

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03011

研究課題名(和文)顎顔面領域骨代謝性疾患におけるエピゲノム制御による新規骨リモデリング機構の解明

研究課題名(英文)Epigenetic analysis of new bone remodeling mechanism in the dentofacial region.

研究代表者

井澤 俊 (Izawa, Takashi)

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：30380017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、ダイオキシン受容体AhRの外因性リガンドB[a]P及び内因性リガンドFICZなどの種々のAhRリガンドを使用して破骨細胞を含めた下顎頭骨吸収へのメカニズムについて解析を行った。B[a]P投与マウスでは、下顎頭において破骨細胞の活性上昇による骨量の減少、Cyp1a1の発現上昇を示した。過開口によるTMJ-OAモデルマウスを用いてFICZによる顎関節部への影響を検討した結果、過剰な破骨細胞集積の減少傾向がみられた。一方TMJ-OAモデル下顎頭ではFICZ投与によりCyp1a1の発現低下がみられた。さらにインビトロFICZ添加により破骨細胞形成能およびCyp1a1発現の低下を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

以上の研究結果より、AhRリガンドであるBaP及びFICZ投与により、下顎頭において各々異なる作用を示し、AhRリガンド刺激によるCyp1a1を介したAhR活性化経路が破骨細胞分化において重要な役割を果たしていることが示唆された。これらの所見は、TMJ-OAを含めたAhR関連の炎症性骨代謝疾患に対する新しい治療方法への開発及び臨床応用に大きな意義を有することが期待される。

研究成果の概要(英文)：It remains unclear whether the AhR signaling affects the TMJ. The aim of this study was to investigate possible mechanisms of bone loss in the TMJ due to the epigenetic alteration such as smoking. In particular, whether benzo[a]pyrene (B[a]P) induces expression of Cyp1a1 in the mandible. Possible functions of an endogenous ligand FICZ were investigated in a TMJ-OA mouse model. B[a]P was administered orally to mice and bone metabolism was examined. TMJ-OA was induced in WT mice with forceful opening of the mouth, and therapeutic functions of FICZ were detected. Exposure to B[a]P accelerated bone loss in the mandible. This bone loss manifested with osteoclastic bone resorption. In a TMJ-OA model, FICZ exhibited a dose-dependent rescue of subchondral bone loss by repressing osteoclast activity. Pretreatment with FICZ reduced RANKL-mediated osteoclastogenesis. B[a]P regulates subchondral bone metabolism via the Cyp1a1. FICZ can prevent TMJ-OA by regulating osteoclast differentiation.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：エピジェネティクス 顎顔面領域骨代謝性疾患 シグナル伝達 骨リモデリング 破骨細胞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

頭蓋顎顔面領域における骨リモデリングの分子メカニズムを解明することは骨代謝性疾患の症状や病態把握と発症予後予測に重要な研究となる。また、若年性関節リウマチ患者 (RA) や変形性顎関節症患者 (TMJ-OA) においては成長中の下顎頭骨・軟骨破壊が顎変形症を誘発する要因となる可能性が指摘され、矯正治療中に発症した場合には、当初の治療目標が達成できないなど大きな問題となることが多い。したがって、病的状況下を含め頭蓋顎顔面における骨リモデリング機構を解明することが矯正歯科臨床の一助となりうることから、その基礎的背景を明らかにすることが重要となる。

### 2. 研究の目的

骨粗鬆症検体を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を用いて造血幹細胞と相関があるとされてきた核に存在するエピジェネティック因子 ASXL (additional sex comb like) や AhR (aryl hydrocarbon receptor) は、最近になってマクロファージをはじめとする一部の免疫細胞にも高発現していることが明らかになってきた。そこで、本研究課題では RANKL シグナルと ASXL や AhR シグナルとのシグナルクロストークによる破骨細胞分化機構や骨芽細胞、骨細胞とのカップリング機構を明らかにする事を目的とする。また、これらの研究より骨量を回復し骨質を改善することで頭蓋顎顔面領域における骨代謝疾患患者の QOL を回復することを目標とする。

### 3. 研究の方法

- (1) 実験動物：野生型マウスを対照群とし、AhR 欠損マウスを実験群とした。マウスは 12 時間明暗サイクルの下、放射線滅菌飼料、滅菌水を常時与え、specific pathogen-free (SPF) にて飼育し、実験に用いた。なお、本研究は徳島大学における遺伝子組換え実験および実験動物に関する各委員会の承認 (承認番号 toku-09021)、および岡山大学における実験動物に関する各委員会の承認 (承認番号 OKU-2020861) を得て行われた。野生型マウス、AhR 欠損マウスに対してベンゾパイレン (B[a]P) あるいは corn oil を毎日合計 6 日間、経口投与し骨量の解析を実施した。
- (2) 変形性顎関節症モデルの作製方法およびスコアの評価：野生型マウスを過開口の状態下で 1 日あたり 3 時間、合計 5 日間、顎関節にメカニカルストレスを適応し変形性顎関節症モデルを作製し、その後 2 つの異なる濃度の FICZ (6-formylindolo[3,2-b]carbazole) を尾静脈より投与し顎関節部骨破壊への影響解析を実施した。
- (3) RNA の抽出、逆転写およびリアルタイム RT-PCR 法：RNA 抽出 kit を用いて添付プロトコールに従って全 RNA を抽出した。得られた cDNA のうち 2  $\mu$ l を鋳型とし、各遺伝子の特異的プライマーからなる反応液を調節し、PCR 反応を行った。各遺伝子の mRNA 量は comparative cycle threshold 法 ( $\Delta\Delta$ CT 法) により、内在性コントロールである GAPDH 遺伝子の mRNA 量に対する比で評価した。
- (4) ウェスタンブロット法：口蓋創傷部組織を lysis buffer で溶解した後、タンパク質定量を行い、電気泳動、PVDF 膜への転写後、ブロッキング、各種一次抗体を用い 4°C で一晩反応させた。さらに二次抗体を室温で 1 時間反応させ、化学発色法にてバンドの検出を行った。
- (5) 統計学的解析：リアルタイム RT-PCR 法における結果は平均±標準偏差で表し、Student's *t*-test を用いて統計学的処理を施し、 $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

### 4. 研究成果

(1) AhR/Cyp11a1 シグナル伝達経路を介した下顎頭関節下骨部の骨代謝や実験的変形性顎関節症における AhR リガンド B[a]P および FICZ の役割

ダイオキシン受容体として知られるエンピジェネティック因子 AhR は、様々な組織に発現を認め、最近では一部の免疫細胞にも高発現していることが分かっている。これまで AhR は RANKL シグナルを介した破骨細胞形成において重要であり、骨の恒常性と骨折の治癒にも関与することを報告 (Izawa T et al. *J Immunol* 2016) してきたものの、各種 AhR リガンドによる破骨細胞分化や骨代謝への詳細な影響については未だ不明な点が多い。また近年の疫学的研究では、たばこ煙中に AhR を活性化する有害物質 B[a]P が極めて高レベル含まれており、喫煙によって生体内の AhR は活性化され、炎症関連病態である骨粗鬆症や関節リウマチ、変形性顎関節症との関連が示唆されている。さらに必須アミノ酸のトリプトファン代謝物である FICZ は高親和性の内因性 AhR リガンドとして知られており、FICZ による AhR の活性化が皮膚の炎症を減弱し皮膚のターンオーバーに関与することが報告されている。

本研究課題では、ダイオキシン受容体 AhR の外因性リガンド B[a]P 及び内因性リガンド FICZ などの種々の AhR リガンドを使用して破骨細胞を含めた下顎頭骨吸収へのメカニズムについて解析を行った。野生型マウス及び AhR 欠損マウスを用いて 120 mg/kg の B[a]P を 6 日間経口投与させ、下顎骨下骨部及び破骨細胞への影響を比較検討した。B[a]P 投与野生型マウスでは、下顎頭下骨部において破骨細胞の活性上昇による骨量の減少、AhR 標的遺伝子の一つである Cyp11a1 の発現上昇を示した一方で、B[a]P 投与 AhR 欠損マウスでは下顎頭下骨量や破骨細胞活性において変化を認めなかった。

また、過開口による TMJ-OA モデルマウスを用いて 100 µg/kg 或いは 100 mg/kg の用量の FICZ を 1 週間に 2 回尾静脈注射して顎関節部及び破骨細胞への影響を vehicle 投与群と比較検討した。FICZ 投与 TMJ-OA 下顎頭を形態学的に解析した結果、下顎頭表面のびらんは減少傾向を示しており、組織学的解析においては過剰な破骨細胞集積、TUNEL 陽性アポトーシス細胞の FICZ 濃度依存的な減少傾向がみられた。一方 TMJ-OA モデルマウス下顎頭では AhR の標的遺伝子 *Cyp1a1* の発現上昇を認めたものの、FICZ 投与により有意に *Cyp1a1* の発現低下がみられた。さらに *in vitro* においても FICZ 添加により破骨細胞形成能および *Cyp1a1* 発現の低下を認めた。

以上の結果より、AhR リガンドである B[a]P 及び FICZ 投与により、下顎頭において各々異なる作用を示し、AhR リガンド刺激による *Cyp1a1* を介した AhR 活性化経路が破骨細胞分化において重要な役割を果たしていることが示唆された(Yoshikawa Y, Izawa T (Corresponding author) et al. *Sci Rep* 2021)。これらの所見は、TMJ-OA を含めた AhR 関連の炎症性骨代謝疾患に対する新しい治療方法への開発及び臨床応用に大きな意義を有することが期待される。

## (2) ASXL/RANKL シグナル伝達経路を介した破骨細胞分化機構の解明

最近、研究代表者は米国ワシントン大学 Steven L. Teitelbaum 教授との国際共同研究によりヒストンのメチル化を調節する核内タンパク ASXL2 が糖代謝、脂質代謝、及び骨代謝を調節していること(Izawa T et al. *Cell Reports* 2015, *Nat Rev Endocrinol* 2015)、ヘルパーT 細胞への分化に重要な転写因子 ThPOK が破骨細胞形成に関与していることを明らかにした(Izawa T 第 2 著者 *JBMR Plus* 2022)。破骨細胞は単球・マクロファージ系の血球系細胞から融合・多核化されて形成され骨吸収に重要な役割を果たすことが知られている。RANKL 刺激によって誘導されるヒストン脱メチル化酵素である *Jmjd3* により、破骨細胞分化のマスター転写因子 NFATc1 プロモーター上のヒストン H3 の 27 番目のリジン残基 K27me3 が脱メチル化され、遺伝子発現が誘導される事が知られている。H3K27 のトリメチル化 (H3K27me3) は、ES 細胞などにおいて、分化誘導にかかわる遺伝子の発現抑制にかかわるヒストン修飾とされており、トリメチル化が外れることによって遺伝子発現が誘導される。ChIP シークエンスを用いた検討から、RANKL 刺激によって NFATc1 遺伝子の転写開始点付近における H3K27me3 の発現が低下していることが明らかになった。これまでのエピジェネティック研究による結果は ASXL1 による NFATc1 遺伝子プロモーター上のヒストン脱メチル化というエピジェネティックな修飾が、破骨細胞分化に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。そこで、破骨細胞前駆細胞 RAW264.7 細胞を用いた予備的検討を行なったところ、ASXL1 は RANKL 刺激によって誘導されるが、ASXL1 のノックダウンによって H3K27me の脱メチル化が減少し、RANKL による破骨細胞分化、破骨細胞アクチンリング形成及び細胞骨格形成能、破骨細胞骨吸収能が誘導されることが判明した。さらに、ASXL1 ノックダウンによる *Jmjd3* の約 40 倍の発現上昇を認めた。これらの結果は ASXL1 による NFATc1 プロモーター上のヒストン脱メチル化というエピジェネティックな修飾が、破骨細胞分化に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。また、これまでの申請者らの検討でマクロファージを RANKL 刺激後に ASXL1 の発現が急激に上昇するというデータを得ており、破骨細胞への分化・活性化の過程で ASXL1 が極めて重要な役割を果たしていることが示唆されることより RANKL シグナルと ASXL1 との関係を詳細に解析した。その結果、ASXL1 をノックダウンしたマクロファージでは RANKL 刺激により破骨細胞形成能の著しい亢進がみられ、また細胞内シグナル伝達においてリン酸化 Akt、リン酸化 JNK、さらには NF-κB のサブユニットであるリン酸化 IκBα、リン酸化 p65 の発現が著しく減弱していることが明らかとなった。破骨細胞形成には 2 つのサイトカイン RANKL、M-CSF が必須であることが知られているが ASXL1 をノックダウンしたマクロファージではコントロールと比較して M-CSF 刺激においては細胞内シグナル伝達に差がみられなかった。これらの結果より ASXL1 はブレーキ役としてミエロイド系マクロファージから破骨細胞の分化に重要な役割を果たすことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Zou Wei, Izawa Takashi, Rohatgi Nidhi, Zou Steven Y, Li Yongjia, Teitelbaum Steven L	4. 巻 6
2. 論文標題 ThPOK inhibits osteoclast formation via NFATc1 transcription and function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JBMR Plus	6. 最初と最後の頁 e10613
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbm4.10613	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 該当する
1. 著者名 Yoshikawa Yuri, Izawa Takashi, Hamada Yusaku, Takenaga Hiroko, Wang Ziyi, Ishimaru Naozumi, Kamioka Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Roles for B[a]P and FICZ in subchondral bone metabolism and experimental temporomandibular joint osteoarthritis via the AhR/Cyp1a1 signaling axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14927
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-94470-4	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 Hutami Islamy Rahma, Izawa Takashi, Khurel Ochir Tsendsuren, Sakamaki Takuma, Iwasa Akihiko, Tomita Shuhei, Tanaka Eiji	4. 巻 28
2. 論文標題 HIF-1 controls palatal wound healing by regulating macrophage motility via S1P/S1P1 signaling axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 1157 ~ 1169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/odi.13856	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hutami Islamy Rahma, Izawa Takashi, Khurel-Ochir Tsendsuren, Sakamaki Takuma, Iwasa Akihiko, Tanaka Eiji	4. 巻 22
2. 論文標題 Macrophage motility in wound healing is regulated by HIF-1 via S1P signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8992 ~ 8992
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22168992	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 Khurel Ochir Tsendsuren, Izawa Takashi, Iwasa Akihiko, Kano Fumiya, Yamamoto Akihito, Tanaka Eiji	4. 巻 7
2. 論文標題 The immunoregulatory role of p21 in the development of the temporomandibular joint osteoarthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dental Research	6. 最初と最後の頁 313 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.404	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 Weng Yao, Wang Ziyi, Fukuhara Yoko, Tanai Airi, Ikegame Mika, Yamada Daisuke, Takarada Takeshi, Izawa Takashi, Hayano Satoru, Yoshida Kaya, Kamioka Hiroshi, Okamura Hirohiko	4. 巻 47
2. 論文標題 0 GlcNAcylation drives calcium signaling toward osteoblast differentiation: A bioinformatics oriented study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioFactors	6. 最初と最後の頁 992 ~ 1015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/biof.1774	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang Ziyi, Weng Yao, Ishihara Yoshihito, Odagaki Naoya, Ei Hsu Hlaing Ei, Izawa Takashi, Okamura Hirohiko, Kamioka Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Loading history changes the morphology and compressive force-induced expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin in MLO-Y4 osteocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e10244 ~ e10244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.10244	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 Ichihara Aki, Yasue Akihiro, Mitsui Silvia Naomi, Arai Daishi, Minegishi Yoshiyuki, Oyadomari Seiichi, Imoto Issei, Tanaka Eiji	4. 巻 526
2. 論文標題 The C-terminal region including the MH6 domain of Msx1 regulates skeletal development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 62 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.068	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 Hutami Islamy Rahma, Tanaka Eiji, Izawa Takashi	4. 巻 55
2. 論文標題 Crosstalk between Fas and S1P1 signaling via NF-κB in osteoclasts controls bone destruction in the TMJ due to rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Dental Science Review	6. 最初と最後の頁 12~19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdsr.2018.09.004	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 Mori Hiroki, Izawa Takashi, Mori Hitoshi, Watanabe Keiichiro, Kanno Takahiro, Tanaka Eiji	4. 巻 15
2. 論文標題 Skeletal open bite with amelogenesis imperfecta treated with compression osteogenesis: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Face Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13005-019-0187-7	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 谷本 幸多朗、橋本 一郎、田中 栄二、森 浩喜、木内 奈央、井澤 俊、泰江 章博、堀内 信也、峯田 一秀、石田 創土、岩本 勉	4. 巻 44
2. 論文標題 徳島大学病院矯正歯科における過去10年間の口唇裂・口蓋裂患者に関する実態調査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口蓋裂学会雑誌	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) 10.11224/cleftpalate.44.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takeshi, Shimizu Ryota, Uesugi Kentaro	4. 巻 100
2. 論文標題 In vivo monitoring of bone microstructure by propagation-based phase-contrast computed tomography using monochromatic synchrotron light	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 72~83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0337-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 吉川友理、井澤俊、浜田勇作、竹永紘子、王紫儀、上岡寛
2. 発表標題 内因性AhRリガンドFICZによるCyp1a1を介した破骨細胞分化および骨代謝調節機構の解析
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会&第5回国際会議（ポスター発表）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹永紘子、井澤俊、吉川友理、浜田勇作、王紫儀、上岡寛
2. 発表標題 喫煙によるAhRリガンドB[a]Pを介した破骨細胞分化および骨粗鬆症発症メカニズムの解析
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会&第5回国際会議（ポスター発表）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川友理、井澤俊、上岡寛
2. 発表標題 内分泌攪乱物質AhRリガンドはCyp1a1シグナルを介して破骨細胞分化および骨代謝を制御する
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会（ポスター発表）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川友理、井澤俊、浜田勇作、竹永紘子、王紫儀、上岡寛
2. 発表標題 内分泌攪乱物質AhRリガンドはCyp1a1シグナルを介して破骨細胞分化および骨代謝を制御する
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会（口演発表）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川友理、井澤俊、浜田勇作、竹永紘子、王紫儀、上岡寛
2. 発表標題 内分泌攪乱物質AhRリガンドはCyp1a1シグナルを介して破骨細胞分化および骨代謝を制御する
3. 学会等名 第41回日本骨形態計測学会（口演発表）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井澤 俊, 吉川 友理, 石丸直澄, 上岡 寛
2. 発表標題 核内受容体AhRはRANK/c-Fosシグナル伝達経路を介して破骨細胞の分化を制御する
3. 学会等名 第40回日本骨形態計測学会（口演発表 誌面開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Izawa, Yuri Yoshikawa, Naozumi Ishimaru, Hiroshi Kamioka
2. 発表標題 Crosstalk between cytokine RANKL and AhR signaling in osteoclasts controls bone homeostasis
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (9th IOC) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井澤 俊
2. 発表標題 生体イメージングで捉えるRANKL/IGFシグナルを介した破骨細胞による乳がん遠隔転移骨破壊機構の解明
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 井澤 俊
2. 発表標題 内分泌攪乱物質ダイオキシン受容体AhRによる骨代謝調節機構の解明.
3. 学会等名 第8回徳島骨カルシウム懇話会 (指定講演) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井澤 俊
2. 発表標題 内分泌攪乱物質ダイオキシン受容体AhRによる骨代謝調節機構の解明.
3. 学会等名 国立長寿医療研究センター NCGGセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本佑太、川合暢彦、藤田睦、フウレルーオチルツェンドスレン、渡邊正彦、荒井大志、高橋史子、佐藤博子、井澤俊、田中栄二
2. 発表標題 巨大な上顎中切歯を抜去しマルチブラケット治療を行った一治療例
3. 学会等名 第62回中・四国矯正歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井澤 俊
2. 発表標題 内分泌攪乱物質ダイオキシン受容体AhRによる骨代謝調節機構の解明.
3. 学会等名 第38回分子病理学研究会 (口演発表)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井澤 俊
2. 発表標題 TGF- $\beta$ /Smad3シグナルを介したTMJ-OAの病態解明.
3. 学会等名 第32回日本顎関節学会 シンポジウム・ワークショップ・パネル(指名)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khurel-Ochir T, Izawa T, Sakamaki T, Mori H, Iwasa A, Tanaka E.
2. 発表標題 p21 deficiency is susceptible to TMJ-Osteoarthritis with mechanical stress.
3. 学会等名 ASBMR 2019 annual meeting (ポスター発表)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khurel-Ochir T, Izawa T, Sakamaki T, Mori H, Iwasa A, Tanaka E.
2. 発表標題 p21 deficiency is susceptible to TMJ-Osteoarthritis with mechanical stress.
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会 (ポスター発表)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khurel-Ochir T, Izawa T, Sakamaki T, Mori H, Iwasa A, Tanaka E.
2. 発表標題 Immunoregulatory role of p21 on the development of osteoarthritis in the temporomandibular joint.
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術集会 (ポスター発表)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Izawa T., Arakaki R., Ishimaru N.
2. 発表標題 Signal crosstalk between cytokine RANKL and AhR signaling in osteoclasts controls bone homeostasis
3. 学会等名 IMMUNOLOGY 2018 (ポスター発表) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hutami IR., Izawa T., Tanaka E.
2. 発表標題 低酸素応答遺伝子HIF-1αはM1/M2マクロファージのリプログラミングを介して口蓋創傷治癒を制御する
3. 学会等名 第42回日本口蓋裂学会総会・学術集会 (ポスター発表)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井澤 俊、田中栄二
2. 発表標題 AhRはRANK/c-Fosシグナル伝達経路を介して破骨細胞の分化を制御する
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会 (ポスター発表)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hutami IR., Mori H., Khurel-Ochir T., Mino A., Iwasa A., Tanaka E., Izawa T.
2. 発表標題 HIF-1α regulates the palatal wound healing through M1/M2 macrophage reprogramming
3. 学会等名 96th Genral Session & Exhibition of the IADR (ポスター発表) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井澤 俊、田中栄二
2. 発表標題 樹状細胞によるFas非依存的T細胞のアポトーシスがMRL/lprマウスにおける自己免疫性関節炎を制御する
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会（ポスター発表）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井澤 俊
2. 発表標題 AhRはRANK/c-Fosシグナル伝達経路を介して破骨細胞の分化を制御する
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会（ポスター発表）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hutami IR., Tanaka E., Izawa T.
2. 発表標題 Fas/S1P1 crosstalk via NF- $\kappa$ B activation in osteoclasts controls subchondral bone remodeling in murine TMJ arthritis
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2018 Annual Meeting（ポスター発表）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Khurel-Ochir T., Izawa T., Mori H., Iwasa A., Hutami IR., Tanaka E.
2. 発表標題 The role of p21 on the development of TMJ-OA
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society（ポスター発表）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Izawa T.
2. 発表標題 Fas-independent T-cell apoptosis by dendritic cells controls autoimmune arthritis in MRL/lpr mice
3. 学会等名 MBSJ 2018 (ポスター発表)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Izawa T.
2. 発表標題 S1P1/Fas signal crosstalk via NF- B activation in osteoclasts controls subchondral bone remodeling in murine arthritis
3. 学会等名 Proceedings of the Japanese Society for Immunology (ポスター発表)
4. 発表年 2018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	川邊 紀章 (Kawanabe Noriaki)  (00397879)	岡山大学・医歯薬学域・准教授  (15301)	
研究分担者	早野 暁 (Hayano Satoru)  (20633712)	岡山大学・大学病院・講師  (15301)	
研究分担者	植田 紘貴 (Ueda Hirotaka)  (10583445)	岡山大学・医歯薬学域・助教  (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	松本 健志  (Matsumoto Takeshi)  (30249560)	徳島大学・大学院社会産業理工学研究部（理工学域）・教授    (16101)	
研究分担者	竹下 淳  (Takeshita Sunao)  (50263009)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・運動器疾患研究部・室長    (83903)	
研究分担者	泰江 章博  (Yasue Akihiro)  (80380046)	徳島大学・病院・講師    (16101)	
研究分担者	岩浅 亮彦  (Iwasa Akihiko)  (90746025)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・助教    (16101)	
研究分担者	森 浩喜  (Mori Hiroki)  (90779985)	徳島大学・病院・助教    (16101)	
研究分担者	常松 貴明  (Tsunematsu Takaaki)  (70726752)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教    (16101)	削除：2018年11月9日

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
---------	---------