

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04413

研究課題名(和文)骨細胞性骨溶解を基軸とした歯牙移動制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of tooth movement-initiated mechanotransduction via osteocytic bone remodeling

研究代表者

石原 嘉人 (ISHIHARA, Yoshihito)

岡山大学・歯学部・客員研究員

研究者番号：70549881

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：矯正学的歯の移動に伴う歯槽骨の改造は、骨芽細胞と破骨細胞によるメカニカルストレス由来の骨代謝調節で制御されていると考えられてきた。本研究は、矯正学的歯の移動で起こる歯槽骨改造において歯根膜と骨細胞が及ぼす影響をSOST/Sclerostinに着目し、その制御に関する調節機構を検討した。その結果、歯根膜由来のSclerostinが骨細胞のSclerostinに作用することで骨代謝を調節することを見出し、細胞内カルシウムの変動が上記の調節を司る可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により骨細胞及び歯根膜細胞が歯の移動に伴う歯槽骨代謝に果たす役割とその分子制御機構の一端を示した。さらに、歯根膜の細胞内カルシウムが矯正力を生物学的応答(骨細胞を介した歯槽骨のリモデリング)に変換するという重要な役割を有する可能性を見出した。本研究において、歯根膜に対する局所的圧迫力は骨細胞のRANKLおよびOPG遺伝子発現に影響しないことも見出したが、それは歯根膜がRANKL/OPGシグナルを通して直接的に破骨細胞形成を調節している可能性を示唆するものである。本研究成果は、矯正歯科治療期間短縮への臨床展開への足がかりとなる知見となる可能性を秘めていると考える。

研究成果の概要(英文)：Orthodontic tooth movement (OTM) is achieved by the remodeling of the periodontal ligament (PDL) and alveolar bone in response to balanced mechanical loading. We investigated the regulatory dynamics of the SOST/Scl expression generated by orthodontic tooth movement (OTM) in vivo and in vitro. Our results provide evidence to support that factors secreted by the PDL, including SOST/Sclerostin, control alveolar bone remodeling through osteocytic SOST/Sclerostin in OTM. In addition, our findings suggest that augmented mechanical stress-mediated Ca²⁺ oscillations in PDL enhance the production and release of bone regulatory signals.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯の移動 骨細胞 歯根膜

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯科矯正治療は「歯に矯正力を加えると歯は歯槽骨内を移動する」という事実を基礎として成り立つ。矯正歯の移動は、圧迫力と牽引力というバランスのとれた2つのタイプのメカニカルストレスに対する歯根膜の応答と歯槽骨のリモデリングによってなされており、圧迫側においては骨吸収が、また牽引側においては骨形成が生じる。歯根膜細胞は、メカニカルストレスに起因してサイトカイン、ケモカイン、酵素などの炎症性物質の増加や破骨細胞形成を促進させる事が知られており、矯正歯の移動において必要不可欠な歯根膜周囲の破骨細胞および骨芽細胞前駆細胞の活性化に関わると考えられている。

一方で、骨細胞が骨代謝調節を司るという近年の報告以降、歯槽骨改造の標的細胞として骨細胞に注目が集まっている。中でも、骨細胞自身が破骨細胞の様に骨基質を溶解し生体にミネラルを供給するという骨細胞性骨溶解の概念は、骨代謝学領域で注目されている事項である。骨細胞はメカニカルセンサーとしての中心的役割が提起されてきた細胞であり、基質中の骨小腔と骨細管の空隙に細胞突起を伸ばして分布している。細胞周囲を硬い骨基質に覆われている骨細胞の特性上、実際の骨組織により近い状況で営まれるリアルタイムな細胞応答を検討する実験系の構築は困難と考えられてきた。

矯正歯の移動で生じる歯槽骨リモデリングにおいて、近年スクレロスチン(Scl)の役割に関する報告が散見され、矯正歯の移動に際しての骨リモデリングを調節する因子である可能性が示唆されている。Sclは、骨細胞が自己分泌するWntシグナルのアンタゴニストであり、その中和抗体は骨粗鬆症治療の強力な手段として臨床応用に至っている。しかしながら、骨および歯根膜におけるSclとコードするSOST遺伝子発現の制御機構に関する詳細は未だ不明な点が多く、メカニカルストレスがSOST遺伝子発現ならびにScl産生をどれほど正確に調節しているのかは依然として分かっていない。

2. 研究の目的

本研究は、矯正学的歯の移動で起こる骨改造において歯根膜と骨細胞が及ぼす影響を、歯槽骨に存在する骨細胞が分泌するSclに着目し、イメージングの手法を用いて検討する。さらに歯牙移動制御に関与する調節機構を明らかにすると共に骨細胞性骨溶解との関わりを検討することを目的とする。

3. 研究の方法

1. 実験動物

岡山大学動物実験委員会の承認のもと、すべての動物実験を行った。実験には8週齢の雄性ICRマウス20匹を用いた。実験の間、室温を21から24の間に保ち、粉餌と水道水を自由に摂取できる状態とした。

2. 実験的歯の移動方法

上顎右側第一臼歯と切歯の間にニッケルチタンコイルスプリングを装着した。装置の装着は、マウスの腹腔内にイソフルランを投与した後、仰臥位に固定して行った。装着に際し、臼歯および切歯に対してそれぞれステンレス線で結紮し、コイルスプリングの固定を行った。コイルスプリングは10gの力で矯正力が負荷されるよう活性化した。

3. 試料作製および組織染色

歯の移動開始後それぞれ1, 5, 10日目に4%パラホルムアルデヒド固定液(PFA)を用いて灌流固定を行った。コイルスプリングを装着していない群を対照群(0日目)として灌流固定を行った。灌流固定後に上顎骨を採取し、後固定、脱灰を行った。脱灰組織は脱水処理後、パラフィン包埋を施し連続切片を作製した。歯の移動により臼歯は近心方向へ移動するため、歯根の近心側を圧迫側、遠心側を牽引側と定義した。得られたH-E染色像を用いて、歯の移動における力の方向に沿って縦310ピクセルの領域を規定し、歯根膜の面積を計測した。

4. ヒト歯根膜線維芽細胞の単離・培養

本研究に用いたヒト歯根膜は、岡山大学研究倫理審査専門委員会の承認の元で使用された。岡山大学病院にて矯正治療に伴う小臼歯の抜歯治療を受けた15歳から30歳の健康な患者から、歯根膜組織を採取した。ドナーには、細胞の提供を受ける前に使用目的を十分に説明して同意を得た。ヒト歯根膜線維芽細胞(hPDL cells)は過去の報告に従い単離を行った。抜去歯は生理食塩水にて2回洗浄した後、歯根表面からhPDL cellsを採取し、37℃、5%CO₂、100%湿度下で細胞培養を行った。トリミングされたヒト歯根膜組織もしくは単離歯根膜細胞を蛍光カルシウムインディケーターFluo8-AM (10uM)にて蛍光染色し、光学的に可視化させた。

5. 骨細胞様株 MLO-Y4 の 2 次元および 3 次元培養

マウス大腿骨由来骨細胞様細胞株である MLO-Y4 を使用した。MLO-Y4 はコラーゲン被覆プレート上で培養した。in vivo の環境を模倣するため、過去の報告に従い MLO-Y4 の 3 次元培養を行った。3 次元培養は、Cellmatrix type I-A と α -MEM の等量混合物中に MLO-Y4 を懸濁した後、6 穴プレート上に播種し、37℃、5%CO₂、100%湿度下で培養した。液体培地は2~3日毎に交換し、14日間培養の後、実験に使用した。

6. 免疫蛍光染色

培養細胞は4 %PFAにて固定後, saponin に浸透させた。切片および培養細胞に対する蛍光免疫染色のための抗体として, 1次抗体はヤギ抗マウス Scl 抗体を用い, 4 で12時間反応させた。2次抗体には Alexa Fluor 488 ウサギ抗ヤギ IgG 抗体を用いた。核染色は DAPI を用いた。観察は共焦点レーザー顕微鏡および光学顕微鏡を用いて行った。

7. 観察部位の選択および定量

得られた画像は ImageJ software を用いて解析を行った。実験的歯の移動における力の方向に沿って, 縦 310 ピクセルおよび横 200 ピクセルの領域 (ROI) を選択し, 定量を行った。圧迫側および牽引側の2つの ROI における蛍光輝度の測定および Scl 陽性細胞割合の測定を用いた。蛍光輝度の測定は過去の報告に従い, プロファイル内の各点において, 矯正力の方向に対して垂直方向の蛍光輝度のピクセル数を計測し, 平均化した値を示した。Scl 陽性細胞割合の測定は, 得られた画像内のリファレンス部分で得られるグレー値を基準とし, グレー値よりも3倍以上高い蛍光輝度を有する細胞を Scl 陽性細胞と定義した。

8. 培養細胞に対する圧迫力の負荷

hPDL cells および MLO-Y4 は過去の報告に従い, 均一な圧迫力を負荷した。圧迫力は異なる重さのガラスシリンダーを用いて, それぞれ24時間および48時間の連続的な圧迫力を負荷した。

9. 定量 RT-PCR 法

Total RNA の抽出は ISOGEN をプロトコルに従って使用し, 逆転写反応は ReverTra Ace qPCR RT Kit を用いた。得られた cDNA は遺伝子特異的プライマーと SYBR Green を用いて増幅させ, LightCycler System にて定量解析を行った。各 mRNA は glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) mRNA 量を用いて標準化した。

10. MLO-Y4 とヒト歯根膜線維芽細胞の間接的共培養

MLO-Y4 および hPDL cells が直接接触することなく培地を共有できるように, トランスウェル内に播種した hPDL cells を3次元培養した MLO-Y4 層の上に置き, 実験を行った。

11. 抗 Scl 中和抗体

細胞に対して実験群に抗 Scl モノクローナル中和抗体, 対照群にマウス IgG を添加した上で実験を行った。

12. 細胞内カルシウム解析

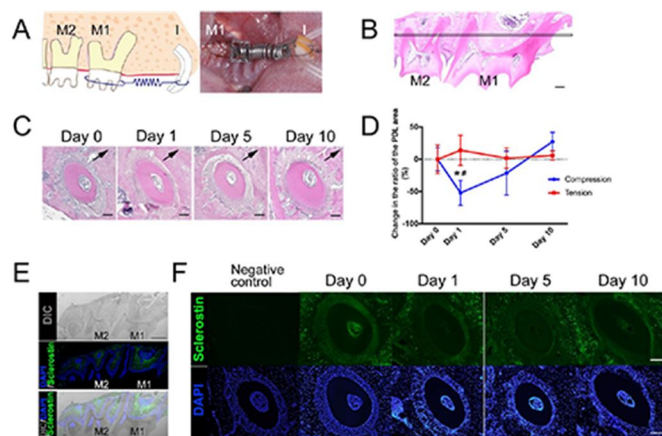
共焦点レーザー顕微鏡から得られた連続画像から全細胞中におけるカルシウム応答を示した細胞の割合, その応答の強さ, 頻度という時空間的特性を解析した。

13. 細胞間伝達因子との関連性の検討

細胞間情報伝達の調節因子であるギャップ結合(GJ)に着目し, 阻害剤を前投与し, 細胞応答の比較検討を行った。

14. 統計解析

正規分布による2群間の比較は, Student's t-test を用いた。圧迫側と牽引側の差異に関する比較は, 対応のある t-test を用いた。4群間比較は, フィッシャーの最小有意差 (LSD) 検定を用いて各時点間の一元配置分散分析 (ANOVA) を実施した。すべての検定は GraphPad Prism 6 を用いた。



4. 研究成果

1. 矯正歯の移動による組織学的変化

矯正歯の移動及び切片の作製には、マウス上顎骨の第一臼歯遠心根を用いた。H-E 染色を行った冠状断切片において、圧迫側歯根膜の圧縮および牽引側歯根膜の伸展が確認できた。歯根膜面積の変化を比較したところ、圧迫側の1日目では、0日目および牽引側の1日目と比較して有意に減少した。1日目から10日目までの時間の経過とともに、圧迫側と牽引側との差は減少を示した。

矯正歯の移動0日目の矢状断面において、上顎臼歯の近遠心根周囲に存在する歯槽骨中の骨細胞に Scl の産生を認めた。臼歯の冠状断切片においては、圧迫側5日目の歯槽骨中の骨細胞に強い Scl 産生を認め、牽引側の1日目においては Scl 産生の減少を示した。次に歯の移動方向に沿った ROI を定義し、蛍光輝度を測定した。圧迫側における Scl 産生の蛍光輝度は0日目から1日目にかけてはわずかに減少したが、1日目から5日目にかけては顕著に増加した。この Scl 産生亢進の程度は、歯根膜からの距離に応じて距離依存的に小さくなった。歯の移動開始10日目における歯根膜と歯槽骨の境界部周囲では、0日目と同様のレベルにまで戻った。対照的に、牽引側における Scl 産生の蛍光輝度は1日目の歯根膜と歯槽骨の境界部から100ピクセルの距離においてのみ有意に減少し、5日目と10日目では0日目と同様のレベルにまで戻った。以上のような Scl 産生の時空間的差異は、メカニカルストレスにより歯根膜と歯槽骨の境界部周囲から伝達される生化学的シグナル伝達が、その反応拡散機構により歯槽骨へ直接的に関与している可能性が示唆された。

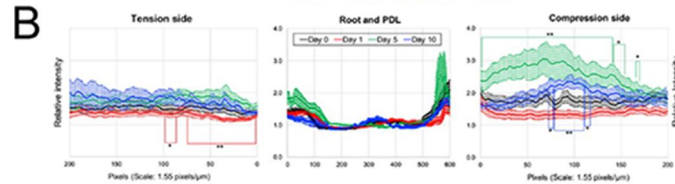
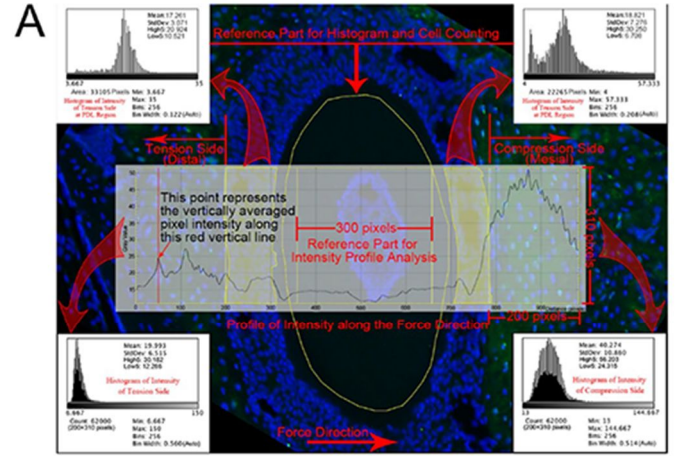
10日目における歯根膜と歯槽骨の境界部周囲では、0日目と同様のレベルにまで戻った。対照的に、牽引側における Scl 産生の蛍光輝度は1日目の歯根膜と歯槽骨の境界部から100ピクセルの距離においてのみ有意に減少し、5日目と10日目では0日目と同様のレベルにまで戻った。以上のような Scl 産生の時空間的差異は、メカニカルストレスにより歯根膜と歯槽骨の境界部周囲から伝達される生化学的シグナル伝達が、その反応拡散機構により歯槽骨へ直接的に関与している可能性が示唆された。

2. Sclerostin 陽性細胞の時空間的解析

Scl 陽性細胞割合についての分析では、圧迫側歯槽骨における Scl 陽性骨細胞についてその割合の増加を認めた。圧迫側における Scl 陽性細胞割合は4つの全ての時間軸において牽引側より高く、特に0日目と5日目において有意な差を示した。さらに、5日目の圧迫側における Scl 陽性細胞割合は、0日目よりも有意に高かった。

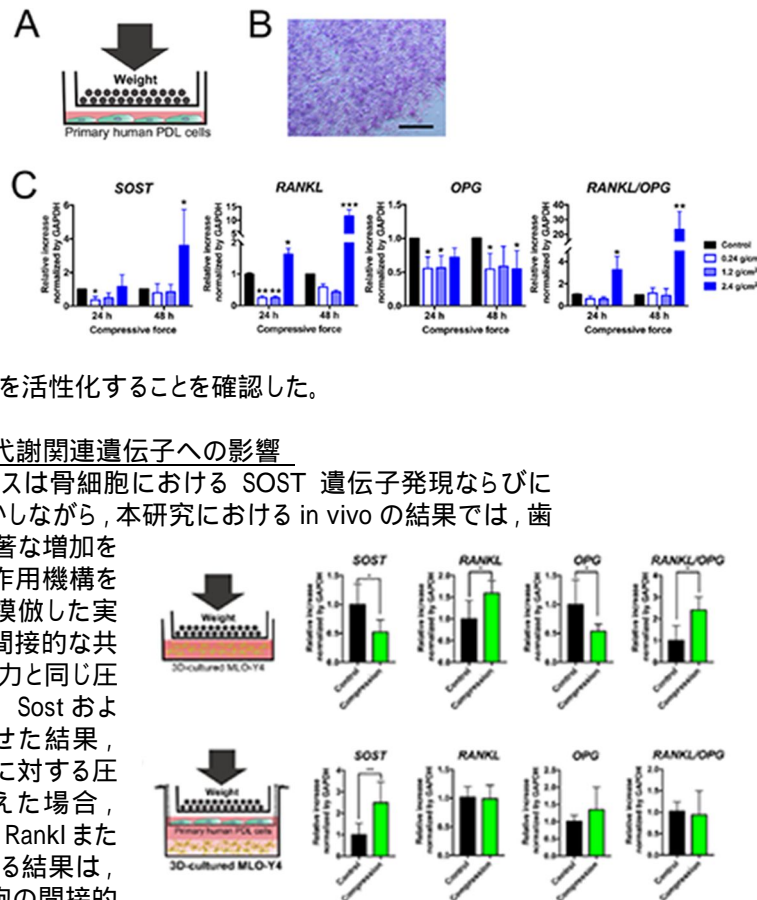
3. ヒト歯根膜線維芽細胞に対する持続的圧迫力による SOST と RANKL 遺伝子発現の二相性制御

歯根膜細胞(hPDL)の初代培養系に連続的圧迫力を負荷し、定量RT-PCRを行った。2.4 g/cm²の重い圧迫力は、SOST および RANKL 遺伝子発現を有意に増加させた。また OPG 遺伝子発現は有意に減少し、RANKL/OPG比の圧迫力依存的な増加を認めた。対照的に24時間、0.24 g/cm²の軽度の圧迫力は SOST および RANKL 遺伝子発現を有意に減少させた。さらに、免疫蛍光染色を用いて48時間、2.4 g/cm²の圧迫力が hPDL における Scl の免疫反応性を顕著に増加させることを確認した。以上より、hPDL に対する圧迫力の負荷による SOST および RANKL 遺伝子発現は、圧迫力依存的な二相性の調節を受け、結果的に hPDL 中の Scl を活性化することを確認した。



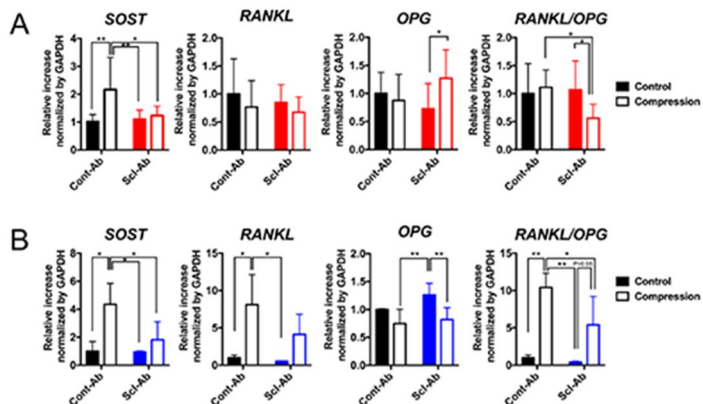
4. 歯根膜細胞と骨細胞の間接的な共培養による骨代謝関連遺伝子への影響

過去の報告から骨細胞に対してのメカニカルストレスは骨細胞における SOST 遺伝子発現ならびに Scl 産生の低下を引き起こすことが分かっている。しかしながら、本研究における in vivo の結果では、歯の移動開始5日目の圧迫側における Scl 産生に顕著な増加を認めた。この矯正歯の移動に伴う Scl 産生増加の作用機構を解明するため、矯正歯の移動における圧迫側を模倣した実験系として、3次元培養した MLO-Y4 と hPDL との間接的な共培養モデルを構築した。hPDL に対して用いた圧迫力と同じ圧迫力を3次元培養した MLO-Y4 に作用させた場合、Sost および Opg の発現を抑制し、Rankl の発現を増加させた結果、Rankl/Opg 比の増加を示した。しかしながら、hPDL に対する圧迫力を MLO-Y4 との共培養モデル環境下で加えた場合、MLO-Y4 における Sost 発現は約3倍に増加したが、Rankl または Opg 発現は変化しなかった。この in vitro における結果は、圧迫力に対する Sost/Scl 発現亢進に歯根膜と骨細胞の間接的

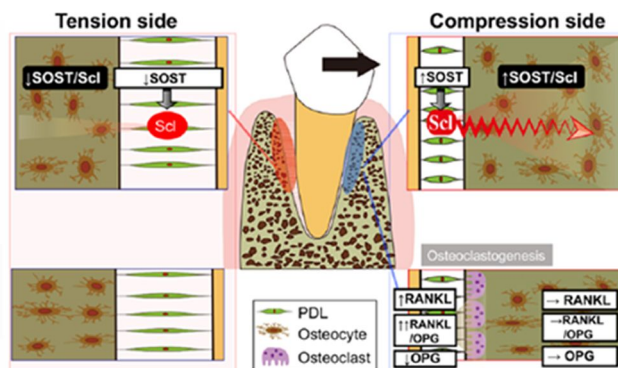
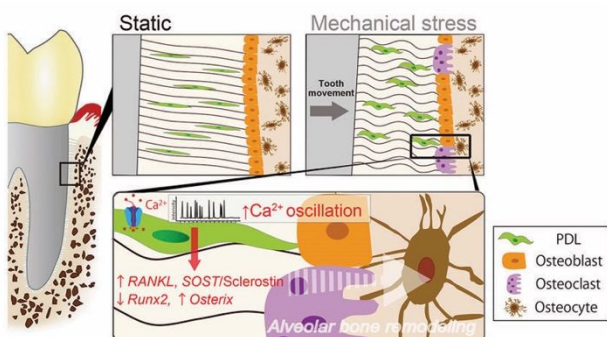
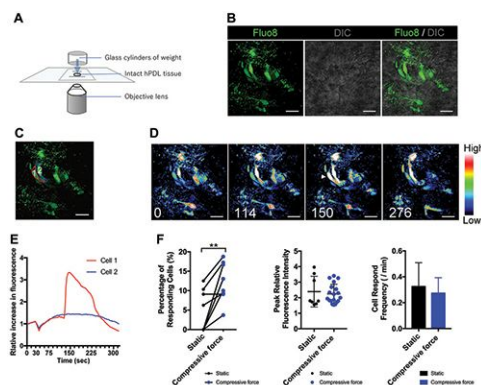


相互作用が重要な役割を果たすことを示唆している。また、上記で示した3つの異なる培養条件で得られた結果を比較することで、Rankl/Opg シグナル伝達による骨吸収経路は骨細胞依存的ではなく、歯根膜依存的に作用している可能性が強く示唆された。

5. 共培養モデルに対する抗 Sclerostin 中和抗体の影響
 同様の共培養モデルにおいて、hPDL および 3 次元培養した MLO-Y4 の培養溶液中に Scl 中和抗体を添加し、これまでと同様の圧迫力を負荷した。その結果、hPDL への圧迫力によって誘発される SOST 発現亢進は、hPDL および MLO-Y4 の両方において有意に抑制された。これらの結果は、長時間の重い圧迫力による hPDL cells の SOST 遺伝子ならびに Scl 産生レベルの増加が、MLO-Y4 における Sost 発現の増加に寄与しているという本研究での仮説に対する証左となる。この結果はまた、MLO-Y4 においてのみ Opg 発現の増加をもたらした結果、Rankl/Opg 比が減少することという結果も示した。



6. 歯根膜の細胞内カルシウムが矯正歯の移動で生じる歯槽骨代謝を司る
 ヒト歯根膜組織をカルシウムインディケーターで蛍光染色後メカニカルストレスを与えた結果、負荷直後から組織中の歯根膜細胞で細胞内カルシウムの上昇を認めた。これを in vitro にて検討した結果、細胞内カルシウムの上昇と相関し、Rankl, SOST の上昇を来した。この結果はメカニカルストレスにより歯根膜と歯槽骨の境界部周囲から伝達される生化学的シグナル伝達物質としての細胞内カルシウムの役割を示唆している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12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 Ei Ei Hsu Hlaing, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, Ziyi Wang, Mika Ikegame, Hiroshi Kamioka | 4. 巻 158 |
| 2. 論文標題 The expression and regulation of Wnt1 in tooth movement-initiated mechanotransduction | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics | 6. 最初と最後の頁 e151-e160 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajodo.2020.08.006. | 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 Ziyi Wang, Yao Weng, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, Ei Ei Hsu Hlaing, Takashi Izawa, Hirohiko Okamura, Hiroshi Kamioka | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Loading history changes the morphology and compressive force-induced expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin in MLO-Y4 osteocytes | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Peer J | 6. 最初と最後の頁 1-29 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7717/peerj.10244. | 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 Ryuta Osumi, Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, Tadahiro Imura, Hiroshi Kamioka | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Changes in the intra- and peri-cellular sclerostin distribution in lacuno-canalicular system induced by mechanical unloading | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism | 6. 最初と最後の頁 148-159 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-020-01135-9 | 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 Momoko Harada-Karashima, Yoshihito Ishihara, Hiroshi Kamioka, Ryuzo Kanomi | 4. 巻 159 |
| 2. 論文標題 Age-related changes in the effect of rapid maxillary expansion on the position of labially impacted maxillary canines: A case-control study | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics | 6. 最初と最後の頁 305-311 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajodo.2019.10.026. | 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 Sutada Lotinun, Yoshihito Ishihara, Kenichi Nagano, Riku Kiviranta, Vincent, T. Carpentier, Lynn Neff, Virginia Parkman, Noriko Ide, Dorothy Hu, Pamela Dann, Daniel Brooks, Mary L. Bouxsein, John J. Wysolmerski, Francesca Gori, Roland Baron | 4. 巻 128 |
| 2. 論文標題 Cathepsin K-deficient osteocytes prevent lactation-induced bone loss and parathyroid hormone suppression. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation | 6. 最初と最後の頁 3058-3071 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI122936. | 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 Ei Ei Hsu Hlaing, Yoshihito Ishihara, Ziyi Wang, Naoya Odagaki, Hiroshi Kamioka | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 Role of intracellular Ca ²⁺ -based mechanotransduction of human periodontal ligament fibroblasts | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 10409-10424 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900484R. Epub 2019 Jul 15. | 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 Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Takanori Ishikawa, Mitsuhiro Hoshijima, Naoya Odagaki, Ei Ei Hsu Hlaing, Hiroshi Kamioka | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Screening of key candidate genes and pathways for osteocytes involved in the differential response to different types of mechanical stimulation using a bioinformatics analysis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Bone Miner Metab | 6. 最初と最後の頁 614-626 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-018-0963-7. | 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 Ishihara Y, Sugawara Y, Ei Hsu Hlaing E, Nasu M, Kataoka T, Odagaki N, Takano-Yamamoto T, Yamashiro T, Kamioka H. | 4. 巻 154 |
| 2. 論文標題 Orthodontic correction of severe Class II malocclusion in a patient with Prader-Willi syndrome | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Am J Orthod Dentofacial Orthop | 6. 最初と最後の頁 718-732 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajodo.2017.05.040. | 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 Kaori Shirasaki, Yoshihito Ishihara, Hiroki Komori, Takashi Yamashiro, Hiroshi Kamioka | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Comprehensive approach to simultaneous molar intrusion and canine retraction in the treatment of Class II anterior open bite using miniscrew anchorage | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Dental Press J Orthod | 6. 最初と最後の頁 e1 |
| 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 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 Odagaki N, Ishihara Y, Wang Z, Ei Hsu Hlaing E, Nakamura M, Hoshijima M, Hayano S, Kawanabe N, Kamioka H. | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 Role of Osteocyte-PDL Crosstalk in Tooth Movement via SOST/Sclerostin | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Dent Res | 6. 最初と最後の頁 1374-1382 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034518771331. | 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 Hayano S, Fukui Y, Kawanabe N, Kono K, Nakamura M, Ishihara Y, Kamioka H. | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 Role of the Inferior Alveolar Nerve in Rodent Lower Incisor Stem Cells | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Dent Res | 6. 最初と最後の頁 954-961 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034518758244. | 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 Ei Hsu Hlaing E, Ishihara Y, Hara C, Kamioka H. | 4. 巻 71 |
| 2. 論文標題 Modification of Dentofacial Growth Associated with Goldenhar Syndrome | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Acta Med Okayama | 6. 最初と最後の頁 437-443 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/55443. | 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44件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件）

| |
|--------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 石原 嘉人, イスライン イ, 王 紫儀, 菅原 康代, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 ギャップ結合を介した歯根膜細胞間コミュニケーションは骨代謝を司る：組織ライブイメージングによる検討 |
| 3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ei Hsu Hlaing E, Ishihara Y, Wang Z, Odagaki N, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Periodontal ligament fibroblast mechanotransduction: Intracellular Ca ²⁺ signaling in tooth movement-initiated alveolar bone remodeling |
| 3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, , Ei Ei Hsu Hlaing, Tomoyo Tanaka, Ryuta Osumi, Yoshitaka Kameo, Lynda Bonewald, Noriaki Kawanabe, Hiroshi Kamioka |
| 2. 発表標題 Circadian rhythm impact mechanical force induced changes of spatial distribution of sclerostin |
| 3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ei Hsu Hlaing E, Ishihara Y, Wang Z, Odagaki N, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Augmented mechano-induced Ca ²⁺ oscillations in periodontal ligament fibroblast control bone remodeling via Rankl/Opg and canonical Wnt/ -catenin signaling |
| 3. 学会等名 The ASBMR 41th Annual Meeting (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ishihara Y, Wang Z, Odagaki N, Ei Hsu Hlaing E, Sugawara Y, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Connexin43 hemichannels mediate intracellular Ca ²⁺ -regulated mechanotransduction in osteocytes |
| 3. 学会等名 The ASBMR 41th Annual Meeting (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, , Ei Ei Hsu Hlaing, Tomoyo Tanaka, Ryuta Osumi, Noriaki Kawanabe, Hiroshi Kamioka |
| 2. 発表標題 Circadian rhythm involves in the mechanical force induced changes of spatiotemporal expression pattern of sclerostin |
| 3. 学会等名 The ASBMR 41th Annual Meeting (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Osumi R, Wang Z, Ishihara Y, Odagaki N, Iimura T, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Mechanical Loading-induced Changes in the Sclerostin Distribution around Osteocytes |
| 3. 学会等名 The ASBMR 41th Annual Meeting (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名 松田 祐典, 石原 嘉人, 橋本 真奈, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 上顎第一大臼歯の異所萌出と顎顔面領域の形態学的特徴との関連 |
| 3. 学会等名 第62回中・四国矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 上岡 寛, 小田垣 直弥, 王 紫儀, イスライン イ, 石原 嘉人 |
| 2. 発表標題 歯の移動に伴う歯槽骨でのSclerostin 産生とその制御機構について |
| 3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-----------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田垣 直弥, 石原 嘉人, 王 紫儀, イスライン イ, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 歯の移動によるSclerostin 産生と骨代謝制御機構の解析 |
| 3. 学会等名 第39回骨形態計測学会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|----------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 大住 隆太, 王 紫儀, 石原 嘉人, 小田垣 直弥, 飯村 忠浩, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 Sclerostinの機械的負荷による分布域変化の新たな機構の解析 |
| 3. 学会等名 第39回骨形態計測学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ei Hsu Hlaing E, Ishihara Y, Wang Z, Odagaki N, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Mechano-induced intracellular Ca ²⁺ oscillations and its role in mechanotransduction of human PDL |
| 3. 学会等名 第39回骨形態計測学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ei Hsu Hlaing E, Ishihara Y, Wang Z, Odagaki N, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Augmented mechano-induced Ca ²⁺ oscillations in periodontal ligament fibroblast control bone remodeling via Rankl/Opg and canonical Wnt/ β -catenin signaling |
| 3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 大住 隆太, 王 紫儀, 石原 嘉人, 小田垣 直弥, 飯村 忠浩, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 矯正の歯牙移動は圧迫側と牽引側の歯槽骨中においてスクレロステンの発現を対比的に制御する |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 唐嶋 桃子, 石原 嘉人, 上岡 寛, 嘉ノ海 龍三 |
| 2. 発表標題 上顎埋伏犬歯に関する研究 上顎急速拡大治療が上顎犬歯歯胚位置に与える影響 |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 石原 嘉人, 松田 祐典, 山本 照子, 山城 隆, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 歯科矯正用アンカースクリューを間接的な固定源に用いた上顎前方牽引の有効性 |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 白崎 かおり, 石原 嘉人, 古森 紘基, 山城 隆, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 歯科矯正用アンカースクリューを固定源とした大白歯圧下と犬歯牽引を同時に行う新規治療メカニクスの提案 |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田垣 直弥, 石原 嘉人, 王 紫儀, イスライン イ, 中村 政裕, 星島 光博, 早野 暁, 川邊 紀章, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 歯根膜の圧迫負荷は骨細胞のSOST/Sclerostinを介した歯槽骨代謝制御をパラクライン機構によって調節する |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, Ei Ei Hsu Hlaing, Hiroshi Kamioka |
| 2. 発表標題 Bioinformatics analysis shows candidate genes for osteocytes differentially response to different types of mechanical stimuli |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, Ei Ei Hsu Hlaing, Hiroshi Kamioka |
| 2. 発表標題 Static force induces change of circadian clock genes in murine osteocytes might change sclerostin distribution |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ei Hsu Hlaing E, Ishihara Y, Wang Z, Odagaki N, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Role of intracellular Ca ²⁺ in mechano-transduction system of human periodontal ligament fibroblasts |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ei Hsu Hlaing E, Ishihara Y, Yamashiro T, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Orthodontic management of bilateral agenesis of permanent mandibular canines |
| 3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ei Ei Hsu Hlaing, Yoshihito Ishihara, Ziyi Wang, Naoya Odagaki, Hiroshi Kamioka |
| 2. 発表標題 Mechanical stress-induced intracellular Ca ²⁺ oscillations in human periodontal ligament fibroblasts |
| 3. 学会等名 The ASBMR 40th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ishihara Y, Odagaki N, Wang Z, Ei Hsu Hlaing E, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Osteocyte-periodontal ligament interactions regulate bone remodeling via SOST/Sclerostin during orthodontic tooth movement |
| 3. 学会等名 American Association of Orthodontists (AAO) 118th Annual Session (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------------------|
| 1. 発表者名 松田 祐典, 石原 嘉人, 橋本 真奈, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 上顎第一大臼歯の異所萌出に影響を及ぼす口腔・顎顔面領域の形態学的特徴 |
| 3. 学会等名 第39回岡山歯学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, Ei Ei Hsu Hlaing, Ryuta Osumi, Noriaki Kawanabe, Hiroshi Kamioka |
| 2. 発表標題 Screening of key candidate genes and pathways for osteocytes involved in the different types of mechanical stimulation using a bioinformatics analysis |
| 3. 学会等名 15th Bone Biology Forum |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田垣 直弥, 石原 嘉人, 王 紫儀, イスライン イ, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 歯根膜圧迫負荷によるSclerostin産生と歯槽骨骨細胞への影響 |
| 3. 学会等名 第38回骨形態計測学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ishihara Y, Bouxsein ML, Kamioka H, Baron R |
| 2. 発表標題 イメージングと形態計測でわかる骨細胞性骨溶解 |
| 3. 学会等名 第38回骨形態計測学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Wang Z, Ishihara Y, Odagaki N, Ei Hsu Hlaing E, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Mechanical signals influence circadian clock genes in murine osteocytes: implications for spatial distribution of sclerostin |
| 3. 学会等名 第38回骨形態計測学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田垣 直弥, 石原 嘉人, 王 紫儀, イスライン イ, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 歯根膜から分泌されるSclerostinはパラクリン作用を介して骨細胞のSOST/Sclerostin発現を制御する |
| 3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, Ei Ei Hsu Hlaing, Hiroshi Kamioka |
| 2. 発表標題 Mechanical force influences the circadian clock genes in murine osteocytes and involved the cross-talk with periodontal ligament cells |
| 3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ziyi Wang, Yoshihito Ishihara, Naoya Odagaki, Ei Ei Hsu Hlaing, Hiroshi Kamioka. |
| 2. 発表標題 Investigate the mechanotransduction of osteocytes: start with bioinformatics |
| 3. 学会等名 先端歯学スクール2018 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田垣 直弥, 石原 嘉人, 王 紫儀, 中村 政裕, イイスライン, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 矯正の歯牙移動は圧迫側と牽引側の歯槽骨中においてスクレロスタチンの発現を対比的に制御する |
| 3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 石原 嘉人, 小田垣 直弥, イイスライン, 王 紫儀, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 骨組織中骨細胞へ負荷されたメカニカルストレス由来のカルシウム応答はコネクシン43ヘミチャネルによって制御される |
| 3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Odagaki N, Ishihara Y, Wang Z, Nakamura M, Ei Hsu Hlaing E, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Spatio-temporal regulation of sclerostin expression and dynamics in alveolar bone during orthodontic tooth movement |
| 3. 学会等名 The ASBMR 39th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Wang Z, Ishihara Y, Odagaki N, Nakamura M, Ei Hsu Hlaing E, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Fast fourier transform analysis showed morphological change of bone structure and change of periodicity of sclerostin expression during orthodontic tooth movement |
| 3. 学会等名 The ASBMR 39th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 石原 嘉人, ゴリ フランチェスカ, 上岡 寛, パロン ローランド |
| 2. 発表標題 骨細胞が産生するCathepsin Kは骨代謝の加齢性変化と骨細胞性骨溶解を直接制御する |
| 3. 学会等名 第76回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 石原 嘉人, 小田垣 直弥, イスライン イ, 王 紫儀, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 ギャップ結合とConnexin43ヘミチャネルは骨細胞へのメカニカルストレスに由来したカルシウム応答を制御する |
| 3. 学会等名 第76回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田垣 直弥, 石原 嘉人, 王 紫儀, 中村 政裕, イスライン イ, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 Sclerostinは矯正の歯牙移動時の圧迫側および牽引側で生じる対比的骨代謝調節の制御因子である |
| 3. 学会等名 第76回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Wang Z, Ishihara Y, Odagaki N, Nakamura M, Ei Hsu Hlaing E, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Evidence for the bone structure change and osteocytes' biorhythm during orthodontic tooth movement |
| 3. 学会等名 第76回日本矯正歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田垣 直弥, 石原 嘉人, 王 紫儀, 上岡 寛 |
| 2. 発表標題 矯正の歯牙移動によるsclerostin発現の変化は歯槽骨改造を調節する |
| 3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会・総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Wang Z, Ishihara Y, Odagaki N, Kamioka H |
| 2. 発表標題 Detection of the bone structure change and periodic osteocytes' expression of sclerostin during orthodontic tooth movement |
| 3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会・総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ishihara Y, Bouxsein ML, Baron R |
| 2. 発表標題 The osteocyte as a therapeutic target in the treatment of osteoporosis |
| 3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会・総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名 石原 嘉人 |
| 2. 発表標題 Sclerostinは矯正学的歯の移動の制御因子である |
| 3. 学会等名 Skeletal Science Retreat 2017 |
| 4. 発表年 2017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 | 飯村 忠浩 (IIMURA Tadahiro) (20282775) | 北海道大学・歯学研究院・教授 (10101) | |
| 研究分担者 | 早野 暁 (HAYANO Satoru) (20633712) | 岡山大学・大学病院・講師 (15301) | |
| 研究分担者 | 上岡 寛 (KAMIOKA Hiroshi) (80253219) | 岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (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 |
|---------|---------|
|---------|---------|