

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390413

研究課題名(和文) 抗炎症、骨量増加作用を併せ持つTNF拮抗薬開発と歯周疾患への応用

研究課題名(英文) Development of TNF-receptor Antagonists which have both Anti-inflammatory Action and Bone Formation Activity and Apply Them for the Treatment of Periodontal Diseases.

研究代表者

大谷 啓一(OHYA, Keiichi)

東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：10126211

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：歯科領域の代表的な疾患である歯周病により起こる炎症は顎骨吸収を引き起こし、最終的に歯牙の喪失をきたし、咀嚼機能の減退を招く。そこで歯周疾患を治療・予防できる薬物療法の開発を目指して、TNFとTNF受容体の結合を阻害する環状ペプチドW9に注目して検討を行った。W9ペプチドは破骨細胞の増殖・分化因子であるRANK/RANKLとの結合も阻害して骨吸収抑制作用を示した。さらに、W9ペプチドの効果を詳細に検討したところ骨形成促進作用を併せ持つことが明らかになった。W9ペプチドのDDSシステムの検討により、本ペプチドが歯周病のような炎症性骨吸収を病態とする疾患への治療薬として有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Inflammation caused by periodontal disease, which is a typical disease of the dental region, induces jaw bone resorption. Jaw bone resorption finally promotes the loss of teeth, leading to a decline of masticatory function. So to aim the development of drug therapies that can treat and prevent periodontal disease, we examined the cyclic peptide W9, which inhibits the binding of TNF and TNF receptor. W9 peptide showed a bone resorption inhibitory action through the mechanism that inhibits the interaction of RANK / RANKL, which is important for a growth and differentiation process of osteoclasts. In addition, W9 peptide was found to possess a bone formation promoting action as shown by the detailed study of the effect of the W9 peptides on bone. Further, by exploring the DDS system of W9 peptide, the peptide was shown to be useful for the treatment of the inflammatory bone resorption disease such as the periodontal disease.

研究分野：歯科薬理学

キーワード：TNF拮抗薬 硬組織 破骨細胞 骨芽細胞 骨形成 骨吸収 歯周病 炎症性疾患

1. 研究開始当初の背景

歯科領域の代表的な疾患である歯周病は歯周病原細菌による感染が原因である。感染により起こる炎症は顎骨吸収を引き起こし、最終的に歯牙の喪失をきたし、咀嚼機能の減退を招く。これを防ぐには機械的清掃や抗菌薬投与などによる病原菌の除去とともに、炎症により起こる骨吸収(炎症性骨吸収)を治療・予防できる薬物療法の開発が急務である。

これまで開発されてきた多くの骨疾患治療薬は骨粗鬆症などの代謝性骨疾患の治療を目的としており、作用発現時間や持続時間などの点から歯周病などへの治療薬にはなりにくい。歯周病治療薬は作用発現時間が早く、持続時間が適度であり、効果消失が早いなどオン、オフがはっきりした薬が望ましい。さらに抗炎症作用、骨吸収抑制作用、骨形成促進作用の3つの作用をあわせ持つ薬物が理想的である。このような薬物が応用できれば炎症性病態の改善とともに、骨吸収を抑制し、骨量を増加させて歯牙の喪失を防ぐ治療効果が期待できる。歯周病の治療薬として抗菌薬による感染制御とともに、炎症と骨吸収を抑制する効果を持つ薬物、すなわち炎症性骨吸収治療薬が開発されることが望ましいと考えられる。

2. 研究の目的

我々はこれまでの研究にて破骨細胞形成・機能発現過程における TNF(tumor necrosis factor, 腫瘍壊死因子)あるいは RANKL(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand)の受容体結合への拮抗薬開発を行い有望な成果を上げてきた。これらの薬物は NF-κB(nuclear factor kappa B)の核移行を抑制し転写活性を抑えることで破骨細胞の形成・機能発現を抑制した(図1)(表)。さらに骨形成に NF-κB が抑制的に作用することが報告され(Chang et al., Nat Med, 2009), 表の薬物も骨形成促進作用を有することが考えられた。炎症性サイトカイン TNF と破骨細胞の増殖・分化因子である RANKL の分子メカニズムは類似性があり転写因子 NF-κB の活性化が骨吸収活性の亢進に関与している(論文7)。本研究は TNF/TNF 受容体あるいは RANK/RANKL 相互作用と情報伝達系を創薬

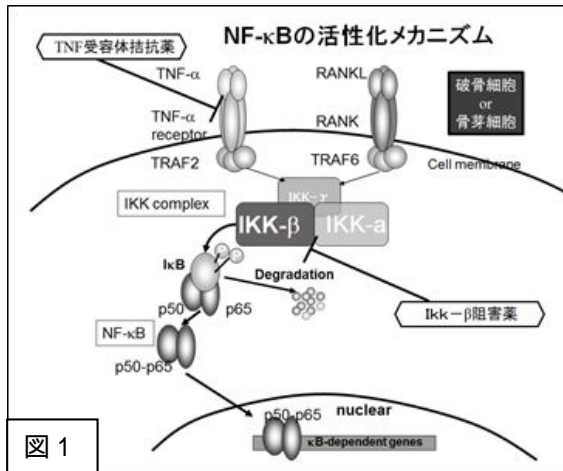


図 1

	W9 ペプチド (WP9QY)	CIAM 化合物	AVE1627
種類	TNF 受容体拮抗薬	TNF 受容体拮抗薬	Ikk- 阻害薬
メカニズム	TNF 受容体 /TNF、RANK/RANKL 相互作用抑制	TNFR1, RANK の構造変化(予想)	Ikk- のリン酸化反応を抑制
効果	・骨吸収抑制 ・抗炎症作用 ・骨形成促進(予想)	・骨吸収抑制 ・抗炎症作用(予想) ・骨形成促進(予想)	・骨吸収抑制(予想) ・抗炎症作用(予想) ・骨形成促進

標的として炎症性骨吸収に対する新規薬物候補を見いだして基礎的な検討を行い、臨床応用可能な薬物を創生することが目的である。

3. 研究の方法

本研究で用いた実験方法は様々であるが主に以下のような方法を用いた。

(1) *In vitro* での石灰化実験

マウス頭蓋骨より単離した骨芽細胞あるいは E1 細胞を石灰化培地(アスコルビン酸, グリセロリン酸, デキサメタゾン含有)にて培養して、石灰化を起こさせる。そのプロセスへの候補薬物の影響を調べる。NF-κB 転写活性, 石灰化組織の同定, コラーゲン, アルカリフォスファターゼ, オステオカルシンなどのメッセージを検討して、石灰化に及ぼす影響を明らかにした。

(2) *In vivo* マウス実験

マウス頭蓋骨に穴を形成してそこに出現する骨の形成量を指標として石灰化能力を検討する。W9 ペプチドをナノゲルに混ぜて局所適応し、4 週間後に屠殺してマイクロ CT, DEXA, 組織学的検索ならびに骨形態計測法による解析を行う。血清学的に TRAP, ビリジノリンなどの骨吸収マーカー, オステオカルシン, アルカリフォスファターゼなどの骨形成マーカーを検討して骨代謝に及ぼす作用を明らかにした。

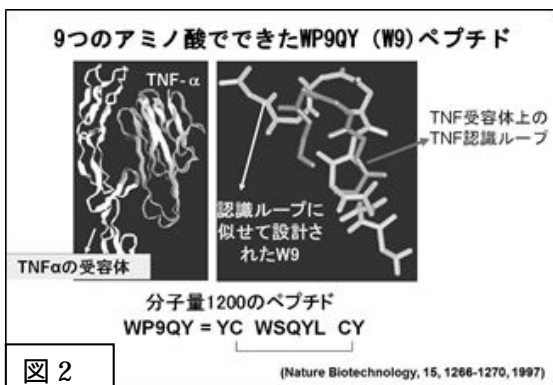
異所性骨石灰化実験ではマウス背部皮下に BMP-2(bone morphogenic protein-2)を浸漬したコラーゲンペレットを埋め込み、12 日後に屠殺して形成された石灰化組織の組織学的検討を行った。この系に候補薬物を投与してその効果を検討した。

さらに骨形成実験モデルとしてマウス切歯を抜歯した後に顎骨に起こる、抜歯窩修復モデルを用いた。この系は主として抜歯窩に生じる骨形成能力を評価するものである。炎症下における骨形成に及ぼす候補薬物の効果を知るために、LPS(lipopolysaccharide)を投与して検討を行った。解析には炎症スコアと組織学的検索, 骨形態計測法による解析, 骨塩量測定にマイクロ CT, DEXA, pQCT を用いた。

4. 研究成果

(1) TNF 受容体拮抗薬: W9 ペプチドに関する研究

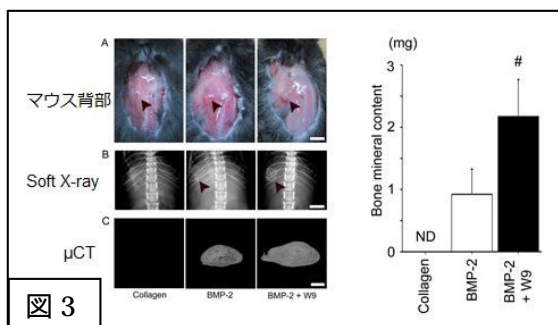
W9 ペプチドは TNF と TNF 受容体の結合を阻害する環状ペプチドとして創生された(図 2)。その後の研究により W9 ペプチドは TNF スーパーファミリーをなす RANKL と受容体 RANK への結合も抑制することが明らかとなり、その結果、破骨細胞の増殖・分化・吸収活性への阻害と骨吸収抑制効果が認められた。抗炎症作用に関しても *in vivo* においてコラーゲン誘導関節炎の炎症スコアを下げることで示された。一方、本ペプチドは NF- $\kappa$ B 活性抑制作用を有するので、骨形成に促進的に作用する可能性があった。そこでその点を明らかにする目的で研究を行った。



E1 細胞を用いた石灰化実験において W9 ペプチドはアルカリフォスファターゼ活性上昇あるいはアリザリンレッドによる石灰化部位の増加を示すことが示された。同時に骨芽細胞分化活性は W9 ペプチドにより亢進した。しかし、RANKL 欠損マウスから単離した骨芽細胞を用いると W9 ペプチドによる骨芽細胞分化亢進作用は認められなかった。また、siRANKL を用いた実験でも分化亢進作用は観察できなかったことから、W9 ペプチドによる骨形成活性の亢進は、少なくともその一部は RANKL を介して発揮されることが示唆された(論文 5)。

W9 ペプチドは、すでに米国で臨床応用されている BMP-2 の骨形成促進作用を増強することも明らかとなった(図 3)。マウスの背部皮下にコラーゲンスポンジを担体として 1  $\mu$ g の BMP-2 と 0.56 mg の W9 ペプチドを同時に作用させると BMP-2 単独効果の 2 倍量の骨が造成された。もともと TNF の阻害作用を持つ W9 ペプチドであるため、TNF の骨形成抑制作用を阻害したために、この骨量増加促進作用が発揮されたと当初は考えた。しかし、TNF 欠損マウスや TNF 1 型受容体欠損マウスを用いて異所性骨石灰化実験を行うと、どのマウスを用いた場合でも野生型と同様に BMP-2 により誘導された骨を 2 倍に増加させた(論文 4)。前述のように、W9 ペプチドは TNF と結合するだけでなく、RANKL とも結合することから、RANKL 欠損マウスを用いて同様な異所性骨石灰化実験を行ったところ、W9 ペプチドによる骨形成促進作用は認められなかった。これら一連の実験から、W9 ペプチドの骨形成促進作用は RANKL を介した作用メカニズムが考えられた。

東京大学医学部の研究グループにより骨芽細胞膜上に発現する RANKL を RANK-Fc でコ

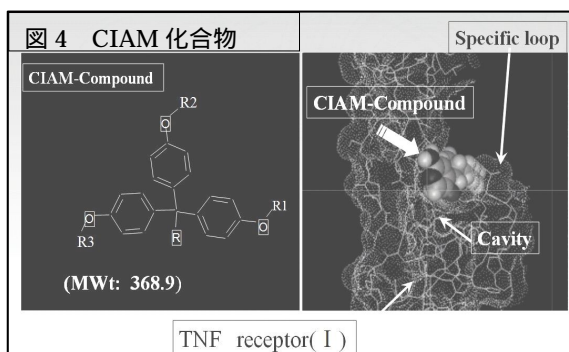


ートしたビーズで刺激すると、RANKL の膜への輸送が増加することから、RANKL を介したシグナル伝達機構が存在することが報告されている (Kariya et al, J Bone Miner Res, 2011, Aoki et al J Bone Miner Res, 2010)。RANKL (リガンド) から RANK (受容体) への正シグナルに対して、RANK から細胞膜上の RANKL への逆シグナルといえる現象が RANKL 結合ペプチドでも働いている可能性が考えられた。詳細は検討中であるが、RANK から RANKL への逆シグナルが W9 ペプチドの骨形成促進作用に関与していることは間違いないように思われる。

W9 ペプチドのような RANKL 結合ペプチドは、BMP-2 を加えなくても単独で局所の骨形成を促進できることは大きな利点である。さらに両者を一緒に使用することにより BMP-2 の使用量を下げられるため、BMP-2 で指摘されている炎症や歯根吸収などの副作用を避けることができる。今後さらに開発を行うことにより、W9 ペプチドは整形外科領域の骨折治療などへの応用、歯科領域においても先天異常で顎骨が形成されない疾患や、歯周病や抜歯後に生じる痩せた顎骨へ応用することにより骨量増加を期待でき、治療成績向上に貢献すると思われる。

(2) TNF 受容体拮抗薬: CIAM 化合物に関する研究

TNF 受容体のリガンド結合部位 (specific loop) の近傍に存在する cavity に小分子が結合すると TNF の情報伝達系および NF- $\kappa$ B 核移行は抑制されることが報告された (Murali et al, PNAS 102: 10970-10975, 2005)(図 4)。これらの化合物は "cavity-induced allosteric modification (CIAM)" と名づけられ、TNF 受容体の機能を変化させる小分子としての可能性が示された。我々はこの CIAM 化合物に注目し、本化合物が RANK/RANKL による破骨細胞の増殖、分化、機能に影響を与え、*in vitro* にて骨吸収を抑制することを確かめた。そこで CIAM 化合物の可能性をさらに探求する目的で炎症時に生じる骨形



成抑制過程への作用についての検討を行った。

マウス切歯を抜歯すると抜歯窩の骨造形成が起り修復される。この修復過程は抜歯窩の中で骨形成が主に起り、骨吸収ほとんどは生じない。したがってこの系は顎骨における骨形成能力を評価することに適した実験系である。炎症下における骨形成に及ぼす CIAM の効果を知るために、マウスの抜歯窩修復実験モデルに LPS を投与して検討を行った(論文 7)。

LPS を投与すると抜歯窩内の骨量の造成は阻害され、骨量減少が起こる。CIAM を投与すると骨量減少は阻害され対照マウスと同程度の骨量が観察された。またこの CIAM の効果は用量依存的であった(図 5)。骨形態計測により詳細に解析すると、CIAM は LPS 投与により生じる MAR (石灰化沈着率)の減少や MS/BS (石灰化面率)、BFR (骨形成速度)などの低下を抑制することが認められた。また同時に CIAM は骨形成指標である血中のオステオカルシン量を上昇させる作用を示した。

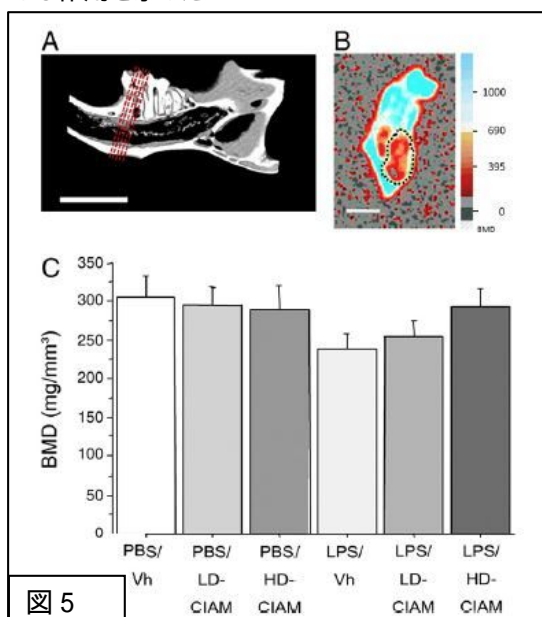


図 5

これらの結果より、CIAM は炎症時に生じる骨形成低下を骨芽細胞の骨形成能を刺激して抑制することが示された。また CIAM の作用は炎症時の骨形成が阻害された状態時のみ効果が生じることが明らかとなった。その作用は CIAM の有する TNF 受容体への作用による情報伝達の阻害が主たるものであると思われる。このような CIAM 化合物の特異な作用は、TNF が関連する炎症性におこる骨量減少などへの治療薬へ応用できる可能性を示すものである。

### (3) ペプチド薬デリバリーの工夫に関する研究

W9 ペプチドのようなペプチド薬は一般的に血中半減期が短く、生体内安定性も悪い。骨領域では PTH やカルシトニンというペプチドホルモンがそれぞれ骨形成促進作用、骨吸収抑制作用(骨痛抑制作用)を示すペプチド製剤として上市されているが、これらのホルモン製剤は半減期が短くても特に担体を用いることなく、臨床応用されている。これはホルモン製剤としてカスケードが一度動けば、血中半減期が短くても臨床応

用できることを示している。

これまで検討してきたペプチド薬はホルモン製剤ではないため、ターゲット分子への親和性が高いペプチドをスクリーニングしてくるか、血中半減期を延長するための構造変化を行うか、あるいはペプチドを徐放できる担体を開発するなどデリバリーの工夫が必要である(論文 6)。

構造変化に関しては Jitsubo 株式会社より協力を得て、W9 ペプチドの骨吸収抑制作用を落とさずに、システイン間のジスルフィド結合部分に工夫を凝らし、ペプチド分解を受けづらい構造に変える Peptune™ というリンカー技術開発に成功した(論文 2)。

徐放技術に関しては cholestrol-bearing pullulan(CHP)ナノゲルに注目して検討を行った。W9 ペプチドはマウスで効果を生じるには1日8回(3時間毎)の皮下投与が骨吸収抑制発現に必要であった。CHP+W9 ペプチドの徐放作用により1日2回の皮下投与で同様な効果が得られることが明らかとなった(論文 6)。最近、CHP ナノゲルを PEG 架橋したラズベリー型の CHP ナノゲルでは、1日1回の皮下投与でも同様な骨吸収抑制作用が発揮されることが示された(論文 1)。

さらにナノゲルとは別にシート状のゼラチンハイドロゲルを W9 ペプチドの担体として用いたところ、頭蓋骨骨欠損モデルにおける局所の骨形成の促進作用が認められた(論文 3)。またゼラチンハイドロゲルを用いると W9 ペプチドだけでなく、新規の RANKL 結合ペプチドでも効率的に局所の骨形成を導くことができた。さらに W9 ペプチドの骨形成促進作用は骨芽細胞分化の初期段階で刺激を行うとより効率的に骨形成を導くことが認められた。従って、用いたゼラチンハイドロゲルの徐放作用は投与初期の1~2週間ほどの間で十分であることが判明した。

### (4) Ikk- 阻害薬: AVE1627 に関する研究

Ikk- は古典的伝達経路において NF-κB 核移行を妨げる IκB のリン酸化を触媒、分解して NF-κB を核内結合部位に導く酵素である(図 1)。Ikk- 阻害薬 AVE1627 はこの過程を特異的に阻害する薬物であり、NF-κB の転写活性を抑制する。Ikk- 阻害薬については骨形成系への促進作用に関して先行して検討を行った結果、マウス頭蓋骨欠損モデル、卵巣摘出マウスにて骨形成促進効果があることが明らかにされた(Alles N, et al., Endocrinology 2010; 151(10): 4626-4634)。そこで本研究において AVE1627 の骨吸収抑制活性と抗炎症作用について検討したが、*in vitro* 研究における解析でよい結果が出なかったので検討を中止した。

### (5) おわりに

本研究において、歯周病などの炎症性骨吸収が生じる疾患の薬物療法に用いる候補薬物として、TNF 受容体拮抗薬の検討を行った。その中で候補となったペプチド薬、化合物の作用メカニズムの解析あるいは臨床応用に向けたデリバリーの工夫を行ってきた。本邦で使用されている骨粗鬆症治療薬は骨吸収抑制薬のビスフォスフォネート製剤から骨形成促進剤開発に移行しており、PTH 製剤、あるいは米国で治験が

進んでいる新規骨形成促進剤であるスクレロスタチン抗体などが登場している。本研究で用いた候補薬物は、骨吸収抑制作用とともに、骨形成促進作用を持ち合わせている利点があり、また抗炎症作用を有する可能性もあるので歯周病などの病態改善に益する可能性が考えられる。これら候補薬物は炎症性骨吸収を作用対象とすることから、骨粗鬆症治療薬とは別の開発方向性を持つと考えられる。今後さらに歯周病治療薬として応用方法の開発など新たな研究展開が期待される。

#### 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 11 件)

1. Sato T, Alles N, Khan M, Nagano K, Takahashi M, Tamura Y, Shimoda A, Ohya K, Akiyoshi K, Aoki K Nanogel-crosslinked nanoparticles increase the inhibitory effects of W9 synthetic peptide on bone loss in a murine bone resorption model. International Journal of Nanomedicine 2015;10 3459-3473, doi: /10.2147/IJN.S61566、査読あり
2. Aoki K, Maeda M, Nakae T, Okada Y, Ohya K, Chiba K: A disulfide bond replacement strategy enables the efficient design of artificial therapeutic peptides. Tetrahedron. doi:10.1016/j.tet.2014.05.079、査読あり
3. Mamun M, Khan M, Alles N, Matsui M, Tabata Y, Ohya K, Aoki K. Gelatin hydrogel carrier with the W9-peptide elicits synergistic effects on BMP-2-induced bone regeneration J Oral Biosciences. 2013; 55 217-223. doi:10.1016/j.job.2013.06.008、査読あり
4. Khan, M, Alles, N, Soysa, N, Mamun, A, Nagano, K, Mikami, R, Furuya, Y, Yasuda, H, Ohya, K, Aoki, K: The local administration of TNF-a and RANKL antagonist peptide promotes BMP-2-induced bone formation. J Oral Biosciences. 2013; 55 47-54. doi:10.1016/j.job.2012.12.005、査読あり
5. Furuya, Y, Inagaki, A, Khan, M, Mori, K, Penninger, J.M, Nakamura, M, Udagawa, N, Aoki, K, Ohya, K, Uchida, K, Yasuda, H. Stimulation of bone formation in cortical bone of mice treated with a receptor activator of nuclear factor- B ligand (RANKL)-binding peptide that possesses osteoclastogenesis inhibitory activity. J Biol Chem. 2013; 288 (8): 5562-5571. doi: 10.1074/jbc.M112.426080、査読あり
6. Aoki K, Alles N, Soysa N, Ohya K. Peptide-based delivery to bone. Advanced Drug Delivery Reviews 64, 1220-1238, 2012, doi:10.1016/j.addr.2012.05.01、査読あり、
7. Nakachi H, Aoki K, Tomomatsu N, Alles N, Nagano K, Yamashiro M, Zhang H, Merali R, Greene M.I, Ohya K, Amagasa T. A structural modulator of tumor necrosis factor type 1 receptor promotes bone formation under lipopolysaccharide-induced inflammation in a murine tooth extraction model. European J Pharmacology 679, 132-138, 2012, doi:10.1016/j.ejphar.2011.12.046、査読あり
8. Soysa N.S, Alles N, Aoki K, Ohya K. Osteoclast formation and differentiation: An overview. J Med Dent Sci 59, 65-74, 2012、査読あり

(学会発表)(計 18 件)

1. Sugamori, Y, Honma, M, Kato, G, Tamura, Y, Furuya, Y, Yasuda, H, Tabata, Y, Udagawa, N, Ohya, K, Suzuki, H, Aoki, K. RANKL-binding peptides increased bone formation in a murine calvarial defect model. アメリカ骨代謝学会 2014 年 9 月 12-15 日 Houston, Texas, USA
2. 青木和広, 菅森泰隆, 加藤玄樹, 上原智己, 新井祐貴, Md.Zahirul Haq Bhuyan, Neil Alles, Masud Khan, 高橋真理子, 田村幸彦, 若林則幸, 大谷啓二. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会・総会 2014 年 9 月 25-27 日 福岡 福岡国際会議場
3. 型ウシコラーゲン誘導のマウス関節リウマチモデルを用いた RANKL 結合ペプチドの骨形成促進作用と骨吸収抑制作用. 加藤玄樹, 清水康広, 菅森泰隆, 田村幸彦, 小野卓史, 大谷啓二, 青木和広. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会・総会 2014 年 9 月 25-27 日 福岡 福岡国際会議場
4. 菅森泰隆, 本間雅, 加藤玄樹, 田村幸彦, 古屋優里子, 保田尚孝, 田畑泰彦, 宇田川信之, 大谷啓二, 鈴木洋史, 青木和広. RANKL 結合ペプチドはマウス頭蓋骨欠損モデルの骨新生を促進する. 第 32 回日本骨代謝学会学術集会, 2014 年 7 月 24-26 日, 大阪 大阪国際会議場
5. 佐藤俊三, 青木和広, 田村幸彦, 大谷啓二. マウス骨吸収モデルにおいて PEG 架橋した CHP ナノゲルは合成ペプチド W9 の骨量減少抑制効果を増強した. 第 34 回日本歯科薬物療法学会学術大会. 2014 年 6 月 21-22 日. 大阪 大阪歯科大学
6. 木村敦, 樺沢勇司, 佐藤昌, 高原楠晃, 樋口佑輔, 松本佳奈子, 田畑泰彦, 田村幸彦, 青木和広, 大谷啓二, 小村健. ラット下顎骨延長における bFGF 含有 gelatin hydrogel の有用性. 第 13 回日本再生医療学会総会. 2014 年 3 月 4 - 6 日. 京都 京都国際会議場
7. 加藤玄樹, 清水康広, 菅森泰隆, 高橋真理子, 田村幸彦, 小野卓史, 大谷啓二, 青木和広. The effects of the RANK-like

- peptide on murine rheumatoid arthritis model (マウス関節リウマチモデルにおける RANK 様ペプチドの作用).:第 87 回日本薬理学会年会. 2014 年 3 月 19-21 日. 仙台 東北大学
8. 木村敦、樺沢勇司、佐藤昌、高原楠旻、樋口佑輔、田村幸彦、青木和広、大谷啓一、小村健.ラット下顎骨延長モデルを用いた basic fibroblast growth factor 含有ゼラチンハイドロゲルの有用性評価. 第 33 回日本歯科薬物療法学会学術大会 2013 年 6 月 15 日-16 日 東京 東京医科歯科大学
  9. 佐藤俊三、田村幸彦、大谷啓一、青木和広. CHP ナノゲル担体の PEG 架橋により骨吸収抑制ペプチドの作用は増強する-低 Ca 食飼育によるマウス骨吸収促進モデルにおける検討. 第 33 回日本歯科薬物療法学会学術大会 2013 年 6 月 15-16 日 東京 東京医科歯科大学
  10. 加藤玄樹、前田美紀、Alles, N, Mamun, A, Khan, M, 高橋真理子、田村幸彦、Murali, R, 大谷啓一、青木和広. OPG 様ペプチドは 型コラーゲンに誘導されたマウス関節炎における骨密度の低下を阻害する. 第 11 回日本歯科骨粗鬆症研究会学術大会・総会 2013 年 3 月 2 日 東京 東京医科歯科大学
  11. Khan M, Alles N, Mamun A, Nakamura M, Furuya Y, Yasuda H, Udagawa N, Ohya K, Aoki K. TNF- Antagonist Peptide Increases Ectopic Bone Formation under RANKL-Dependent Mechanism 66thJADR 2012 年 12 月 14 日 ~ 15 日 新潟 新潟国際会議場
  12. Alles N, Soysa N.S, Khan M, Mamun A, Furuya Y, Yasuda H, Ohya K, Aoki K. Bone Resorption Inhibitory peptide Repairs Critical Size Defect on Calvariae in Mice ASBMR2012 2012 年 10 月 12 日 ~ 15 日 Minneapolis USA
  13. Mamun A, Khan M, Alles N, 田村幸彦、大谷啓一、青木和広. BMP 誘導骨再生におけるゼラチンのペプチド担体としての有用性 第 54 回歯科基礎医学会学術大会 2012 年 9 月 14 日 ~ 16 日 郡山 東北歯科大学
  14. 青木和広、田村幸彦、大谷啓一. マウス抜歯モデルを用いた骨形成評価法 骨吸収抑制作用のある薬剤の骨形成促進効果の検討 第 32 回日本歯科薬物療法学会 2012 年 6 月 30 日 ~ 7 月 1 日 大阪 大阪国際会議場
  15. Khan M, Alles N, Mamun A, Nagano K, Ohya K, Aoki K. RANKL-Mediated Bone Formation By TNF-alpha Antagonist Peptide IADR GENERAL SESSION June 18-23 2012 Iguacu Falls BRAZIL

[その他]  
ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/hpha/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

大谷 啓一(OHYA Keiichi)  
東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師  
研究者番号:10126211

### (2)研究分担者

青木 和広 (AOKI Kazuhiro)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授  
研究者番号:40272603

高橋 真理子(TAKAHASHI Mariko)  
東京医科歯科大学・歯学部・技術職員  
研究者番号:90334440

### (3)連携研究者

二藤 彰(NIFUJI Akira)  
鶴見大学・歯学部・教授  
研究者番号:00240747