

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11967

研究課題名(和文)骨形成と血管石灰化に關与するmicroRNAの解析と標的遺伝子の同定

研究課題名(英文) Analysis and identification of microRNAs and target genes related to bone formation and vascular calcification

研究代表者

藤田 優子 (Fujita, Yuko)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：90514670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：MicroRNA(miRNA)はノンコーディングRNAで、組織特異的に標的遺伝子のmRNAに結合して、その翻訳を阻害または直接分解する機能をもつ。筋と骨は、血液などを介した体液性または局所性に相互作用するといわれている。我々は、マイクロアレイ解析と統合解析を用いて、咀嚼力低下によって発現が変動したラット咬筋中の血管新生および骨形成・石灰化関連遺伝子とそれらの制御miRNAを明らかにすることにした。その結果、咀嚼能力の低下により咬筋のmiR-181c-5p、miR-218a-5p、miR-335が、数種の標的血管新生および骨形成・石灰化関連遺伝子の発現を抑制している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2006年の樹立以降、再生医療界を席卷しているiPS細胞は、誘導にウイルスベクターを用いるため一部がん遺伝子の発現亢進や内在性のがん遺伝子抑制遺伝子を傷害する可能性がある。ところが、miRNAを用いてリプログラミングを行うと、腫瘍形成能のない多能性幹細胞が誘導できることが報告されている。したがって本研究において見出された新規のmicroRNAは、将来、動脈硬化や治療や筋・骨の異常をきたす疾患の拡散薬として治療に応用できる可能性が期待できる。

研究成果の概要(英文)：MicroRNAs (miRNA) are class of evolutionally conserved small non-coding RNAs shown to predominantly negatively regulate gene expression by promoting degradation or suppressing translating of target mRNAs. It has been reported that muscle and bone interact locally or humorally via blood. Additionally, it has been reported that arteriosclerosis progresses by actively calcifying blood vessels in a process similar to bone formation. In this study, we elucidated angiogenesis and bone formation / ossification-related genes and their regulatory miRNAs in the masseter muscle whose expression were altered due to decreased masticatory performance. As a results of microarray analysis and integrated analysis, we found that miR-181c-5p, miR-218a-5p, and miR-335 in the rat masseter muscle simultaneously suppressed the expression of several target angiogenesis and bone formation / calcification-related genes due to decreased masticatory performance.

研究分野：小児歯科学

キーワード：microRNA 骨形成 血管新生 筋肉 ラット マイクロアレイ 統合解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

MicroRNA(miRNA) は22-25塩基のノンコーディングRNAで、組織特異的に標的遺伝子のmRNAに結合して、その翻訳を阻害または直接分解する機能をもつ。近年、様々な疾患のmiRNA発現解析が盛んに行われ、疾患特異的に発現するmiRNAが特定されていることから、我々は、咀嚼力低下によって変動発現する咬筋の遺伝子も特定のmiRNAによって制御されている可能性が高いと考えた。筋と骨は、血液などを介した体液性または局所性に相互作用するといわれており、咀嚼能力の低下により、骨の成長発育が抑制されることはよく知られている。また、老化、肥満、慢性腎臓病などが原因で形成される動脈硬化は、酸化ストレスや慢性炎症が原因で、骨形成と類似したプロセスで能動的に血管を石灰化していくことで発症・進展することが報告されている(Reaven *et al.*, *Diabetologia*, 2005)。したがって、筋、血管新生、骨形成・骨化は非常に密接な関連性があることが推測される。しかし、筋肉の血管新生および骨形成・骨化関連遺伝子とこれらを標的としたmiRNAに関する情報は、極めて少ない。

そこで我々は、マイクロアレイ解析と統合解析を用いて、咀嚼力低下によって変動する咬筋中の血管新生および骨形成・石灰化関連遺伝子とそれらの制御miRNAを明らかにすることにした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、「筋組織には血管新生および骨形成・骨化関連遺伝子の発現を制御するmiRNAが存在する」という仮説のもとに、血管新生および骨形成・骨化関連遺伝子を標的とするmiRNAを同定し、*in vivo*、*in vitro*の両方向からその機能を解析することである。

### 3. 研究の方法

本研究は、九州歯科大学研究倫理委員会の承認を得て行った(13-20)。生後3週齢の雄ラット10匹を固形食群(HD; n = 5)と粉末食群(SD; n = 5)に分けて8週間飼育した。

#### (1) 筋線維の形態計測

飼育後、左側の咬筋を摘出・固定し、HE染色標本を各サンプルから3枚ずつ作製した。すべての標本から無作為に100個の筋線維を抽出し、Image J (NIH website)を用いて筋線維の直径と横断面積を測定した。測定後、studentのt検定を用いて2群間の比較を行った。

#### (2) セファロ分析とマイクロCTによる骨の形態計測解析

セファロ分析とマイクロCTを使用して下顎骨の評価を行った。測定後、studentのt検定を用いて2群間の比較を行った。

#### (3) マイクロアレイ解析

咬筋浅層部の全RNAを抽出し、Rat miRNA Microarray 8x15K Rel21.0とSurePrint G3 Rat GE Microarray 8x660K ver2 (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA)を使用してmiRNAとmRNAのマイクロアレイ解析を行った。

#### (4) 階層クラスタリング解析

階層クラスタリング(Cluster 3.0; <http://bonsai.ims.u-tokyo.ac.jp/~mdehoon/software/cluster>)を行い、Java Tree view (<http://sourceforge.net/projects/jtreeview>で結果を表示し、変動傾向が同じmiRNA群を抽出した。

#### (5) 機能解析と統合解析

t検定でp値が0.05未満、 $\log_2(\text{Fold change})$ ; SD群の平均シグナル値/HD群の平均シグナル値)が0.5以上または-0.5以下のmiRNAとmRNAを抽出し、変動miRNAと変動mRNAと定義した。変動miRNAの標的遺伝子を、2種類のオンラインデータベース(TargetScan; <http://www.targetscan.org/>, miRDB; <http://mirdb.org/miRDB/>)で検索し、マイクロアレイ解析で得られた変動mRNAと一致する遺伝子を抽出した。

標的遺伝子の生物学的機能を、オンライソフトウェア、The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID; <https://david-d.ncifcrf.gov/>)のGene Ontology (GO)で、骨代謝または血管新生に関連する遺伝子のみを抽出した。制御-標的関係にあるmiRNA-mRNAのシグナル値からPearsonの積率相関係数を求め、負の相関関係を示したペアを抽出した。

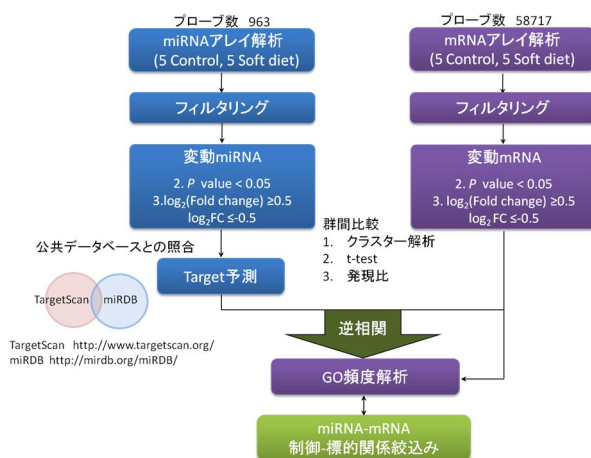


図1 統合解析のプロトコール

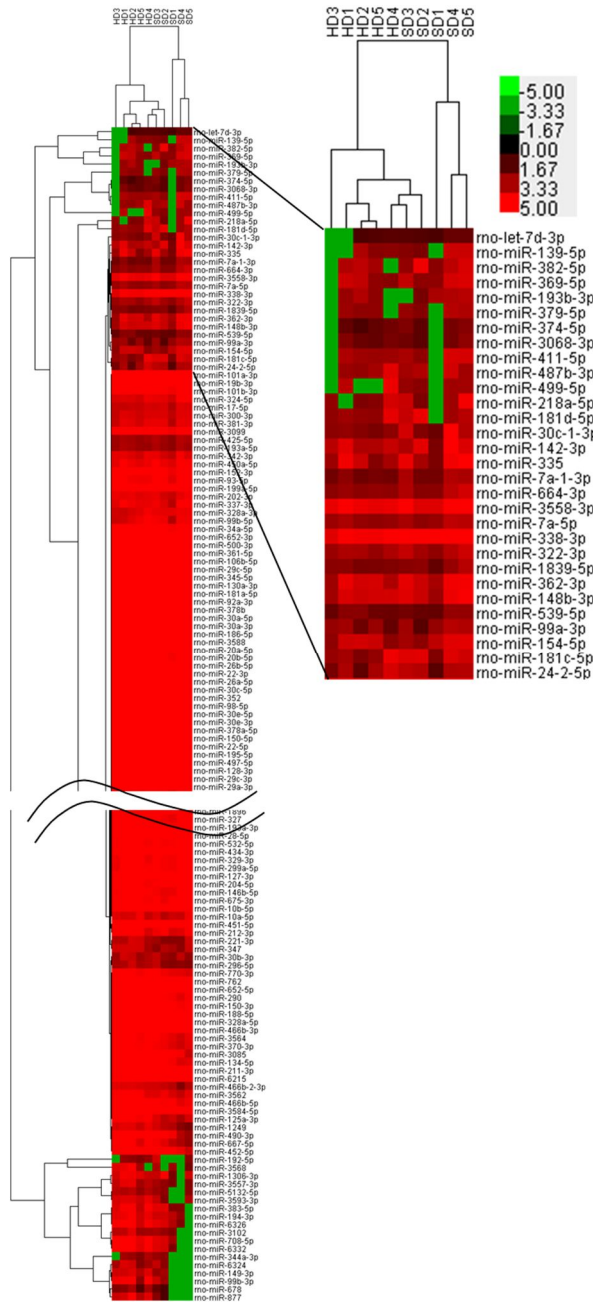


図2 miRNA のヒートマップ

HD:固形食群, SD:粉末食群. 数値は $\log_2$ 対数に変換. 右図は, 左図の拡大像. 緑色は低シグナル, 赤色は高シグナルを示す. 上段は, SD 群で発現が有意に上昇した miRNA 群.

表1 SD 群で発現が上昇した miRNA

Up regulated miRNAs	$\log_2$ (Fold change)
rno-miR-30c-1-3p	1.246857
rno-miR-382-5p	1.094327
rno-miR-338-3p	0.948507
rno-miR-3558-3p	0.875295
rno-let-7d-3p	0.867045
rno-miR-139-5p	0.866349
rno-miR-379-5p	0.675992
rno-miR-7a-1-3p	0.663485
rno-miR-218a-5p	0.628236
rno-miR-335	0.615922
rno-miR-411-5p	0.60776
rno-miR-181c-5p	0.599335
rno-miR-369-5p	0.596803
rno-miR-142-3p	0.594809
rno-miR-664-3p	0.589861
rno-miR-193b-3p	0.549792
rno-miR-193a-3p	0.503911

#### 4. 研究成果

##### (1) 筋線維の形態計測

SD群の筋線維の直径と横断面積はHD群に比べて有意に低値を示した( $p < 0.01$ ; 図3)。

##### (2) セファロ分析

下顎骨の長さ、高さおよび幅が、SD群のほうがHD群に比べて有意に短かった( $p < 0.001$ )。

##### (3) マイクロCT解析

SD群とHD群における皮質骨幅の平均値±標準偏差は、 $318.77 \pm 17.55$  ( $\mu\text{m}$ )と $437.26 \pm 21.08$  ( $\mu\text{m}$ )、SD群とHD群における海綿骨量の平均値±標準偏差は、それぞれ $21.24 \pm 2.68$  (%)と $27.19 \pm 3.99$  (%)で、どちらもSD群のほうがHD群に比べて有意に低値を示した( $p < 0.05$ ; 図4)。

##### (4) マイクロアレイ解析統合解析

miRNA マイクロアレイ解析では、17種の変動miRNAが抽出された(図2, 表1)。mRNAのマイクロアレイ解析では、変動mRNAとして1460の遺伝子が抽出された(図4)。粉末食によって有意に発現が上昇した遺伝子は341種、粉末食によって発現が低下した遺伝子は1119種であった。

##### (5) 機能解析

Gene Ontologyによる機能解析の結果、粉末食により有意に発現が低下した遺伝子のなかから31種の血管新生に関する遺伝子と16種の骨形成および石灰化に関する遺伝子が抽出された(表2)。

粉末食により有意に発現が増加した遺伝子には、アポトーシスとタンパク質のユビキチン化修飾に関する変動遺伝子が、それぞれ14種と7種検出された。ユビキチン-プロテオアソーム系のなかで、ユビキチン結合酵素と予測される遺伝子が1種(Ube213)とユビキチンリガーゼと予測される遺伝子が6種(Wwp1, Park2, Rrchy1, Rnf1111, Tceb1, Rbx1)検出された。USP13は、脱ユビキチン化酵素で、Dyrk2は、ユビキチンリガーゼの集合を促進する足場としての役目をもつといわれている(Maddika S, Chen J. Nat Cell Biol, 2009)。

##### (6) 統合解析

統合解析の結果、SD群の発現レベルが有意に上昇したmiR-139-5p、miR-181c-5p、miR-218a-5p、miR-335と有意に発現レベルが低下した6種の骨形成および血管新生遺伝子との相互関係が予測された(表4)。

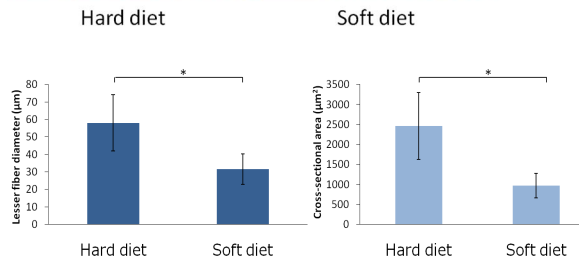
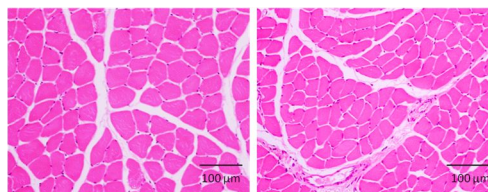


図3 ラット咬筋線維の組織像(上段)と直径と横断面積(下段) 平均値±標準偏差. \*,  $p < 0.01$ . ラット咬筋浅層部筋線維の直径(左)と横断面積(右)

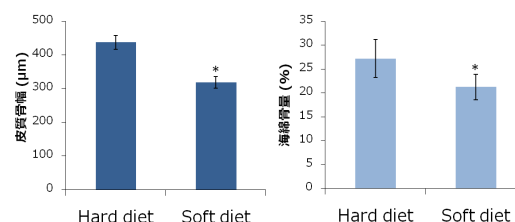
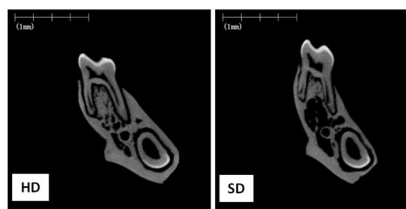


図4 下顎第一臼歯近心根部のマイクロCT解析

平均値±標準偏差. \*,  $p < 0.05$ .

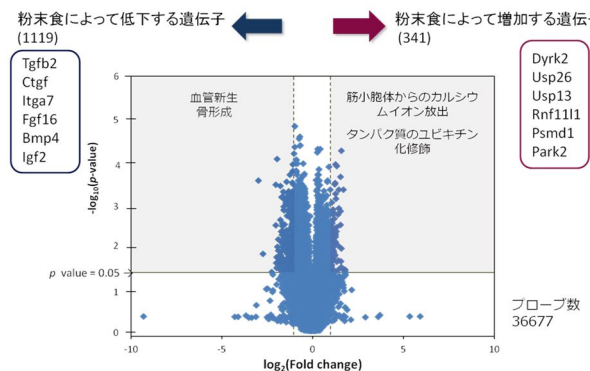


図5 mRNAシグナル値のvolcano plot

$\text{Log}_2(\text{Fold change}) \geq 0.5$  または  $\leq -0.5$ ,  $p$  値  $< 0.05$  を有意差ありとした。数値は  $\text{log}_2$  対数に変換。

表2 Gene Ontologyによる機能解析

GO analysis (Biological process)	遺伝子数	P-value
Angiogenesis	31	7.3E-8
Bone development	16	1.1E-6



表4 miRNA と骨形成または血管新生関連の標的 mRNA

miRNAs	Log <sub>2</sub> (FC) of miRNA	Target gene symbol	Log <sub>2</sub> (FC) Of mRNA	GO (Biological process)
rno-miR-139-5p	0.87	Rock1: Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1	-0.60	negative regulation of angiogenesis
rno-miR-181c-5p	0.60	Mmp14: matrix metalloproteinase 14 (membrane-inserted)	-0.59	ossification//endothelial cell proliferation//endochondral ossification//bone development//angiogenesis//chondrocyte proliferation//craniofacial suture morphogenesis
		Prox1: prospero homeobox 1	-0.81	endothelial cell differentiation//venous blood vessel morphogenesis//positive regulation of endothelial cell proliferation
		Rassf2: Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 2	-0.85	ossification//regulation of osteoclast differentiation//bone remodeling //regulation of osteoblast differentiation
		Cyr61: cysteine-rich, angiogenic inducer, 61	-1.07	osteoblast differentiation//positive regulation of angiogenesis//positive regulation of osteoblast proliferation//intussusceptive angiogenesis//positive regulation of cartilage development//chondroblast differentiation
rno-miR-218a-5p	0.63	Mitf: microphthalmia-associated transcription factor	-0.93	osteoclast differentiation//regulation of osteoclast differentiation//bone remodeling
		Prox1	-0.81	endothelial cell differentiation//venous blood vessel morphogenesis//positive regulation of endothelial cell proliferation
		Rock1	-0.60	negative regulation of angiogenesis
rno-miR-335	0.62	Rock1	-0.60	negative regulation of angiogenesis

miR-181c-5p は 4 種の遺伝子を標的とし、そのうち Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 2 (Rassf2)、Cysteine rich angiogenic inducer 61 (Cyr61)、は、骨形成または骨化に関与していた。Matrix metalloproteinase 14 (Mmp14)は、骨化、骨形成、血管新生に関与していた。miR-218a-5p は、3 種の遺伝子を標的とし、Melanogenesis associated transcription factor (Mitf)が骨形成に、prospero homeobox 1 (Prox1)が血管新生に関与していた。Rock1 は、Rho キナーゼのひとつで、低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho の標的タンパクであり、平滑筋の収縮、各種細胞の形態制御、遊走、遺伝子発現制御などの生理機能に関与することが知られている。骨代謝関連では、メカニカルストレスが、特定の microRNA の発現を抑制し、RhoA-ROCK pathway を活性させることで、骨形成を誘導することが報告されていることから(Li J *et al.*, Bone, 2015)、筋細胞に対するメカニカルストレスの減弱化が、Rock1 を標的とした miR-218a-5p、miR-139-5p、miR-335 の発現を上昇させ、骨形成を抑制した可能性も考えられる(図6)。

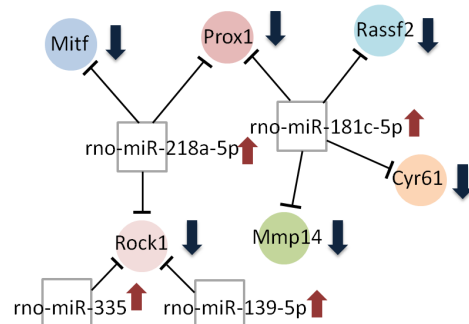


図6 miRNA と標的遺伝子の関係

粉末食摂取により発現レベルが有意に上昇した 4 種の miRNA のうち、miR-181c-5p は 4 種の骨形成関連、または血管新生遺伝子を標的とし、その発現を抑制することが明らかとなった。Mmp14 と Cyr61 は、骨・軟骨形成および血管新生の両方に関与することが知られている。さらに、Rassf2 は、破骨細胞の分化の制御にも関連があるとされ、筋、血管形成、石灰化、骨形成との間で重要な役割を担っている可能性が示唆された。したがって、咀嚼能力の低下により咬筋内で発現量が上昇した miR-181c-5p は、骨代謝関連遺伝子の発現を低下させ、軟骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞の分化に影響を与える可能性が示唆された(図7)。

以上より、咀嚼能力の低下により咬筋の miR-181c-5p、miR-218a-5p、miR-335 が、数種の標的血管新生および骨形成・骨化関連遺伝子の発現を抑制している可能性が示唆された。

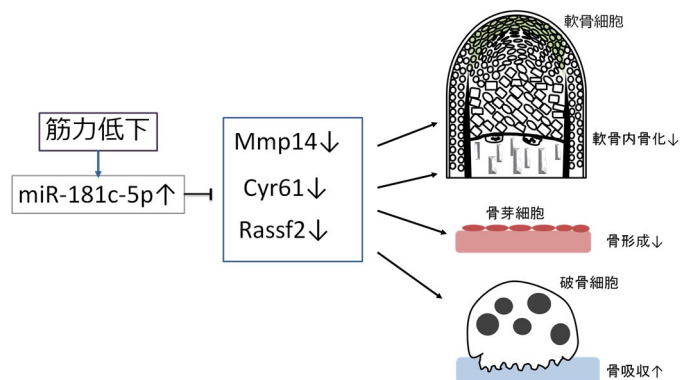


図7 miR-181c-5p の骨代謝への影響

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ohno K, Fujita Y, Ohno Y, Takeshima T, Maki K	4. 巻 47
2. 論文標題 The factors related to decreases in masticatory performance and masticatory function until swallowing using gummy jelly in subjects aged 20-79 years old.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Rehabil	6. 最初と最後の頁 851-861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joor.12975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohno Y, Fujita Y, Ohno K, Maki K	4. 巻 6
2. 論文標題 Relationship between oral function and mandibular anterior crowding in early mixed dentition.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res	6. 最初と最後の頁 529-536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara T, Yaginuma T, Addison WN, Fujita Y, Watanabe K, Yoshioka I, Hikiji H, Maki K, Baron R, Kokabu S	4. 巻 132
2. 論文標題 Plectin stabilizes microtubules during osteoclastic bone resorption by acting as a scaffold for Src and Pyk2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 15209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2019.115209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara T, Yaginuma T, Addison WN, Fujita Y, Watanabe K, Yoshioka I, Hikiji H, Maki K, Baron R, Kokabu S	4. 巻 132
2. 論文標題 Plectin stabilizes microtubules during osteoclastic bone resorption by acting as a scaffold for Src and Pyk2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 15209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2019.115209.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Y, Fujita Y, Ishihara Y, Kakuta E, Okada A, Maki K, Hanada N	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of cariogenic bacteria and sealant evaluated by International Caries Detection Assessment System	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Dent J	6. 最初と最後の頁 512-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1874210601913010512	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Touyama K, Khan M, Aoki K, Matsuda M, Hiura F, Takakura N, Matsubara T, Harada Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Gao J, Mori K, Kokabu S, Yasuda H, Fujita Y, Watanabe K, Takahashi Y, Maki K, Jimi E	4. 巻 120
2. 論文標題 Bif-1/Endophilin B1/SH3GLB1 regulates bone homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Biochem	6. 最初と最後の頁 18793-18804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1874210601913010512	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Y, Ichikawa M, Hamaguchi A, Maki K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Comparison of masticatory performance and tongue pressure between children and young adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res	6. 最初と最後の頁 52-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Y	4. 巻 28
2. 論文標題 Impact of a high-fat diet on bone health during growth	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ped Dent J	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pdj.2017.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Y, Maki K	4. 巻 54
2. 論文標題 Association of feeding behavior with jaw bone metabolism and tongue pressure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn Dent Sci Rev	6. 最初と最後の頁 174-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdsr.2018.05.001	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chaweewannakorn W, Ariyoshi W, Okinaga T, Fujita Y, Maki K, Nishihara T	4. 巻 234
2. 論文標題 Ameloblastin attenuates RANKL-mediated osteoclastogenesis by suppressing activation of nuclear factor of activated T cells cytoplasmic1 (NFATc1)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Physiol	6. 最初と最後の頁 1745-1757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.27045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeshima T, Fujita Y, Maki K	4. 巻 99
2. 論文標題 Factors associated with masticatory performance and swallowing threshold according to dental formula development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 51-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2018.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Y, Ichikawa M, Hamaguchi A, Maki K	4. 巻 4
2. 論文標題 Comparison of masticatory performance and tongue pressure between children and young adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res	6. 最初と最後の頁 5 2 , 5 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Fujita Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 Impact of a high-fat diet on bone health during growth	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ped Dent J	6. 最初と最後の頁 1, 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pdj.2017.11.003	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計17件(うち招待講演 4件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 藤田優子、牧 憲司
2. 発表標題 咀嚼機能発達不全によるラット咬筋のマイクロ RNAおよびmRNAの発現プロファイルの変化
3. 学会等名 第58回日本小児歯科学会大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田優子、牧 憲司
2. 発表標題 咀嚼機能発達不全によるラット咬筋のマイクロ RNAおよびmRNAの発現プロファイルの変化
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寶福静香、清水清恵、汐川由依奈、渡辺幸嗣、藤田優子、蓑原由希子、原 詩歌、牧 憲司
2. 発表標題 乳児期からの口腔機能育成の効果
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 汐川由依奈、清水清恵、寶福静香、渡辺幸嗣、藤田優子、蓑原由希子、原 詩歌、牧 憲司
2. 発表標題 MFTの協力度に関わる要因の調査
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田優子
2. 発表標題 口腔機能の発達を客観的に評価する
3. 学会等名 第24回成育歯科医療研究会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Momotoshi Shiga, Masaaki Sasaguri, Hiromi Sawada, Manabu Habu, Koji Watanabe, Yuko Fujita, Mana Hayakawa, Masahiro Mizuhara, Hideo Tanaka, Hirohito Takeuchi, Wataru Fujii, Kenshi Maki, Kazuhiro Tominaga, Noriyoshi Sumiya, Tatsuo Kawamoto
2. 発表標題 Role of orthodontics in the team approach to cleft lip and palate care: assessing the effectiveness of the NAM appliance
3. 学会等名 第59回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野陽真、藤田優子、大野慧太郎、大野秀夫、牧 憲司
2. 発表標題 混合歯列前期における口腔機能と顎顔面形態との関連
3. 学会等名 第37回日本小児歯科学会九州地方会大会学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野慧太郎、藤田優子、大野陽真、竹島朋宏、大野秀夫、牧 憲司
2. 発表標題 加齢による口腔機能の発達と低下に関する臨床研究
3. 学会等名 第37回日本小児歯科学会九州地方会大会学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田優子、牧 憲司
2. 発表標題 小児および成人における咀嚼機能の関連因子
3. 学会等名 第36回日本障害者歯科学会総会および学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田優子、後藤翔太、市川舞佳、濱口絢子、牧 憲司
2. 発表標題 ラット咬筋におけるmicroRNAおよびmRNA発現プロファイルの統合解析 新たな骨形成制御因子としてのmicroRNA
3. 学会等名 第56回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiaki Nomura, Yuko Fujita, Nobuhiro Hanada
2. 発表標題 Contribution of Salivary Levels of S. mutans for Tooth Surface Level Caries Progression Evaluated by ICDAS
3. 学会等名 6th General Session of the International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹島朋宏、藤田優子、竹島 勇、牧 憲司
2. 発表標題 小児および成人の咀嚼能力の比較と関連因子の検討
3. 学会等名 第36回日本小児歯科学会九州地方会大会学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田優子
2. 発表標題 骨代謝に影響を及ぼす栄養と食習慣に関する研究
3. 学会等名 北九州小児歯科臨床研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田優子
2. 発表標題 骨代謝に影響を及ぼす栄養と食習慣に関する研究
3. 学会等名 第55回日本小児歯科学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田優子、牧 憲司
2. 発表標題 咀嚼能力低下に關与するラット咬筋の網羅的遺伝子解析
3. 学会等名 第34回日本障害者歯科学会總會および學術大會
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田優子、市川舞佳、濱口絢子、牧 憲司
2. 発表標題 成長期の咀嚼運動と身体の発育状態との関連
3. 学会等名 第35回日本小児歯科学会九州地方会大会学
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田優子、後藤翔太、市川舞佳、濱口絢子、牧 憲司
2. 発表標題 成長期の咀嚼運動と身体の発育状態の関連評価
3. 学会等名 第77回九州歯科学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	牧 憲司  (Maki Kenshi)  (60209400)	九州歯科大学・歯学部・教授    (27102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------