

2017年11月22日 – 2018年1月17日

1. **J Dent Res** 97:77-83, 2018  
ヒト iPS 細胞から誘導した機能的な象牙芽細胞様細胞
2. **Dev Cell** 43:643-650.e3, 2017  
ゼブラフィッシュの骨再生および維持はリザーブされている前駆細胞から骨芽細胞が分化することによる
3. **Nature** 550:402-406, 2017  
細胞質クロマチンは老化および癌における炎症を引き起こす
4. **Nat Med** 24:95-102, 2018  
顆粒球由来の TNF $\alpha$  は骨髄における血管と造血の再生を誘導する
5. **Genes Dev** 31:2099–2112, 2017  
RANK は肺癌細胞のエネルギー恒常性を再構築し、原発性肺癌を誘導する
6. **Mol Cell** 68:581-590, 2017  
細胞外 ISG15 は、LFA-1 インテグリン受容体によるサイトカイン分泌を示す
7. **Nat Med** 23:1176-1190, 2017.  
血管周囲細胞の KLF4 に依存する可塑性は前転移ニッチの形成と転移を達成させる
8. **J Dental Res** 96:467-476, 2017  
歯周炎症における歯肉リンパ管の過形成の役割
9. **Cell** 171: 372-384, 2017.  
脂肪組織マクロファージ由来エクソソームのマイクロ RNA は in vivo 及び in vitro のインスリン感受性を修飾しうる
10. **Nat Commun** 8:2226, 2017  
HIV 共受容体 CCR5 は、破骨細胞の機能を調節する。
11. **Biomaterials** 157:76-85, 2018  
一酸化窒素(NO)放出インプラントへの異物反応に対する糖尿病の影響
12. **Science** 358:1443-1448, 2017  
直腸がんにおける Fusobacterium 属の存在と抗菌薬への反応
13. **J Dent Res** 96: 1153-1161, 2017  
IGF-1 は、EphrinB1 活性化による第三象牙質形成を媒介する。

1. 2017年11月22日(水) 中村浩彰抄読

Functional odontoblastic-like cells derived from human iPSCs.

Xie H, Dubey N, Shim W, Ramachandra CJA, Min KS, Cao T, Rosa V

J Dent Res 97:77-83, 2018

#### ヒト iPSC 細胞から誘導した機能的な象牙芽細胞様細胞

人工多能性幹細胞 (iPSCs) はあらゆる細胞に分化できる能力を有する。本論文は歯髄幹細胞 (DPSCs: dental pulp stem cells) から iPSCs を誘導し、象牙芽細胞への分化能を *in vitro*、*in vivo* で解析したものである。FACS にて分離した CD90(+), CD105(+), CD73(+), CD34(-)細胞を DPSCs とした。この DPSCs に OCT4, SOX2, KLF4, L-MYC, LIN28 をエレクトロポレーションにて遺伝子導入し、胚様体 (embryoid body) 形成を指標にして6クローンの iPSCs が得られた。得られた iPSCs はリプログラミング因子やアルカリホスファターゼを高発現し、*in vivo* で三胚葉から構成されるテラトーマを形成した。また、iPSCs は *in vitro* にて BMP-4 を含む石灰化誘導培地により象牙芽細胞の分化マーカーである MSX-1, MEPE, DMP-1, DSPP 発現上昇を示した。さらに、分化誘導した細胞を象牙質ディスクとともに免疫不全マウスに皮下移植すると、移植 28 日後に歯髄様組織と象牙細管を有する象牙質が形成した。一方、長期経代による象牙芽細胞様細胞への分化能を評価したところ、iPSCs では 14 代目でも象牙芽細胞様細胞への分化能が維持されたのに対し、DPSCs では分化能が低下した。これらのことから、iPSCs は歯髄、象牙芽細胞の研究のみならず、生体材料の特性を検討するためにも有用であることが示唆された。

2. 2017年11月22日(水) 荒井 敦抄読

Osteoblast Production by Reserved Progenitor Cells in Zebrafish Bone Regeneration and Maintenance

Ando K, Shibata E, Hans S, Brand M, Kawakami A.

Dev Cell 43:643-650.e3, 2017

#### ゼブラフィッシュの骨再生および維持はリザーブされている前駆細胞から骨芽細胞が分化することによる

哺乳動物は、重度に損傷した骨を再形成することはできないが、ゼブラフィッシュは、付属器の切断後でも効率的に骨を再生する。しかしながら、付属器の再生を担う骨芽細胞の供給源は未だに不明な点が多い。これまでのゼブラフィッシュを対象とした研究は、骨芽細胞が損傷部位で既存の骨芽細胞の脱分化によって生成されることを示したが、他の解析では骨芽細胞

胞の新規分化もまた生じることを示唆している。本論文では、ニッチで確保された細胞群が骨芽細胞前駆細胞(OPC)として機能し、ヒレ条の再生において重要な役割を果たすことを細胞系譜解析および特異的折損モデルを用い見出した。再生に加えて OPC はまた、正常な骨の維持のために骨芽細胞を供給する。我々はさらに、OPC が胚性期骨芽細胞の場合のように体節に由来し、成体ゼブラフィッシュでは間葉系前駆細胞を経て補充されることを示した。筆者らは、予備的前駆細胞が、ゼブラフィッシュ骨再生のための骨芽細胞の重要な補足的供給源であることを明らかにした。

3. 2017 年 11 月 29 日(水) 尾崎友輝, 小林泰浩抄読

Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer

Dou Z, Ghosh K, Vizioli MG, Zhu J, Sen P, Wangenstein KJ, Simithy J, Lan Y, Lin Y, Zhou Z, Capell BC, Xu C, Xu M, Kieckhaefer JE, Jiang T, Shoshkes-Carmel M, Tanim KMAA, Barber GN, Seykora JT, Millar SE, Kaestner KH, Garcia BA, Adams PD, Berger SL.

Nature 550:402-406, 2017

[細胞質クロマチンは老化および癌における炎症を引き起こす](#)

クロマチンは、伝統的に、遺伝子発現およびサイレンシングを調節する核の実体とみなされている。しかし、我々は最近、老化の間に原細胞の無傷の核からピンチオフする細胞質クロマチン断片(CCF)の存在を発見した。これは炎症促進性応答に関連する終末細胞周期停止の一形態である。細胞質におけるクロマチンの機能的意義は不明である。ここでは、細胞質クロマチンが、活性化された癌遺伝子を抑制するための短期炎症および組織破壊および癌に関連する慢性炎症の両方につながる、先天性免疫細胞質ゾル DNA 感知 cGAS-STING 経路を活性化することを示す。細胞質クロマチン-cGAS-STING 経路は、初代ヒト細胞およびマウスにおける老化関連分泌表現型を促進する。STING が欠損したマウスは、発癌性 RAS の免疫監視の障害を示し、電離放射線による組織炎症を減少させる。さらに、この経路は癌細胞において活性化され、ヒト癌における前炎症性遺伝子発現と相関する。まとめると、本発明者らの知見は、ゲノム DNA が老化および癌において細胞質で前炎症性経路を開始する貯蔵庫として役立つことを示す。細胞質クロマチン媒介経路を標的とすることは、炎症関連障害の治療において有望であり得る。

4. 2017 年 11 月 29 日(水) 溝口利英抄読

Granulocyte-derived TNF $\alpha$  Promotes Vascular and Hematopoietic Regeneration in the Bone Marrow.

Bowers E, Slaughter A, Frenette PS, Kuick R, Pello OM, Lucas D.

Nat Med 24:95-102, 2018

#### 顆粒球由来の TNF $\alpha$ は骨髄における血管と造血の再生を誘導する

血管内皮細胞は、骨髄間葉系細胞と共に造血細胞の維持および調節に働く。造血幹細胞 (HSC) 移植は多くの造血器疾患の治療に用いられるが、その成功には速やかな血管再生が必要である。最近、成熟血液細胞による骨髄間葉系細胞の機能調節に関する報告が散見される。一方、成熟血液細胞と血管内皮細胞とのクロストークが存在するか否かは不明である。今回、移植ドナー由来の血液細胞が血管内皮細胞に作用し、レシピエントの血管および造血の再生を誘導することを、マウスの実験より見出した。骨髄由来の顆粒球は、HSC 移植マウスの生存率を上昇させ、血管および造血細胞の回復を促進した。一方、末梢血由来の顆粒球に以上の作用は認められなかった。さらに、移植骨髄細胞から顆粒球を特異的に除去すると、移植後の血管および造血の再生が低下した。また、遺伝子発現解析により、顆粒球が TNF $\alpha$  の主な供給源であり、その受容体である TNFR1 が再生血管で発現上昇することが示された。Tnfa 欠損マウス由来の顆粒球では、血管回復効果が認められなかった。一方、Tnfr1 と Tnfr2 のダブル欠損マウスをレシピエントとした移植実験では、顆粒球による生存率上昇、および血管の回復効果は認められなかった。以上の所見より、顆粒球由来の TNF $\alpha$  が血管内皮細胞に作用することにより、血管成長および造血再生を促進することが示された。今回の研究で得られた顆粒球と内皮細胞とのクロストークに関する知見は、HSC 移植後の血管再生の改善と、それに伴う生存および造血回復を向上させるための新たな治療法の開発に繋がる可能性を包含する。

#### 5. 2017 年 12 月 6 日(水)小出雅則抄読

RANK rewires energy homeostasis in lung cancer cells and drives primary lung cancer

Rao S, Sigl V, Wimmer RA, Novatchkova M, Jais A, Wagner G, Handschuh S,

Uribealago I, Hagelkruys A, Kozieradzki I, Tortola L, Nitsch R, Cronin SJ, Orthofer M,

Branstetter D, Canon J, Rossi J, D'Arcangelo M, Botling J, Micke P, Fleur LL, Edlund K,

Bergqvist M, Ekman S, Lendl T, Popper H, Takayanagi H, Kenner L, Hirsch FR, Dougall

W, Penninger JM.

Genes Dev 31:2099–2112, 2017

#### RANK は肺癌細胞のエネルギー恒常性を再構築し、原発性肺癌を誘導する

肺癌は癌の主要な死亡原因となっている。疫学研究において、女性ホルモンと肺癌の関連が示されている。しかし、その機序は不明である。ここでは、破骨細胞分化に必須な因子である RANKL の受容体である RANK が原発性肺腫瘍で高頻度に発現し、RANK シグナルの活性が生存率の低下と相関し、薬理的 RANK 阻害が患者由来肺癌異種移植マウスの癌の増殖を抑制する。肺上皮細胞で KRasG12D を誘導する肺癌モデルマウスにおいて、RANK の欠損は腫瘍の進行を抑制して、マウスの生存期間を延長させる。この機序として、RANK シグナルはヒトとマウスの肺腫瘍細胞のエネルギー恒常性を再構築して、肺癌幹細胞の増殖を促進させる。RANK 欠損は、ミトコンドリア呼吸を阻害して、肺癌幹細胞の増殖を抑制する。更に、KRasG12D 誘導性肺癌モデルにおいて、雌の生存期間が有意に短いことを示した。女性性ホルモンが RANK 経路を介して肺癌の進行を促進しうることが示した。著者らは、薬物承認されたデノスマブを用いた RANK の阻害は、原発性肺癌の治療薬候補と成りうることを示した。RANK シグナルは、破骨細胞と同様に肺癌上皮細胞でもミトコンドリアによるエネルギー産生に関与しており、大変興味深い知見である。

6. 2017 年 12 月 13 日(水) 三好智博抄読

Extracellular ISG15 Signals Cytokine Secretion through the LFA-1 Integrin Receptor

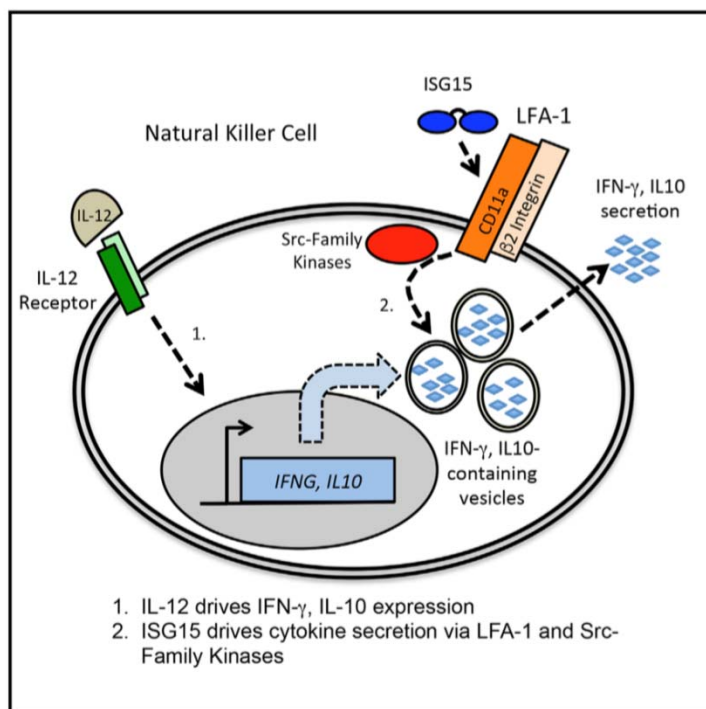
Swaim CD, Scott AF, Canadeo LA, Huijbregtse JM.

Mol Cell 68:581-590, 2017

#### 細胞外 ISG15 は、LFA-1 インテグリン受容体によるサイトカイン分泌を示す

ISG15 は、細胞内タンパク質修飾分子、および IFN- $\gamma$  分泌を刺激する細胞外シグナル伝達分子として、自然免疫において機能するユビキチン様タンパク質である。マイコバクテリア症耐性に重要な ISG15 の細胞外機能は、生化学的に明らかになっていない。筆者らは、ISG15 シグナル伝達に重要な ISG15 のアミノ酸残基を同定し、その標的分子が細胞表面受容体を LFA-1 (CD11a/CD18;  $\alpha$ L/ $\beta$ 2 インテグリン) であることを明らかにした。IFN- $\gamma$  放出に関する NK-92 細胞を用いたアッセイ系を確立して、LFA-1 の阻害が、IFN- $\gamma$  分泌を阻止することを示した。また、CD11a ノックアウトマウスからの脾細胞は ISG15 に応答しないこと、また ISG15 が CD11a の  $\alpha$ I ドメインに直接結合することを示した。さらに、ISG15 は IL-10 の分泌を増強することを示した。LFA-1 の ISG15 関与は、SRC ファミリーキナーゼ (SFK) の活性化し、一方で SFK の阻害によりサイトカイン分泌を遮断した。これらの知見から、ISG15 の細胞外機能の分子メカニズムと、ISG15 依存的なサイトカイン分泌を促進する初期のアウトサイドインシグナル経路を明らかにした。

## Graphical Abstract



7. 2017年12月13日(水) 平賀徹抄読

KLF4-dependent perivascular cell plasticity mediates pre-metastatic niche formation and metastasis.

Murgai M, Ju W, Eason M, Kline J, Beury DW, Kaczanowska S, Miettinen MM, Kruhlak M, Lei H, Shern JF, Cherepanova OA, Owens GK, Kaplan RN.

Nat Med 23:1176-1190, 2017

[血管周囲細胞の KLF4 に依存する可塑性は前転移ニッチの形成と転移を達成させる](#)

患者の生存率を改善する新たな治療法の開発には、転移過程をより詳細に解明することが必要である。転移性腫瘍細胞の遠隔臓器での増殖と生存は前転移ニッチの形成により促進され、こうしたニッチを構成するのは造血細胞、間質細胞および細胞外マトリックス (ECM) である。血管平滑筋細胞 (vSMC) や周皮細胞などの血管周囲細胞は、新たな血管形成や、幹細胞の維持・増殖の促進に関わっている。血管周囲細胞の可塑性はよく調べられていて、これからすると血管周囲細胞は転移部位でも同様に腫瘍細胞の運命を調節するのではないかと我々は考え、血管周囲細胞特異的、および周皮細胞特異的な細胞系譜追跡モデルを用いて、前転移時および転移時の微小環境における血管周囲細胞の運命を追跡した。血管周囲細胞では腫瘍から分泌される因子に応答して従来の vSMC マーカーや周皮細胞マーカーの発現が失われ、増殖や移動、ECM 合成が亢進することが分かった。表現型が切り替えられたこのような血管周囲細胞では、多能性遺伝子 Klf4 の発現増加によって、ECM 産生の増大



を特徴とする低分化状態が増進され、フィブロネクチンに富む転移促進性の環境が確立された。血管周囲細胞で Klf4 を遺伝学的に不活性化すると、前転移ニッチ形成と転移が低下した。我々のデータは、前転移ニッチ形成における血管周囲細胞のこれまで知られていなかった役割を明らかにし、転移を制限する新たな戦略を示すものである。

8. 2017 年 12 月 20 日(水) 川原一郎抄読

Role of Hyperplasia of Gingival Lymphatics in Periodontal Inflammation

Papadakou P, Bletsas A, Yassin MA, Karlsson TV, Wiig H, Berggreen E.

J Dental Res 96: 467-476, 2017

#### 歯周炎症における歯肉リンパ管の過形成の役割

VEGFC のトランスジェニック過剰発現によって、リンパ管の拡張が見られるマウスを用いて、歯周疾患のリンパ管の働きを検証した。トランスジェニックケラチン 14(K14)-VEGFC マウスは、歯肉を含む口腔粘膜におけるリンパ管の過形成を示すが血管系の変化はなかった。リンパ管拡張による組織液の洗い流し能力は、野生型マウスとの比較では、平時では変化が見られなかったが、*P. gingivalis* 由来の LPS で口腔粘膜に炎症状態を起こした場合で、わずかな低下が見られた。マウスの上顎臼歯歯頸部に糸を巻いて歯周炎が惹起された条件下では、野生型の歯肉では好中球、T 細胞の数が増加したが、マクロファージ、樹状細胞、B 細胞には変化が見られなかった。歯周炎により所属のリンパ節は肥大し、好中球、T 細胞の割合の増加が見られたが、マクロファージ樹状細胞は減少し B 細胞は変化しなかった。これらのことから、歯周炎組織において VEGFC 過剰発現によるリンパ管拡張は、以下の特徴を示した。

1. 組織液の洗い流し能力は増加しない。
2. 所属リンパ節の食細胞輸送能力は促進する。
3. 歯周炎の発生防御には働かない。

9. 2017 年 12 月 20 日(水) 上原俊介抄読

Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity.

Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, Dong Y, Birmingham A, Seo JB, Ofrecio JM, Wollam J, Hernandez-Carretero A, Fu W, Li P, Olefsky JM.

Cell 171:372-384, 2017.

#### 脂肪組織マクロファージ由来エクソソームのマイクロ RNA は *in vivo* 及び *in vitro* のインスリン感受性を修飾しうる

マイクロ RNA (miRNA) は、エクソソームにパッケージングされ、細胞から分泌される調節分子である。我々は、肥満マウスの脂肪組織マクロファージ(ATM)が miRNA を含むエクソソーム(Exos)を分泌すること、その Exos をやせたマウスに投与すると耐糖能の低下とインスリン

抵抗性の亢進を引き起こすことを示す。逆に、やせたマウスから得られた ATM Exos は、肥満マウスに投与された場合、耐糖能およびインスリン感受性を改善する。miR-155 は、肥満マウス由来の ATM Exos で過剰発現している miRNA の 1 つである。以前の研究で、PPAR $\gamma$  が miR-155 の標的であると示されている。我々の結果は、miR-155 欠損マウスは、野生型マウスと比較して、耐糖能が高く、インスリン感受性であることを示す。さらに、miR-155 欠損マウスへの野生型マウス骨髄の移植はこの表現型を緩和した。まとめると、これらの研究は、ATM が miRNA という積み荷を含むエキソソームを分泌することを示している。これらの miRNA は、パラクリンのまたは内分泌的な機構を介してインスリン標的細胞に移行し、それらの細胞のインスリン作用、in vivo でのインスリン感受性及び全身的なグルコース恒常性に強力な効果を有する。

10. 2018 年 1 月 10 日(水) 高橋直之抄読

The HIV co-receptor CCR5 regulates osteoclast function.

Lee JW, Hoshino A, Inoue K, Saitou T, Uehara S, Kobayashi Y, Ueha S, Matsushima K, Yamaguchi A, Imai Y, Imura T.

Nat Commun 8:2226, 2017

#### HIV 共受容体 CCR5 は、破骨細胞の機能を調節する

C-C ケモカイン受容体 5 (CCR5) は、HIV の共受容体である。疫学的所見は、CCR5 の機能的損失が、骨破壊性疾患および HIV 感染の発生率の低下と相関することを示唆している。しかし、CCR5 が免疫細胞の機能調節に加えて骨の細胞の機能を調節しているかどうかは明らかではない。本研究では、特異的抗体を用いた CCR5 シグナルの遮断は in vitro でヒト破骨細胞機能を損なうことを明らかにした。CCR5 欠損 (Ccr5<sup>-/-</sup>) マウスは、機能不全を呈する破骨細胞を有していた。また、Ccr5<sup>-/-</sup> マウスは RANKL 投与により誘導される骨粗鬆症に抵抗性を示した。さらに、Ccr5 欠損は、破骨細胞の細胞運動および骨吸収活性を損なっていた。それらの欠損は、ポドソームおよび Pyk2 を含む接着複合体分子の障害に関連すると結論された。以上より、CCR5 シグナルは破骨細胞の機能的調節を介して、骨破壊に重要な役割を果たすことが示唆された。

11. 2018 年 1 月 10 日(水) 八上公利抄読

Influence of diabetes on the foreign body response to nitric oxide-releasing implants

Soto RJ, Merricks EP, Bellinger DA, Nichols TC, Schoenfisch MH.

Biomaterials 157:76-85, 2018

#### 一酸化窒素 (NO) 放出インプラントへの異物反応に対する糖尿病の影響

目的: 一酸化窒素放出皮下インプラントへの異物反応 (FBR) を、炎症、コラーゲン被膜形成と血管形成を評価することによって、健康なおよびストレプトゾトシンによって糖尿病を誘発されたブタで比較した。



材料および方法：鋼鉄導線基板をポリウレタン膜で被覆して多様な NO-放出力 (NO の流出と放出期間は 0.8~630 pmol cm<sup>2</sup>/秒、2-13 日間) ができるように調整した。NO をリリースする材料は、FBR の組織学的および免疫組織化学的な評価のために、3、10 または 25 日間、皮下組織に入れられた。対照 (すなわち、NO をリリースしない) インプラントに対する遅延性、重篤な炎症反応を、健康なブタと糖尿病のブタで観察した。

結果：病状に関係なく、検査される各 NO 放出インプラントは 3 と 10 日に対照と比較して炎症を減少した。しかしながら、7~13 日間の低 NO 流出 (0.8~3.3 pmol cm<sup>2</sup>/s) することができるインプラントだけが、25 日目で炎症反応を緩和した。内皮細胞表面マーカー CD-31 の免疫組織化学染色では、糖尿病のブタで NO を放出しないインプラントで低い血管発育を観察した。対照と関連して、最も長い NO-放出期間 (13 日間) のインプラントは、健康なブタで 47.1%、糖尿病のブタで 70.4%、それぞれ血管密度を増加させた。健康なモデルにおいて、長い (13 日間) NO-放出インプラントを囲んでいる組織は、少ない量のコラーゲン形成であったが、短い NO-放出期間 (2、3 と 7 日間) によるインプラントは高密度コラーゲン封入体層の特徴を表した。そして、対照とそれは類似していた。糖尿病のブタにおけるコラーゲン堆積は抑制され、NO の影響を受けなかった。

まとめ：これらの結果は、急性発症糖尿病において、FBR のいくつかの鍵が異なることを強く示唆する。そして、改善された成績では、NO 放出が、同時に組織統合を促進している糖尿病のブタで、より多くの重篤な FBR に反対に作用するという観察は、糖尿病処置のために医学的なインプラント (例えば、ブドウ糖センサー) の設計を導くのを助ける可能性がある。

12. 2018 年 1 月 17 日 (水) 吉田明弘抄読

Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer

Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, Neuberg D, Huang K, Guevara F, Nelson T, Chipashvili O, Hagan T, Walker M, Ramachandran A, Diosdado B, Serna G, Mulet N, Landolfi S, Ramon Y Cajal S, Fasani R, Aguirre AJ, Ng K, Élez E, Ogino S, Tabernero J, Fuchs CS, Hahn WC, Nuciforo P, Meyerson M.

Science 358:1443-1448, 2017

#### 直腸がんにおける *Fusobacterium* 属の存在と抗菌薬への反応

直腸癌は癌化する細胞、癌化しない細胞、微生物の複合体から構成される。*Fusobacterium nucleatum* は直腸癌組織の中で最も多く存在する細菌種である。本論文ではヒト直腸癌への *Fusobacterium* の侵入と、*Fusobacterium* と関連した細菌叢である *Bacteroides*, *Selenomonas* と *Prevotella* は遠隔転移でも維持されており、原発巣と転移巣との間で細菌叢が安定することを示している。In situ ハイブリダイゼーションで *Fusobacterium* は転移巣の癌細胞と関連していることが明らかになった。ヒトの直腸の腺癌をマウスに移植すると生きた *Fusobacterium* と *Fusobacterium* と関連した細菌叢が維持されていることが明らかになった。大腸癌を移植したマウスをメロニダゾール処理すると、*Fusobacterium* 量と癌細胞の

増殖と腫瘍の成長が抑制された。これらの結果は *Fusobacterium* 関連直腸癌の患者への潜在的治療法としての抗菌介入について、更なる研究が必要であることを示している。

13. 2018年1月17日(水) 堀部寛治 抄読

IGF-1 Mediates EphrinB1 Activation in Regulating Tertiary Dentin Formation.

Matsumura S, Quispe-Salcedo A, Schiller CM, Shin JS, Locke BM, Yakar S, Shimizu E. J Dent Res 96:1153-1161, 2017

IGF-1 は、EphrinB1 活性化による第三象牙質形成を媒介する。

Eph 受容体は、ephrin と呼ばれる膜貫通りガンドによって活性化される受容体チロシンキナーゼのサブファミリーに属する。以前、筆者らは、ephrinB1-EphB2 相互作用が *in vitro* で歯髄細胞(DPC)の骨芽/象牙芽細胞分化を調節することを報告した。今回の研究の目的は、第三(修復)象牙質形成における EphB2 / ephrinB1 相互作用によって調節される分子機構を同定することにある。歯の形成時期において、ephrinB1 および EphB2 は出生後4日目に前象牙芽細胞および象牙芽細胞に発現した。ephrinB1 は歯の萌出完了まで象牙芽細胞および、その細胞突起に発現は維持されていた。また、ephrinB1 は、露髄しない程度の窩洞形成による刺激から二週間にわたって象牙芽細胞突起での発現が認められた。一方で、EphB2 は歯髄組織の中心で発現したが、象牙芽細胞は発現しなかった。露髄を伴う窩洞形成では、ephrinB1 は窩洞形成から4週経過後の象牙芽細胞において強く発現した。水酸化カルシウム(calcium hydroxide:CH)またはミネラル三酸化物(水硬性セメント、mineral trioxide aggregate:MTA)を添加したヒトおよびマウス歯髄細胞の培養実験は、インスリン様増殖因子1(insulin-like growth factor 1: IGF-1)の発現の増加を示した。IGF-1 受容体シグナル伝達経路のいくつかの阻害剤を用いた実験では、Ras / Raf-1 / MAPK 経路を阻害することで EphB2 発現を阻害し、PI3K / Akt / mTOR 経路を阻害することで ephrinB1 遺伝子発現を特異的に阻害することを明らかにした。象牙芽細胞特異的 IGF-1 受容体欠損マウスにおける歯の窩洞形成刺激後の修復応答では、修復象牙質の体積、ミネラル密度および ephrinB1 発現の減少を示した。筆者らは、IGF-1/ephrinB1 pathway が歯髄損傷後の初期において重要な役割を果たすと結論した。ephrinB1 を歯髄再生療法の標的となるか判断するには、さらなる研究が必要である。