

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19602

研究課題名（和文）喫煙によるダイオキシン受容体を介した口腔組織修復の破綻メカニズム解明への挑戦

研究課題名（英文）Challenge for analyzing the dysfunctional mechanism of oral barrier repair via dioxin receptor due to smoking

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：マクロファージにおけるB[a]Pが結合するAhRシグナル伝達経路に着目し、喫煙などの外的因子による口蓋粘膜創傷治癒に及ぼす影響について検討した。タバコ煙中に含まれるB[a]Pを野生型マウスへ経口投与した結果、口蓋粘膜の創傷治癒が遅延している一方で、AhR欠損マウスへの投与では口蓋粘膜の創傷治癒に変化を認めなかった。さらに、野生型マウスBaP経口投与群ではM1マクロファージの集積が優位となり、組織修復M2マクロファージの集積は減少していた。以上のことからB[a]P/AhRシグナル伝達経路により活性化したマクロファージのプロファイルの制御が口蓋粘膜創傷治癒における治療標的となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、大気中のPM2.5やタバコの煙に含まれるダイオキシン類による健康への影響に社会的関心が高まり毒性リスクの評価や環境基準値の設定が求められている。歯周組織は歯を支持する役割を担い、食事に伴う咬合力の負担に耐え、他の組織に比べて代謝や修復が盛んに行われているものの、能動喫煙や受動喫煙によりタバコの煙に毎日暴露され、また口腔の解剖学的特徴により様々な面で口腔に悪影響を及ぼす。野生型マウスにB[a]Pを経口投与後、口蓋粘膜創傷治癒解析を行った結果、B[a]P投与群において創傷治癒が遅延していることを明らかにし、さらに組織の修復に重要な役割を果たすマクロファージの集積が破綻していることを解明した。

研究成果の概要（英文）：To investigate the role of aryl hydrocarbon receptor (AhR), the expression profile of M1/M2 macrophages in palatal wound healing of AhR deficient mice. The delayed palatal wound closure was observed in AhR KO mice. Decreased infiltration of M1 macrophage and M2 macrophage was observed. The numbers of F4/80+S1P1 + macrophages of AhR KO wounded tissues were significantly lower compared with WT tissues. S1P treatment of bone marrow macrophages (BMMs) significantly upregulated expression of S1P1 in WT mice compared with AhR KO. Phosphorylation of MAPK rapidly decreased in BMMs of AHR KO mice than in BMMs of WT mice by S1P stimulation. Moreover, S1P enhanced AhR expression via S1P1 receptors to affect macrophage migration. AhR deficiency aggravates M1 and M2 macrophage infiltration and controls macrophage motility via S1P/S1P1 signaling. These results suggest that AhR signaling may contribute to the regulation of palatal wound healing.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：アリルハイドロカーボン受容体 口腔組織修復 マクロファージ シグナル伝達解析 口腔オルガノイド

## 1. 研究開始当初の背景

口唇裂・口蓋裂患者では、上顎骨の劣成長および上顎歯列弓の狭窄を呈することが多く、矯正歯科治療上の大きな問題点となっている。このような口唇裂・口蓋裂患者に特徴的な顎顔面・歯列弓形態は、個々の成長の遺伝的要因や骨実質欠損など様々な形態的要因に依存するが、特に、口唇ならびに口蓋形成術後の癒痕組織はその最大の要因と考えられている。

近年、ダイオキシン類や大気中の PM2.5 など内分泌攪乱物質への環境汚染問題やタバコの成分による健康への影響に社会的関心が高まり、毒性リスク評価や環境基準値の設定が求められている。喫煙が歯周病や口唇口蓋裂のリスクファクターであることは疫学的にはよく知られた事実であるが、そのメカニズムは十分に明らかにされていない。口腔はタバコの煙が最初に通過する部位であるとともに、かなりの量の煙が貯留する器官でもある。そのため、喫煙により口腔の健康は損なわれやすい。また、最近我が国でも使用の拡大が懸念されている煙の出ない電子タバコ(スモークレスタバコ)は、主に口腔内で使用されることから、口腔粘膜への悪影響はさらに顕著となる。タバコの煙には発癌性物質が 100 種類以上含まれていることが知られているが、その中で最も強力な化学物質の一つがベンツピレン (benzo[a]pyrene (B[a]P)) である<sup>1)</sup>。口唇裂・口蓋裂患者における裂隙閉鎖術後の癒痕組織はその強い癒痕鉤縮により、上顎裂成長や上顎歯列弓狭窄をもたらし、その結果患者は重篤な不正咬合を呈する。また矯正歯科治療術後も歯の後戻りの原因となり、歯列・咬合の安定を非常に困難にさせることが知られている。このことは、癒痕組織形成の抑制・減少を可能にすることで先に述べた現象を最小限に抑えることを意味し、矯正歯科臨床に大きな飛躍をもたらすことになる。これまでに、当教室ではレーザー・ドップラー式血流画像化装置を用いて口唇裂患者の口唇形成術後の上唇表層部の血流分布の測定を試みた結果、多くの症例において癒痕組織に局限した明らかな低血流領域がみられたことから術後の癒痕組織は低酸素環境下にあることがわかる。炎症性細胞の中でもマクロファージは低酸素環境下に集積する性質があるが、マクロファージ活性化における低酸素シグナルの役割については不明な点が多い。そこで本研究では B[a]P に対する核内レセプターの中で中心的な役割を果たす AhR を分子標的として創傷治癒過程におけるマクロファージの動態について検討することを目的とした。研究代表者らは HIF-1 $\beta$  (ARNT) とヘテロ二量体を形成する AhR シグナルとサイトカイン RANKL シグナルとのクロストークが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し骨折の創傷治癒と関係していることを報告した、RANKL シグナルを基軸とした免疫担当細胞の分化機構を解明してきた<sup>2,3)</sup>。

## 2. 研究の目的

創傷治癒過程は、創傷後に生じる血液凝固ならびに炎症性細胞浸潤を特徴とする「炎症期」、再上皮化が生じ多数のマクロファージや線維芽細胞とともに血管や幼若基質の新生を豊富に認める「肉芽組織期」、持続的なリモデリングにより癒痕組織が形成されていく「リモデリング期」の 3 期に大別される。また、創傷治癒は炎症、細胞増殖、細胞外基質沈着そしてリモデリングといった一連の組織修復過程がさまざまな成長因子やサイトカインによる細胞応答、さらに細胞と細胞、細胞と細胞基質との相互作用によって複雑に制御されている<sup>4)</sup>。近年、特定の遺伝子を標的としたトランスジェニックマウスやノックアウトマウス、さらには組織特異的に発現を操作された遺伝子改変マウスを用いた動物実験モデルによって、創傷治癒過程において重要な役割を持つことが示唆されている分子が多数報告されている<sup>5)</sup>。

そこで本研究では、ダイオキシン受容体である AhR に着目し、口蓋粘膜の創傷治癒における癒痕形成のメカニズムのさらなる解明と、その機能阻害を遺伝子レベルとタンパクレベルで図り、その臨床的効果を判定する。本研究計画では、AhR を分子標的とした発現制御方法として AhR の発現を制御する分子であるタバコの煙成分 B[a]P や遺伝子改変マウスを用いる。また、創傷治癒過程で低酸素環境に集積するマクロファージは、炎症型の M1 型と、炎症性に働き創傷治癒や血管新生に傾く M2 型に分かれることが知られていることから口蓋粘膜における AhR を介したマクロファージ極性についても解析することを目的とした。本研究は口腔内の癒痕形成と癒痕に起因する矯正歯科治療上の問題点を一度に解決する方法としての可能性が高く、さらには核酸創薬等の医学分野への波及効果も期待できるものと思われる。

## 3. 研究の方法

- (1) 実験動物：野生型 C57BL/6 マウスを対照群 (n=10) とし、AhR ノックアウトマウスを実験群 (n=15) 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、岡山大学における遺伝子組み換え実験および実験動物に関する各委員会の承認を得て行われた (承認番号 toku-12131、OKU-2023054)。

- (2) 口蓋粘膜における創傷・標本作製方法および創傷閉鎖の評価: マウス口蓋粘膜の創傷治癒・癒痕形成の動物モデルについては当教室においてすでに確立されており、8週齢の AhR KO マウスと野生型マウスを試料として用い、ソムノペンチルにて麻酔後、尖刀メスを用いて、上顎第一大臼歯から第三臼歯までの口蓋粘膜正中部に幅 1.0 mm、長さ 3.0 mm の間隔で切開し、ピンセットにて正中口蓋部粘膜を剥離して骨面を露出させた。創傷作製 4, 5, 6, 7 日後の上顎骨を摘出し、4%パラホルムアルデヒドを含む 0.1M PBS (-) にて 4°C で一晩固定した。その後、10%くえん酸三ナトリウム (2水和物)、22.5%ギ酸にて 4日間あるいは EDTA にて 21日間脱灰した。脱灰終了後、エタノール系列による脱水を行い、パラフィン (融点 56°C) にて包埋し、組織学的観察のために厚さ 4  $\mu$ m の前頭断切片を作製した。作製した上顎骨の前頭断組織切片にヘマトキシリン・エオジン染色 (以下 HE 染色) を施し、光学顕微鏡 (KEYENCE Biorevo BZ9000) にて創部の形態組織学的観察を行った。口蓋粘膜創傷治癒の評価部位については上顎左右第二大臼歯を通る前頭断連続切片の中から、第二大臼歯の形態から近遠心的に中央部を使用する切片として選択した。
- (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、以下の条件下で PCR 反応を行った。95°C、10 分で熱変性後、95°C、15 秒の熱変性および 60°C、1 分のアニーリングを 1 サイクルとし、計 40 サイクル行った。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 (10 mM Tris-HCl (pH7.4)、150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1% sodium dextran sulfate, 0.1% SDS, 10 mg/ml aprotin, 50 mg/ml leupeptin, 1 mM phenylmethanesulfonyl fluoride) で細胞を溶解した後、微量高速遠心機にて遠心分離し、得られた上清を試料とした。引き続き BCA Protein Assay Reagent を用いてタンパク質の濃度を測定した後、各タンパク質 30mg 等量をドデシル酸ナトリウム-ポリクリルアミド電気泳動 (以下 SDS-PAGE と略す) にて展開し、ポリビニリデンジフルオライド膜 (以下 PVDF 膜と略す) への転写後、10% Tween-20 を含むトリス緩衝液中に溶解した 5%スキムミルクで 1 時間ブロッキングを行った。次に、各種 1 次抗体を用い 4°C で一晩反応させた。さらに、PVDF 膜を洗浄後、2 次抗体として 1,000 倍希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) 標識抗マウス IgG 抗体を用いて室温で 1 時間反応させ、PVDF 膜を PBS-T で洗浄後、化学発色法にてバンドの検出を行った。
- (5) 統計学的解析: 創傷閉鎖率、およびリアルタイム RT-PCR 法における結果は平均  $\pm$  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) 口蓋粘膜における創傷閉鎖  
ダイオキシン受容体 AhR が口蓋粘膜創傷治癒に及ぼす影響を確認するために、B[a]P を経口投与し、その創傷閉鎖について比較検討した。まず、B[a]P を経口投与し、48 時間後に上顎第一大臼歯から第三臼歯までの創部周囲の口蓋粘膜部を剥離した。創傷治癒 5 日後における創傷閉鎖はコントロールと比較して、B[a]P 投与群では明らかに遅延していた。以上のことより AhR 活性化のための B[a]P 投与によって創傷閉鎖が遅延することが明らかとなった。
- (2) 口蓋粘膜創傷治癒における創傷閉鎖およびケモカインの発現  
口蓋粘膜創傷治癒における AhR の役割についてより詳細に検討するために、AhR KO マウスの口蓋粘膜創傷閉鎖について野生型マウスを対照群として比較検討した。創傷治癒 5 日後での再上皮化および結合組織の修復は、野生型マウスと比較して AhR KO マウスでは 24.5%で、野生型マウスの 63.8%と比較して有意に遅延していた ( $p < 0.05$ )。MCP-1、MIP-1 $\alpha$  は単球やマクロファージに特異性の高い走化性を示す CC ケモカインであり、MCP-1 は単球、線維芽細胞、血管内皮細胞、上皮細胞などから産生され、MIP-1 $\alpha$  は単球、マクロファージ、線維芽細胞などから産生されることが知られている。そこで口蓋粘膜創傷付与 5 日後に、創部周囲の組織を採取しリアルタイム RT-PCR 法にて AhR KO マウスの口蓋粘膜における MCP-1、MIP-1 $\alpha$  の産生が抑制されることが明らかとなった。
- (3) 口蓋粘膜創傷部におけるマクロファージの分布状態  
口蓋粘膜創傷治癒の進展に応じた口蓋組織中のマクロファージの数や分布状態 (M1/M2 マクロファージ)、サイトカイン産生量 (TNF- $\alpha$ ) を検討した。そこで口蓋粘膜創傷付与 5 日後に、創部周囲の組織を採取し、リアルタイム RT-PCR 法にて AhR KO マウスの口蓋粘膜における TNF- $\alpha$ 、iNOS mRNA 発現量を解析したところ、コントロールと比較して TNF- $\alpha$ 、iNOS の発現量は有意に低下していた。また免疫組織化学染色、ウェスタンブロットによる

解析においても iNOS の発現量の低下がみられた。以上のことより、口蓋粘膜創傷部における AhR 遺伝子発現低下により、TNF- $\alpha$ 、iNOS の産生が抑制されることが明らかとなった。さらにダイオキシン受容体 AhR が口蓋粘膜創傷部におけるマクロファージの分布状態やプロファイルに与える影響を検討するために、蛍光組織免疫染色による各種特異抗体を用いた 2 重染色解析を行ったところ、AhR KO マウスの口蓋粘膜における F4/80 陽性かつ iNOS 陽性細胞数、F4/80 陽性かつ Arginase-1 陽性細胞数はコントロールと比較して有意に低下していた。マクロファージは末梢血由来の単球から派生し、創傷治癒組織においては損傷部組織を破壊および分解した産物を貪食するとともにさまざまな成長因子やサイトカインを放出することが知られている。近年、このマクロファージの機能を知る上で興味深い知見として、マクロファージを含む骨髄球系細胞の成熟に必要な造血転写因子である PU.1 のノックアウトマウスは組織においてマクロファージや好中球といった炎症性細胞浸潤は認められなかったが、創傷閉鎖は野生型マウスと比較して僅かに促進し、また、瘢痕が形成されなかったことより、マクロファージは創傷閉鎖に対して何らかの抑制的な役割を持ち、線維症や瘢痕形成といった創傷治癒後期に重要な役割を担うことが明らかとなっている。

さらに、近年、肥満によって脂肪組織中のマクロファージ分化が M1 マクロファージに傾き、M1 マクロファージから産生される TNF がインスリン抵抗性獲得 (II 型糖尿病) の主要な原因であること、また腫瘍免疫においては M2 マクロファージによる血管新生や Treg 抑制が腫瘍増殖に関わることが明らかになり、マクロファージへの関心度は高くなっている。T 細胞における Th1、Th2、Treg に対応するように M1、M2、また制御性マクロファージ等の新たなマクロファージの分類・名称が提案され、新たな注目を浴びている分野である。また口蓋粘膜に、肝臓のクッパー細胞や中枢神経系のマイクログリアのような常在性マクロファージが存在するかどうか、またどのような機能を有し、どのようなマーカーでもって識別されるかということさえ確定されてはいない。本研究では、口蓋における創傷治癒過程をマクロファージ中心に解析し、浸潤・機能促進、増殖等を明らかにすることによる瘢痕形成の機序解明を目的とした。その結果、口蓋粘膜創傷部における AhR 遺伝子発現抑制により、M1/M2 マクロファージのプロファイルに影響を及ぼすことが明らかとなった。今後、口蓋粘膜創傷部における M1/M2 マクロファージの分布状態に関するさらなる解析が必要となり、現在さらに詳細な解析を進めている。

#### (4) 研究成果のまとめ

また、今後は並行して AhR を遺伝子標的とした siRNA による RNA 干渉を試みる。生体におけるデリバリー方法にはアテロコラーゲン法による導入を行う予定である。この方法は生体に対する安全性が確立されており体温程度の温度変化によりゾル状からゲル状に変化するため粘膜創傷部に対し、より局所での投与や軟膏状での塗布が可能となる。さらに口蓋粘膜特異的なマクロファージの枯渇は技術的に可能であると考えられるので、マクロファージを標的とした創傷治癒および瘢痕形成の制御を最終目的とする。マクロファージの極性決定に至る分子メカニズムを明らかにすることで、口蓋組織にとどまらず多くの皮膚疾患や移植を含め、様々な免疫疾患の発症機序の解明につながるとともに、マクロファージを標的とした免疫疾患の新たな治療戦略を念頭に置いた極めて重要な研究内容を含んでいると考える。

#### <引用文献>

- 1) Lee LL. et al: Polycyclic aromatic hydrocarbons present in cigarette smoke cause bone loss in an ovariectomized rat model. *Bone* 30:917-923, 2002.
- 2) **Izawa T.** et al: The nuclear receptor AhR controls bone homeostasis by regulating osteoclast differentiation via the RANK/c-Fos signaling axis. *J Immunol* 197:4639-50, 2016.
- 3) **Izawa T.** et al: ASXL2 Regulates Glucose, Lipid, and Skeletal Homeostasis. *Cell Reports* 11:1625-37, 2015
- 4) Maes C. et al: Placental growth factor mediates mesenchymal cell development, cartilage turnover, and bone remodeling during fracture repair. *J Clin Invest* 116:1230-42. 2006.
- 5) Meglio PD. et al: Activation of the aryl hydrocarbon receptor dampens the severity of inflammatory skin conditions. *Immunity* 40:989-1001, 2014.
- 6) Yoshikawa Y. **Izawa T.** et al: Roles for B[a]P and FICZ in subchondral bone metabolism and experimental temporomandibular joint osteoarthritis via the AhR/Cyp1a1 signaling axis. *Sci Rep* 11:14927, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Habumugisha Janvier, Nakamura Masahiro, Kono Kana, Uchida Kenta, Konko Megumi, Izawa Takashi, Kamioka Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Novel prediction models for pharyngeal airway volume based on the cranial base and midsagittal cross sectional area of the airway in the pharyngeal region: A cephalometric and magnetic resonance imaging study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Orthodontics & Craniofacial Research	6. 最初と最後の頁 394 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ocr.12735	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 浜田勇作, 井澤 俊, 吉川友理, 小崎剛志, 上岡 寛	4. 巻 33
2. 論文標題 IGFBPシグナルを介した破骨細胞分化および骨折治癒機構の解明	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本骨形態計測学会	6. 最初と最後の頁 48 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 吉川友理, 井澤 俊, 浜田勇作, 小崎剛志, 難波裕生, 上岡 寛	4. 巻 33
2. 論文標題 アリルハイドロカーボン受容体を介した破骨細胞分化および骨折治癒機構の解明	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本骨形態計測学会	6. 最初と最後の頁 46 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 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 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 2022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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 井澤 俊, 吉川 友理, 浜田勇作, 上岡 寛	4. 巻 41
2. 論文標題 内分泌攪乱物質AhRリガンドBaP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	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 第41回日本骨形態計測学会記録集	6. 最初と最後の頁 78 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 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 <sc>0 GlcNAcylation</sc> 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 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 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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Izawa T, Yoshikawa Y, Kozaki G, and Kamioka H
2. 発表標題 AhR ligands regulates subchondral bone remodeling via osteoclast differentiation
3. 学会等名 the Gordon Research Conference on Bones and Teeth (国際学会)
4. 発表年 2023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リガンドであるB[a]PおよびFICZはAhR/Cyp1a1シグナル伝達経路を介して破細胞分化および骨代謝を制御する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浜田勇作, 井澤 俊, 吉川友理, 小崎剛志, 上岡 寛
2. 発表標題 IGF結合蛋白シグナルを介した破骨細胞分化および骨折治癒機構の解明
3. 学会等名 第82回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 難波裕生, 井澤 俊, 石川崇典, 久保田聡, 上岡 寛
2. 発表標題 Urothelial cancer-associated 1(UCA1)長鎖非コードRNAが破骨細胞分化および機能へ与える影響
3. 学会等名 第82回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井澤 俊
2. 発表標題 下顎頭骨吸収を制御するAhR/RANKLシグナルクロストークによる骨免疫ネットワークの解明
3. 学会等名 第82回日本矯正歯科学会学術大会 サテライトセミナー2(基礎)「骨代謝研究のフロンティア」(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hamada Y, Izawa T, Yoshikawa Y, Kozaki G, Kamioka H
2. 発表標題 IGFBP regulates osteoclast differentiation.
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2023 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshikawa Y, Izawa T, Hamada Y, Namba Y, Kozaki G, Kamioka H
2. 発表標題 AhR ligands regulate subchondral bone remodeling via osteoclast differentiation.
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2023 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 吉川友理, 井澤 俊, 浜田勇作, 上岡 寛
2. 発表標題 内分泌攪乱物質AhRリガンドB[a]PおよびFICZ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65回歯科基礎医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 難波裕生, 井澤 俊, 上岡 寛, 久保田聡
2. 発表標題 Urothelial cancer-associated 1 (UCA1)長鎖ノンコーディングRNAの破骨細胞分化・機能への影響
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浜田勇作, 井澤 俊, 吉川友理, 小崎剛志, 上岡 寛
2. 発表標題 RANKLとIGFBPシグナルクロストークによる破骨細胞分化および骨代謝機構の解明
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉川友理, 井澤 俊, 浜田勇作, 小崎剛志, 難波裕生, 上岡 寛
2. 発表標題 アリルヒドロカーボン受容体を介した破骨細胞分化および骨折治癒機構の解明
3. 学会等名 第43回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 難波裕生, 井澤 俊, 上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 Urothelial cancer-associated 1 (UCA1)長鎖ノンコーディングRNAの破骨細胞分化・機能への影響
3. 学会等名 第43回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浜田勇作, 井澤 俊, 吉川友理, 小崎剛志, 上岡 寛
2. 発表標題 IGFBPシグナルを介した破骨細胞分化および骨折治癒機構の解明
3. 学会等名 第43回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉川友理, 井澤 俊, 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8回日本骨免疫学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉川友理, 井澤 俊, 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77回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉川友理、井澤俊、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7回日本骨免疫学会冬期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井澤俊、浜田勇作、吉川友理、上岡寛
2. 発表標題 喫煙によるアリルヒドロカーボン受容体を介した口蓋粘膜創傷治癒破綻メカニズムの解明
3. 学会等名 第46回日本口蓋裂学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浜田勇作、井澤俊、吉川友理、上岡寛
2. 発表標題 RANKLとIGFBPシグナルクロストークによる破骨細胞分化および骨代謝機構の解明
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉川友理、井澤俊、浜田勇作、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64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浜田勇作、井澤俊、吉川友理、上岡寛
2. 発表標題 喫煙によるアリルヒドロカーボン受容体を介した口蓋粘膜創傷治癒破綻メカニズムの解明
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉川友理、井澤俊、浜田勇作、上岡寛
2. 発表標題 アリルヒドロカーボン受容体を介した破骨細胞分化および骨折治癒機構の解明
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会学術大会 & 第9回日韓ジョイントシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浜田勇作、井澤俊、吉川友理、上岡寛
2. 発表標題 喫煙によるアリルヒドロカーボン受容体を介した口蓋粘膜創傷治癒破綻メカニズムの解明
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会学術大会 & 第9回日韓ジョイントシンポジウム
4. 発表年 2022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
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
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
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
4. 発表年 2021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	加治屋 幹人  (Kajiya Mikihiro)  (00633041)	広島大学・病院(歯)・教授    (15401)	

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	早野 暁  (Hayano Satoru)  (20633712)	岡山大学・大学病院・講師    (15301)	

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