

生化学講座細胞情報科学分野

1. 教室の歴史

当教室は、本学大学院歯学研究科設置目的のために1982年3月に歯学部口腔生化学講座として新設された。大学院歯学研究科が認可され、同年4月に大学院担当講座として大学院一回生を迎えて教授、助教授、助手2名でスタートした。本学医学部生化学講座太田稔助教授が初代教授に就任し、教育・研究の基礎を築き、1996年3月に定年退職された。同年6月に佐藤詔子助教授が教授に昇任し、当教室の教育・研究を発展させ、その後2008年3月に定年退職された。この間、1991年8月に歯科生化学講座担当の川崎裕也教授が逝去されたため1992年5月に歯科生化学講座を併合した。2008年7月には、北海道大学大学院歯学研究科より石崎明准教授（当時）が当教室の教授に就任し、現在に至っている。この間、本学歯学部内の講座改変に伴い、教室の名称が歯学部口腔機能構造学講座口腔生化学遺伝学分野に変更された後、2011年4月の本学医学部・歯学部基礎講座矢巾キャンパス移転に伴う統合基礎講座の開設に伴い、生化学講座細胞情報科学分野と名称変更となり、その後現在に至っている。

2. 最近10年間の歩みと現状

【教育面】

歯学部学生への教育活動として、1年生後期に専門科目としての生化学の講義を開始しており、細胞生物学・分子生物学の基礎としての細胞成分、細胞小器官ならびに遺伝子についての教育を実施している。2年生には、年間を通して講義・実習を実施している。前期の一般生化学の講義では生化学の基礎としての代謝や恒常性などについての教育を実施している。後期の口腔生化学では一般生化学で学んだ知識を基盤に口腔領域に関する生化学的事項を理解させ、さらに臨床科目を学ぶ際に生化学的側面を理解

できることを目標としている。実習は生化学の基礎と口腔領域に関連する項目について実施している。とくにこの10年間では、最先端医療や研究分野において必要とされる遺伝子工学的手法を習得できるように指導している。また、3年生の前期の基礎講座配属実習としての基礎科学演習では、幹細胞研究や癌研究などの最先端領域の研究に触れると共に、実際に自ら実験に参加して歯学部学生のリサーチマインドの高揚を図っている。3年生の後期以降に設定されているハーバード大学の授業形式による歯科臨床の流れに沿ったプログラムの中でも、正しい診断や治療の選択に役立つ生化学・口腔生化学の講義を臨床の先生とのジョイント講義として実施している。また、3年生の通年の科目としてのコア歯学演習基礎、4年生の通年の科目としてのコア歯学教育演習Ⅰでは、5年生の臨床実習参加のために必要な生化学・口腔生化学の知識の応用が可能となるように講義や演習を実施している。5年生の通年科目としての総合講義（Ⅰ）と6年生の通年科目としての総合講義（Ⅱ）では、歯科医療の現場で科学的な根拠をもとにした診断や治療が実践できるための生化学的・口腔生化学的な知識の再確認とその応用力のさらなる向上ができるための講義を実施している。

【研究面】

最近10年間、我々の講座では、骨髄由来間葉系幹細胞のホーミングならびにその増殖・分化機構、口腔組織由来未分化間葉系細胞ならびに口腔癌細胞の増殖・分化に関わる細胞内シグナル伝達系を中心に研究を行い、口腔をはじめとした全身の組織再生や疾患発症の分子機構の解明を目指した研究を進めている。

1) 未分化間葉系細胞の増殖・分化誘導メカニズムの解明：

① 間葉系幹細胞（MSC）は骨、軟骨、脂肪な

どに分化する再生医療への応用が期待される臓器由来幹細胞である。MSCなどの臓器由来幹細胞を再生医療に用いるための基本的な方法は、体外に取り出してから細胞培養を実施して幹細胞数を増やした後に体内へ移植して利用することである。しかし、一般的に *ex vivo* での細胞分裂を繰り返す毎に増殖能、分化能、移動などの幹細胞性は失われて行く。以前に我々は、MSCの骨芽細胞分化に伴いその発現が減少するリガンド/受容体に注目して研究を進め、MSCの増殖時に幹細胞性を維持する新たなシグナル系 SCRG1/BST1 の発見に成功した。一方、MSCの幹細胞性を維持するために働く細胞接着因子 VCAM-1 の発現には、N-Cadherinからの PDGF 受容体を介したシグナルが重要であることも明らかとした。これらの研究は、MSCを *ex vivo* で細胞密度を高く播種して増殖させることと同時に、SCRG1/BST1からの刺激を与えることにより、幹細胞性の高いMSCを大量に調製することを可能とする新技術を開発すべく研究を進めている。

② 歯周靭帯には血管内皮細胞前駆細胞 (EPC) が存在し、*in vitro* 三次元培養下で血管形成することや、この細胞が伸展刺激などの外的刺激により筋線維芽細胞 (myofibroblast) 様細胞に分化しうることを報告してきた。現在、Transforming growth factor- β (TGF- β)、線維芽細胞増殖因子 (FGF) や上皮成長因子 (EGF) などの成長因子がどのようにこの細胞の血管形成能力に関わるかについて調査を続けている。また、我々は、この歯周靭帯由来 EPC は、TGF- β の刺激により神経栄養因子 (NGF) を産生・分泌して神経栄養的な働きを有することを明らかとした。現在、歯周靭帯由来 EPC を応用した神経再生治療樹立の可能性を見出すべく研究を続けている。

2) 骨髄由来間葉系細胞による抗炎症作用の分子メカニズムの解明：

① マウス骨髄由来の細胞を低酸素条件下 (5% O₂, 5% CO₂) で培養すると、間葉系幹細胞に加えて、抗炎症性マクロファージ (M2-M Φ) が

増殖することを明らかとなった。さらに我々は、この骨髄由来間葉系幹細胞 (BM-MSC) が、macrophage colony stimulating factor (M-CSF) を分泌することにより M0-M Φ を増殖させ、inhibitor for intercellular adhesion molecule (ICAM) -1/lymphocyte function-associated antigen (LFA) -1 による細胞間接着によりこの M0-M Φ を M2-M Φ に分極化させる分子メカニズムを明らかとした。この M2-M Φ は、マウス BRONJ モデルの抜歯窩治癒不全を治癒させる働きを有するとの他の研究グループからの報告があることから、我々の研究成果を難治性炎症性疾患の細胞治療への応用に役立てるべく研究を進めている。

3) TGF- β ファミリーによる口腔由来癌細胞の上皮間葉転換調節機構の解明：

① TGF- β は、細胞の増殖抑制因子であるが、細胞基質の産生や免疫抑制、血管新生、上皮間葉転換 (EMT) などを起こす事から、癌化や癌の重症化にも関与している。これまでに口腔扁平上皮癌細胞の HSC-4 細胞が、TGF- β 1 刺激に応答した Slug の発現の増加により EMT が誘導されることを見出している。また、TGF- β 1 刺激による細胞外マトリックスタンパク質の分泌増大が Integrin α 3 β 1/FAK の経路を活性化して遊走能を増加させること、TGF- β 1 が non-canonical Wnt シグナル経路に関与する Wnt5b の発現増大を介して発現誘導される MMP-10 が浸潤能の増加に関わることを明らかにした。

② TGF- β ファミリーに属する BMP-2 は、口腔由来癌細胞の間葉上皮転換 (MET) を誘導するが、TGF- β 1 はこの効果を阻害することを発見した。現在、この EMT により誘導される細胞の浸潤・転移に関わる細胞内シグナルを明らかにすべく調査を続けている。

4) 変形性顎関節症の治療薬作出のための分子研究基盤の確立

① 変形性顎関節症 (TMJ-OA) は、滑膜組織の慢性炎症を伴う軟骨の変性、下顎頭の骨の空洞化や顎関節の線維症などの様々な症状を引き

起こすが、その発症機序については不明な点が多い。TMJ-OAの症状の一つである線維症の発症機構については、顎関節由来滑膜細胞 fibroblast-like synoviocytes (FLSs) における ROCK/actin/MRTF 経路が深く関わり、その阻害剤でこの細胞の異常な線維形成能が抑制されることを明らかとした。しかし、TMJ-OAの軟骨・骨変形症の発症機構については、現在まで不明である。とくに軟骨・骨が変形する際にその出現が必須と考えられる破骨細胞の誘導機構については全く報告がない。現在、FLS細胞による破骨細胞誘導機構を解明することにより、TMJ-OAにおける軟骨・骨変形症の発症に必須なターゲット分子を同定し、軟骨・骨変形症に対する有効な治療薬作出のための分子研究基盤の確立を目指し調査を行っている。

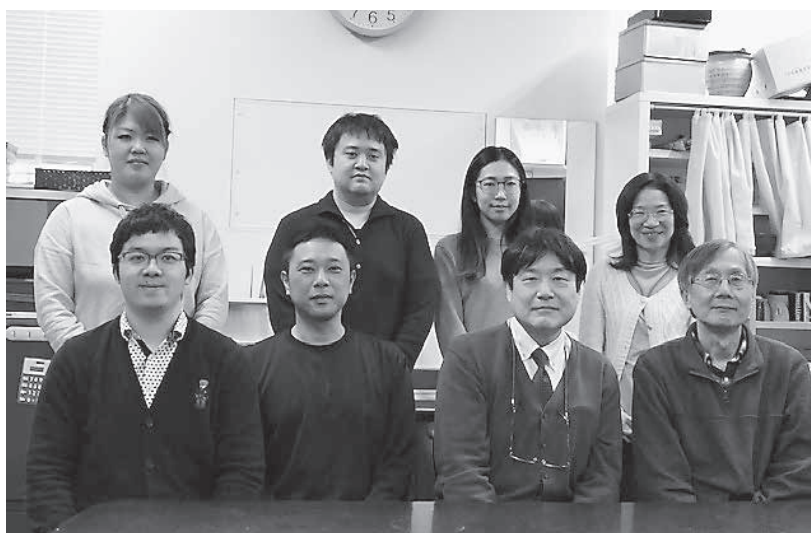
3. 人 事 (令和元年5月1日現在教室員)

教 授：石崎 明
 准 教 授：加茂 政晴，帖佐 直幸
 助 教：横田 聖司
 教室秘書：白澤 かおり
 研 究 員 客本 齊子 (前当教室特任准教授)
 高橋 典子 (前当教室助教)
 陳 明珠

4. 最近 10 年間の業績

【研究論文 (和文総説含む)】

- 1) Hirano, T., Saito, D., Komatsu, Y., Yamada, H., Ishisaki, A., and Kamo, M. YAP/TAZ activation, induced by disruption of E-cadherin-mediated cell-to-cell contact, promotes the cadherin switch by facilitating nuclear translocation of Slug in human oral squamous cell carcinoma HSC-4 cells. Dent. J Iwate Med. Univ., in press.
- 2) Matsumoto, S., Yokota, S., Kyakumoto, S., Chosa, N., and Satoh, K. Adenosine 5'-triphosphoric acid strengthened receptor tyrosine kinase-mediated suppression of fibrogenic activity in fibroblast-like synoviocytes derived from mouse temporomandibular joint through prinergeric receptors P2Y2, P2Y4, or P2Y13. Dent. J Iwate Med. Univ., in press.
- 3) Ohta, M., Chosa, N., Kyakumoto, S., Yokota, S., Okubo, N., Nemoto, A., Kamo, M., Joh, S., Satoh, K., and Ishisaki A. IL-1 β and TNF- α suppress TGF- β -promoted NGF expression in periodontal ligament-derived fibroblasts through inactivation of TGF- β -induced Smad2/3-, and p38 MAPK-mediated signals. Int. J. Mol. Med., 43: 1484-1494, 2018.



- 4) Ibi, M., Horie, S., Kyakumoto, S., Chosa, N., Yoshida, M., Kamo, M., Ohtsuka, M., and Ishisaki, A. Cell-cell interactions between monocytes/macrophages and synoviocyte-like cells promote inflammatory cell infiltration mediated by augmentation of MCP-1 production in temporomandibular joint. *Biosci. Rep.*, 38: BSR20171217, 2018.
- 5) *Ohta, M., *Nemoto, A., Chosa, N., Kyakumoto, S., Yokota, S., Kamo, M., Shibata, S., Joh, S., Satoh, K., Ishisaki, A. Toll-like receptor 4-mediated signaling activated by lipopolysaccharide suppresses transforming growth factor-beta-induced nerve growth factor expression in periodontal ligament-derived fibroblasts. *Dent. J Iwate Med. Univ.*, 43: 61-73, 2018. *Co-first authors.
- 6) Chosa, N., and Ishisaki, A. Two novel mechanisms for maintenance of stemness in mesenchymal stem cells: SCRG1/BST1 axis and cell-cell adhesion through N-cadherin. *Jpn. Dent. Sci. Rev.*, 54: 37-44, 2018.
- 7) Nemoto, A., Chosa, N., Kyakumoto, S., Yokota, S., Kamo, M., Noda, M., and Ishisaki, A. Water-soluble factors eluted from surface pre-reacted glass-ionomer filler promote osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Mol. Med. Rep.*, 17: 3448-3454, 2018.
- 8) 加茂政晴, 齋藤大嗣, 樋野雅文, 千葉高大, 山田浩之, 石崎明. ヒト口腔扁平上皮癌細胞 HSC-4 における細胞遊走・浸潤能に関与する TGF- β 1 誘導性上皮間葉転換の分子機構(総説). *岩手医科大学歯学雑誌*, 43:107-121, 2018.
- 9) 石崎明, 客本齊子, 横田聖司, 加茂政晴, 帖佐直幸. 間葉系幹細胞を利用した再生医療における新たな戦略(総説). *お茶の水醫學雑誌*, 66:247-258, 2018.
- 10) *Takizawa, N., *Okubo, N., Kamo, M., Chosa, N., Mikami, T., Suzuki, K., Yokota, S., Ibi, M., Ohtsuka, M., Taira, M., Yaegashi, T., Ishisaki, A., and Kyakumoto, S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells propagate immunosuppressive/anti-inflammatory macrophages in cell-to-cell contact-independent and -dependent manners under hypoxic culture. *Exp. Cell Res.*, 358: 411-420, 2017. *Co-first authors.
- 11) Kanno Y., Maruyama C., Matsuda A., and Ishisaki A. uPA-derived peptide, Å6 is involved in the suppression of lipopolysaccharide-promoted inflammatory osteoclastogenesis and the resultant bone loss. *Immun. Inflamm. Dis.*, 5: 289-299, 2017.
- 12) Kanno, Y., Ishisaki, A., Kuretake, H., Maruyama, C., Matsuda, A., and Matsuo, O. Alpha2-antiplasmin modulates bone formation by negatively regulating the osteoblast differentiation and its function. *Int. J. Mol. Med.*, 40:854-858, 2017.
- 13) Inoue, M., Ohtsu, K., Ohtsuka, M., Takafuji, K., Harada, H., Ishisaki, A., and Kondo, H. Healing mechanism surrounding transplanted bone using transgenic mice expressing red fluorescent protein in vivo. *J. Oral Tissue Eng.*, 14: 74-85, 2017.
- 14) Inoue, M., Yamada, J, Aomatsu-Kikuchi, E., Satoh, K., Kondo, H., Ishisaki, A., and Chosa N. SCRG1 suppresses LPS-induced CCL22 production through ERK1/2 activation in mouse macrophage Raw264.7 cells. *Mol. Med. Rep.*, 15: 4069-4076, 2017.
- 15) Yokota, S., Chosa, N., Kyakumoto, S., Kimura, H., Ibi, M., Kamo, M., Satoh, K., and Ishisaki, A. ROCK/actin/MRTF signaling promotes the fibrogenic phenotype of fibroblast-like synoviocytes derived from the temporomandibular joint. *Int. J. Mol. Med.*, 39: 799-808, 2017.
- 16) *Suzuki, K., *Chosa, N., Sawada, S., Takizawa, N., Yaegashi, T., and Ishisaki, A. Enhancement of anti-inflammatory and osteogenic abilities of mesenchymal stem cells via cell-to-cell adhesion

- to periodontal ligament-derived fibroblasts. *Stem Cells Int.*, 2017:3296498, 2017. *Co-first authors.
- 17) Chiba, T., Ishisaki, A., Kyakumoto, S., Shibata, T., Yamada, H., and Kamo, M. Transforming growth factor- β 1 suppresses bone morphogenetic protein-2-induced mesenchymal-epithelial transition in HSC-4 human oral squamous cell carcinoma cells via Smad1/5/9 pathway suppression. *Oncol. Rep.*, 37:713-720, 2017.
- 18) 石崎明, 帖佐直幸. 間葉系幹細胞の幹細胞性の維持に働く新たな分子機構 (みにれびゅう). *生化学*, 89:428-431, 2017.
- 19) Bologna-Molina, R., Takeda, Y., Kuga, T., Chosa, N., Kitagawa, M., Takata, T., Ishisaki, A., and Mikami T. Expression of Wilms' tumor 1 (WT1) in ameloblastomas. *J. Oral Sci.*, 58: 407-413, 2016.
- 20) Kanno, Y., Ishisaki, A., Miyashita, M., and Matsuo, O. The blocking of uPAR suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory osteoclastogenesis and the resultant bone loss through attention of integrin β 3/Akt pathway: The roles of uPAR in inflammatory bone loss. *Immun. Inflamm. Dis.*, 4: 338-349, 2016.
- 21) Hino, M., Kamo M., Saito D., Kyakumoto S., Shibata T., Mizuki H., and Ishisaki A. Transforming growth factor- β 1 induces invasion ability of HSC-4 human squamous cell carcinoma cells through the Slug/Wnt-5b/MMP-10 signaling axis. *J. Biochem.*, 159: 631-640, 2016.
- 22) Komatsu, Y., Ibi, M., Chosa, N., Kyakumoto, S., Kamo, M., Shibata, T., Sugiyama, Y., and Ishisaki, A. Zoledronic acid suppresses transforming growth factor- β -induced fibrogenesis by human gingival fibroblasts. *Int. J. Mol. Med.*, 38: 139-147, 2016.
- 23) *Igarashi, Y., *Chosa, N., Sawada, S., Kondo, H., Yaegashi, T., and Ishisaki, A. VEGF-C and TGF- β reciprocally regulate mesenchymal stem cell commitment to differentiation into lymphatic endothelial or osteoblastic phenotypes. *Int. J. Mol. Med.*, 37: 1005-1013, 2016. *Co-first authors.
- 24) Kanno, Y., Ishisaki, A., Kawashita, E., Kuretake, H., Ikeda, K., and Matstuo, O. uPA attenuated LPS-induced inflammatory osteoclastogenesis through the plasmin/PAR-1/ Ca^{2+} /CaMKK/AMPK axis. *Int. J. Biol. Sci.*, 12: 63-71, 2016.
- 25) *Sawada, S., *Chosa, N., Takizawa, N., Yokota, J., Igarashi, Y., Tomoda, K., Kondo, H., Yaegashi, T., and Ishisaki, A. Establishment of mesenchymal stem cell lines derived from the bone marrow of GFP-transgenic mice exhibiting diversity in intracellular TGF- β and BMP signaling. *Mol. Med. Rep.*, 13: 2023-2031, 2016. *Co-first authors.
- 26) Akazawa, Y., Hasegawa, T., Yoshimura, Y., Chosa, N., Asakawa, T., Ueda, K., Sugimoto, A., Kitamura, T., Nakagawa, H., Ishisaki, A., and Iwamoto, T. Recruitment of mesenchymal stem cells by stromal cell-derived factor 1 α in pulp cells from deciduous teeth. *Int. J. Mol. Med.*, 36: 442-448, 2015.
- 27) *Furukawa, S., *Kuwajima, Y., Chosa, N., Satoh, K., Ohtsuka, M., Miura, H., Kimura, M., Inoko, H., Ishisaki, A., Fujimura, A., Miura, H. Establishment of immortalized mesenchymal stem cells derived from the submandibular glands of tdTomato transgenic mice. *Exp. Ther. Med.*, 10: 1380-1386, 2015. *Co-first authors.
- 28) Kuramitsu-Fujimoto, S., Saito, N., Ariyoshi, W., Okinaga, T., Kamo, M., Ishisaki, A., Takata, T., Yamaguchi, K., and Nishihara, T. Novel biological activity of ameloblastin in enamel matrix derivative. *J. Appl. Oral Sci.*, 23: 49-55, 2015.
- 29) Nakajima, K., Itoh, F., Nakamura, M., Kawamura, A., Yamazaki, T., Kozakai, T., Takusari, M., and Ishisaki, A. Opposite effects of lactoferrin on the proliferation of fibroblasts and epithelial cells from bovine mammary gland. *J. Dairy Sci.*, 98: 1069-1077, 2015.
- 30) Tamaoki, N., Takahashi, K., Aoki, H., Iida, K.,

- Kawaguchi, T., Hatakeyama, D., Inden, M., Chosa, N., Ishisaki, A., Kunisada, T., Shibata, T., Goshima, N., Yamanaka, S., and Tezuka, K. The homeobox gene DLX4 promotes generation of human induced pluripotent stem cells. *Sci. Rep.*, 2014 Dec 4;4:7283. doi: 10.1038/srep07283.
- 31) Aomatsu, E., Takahashi, N., Sawada, S., Okubo, N., Hasegawa, T., Taira, M., Miura, H., Ishisaki, A. and Chosa, N. Novel SCRG1/BST1 axis regulates self-renewal, migration, and osteogenic differentiation potential in mesenchymal stem cells. *Sci. Rep.*, 2014 Jan 13;4:3652. doi: 10.1038/srep03652.
- 32) *Aomatsu, E., *Chosa, N., Nishihira, S., Sugiyama, Y., Miura, H. and Ishisaki, A. Cell-cell adhesion through N-cadherin enhances VCAM-1 expression via PDGFR β in a ligand-independent manner in mesenchymal stem cells. *Int. J. Mol. Med.*, 33: 565-572, 2014. *Co-first authors.
- 33) Taira, M., Hatakeyama W., Yokota, J., Chosa, N., Ishisaki, A., Takafuji, K., Kihara, H., Kondo, H., and Hattori, M. Tracking GFP-labeled transplanted mouse MSC in nude mice using in vivo fluorescence imaging. *Nano Biomed.*, 6:73-77, 2014.
- 34) Asano, T., Taoka, M., Yamauchi, Y., Everroad, C.R., Seto, Y., Isobe, T., Kamo, M., Chosa, N. Re-examination of a α -chymotrypsin-solubilized laccase in the pupal cuticle of the silkworm, *Bombyx mori*: insights into the regulation system for laccase activation during the ecdysis process. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 55:61-69, 2014.
- 35) Matsui, M., Chosa, N., Shimoyama, Y., Minami, K., Kimura, S., Kishi, M. Effects of tongue cleaning on bacterial flora in tongue coating and dental plaque: A crossover study. *BMC Oral Health*, 14:4, 2014.
- 36) 帖佐直幸, 菊池 - 青松恵美子, 西平宗功, 横田潤, 高橋典子, 近藤尚知, 杉山芳樹, 三浦廣行, 石崎明. 間葉系幹細胞の stemness を維持するシグナル伝達経路 (総説). 岩手医科大
学歯学雑誌, 39:56-65, 2014.
- 37) Yokota, J., Chosa, N., Sawada, S., Okubo, N., Takahashi, N., Hasegawa, T., Kondo, H. and Ishisaki, A. PDGF-induced PI3K-mediated signal enhances TGF- β -induced osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in the TGF- β -activated MEK-dependent manner. *Int. J. Mol. Med.*, 33: 534-542, 2013.
- 38) Hatakeyama, W., Taira, M., Chosa, N., Kihara, H., Ishisaki, A. and Kondo, H. Effects of apatite particle size contained in two apatite/collagen composites on osteogenic differentiation profile in osteoblastic cells. *Int. J. Mol. Med.*, 32: 1255-1262, 2013.
- 39) *Kimura, H., *Okubo, N., Chosa, N., Kyakumoto, S., Kamo, M., Miura, H. and Ishisaki, A. EGF positively regulates the proliferation and migration, and negatively regulates the myofibroblast differentiation of periodontal ligament-derived endothelial progenitor cells through MEK/ERK- and JNK-dependent signals. *Cell. Physiol. Biochem.*, 32: 899-914, 2013. *Co-first authors.
- 40) Sawada, S., Chosa, N., Ishisaki, A. and Naruishi, K. Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1 β and IL-6. *Biomed. Res.*, 34: 31-40, 2013.
- 41) Takizawa, N., Sawada, S., Chosa, N., Ishisaki, A. and Naruishi, K. Secreted caveolin-1 enhances periodontal inflammation by targeting gingival fibroblasts. *Biomed. Res.*, 34: 1-11, 2013.
- 42) Saito, D., Kyakumoto, S., Chosa, N., Ibi, M., Takahashi, N., Okubo, N., Sawada, S., Ishisaki, A. and Kamo, M. Transforming growth factor- β 1 induces epithelial-mesenchymal transition and integrin α 3 β 1-mediated cell migration of HSC-4 human squamous cell carcinoma cells through Slug. *J. Biochem.*, 153: 303-315, 2013.
- 43) Mikami, T., Hada, T., Chosa, N., Ishisaki, A., Mizuki, H. and Takeda, Y. Expression of WT1 (Wilms' tumor 1) in oral squamous cell carcinoma.

- J. Oral Pathol. Med., 42: 133-139, 2013.
- 44) *Yoshida, M., *Okubo, N., Chosa, N., Hasegawa, T., Ibi, M., Kamo, M., Kyakumoto, S. and Ishisaki, A. TGF- β -operated growth inhibition and translineage commitment into smooth muscle cells of periodontal ligament-derived endothelial progenitor cells through Smad- and p38 MAPK-dependent signals. *Int. J. Biol. Sci.*, 8:1062-1074, 2012. *Co-first authors.
- 45) Hasegawa, T., Chosa, N., Asakawa, T., Yoshimura, Y., Fujihara, Y., Kitamura, T., Tanaka, M., Ishisaki, A. and Mitome, M. Differential effects of TGF- β 1 and FGF-2 on SDF-1 α expression in human periodontal ligament cells derived from deciduous teeth in vitro. *Int. J. Mol. Med.*, 30: 35-40, 2012.
- 46) Asakawa, T., Chosa, N., Yoshimura, Y., Asakawa, A., Tanaka, M., Ishisaki, A., Mitome, M. and Hasegawa, T. Fibroblast growth factor 2 inhibits the expression of stromal cell-derived factor 1 α in periodontal ligament cells derived from human permanent teeth in vitro. *Int. J. Mol. Med.*, 29:569-573, 2012.
- 47) Takahashi, M., Okubo, N., Chosa, N., Takahashi, N., Ibi, M., Kamo, M., Mizuki, H., Ishisaki, A. and Kyakumoto, S. Fibroblast growth factor-1-induced ERK1/2 signaling reciprocally regulates proliferation and smooth muscle cell differentiation of ligament-derived endothelial progenitor cell-like cells. *Int. J. Mol. Med.*, 29:357-364, 2012.
- 48) Takahashi, N., Chosa, N., Hasegawa, T., Nishihira, S., Okubo, N., Takahashi, M., Sugiyama, Y., Tanaka, M. and Ishisaki, A. Dental pulp cells derived from permanent teeth express higher levels of R-cadherin than do deciduous teeth: Implications of the correlation between R-cadherin expression and restriction of multipotency in mesenchymal stem cells. *Arch. Oral Biol.*, 57: 44-51, 2012.
- 49) Shenton, M.R., Berberich, T., Kamo, M., Yamashita, T., Taira, H., Terauchi, R. Use of intercellular washing fluid to investigate the secreted proteome of the rice-Magnaporthe interaction. *J Plant Res*, 125:311-316, 2012.
- 50) Nakajima, K., Kanno, Y., Nakamura, M., Gao, X-D., Kawamura, A., Itoh, F. and Ishisaki, A. Bovine milk lactoferrin induces synthesis of the angiogenic factors VEGF and FGF2 in osteoblasts via the p44/p42 MAP kinase pathway. *BioMetals*, 24: 847-856, 2011.
- 51) Kanno, Y., Ishisaki, A., Kawashita, E., Chosa, N., Nakajima, K., Tatsuji, N., Toyoshima, K., Okada, K., Ueshima, S., Matsushita, K., Matsuo, O. and Matsuno, H. Plasminogen/Plasmin modulates bone metabolism by regulating the osteoblast and osteoclast function. *J. Biol. Chem.*, 286: 8952-8960, 2011.
- 52) Nishihira, S., Okubo, N., Takahashi, N., Ishisaki, A., Sugiyama, Y. and Chosa, N. High-cell density-induced VCAM1 expression inhibits the migratory ability of mesenchymal stem cells. *Cell Biol. Int.*, 35: 475-481, 2011.
- 53) Yoshida, Y., Ito, S., Kamo, M., Kezuka, Y., Tamura, H., Kunimatsu, K., Kato, H. Production of hydrogen sulfide by two enzymes associated with biosynthesis of homocysteine and lantionine in *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586. *Microbiology*, 156:2260-2269, 2010.
- 54) Hasegawa, T., Chosa, N., Asakawa, T., Yoshimura, Y., Ishisaki, A. and Tanaka, M. Establishment of immortalized human periodontal ligament cells derived from deciduous teeth. *Int. J. Mol. Med.*, 26: 701-705, 2010.
- 55) Hasegawa, T., Chosa, N., Asakawa, T., Yoshimura, Y., Asakawa, A., Ishisaki, A. and Tanaka, M. Effect of fibroblast growth factor-2 on periodontal ligament cells derived from human deciduous teeth in vitro. *Exp. Ther. Med.*, 3: 337-341, 2010.
- 56) Hasegawa, T., Chosa, N., Asakawa, T.,

- Yoshimura, Y., Asakawa, A., Ishisaki, A. and Tanaka, M. Effect of fibroblast growth factor-2 on dental pulp cells derived from human deciduous teeth in vitro. *Exp. Ther. Med.*, 1: 477-480, 2010.
- 57) Okubo, N., Ishisaki, A., Iizuka, T., Tamura, M. and Kitagawa, Y. Vascular cell-like potential of undifferentiated ligament fibroblasts to construct vascular cell-specific marker-positive blood vessel structures in a PI3K-activation-dependent manner. *J. Vasc. Res.*, 47: 369-383, 2010.
- 【著書・教科書等】
- 1) 石崎明：[早川太郎, 須田立雄 監修. 口腔生化学 (第6版)]：第1章 口腔生化学の分子・細胞生物学的理解のために, 医歯薬出版株式会社, 2018.
- 2) Okubo, N. & Ishisaki, A.: Angiogenic capacity of periodontal ligament-derived stem cells. [*Advances in oral tissue engineering*. Murata M. & Um IW. (ed.) Quintessence Publishing, pp9-14, 2014.
- 3) Hasegawa, T., Chosa, N., Asakawa, T., Yoshimura, Y., Ishisaki, A., Tanaka, M.: Establishment of periodontal ligament cell line derived from human deciduous teeth. [*Interface oral health science 2011*. Sasaki, K. (ed.) Springer, New York, pp114-116, 2012.
- 4) Asakawa, T., Chosa, N., Hasegawa, T., Asakawa, A., Ishisaki, A., Tanaka, M.: Regulation of SDF-1 expression in periodontal ligament cells derived from human permanent teeth. [*Interface oral health science 2011*. Sasaki, K. (ed.) Springer, New York, pp107-109, 2012.
- 5) 石崎明：[早川太郎, 須田立雄, 木崎治俊 監修. 口腔生化学 (第5版)]：序章 口腔機能の分子・細胞生物学的理解のために, 医歯薬出版株式会社, 2011.