

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22249061

研究課題名（和文） オステオネットワークの維持と破綻：顎顔面骨疾患の病態解明を目指した基盤研究

研究課題名（英文） Maintenance and disturbance of osteonetwork: basic studies on clarification of pathophysiology of craniofacial bone diseases

研究代表者

山口 朗 (YAMAGUCHI AKIRA)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：00142430

研究成果の概要（和文）：顎顔面骨疾患の病態解明をオステオネットワークという概念で捉えることを目指した基盤研究を行い、以下の成果を得た。1.骨芽細胞・骨細胞・破骨細胞間ネットワークを可視化するための骨バイオイメージング法の開発の基盤を構築した。2.矯正の歯牙移動モデルマウスを用いて歯の移動における骨細胞の役割を明らかにした。3.CCN3は骨再生の抑制因子であることを明らかにした。4. ヒト口腔癌による骨破壊におけるRANKLの役割を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We conducted experiments to clarify the pathophysiology of craniofacial bone diseases based on the concept of osteonetwork, and the following results were published. 1. Development of bioimaging techniques to visualize the network among osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. 2. Osteocytes play crucial roles in orthodontic tooth movement. 3.CCN3 is a negative regulator in bone regeneration. 4. RANKL plays crucial roles in bone destruction induced by oral squamous cell carcinoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2011年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
2012年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
年度			
年度			
総計	37,000,000	11,100,000	48,100,000

研究分野：形態系基礎歯科学

科研費の分科・細目：歯学

キーワード：骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞、口腔癌、骨破壊

1. 研究開始当初の背景

近年の骨生物学の飛躍的進歩により、従来の概念で骨格を統合的に理解することが困難な状況になっている。そのため、骨組織を生物学的に深く理解し、骨疾患の病因・病態を詳細に解明するには、骨格を全身臓器・組織との関連の中で捉えなおす新機軸を打ち出し、骨格の維持機構と機能の統合的解析に

チャレンジすることが急務と考え、本研究を立案するに至った。

2. 研究の目的

近年、骨組織は種々のホルモンの標的組織であるだけでなく、骨外臓器・組織を制御する内分泌器官の一つであることが示され、従来の概念で骨格を統合的に理解すること

が困難な状況になっている。そのため、本研究では骨内外の緊密なコミュニケーションを担っている細胞・分子群の相互連関を「オステオネットワーク」という概念で捉え、骨組織を生物学的に深く理解し、顎顔面骨疾患の病因・病態解明の基盤を構築することを目的とする。本研究では、オステオネットワークの維持機構と顎顔面領域の骨疾患におけるオステオネットワークの破綻機構を解析し、骨生物学と骨疾患解析の新たなパラダイムの創成をめざす。

3. 研究の方法

本研究では、骨内外の緊密なコミュニケーションを担っている細胞・分子群の相互連関をオステオネットワークという概念で捉え、1) 骨芽細胞・骨細胞・破骨細胞間ネットワーク維持機構の解析、2) メカニカルストレスによるオステオネットワークの維持機構、3) オステオネットワーク維持に関与するOsteocrine Factorの探索、4) 骨再生過程におけるオステオネットワークの破綻と再構築、5) 口腔癌の骨破壊におけるオステオネットワークの破綻、6) 顎顔面骨疾患におけるオステオネットワークの破綻について解析する。

4. 研究成果

骨内外の緊密なコミュニケーションを担っている細胞・分子群の相互連関をオステオネットワークという概念で捉え、以下の研究を行った。

1) 骨芽細胞・骨細胞・破骨細胞間ネットワーク維持機構の解析

① 骨芽細胞・骨細胞・破骨細胞間ネットワークを可視化するための骨バイオイメージング法の開発の基盤を構築した。

② 骨芽細胞・骨細胞・破骨細胞間ネットワークにおけるNotchシグナルの役割を解析するために、Notch関連分子のトランスジェニック(Tg)およびノックアウト(KO)マウスを作成し、表現型を解析した。

2) 矯正の歯牙移動モデルマウスを用いたメカニカルストレスによるオステオネットワークの維持機構解析

・骨細胞で特異的にジフテリア毒素受容体(DRT)をdmp1 promoterを用いて骨細胞で特異的に過剰発現させたTgマウスにジフテリア毒素を投与して骨細胞を特異的に死滅させると、破骨細胞性骨級が減弱し、矯正の歯の移動も減少することを明らかにした。

3) 骨再生過程におけるCCN3の役割をCCN3 TgおよびKOマウスを用いて検討し、CCN3は骨再

生の抑制因子であることを明らかにした。

4) 口腔癌の骨破壊におけるオステオネットワークの破綻

・ヒト口腔癌による骨破壊モデルマウスを用いて抗RAKL抗体の投与が顕著に癌による骨破壊を抑制することを明らかにした。

・CXCL2が口腔癌細胞の産生する破骨細胞性骨吸収促進因子であることを明らかにした。

5) 顎顔面の異常を伴う角化嚢胞性歯原性腫瘍の発症にhedgehogシグナルが重要であることを明らかにした。

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 30 件)

1. Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi T, Morita K, Omura K, Nguyen ST, Miki Y, Iimura T, Himeno A, Akashi T, Yamada-Okabe H, Ogata E, Yamaguchi A: Roles of IL-6 and PTHrP in osteoclast formation associated with oral cancers: The significance of IL-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. *Amer J Pathol* 176:968-980,2010
2. Etoh M, Yamaguchi A: Repetition of continuous PTH treatments followed by periodic withdrawals exerts anabolic effects on rat bone. *J Bone Miner Metab* 28:641-649,2010
3. Hoshino A, Iimura T, Ueha S, Hanada S, Maruoka Y, Mayahara M, Suzuki K, Imai T, Ito M, Manome Y, Yasuhara M, Kirino T, Yamaguchi A, Matsushima K, Yamamoto K: Deficiency of chemokine receptor CCR1 causes osteopenia due to impaired functions of osteoclasts and osteoblasts. *J Biol Chem* 285:28826-28837,2010
4. Aragaki T, Michi Y, Katsube K, Uzawa N, Okada N, Akashi T, Amagasa T, Yamaguchi A, Sakamoto K: Comprehensive keratin profiling reveals distinctions between keratocystic odontogenic tumor and orthokeratinized odontogenic cyst. *Human Pathol* 42:1718-1725,2010
5. Nishikawa K, Isogai M, Nakashima T, Takeda S, Michito, Hamada M, Kimura A, Kodama T, Yamaguchi A, Owen MJ, Takahashi S, Takayanagi H: Maf mediates the age-related switch in mesenchymal cell. *J Clin Invest* 120:3455-3465,2010
6. Iimura T, Himeno A, Nakane A, Yamaguchi A: Hox genes, a molecular constraint for development and evolution of vertebrate body plan. *J Oral Biosci* 52:155-163,2010
7. Sakamoto K, Aragaki T, Kawachi H, Katsube K, Miki Y, Takizawa T, Omura K, Morita K, Okada N, Yamaguchi A: Down-regulation of keratin 4 and keratin 13 expression in oral squamous cell carcinoma and epithelial dysplasia: a clue for histopathogenesis. *Histopathol* 58:531-542,2011
8. Kihara K, Ichikawa S, Yonezawa T, Lee JW,

- Akihisa T, Woo JT, Michi Y, Amagasa T, Yamaguchi A: Acerogenin A, a natural compound isolated from *Acer nikoense* Maxim, stimulates osteoblast differentiation through bone morphogenetic protein action. *Biochem Bioph Res Co* 406:211-217,2011
9. Cao L, Moriishi T, Miyazaki T, Iimura T, Tamamura S, Komori T, Yamaguchi A: Comparative morphology of osteocytes in aquatic and land vertebrates. *J Bone Miner Metab* 29:662-670,2011
 10. Horiguchi K, Sakamoto K, Koinuma D, Semba K, Inoue A, Inoue S, Fujii H, Yamaguchi A, Miyazawa K, Miyazono K, Saitoh M: TGF- β drives epithelial-mesenchymal transition through δ EF1-mediated downregulation of ESRP. *Oncogene* 31:3190-3201,2011
 11. Iimura T, Sugiyama M, Makino Y, Nakane A, Watanabe T, Yamaguchi A: Illumination of vertebrate development by fluorescence live imaging. *Cytometry Research* 21: 57-63,2011
 12. Himeno-Ando A, Izumi Y, Yamaguchi A, Iimura T: Structural differences in the osteocyte network between the calvaria and long bone revealed by three-dimensional fluorescence morphometry, possibly reflecting distinct mechano-adaptations and sensitivities. *Biochem Bioph Res Co* 417:765-770,2012
 13. Sakamoto K, Fujii T, Kawachi H, Miki Y, Omura K, Morita K, Kayamori K, Khanom R, Katsube K, Yamaguchi A: Reduction of NOTCH1 expression pertains to maturation abnormalities of keratinocytes in squamous neoplasms. *Lab Invest* 92:688-702,2012
 14. Khanom R, Sakamoto K, Pal SK, Shimada Y, Morita K-i, Omura K, Miki Y, Yamaguchi A: Expression of basal cell keratin 15 and keratin 19 in oral squamous cell carcinoma represent diverse pathophysiology. *Histol Histopathol* 27:949-959,2012
 15. Aizawa R, Yamada A, Suzuki D, Iimura T, Kassai H, Harada T, Tsukasaki M, Yamamoto G, Tachikawa T, Nakao K, Yamamoto M, Yamaguchi A, Aiba A, Kamijo R: Cdc42 is required for chondrogenesis and interdigital programmed cell death during limb development. *Mech Dev* 129:38-50,2012
 16. Michikawa C, Uzawa N, Kayamori K, Sonoda I, Ohyama Y, Okada N, Yamaguchi A, Amagasa T: Clinical significance of lymphatic and blood vessel invasion in oral tongue squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 48:320-324,2012
 17. Umehara K, Iimura T, Sakamoto K, Lin Z, Kasugai S, Igarashi Y, Yamaguchi A: Canine oral mucosal fibroblasts differentiate into osteoblastic cells in response to BMP-2. *Anat Rec* 295:1327-1335,2012
 18. Watanabe T, Tamamura Y, Hoshino A, Makino Y, Nishimura R, Kamioka H, Yoneda T, Amagasa T, Yamaguchi A, Iimura T: Increasing participation of Sclerostin in postnatal bone development revealed by three-dimensional immunofluorescence morphometry. *BONE* 51:447-458,2012
 19. Sakamoto K, Khanom R, Hamagaki M, Yamaguchi A: Ectopic production of hair keratin constitutes Rushton's hyaline bodies in association with hematogenous deposits. *J Oral Pathol Med* 27:949-959,2012
 20. Oue E, Lee JW, Sakamoto K, Iimura T, Aoki K, Kayamori K, Michi Y, Yamashiro M, Yamaguchi A: CXCL2 synthesized by oral squamous cell carcinoma is involved in cancer-associated bone destruction. *Biochem Bioph Res Co* 424:456-461,2012
 21. Nishimura R, Wakabayashi M, Hata K, Matsubara T, Honma H, Wakisaka S, Kiyonari H, Shioi G, Yamaguchi A, Tsumaki N, Akiyama H, Yoneda T: Osterix regulates calcification and degradation of chondrogenic matrices through matrix metalloproteinase (MMP13) expression in association with transcription factor Runx2 during endochondral ossification. *J Biol Chem* 287:33179-33190,2012
 22. Hoshino A, Ueha S, Hanada S, Imai T, Ito M, Yamamoto K, Matsushima K, Yamaguchi A, Iimura T: Roles of chemokine receptor CX3CR1 in maintaining murine bone homeostasis through the regulation of both osteoblasts and osteoclasts. *J Cell Sci* 258:28826-28837,2012
 23. Tanabe R, Haraikawa M, Sogabe N, Sugimoto A, Kawamura Y, Takasugi S, Nagata M, Nakane A, Yamaguchi A, Iimura T, Masae Goseki-Sone : Retention of bone strength by feeding of milk and dairy products in ovariectomized rats; involvement of changes in serum levels of 1alpha, 25(OH)2D3 and FGF23. *J Nutr Biochem*. 2012 [Epub ahead of print] 10.1016/j.jnutbio.2012.07.004.
 24. Asai M, Lee JW, Itakura Y, Choi BK, Yonezawa T, Teruya T, Cha BY, Ohnishi M, Yamaguchi A, Woo JT.: Effects of veraguensin and galgravin on osteoclast differentiation and function. *Cytotechnology*. 64:315-322,2012
 25. Iimura T, Nakane A, Sugiyama M, Sato H, Makino Y, Watanabe T, Takagi Y, Numano R, Yamaguchi A: A fluorescence spotlight on the clockwork development and metabolism of bone. *J Bone Miner Metab*. 30:254-269,2012
 26. Makino Y, Takahashi Y, Tanabe R, Tamamura Y, Watanabe T, Haraikawa M, Hamagaki M, Hata K, Kanno J, Yoneda T, Saga Y, Goseki-Sone M, Kaneko K, Yamaguchi A, Iimura T: Spatiotemporal disorder in endochondral ossification during axial skeleton development in the Mesp2-null mouse: A developmental etiology of spondylocostal dysostosis and spondylothoracic dysostosis. *BONE* 53:248-258,2013
 27. Matsumoto T, Iimura T, Ogura K, Moriyama K, Yamaguchi A: The role of osteocytes in bone resorption during orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 92:340-345, 2013
 28. Pal KS, Sakamoto K, Aragaki T, Akashi T, Yamaguchi A: The expression profiles of acidic epithelial keratins in Ameloblastoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology* 115:523-531,2013
 29. Sato K, Lee JW, Sakamoto K, Iimura T, Kayamori K, Yasuda H, Shindoh M, Ito M, Omura K, Yamaguchi A: RANKL synthesized by both stromal cells and cancer cells plays a

crucial role in osteoclastic bone resorption induced by oral cancer. *Amer J Pathol* 182:1890-1899,2013

30. Matsushita Y, Sakamoto K, Tamamura Y, Shibata Y, Minamizato T, Kihara T, Ito M, Katsube K, Hiraoka S, Koseki H, Harada K, Yamaguchi A: CCN3 participates in bone regeneration as an inhibitory factor. *J Biol Chem* (in press)

[学会発表] (計 45 件)

招待講演

1. 山口 朗: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死の病理、東京都臨床整形外科医会総合研修会 (招待講演)、2010 年 5 月 15 日 (東京)
2. 山口 朗: 再生医療「骨再生」-そのメカニズムと応用-、平成 22 年日本歯科医師会生涯研修セミナー、2010 年 5 月 23 日 (水戸)
3. 山口 朗: 再生医療「骨再生」-そのメカニズムと応用-、平成 22 年日本歯科医師会生涯研修セミナー、2010 年 6 月 27 日 (津、三重県)
4. 山口 朗: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (骨髄炎) の病理、市民公開シンポジウム「ビスフォスフォネート系製剤に起因した顎骨骨髄炎・顎骨壊死の現状と対策」、日本学術会議主催、第 64 回日本口腔科学会学術集会共催、2010 年 6 月 25 日 (札幌)
5. 山口 朗: 口腔癌の顎骨浸潤メカニズム、九州歯科大学大学院セミナー、2010 年 7 月 3 日 (小倉)
6. 山口 朗: 再生医療「骨再生」-そのメカニズムと応用-、平成 22 年日本歯科医師会生涯研修セミナー、2010 年 7 月 4 日 (高松)
7. 山口 朗: 骨形成と血管石灰化の共通点と相違点、シンポジウム「Bone and Vascular Calcification」、第 28 回日本骨代謝学会学術集会、2010 年 7 月 21 日 (東京)
8. 山口 朗: 歯科領域における再生研究の現状: 骨・歯の再生を中心に、第 24 回東京医科歯科大学大学院セミナー、2010 年 7 月 26 日 (東京)
9. 山口 朗: 再生医療「骨再生」-そのメカニズムと応用-、平成 22 年日本歯科医師会生涯研修セミナー、2010 年 9 月 23 日 (東京)
10. 山口 朗: 再生医療「骨再生」-そのメカニズムと応用-、平成 22 年日本歯科医師会生涯研修セミナー、2010 年 10 月 31 日 (岡山)
11. 山口 朗: オステオネットワークの維持と破綻: 顎顔面骨疾患の病態解明を目指して、教育講演、第 58 回 NPO 法人日本口腔科学会中国・四国地方部会、2010 年 11 月 6 日 (広島)
12. 山口 朗: 骨代謝の基礎と骨再生、特別講演、平成 22 年度日本小児歯科学会秋期大会、郡山市民文化センター、2010 年 12 月 2 日 (郡山)
13. 山口 朗: 骨再生のメカニズムと骨再生療法、招待講演、DENTISTRY, QUO VADIS?、東京 (野口英世記念会館)、2010 年 12 月 5 日 (東京)
14. 山口 朗: オステオネットワークの維持と破綻: 骨再生の分子基盤を中心として、第 11 回産学連携フォーラム、2011 年 2 月 28 日 (東京)
15. 山口 朗: 再生医療「骨再生」-そのメカニズムと応用-、平成 22 年日本歯科医師会生涯研修セミナー、2011 年 3 月 6 日 (京都)
16. Yamaguchi A: Molecular mechanism of bone destruction by oral squamous cells carcinoma, The First international Oral Pathology Update Symposium, Taipei, 2011, Mar 27
17. 山口 朗: ビスホスホネート関連顎骨壊死 (骨髄炎)、(シンポジウム: 難治性骨髄炎の治療戦略)、第 65 回日本口腔科学会学術集会、2011 年 4 月 14 日 (東京)
18. 山口 朗: 骨再生の分子基盤 (シンポジウム: 骨の再生医療)、第 65 回日本口腔科学会学術集会、2011 年 4 月 15 日 (東京)
19. 山口 朗: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (骨髄炎) の病理学的所見、シンポジウム、第 31 回日本骨形態計測学会、2011 年 5 月 20 日 (岐阜)
20. 山口 朗: 血管石灰化と骨・軟骨関連因子、シンポジウム: CDK における異所性石灰化: 基礎と臨床、第 56 回日本透視医学会学術総会、2011 年 6 月 18 日 (横浜)
21. Yamaguchi A: Molecular mechanism of bone destruction by oral cancer. The Second Chinese National Conference on Oral Maxillofacial Development and Regeneration. Wuyishan city, Fujian Province, China, July 29, 2011
22. Yamaguchi A: Histopathological characteristics of bisphosphonate-related osteomyelitis (osteonecrosis) of jaw. Keynote Lecture. 5th Meeting of Asian Society of Oral and Maxillofacial Pathology. Fukuoka, August 24, 2011
23. Yamaguchi A: Role of BMP, Notch, and CCN3 in osteoblast differentiation and bone regeneration. Lecture. International Summer Program 2011, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, August 30, 2011
24. 山口 朗: オステオネットワークの構築・維持・破壊、第 41 回骨・カルシウム代謝研究会 (特別講演)、2011 年 10 月 14 日、ホテルグランヴィア京都
25. 山口 朗: 山口 朗: 口腔癌による骨破壊の分子メカニズム、口腔三学会合同シンポジウム「顎骨浸潤を伴う口腔癌の病態・診断・治療」、第 56 回日本口腔外科学会総会・学術大会、2011 年 10 月 22 日、大阪
26. 山口 朗: インプラントをみすえた骨の形態学的解析; 骨のリモデリングを中心として、Dentistry, Quo Vadis?, 特別講演、2011 年 12 月 10 日 (東京)
27. Yamaguchi A: Bone destruction by oral cancer, The 6th Global COE international Symposium at TMDU, 2012 Jan. 22 (Tokyo)
28. 山口 朗: 口腔癌の骨破壊、第 30 回日本口腔腫瘍学会、教育講演、2012 年 1 月 27 日 (大宮)

29. 山口 朗: オステオネットワークの維持と破壊: 顎骨疾患の病態解明と新たな治療法の開発を目指して. 第30回北海道医療大学歯学会、特別講演、2012年3月3日(札幌)
30. 山口 朗: 顎骨壊死の病態の最新知見、第10回日本歯科骨粗鬆症研究会、シンポジウム「ビスフォスフォネート製剤の長期治療による光と影-顎骨壊死は回避できるのか-」2012年3月18日(大阪)
31. Yamaguchi A: Bisphosphonate-related osteonecrosis, updates. 2012 Sino-Japan Dental Conference, Chengdu, Sichuan, China, 2012, April, 27
32. 山口 朗: オステオネットワークの獲得・維持・破綻、米田俊之教授退官記念講演会、大阪大学中之島センター、2012年5月5日(大阪)
33. 山口 朗: オステオネットワークの維持と破綻: 骨疾患の病態解明を目指して、第27回長崎骨粗鬆症研究会、長崎県医師会館、2012年5月9日(長崎)
34. 山口 朗: 病理組織学的立場から見たBMA関連顎骨病変の成因と診断、口腔三学会合同シンポジウム、「Bone-modifying Agents (BMA)関連顎骨病変の病態・診断・治療」、第57回日本口腔外科学会総会・学術大会、パシフィコ横浜会議センター、2012年10月20日
35. 山口 朗: 顎骨壊死の最新情報、第5回口腔先端応用科学研究会、2013年1月26日、日本大学会館大講堂(招待講演)

一般演題

1. 星野昭芳、飯村忠浩、山本健二、山口 朗: 骨代謝におけるケモカイン受容体(CCR1)の機能解析、第28回日本骨代謝学会学術集会、東京(京王プラザホテル)、2010年7月21日
2. 木原翼、道泰之、天笠光雄、山口 朗: 骨芽細胞分化に及ぶアセロゲニンの作用、第65回日本口腔科学会学術集会、2011年4月15日、タワーホール船堀、東京
3. 渡辺高、天笠光雄、山口 朗、飯村忠浩: 骨芽細胞分化と骨形成における骨芽細胞特異的転写因子の細胞内局在-蛍光イメージングによる解析-、第65回日本口腔科学会学術集会、2011年4月15日、タワーホール船堀、東京
4. サミール パル、坂本啓、天笠光雄、山口 朗: The role of thrombospondin-1 (TSP1) in invasion of oral cancer, 第65回日本口腔科学会学術集会、2011年4月16日、タワーホール船堀、東京
5. 大上えりか、天笠光雄、山口 朗: 口腔扁平上皮癌が産生する破骨細胞性骨吸収制御因子同定の基盤構築、第65回日本口腔科学会学術集会、2011年4月16日、タワーホール船堀、東京
6. 坂本啓、山口 朗: NOTCH1の口腔癌の病態における意義、第100回日本病理学会総会、2011年4月29日、パシフィコ横浜
7. Matsumoto T, Moriyama K, Yamaguchi A: Osteocytes are involved in osteoclastic bone resorption induced by mechanical loading during orthodontic tooth movement. 3rd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society & International Bone and Mineral Society, May 10, 2011, Athens, Greece
8. 松本 力、飯村忠浩、山口 朗: 強制力による歯の移動における骨細胞の役割、第31回日本骨形態計測学会、2011年5月20日、長良川国際会議場、岐阜
9. 渡部 高、天笠光雄、山口 朗、飯村忠浩: 定量的 in situ 蛍光イメージングによる骨芽細胞特異的転写因子の骨組織内での分布と細胞内局在の変化の観察、第31回日本骨形態計測学会、2011年5月21日、長良川国際会議場、岐阜歯科基礎、牧野
10. Ji-Won Lee, Takayuki Yonezawa, Tasuku Kihara, Hiroyuki Akazawa, Toshihiro Akihisa, Akira Yamaguchi, Je-Tae Woo: Acrogenins, a natural compound isolated from *Acer nikoense* Maxim, stimulates osteoblast differentiation through bone morphogenetic protein action. Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Sep. 16, 2011, San Diego, USA
11. Takashi Watanabe, Ayako Nakane, Yuji Makino, Akira Yamaguchi, Tadahiro Iimura: Involvement of changes in subcellular localization of Runx2 and Osterix in osteoblast differentiation revealed by 3-dimensional fluorescence morphometry. Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Sep. 16, 2011, San Diego, USA
12. 相澤怜、山田篤、鈴木大、山本剛、飯村忠浩、山口朗、山本松男、上條竜太郎: Cdc42は四肢形成における軟骨形成と肢芽指間域のアポトーシスを制御する(優秀ポスター賞)、第53回歯科基礎医学学会学術大会、2011年9月30日、長良川国際会議場、岐阜
13. 佐藤潔、坂本啓、栢森高、山口朗: 口腔扁平上皮癌による骨破壊予防治療法の開発(優秀ポスター賞)、第53回歯科基礎医学学会学術大会、2011年9月30日、長良川国際会議場、岐阜
14. Khanom Rumana、坂本 啓、山口 朗: Expression of keratin (K15 and K19) in oral squamous neoplasms represents diverse pathophysiologicals. 第101回日本病理学会総会、2012年4月26日、東京
15. Samir Pal、坂本 啓、山口 朗: TSP1 in stroma promotes invasion of oral cancer. 第101回日本病理学会総会、2012年4月26日、東京
16. 坂本 啓、山口 朗: Rushtonの硝子体の起源、第101回日本病理学会総会、2012年4月26日、東京
17. 大上えりか、李智媛、原田清、山口朗: CXCL2は口腔扁平上皮癌における破骨細胞性骨吸収を促進する因子の一つである、第54回歯科基礎医学学会学術大会・総会、2012年9月15日、郡山(奥羽大学歯学部)
18. 松下祐樹、坂本啓、勝部憲一、原田清、山口朗: CCN3は骨再生抑制因子か? 第54回歯科基礎医学学会学術大会・総会、2012年9月15日、郡山(奥羽大学歯学部)

19. 渡辺高、山口朗、飯村忠浩：蛍光3次元イメージング形態計測によるSclerostinの時空間的発現変化と生後骨発達における役割、第54回歯科基礎医学会学術大会・総会、2012年9月15日、郡山（奥羽大学歯学部）
20. 道川千絵子、鶴澤成一、炭野 淳、守谷友二郎、山城正司、原田 清、山口朗、出雲俊之：舌扁平上皮癌におけるボドプラニン発現様式の検索、第57回日本口腔外科学会総会・学術大会、2012年10月20日、横浜パシフィコ
21. 島田泰如、樺沢勇司、森田圭一、小村 健、山口 朗：角化嚢胞性歯原性腫瘍の発生とSUFU, PTCH2 遺伝子の関連性、第57回日本口腔外科学会総会・学術大会、2012年10月19日、横浜パシフィコ

〔図書〕（計4件）

1. 山口 朗：血管石灰化と骨・軟骨関連因子、133-138、**変革する透析医学**、医薬ジャーナル社、2012
2. 山口 朗：骨生物学の新たな潮流；オステオネットワークの獲得・維持・破綻、107-118、**口腔と全身の健康**、医歯薬出版株式会社、2012
3. 山口 朗：IL-6、136-140、**最新の骨粗鬆症学-骨粗鬆症の最新知見-**、日本臨床社、2013
4. 山口 朗：BMA (Bone-modifying agents)による顎骨壊死、**口腔外科ハンドマニュアル2013**、（日本口腔外科学会編）、クインテッセンス出版株式会社、2013

〔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

山口 朗 (YAMAGUCHI AKIRA)

東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・教授

研究者番号：001424430

(2) 研究分担者

飯村 忠浩 (IIMURA TADAHIRO)

東京医科歯科大学・歯と骨のGCOE拠点・准教授

研究者番号：20282775

坂本啓 (SAKAMOTO KEI)

東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・助教

研究者番号：00302886

玉村 禎宏 (TAMAMURA SADAHIRO)

東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究

科・特認助教

研究者番号：70431963

