質背側部のニューロンの一部は、上下顎いずれにも応答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系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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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。

【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。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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。

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.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

[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) を経日的に計測した。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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

【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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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 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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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。

【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。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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。

【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 を独自に合成す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。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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繊毛蛋白 (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頬側歯肉に Complete Freund's adjuvant (CFA) を注射した (CFA 群)。浅麻酔下にて上顎第二臼歯頬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頬側歯肉に 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頬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頬側歯肉への 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 50 g 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

別紙 3

Symposium

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

Nihon University School of Dentistry

Feb 25, 2017

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Program

13:00 Opening Remarks

岩田幸一

Plenary Lecture Chair: 岩田幸一

13:05~13:45 口腔顎顔面感覚の中樞投射の形態学

吉田篤先生

大阪大学大学院歯学研究科

高次脳口腔機能学講座口腔解剖学第二教室

1st Oral Session Chair: 小林真之

13:50~14:10 OS-1

ヒト iPS 細胞由来神経堤細胞のシュワン細胞への分化

鳥海拓

2nd Oral Session Chair: 篠田雅路

14:13~14:26 OS-2

脳虚血に伴う alarmin 分子の発現変化

浅野正岳

Poster Session

14:26~ 15:00

PS-1 顎関節炎に伴った咬筋痛に対する活性型 satellite cell の役割

伊藤玲央

PS-2 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

PS-3 ラット舌癌モデルにおける舌癌発症初期痛覚抑制機構とエンドセリンの関与

古川明彦³

PS-4 三叉神経根圧迫による三叉神経痛モデルにおける三叉神経節内情報伝達機構の変調

小泉桃子

PS-5 CXCR4 シグナルは *Porphyromonas gingivalis* によって誘導されるマウス歯周炎の機械痛覚と歯槽骨吸収に関与する

長嶋秀和

PS-6 咬筋痛に伴った歯髄痛覚過敏発症の中樞神経機構解明

渡瀬哲郎

PS-7 Activation of TRPV1 and TRPA1 via peripheral mGluR5 signaling contributes to thermal and mechanical hypersensitivity

本田訓也

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-8歯周病に対する骨髄由来間葉系幹細胞を用いた細胞治療の可能性

井口慎也

PS-9ラット脱分化脂肪細胞を用いた歯周組織再生

鈴木大悟

PS-10矯正力の負荷は歯根膜侵害刺激に対する大脳皮質神経細胞の応答性を増大させる

堀貫恵利

PS-11歯根膜機械刺激による大脳皮質体性感覚野および島皮質の応答特性

金子茉莉

PS-12Orexin facilitates GABAergic inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex

臼井緑

3rd Oral Session Chair: 浅野正岳

15:00~ 15:13OS-3

Glial cell line-derived neurotrophic factorによる末梢神経再生

篠田雅路

15:13~ 15:26OS-4

三叉神経脊髄路核の視床・橋投射ニューロンにおけるExtracellular Signal-regulated Kinaseのリン酸化とNeurokinin 1発現様式および三叉神経損傷後の発現変化

片桐綾乃

15:26~ 15:39OS-5

Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve injury via vasopressin-1A receptors of the rat trigeminal ganglia

久保亜抄子

4th Oral Session Chair: 鳥海拓

15:40~ 16:00OS-6

Pathophysiological mechanisms and a pharmacological approach to regulate hyperexcitation of the insular cortex induced by injury of the inferior alveolar nerve transection

小林真之

16:00~ 16:20OS-7

Spatiotemporal profiles of excitation induced by masseter muscle spindle stimulation in rat cerebral cortex

藤田智史

16:20 Closing remarks

岩田幸一

Reception

16:40~ 18:00いこい (3号館地下1階) 5

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

口腔顎顔面感覚の中樞投射の形態学

吉田 篤

大阪大学大学院歯学研究科 高次脳口腔機能学講座口腔解剖学第二教室

口腔顎顔面の感覚情報は歯科臨床で重要であるばかりでなく、その伝達と制御の機構の解明は脳科学の重要テーマの一つである。その解明を目指し、これまで多くの臨床研究、生理学や薬理学、形態学などによる基礎研究が成され、顕著な成果を得ては来たが、未だ不十分な状態である。近年、この分野にかかわる脳神経形態学の研究者が激減し、臨床研究者、生理学者や薬理学者等への脳神経形態学情報の提供が不十分になっている、と私は危惧している。そこで本口演では、口腔顎顔面感覚情報の基礎である感覚神経（一次求心性ニューロン）の中樞投射機構の形態学に関し、既に報告されている膨大な研究成果を（私なりに）精査し、これまでに何が明らかになっていて、今後何を明らかにしなければならないのかの情報を皆さんに発信したい。神経形態学的見地から次の内容を検討した。（1）口腔顎顔面感覚が入力する三叉神経感覚核群の特徴、（2）三叉神経感覚核群に投射する三叉神経節ニューロンの投射の特徴、（3）三叉神経感覚核群に投射する他の脳神経の投射の特徴、（4）三叉神経感覚核群に投射する脊髄神経の投射の特徴、（5）三叉神経感覚核群に投射する三叉神経中脳路核ニューロンの投射の特徴、（6）孤束核に投射する感覚神経の投射の特徴、についてである。

本口演で、口腔顎顔面の感覚情報を伝える感覚神経とその情報を受ける2次ニューロンとが、複雑だが巧妙精緻な神経機構で構築されていることが口腔顎顔面の感覚の特徴であることを理解して頂き、皆さんの今後の研究と臨床の基礎情報となれば幸甚である。 7

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Oral Session

OS-1

ヒトiPS細胞由来神経堤細胞のシュワン細胞への分化

鳥海拓¹⁾, 渡辺雅弘²⁾, 岡篤志³⁾, 篠田雅路⁴⁾, 岩田幸一⁴⁾, 磯川桂太郎¹⁾, 本田雅規⁵⁾

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5年,

⁴⁾ 日本大学歯学部生理学講座, ⁵⁾ 愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座

ヒトiPS細胞から分化誘導させた神経堤細胞をラット下歯槽神経切除モデルへ移植すると、神経堤細胞移植群は他の細胞移植群よりも早期(術後3日目)に、下唇での疼痛反射閾値測定で知覚の回復がみられたことを今年のシンポジウムで報告した。また、神経堤細胞移植群での再生軸索には、抗ヒトミトコンドリア抗体とシュワン細胞マーカーS100Bとに二重陽性を示すヒト由来の細胞の存在を認めた。これら *in vivo*での実験結果から、ヒトiPS細胞由来神経堤細胞はシュワン細胞に分化した可能性がある。そこで今回、*in vitro*において神経堤細胞が有するシュワン細胞への分化能について検討した。

シングルセルにしたヒトiPS細胞を、neural induction mediumで8日間浮遊培養し、ニューロスフェア(NS)を形成させた。その後、フィブロネクチンコートしたディッシュにNSを移し、接着したNSから外生した細胞を神経堤細胞とした。さらにシュワン細胞への分化を評価するため、神経堤細胞をL-オルニチン/ラミニンコートしたウェルに播種し、growth-factor-reduced mediumで10週間培養した。

神経堤細胞は神経堤細胞マーカーであるp75^{NTR}, Nestin, およびAP2- α に陽性、ES細胞マーカーであるSSEA-4には陰性を示した。また、growth-factor-reduced medium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、誘導5週目でシュワン細胞マーカーのGFAPとS100Bに陽性、誘導10週目でMyelin P2に陽性を示した。

以上の*in vitro*実験の結果は、ヒトiPS細胞由来の神経堤細胞がシュワン細胞への分化能を有することをさらに支持するものである。8

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-2

脳虚血に伴う **alarmin** 分子の発現変化

浅野正岳¹⁾, 植木皓介²⁾, 尾曲大輔³⁾

1) 日本大学歯学部病理学講座, 2) 日本大学歯学部口腔外科学講座

ヒト口腔扁平上皮癌由来培養細胞を電解酸性機能水で処理することにより interleukin-1 α (IL-1 α)が培養上清中に迅速に放出される現象を見出した。細胞に障害が加わることで細胞外に放出される分子を **alarmin** と総称し, IL-1 α や high mobility group box protein 1 (HMGB1) などが知られている。これらは, 生体に加わった障害に対して, これを修復すべく炎症を惹起させることを目的としていると考えられている。そこで, 脳血管疾患に伴う生体内の種々の変化にも **alarmin** が関与するのではないかとこの着想を得, 本研究を行うこととした。

ラットの両側総頸動脈を結紮することにより脳虚血モデルを作製した。30分後に結紮を解除し, 血液を再灌流させた時点で灌流固定を行い, 組織学的変化についてHE染色により観察を行った。さらに, 結紮前後で末梢血を採取し, 血清中のIL-1 α およびHMGB1濃度の変化をELISAにより測定した。また, 凍結切片を作成し, IL-1 α およびHMGB1の脳内の局在について蛍光免疫染色により検索した。

その結果, HE染色により, 脳組織の一部に明らかな梗塞性変化が認められた。さらに, 脳以外の諸臓器について免疫染色により検討したところ, 肝臓の類洞を形成する内皮細胞や, 脾臓のマクロファージ系の細胞, 心筋細胞間の毛細血管内皮細胞などにおいてHMGB1発現の顕著な増強が認められた。一方, IL-1 α については大きな変化は認められなかった。また, 血清中のIL-1 α およびHMGB1濃度は, 結紮前と比較して, IL-1 α では濃度が上昇したのに対し, HMGB1では顕著な変化は認められなかった。さらに, 蛍光免疫染色により脳内のマイクログリアがIL-1 α 陽性を示し, 脳虚血に伴い形態の膨化とIL-1 α 染色性の変化を伴っていることが明らかとなった。

以上の結果は, 脳虚血モデルにおける **alarmin** 分子の発現が, 脳のみならず全身諸臓器において劇的に変化する可能性を示唆するものであり, 脳虚血に伴う病態の理解に極めて重要なものであると考えている。9

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-3

Glial cell line-derived neurotrophic factorによる末梢神経再生

篠田雅路¹⁾, 渡辺雅弘^{1,2)}, 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, 免疫系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, 末梢神経再生の調節に関与す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。下歯槽神経切断部組織において GDNF 陽性マクロファージが観察されるとともに, 下歯槽神経切断12時間後から14日目まで, 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, 三叉神経節細胞に GDNF receptor [GDNF family receptor alpha-1 (GFR α 1)] が発現し, 神経切断部組織へのハイドロゲルを用いた GDNF と 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。

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。GDNF は下歯槽神経損傷後の感覚機能回復薬のターゲット分子となり得る可能性がある。10

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-4

三叉神経脊髄路核の視床・橋投射ニューロンにおける **Extracellular Signal-regulated Kinase** のリン酸化と **Neurokinin 1** 発現様式および三叉神経損傷後の発現変化

片桐綾乃¹⁾, 岡田真治^{1,2)}, 斎藤弘人^{1,2)}, 美久月瑠宇^{1,3)}, 菅原詩織^{1,3)}, 岩田幸一¹⁾

1) 日本大学歯学部生理学講座, 2) 日本大学歯学部補綴 1 講座, 3) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯科心身医学分野

口腔顔面領域の感覚は三叉神経脊髄路核 (Vi-Vc) や上部頸髄 (C1) を経由し, 視床 (視床後内側腹側核固有部 (VPM), 視床内側核群 (MTN)) または橋の結合腕傍核 (PBN) に投射した後, 体性感覚野や辺縁皮質に送られる。しかし, これらの Vi-Vc および C1 投射ニューロンにおける侵害情報伝達機構は不明な部分が多い。そこで, VPM, MTN, PBN に逆行性トレーサーである Fluorogold (FG) を注入し, 上唇にカプサイシン刺激を加えることで, 侵害刺激に早期 (5 分以内) に反応するリン酸化 Extracellular Signal-regulated Kinase (pERK) および Neurokinin 1 (NK1) 陽性の Vi-Vc および C1 における投射ニューロンの分布様式を解析した。

pERK+NK1 陽性 VPM 投射ニューロンは Vc に分布し, MTN 投射ニューロンは吻尾側的な分布に有意な特徴は認められなかった。一方, pERK+NK1 陽性の PBN 投射ニューロンは Vc から C1 に広く分布していた。また, pERK+NK1 陽性標識投射ニューロンは 10% ほどで, 侵害受容ニューロンの多くは介在ニューロンであること, pERK+NK1 陽性投射ニューロンの吻尾側的な分布様式の違いはこれら三経路での機能的な違いを反映している可能性が示された。また, 眼窩下神経拘扼後における pERK 陽性の VPM および PBN 投射ニューロン発現変化についても結果の一部を報告する。11

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-5

Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve injury via vasopressin-1A receptors of the rat trigeminal ganglia

Asako Kubo, Masamichi Shinoda, Koichi Iwata

Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

Oxytocin (OXT) is a neuropeptide hormone synthesized and secreted by hypothalamic neurons, and has been reported to play a significant role in pain modulation. However, the mechanisms underlying OXT's antinociceptive effect on neuropathic pain are not fully understood. In the present study, we examined the peripheral effect of OXT on mechanical hypersensitivity induced by partial ligation of the infraorbital nerve (PNL) in rats. Mechanical hypersensitivity in the whisker pad skin following PNL was attenuated by the direct administration of OXT into the trigeminal ganglion (TG). The proportion of vasopressin-1A receptor (V1A-R)-immunoreactive (IR), but not OXT-receptor-IR, neurons significantly increased among TG neurons innervating the whisker pad skin after PNL. In a patch-clamp recording from TG neurons isolated from PNL rats, the resting membrane potential (RMP) of OXT-treated neurons was significantly decreased, and the current thresholds of OXT-treated neurons for spike generation (rheobases) were significantly greater than those of vehicle-treated neurons. Additionally, OXT increased voltage-gated K⁺(K_v) channel currents in PNL animals. Furthermore, intra-TG administration of a selective V1A-R antagonist reversed the OXT-induced alleviation of mechanical hypersensitivity, and co-application of the antagonist opposed OXT's effects on the RMP, rheobase, and K⁺current. These findings suggest that OXT is effective at suppressing TG neuronal hyperexcitability following nerve injury, likely by modulation of K_v channels via V1A-R. This signaling mechanism represents a potential therapeutic target for the treatment of orofacial neuropathic pain.¹²

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-6

Pathophysiological mechanisms and a pharmacological approach to regulate hyperexcitation of the insular cortex induced by injury of the inferior alveolar nerve transection

Masayuki Kobayashi

Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry

Transection of the inferior alveolar nerve (IANX) induces chronic neuropathic pain in the maxillary region. Nociceptive information of the orofacial region converges into the somatosensory and insular cortices (SC/IC), and therefore, the unbalanced sensory inputs caused by IANX may cause neuroplastic changes. We demonstrated that excitatory propagation in SC/IC was facilitated 1-2 weeks after IANX. In addition, the number of both excitatory and GABAergic neurons responding to molar pulp stimulation was increased, and the responses of excitatory neurons were prolonged. In IAN-transected rats, the number of both excitatory and inhibitory neurons responding to molar pulp stimulation increased and the duration of calcium responses increased in excitatory neurons, though the amplitude of calcium responses increased in inhibitory neuron. *In vitro* slice experiment revealed that inhibitory postsynaptic inputs to layers II/III pyramidal neurons (Pyr) were decreased in IANX models. These results suggest that IAN transection induces unrecovered changes in the cerebral cortex by changing the local circuits, which may be an underlying mechanism of referred pain. An agonist of μ , but not δ or κ , opioid receptor depressed IPSCs in fast-spiking GABAergic neuron (FS) \rightarrow FS, but not FS \rightarrow Pyr connections, which results in the suppression of excitation of IC. This finding suggests a possibility of prevention of orofacial neuropathic pain by μ opioid receptor agonists.¹³

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-7

Spatiotemporal profiles of excitation induced by masseter muscle spindles stimulation in rat cerebral cortex

Satoshi Fujita¹⁾, Mari Kaneko²⁾, Hiroko Nakamura³⁾ and Masayuki Kobayashi¹⁾

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

[Purpose] The masseter nerve conveys proprioceptive information from muscle spindles in the masseter. Previous studies suggest that proprioceptive information originating in the muscle spindles is processed in the cerebral cortex. However, the locations and temporal properties of the cortical regions responding to stimulation of masseter muscle spindles in the rat are unclear. The present study aimed to identify the regions that process proprioception of muscle spindles in the masseter using in vivo optical imaging with a voltage-sensitive dye in rats under urethane anesthesia.

[Materials & Methods] Rats were anesthetized with urethane (1.5 g/kg). After a craniotomy to image the surface of the left insular and surrounding cortices, a voltage-sensitive dye, RH1691 (1 mg/ml), was applied for 1 hour. Changes in RH1691 fluorescence were measured using the CCD camera system. The responses to jaw opening and electrical stimulation of the masseter nerve were recorded.

[Results & Conclusion] Jaw opening that was produced by mechanically pulling down the mandible evoked an optical response in two cortical regions: the most rostroventral part of the primary somatosensory cortex (S1) and the border between the ventral part of the secondary somatosensory cortex (S2) and the insular oral region (IOR). The kinetics of the optical signal, including the latency, amplitude, rise time, decay time, and half duration, in the S1 region were comparable to those in the S2/IOR region. Electrical stimulation of masseter nerve initially excited the rostral part of the S2/IOR region, which was an adjacent region of initial response to jaw opening. Compared to the area responding to jaw opening, the region responding to electrical stimulation of masseter nerve expanded rostrally in a maximum response. These findings suggest that proprioception of the masseter is processed in S1 and S2/IOR. Other sensory information, such as nociception, may be processed in a region that is located in the rostral part of S2/IOR.¹⁴

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Poster Session

PS-1

顎関節炎に伴った咬筋痛に対する活性型satellite cellの役割

伊藤玲央¹⁾, 丸野充¹⁾, 岡田真治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

【目的】臨床の現場において顎関節症患者をみかけるが、そ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。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が詳細は明らかにされていない。そこで、顎関節炎に伴った咬筋痛に対する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を作成した。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、免疫組織化学的に解析した。さらに、モデルラットに対し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内投与によって逃避反射閾値の低下の抑制が有意にみられた。以上の結果から、顎関節の炎症によって引き起こった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、咬筋痛が発症したという可能性が示唆された。15

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-2

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)}, 岡田真治^{1,2)}, 岩田幸一²⁾

1)日本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

【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-trinitrobenzene sulfonic 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 μm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。16

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-3

ラット舌癌モデルにおける舌癌発症初期痛覚抑制機構とエンドセリンの関与

古川明彦^{1,2)}, 篠田雅路²⁾, 本田訓也²⁾, 赤坂竜太^{1,2)}, 米原啓之¹⁾, 岩田幸一²⁾

1) 日本大学歯学部臨床医学講座, 2) 日本大学歯学部生理学講座

【緒言】口腔癌発症早期では痛みなどの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Endothelinの関与について検討した。

【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、対照群として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、癌接種相当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。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の存在を免疫組織化学的に検索し、さらに三叉神経節 μ -opioid receptorタンパク量の変化をwestern-blot法にて定量した。また、SCC接種群および対照群の舌組織中の β -endorphin量および、ET-A receptor antagonistの持続投与により β -endorphinの量が変化するかを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おこりはじめ、11日目に有意な閾値の低下を認めた。培養SCC細胞において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, 14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。舌組織中 β -endorphinの量はSCC接種後6, 14日目において有意に増加し、ET-A receptor antagonistの持続投与により β -endorphinの増加を抑制した。

【結論】以上の結果より、舌癌の初期癌性疼痛の抑制にはET-A receptorおよび μ -opioid receptorのシグナルを介した三叉神経節ニューロンの興奮性を抑制していることが示唆された。17

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-4

三叉神経根圧迫による三叉神経痛モデルにおける三叉神経節内情報伝達機構の変調

小泉桃子, 篠田雅路, 岩田幸一

日本大学歯学部生理学講座

「目的」三叉神経痛は鋭く刺すような顔面痛が特徴的で、会話の様な日常の行動がトリガーとなる。現在Trigeminal root entry zone (TREZ) の脱髄により発症すると考えられているが、詳細な原因は未だ明らかではない。これまでに上顎神経結紮や切断による三叉神経痛モデルを用いて多くの研究が行われているが、実際の三叉神経痛とは異なる点が多く三叉神経痛モデルとして適当であるとは言い難い。今回我々は三叉神経節とTREZとの間の神経束に圧迫を加え、実際の三叉神経痛に近似した動物モデルの作製を試みた。さらに同モデルに発症する顔面部機械痛覚過敏に対するP2X₃受容体およびマクロファージの役割を検討した。

「方法」SD雄性ラット(7週齢)の頭頂骨に直径1mmの穴をあけてガラス棒を挿入し、三叉神経節とTREZとの間の神経束を圧迫した。圧迫後、口髭部に機械、熱および冷刺激を加え逃避反射閾値を経日的に測定した。また、あらかじめ口髭部に逆行性トレーサー(FG)を投与したのち、圧迫後14日目に三叉神経節(TG)を摘出した。TGにおけるFG標識P2X₃受容体陽性細胞数およびIba1(macrophage marker)陽性細胞数の変化を免疫組織学的に解析した。さらに、口髭部へのP2X₃受容体拮抗薬投与による機械刺激に対する逃避反射閾値の変化を解析した。

「結果」圧迫後14日目、口髭部への機械刺激に対する逃避反射閾値は有意に低下した。熱および冷刺激に対する逃避反射閾値に変化は見られなかった。また圧迫側TGにおいて、FG標識P2X₃受容体陽性TGニューロン数およびIba1陽性細胞数が有意に増加した。さらに、口髭部へのP2X₃受容体拮抗薬投与により圧迫後の機械刺激に対する逃避反射閾値の低下は有意に抑制された。

「結論」三叉神経圧迫により発症する口髭部の機械痛覚過敏は、口髭部投射P2X₃受容体陽性TGニューロン数およびTG内macrophage数の増加が関与する可能性が示された。18

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-5

CXCR4 シグナルは*Porphyromonas gingivalis*によって誘導されるマウス歯周炎の機械痛覚と歯槽骨吸収に関与する

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⁾日本大学歯学部生理学講座

歯周炎は歯周組織の破壊と歯槽骨の吸収を伴うが、痛みを伴わずに進行する。しかし、なぜ痛みなく進行するのかは不明である。本研究ではマクロファージに発現するケモカイン受容体：CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) に着目し、*Porphyromonas gingivalis* (P.g.) によって惹起される歯周炎において、CXCR4 を介するシグナル伝達が歯周組織の機械痛覚にどのように関与するのか検討した。

実験には7 週齢、雄性のC57BL/6 マウスを用いた。右側上顎第二臼歯周囲に5-0 絹糸を結紮(ligation : L) しP.g. を播種(P.g.-L 処置)、または右側上顎第二臼歯頬側歯肉にポジティブコントロールとして Complete freund's adjuvant (CFA) を注射した。浅麻酔下で右側上顎第二臼歯頬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。その結果、CFA 処置はSham と比較して有意に逃避反射閾値が低下したが、Sham とP.g.-L 処置群との間に差は認められなかった。さらにP.g.-L 処置後、右側上顎第二臼歯頬側歯肉にCXCR4 中和抗体を連続投与し、機械刺激に対する逃避反射閾値の変化を解析した。その結果、CXCR4 中和抗体の連続投与後2 日目には逃避反射閾値が有意に低下した。そこで、中和抗体投与後2 日目に免疫組織学的解析を行うとともに、疼痛閾値の調節に関与する一酸化窒素(NO) の産生量を測定した。その結果、CXCR4 中和抗体投与後2 日目にCXCR4 陽性マクロファージ数とNO の産生量が有意に増加した。次に、NO の基質であるL-arginine をnaive マウスの歯周組織に直接投与し、vehicle 投与と比較して逃避反射閾値の低下がみられるか否か検討した結果、L-arginine の投与後0.5~1 時間に逃避反射閾値は有意に低下した。

以上の結果より、マウス歯周炎において、歯周組織に浸潤したマクロファージにおける、P.g. によるCXCR4シグナルの亢進は、NO の放出を阻害することで、歯周炎の無痛性進行に関与することが示された19

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-6

咬筋痛に随伴した歯髄痛覚過敏発症の中樞神経機構解明

渡瀬哲郎¹⁾, 清水康平¹⁾, 篠田雅路²⁾, 小木曾文内¹⁾, 岩田幸一²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部歯科保存学第Ⅱ講座, ²⁾ 日本大学歯学部生理学講座

【研究目的】悪習癖や顎関節症により咬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、その発症に至る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)の右側咬筋を被覆する皮膚組織内に深麻酔下で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(MMC)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。刺激開始後14日目に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、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Astrocyte内のグルタミン合成酵素を特異的に阻害するMSO(methionine sulfoximine)を延髄に14日間持続投与し、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MMC群において3日目から有意な低下を示した。また、14日間の咬筋刺激後に反射性顎舌骨筋活動は、Sham群に比較してMMC群において投与後2分間で有意な増加を示した。これらの変化はMSOの持続投与により抑制された。同14日目に、MMC群において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、MMC群のVcにおいてAstrocyteの発現増加が見られ、さらにMSOの投与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。20

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-7

Activation of TRPV1 and TRPA1 via peripheral mGluR5 signaling contributes to thermal and mechanical hypersensitivity

Kuniya Honda^{1,2}, Masamichi Shinoda¹, Koichi Iwata¹

¹)Department of Physiology, ²)Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nihon University School of Dentistry

Peripheral tissue inflammation or injury causes glutamate release from nociceptive axons, keratinocytes and Schwann cells, resulting in thermal hypersensitivity. However, the detailed molecular mechanisms underlying glutamate-induced thermal hypersensitivity are unknown. The aim of this study was to clarify the involvement of peripheral transient receptor potential (TRP) glutamate-induced pain hypersensitivity.

The amount of glutamate in the facial tissue was significantly increased 3 days after facial CFA injection. The head-withdrawal reflex threshold to heat, cold or mechanical stimulation were significantly decreased on day 7 after continuous glutamate or metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) agonist (CHPG) injection into the facial skin compared to vehicle-injected rats, and the decreased head-withdrawal reflex threshold was significantly recovered by mGluR5 antagonist MTEP, TRPA1 antagonist HC-inhibitor administration into the facial skin. TRPV1 and TRPA1 were expressed in mGluR5-immunoreactive (IR) trigeminal ganglion (TG) neurons innervating the facial skin, and mGluR5-IR neurons expressed PKC α . PKC α phosphorylation in TG was significantly enhanced following glutamate injection into the facial skin. Moreover, neuronal activity of TG neurons was significantly increased following facial glutamate treatment.

The present findings suggest that activation of TRPA1 and/or TRPV1 through mGluR5 signaling via PKC α is involved in facial thermal and mechanical hypersensitivity.²¹

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-8

歯周病に対する骨髄由来間葉系幹細胞を用いた細胞治療の可能性

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。

【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。22

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-9

ラット脱分化脂肪細胞を用いた歯周組織再生

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-10

矯正力の負荷は歯根膜侵害刺激に対する大脳皮質神経細胞の応答性を増大させる
堀貫恵利¹⁾、清水典佳¹⁾、小林真之²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部歯科矯正学講座, ²⁾ 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、矯正治療中に多くの患者が訴える不快事項であるが、そのメカニズムについては不明な点が多い。我々は光学計測法を用いた研究で、矯正力を負荷して1日後に歯根膜刺激に対する大脳皮質神経活動が顕著に増大することを明らかにした。しかし、矯正力によって、大脳皮質神経回路および神経細胞レベルで生じる可塑的变化は不明である。そこで本研究では、二光子励起顕微鏡を用いて大脳皮質神経細胞の*in vivo*カルシウム・イメージングを行い、歯根膜刺激に対する大脳皮質神経細胞の応答性について検討するとともに、矯正力を負荷したモデル動物を用いて、矯正力による大脳皮質局所神経回路への影響を検討した。

【方法】本実験では、興奮性と抑制性神経細胞を区別するため、抑制性ニューロンにVenusを発現させたVGAT-Venusラットを使用した。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50 gの矯正力を負荷したモデル動物を作製した。頭蓋骨を直径約0.5mm開窓し、上顎臼歯歯根膜の応答処理に関与する大脳皮質体性感覚野および島皮質にOGB-488とSR-101を負荷し、上顎臼歯および下顎臼歯歯根膜の電気刺激に対する神経細胞のカルシウム・イメージングを行った。また、矯正力負荷後の歯根膜刺激に対する応答の変化を対照群と比較し、その特徴を解析した。

【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歯根膜刺激に応答する興奮性および抑制性神経細胞の割合がともに増加し、その最大振幅が顕著に増大した。また対照群と比較して、下顎臼歯歯根膜刺激に応答する神経細胞の割合が顕著に増加した。

【考察および結論】以上の結果から、光学計測法で観察していた矯正力負荷による大脳皮質神経活動の亢進は、興奮性および抑制性神経細胞の活動電位の頻度が増加することによって生じる可能性が示唆された。さらに矯正力負荷によって、歯根膜刺激に対する大脳皮質神経応答の局在性に変化が生じ、受容野が拡大することが明らかとなった。24

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-11

歯根膜機械刺激による大脳皮質体性感覚野および島皮質の応答特性

金子茉莉¹⁾、堀貫恵利¹⁾、清水典佳¹⁾、小林真之²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部歯科矯正学講座, ²⁾ 日本大学歯学部薬理学講座

【目的】我々は、歯根膜の電気刺激による感覚情報が体性感覚野および島皮質で処理されること、さらに矯正力が歯根膜刺激時の大脳皮質における神経応答に及ぼす影響について明らかにしてきた。しかし、歯根膜の機械刺激に対する大脳皮質の応答については不明な点が多い。そこで本研究では、ラットの上顎臼歯歯根膜に機械刺激を与えて大脳皮質で生じる神経活動の時空間的特性を調べ、電気刺激による応答と比較検討した。

【試料および方法】実験にはSDラット（6 - 8週齢）を使用した。ウレタン麻酔下にて右側上顎臼歯歯根膜に電極を挿入し、同歯歯頸部に結紮線を巻き付け固定した。左側頭部を開頭し、体性感覚野および島皮質を露出させ、膜電位感受性色素RH1691を負荷して皮質表面を染色した。歯根膜の機械刺激は、上顎臼歯歯頸部に固定した結紮線を電気モーターで牽引して行った。歯根膜の機械刺激に対する大脳皮質神経活動は、実体顕微鏡にCCDカメラを搭載した光学計測システムを用いて記録した。さらに、モルヒネ（2.5mg/kg）をラット背部に皮下注射し、歯根膜電気刺激に対する応答性の変化を明らかにした。

【結果および考察】上顎臼歯歯根膜の電気刺激に対する大脳皮質の応答は、二次体性感覚野および島皮質（S2/IOR）に、一方上顎臼歯に対する機械刺激では、一次体性感覚野（S1）に応答が認められ、それに付随して電気刺激による応答より背尾側のS2に応答が認められた。また機械刺激の特徴として、刺激終了時にも応答がみられ、この応答は牽引時間を延長するにつれて有意に増大した。さらに、interstimulus interval を延長するにつれてpaired-pulse ratio は増大した。加えて、モルヒネ皮下投与によってS2/IORの応答性が著明に減少した。これらの結果は、機械刺激が電気刺激と比較してS1により大きな応答を引き起こすこと、さらに侵害受容情報の処理にはS2/IORが深く関与することを示唆する。25

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-12

Orexin facilitates GABAergic inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex

Midori Usui^{1,2}, Eiko Yokota^{1,2}, Yoshiyuki Oi¹, Masayuki Kobayashi²)

¹)Department of Anesthesiology,²)Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry

【Purpose】 The orexin is a peptide regulating wakefulness and appetite. Recent studies have demonstrated suppressive effects of orexin on nociception. The insular cortex (IC) is an important region to process nociception, and IC expresses both orexinergic receptor 1 (OX1) and 2 (OX2) and receives dense orexinergic inputs. Therefore, orexin possibly regulates IC activities, which may contribute to suppress nociception. However, it remains unknown how cortical orexinergic receptors modulate synaptic transmission.

【Material & method】 In the present study, we performed paired whole-cell patch-clamp recordings from fast-spiking cells (FS) and pyramidal cells (Pyr) in IC, and examined the effects of orexinergic ligands on unitary inhibitory postsynaptic currents (uIPSCs) in from FS to Pyr connections.

【Result & conclusion】 Application of 100 nM orexin A or orexin B enhanced the amplitude of uIPSCs in from FS to Pyr connections without changing paired-pulse ratio. On the other hand, application of 1 μ M [Ala¹¹, D-Leu¹⁵]-orexin B, a selective OX2agonist, did not enhance the amplitude of uIPSCs. OX1 has more preference to bind to orexin A rather than to orexin B, whereas OX2 comparably binds to orexin A and orexin B. Therefore, next, we examined the effects of OX1 and OX2 selective antagonists on the orexin-induced facilitation of uIPSCs to examine which orexinergic receptors play a major role in facilitating uIPSCs. Pre-application of SB334867, an OX1 antagonist diminished the orexin A/B-induced facilitation of uIPSCs. However, Pre-application of TCS-OX2-29, an OX2 antagonist, had little effect on the orexin A-induced facilitation of uIPSCs. These results suggest that OX1 is more likely to contribute facilitation of uIPSCs, and this facilitation of inhibitory transmission in IC may reduce IC excitation. As a result, orexin may suppress nociception.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

別紙4

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

Nihon University School of Dentistry

2018年3月10日 (土) 13:00～16:40

日本大学歯学部 4号館 3階 第3講堂

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Program

13:00 Opening Remarks

岩田 幸一

Plenary Lecture I 大学院特別講義 Chair: 小林 真之

13:05~13:45 **Recent findings on the ultrastructural basis for the processing of orofacial sensory information**

Dr. Yong Chul Bae

Department of Oral Anatomy and Neurobiology

Kyungpook National University, Korea

1st Oral Session Chair: 浅野 正岳

13:50~14:05 **OS-1**

ヒトiPS細胞を利用した末梢神経再生

鳥海 拓

2nd Oral Session Chair: 篠田 雅路

14:08~14:18 **OS-2**

脳虚血モデルマウスにおける各種臓器でのalarmin分子の発現変化

深澤 麻衣

Poster Session

14:18 ~ 14:50

PS-1 急性歯髄炎によって引き起こされる歯痛錯誤発症における末梢神経機構解明

古宮宏記

PS-2 ラット舌癌モデルにおける舌癌発症初期痛覚過敏抑制機構とEndothelinの関与

古川明彦

PS-3 Effect of Diquafosal Sodium ophthalmic administration on ophthalmalgia under dry eye condition

菅原詩織

PS-4 新生児期顔面皮膚外傷性ストレスによる成体期顔面皮膚切開痛増強へのNav1.8の関与

相馬久実

PS-5 proiece IL-1 α の細胞内局在及び機能について

佐田英理

PS-6 口腔扁平上皮癌細胞のLPS 不応答性に対するユビキチン-プロテアソーム系の関与

大津麻里子

PS-7 Regeneration of medullary neuronal circuits following inferior alveolar nerve transection

鈴木達郎

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-8 三叉神経脊髄路核尾側亜核および上部頸髄における視床または橋投射ニューロンの分布様式

斎藤弘人

PS-9 Orexin facilitates GABAergic IPSCs by activation of postsynaptic PKC signaling cascade in the rat insular cortex

臼井 緑

PS-10 Cholinergic inputs to cortical cholinergic neurons facilitate disinhibition of excitatory neurons in the rat cerebral cortex

金子啓介

PS-11 Regulatory mechanisms of cortico-cortical information processing by leptin

村山将太

PS-12 Context-dependent gustatory neuronal activity in the insular cortex

加藤 梨紗子

Plenary Lecture II Chair: 岩田 幸一

14:50~15:30 **Sex differences in the response to lacrimal gland excision-induced dry eye**

Dr. Ian D. Meng

Center for Excellence in the Neurosciences

University of New England, USA

3rd Oral Session Chair: 小林 真之

15:35~ 15:50 **OS-3**

Peripheral glial cell line-derived neurotrophic factor facilitates the functional recovery of mechanical nociception following inferior alveolar nerve transection

篠田 雅路

15:50~ 16:05 **OS-4**

サテライトグリア-神経節細胞連関機構解明への電気生理学的アプローチ

久保 亜抄子

4th Oral Session Chair: 鳥海 拓

16:08~ 16:23 **OS-5**

Enhancement of responses to upper molar stimulation in somatosensory and insular cortices of inferior alveolar nerve-transected rat.

藤田 智史

16:23~ 16:38 **OS-6**

嗅球-無顆粒島皮質間の新規神経回路による島皮質出力ニューロンの抑制機構の解明

山本 清文

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

16:40 Closing remarks

岩田 幸一

Reception

16:50~ 18:00 いこい (3号館地下1階)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Abstracts

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Plenary Lecture I -大学院特別講義-

Recent findings on the ultrastructural basis for the processing of orofacial sensory information

Yong Chul Bae

Department of Anatomy and Neurobiology, School of Dentistry, Kyungpook National University

I would like to present, in this seminar, our recent ultrastructural findings on the processing of craniofacial sensory information. Recently, we found that 1) P2X₃ is also expressed in the brainstem astrocytes, preferentially in their fine processes as well as in primary nociceptive neurons, 2) the number of P2X₃-positive fine astrocytic processes and the expression of P2X₃ in these processes are increased significantly in CCI-ION rats, compared to control rats, and 3) administration of MPEP, a specific mGluR5 antagonist, alleviated the mechanical allodynia and abolished the increase in P2X₃ expression in fine astrocytic processes caused by CCI-ION. These findings reveal preferential expression of P2X₃ in the fine astrocytic processes in the brainstem, propose a novel role of P2X₃ in the fine astrocytic process in the mechanism of craniofacial neuropathic pain

Parvalbumin (PV), calretinin (CR), calbindin D-28k (CB), stage specific embryonic antigen-4 (SSEA4), and phosphorylated neurofilament 200 (pNF200) have been commonly used as markers for primary afferent neurons which are associated with large myelinated fibers. We examined type of fiber in which they are expressed by EM immunohistochemistry. PV, CR, CB and SSEA4 were expressed in small as well as in large myelinated fibers, but rarely in unmyelinated fibers, suggesting that they are expressed in both nociceptive and mechanoreceptive neurons, and can be used as specific markers for primary sensory neurons with myelinated fibers. However, pNF200 were expressed in all types of fibers, suggesting that NF200 is not a specific marker for primary afferent neurons with myelinated fibers.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Plenary Lecture II

Sex differences in the response to lacrimal gland excision-induced dry eye

Ian D. Meng

Center for Excellence in the Neurosciences, University of New England, USA

Dry eye disease (DED), caused by insufficient production or quality of tears, leads to persistent corneal pain and altered properties of corneal afferent neurons. The prevalence of DED is 1.5-2 times greater in women than men, yet a direct comparison of dry eye symptoms in male and female animal models of dry eye has never been performed. Using lacrimal gland excision to produce dry eye in male and female mice, tear levels, corneal epithelial cell damage, nerve morphology, ATF3 expression in the trigeminal ganglion, and corneal sensitivity was examined. Several sex differences were found in the response to dry eye. In female mice, lacrimal gland excision produced greater damage to the cornea, including increased corneal epithelial cell apoptosis, when compared to male mice. Consistent with this finding, female mice with dry eye also demonstrated greater nociceptive responses compared to males. However, comparable increases in ATF3 expression was found in the trigeminal ganglion of both the male and female animals. Examination of corneal nerves after LGE revealed a similar reduction in the subbasal nerve and in nerve terminal density in male and female mice. Preliminary data indicates that at least some of the sex differences may be due to a greater capacity of male mice to better compensate for the loss of lacrimal gland secretions. Overall, these results indicate a sex-specific difference in response to aqueous tear deficiency produced by lacrimal gland excision, with female animals displaying greater corneal epithelial cell damage and nociception.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Oral Session

OS-1

ヒトiPS細胞を利用した末梢神経再生

鳥海拓^{1,2)}, 渡辺雅弘^{3,4)}, 岡篤志⁵⁾, 篠田雅路³⁾, 岩田幸一³⁾, 磯川桂太郎²⁾, 本田雅規¹⁾

¹⁾愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座, ²⁾日本大学歯学部解剖学第II講座,

³⁾日本大学歯学部生理学講座, ⁴⁾日本大学歯学部歯科保存学第III講座, ⁵⁾日本大学歯学部

末梢神経損傷後における軸索伸長や再髄鞘化にはシュワン細胞が関与することから、損傷した末梢神経再生におけるシュワン細胞移植の有効性が報告されている。しかし、シュワン細胞を得るためには正常な神経組織の採取と大量培養が必要であり、自家のシュワン細胞供給には限界がある。また、シュワン細胞は神経堤細胞に由来する。そこで多能性幹細胞であるiPS細胞に着目し、iPS細胞から誘導された神経堤細胞を末梢神経損傷部に移植することで感覚機能の回復と軸索再生への有用性を検討したので報告する。

Bajpaiらの方法を応用し、ヒトiPS細胞(253G1)を神経堤細胞へ誘導した。誘導された細胞では神経堤細胞マーカーのp75^{NTR}、Nestin、およびAP2- α が陽性、ES細胞マーカーのSSEA-4が陰性であった。そして、7週齢雄性SDラットの下歯槽神経に長さ4 mmの欠損部を作成し、ここに神経堤細胞を播種した中空性担体を埋入する移植実験を行った。コントロールでは、ラットのシュワン細胞および皮膚線維芽細胞を用いた。移植後、下唇への侵害機械刺激に対する逃避反射閾値を経日的に測定し、移植後14日目に担体中央部横断切片の免疫組織化学的検討を行った。その結果、移植3日目に神経堤細胞移植群で下唇への侵害機械刺激に対する逃避反射閾値が低下し、移植14日目の各群で担体内部に軸索の再生を認めた。神経堤細胞移植群の担体中央部横断切片では、ヒトミトコンドリアおよびS-100 β に共陽性の細胞を認めた。また、ニューロフィラメント200陽性線維数は、神経堤細胞移植群とコントロール群とに有意差はなかった。

以上の知見から、ヒトiPS細胞から誘導した神経堤細胞は移植部で生着し、損傷した末梢神経の軸索再生を誘導し、感覚機能の回復に有用であると示唆された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-2

脳虚血モデルマウスにおける各種臓器でのalarmin分子の発現変化

深澤麻衣, 浅野正岳

日本大学歯学部病理学講座

Alarmin分子は、細胞の壊死に際して、修復を目的とした炎症を惹起するために、細胞外に自身の置かれた危機的状況を知らせる機能を持ち、HMGB1やIL-1 α などが知られている。そこで、虚血性疾患に起因する細胞死にもalarminが関与するのではないかと考え、脳梗塞におけるalarminの機能について検討することとした。

これまでの研究で、脳梗塞モデル動物の全身諸臓器における変化について検討したところ、脳マイクログリア細胞の形態変化、それに随伴して全身諸臓器におけるHMGB1陽性細胞数が増加することが解った。中でも脾臓におけるHMGB1陽性細胞数の増加は顕著であり、免疫組織学的検討の結果、これはCD68陽性のマクロファージであることが明らかとなった。

そこで、著しいHMGB1陽性細胞の増加が認められた脾臓と脳に着目し検討することとした。一方、ミノサイクリンはマイクログリア細胞の活性抑制剤として知られるが、ミノサイクリン投与による脾臓でのHMGB1陽性細胞の変化について検討した。

全身麻酔下で、片側の総頸動脈を30分間結紮することで脳梗塞モデルマウスを作製した。結紮を解除した後、皮膚を縫合し、術後1、3、5、7日目に、灌流固定を行い、脳と脾臓を摘出した。

パラフィン切片および凍結切片を作製し抗HMGB1抗体および抗Iba1抗体を用いて免疫組織化学的に解析を行い、陽性細胞数をカウントした。ミノサイクリン非投与群ではHMGB1およびIba1陽性細胞数は経日的に増加し、結紮後5日目で血管周囲、濾胞、濾胞間質で陽性細胞数はピークを示した。また、免疫蛍光染色の結果、HMGB1陽性細胞はCD68陽性を示し、マクロファージであることが解った。この結果を踏まえ、結紮前日、当日、3日後にミノサイクリン(50mg/kg)を腹腔内投与し、同様に脳梗塞巣を作製した。術後5日目に脾臓におけるHMGB1及びIba1陽性細胞数の変化を観察した。その結果、ミノサイクリン非投与群に比較して、両陽性細胞とも数は有意に減少した。

以上の結果から、脾臓におけるHMGB1およびIba1陽性細胞は、脳虚血後5日目をピークとして増加すること、また、ミノサイクリン投与によるマイクログリアの活性低下に伴い、陽性細胞数が有意に減少することが明らかとなった。このことは、脳梗塞巣に集積したマイクログリアがalarminとして放出されたHMGB1を貪食し、脾臓に運搬する可能性を示唆するものであり、極めて興味深い。今後は、脾臓に集積したHMGB1陽性マクロファージと脳内のマイクログリアとの関連や、脳梗塞の程度と脾臓におけるHMGB1陽性細胞の集積に比例関係が成立するかなどの点についてさらに解析を行っていきたいと考えている。ほかの薬剤はどのような効果を示すのかを検討し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

OS-3**Peripheral glial cell line-derived neurotrophic factor facilitates the functional recovery of mechanical nociception following inferior alveolar nerve transection**

Masamichi Shinoda, Masahiro Watanabe, Koichi Iwata

Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

Inferior alveolar nerve (IAN) injury which sporadically occurs as a complication of orofacial surgery can induce various sensory disturbances including the disturbance of pain sensation in the orofacial regions. Though it was reported that glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) delivery to the injury site augmented morphological axonal regeneration following peripheral nerve injury, the effect of GDNF on functional axonal regeneration is unclear. In this study, we examined the involvement of peripheral GDNF application in the functional recovery of facial mechanical nociception following IAN transection (IANX). Nociceptive mechanical sensitivity of the facial skin was lost over the 5 days following IANX and was recovered by day 13. GDNF was expressed in infiltrating inflammatory cells such as macrophages and neutrophils, and GDNF expression was enhanced in the IAN injured region. GDNF family receptor alpha 1 was expressed in small- and medium-sized trigeminal ganglion neurons following IANX. Continuous GDNF administration to the injury site enhanced axonal regeneration of IAN and recovery of nociceptive mechanical sensitivity of the facial skin. GDNF neutralization using a neutralizing antibody at the injury site inhibited the recovery of nociceptive mechanical sensitivity of the facial skin after IANX. GDNF signaling at the IANX site accelerates the functional recovery of mechanical nociception of the facial skin following IANX. Therefore, GDNF application at the IANX site may be an attractive therapeutic target for the functional disturbance of pain sensation of the facial skin following IANX.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-4

サテライトグリア-神経節細胞関連機構解明への電気生理学的アプローチ

久保亜抄子, 岩田幸一

日本大学歯学部生理学講座

神経損傷後の後根神経節や三叉神経節内において、サテライトグリアが活性化されることにより、末梢神経（神経節細胞）の異常興奮が引き起こされて痛覚過敏が起こることが報告されているが、その詳細な機構については不明な点が多い。

今回、このサテライトグリア活性化による神経節細胞興奮関連の機構をあきらかにする目的で、三叉神経節内の環境をできるだけ維持した*ex vivo*標本内の神経節細胞からのパッチクランプ法を確立した。雄性5-6週齢Sprague-Dawleyラットから取り出した三叉神経節から軟膜だけを剥離したホールマウント標本、もしくは三叉神経節を2-3切片に分けたスライス標本から記録された神経節細胞の膜電位（RMP）は -63.5 ± 2.0 mV、基電流(T)は 153.3 ± 21.9 pA (n = 12) であった。これらの細胞に対し、P2X7受容体の選択的作動薬であるBzATP (30 μ M)を灌流投与したところ、開始後30分のRMPおよびTは、 -55.7 ± 3.1 mV、 90 ± 17.7 pA (n = 6)、vehicle投与群では、 -63.3 ± 2.7 mV、 153.3 ± 19.1 pA (n = 6)であった。得られた結果をもとに、投与前に対する変化率を比較した結果、RMP, Tともに両群間に有意な差がみられた。BzATPが結合するP2X7受容体は、三叉神経節内においては神経節細胞には発現しておらずサテライトグリア特異的に発現しているATP受容体であることから、P2X7受容体開口によりサテライトグリアの活性化が引き起こされた結果、三叉神経節細胞の興奮性を規定するNa⁺チャンネルやK⁺チャンネルの機能が変化すると推定される。

本結果は、今回立ち上げた三叉神経節*ex vivo*標本からのパッチクランプ法の有効性を示すものであり、本方法がサテライトグリアと神経節細胞との機能関連を解析することができる実験手法であることを支持すると考えられる。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-5**Enhancement of responses to upper molar stimulation in somatosensory and insular cortices of inferior alveolar nerve-transected rat.**

Satoshi Fujita, Kiyofumi Yamamoto, 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 previously elucidated that the area between secondary somatosensory and insular cortices (S2/IOR) play a role in nociceptive information processing of dental pulps.

However, it is not fully understood whether and how the neural activity in these cortices is changed by nerve injury which could be causes of ectopic pain. To address this question, we observed neural activity during nociceptive information processing in inferior alveolar nerve transection (IANX) rats using optical imaging with voltage-sensitive dye and calcium imaging by a two-photon microscopy.

Since the dental pulp principally contains A δ and C fibers that transmit nociceptive information, we observed responses to dental pulp stimulation. Optical imaging at macroscopic level revealed that excitatory propagation in S2/IOR was expanded in 1-2 weeks after IANX. In Ca²⁺ imaging at cellular level, the number of both excitatory and inhibitory neurons responding to maxillary molar pulp stimulation increased in IANX rats. The calcium responses increased in both types of neurons, and the duration of calcium responses increased in excitatory neurons. Whole-cell patch-clamp recording in slice preparation revealed that inhibitory postsynaptic inputs to pyramidal neurons were decreased in IANX rats. These results suggest that IANX induces enhancement of neural activity during nociceptive information processing in S2/IOR, and plastic changes of the local circuits might contribute to the enhancement.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

OS-6

嗅球-無顆粒島皮質間の新規神経回路による島皮質出力ニューロンの抑制機構の解明

山本清文, 小林真之

日本大学歯学部薬理学講座

無顆粒島皮質(AI) の出力は, 痛みの下行性抑制経路を調節することが知られる(Jasmin et al., 2003)。この出力情報はAI内の興奮性ニューロンの発火とこれらニューロンに対するGABA作動性ニューロンの抑制性入力との総和によって最適化される。一方, 異常痛を示す座骨神経結紮モデル動物では, 島皮質内の興奮性シナプス伝達の長期増強応答が惹起されることから, AI内の情報処理機構の破綻が種々の慢性疼痛の原因となりうると考えられる(Min Zhuo 2016)。したがって, AIの興奮と出力の調節に, 興奮性ニューロンに抑制性シナプスを形成する抑制性ニューロンの発火応答とGABAによるシナプス伝達が重要であると容易に予想されるが, これらニューロンの発火に必要な局所的興奮性入力を何処から受けるかほとんど分かっていない。そこで錐体ニューロン(Pyr) とGABA作動性ニューロンの一種である高頻度発火型ニューロン(FSN) に対する興奮性入力の位置を推定した。

VGAT Venus Aラット(3-4 週齢) から島皮質を含む急性スライス標本を作製し, ホールセルパッチクランプ法によってシナプス応答を記録し, MNI-caged glutamate (200 μ M)灌流下にてlaser scanning photostimulation法よりPyrとFSNに対する興奮性入力の位置を推定した。V層上層からV層深層—VI層に存在するPyr, ならびにV層上層からV層中間層に存在するFSNは, 各ニューロンのsoma近傍からの垂直性の興奮入力が認められた。一方, V層深部に存在するFSN (n = 19) は梨状皮質III層, 傍梨状皮質ならびにAI内VI層の広範囲からの興奮性入力を受けることが明らかとなった。また, アデノ随伴ウイルスをベクターとして用いた光遺伝学的手法で, 嗅球に由来する投射線維の選択的な光刺激により, AI内V層のFSNに同調した発火応答と, 扁桃体基底核に投射するAI内出力性Pyrの自発発火の抑制が認められた。これらの結果は, AI内のFSNを介して, 嗅球の興奮性の増大によりAIからの出力が減弱することを示唆する。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

Poster Session

PS-1

急性歯髄炎によって引き起こされる歯痛錯誤発症における末梢神経機構解明

古宮宏記¹⁾, 清水康平¹⁾, 篠田雅路²⁾, 小木曾文内¹⁾, 岩田幸一²⁾

¹⁾日本大学歯学部歯科保存学第Ⅱ講座, ²⁾日本大学歯学部生理学講座

【目的】急性歯髄炎が発症した際に起きる歯痛錯誤は、適切な診断と治療を行う上で大きな問題となる。このような異所性異常疼痛のメカニズムの一つとして侵害受容ニューロンの異常興奮が考えられているがその詳細は不明である。本研究では、急性歯髄炎によって引き起こされる歯痛錯誤発症における末梢神経機構の一端を解明することを目的とした。

【材料及び方法】右側上顎第一臼歯歯髄(M1)内へのComplete Freund's Adjuvant (CFA)投与3日目で、ラットを浅麻酔し、その後、同側顎二腹筋に双極電極を挿入し筋放電量が安定するまで静置し、同側上顎第二臼歯(M2)を露髄させ髄腔内に Capsaicin投与を行った。それぞれの群で投与前後の反射性顎二腹筋活動を経時的に計測し筋活動量の解析を行った。また、M1へのCFA投与およびM2へのFluorogold (FG)投与3日目に、ラットを麻酔し、灌流固定を行った。その後、三叉神経節内でSatellite細胞の活性化マーカーであるGlial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)およびGap結合の構成タンパクであるConnexin43 (Cx43)発現を免疫組織学的手法にて検索し、GFAPおよびCx43陽性細胞に取り囲まれたFG陽性細胞数について解析を行った。さらに、歯髄炎モデルラットのTG内にCx43阻害薬(Gap26)を、CFA投与前3日より7日間持続投与し、M2へのCapsaicin刺激後の反射性顎二腹筋活動を経時的に計測し解析を行った。

【結果】反射性顎二腹筋活動はCFA群で有意な増加を示した。Cx43を発現しているGFAP 陽性細胞によって囲まれたFG陽性神経節細胞数の割合はCFA群で有意に多かった。TG内へのGap26投与により、反射性顎二腹筋活動は有意に抑制された。

【考察及び結論】M1歯髄炎はM2に痛覚過敏を引き起こすことが示された。発症メカニズムの一つとして、M1の炎症により三叉神経節内でのSatellite細胞の活性化およびそれに引き続くCx43の発現増加によって活性型Satellite細胞がM2支配神経節細胞周囲にまで波及し、M2神経節細胞活動が亢進され、結果的にM2の痛覚過敏が引きこされたと考えられる。さらに、活性型Satellite細胞の拡散にはSatellite細胞に存在するCx43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

PS-2

ラット舌癌モデルにおける舌癌発症初期痛覚過敏抑制機構とEndothelinの関与

古川明彦^{1,2)}, 篠田雅路²⁾, 本田訓也²⁾, 久保亜抄子²⁾, 赤坂竜太^{1,2)}, 米原啓之¹⁾, 岩田幸一²⁾

¹⁾ 日本大学歯学部臨床医学講座, ²⁾ 日本大学歯学部生理学講座

【緒言】 癌発症早期において痛みを訴えることは少なく、癌が進行した状態で発見されることが多い。しかし、そのメカニズムの詳細は明らかではない。今回われわれは、ラット舌癌モデルを用いて癌発症早期において疼痛抑制にかかわる末梢Endothelin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) 細胞を舌に播種し、舌癌ラットモデルを作製した (SCC細胞播種群)。対照群はPBSを接種した。Hematoxylin-eosin染色により舌腫瘍の組織学的変化を経日的に観察した。浅麻酔下にて、腫瘍部に機械刺激および熱刺激を与え各刺激に対する逃避反射閾値を測定した。また、SCC細胞播種群において、舌へendothelin-A (ET-A) receptor antagonist (BQ-123)または μ -opioid receptor antagonist, 対照群としてPBSの持続的投与を行い、逃避反射閾値の変化を解析した。SCC細胞播種群および対照群に対して、western blot法にて三叉神経節における μ -opioid receptor発現量および舌組織におけるEndothelin-1 (ET-1)と β -endorphin発現量の変化を解析した。またELISA法にてET-A receptor antagonist舌投与後の β -endorphin発現量の変化を解析した。

【結果】 舌への熱刺激に対する逃避反射閾値はSCC細胞播種群およびPBS接種群共に変化はみられなかった。SCC細胞播種後11日目以降、機械刺激に対する逃避反射閾値が有意に低下した。ET-A receptor antagonistまたは μ -opioid receptor antagonistの舌持続投与によりSCC細胞播種後6日目において対照群と比較して機械刺激に対する逃避反射閾値は有意に低下した。SCC細胞播種群およびPBS接種群ともに三叉神経節における μ -opioid receptor発現に変化は認められなかった。SCC細胞播種後、舌組織中のET-1量および β -endorphin量は有意に増加した。また、ET-A receptor antagonistの局所投与により β -endorphin量の増加が抑制された。

【結論】 初期舌癌における癌性疼痛の抑制には、初期舌癌細胞からEndothelinシグナルを介して放出される β -endorphinが関与することが示唆された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-3**Effect of Diquafosal Sodium ophthalmic administration on ophthalmalgia under dry eye condition**

Shiori Sugawara ^{1, 2)}, Ayano Katagiri³⁾, Lou Mikuzuki ^{1, 2)}, Hiroto Saito²⁾, Koichi Iwata ²⁾

¹⁾Department of Psychosomatic Dentistry, Tokyo Medical and Dental University Graduate School,

²⁾Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry, ³⁾Department of Oral Physiology, Osaka University Graduate School of Dentistry

Dry syndrome including dry eye (DE), dry mouse, dry nose and dry skin is caused by exocrine glands dysfunction. The cornea is innervated by the first branch of trigeminal nerve and the density of C-fibers innervating cornea is the highest in the human body. DE is known to cause ophthalmalgia as well as unpleasantness in the eye. Recently, P2Y₂ agonist diquafosol sodium (Diquas®) is selected for the treatment of DE. Diquafosol accelerates moisture and mucin secretion from conjunctival epithelium and goblet cells. However, it's still unknown whether the tear secretion by diquafosol prevent ophthalmalgia.

Three percent diquafosol (10 μ l 6times/day) was applied for 4 weeks on the exorbital gland-removed rats (DE rats). In diquafosol treated-DE rats, reduced tear volume was significantly recovered and the number of eye blinks elicited by hypertonic saline (2.5 M) application was suppressed compared with control group. The number of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase-immunoreactive cells in trigeminal subnucleus caudalis was significantly smaller in the diquafosol-treated group compared with control group.

These data suggest that diquafosol application to the DE is a possible treatment to prevent ophthalmalgia via acceleration of tear secretion in DE patients.

(Acknowledgements: Keio Univ. Sch. Med Prof. Kazuo Tsubota and SANTEN Co.)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-4

新生児期顔面皮膚外傷性ストレスによる成体期顔面皮膚切開痛増強へのNav1.8の関与
相馬久実^{1,2)}, 篠田雅路²⁾, 浦田健太郎³⁾, 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, 3) 日本大学歯学部総義歯補綴学講座

【目的】新生児期の精神のおよび身体的ストレスは、成人後の神経系にさまざまな変化を引き起こし、異常疼痛の原因となることが知られている。歯科領域の疾患においては、舌痛症、非定型顔面痛や顎関節症の痛みなどはストレスと密接に関連していると考えられているが詳細は不明である。本研究では、新生児期外傷性ストレスモデル動物を作製し、顔面部皮膚切開痛に対する新生児期外傷性ストレスの影響を検討した。

【材料と方法】雄性SDラット（生後4日目）の口髭部皮膚をイソフルラン吸入麻酔下にて切開縫合した（新生児期外傷群）。生後7週目、深麻酔下にて口髭部皮膚を再度切開して縫合した。再切開縫合後14日目まで、口髭部皮膚に熱および機械刺激を与え、逃避反射閾値を隔日的に測定した。さらに再切開縫合後14日目、口髭部投射三叉神経節ニューロンにおけるTetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel (Nav 1.8) 発現を解析した。

【結果】生後7週目、コントロール群と比較して新生児期外傷群において口髭部皮膚の熱および機械痛覚に変化みられなかった。再切開縫合後14日目、新生児期外傷群において熱および機械痛覚過敏が増強し、口髭部投射Nav 1.8陽性三叉神経節ニューロンが有意に増加した。

【結論】新生児期皮膚外傷によって生じる成人期口髭部皮膚切開後の熱および機械痛覚過敏の増強には口髭部投射三叉神経節ニューロンにおけるNav 1.8の増加によるニューロン活動の亢進が関与することが示唆された。

【利益相反】著者は利益相反が無いことを宣言する。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-5

proiece IL-1 α の細胞内局在及び機能について

佐田英理¹⁾, 福井怜²⁾, 尾曲大輔²⁾, 武元智子¹⁾, 浅野正岳²⁾, 清水典佳¹⁾

¹⁾日本大学歯学部歯科矯正学講座, ²⁾日本大学歯学部病理学講座

【目的】alarminは障害を受けた細胞から放出される分子の総称であり、細胞に壊死、熱刺激、低酸素状態などの障害が加わることにより、周囲の細胞・組織に対して現在置かれている危機的な状況を伝達する機能を有している。代表的なものに、HMGB1やInterleukin-1 α (IL-1 α) などがある。IL-1 α は分子量34 kDaのimmature分子として産生されたのち、細胞質においてカルパインなどにより酵素的に切断され、N末端側のproiece IL-1 α (ppIL-1 α)とC末端側の成熟型IL-1 α に分かれる。immature IL-1 α とppIL-1 α はnuclear localizing signal (NLS)を保持しているために核内に移行し、intracrineとしての役割を担うことが解っている。しかし、核内に存在するppIL-1 α が障害に際して細胞外に放出され、どのような機能を有しているのかという点については何ら報告がない。そこで本実験では培養細胞に様々な刺激を与えた際のppIL-1 α の細胞内局在を可視化するとともにその細胞外での機能を解明することを目的とした。

【実験方法】N末端にgreen fluorescence protein (GFP)を結合させたppIL-1 α 発現plasmid (GFP-ppIL-1 α)及びcontrol (GFP)をそれぞれヒト子宮頸がん由来細胞 (HeLa) にtransfectionする。transfection後、Triton X-100溶液、DNaseI、及びNaCl処理を行い、ppIL-1 α の細胞内局在を観察する。また上記培養上清中のppIL-1 α の変化について検討する。

【結果】GFP transfectantでは蛍光が細胞質内に一様に局在していたのに対し、GFP-ppIL-1 α は核に局在していた。前者ではTriton X-100溶液処理後、GFPはほぼ完全に消失したのに対しGFP-ppIL-1 α はTriton X-100溶液処理後も強固に核に局在することが明らかになった。DNaseI処理の処理時間を検討したところ、37°C、30分間の処理で、DAPI染色が顕著に減弱することから、この条件を設定して反応させたところ、核内に局在していたGFP-ppIL-1 α はほぼ消失した。さらに、培養上清中のGFP-ppIL-1 α の分泌について検討したところ、細胞障害により極めて微量ではあるがGFP-ppIL-1 α の細胞外への放出が認められた。

【考察】細胞障害性刺激を加えてもppIL-1 α は核内に局在することが明らかとなった。この局在は、DNaseI処理により消失したことから、ppIL-1 α が染色体DNAと何らかの様式で結合している可能性が示唆された。さらに、細胞障害性刺激によりppIL-1 α が細胞外に放出されたことは、その細胞外機能を追求することの重要性を示すものであった。ppIL-1 α の核内局在のメカニズムと合わせて今後追求し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

PS-6

口腔扁平上皮癌細胞のLPS 不応答性に対するユビキチン-プロテアソーム系の関与

大津麻里子, 浅野正岳

日本大学歯学部病理学講座,

「背景」

Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs: 病原体関連分子パターン) はToll-like receptor (TLR) 受容体などを介して種々の炎症性サイトカインの産生を誘導する。代表的なPAMPs であるグラム陰性菌由来のLipopolysaccharide (LPS) の腫瘍発生との関連が注目されている。

「目的」口腔扁平上皮癌細胞株(OSCC) であるCa9-22 のLPS 不応答性におけるユビキチン-プロテアソーム系関与のメカニズムについて検討すること。

「方法」

OSCC (HSC3 およびCa9-22) を、LPS、Flagellin、Poly (I:C) で刺激した。IL-8 産生量はELISA 法にて、TLR 2、TLR 4 およびMyD88 のタンパク質発現についてはWestern blot (WB) 法で検討した。MyD88とUbiquitin (Ub) のタンパク質複合体の検出には免疫沈降とWB 法を併用した。

「結果」

HSC3 が全てのPAMPs に反応してIL-8 産生が誘導されたのに対して、Ca9-22 ではLPS に対してのみ反応を示さなかった。そこで、LPS シグナル伝達に必須のTLR 2、TLR 4 およびMyD88 のタンパク質発現をWB により検索したところ、MyD88 のみCa9-22 ではHSC3 に比較して分子量の大きなバンドが検出された。免疫沈降とWB の結果、Ca9-22 ではMyD88 が細胞内で恒常的にユビキチン化されていることが明らかとなった。そこで、プロテアソーム阻害剤であるMG132またはユビキチン化酵素阻害剤を用いて検索したところ、IL-8 の産生が増強された。

「結論」

Ca9-22 のLPS 不応答性が、MyD88 の恒常的なUb 化によるもの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

PS-7**Regeneration of medullary neuronal circuits following inferior alveolar nerve transection**

Tatsuro Suzuki¹⁾, Masahiro Kondo²⁾, Hidekazu Nagashima³⁾, Naoyuki Sugano³⁾, Shuichi Sato³⁾, Koichi Iwata²⁾

¹⁾ Division of Applied Oral Science, ²⁾ Department of Physiology, ³⁾ Department of Periodontology, Nihon University School of Dentistry

During dental treatment, an accidental nerve injury in the trigeminal nerve sometimes causes severe persistent pain in patients. However, the relationship between the symptom and regeneration process of neural circuits following the axonal injury is largely unknown.

To clarify this, we developed an inferior alveolar nerve transection (IANX) model in mice. IANX induced a significant increase in head-withdrawal threshold to noxious stimuli. The hypoalgesia persisted for 1 month after IANX, although it was partially recovered. The axotomy led to decrease of IB4-binding and CGRP immunoreactivity (IR) in trigeminal ganglion (TG) and within trigeminal subnucleus caudalis (Vc). At 2 weeks after IANX, the reduction of IB4-binding and CGRP-IR in TG was recovered to the control level, however IB4-binding within Vc did not. A retrograde tracer, Fluorogold (FG) injected was transferred to a subset of IB4-binding or CGRP-IR TG cells at 2 weeks after IANX. Three days following IANX, decreased activation of ERK to noxious stimuli was observed in Vc. Two weeks after IANX, the noxious mechanical or heat stimuli induced-ERK activation was restored to the control level, but the distribution pattern of noxious mechanical dependent ERK-activated neurons was changed in Vc.

The present findings suggest the possibility that sustained reduction of IB4-binding in TG central axon results in impaired activation of secondary neurons in the medulla after pinch stimulation, thereby lasting of sensory dysfunction associated with nerve injury.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-8

三叉神経脊髄路核尾側亜核および上部頸髄における視床または橋投射ニューロンの分布様式
齋藤弘人¹⁾, 片桐綾乃²⁾, 岩田幸一²⁾

¹⁾日本大学歯学部歯科補綴学第一講座, ²⁾日本大学歯学部生理学講座

口腔顔面領域からの侵害情報上行路は、三叉神経脊髄路尾側亜核 (Vc) および上部頸髄 (C1) の侵害受容ニューロンを経由し、視床後内側腹側核 (VPM)、視床内側核群 (MTN) または橋結合腕傍核 (PBN) へ投射し、続いてVPMは大脳皮質に、MTNとPBNは辺縁系に情報を送る。しかし、侵害情報を伝える投射ニューロンにおける投射先の違いによるVcおよびC1での分布様式については不明な部分が多い。

そこで、本研究では侵害刺激によってリン酸化するphosphorylated extracellular signal-regulated kinase (pERK)を神経興奮のマーカーとし、さらに、主にC線維末端から放出されるsubstance Pの受容体であるneurokinin 1 receptor (NK1)の投射ニューロンにおける発現様式を検討した。

雄性ラットの右側VPM、MTNまたはPBNに3% Fluorogold (FG)を注入した。FG注入から7日後、左側上唇にカプサイシンを注射 (300 μM, 10 μl) することによりC線維を刺激し、5分後に灌流固定した。Vc～C1におけるpERK-NK1共陽性FG標識投射ニューロンの分布様式を解析した。

pERKおよびNK1陽性細胞はVcからC1のI-II層に限局していた。FG標識投射ニューロンに対するpERK-NK1共陽性FG標識投射ニューロンの割合は、VcからVPMへ8.6%、尾側Vc-C1からMTNへ25.0%、VcからPBNへ15.3%、尾側Vc-C1からPBNへ21.1%と吻尾的な分布の相違が認められた。このようなpERK-NK1共陽性FG標識ニューロンにおける投射先の相違による吻尾的な発現分布の違いは、口腔顔面領域から視床または橋への痛覚伝導に関する侵害情報処理に対する機能的な違いを反映している可能性があるかと推察された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-9**Orexin facilitates GABAergic IPSCs by activation of postsynaptic PKC signaling cascade in the rat insular cortex**

Midori Usui^{1,2}, Yoshiyuki Oi², Masayuki Kobayashi¹

¹)Department of Pharmacology and ²)Anesthesiology, Nihon University School of Dentistry

Many roles of orexinergic system have been established such as regulating wakefulness, appetite, and nociception. Recent studies reported orexinergic inputs to the insular cortex (IC), which plays a critical role in processing nociception, and expresses both orexinergic receptor 1 (OX1) and 2 (OX2). We have previously examined how orexinergic receptors modulate synaptic transmission using a paired whole-cell patch-clamp recording technique from fast-spiking cells (FS) and pyramidal cells (Pyr) in IC. We found that both orexin A and orexin B enhance the amplitude of unitary inhibitory postsynaptic currents (uIPSCs) in FS->Pyr connections principally via OX1 without changing the paired-pulse ratio and failure rate. However, intracellular mechanisms of the orexinergic facilitation of uIPSCs via OX1 are still unclear. First, we performed laser photolysis of DPNI-GABA, which releases GABA by application of 405 nm laser to confirm that the orexin A-induced facilitation of uIPSC is mediated via postsynaptic GABA_A receptors. As a result, puff application of 100 nM orexin A enhanced the amplitude of laser-evoked GABA IPSCs recorded from Pyr cells. Second, we performed paired whole-cell patch-clamp recordings to examine whether the second messengers in the downstream of Gq protein-coupled OX1 are included in the orexinergic facilitation of uIPSCs. Both pre application of 1 μM staurosporine, a selective protein kinase C (PKC) inhibitor, and pre application of 15 μM 2ABP, a selective inositol trisphosphate (IP₃) inhibitor, diminished the orexin A-induced facilitation of uIPSCs. Moreover, intracellular application of 10 mM BAPTA, a fast Ca²⁺ chelator, to postsynaptic Pyr cells, diminished the orexin A-induced facilitation of uIPSCs. These results suggest that the orexinergic facilitation of inhibitory transmission is mediated by postsynaptic GABA_A receptor phosphorylation via activation of PKC signaling cascade.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-10**Cholinergic inputs to cortical cholinergic neurons facilitate disinhibition of excitatory neurons in the rat cerebral cortex**

Keisuke Kaneko^{1,2)}, Sachie Matsumura³⁾, Yoshiyuki Oi²⁾, Masayuki Kobayashi¹⁾

¹⁾Department of Pharmacology, ²⁾Department of Anesthesiology, and ³⁾Department of Pediatric Dentistry, Nihon University School of Dentistry, Japan

Recent studies have demonstrated that the cerebral cortex involves cholinergic interneurons in addition to projections of cholinergic inputs from the basal forebrain (BF). Cholinergic interneurons are vasoactive intestinal peptide (VIP)-positive and are distributed in layers 2/3 with a bipolar morphology. There is a report that these neurons do not exert direct postsynaptic response in neighboring neurons, but indirectly induce an increase in spontaneous EPSCs in adjacent pyramidal neurons and regulate local cortical function. Cortical VIP-positive interneurons are activated by cholinergic projection from BF, and project to the dendrites of somatostatin (SST)-positive neurons and parvalbumin (PV)-positive neurons, each of which inhibit adjacent pyramidal neurons. As a result, cholinergic inputs from BF disinhibit excitatory neurons by exerting VIP-positive neuron-induced suppression of SST/PV-positive neurons. However, less is known about the cellular mechanisms of neuromodulation by cholinergic interneurons in the cerebral cortex. Here, we performed whole-cell recording from cholinergic interneurons co-expressing VGAT-Venus and ChAT-tdTomato and other subtypes of neurons in the insular cortex (IC), and analyzed their morphology, electrophysiological membrane properties, postsynaptic responses, and cross-correlation. Cholinergic interneurons principally distributed in layers 2/3 and display double bouquet morphology. All of them were Venus-positive, suggesting that cortical cholinergic neurons are also GABAergic. These cholinergic neurons activated were depolarized and their inter event interval of miniature EPSCs was decreased by carbachol, suggesting that cholinergic inputs from the BF facilitate cholinergic interneuronal activities. We also found that cholinergic interneurons had gap-junctions among the same subtype of neurons, and the activation of these neurons increases the synchrony of spike firing, suggesting that these cholinergic interneurons are coordinately working on inhibition of GABAergic neurons. Moreover, cholinergic interneurons induced inhibitory postsynaptic currents in neighboring GABAergic interneurons, which were diminished by atropine, suggesting that co-released acetylcholine plays a role in facilitation of inhibition. These findings suggest that cholinergic neurons are likely to play a role in disinhibition of the activities of pyramidal neurons, which may be involved in the mechanisms for cholinergic inputs-induced excitation of cortical activities.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-11**Regulatory mechanisms of cortico-cortical information processing by leptin**

Shota Murayama^{1,2}, Masayuki Kobayashi¹)

¹)Department of Pharmacology, and ²)Department of Endodontics, Nihon University School of Dentistry, Japan

Leptin, a 16 kDa protein hormone, is produced in the adipocytes and plays a pivotal role in regulation of energy balance by controlling appetite and metabolism. Leptin receptors are widely distributed in the brain, especially in the hypothalamus, hippocampus and neocortex. The insular cortex (IC) processes gustatory and visceral information, which functionally correlate to feeding behavior. However, it is still an open issue how leptin modulates synaptic transmission in the IC and other cortical areas. To elucidate the functional roles of leptin in cortical information processing, we recorded excitatory propagation by an optical imaging technique using *in vivo* preparations. In control, electrical stimulation of gustatory cortex, a part of the IC, induced the rostrocaudally expanded excitation along the rhinal fissure. Application of leptin from the cortical surface effectively suppressed the amplitude and area of excitatory propagation in the IC. Paired whole-cell patch-clamp recordings from layer V pyramidal and fast spiking (FS) cells were performed using rat IC slice preparations to explore the mechanisms of leptin-induced suppression of excitatory propagation in the IC. Unitary excitatory postsynaptic currents (uEPSCs) and inhibitory postsynaptic currents (uIPSCs) were recorded from pyramidal→FS and FS→pyramidal cell connections, respectively. In pyramidal→FS cell connections, bath application of leptin suppressed uEPSCs in amplitude. In contrast, leptin facilitates the amplitude of uIPSCs in FS→pyramidal cell connections in a dose-dependent manner. A coefficient of variation (CV) analysis suggests that presynaptic mechanism is involved in the effects of leptin on uEPSCs and uIPSCs. These results suggest that leptin reciprocally modulated uEPSCs and uIPSCs via presynaptic mechanisms, and as a whole, leptin suppresses neural excitability in the IC. Leptin-induced suppression of excitation may contribute the refinement of cortico-cortical information processing of gustation.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

PS-12**Context-dependent gustatory neuronal activity in the insular cortex**

Risako Kato¹⁾, Mie Kajiwara²⁾, Masayuki Kobayashi¹⁾

¹⁾Department of Pharmacology and ²⁾Anesthesiology, Nihon University School of Dentistry

Insular cortex (IC) is a brain structure responsible for the perception of taste. γ -aminobutyric acid (GABA)ergic inhibition has been reported to modify taste responses in IC. However, it is unknown how inhibitory neurons work on GABAergic and excitatory pyramidal neurons which responded to gustatory stimulation in vivo. To elucidate the role of inhibitory neurons in the process of gustatory input, we performed extracellular unit recording from rat insular cortical neurons during a cue-guided lever-manipulation task in which saccharin solution was provided as a reward. We classified neurons with high spontaneous firing frequency (> 5 Hz) with bursting as HFB neurons ($n = 26$), and those with low spontaneous firing frequency (< 10 Hz) and without bursting were classified as non-HFB neurons ($n = 461$). Most HFB neurons have shorter spike width than non-HFB neurons. These firing characters suggest that HFB and non-HFB neurons are likely to be inhibitory fast-spiking (FS) neurons and excitatory neurons, respectively. During the reward-waiting period, 62% of HFB neurons increased their firing frequency, whereas only 3% of HFB neurons decreased the firing. In the facilitative cases, 44% and 38% of HFB neurons were decreased and increased their firing frequency during the taste-intake period. In the unchanged cases, 56% and 11% of HFB neurons were suppressed and facilitated during the taste-intake period. On the other hand, only 31 % of non-HFB neurons changed their firing frequency during the reward-waiting period, and more than two thirds of non-HFB neurons did not show significant change in the firing frequency. Seventy % of unchanged non-HFB neurons during reward-waiting stage did not changed their firing frequencies during taste-intake stage, either. In contrast, more than one third of the non-HFB neurons changing their firing frequency during the reward-waiting period increased firing rate during the taste-intake period. Thus, HFB neurons, putative FS neurons, are likely to be more sensitive to the context-dependent process than non-HFB neurons, putative excitatory neurons, and the activities of HFB neurons may strongly regulate adjacent the non-HFB neuronal activities.

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				
平成 28 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	20,000	10,000	10,000				
平成 29 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	19,992	9,996	9,996				
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	89,956	44,978	44,978	0	0	0	0
総 計	134,843	59,940	74,903	0	0	0	0	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

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

《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			
(研究設備)				h			
共焦点レーザー顕微鏡システム	25年度	オリンパス FVMPE-RS- 1GB3	1式	936	44,887	29,925	私学助成
(情報処理関係設備)				h			
				h			

18 研究費の支出状況

<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 パ 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	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	1,993	試薬, 実験器具	1,993	実験動物, 抗体, 試薬, 酸素ガス等
光熱水費	0		0	
通信運搬費	0		0	
印刷製本費	23	論文別刷	23	論文別刷
旅費交通費	1,035	学会出張	1,035	北米神経科学会(米国), 日本生理学会(鹿児島)
報酬・委託料	50	謝金	50	シンポジウム講演料
その他	225	論文掲載, 修理	225	論文掲載料, 修理費, 学会参加費等
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	時給 950円, 年間時間数 69.5時間 実人数 2人
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 図 書	3,069	実験機器	3,069	冷却遠心機, 超音波洗浄機, 超低温フリーザー等
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	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	93	実験動物, 試薬	93	実験動物, 試薬等
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 図 書	910	実験機器	910	三次元電動マニピュレーター
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	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	4,463	実験動物, 試薬	4,463	実験動物, 試薬, 持針器, ウェルプレート等
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	526	学会出張	526	IADR(南アフリカ), 日本結合組織学会(愛知)
報酬・委託料	214	解析委託	214	解析委託料
その他	441	論文掲載, 学会参加	441	論文掲載料, 学会参加費, 修理費
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	時給 900円, 年間時間数 8時間 実人数 1人
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	949	実験機器	949	ポータブルオペレーション顕微鏡等
図 書				
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	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	432	実験動物, 試薬	432	実験動物, 試薬, スライドグラス, 注射針等
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	46	学会出張	46	運動統合機構研究会(長野)
報酬・委託料	0		0	
その他	89	学会参加, 修理	89	学会参加費, 修理費
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	時給 950円, 年間時間数 86.75時間 実人数 2人
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	2,130	実験機器	2,130	マイクロマニピュレータ
図 書				
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	4,021	PD人件費	4,021	学内1人
研究支援推進経費 計	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	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	2,718	実験動物, 試薬	2,718	実験動物, 試薬, ガラスキャピラリー等
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	661	海外研究者招へい	661	海外研究者招へい, 研究会出張
報酬・委託料	11	謝金	11	シンポジウム評価者謝礼
その他	860	修理費	860	マイクローム, 電子天秤修理
計	4,250			
ア ル パ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	495	臨時職員	495	時給 900円×5人, 1,200円×1人 年間時間数 494.5時間
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	麻酔気化器, 8chバルブ灌流システム等
計	1,855			
研 究 ス タ ッ プ 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	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	1,177	試薬, 実験器具	1,177	実験動物, 試薬, 鉗子, 注射針等
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	日本口腔機能水学会(大阪)
報酬・委託料				
その他	6	修理費	6	ビペット修理
計	1,230			
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 図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ プ 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		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

年 度	平成28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	946	実験動物, 試薬	946	実験動物, 試薬, 実験器具等
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費				
旅費交通費	38	学会出張	38	口腔医科学フロンティア研究会(山形)
報酬・委託料				
その他	16	学会参加費	16	学会参加費
計	1,000			
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				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ プ 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28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	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	4,597	実験動物, 試薬	4,597	実験動物, 試薬, 電極, 実験器具等
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費				
旅費交通費	299	学会出張	299	生理学会(静岡), IADR学会(韓国)
報酬・委託料	122	英文校正料	122	英文校正料
その他	437	学会参加, 機器修理	437	学会参加費, 機器修理費
計	5,455			
ア ル パ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	837	臨時職員	837	時給 950円+通勤手当 年間時間数 738.25時間, 実人数 1人
教育研究経費支出				
計	837			
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	1,325	実験機器	1,325	PatchStar Micromanipulators
図 書				
計	1,325			
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター	4,783	PD人件費	4,783	学内1人
研究支援推進経費				
計	4,783			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1311021

年 度	平成28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	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	1,543	実験動物, 試薬	1,543	実験動物, 試薬, 実験器具等
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費				
旅費交通費				
報酬・委託料	2,501	英文校正料, 保守料	2,501	英文校正料, 走査顕微鏡保守料
その他	111	論文掲載料	111	論文掲載料
計	4,155			
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	2,445	実験機器	2,445	気化麻酔器, 多光子専用レンズ
図 書				
計	2,445			
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29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	1,000	実験動物, 試薬	1,000	実験動物, 試薬, チップ等
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費				
旅費交通費				
報酬・委託料				
その他				
計	1,000			
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				
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29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	4,561	実験動物, 試薬	4,561
光熱水費			
通信運搬費	2	郵便料	2
印刷製本費			
旅費交通費	1,777	学会出張	1,777
報酬・委託料	133	英文校正料	133
その他	556	学会参加費, 機器修理	556
計	7,029		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	523	臨時職員	523
教育研究経費支出			
計	523		
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	4,840	PD人件費	4,840
研究支援推進経費			
計	4,840		

年 度	平成29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	242	実験動物, 試薬	242
光熱水費			
通信運搬費			
印刷製本費			
旅費交通費	175	学会出張	175
報酬・委託料	1,472	保守料, 英文校正料	1,472
その他	68	機器修理	68
計	1,957		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	571	臨時職員	571
教育研究経費支出			
計	571		
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	4,072		4,072
研究支援推進経費			
計	4,072		