

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593075

研究課題名(和文) TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成における骨細胞の作用について研究課題名(英文) Effect of osteocyte in TNF- $\alpha$ -induced osteoclast formation

## 研究代表者

北浦 英樹 (Kitaura, Hideki)

東北大学・歯学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60295087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：マウス頭蓋骨より、軟組織を取り除いた後、コラゲナーゼ等で酵素処理を行い、骨表面の細胞を取り除いた骨を調整し、その後キレート剤を用いて脱灰することにより純度の高い骨細胞の単離を試みた。それぞれのフラクションで骨細胞特異的因子であるDMP-1をリアルタイムPCRにて解析したところ、作用5回目のフラクションに骨細胞は多く含まれている事がわかった。このフラクションを $\alpha$ -MEM培養液中でTNF- $\alpha$ を作用させ、細胞を回収し、Total RNAを精製し、破骨細胞分化関連因子を解析した。破骨細胞関連因子であるRANKLの増加傾向が確認された。

研究成果の概要(英文)：We purified osteocytes from mouse carvariae by using collagenase and EDTA after removing soft tissues. We analyzed the purification of osteocyte by quantified expression level of DMP-1 with real-time PCR. We found that fraction 5 maximally included osteocytes. We cultured the cells in fraction 5 as osteocyte with TNF- $\alpha$  in  $\alpha$ -MEM. Total RNA was isolated from adherent cells. We quantified expression level of osteoclast related genes. We found that expression of RANKL was increased in osteocytes cultured with TNF- $\alpha$ .

研究分野：矯正歯科

キーワード：破骨細胞 骨細胞 TNF- $\alpha$

### 1. 研究開始当初の背景

破骨細胞分化の必須誘導因子として骨芽細胞が発現する RANKL が発見され、破骨細胞の分化・活性化機構の解明が進歩した。また、近年、同じように炎症性のサイトカインである TNF- $\alpha$  でも破骨細胞が誘導されることがわかった。このことから一般的に骨のリモデリングを含む生理的骨吸収は、RANKL が主に働いており、リウマチや感染などによる病的骨吸収は、TNF- $\alpha$  が主に働いているものだと考えられている。それらのことより TNF- $\alpha$  での破骨細胞形成のメカニズムの解明することは、重要な課題となっている。骨細胞特異的に RANKL 遺伝子が破壊されるトランスジェニックマウスにおいて、生理的な破骨細胞形成が抑えられ、骨硬化症を呈することが示された。これより、骨細胞が RANKL を分泌し生理的骨吸収をコントロールしているということがわかった。また、骨細胞に特異的 Dentin Matrix Protein 1 (DMP1) プロモーターを使用し、ジフテリアトキシンレセプターを発現させるトランスジェニックマウスをもちいて、骨細胞をマウスより除去し、尾部懸垂を施し、非荷重にしたところ、通常 RANKL の発現が増加するが、この反応が抑制され、メカニカルストレスでの破骨細胞形成に参与することが示唆されている。これらのことから、骨細胞の破骨細胞形成への関与は、研究途上であり非常に注目されている研究分野である。また、病的骨吸収を誘導する TNF- $\alpha$  と骨細胞の関与を調べた研究はまだないことから、破骨細胞形成に参与している細胞である骨細胞の *in vivo* での TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成への関与を検討しそのメカニズムを解明することは重要な研究テーマと考えた。

### 2. 研究の目的

近年、炎症性のサイトカインである TNF- $\alpha$  で破骨細胞が誘導されることが発見され、リウマチや感染などによる病的骨吸収は、TNF- $\alpha$  が主に働いているものだと考えられている。また、矯正学的歯の移動においても、TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成が重要であることもわかっている。最近、骨細胞が RANKL を発現し、*in vivo* における生理的な破骨細胞形成に参与していることがわかった。これまでの我々の研究で *in vivo* で TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成では、間質系細胞が重要な働きをしているを見いだしている。しかしながら、TNF- $\alpha$  の骨細胞への影響を調べた報告はまだない。本研究では、骨細胞の TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成への関与を *in vitro* および *in vivo* で検討しそのメカニズムを解明することを目的としている。

### 3. 研究の方法

研究の目的のためにマウス頭蓋骨より、軟組織を取り除いた後、コラゲナーゼ等で酵素処理を行い、骨表面の細胞を取り除いた骨を

調整し、その後キレート剤を用いて脱灰することにより純度の高い骨細胞を単離する。その骨細胞を利用して、骨髄細胞との共培養を TNF- $\alpha$  存在下で行い、破骨細胞形成を *in vitro* で評価する。また、骨細胞を TNF- $\alpha$  存在下で培養し、破骨細胞形成因子の発現を Real-time PCR 等の生化学的検討およびシグナル伝達を評価する。骨細胞の単離および TNF- $\alpha$  による骨細胞の破骨細胞形成のために生後 1-2 日齢マウスより、頭蓋骨を取り出し、付着した軟組織と骨膜の除去を行い、小片化する。小片化した頭蓋骨は、始めに 37 で 30 分間コラゲナーゼ処理を行い、骨芽細胞層を除去する。次に、37 で 15 分間 EDTA 処理を行い、類骨層を除去する。さらに 37 で 15 分間 EDTA 処理を行い、骨基質を脱灰する。最後に 37 で 30 分間コラゲナーゼ処理を行い、処理液を回収する。回収した処理液中には骨細胞及び他の細胞が遊離されている。これらの細胞を遠心により回収し、培地に懸濁し、孔径 8mm のメンブレンフィルターでろ過することにより、高純度の骨細胞を回収することができる。TNF- $\alpha$  による骨細胞の破骨細胞形成因子の発現を単離した骨細胞を  $\alpha$ -MEM 培養液中で TNF- $\alpha$  を作用させ、細胞を回収し、Total RNA を精製し、破骨細胞分化関連因子である RANKL 等の mRNA の発現を real-time PCR 法を用いて定量的に解析した。

### 4. 研究成果

破骨細胞分化の必須誘導因子として骨芽細胞が発現する RANKL が発見され、破骨細胞の分化・活性化機構の解明が進歩した。また、近年、同じように炎症性のサイトカインである TNF- $\alpha$  でも破骨細胞が誘導されることがわかった。このことから一般的に骨のリモデリングを含む生理的骨吸収は、RANKL が主に働いており、リウマチや感染などによる病的骨吸収は、TNF- $\alpha$  が主に働いているものだと考えられている。それらのことより TNF- $\alpha$  での破骨細胞形成のメカニズムの解明することは、重要な課題となっている。本研究では、破骨細胞形成に参与している細胞である骨細胞の *in vivo* での TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成への関与を検討しそのメカニズムを解明することを目的として研究を開始した。まず、骨細胞の単離から行った。マウス頭蓋骨より、軟組織を取り除いた後、コラゲナーゼ等で酵素処理を行い、骨表面の細胞を取り除いた骨を調整し、その後キレート剤を用いて脱灰することにより純度の高い骨細胞の単離を試みた。採取した細胞を顕微鏡下で観察したところ樹状様の突起物がある骨細胞様の細胞が単離されたことが確認された。単離した骨細胞を  $\alpha$ -MEM 培養液中で TNF- $\alpha$  を作用させ、細胞を回収し、Total RNA を精製し、破骨細胞分化関連因子である RANKL の mRNA の発現を real-time PCR 法を用いて解析した。骨細胞に炎症性のサイトカインである TNF- $\alpha$  が骨細胞に作用した際に RANKL の

発現が増加したことから、炎症時に起こる病的な破骨細胞形成および骨吸収は、骨細胞の関与も示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 24 件)

Yoshimatsu, M., Kitaura, H., Fujimura, Y., Kohara, H., Morita, Y., Yoshida, N: IL-12 Inhibits Lipopolysaccharide Stimulated Osteoclastogenesis in mice. 査読あり J. Immunol. Res. (in press).

Ishida M, Kitaura H, Kimura K, Sugisawa H, Aonuma T, Takada H, Takano-Yamamoto T: Muramyl dipeptide enhances lipopolysaccharide-induced osteoclast formation and bone resorption through increased RANKL expression in stromal cells. 査読あり J. Immunol. Res. (in press).

Hakami ZW., Kitaura, H., Kimura, K., Ishida, M., Sugisawa, H., Ida, H., Takano-Yamamoto T: Effect of Interleukin-4 on orthodontic tooth movement and associated root resorption. 査読あり Eur. J. Orthod. 37(1), 87-94 (2015). doi: 10.1093/ejo/cju016

Alvarado-Vazquez PA., Morado-Urbina CE., Castaneda-Corral G., Acosta-Gonzalez RI., Kitaura, H., Kimura, K., Takano-Yamamoto T., Jiménez-Andrade JM: Intra-articular administration of an antibody against CFS-1 receptor reduces pain-related behaviors and inflammation in CFA-induced knee arthritis. 査読あり Neurosci. Lett. 584, 39-44 (2015). doi: 10.1016/j.neulet.2014.09.053

Kimura, K., Kitaura, H., Fujii, T., Ishida, M., Hakami ZW., Takano-Yamamoto T: An anti-c-Fms antibody inhibits osteoclastogenesis in a mouse periodontitis model. 査読あり Oral Diseases. 20(3):319-324 (2014). doi: 10.1111/odi.12117

Yokota, K., Sato, K., Miyazaki, T., Kitaura, H., Kayama, H., Miyoshi, F., Araki, Y., Akiyama, Y., Takeda, K., Mimura, T: Combination of tumor necrosis factor and interleukin 6 induces osteoclast-like cells with bone-resorption activity both in vitro and in vivo. 査読あり Arthritis Rheum. 66(1), 121-129 (2014). doi: 10.1002/art.38218

Hoshi, K., Kawaki H., Takahashi I., Takeshita, N., Seiryu M., Murshid SA., Masuda T., Masuda T., Anada T., Kato R., Kitaura H., Suzuki O., Takano-Yamamoto T: Compressive force-produced CCN2 induces osteocyte apoptosis through ERK1/2 pathway. 査読あり J. Bone Miner. Res. 29(5), 1244-1257 (2014). doi: 10.1002/jbmr.2115

Hakami ZW., Kitaura, H., Honma, S., Wakisaka, S., Takano-Yamamoto T: Lectin histochemistry of palatine glands in the developing rat. 査読あり Acta Histochemica. 116(4), 596-605 (2014). doi: 10.1016/j.acthis.2013.11.002

Hosoya H., Kitaura H., Hashimoto T., Ito M., Kinbara M., Deguchi T., Irokawa T., Ohisa N., Ogawa H., Takano-Yamamoto T: Relationship between sleep bruxism and sleep respiratory events in patients with obstructive sleep apnea syndrome. 査読あり Sleep Breath. 18(4), 837-844 (2014). doi: 10.1007/s11325-014-0953-5

Kitaura, H., Kimura, K., Ishida, M., Sugisawa, H., Kohara H., Yoshimatsu M., Takano-Yamamoto T: Effect of cytokines on osteoclast formation and bone resorption during mechanical force loading of the periodontal membrane. 査読あり Sci World J. Article ID 617032, 7 pages (2014). doi: 10.1155/2014/617032

Hakami Z., Kitaura, H., Honma, S., Wakisaka, S., Takano-Yamamoto T: Histochemical Characteristics of Glycoproteins during Rat Palatine Gland Development. 査読なし Interface Oral Health Science 2014. 183-192 (2014). doi:10.1007/978-4-431-55192-8\_15

Kitaura, H., Kimura, K., Ishida, M., Hakami Z., Sugisawa, H., Saeed J., Kohara H., Yoshimatsu M., Takano-Yamamoto T: The role of Th1 cytokines on mechanical loading-induced osteoclastogenesis and bone resorption. 査読なし Interface Oral Health Science 2014. 269-279 (2014). doi: 10.1007/978-4-431-55192-8\_23

Kimura, K., Kitaura, H., Ishida, M., Hakami Z., Saeed J., Sugisawa, H., Takano-Yamamoto T: Effect of macrophage colony-stimulating factor receptor c-Fms antibody on lipopolysaccharide-induced pathological osteoclastogenesis and bone resorption. 査読なし Interface Oral

Health Science 2014. 259-267 (2014). doi: 10.1007/978-4-431-55192-8\_22

Kitaura H, Kimura K, Ishida M, Hakami Z., Saeed J, Sugisawa H, Kohara H, Yoshimatsu M, Takano-Yamamoto T.: Inhibitory effect of neutralization of macrophage colony-stimulating factor in mechanical loading induced osteoclastogenesis and odontoclastogenesis. 査読なし Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering. 52(suppl.1), 02-05-5 (2014)

Hoshi, K., Kawaki H., Takahashi I., Takeshita, N., Seiryu M., Murshid SA., Masuda T., Anada T., Kato R., Kitaura H., Suzuki O., Takano-Yamamoto T: Compressive force-produced CCN2 induces osteocyte apoptosis through ERK1/2 pathway. 査読なし Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering. 52(suppl.1), 02-08-3 (2014)

Nonaka, S., Kitaura, H., Kimura, K., Ishida, M., Takano-Yamamoto T: Expression of pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) and PAC1 in the periodontal ligament after tooth luxation. 査読あり Cell. Mol. Neurobiol. 33(7), 885-892 (2013). doi: 10.1007/s10571-013-9953-4

Kitaura, H., Kimura, K., Ishida, M., Kohara H., Yoshimatsu M., Takano-Yamamoto T: Immunological reaction in TNF-mediated osteoclast formation and bone resorption *in vitro* and *in vivo*. 査読あり Clin. Dev. Immunol. Article ID 181849, 8 pages (2013). doi: 10.1155/2013/181849

Yoshimatsu, M., Kitaura, H., Fujimura, Y., Kohara, H., Morita, Y., Eguchi, T., Yoshida, N.: Inhibitory effects of IL-12 on experimental tooth movement and root resorption in mice. 査読あり Arch. Oral Biol. 57(1): 36-43 (2012). doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.07.006

Kimura, K., Kitaura, H., Fujii, T., Hakami Z., Takano-Yamamoto T: Anti-c-Fms antibody inhibits lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis *in vivo*. 査読あり FEMS Immunol. Med. Microbiol. 64(2): 219-227 (2012). doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00888.x

Bush, JA., Kitaura, H., Ma, Y.,

Teitelbaum, SL., Ross, FP., Smith JW.: Comparative Proteomic Analysis of a Cytosolic Fraction from 3 Integrin-deficient Cells. 査読あり Cancer Genomics Proteomics. 9(1), 1-13 (2012).

② Masuyama R, Mizuno A, Komori H, Kajiya H, Uekawa A, Kitaura H, Okabe K, Ohyama K, Komori T. : Calcium/calmodulin-signaling supports TRPV4 activation in osteoclasts and regulates bone mass. 査読あり J. Bone Miner. Res. 27(8), 1708-1721 (2012). doi: 10.1002/jbmr.1629

② Kohara, H., Kitaura, H., Yoshimatsu, M., Fujimura, Y., Morita, Y., Eguchi, T., Yoshida, N. : Inhibitory effect of IFN- $\gamma$  on experimental tooth movement in mice. 査読あり J. Interferon Cytokine. Res. 32(8), 426-431 (2012). doi: 10.1016/j.imlet.2011.02.017

③ Fujii, T., Kitaura, H., Kimura, K., Hakami Z., Takano-Yamamoto T: IL-4 inhibits TNF- $\alpha$ -mediated osteoclast formation by inhibition of RANKL expression in TNF- $\alpha$ -activated stromal cells and direct inhibition of TNF- $\alpha$ -activated osteoclast precursors via a T-cell-independent mechanism *in vivo*. 査読あり Bone. 51(4), 771-780 (2012). doi: 10.1016/j.bone.2012.06.024

④ Kitaura, H., Aonuma, T., Fukumoto, E., Kimura, K., Fujii, T., Hakami, Z., Takano-Yamamoto T. IL-12- and IL-18-mediated nitric oxide induced apoptosis of adherent bone marrow cells in TNF- $\alpha$ -induced osteoclast formation. 査読なし Interface Oral Health Science 2011.125-127 (2012). doi: 10.1007/978-4-431-54070-0\_29

〔学会発表〕(計 25 件)

Kitaura H, Hakami Z., Kimura K, Ishida M, Sugisawa H, Takano-Yamamoto T. Analysis of effect of IL-4 on mechanical loading-induced osteoclast formation and bone resorption. The 62nd Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, Dec 4th-5th 2014, Osaka, Japan.

Ishida M, Kitaura H, Kimura K, Sugisawa H, Aonuma T, Takada H, Takano-Yamamoto T. Effect of muramyl dipeptide on LPS-induced osteoclast formation and bone resorption. The 62nd Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, Dec 4th-5th 2014, Osaka, Japan.

Sugisawa H., Kitaura H., Ueda K., Kimura K., Ishida M., Takano-Yamamoto T. Analysis of the corrosion resistance of titanium nitride coating on orthodontic wires. The 62nd Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, Dec 4th-5th 2014, Osaka, Japan.

Kitaura H., Hakami Z., Kimura K, Ishida M, Saeed J, Sugisawa H, Takano-Yamamoto T. Effect of IL-4 on mechanical loading-induced osteoclastogenesis and bone resorption. The 36th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Sep 12th-15th 2014, Houston, U.S.A.

Ishida M, Kitaura H., Kimura K, Saeed J, Sugisawa H, Takada H., Takano-Yamamoto T. Muramyl dipeptide enhances Lipopolysaccharide-induced osteoclast formation and bone resorption by enhance of RANKL expression. The 36th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Sep 12th-15th 2014, Houston, U.S.A.

Sugisawa H., Kitaura H., Ueda K., Kimura K., Ishida M., Saeed J., Ochi Y, Takano-Yamamoto T.: The corrosion resistance of Titanium Nitride (TiN) plating on an orthodontic wires. 9th International Workshop on Biomaterials in Interface Science. Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Summer Seminar 2014, Aug 26th-27th 2014, Zao, Miyagi, Japan.

北浦英樹、木村桂介、石田匡彦、八カミザキ、サイド ジャファリ、杉澤 晴紀、小原悠、吉松昌子、山本照子：Macrophage colony-stimulating factor 中和による機械的荷重により誘導される破骨細胞形成および破歯細胞形成に対する抑制効果,第 53 回日本生体医工学会,2014 年 6 月 24-26 日,仙台。

Hoshi, K.,Kawaki H., Takahashi I., Takeshita, N., Seiryu M., Murshid SA., Masuda T., Anada T., Kato R., Kitaura H., Suzuki O., Takano-Yamamoto T.: Compressive force-produced CCN2 induces osteocyte apoptosis through ERK1/2 pathway. ISMB 2014, May 20th-23rd 2014, Okayama, Japan.

Kitaura H., Kimura K, Ishida M, Hakami Z., Saeed J, Sugisawa H, Kohara H, Yoshimatsu M, Takano-Yamamoto T.: Effect of Th1 cytokines on mechanical force loading induced osteoclast formation and bone resorption. The 5th International

Symposium for Interface Oral Health Science, Jan 20th-21th 2014, Sendai, Japan.

Kimura, K, Kitaura, H., Ishida M, Hakami Z., Saeed J, Sugisawa H, Takano-Yamamoto T.: M-CSF receptor c-Fms antibody inhibits pathological osteoclast formation in vivo. The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science, Jan 20th-21th 2014, Sendai, Japan.

Hakami Z., Kitaura, H., Honma, S., Wakisaka S., Takano-Yamamoto T.: Glycohistochemical observation of the developing rat palatine glands: heterogeneous distribution between anterior and posterior side glands of adult soft palate. The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science, Jan 20th-21th 2014, Sendai, Japan.

北浦英樹：歯根吸収の生物学的メカニズムと制御. 第 72 回日本矯正歯科学会大会, 2013 年 10 月 7 -9 日、松本。

Hakami Z., Kitaura, H., Honma, S., Wakisaka S., Takano-Yamamoto T.: Developmental glycoproteins modification and distribution in rat palatine glands. The 72th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society. Oct 7th-9th 2013, Mastumoto, Japan.

Jafari S., Aonuma T., Kitaura, H., Oikawa H., Hashimoto T., Takano-Yamamoto T.: Treatment of Class III malocclusion case by distal mandibular molar movement with orthodontic anchored screws. The 72th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society. Oct 7th-9th 2013, Mastumoto, Japan.

Kitaura H., Kimura K, Ishida M, Sugisawa H, Saeed J, Hakami ZW, Takano-Yamamoto T. IFN- $\gamma$  inhibits TNF- $\alpha$ -mediated osteoclast formation in vitro and in vivo and induces apoptosis by Fas/Fas ligand interactions. 8th International Workshop on Biomaterials in Interface Science. Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Summer Seminar 2013, Aug 29th-30th 2013, Zao, Miyagi, Japan.

Hakami ZW, Kitaura H., Honma S, Wakisaka S, Takano-Yamamoto T.: Histochemical evaluation of glycoproteins in the developing rat palatine glands. The 2nd Meeting of the International Association

for Dental Research-Asia Pacific Region 2013, Aug 21th-23th 2013, Bangkok, Thailand.

Kitaura H, Kimura K, Hakami ZW, Ishida M, Sugisawa H, Takano-Yamamoto T. IL-4 inhibits TNF- $\alpha$ -mediated osteoclast formation via a T-cell-dependent mechanism *in vitro* and *in vivo*. NIH Tohoku University JSPS Symposium, May 9th-10th 2013, Sendai, Japan.

Kimura K, Kitaura H, Hakami ZW, Ishida M, Sugisawa H, Takano-Yamamoto T: Neutralization of macrophage colony-stimulating factor inhibits pathological osteoclastogenesis *in vitro* and *in vivo*. NIH Tohoku University JSPS Symposium, May 9th-10th 2013, Sendai, Japan.

Hakami ZW, Kitaura H, Honma S, Wakisaka S, Takano-Yamamoto T: Heterogeneous lectin binding pattern between anterior and posterior portions of the palatine glands of adult rat. NIH Tohoku University JSPS Symposium, May 9th-10th 2013, Sendai, Japan.

Kitaura H, Fujii T, Kimura K, Ishida M, Hakami Z, Takano-Yamamoto T. IL-4 inhibits TNF- $\alpha$ -mediated osteoclast formation by inhibition of RANKL expression in TNF- $\alpha$ -activated stromal cells and direct inhibition of TNF- $\alpha$ -activated osteoclast precursors. The 34th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Oct 12th-15th 2012, Minneapolis, U.S.A.

① Kimura, K, Kitaura, H, Fujii, T, Ishida M, Hakami Z., Takano-Yamamoto T: Neutralization of macrophage colony-stimulating factor inhibits lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis *in vivo*. The 34th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Oct 12th-15th 2012, Minneapolis, U.S.A.

② Kohara H, Kitaura H, Yoshimatsu M, Fujimura Y, Morita Y, Eguchi T, Yoshida N.: IFN- $\gamma$  inhibits mechanical stress-induced osteoclastogenesis and bone resorption. The 34th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Oct 12th-15th 2012, Minneapolis, U.S.A.

③ Yoshimatsu M, Kitaura H, Fujimura Y, Kohara H, Morita Y, Eguchi T, Yoshida N.:

Effects of IL-12 on mechanical loading induced bone resorption. The 34th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Oct 12th-15th 2012, Minneapolis, U.S.A.

④ Masuyama R, Mizuno A, Kajiya H, Kitaura H, Okabe K, Komori T.: Calcium/calmodulin-signaling regulates TRPV4 action by the process supporting myosin IIa association in osteoclasts. The 34th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Oct 12th-15th 2012, Minneapolis, U.S.A.

⑤ 北浦英樹: 歯の移動の生物学的メカニズムと制御. 第71回日本矯正歯科学会大会, 2012年9月26-28日, 盛岡.

〔図書〕(計3件)

北浦英樹, 羊土社, 骨ペディア 骨疾患・骨代謝キーワード辞典, 2015, 209-211.

北浦英樹, 山本照子, クインテッセンス出版, 歯根吸収の生物学的メカニズムと制御について 臨床家のための矯正YEARSBOOK2014 原点回帰 -矯正の未来を見据えて-, 2014, 160-161.

北浦英樹, 日本臨牀社, 最新の骨粗鬆症学 -骨粗鬆症の最新知見- TNF- $\alpha$ , 2013, 141-145.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北浦 英樹 (KITAURA HIDEKI)  
東北大学・大学院歯学研究科・准教授  
研究者番号: 60295087

### (2) 研究分担者

山本 照子 (YAMAMOTO TERUKO)  
東北大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号: 00127250

竹下 信郎 (TAKESITA NOBUO)  
東北大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号: 50431515

清流 正弘 (SEIRYU MASAHIRO)  
東北大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号: 80510023