

令和元年6月3日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11052

研究課題名(和文) 転写因子IRF8による骨破壊の制御機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of bone destruction by transcription factor IRF8

研究代表者

望月 文子 (Mochizuki, Ayako)

昭和大学・歯学部・講師

研究者番号：10453648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：IRF8は破骨細胞分化を負に制御する転写因子として知られているが、病的な骨破壊での役割はいまだに不明な点が多い。そこで、野生型マウス(WT)とIRF8遺伝子欠損マウス(IRF8 KO)に型コラーゲン抗体誘導性関節炎を誘導し、関節炎の炎症の重篤度を示すRASコアを算出したところ、WTと比較して、IRF8 KOマウスで誘導した関節炎でRASコアが有意に高かった。また、膝関節を中心に大腿骨から頸骨の組織切片を作製しHA染色を行ったところ、IRF8 KOの膝関節腔内に炎症性細胞の浸潤、滑膜の肥厚などが観察された。以上の結果から、IRF8は病的な骨破壊でも負に制御する因子であ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

炎症性骨疾患の制御法は、骨吸収のみ、あるいは炎症のみを抑制する方法が主流であるが、今回着目したIRF8という1分子で炎症反応と骨破壊の両方を制御できる可能性があり、独創的かつ社会に貢献できる可能性が十分ある。現在、関節リウマチの治療薬は、非ステロイド系抗炎症薬や免疫抑制剤、生物学的製剤などが使用されているが、患者の病状から慎重に薬剤を選択する必要がある。また、免疫抑制剤は肺感染症などの合併症を発症する場合もある。以上より、IRF8を制御することで、異常な骨破壊を阻止するだけでなく、免疫系細胞の異常な活性化を阻害することが可能となり、慢性炎症を伴う関節炎の新たな治療法の開発が可能となる。

研究成果の概要(英文)：Interferon-regulatory factor 8 (IRF-8), a transcription factor expressed by immune cells, has an inhibitory role in osteoclast differentiation. We investigated the effects of IRF8 on inflammatory bone destruction in collagen antibody-induced arthritis (CAIA) model mice. CAIA or saline was administered to IRF8+/+ (WT) and IRF8-/- (IRF8 KO) mice by intraperitoneal injection (day 0), then LPS was injected on day 2. Rheumatoid arthritis (RA) scoring was performed daily for 32 days. Following euthanasia, bone tissues were collected and histopathological analysis assays with H&E staining were performed. RA scores and histopathological features in the CA-challenged WT mice were normal on day 32, whereas those scores were severe and histopathology results significantly abnormal in the IRF8 KO mice, including inflammatory cell infiltration and synovial hyperplasia in knee joints. These results suggest an important role for IRF8 in pathological bone destruction.

研究分野：骨代謝学、生理学

キーワード：破骨細胞 樹状細胞 細胞分化 振り分け 骨代謝 RANKL RANK 遺伝子発現

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨組織は、内部応力や外部からの力学的負荷に耐えるような複雑な三次元的構造を形成しており、一般的に長管骨は絶えず古い骨から新しい骨へと置き換わる代謝が認められる。この現象をリモデリングといい、主に、破骨細胞という骨を壊す細胞と、骨芽細胞という骨を形成する細胞が関与している。また、骨芽細胞と破骨細胞は、お互いの分化ならびに機能を厳密に制御し、骨組織の恒常性を維持するために重要な役割を担っており、両者のバランスによって骨組織の恒常性が維持されている。しかし、炎症を伴った歯周病や関節リウマチ、あるいはホルモンバランスが変化することで生じる骨粗鬆症などの骨疾患に罹患すると、破骨細胞の数が異常に増加して、骨吸収が活発化した状態となり、骨量減少を引き起こすことがある。したがって、破骨細胞の分化を制御することは、病的な骨吸収を阻止することが可能となり、さらには骨のリモデリングを正常に戻し、骨組織の恒常性維持に寄与できる可能性がある。

(1) 炎症性骨疾患における破骨細胞の役割

一般的に、加齢に伴ってさまざまな代謝性疾患が発症する危険性が増加することが知られており、骨組織における代謝性疾患としては骨粗鬆症が挙げられる。また、自己免疫疾患である関節リウマチや歯周病原細菌の持続的感染によって発症する歯周病など、炎症を伴った骨疾患に罹患する患者も増加の一途をたどり、ホルモンバランスの不均衡や免疫の異常、炎症性サイトカインの異常増加などによって、病的な骨破壊が誘発されている。これらの骨代謝疾患は日常生活に著しく支障を来し、患者の QOL は低下する。このように、骨代謝疾患に苦しむ患者を救済するために治療法の開発は急務であり、異常な骨吸収を阻止するために破骨細胞の分化制御機構を解明することが重要であると考えられる。

(2) 破骨細胞分化制御因子

骨は身体の支持組織であるのみならず、造血やカルシウムの貯蔵庫など、全身の器官と協調してさまざまな役割を担っている。骨組織は骨を壊す破骨細胞と骨を作る骨芽細胞によって骨組織の恒常性が維持されている。破骨細胞は造血系幹細胞に由来し、単球・マクロファージ系の前駆細胞から分化することが知られている。また、この前駆細胞は樹状細胞へも分化することから、破骨細胞と樹状細胞は共通の前駆細胞から分化するという特徴がある。破骨細胞の分化は骨芽細胞が産生する Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) と呼ばれるサイトカインによって誘導され、破骨細胞の分化の初期段階では転写調節因子である NFATc1 遺伝子の発現が RANKL の刺激によって急激に上昇し、様々な破骨細胞関連遺伝子の発現を促進する (Takayanagi H et al, *Dev Cell*, 3:889-901, 2002)。また最近、Interferon regulatory factor (IRF) 8 と呼ばれる転写調節因子が NFATc1 の発現を阻害することによって破骨細胞分化を負に制御することが明らかとなった (Zhao B et al, *Nat Med*, 15:1066-1071, 2009)。このように、破骨細胞分化は様々な因子が関与し制御されていることが報告されている。

2. 研究の目的

炎症性骨疾患は骨吸収の亢進により機能障害が生じ、患者の QOL が著しく低下することから、発症機序の解明と根本的治療法の開発が急務である。以前、転写因子 IRF8 は免疫担当細胞である樹状細胞の分化制御因子として発見されたが、最近、骨吸収を担う破骨細胞の分化を抑制する因子であることが報告された (Zhao B. et al. *Nat Med*, 2009)。しかし、この報告は生理的環境下での IRF8 の機能を検討したもので、病的環境下での IRF8 の機能は未だ不明な点が多い。そこで、申請者は、「転写因子 IRF8 は免疫担当細胞を介した炎症反応と破骨細胞分化を介した病的な骨破壊の両方のプロセスに重要な役割を担う」と仮説を立て、IRF8 を中心とした炎症性骨疾患の発症機序の解明に取り組んだ。

3. 研究の方法

8 週齢の IRF8^{+/+} マウス (WT: n = 4) と IRF8^{-/-} マウス (IRF8 KO: n = 4) に型コラーゲン抗体誘導性関節炎 (Collagen Antibody induced Arthritis: CAIA) を誘導させるために、抗型コラーゲンモノクローナル抗体カクテル (5 mg) を Day 0 にマウスの腹腔内投与し、Day 3 に LPS (50 µg) を腹腔内投与した。その後、毎日、Rheumatoid Arthritis スコア (RA スコア) を算出し、Day 32 まで継続して計測を行った。なお、コントロール群として、8 週齢の IRF8^{+/+} マウス (WT: n = 4) と IRF8^{-/-} マウス (IRF8 KO: n = 4) に生理食塩水 (saline) の投与群を作製し、実験群として WT (n = 4) と IRF8 KO (n = 4) に CAIA の投与群を作製した。

Day 32 の RA スコアの計測終了後、マウスをケタミン・キシラジン混合液で麻酔後、4% パラホルムアルデヒド溶液を用いてマウスを灌流固定し、四肢を摘出した。摘出した四肢は、余分な筋組織を除去し、膝関節部の形状は保存したまま骨組織のみに分離し、4% パラホルムアルデヒド溶液に浸漬して、後固定を行った。後固定を十分に行なった骨組織は、脱灰の工程を経て、パラフィン包埋を行い、4~6 µm の厚さに薄切して、スライドガラスに貼り付けて Hematoxylin and eosin (HE) 染色を行い、関節部、主に膝関節部の観察を行った。

4. 研究成果

WT と IRF8 KO の RA スコア (図 1)

WT + saline (n = 4)、IRF8 KO + saline (n = 4)、WT + CAIA (n = 4)、IRF8 KO + CAIA (n = 4) の 4 群を作製し、Day 0 に saline あるいは CAIA を投与し、Day 2 に LPS を腹腔内に投与した。RA スコアは Day 0 から Day 32 まで毎日計測した。

WT + saline 投与群は実験期間を通じて、RA スコアを検出することは出来なかった。同様に、IRF8 KO + saline 投与群についても RA スコアは検出されなかった。一方、WT + CAIA 投与群では、Day 2 での LPS 投与後、Day 7 ~ 8 で最大の RA スコアが検出された (Day 5, 6: RA score = 2.75 ± 0.96 , Day 7, 8: RA score = 4.00 ± 0)。その後、Day 10 以降では、肉眼所見でも顕著な腫脹等が認められず、Day 14 ~ 32 では、saline 投与群とほとんど変わらなかった。さらに、IRF8 KO + CAIA 投与群では、Day 2 の LPS 投与直後より顕著な RA スコアの上昇が認められ、Day 5 ~ 15 では、RA スコアが 10 以上と非常に高い値が維持されて、RA 様病態が最も重篤な状態が続くことがわかった (Day 5: RA score = 10.75 ± 2.5 , Day 7, 8: RA score = 14.5 ± 3.0 , Day 15: RA score = 10.25 ± 4.5)。Day 16 以降、関節部の腫脹等が徐々に緩和されてきたが、RA スコアの最終計測期間である Day 30 ~ 32 でようやく RA スコアが 0 付近に戻った。

WT + CAIA と IRF8 KO + CAIA での膝関節部 (図 2)

上記図 1 の実験期間 (Day 32) を経過した各 4 群のマウスは、実験期間終了後、関節部、特に膝関節部について、HE 染色を行い病理組織標本を作製することで、組織の破壊の状態等を観察した。

WT + CAIA 群 (図 2 上段) では、上記の RA スコアの経日的変化で示した通り、Day 10 以降では顕著な炎症が認められなかったことから、Day 32 での病理組織標本ではほとんど正常な膝関節の組織像であった。つまり、膝関節腔の間隙が認められ、その関節腔内には炎症性反応のような病的な所見は認められなかった。また、膝関節の骨頭部分の軟骨組織も正常であった。一方、IRF8 KO + CAIA 群 (図 2 下段) では、Day 30 以降でようやく RA スコアが 0 に戻ったが、実験期間中、重篤な炎症惹起状態が維持されたことから、Day 32 の病理組織標本では正常な膝関節の形態は認められなかった。つまり、膝関節の関節腔隙は認められず、関節腔内は増殖性の線維状組織や著しい炎症性細胞の浸潤が認められた。また、軟骨細胞層の破壊や、一部では骨組織の破壊も認められ、膝関節内に強い炎症症状が観察された。

以上の結果から、WT と比較して IRF8 KO で RA 様病態を誘導すると、RA スコアが著しく憎悪し、また、病理組織学的所見においても、膝関節が著しく破壊されていたことから、IRF8 は病的骨破壊が生じる場合でも、骨破壊を負に制御していることが考えられる。今回、用いている IRF8 KO は全身性に IRF8 が欠損しているマウスなので、骨破壊を担う破骨細胞のみならず、他のさまざまな細胞で発現している IRF8 が欠損する状態である。免疫担当細胞の一種である樹状細胞 (Schiavoni G. et al. *J Exp. Med.*, 2002) や T 細胞の 1 種である CD8 T 細胞 (Miyagawa F et al. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2012) も IRF8 を発現しており、今回得られた結果では、IRF8 KO に対する RA 症状の憎悪機構は、IRF8 欠損によって破骨細胞の骨吸収機能が亢進していること、さまざまな免疫担当細胞の機能が変化して間接的に骨破壊が亢進したこと、など、さまざまな因子が複雑に関与して RA 症状を憎悪させている可能性が考えられる。今回の研究では、

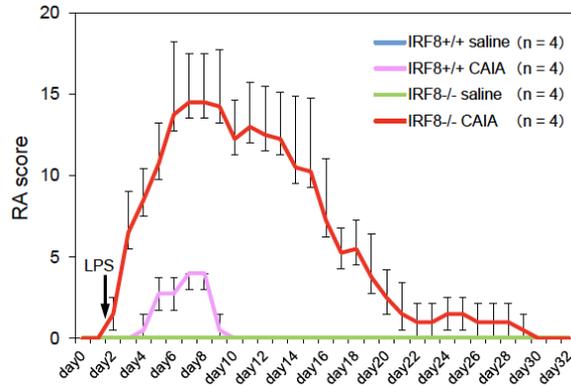


図 1 : WT と IRF8 KO の RA スコア

IRF8+/+ (WT) + saline および、IRF8-/- (IRF8 KO) + saline では RA が発症しなかった。一方、WT + CAIA での RA スコアと比較して、IRF8 KO + CAIA で重篤度の高い RA スコアが検出された。

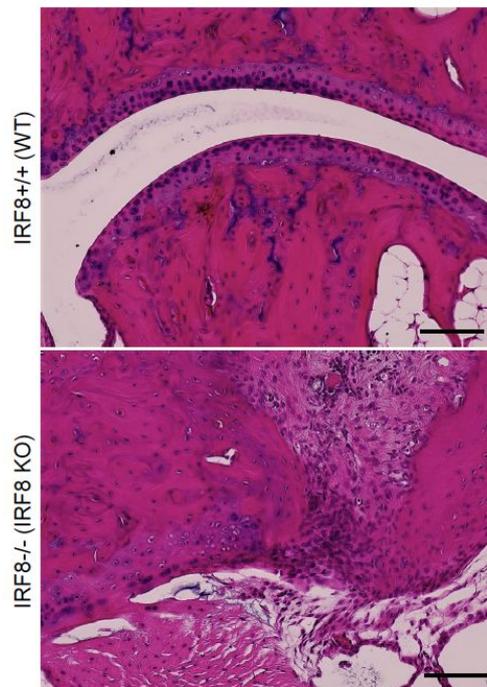


図 2 : WT + CAIA と IRF8 KO + CAIA での膝関節部

CAIA を誘導した WT と IRF8 KO の Day 32 で抽出した膝関節部の HE 染色像。WT + CAIA では膝関節部がほとんど正常な状態に対して、IRF8 KO + CAIA では膝関節腔内への炎症性細胞の浸潤や軟骨部の破壊、滑膜の肥厚などが観察された。Scale bar: 100 μ m

RA 症状を憎悪させて骨破壊を亢進させた責任細胞を同定するところまで到達できなかったが、将来、今回達成できなかった責任細胞の同定、さらには RA の発症本態の解明の一助になる結果を得たいと考えている。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 12 件）

1. Tobe T, Shibata Y, **Mochizuki A**, Shimomura N, Zhou J, Wurihan, Tanaka R, Ikeda S, Zhang Z, Li Q, **Inoue T**, Miyazaki T. Nanomechanical characterization of time-dependent deformation/recovery on human dentin caused by radiation-induced glycation. *J Mech Behav Biomed Mater*, 90: 248-255, 2019.
2. **Mochizuki A**, Nakayama K, Nakamura S, Dantsuji M, Kamiyo R, Shioda S, Sakurai T, Ozeki M, **Inoue T**. Involvement of orexin in lipid accumulation in the liver *J Oral Biosci*, 60(3): 76-82, 2018
3. Manome Y, Suzuki D, **Mochizuki A**, Saito E, Sasa K, Yoshimura K, **Inoue T**, **Takami M**, Inagaki K, Funatsu T, Kamiyo R. The inhibition of malignant melanoma cell invasion of bone by the TLR7 agonist R848 is dependent upon pro-inflammatory cytokines produced by bone marrow macrophages. *Oncotarget*, 9(52):29934-29943, 2018
4. Nagoya K, Nakamura S, Ikeda K, Onimaru H, Yoshida A, Nakayama K, **Mochizuki A**, Kiyomoto M, Satoh F, Kawakami H, Takahashi K, **Inoue T**. Distinctive features of Phox2b-expressing neurons in the reticular formation dorsal to the trigeminal motor nucleus. *Neuroscience*, 358: 211-226, 2017
5. Matsuda K, Nakamura S, Nonaka M, **Mochizuki A**, Nakayama K, Iijima T, Yokoyama A, Funahashi M, **Inoue T**. Premotoneuronal inputs to early developing trigeminal motoneurons. *J Oral Biosci*, 59 (2):96-103, 2017
6. Tachikawa S, Nakayama K, Nakamura S, **Mochizuki A**, Iijima T, **Inoue T**. Coordinated Respiratory Motor Activity in Nerves Innervating the Upper Airway Muscles in Rats. *PLoS One*, 11(11): e0166436, 2016
7. Nagata S, Nakamura S, Nakayama K, **Mochizuki A**, Yamamoto M, **Inoue T**. Postnatal changes in glutamatergic inputs of jaw-closing motoneuron dendrites. *Brain Res Bull*, 127: 47-55, 2016
8. Ikawa Y, **Mochizuki A**, Katayama K, Kato T, Ikeda M, Abe Y, Nakamura S, Nakayama K, Wakabayashi N, Baba K, **Inoue T**. Effects of citalopram on jaw-closing muscle activity during sleep and wakefulness in mice. *Neurosci Res*. 13:48-55, 2016.
9. Konno A, Nishimura A, Nakamura S, **Mochizuki A**, Yamada A, Kamiyo R, **Inoue T**, Iijima T. Continuous monitoring of caspase-3 activation induced by propofol in developing mouse brain. *Int J Dev Neurosci*, 51:42-49, 2016
10. Katayama K*, **Mochizuki A***, Kato T, Ikeda M, Nogawa Y, Nakamura S, Nakayama K, Wakabayashi N, Baba K, **Inoue T**. Dark/light transition and vigilance states modulate jaw-closing muscle activity level in mice. *Neurosci Res*, 101:24-31, 2015 *K.K. and A.M. contributed equally to this work.
11. Gemba C, Nakayama K, Nakamura S, **Mochizuki A**, Inoue M, **Inoue T**. Involvement of histaminergic inputs in the jaw-closing reflex arc. *J Neurophysiol*, 113(10):3720-35, 2015
12. Maruyama N, Shibata Y, **Mochizuki A**, Yamada A, Maki K, **Inoue T**, Kamiyo R, Miyazaki T. Bone micro-fragility caused by the mimetic aging processes in α -klotho deficient mice: In situ nanoindentation assessment of dilatational bands. *Biomaterials*, 47:62-71, 2015

〔学会発表〕（計 27 件）

1. Kanamaru M, Tsukada M, Yoshikawa A, Onimaru H, **Mochizuki A**, Sunagawa M, **Inoue T**, Izumizaki M. Effects of optogenetic inhibition of 5-HT neurons in the dorsal raphe nucleus on respiratory control. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Kobe, 2019/3/30
2. Dantsuji M, Nakamura S, **Mochizuki A**, Nakayama K, Kiyomoto M, S. K. Park, Y. J. Bae, Ozeki M, **Inoue T**. Activation of 5-HT_{2A} receptor enhances function of GluN2A-containing NMDA receptor via Src kinase in dendrites of rat jaw-closing motoneurons. Society for Neuroscience 48th annual meeting, San Diego, 2018/11/6
3. **望月文子**, 中村史朗, 中山希世美, 壇辻昌典, **井上富雄**. マウスの脂質代謝におけるオレキシンの影響. 第 60 回歯科基礎医学会学術大会 抄録集 P469, 福岡, 2018/9/7
4. 中村史朗, 中山希世美, **望月文子**, 壇辻昌典, **井上富雄**. 発達期における閉口筋および閉口筋運動ニューロンのグルタミン酸入力比較. 第 60 回歯科基礎医学会学術大会 抄録集 P464,

福岡, 2018/9/7

5. 池田美菜子, 望月文子, 中村史朗, 中山希世美, 馬場一美, 井上富雄. マウスの睡眠覚醒ステージにおける咬筋活動に対する SSRI の影響. 第 60 回歯科基礎医学会学術大会 抄録集 P397, 福岡, 2018/9/6
6. 壇辻昌典, 中村史朗, 望月文子, 中山希世美, 尾関雅彦, 井上富雄. 咬筋運動ニューロン樹状突起のグルタミン酸応答に対するセロトニンの効果. 第 60 回歯科基礎医学会学術大会抄録集 P101, 福岡, 2018/9/5
7. Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Nakayama K, Kiyomoto M, S. K. Park, Y. J. Bae, Ozeki M, Inoue T. 5-HT_{2A} receptor mediates enhancement of NMDA receptor function via Src pathway in dendrites of jaw-closing motoneurons in rats. 11th Forum of Neuroscience Berlin, Germany, 2018/7/10
8. 池田美菜子, 望月文子, 中村史朗, 中山希世美, 馬場一美, 井上富雄. マウスの睡眠覚醒ステージにおける咬筋活動に対する SSRI の影響. 日本顎口腔機能学会第 60 回学術大会 プログラム・事前抄録集 P18-19, 神奈川, 2018/4/21
9. Mochizuki A, Ikawa Y, Kato T, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Baba K, Inoue T. The effects of Citalopram on the masseter muscle activity during non-REM sleep in mice. The 6th Annual International Institute for Integrative Sleep Medicine (IIS) Symposium, Tokyo, 2017/12/14
10. 望月文子, 池田美菜子, 中村史朗, 中山希世美, 井上富雄. マウス咬筋に対するシタロプラムの影響 第 11 回三叉神経領域の感覚・運動統合機構研究会, 大阪, 2017/12/2
11. Mochizuki A, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Inoue T. The effect of citalopram administration on the occurrence of vigilance states in the mouse model of depression. The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (JADR), Tokyo, 2017/11/18
12. Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Inoue T. Glutamatergic synaptic currents of rat jaw-closing motoneurons during transition period from sucking to chewing. Soc Neurosci abstr, 778.06/GG18, 2017, Society for Neuroscience 47th annual meeting, Washington DC 2017/11/15
13. Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Nakayama K, Kiyomoto M, Ozeki Masahiko, Inoue T. Activation of serotonin 2A receptor modulates NMDA receptor-mediated glutamate responses via Src in dendrites of rat jaw-closing motoneurons. 第 94 回日本生理学会大会, J Physiol Sci. Supplement 1: S96, 2017, 浜松, 2017/3/28
14. Mochizuki A, Katayama K, Kato T, Ikawa Y, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Baba K, Inoue T. The effects of dark/light transition and sleep-wake cycles on jaw-closing masseter muscle activity level in mice. 5th Annual International Institute for Integrative Sleep Medicine (IIS) Symposium, Shinagawa, 2016/12/12
15. Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Nakayama K, Kiyomoto M, S. K. Park, Y. J. Bae, Ozeki M, Inoue T. Serotonin modulates NMDA receptor-mediated glutamate responses through 5-HT_{2A} receptors in dendrites of rat jaw-closing motoneurons. Society for Neuroscience 46th annual meeting, San Diego, U.S.A. 2016/11/15
16. 那小屋公太, 中村史朗, 中山希世美, 望月文子, 清本聖文, 井上富雄. ラット三叉神経運動核背側領域に存在する Phox2b 陽性ニューロンの電気生理学的特性. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 札幌, 2016/8/26
17. 井川泰葉, 望月文子, 加藤隆史, 片山慶祐, 安部友佳, 中村史朗, 中山希世美, 馬場一美, 若林則幸, 井上富雄. ノンレム睡眠時の咬筋活動に対するシタロプラムの作用. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会 J. Oral Biosci. Suppl. 513, 2016, 札幌, 2016/8/26
18. 中村史朗, 中山希世美, 望月文子, 清本聖文, 井上富雄. 発達期ラット三叉神経運動ニューロンへのグルタミン酸性シナプス入力. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会 J. Oral Biosci. Suppl. 507, 2016, 札幌, 2016/8/26
19. 井上富雄, 中村史朗, 中山希世美, 望月文子, 清本聖文. 覚醒制御に関わる脳内生理活性物質の三叉神経中脳路核ニューロンおよび閉口筋運動ニューロンに対する影響. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会 サテライトシンポジウム 15, J. Oral Biosci. Suppl. 159, 2016, 札幌, 2016/8/24
20. 壇辻昌典, 中村史朗, 中山希世美, 望月文子, 清本聖文, 尾関雅彦, 井上富雄. Serotonergic modulation of NMDA receptor-mediated glutamate responses in the dendrites of rat jaw-closing motoneurons, 第 39 回日本神経科学大会, 横浜, 2016/7/21
21. Nakayama K, Mochizuki A, Nakamura S, Inoue T. Inhibition of neuronal activities in mesencephalic trigeminal sensory neurons via orexin receptor-2 in rats. 17th international

symposium of olfaction and taste, 横浜 2016/6/7

22. **望月文子**, 井川泰葉, 加藤隆史, 片山慶祐, 中村史朗, 中山希世美, 馬場一美, **井上富雄**. シタロプラムはノンレム睡眠時の咬筋活動を変調させる. 日本顎口腔機能学会第56回学術大会, 埼玉, 2016/4/23
23. Nakamura S, Nagata S, Nakayama K, **Mochizuki A**, Kiyomoto M, Yamamoto M, **Inoue T**. Developmental changes of glutamatergic synaptic properties in rat jaw-closing motoneurons. The 93rd annual meeting of the physiological society of Japan, Symposium 24, J Physiol Sci. Supplement 1: S57, 2016, Sapporo, 2016/3/22
24. Nogawa Y, **Mochizuki A**, Katayama K, Ikeda M, Abe Y, Nakamura S, Nakayama K, Kiyomoto M, Kato T, Baba K, Wakabayashi N, **Inoue T**. The effects of citalopram on masseter and neck muscle activities in mice. Society for Neuroscience 2015 Annual Meeting. Chicago 2015/10/18
25. 壇辻昌典, 中村史朗, 中山希世美, **望月文子**, 清本聖文, 尾関雅彦, **井上富雄**. 咬筋運動ニューロン樹状突起のグルタミン酸応答に対するセロトニンの効果. 第57回歯科基礎医学会学術大会. 新潟, 2015/9/12
26. 野川泰葉, **望月文子**, 片山慶祐, 加藤隆史, 安部友佳, 中村史朗, 中山希世美, 馬場一美, 若林則幸, **井上富雄**. マウス咬筋および頸筋の筋活動に対するシタロプラムの影響. 第57回歯科基礎医学会学術大会, 新潟, 2015/09/12
27. 野川泰葉, **望月文子**, 片山慶祐, 安部友佳, 加藤隆史, 馬場一美, 若林則幸, **井上富雄**. シタロプラムがマウス咬筋および頸筋活動に及ぼす影響. 日本補綴歯科学会124回学術大会, 大宮 2015/05/31

〔図書〕(計0件)

〔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

<http://www.showa-u.ac.jp/sch/dent/major/oralphys/index.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 井上富雄

ローマ字氏名: Inoue Tomio

所属研究機関名: 昭和大学

部局名: 歯学部口腔生理学講座

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70184760

研究分担者氏名: 高見正道

ローマ字氏名: Takami Masamichi

所属研究機関名: 昭和大学

部局名: 歯学部歯科薬理学講座

職名: 教授

研究者番号(8桁): 80307058

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。