

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10383

研究課題名(和文)変形性顎関節症の発症メカニクスの解明とNFATc阻害剤を用いた新規治療法の確立

研究課題名(英文)The elucidation of TMJ-OA mechanics and the establishment of medication using NFATc inhibitors

研究代表者

廣瀬 尚人(Naoto, Hirose)

広島大学・病院(歯)・講師

研究者番号：50611935

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：軟骨細胞に機械的刺激を付加した場合、FK506はANGPTL2、COX2、IL1- $\beta$ 、MMP3、MMP13、Adamts5の遺伝子発現を抑制した。またp-ERK、p-P50、p-Akt、p-P38、p-JNKタンパク発現は亢進しFK506の添加により抑制された。過度な機械的刺激によってNFATc1,3,4の発現は有意に亢進、NFATc2の発現は抑制された。FK506はNFATc3の脱リン酸化を抑制していると考えられる。次にラットTMJ-OAモデルを使用しFK506の変形性顎関節症の抑制効果を検討した。0.32mg/kgの濃度で筋注にて検討を行ったが炎症の抑制効果が認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により軟骨細胞に対する機械的負荷がCaN-NFATc経路を經由して破壊作用を生じていることが明らかとなった。またCaN阻害剤のFK506の軟骨保護効果の一端が解明された。さらにNFATcの種類ごとの炎症作用との関わりも一部明らかとなりこちらも将来の抗炎症薬・軟骨保護薬としての臨床応用が期待される。

本研究は決定的な治療法および治療薬の存在しない変形性顎関節症を、機械的刺激に関与するメカニクスを制御することにより改善させる治療候補薬の選定に一步近づいたと言える。またこのメカニクスの解明はあらゆる機械的負荷に伴い発症する疾患への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：In vitro experiments, all investigations were performed with ATDC5 chondrocytes. FK506 prohibited the expressions of ANGPTL2, COX2, IL1-B, MMP3-13, Adamts5 when chondrocytes were subject to mechanical stress. The protein expressions of p-ERK, p-P50, p-Akt, p-P38, p-JNK were inhibited by FK506. The protein expressions of NFATc1,3,4 were enhanced, however NFATc2 was suppressed by mechanical stress. FK506 was considered to suppress the inflammation on chondrocytes by inhibition of the NFATc3 phosphorylation. In vivo experiments using TMJ-OA model rats, FK506 didn't work as an anti-inflammatory agent for mandibular condyles.

研究分野：矯正歯科

キーワード：顎関節症 変形性顎関節症 NFATc

### 1. 研究開始当初の背景

変形性顎関節症(TMJ-OA)は下顎頭軟骨の破壊を生じる疾患で、機械的負荷、外傷、加齢、ストレスといった原因が複雑に絡んでいる。TMJ-OA で吸収した軟骨に治療法および予防法は存在しない。本研究ではカルシニューリン(CaN)-NFATc シグナルを介した TMJ-OA 発症のメカニズムを検討する。さらに軟骨保護に有効な NFATc 阻害薬を用いた TMJ-OA の治療法・予防法の確立を最終的な目的とする。

### 2. 研究の目的

変形性顎関節症(TMJ-OA)は下顎頭軟骨の破壊や骨の変形を主症状とする退行性疾患である。TMJ-OA は加齢、顎関節への機械的負荷、外傷、社会的ストレスなど多くの要因が複雑に絡んだ多因子性疾患であり、発症メカニクスは不明点が多い。治療法は、顎関節負荷の緩和を目的とした スプリント治療や、消炎鎮痛剤(NSAIDs)の服用が行われているものの、対症療法の側面が強く、変形した軟骨組織の修復は困難で、根本的な治療法および予防法は存在しない。TMJ-OA は多くが顎関節症の重篤化より移行するが、顎関節症の有病率は高く(成人集団の20~40%とも報告されている)もはや国民病と言っても過言ではない。カルシニューリン(CaN)はCa<sup>2+</sup>/カルモジュリン依存性に活性化されるSer/Thr ホスファターゼであり、T細胞においてNuclear factor of activated T-cells(NFATc)を脱リン酸化させ、NFATcの核内移行を誘導する。このCaNシグナルは、1991年にCaN活性抑制物質タクロリムス(FK506)の発見後、自己免疫疾患やアレルギー疾患の分野を中心に研究が進み、近年では細胞増殖や分化、接着や細胞死など、細胞の恒常性維持も深く関与していると考えられている。興味深いことに、過度な機械的負荷の付与時にもCaNが活性化することが報告されており、タクロリムスは機械的負荷に伴う顎関節軟骨の炎症に対する抗炎症作用が期待できる。ここでCaN機構の下流に存在する転写因子NFATcシグナルに注目した。NFATcはすでにIL-2,4,13, TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン発現に関与していることが明らかとなっているが、NFATcファミリーは構造上の違いにより複数存在し、機能は少しずつ異なると考えられている。また1つが欠損すると別のNFATcが補償的に機能することも報告されている。我々の先行研究において、軟骨ではNFATc3が有意に高く発現していた、機械的負荷によってNFATc2は発現上昇せず、一方NFATc4では顕著に発現上昇するなど、軟骨の炎症に対する機能は1-4で大きな違いが認められる。以上より、NFATcは軟骨組織において様々な機能を有している可能性がある。軟骨保護作用が高く、NFATc間の機能補償機構により副作用が少ないNFATc阻害薬を探求し、安全で効果的なTMJ-OA治療薬の確立を目指すことを、本研究の究極の目的とする。

### 3. 研究の方法

#### **実験1: 軟骨細胞における過度な機械的負荷とCaN-NFATcシグナルの解明 (*in vitro*)**

ラット顎関節軟骨細胞を単離し用いる。培養細胞伸展機(Flexer Strain Unit®)を用い、過度な機械的負荷(15kPa、毎分30サイクル)を与え軟骨にの炎症状態を付与する。

#### **1) 過度な機械的負荷がCaN-NFATcシグナルに及ぼす影響**

本研究では 機械的負荷、 機械的負荷+インテグリン阻害剤(cilengitide)添加、 機械的負荷+FAK阻害剤添加におけるCaN活性の変化について、CaN細胞内活性測定キット(Enzo Life Sciences, Inc)を用いて検証する。また機械的負荷によりNFATc1~4の遺伝子発現が亢進することは予備検討で明らかになっており、定量Western blot解析を用い、上記 ~ の条件下におけるNFATc1~4の脱リン酸化について検討を行う。

#### **2) タクロリムスおよびNFATc阻害薬が炎症関連因子および基質分解酵素産生に与える影響**

過度な機械的負荷と同時にタクロリムス(CAS番号109581-93-3, Sigma)およびNFATc1~4阻害薬を添加し、炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ )および基質分解酵素(MMP-1,3,13)の産生抑制効果、また細胞外基質関連因子(Type II および Type X collagen, Aggrecan, ヒアルロン酸)の産生促進について、定量PCR遺伝子解析、定量Western blot解析を行う。また各NFATc阻害薬を投与したときのその他のNFATcの発現変化(機能補償)を調べるとともに、細胞有害性について細胞数計測およびCaspase3 Elisa, Apoptosis

& Necrotic Cell Detection Kits を用いて検討する。

### **3)その他の細胞質内シグナル伝達経路に与える影響**

定量 Western Blot 解析にて、タクロリムスおよび NFATc 阻害薬添加によるシグナル伝達の変化について検討する。

## **実験 2：タクロリムスおよび NFATc 阻害薬の下顎頭軟骨に対する軟骨保護作用 (in vivo)**

実験にはラット TMJ-OA モデルを用いる。実験は全て右側顎関節：投与群、左側顎関節：非投与群とする。

### **1) 顎関節へのタクロリムスの投与が下顎頭軟骨に与える影響について**

顎関節の関節腔に生理活性物質徐放用ゲル (MedGel®) に保持させ投与する。

顎関節周囲へのタクロリムス軟膏 (プロトピック：0.03% ~ 0.0003%) を局所塗布する。

### **2) 顎関節への NFATc 阻害薬投与が下顎頭軟骨に与える影響について**

#### **「検討方法」**

経時的に顎関節を採取し組織切片を作製する。HE 染色、トルイジンブルー染色、サフラン O 染色にて軟骨構造を観察する。X 線写真、マイクロ CT にて下顎頭形態を三次元的に解析する。また炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ )、軟骨基質構成タンパク (Type I collagen, Aggrecan) の免疫染色を行い、両薬剤の抗炎症効果、軟骨保護作用を検討する。CHP (Collagen Hybridizing Peptide) の蛍光染色にて変性コラーゲンを検出する。

## **4. 研究成果**

本研究は変形性顎関節症による軟骨破壊を防ぐ物質を探索する研究である。我々は以前より顎関節にかかる機械的負荷により軟骨破壊を生じるメカニクスについて検討を行ってきた。機械的刺激はインテグリン - FAK を介して受容されていることを明らかにしてきた。このたび我々はカルシニューリンに注目し、それに関与する NFATc を介したメカニクスが外的な機械的負荷を受容し軟骨破壊を生じている可能性について検討することとした。

実験 1：in vitro 実験として、肥大型 ATDC5 を用いて実験を行った。軟骨細胞に機械的刺激を付加した場合、その 12 時間、24 時間前に投与した FK506 が 50 $\mu$  M の濃度で有意に ANGPTL2 発現を抑制することを明らかとした。FK506 投与後に、過度な機械的負荷付与し 6 時間、12 時間後に計測すると ANGPTL2, COX2, IL1- $\beta$ , MMP3, MMP13, Adamts5 の遺伝子発現の抑制が確認された。同様に上記炎症関連因子のタンパク発現も抑制された。また過度な機械的負荷付与により亢進した p-ERK, p-P50, p-Akt, p-P38, p-JNK タンパク発現は、FK506 の添加により抑制されることが明らかとなった。軟骨細胞において、過度な機械的刺激によって NFATc1,3,4 の発現は有意に亢進し、NFATc2 の発現は有意に抑制された。過度な機械的刺激 10 分後より NFATc3 の脱リン酸化の亢進が認められ、120 分まで継続した。トータル NFATc3 は過度な機械的刺激開始後 120 分で亢進が認められた。NFATc のリン酸化は機械的刺激により亢進し、FK506 の添加により更に亢進した。FK506 は NFATc 特に NFATc3 の脱リン酸化を抑制することで NFATc の核内移行を抑制し、最終的に ANGPTL2 の発現抑制を生じていると推察する。

実験 2：in vivo 実験としてラット TMJ-OA モデルを使用し FK506 の変形性顎関節症の抑制効果を検討した。申請者らが作製した TMJ-OA ラットモデルは咬合挙上装置を上下の切歯に装着し、開口状態を強制的に作り出す装置で、ラットの下顎頭は関節窩へと強く圧迫される。機械的負荷により軟骨組織の硝子様変性や壊死が観察可能である。先行研究としてモデルラットを用い顎関節部皮膚へ FK506 塗布を行ったものの思い通りの結果が得られなかった。これは FK506 の分子量の大きさとともなう組織浸透性の問題と解釈している。そこで 0.32 mg/kg の濃度で筋注を行い検討した。FK506 の体内濃度は 24 時間で減衰するため毎日 1 回の投与を 10 日間行い評価した。しかしラット TMJ-OA モデルでは炎症の抑制効果として有意な差が認められなかった。これに関して TMJ-OA モデルの組織変性の程度が小さいことから組織切片上での軟骨の変化が読み取れなかった可能性がある。今後は新しいラット下顎頭吸収モデルを用い (関節円板を前方へ牽引することで炎症状態を作り出すモデ

ル) 引き続き FK506 添加実験を行う予定である。また NFATc 阻害剤の添加実験も行いたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sayuri Nishiyama, Naoto Hirose, Makoto Yanoshita, Mami Takano, Naoki Kubo, Yuka Yamauchi, Azusa Onishi, Shota Ito, Shuzo Sakata, Daiki Kita, Yuki Asakawa-Tanne, and Kotaro Tanimoto	4. 巻 -
2. 論文標題 ANGPTL2 Induces Synovial Inflammation via LILRB2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inflammation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10753-020-01406-7	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 Hirose N., Okamoto Y., Yanoshita M., Asakawa Y., Sumi C., Takano M., Nishiyama S., Su SC., Mitsuyoshi T., Kunimatsu R., Tanne K., Tanimoto K	4. 巻 44(4)
2. 論文標題 Protective Effects of Cilengitide on Inflammation in Chondrocytes Under Excessive Mechanical Stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Biology International	6. 最初と最後の頁 996-974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbin.11293	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 Yanoshita M., Hirose N., Sumi C., Takano M., Nishiyama S., Tsuboi E., Onishi A., Yamauchi Y., Asakawa Y., Kunimatsu R., Tanimoto K	4. 巻 26(8)
2. 論文標題 FAK inhibition protects condylar cartilage under excessive mechanical stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral diseases	6. 最初と最後の頁 1736-1746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13494	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 Hirose N., Yanoshita M., Onishi A., Yamauchi Y., Nishiyama Y., Takano M., Tsuboi E., Kubo N., Tanimoto K	4. 巻 3(3)
2. 論文標題 Orthodontic Treatment Combined with Miniscrew Anchorage for an Angle Class II Division 1 Case with Severe Crowding and TMDs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dental Research and Oral Health	6. 最初と最後の頁 129-140, 2020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26502/droh.0027	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 Sakata S., Kunimatsu R., Tsuka Y., Nakatani A., Hiraki T., Gunji H., Hirose N. Yanoshita M., Nurul Aisyah Rizky Putranti., Tanimoto K	4. 巻 9(3)
2. 論文標題 High-frequency near-infrared diode laser irradiation attenuates IL-1 -induced expression of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in human primary chondrocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9030881	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 Takano M., Hirose N., Sumi C., Yanoshita M., Nishiyama S., Onishi A., Asakawa Y., Tanimoto K	4. 巻 1
2. 論文標題 ANGPTL2 Promotes Inflammation via Integrin 5 1 in Chondrocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cartilage	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1947603519878242,	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 Nishiyama S., Hirose N., Yanoshita M., Takano M., Kubo N., Yamauchi Y., Onishi A., Ito S., Sakata S., Kita D., Asakawa-Tanne Y., Tanimoto K.	4. 巻 44(3)
2. 論文標題 ANGPTL2 induces synovial inflammation via LILRB2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflammation	6. 最初と最後の頁 1108-1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10753-020-01406-7	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 Sakata S., Kunimatsu R., Tsuka Y., Nakatani S., Gunji H., Yanoshita M., Kado I., Ito S., Putranti NAR., RC Prasetya., Hirose N., Tanimoto K.	4. 巻 37(2)
2. 論文標題 High-frequency Near-infrared Diode Laser Irradiation Suppresses IL-1 -induced Inflammatory Cytokine Expression and NF- B Signaling Pathways in Human Primary Chondrocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lasers Med Sci	6. 最初と最後の頁 1193-1201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9030881	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 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 廣瀬尚人, 矢野下真, 高野真実, 西山沙由理, 大西梓, 久保尚毅, 麻川由起, 谷本幸太郎
2. 発表標題 セマフォリン3Aは軟骨において過度な機械的負荷による炎症発現を抑制する
3. 学会等名 第33回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢野下真, 廣瀬尚人, 高野真実, 西山沙由理, 壺井英里, 大西梓, 山内優佳, 久保尚毅, 麻川由起, 谷本幸太郎
2. 発表標題 軟骨に対する過度な機械的負荷時のFAK - MAPKsカスケードによる炎症反応メカニズムの解明
3. 学会等名 第33回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大西梓, 廣瀬尚人, 麻川由起, 栗田哲也, 矢野下真, 高野真実, 山内優佳, 西山沙由理, 壺井英里, 久保尚毅, 谷本幸太郎
2. 発表標題 広島大学病院矯正歯科における過去5年間の顎関節症に関する統計調査
3. 学会等名 第33回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onishi A, Hirose N, Yamauchi Y, Yanoshita M, Takano M, Nishiyama S, Kagawa H, Tsuboi E, Kubo N, Tanimoto K
2. 発表標題 Oral and maxillofacial features of 3 rare congenital diseases uncovered by the Japanese National Health Insurance
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (Japan)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山沙由理, 廣 瀬尚人, 矢野下真, 高野真実, 壺井英里, 久保尚毅, 大西梓, 山内優佳, 谷本幸太郎
2. 発表標題 LILRB2 は滑膜細胞において ANGPTL2 により誘導された炎症を制御する
3. 学会等名 第 33 回日本顎関節学会学術大会 (京都)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirose N., Yanoshita M., Onishi A., Yamauchi Y., Nishiyama S., Takano M., Tsuboi E., Kubo N., Tanimoto K.
2. 発表標題 An open bite case with temporomandibular disorders caused by a car accident ; a case report
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, The 12th Asian Pacific Orthodontic Congress, The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yanoshita M., Hirose N., Takano M., Onishi A., Yamauchi Y., Nishiyama S., Kagawa H., Tsuboi E., Kubo N., Asakawa Y., Tanimoto K
2. 発表標題 Familial cases with Hyper-IgE syndrome, Oral/maxillofacial features and Orthodontic treatment plan
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, The 12th Asian Pacific Orthodontic Congress, The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society (Yokohama)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takano M., Asakawa Y., Hirose N., Tsuboi E., Nakatani A., Kunimatsu R., Tanimoto K
2. 発表標題 A case of surgical orthodontic treatment for a patient with osteogenesis imperfecta
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, The 12th Asian Pacific Orthodontic Congress, The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society (Yokohama)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Tsuboi E., Asakawa Y., Hirose N., Yanoshita M., Takano M., Nishiyama S., Kubo N., Onishi A., Yamauchi Y., Tanimoto K
2. 発表標題 Role of Semaphorin3A in endochondral ossification of mandibular condyle
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, The 12th Asian Pacific Orthodontic Congress, The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society (Yokohama)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣瀬尚人
2. 発表標題 顎関節症に対する矯正歯科の役割～臨床・研究の両面から～
3. 学会等名 第 33 回日本顎関節学会学術大会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirose N., Sumi C., Yanoshita M., Takano M., Nishiyama S., Tsuboi E., Onishi A., Yamauchi Y., Asakawa Y., Tanimoto K
2. 発表標題 Semaphorin3A Inhibits Inflammation in Chondrocytes under Excessive Mechanical Stress.
3. 学会等名 The 97th General Session of International Association for Dental Research (Vancouver) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yanoshita M., Hirose N., Takano M., Sumi C., Nishiyama S., Tsuboi E., Asakawa Y., Onishi A., Yamauchi Y., Tanimoto K.
2. 発表標題 Anti - inflammatory effects of FAK inhibitor on condylar cartilage under excessive mechanical stress
3. 学会等名 The 97th General Session of International Association for Dental Research (Vancouver), (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高野真実, 廣瀬尚人, 矢野下真, 西山沙由理, 壺井英里, 大西梓, 山内優佳, 麻川由起, 谷本幸太郎
2. 発表標題 軟骨細胞におけるANGPTL2による炎症促進メカニズムの解明
3. 学会等名 第32回顎関節学会総会・学術大会(東京)第6回アジア顎関節学会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢野下真, 廣瀬尚人, 高野真実, 西山沙由理, 大西梓, 山内優佳, 壺井英里, 麻川由起, 谷本幸太郎
2. 発表標題 下顎頭軟骨への過度な圧迫負荷付与時のFAK阻害剤の抗炎症効果 - 器官培養法を用いた検討 -
3. 学会等名 第32回顎関節学会総会・学術大会(東京)第6回アジア顎関節学会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬尚人
2. 発表標題 機械的刺激による軟骨破壊のメカニクス 顎関節症治療薬候補物質の探索
3. 学会等名 第32回顎関節学会総会・学術大会(東京)第6回アジア顎関節学会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬尚人
2. 発表標題 顎関節治療の新たな知見
3. 学会等名 香川県保険医協会主催医科歯科合同セミナー(香川)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保尚毅, 粟田哲也, 廣瀬尚人, 矢野下真, 高野真美, 西山沙友理, 壺井英里, 北大樹, 大西梓, 山内優佳, 松永萌, 谷本 幸太郎
2. 発表標題 エストロゲン投与の下顎骨成長への影響と軟骨における変化
3. 学会等名 第 80 回日本矯正歯科学会大会・第 5 回国際会議(神奈川)(国際学会)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田 修三, 國松亮, 柄優至, 中谷文香, Putranti NAR., 矢野下真, 廣瀬尚人, 谷本幸太郎
2. 発表標題 高周波近赤外半導体レーザー照射がヒト軟骨細胞の炎症サイトカインに及ぼす影響
3. 学会等名 第 80 回日本矯正歯科学会大会・第 5 回国際会議(神奈川)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野下真, 廣瀬尚人, 西山沙由理, 大西梓, 山内優佳, 壺井英里, 久保尚毅, 北大樹, 麻川由起, 谷本幸太郎
2. 発表標題 ヒト滑膜細胞においてレゾルピン D1 は p-38、NF- $\kappa$ B および AKT シグナルを介して炎症反応を抑制する
3. 学会等名 第 34 回一般社団法人日本顎関節学会学術大会(東京)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田修三, 國松亮, 柄優至, 中谷文香, Putranti NAR., 矢野下真, 廣瀬尚人, 谷本幸太郎
2. 発表標題 ヒト初代培養軟骨細胞における炎症性サイトカインおよびマトリックスメタロプロテアーゼの IL-1 誘導性発現に対する高周波近赤外半導体レーザー照射の影響
3. 学会等名 第 34 回日本顎関節学会学術大会(東京)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 壺井英里, 廣瀬尚人, 麻川由起, 矢野下真, 大西梓, 高野真実, 西山沙由理, 久保尚毅, 北大樹, 谷本幸太郎
2. 発表標題 下顎頭の内軟骨性骨化における Semaphorin3A の役割
3. 学会等名 第 34 回日本顎関節学会学術大会 (東京)
4. 発表年 2021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	谷本 幸太郎  (TANIMOTO KOTARO)  (20322240)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授   (15401)	
研究分担者	矢野下 真  (YANOSHITA MAKOTO)  (20823199)	広島大学・医系科学研究科(歯)・助教   (15401)	
研究分担者	國松 亮  (KUNIMATSU RYO)  (40580915)	広島大学・医系科学研究科(歯)・准教授   (15401)	

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
---------	---------