

2017年8月23日—9月27日

1. Nat Cell Biol 19:891-903, 2017  
骨髄脂肪細胞は SCF を分泌することによって幹細胞の再生および造血を促進する
2. J Clin Invest 127:2678-2688, 2017  
骨細胞が特異的に発現する WNT1 は、骨ホメオスタシスにおいて骨芽細胞機能を調節する
3. Nat Nanotechnol 11:808-816, 2016  
LPS の存在下で金属ナノ粒子がマウスにおける金属アレルギーの発症を引き起こす
4. Cell Rep 18:419-431, 2017  
Porphyromonas gingivalis による歯槽骨吸収において、TAM シグナルの抑制により亢進した I 型インターフェロンが重要な役割をもつ
5. Cell Rep 20: 1513-1524, 2017  
マウス腸管の dysbiosis とビオチンの欠乏は *Lactobacillus murinus* の過剰増殖を介して脱毛症を誘発する
6. J Periodontal Implant Sci 47:116-131, 2017  
基質の粗さは、ヒト歯肉ケラチノサイトにおける不完全な E-カドヘリン接合の発達を誘導する
7. Biochem Biophys Res Commun 478:343-348, 2016  
培養角化細胞における特異的基質ペプチドを用いたトランスグルタミナーゼ 1 とその基質の解析
8. J Clin Invest [Epub ahead of print] doi: 10.1172/JCI94130, 2017  
ライゾーム病における mTORC1 の過剰活性化は、オートファジーを抑制することによって骨成長を阻害する
9. Nat Med 23:1036-1045, 2017  
D-マンノースは regulatory T 細胞を誘導し、免疫病を抑える
10. Sci Rep 7:11283, 2017  
Copine-7 は、細胞膜表面の受容体 Nucleolin と結合し、繊毛形成、Dspp 発現、象牙芽細胞分化を調節する
11. J Dent Res doi: 10.1177/0022034517719872 [Epub ahead of print], 2017  
Stim1 はエナメル質の石灰化と成熟期エナメル芽細胞の形態転換を調節する
12. Sci Rep 7:8753, 2017  
RANKL 発現による歯科矯正力介在歯の骨細胞調節

1. 2017年8月23日(水) 二宮 禎抄読

Bone marrow adipocytes promote the regeneration of stem cells and haematopoiesis by secreting SCF.

Zhou BO, Yu H, Yue R, Zhao Z, Rios JJ, Naveiras O, Morrison SJ.

**Nat Cell Biol** 19:891-903, 2017

**骨髄脂肪細胞は SCF を分泌することによって幹細胞の再生および造血を促進する。**

内皮細胞およびレプチン受容体陽性(LepR<sup>+</sup>)間質細胞は、骨髄における stem cell factor (SCF)を含む造血幹細胞(HSC)ニッチ因子の重要な供給源である。放射線照射や化学療法により内皮細胞および LepR<sup>+</sup> 間質細胞は枯渇し、脂肪細胞は豊富になる。我々は、骨髄脂肪細胞が SCF を産生することを発見した。骨髄脂肪細胞は LepR<sup>+</sup>細胞の~5%に相当する Adipoq-Cre / ER<sup>+</sup>前駆細胞から生じ、放射線照射後に増殖する。Adipoq-Cre / ER を用いた SCF 欠損は、放射線照射または 5-フルオロウラシルにより骨髄に損傷を与えた後の造血再生を阻害した。SCF 欠失は、HSC の枯渇およびマウスの生存率を低下させた。(内皮細胞、造血細胞または骨芽細胞ではなく) LepR<sup>+</sup>細胞由来の SCF が造血再生を促進した。放射線照射していないマウスでは、Adipoq-Cre / ER を用いた SCF 欠失は、脂肪細胞の少ない長管骨の HSC 頻度に影響しなかったが、豊富に脂肪細胞を有する尾椎において HSC を枯渇させた。脂肪細胞が少ない A-ZIP/F1 マウスは、長管骨では造血再生の遅延を示したが、尾椎では造血再生の遅延は見られなかった。尾椎では、脂肪細胞が血管新生を阻害していた。以上より、脂肪細胞は、造血再生を促進するニッチの構成要素である。

2. 2017年8月23日(水)上原俊介抄読

Osteocyte-specific WNT1 regulates osteoblast function during bone homeostasis.

Joeng KS, Lee YC, Lim J, Chen Y, Jiang MM, Munivez E, Ambrose C, Lee BH.

**J Clin Invest** 127:2678-2688, 2017

**骨細胞が特異的に発現する WNT1 は、骨ホメオスタシスにおいて骨芽細胞機能を調節する。**

WNT1 の突然変異は、骨形成不全症(Osteogenesis imperfect: OI)および早期発症骨粗鬆症を引き起こす。しかし、WNT1 が骨において、どのように、そしてどの細胞に作用するかは不明である。このメカニズムを明らかにするために、後期骨芽細胞および骨細胞特異的な WNT1 欠損および機能獲得マウスを作製した。骨細胞での Wnt1 欠損は、OI 患者で観察されたものと同様の自発骨折を伴う低骨量をもたらした。逆に、骨細胞の Wnt1 過剰発現は、骨芽細胞の数と活性を増加させて骨形成を誘導し、骨量を増加させた。それは、mTORC1 シグナルの活性化に一部起因した。骨吸収抑制療法は OI 治療の主流である。一方で、WNT1-関連 OI におけるその有効性は限られている。本研究は、全身性の Wnt1 欠損モデルである *Swaying* マウスにおいて、抗スクレロスチン抗体(Sc1-Ab)治療は、骨量を効果的に改善し、骨折率を劇的に低下させることを示した。WNT1-関連性の OI および骨粗鬆症は、骨細胞に

おける WNT1 シグナル喪失に起因する mTORC1 依存性骨芽細胞機能の低下(部分的かもしれないが)によって引き起こされることが示唆された。本研究は、Wnt の供給源としての骨細胞の anabolic function を明らかにする。それは、破骨細胞形成を調節する Wnt の標的としての骨細胞の機能を補完するものである。さらに本研究は、Scl-Ab 療法が WNT1 関連 OI および骨粗鬆症に対する遺伝子タイプ特異的治療法選択(genotype-specific treatment option) の一つであることを示唆している。

3. 2017 年 8 月 30 日(水) 川原一郎抄読

Metal nanoparticles in the presence of lipopolysaccharides trigger the onset of metal allergy in mice. *Nature Nanotechnology* vol. 11, 808-816, 2016

Hirai T, Yoshioka Y, Izumi N, Ichihashi K, Handa T, Nishijima N, Uemura E, Sagami K, Takahashi H1, Yamaguchi M, Nagano K, Mukai Y, Kamada H, Tsunoda S, Ishii KJ, Higashisaka K1, Tsutsumi Y.

**Nat Nanotechnol** 11:808-816, 2016

**LPS の存在下で金属ナノ粒子がマウスにおける金属アレルギーの発症を引き起こす。**

歯科材料による金属アレルギーは、歯冠補綴や歯内充填材料などの金属から、唾液や組織液によって金属イオンが組織内へ溶けだし、直接的もしくは生体内分子と結合することで、病態が発症するものと考えられてきた。しかし、金属イオンを単にマウスに投与しても金属アレルギーは発症しない。動物実験モデルが確立されていないこともあり、いまだ金属アレルギーの発症機序は不明となっている。一方、近年、金属イオンが生体組織内で再結晶化することで、金属ナノ粒子が自然発生することが報告された。

そこで本研究では、あらかじめ金属ナノ粒子あるいは金属イオンを LPS と一緒に投与したマウスに、再度同じ金属ナノ粒子、金属イオンを投与し、それぞれに対する炎症応答の悪化を指標として、金属ナノ粒子と金属イオンの金属アレルギー誘導能を比較するという実験を行った。この結果、金属イオンではなく、金属ナノ粒子と LPS を前投与したマウスでのみ、金属ナノ粒子、金属イオンのいずれによる耳の腫れも有意に増強された。また、免疫細胞のリンパ節への移行性を評価した結果、金属イオンと比較して、金属ナノ粒子は高い割合で所属リンパ節に移行・滞留したうえで、金属イオンを放出し、金属イオンに対する Th17 性の免疫応答を活性化することが明らかになった。さらに本研究では、ヒトとは異なった免疫反応を示すマウスに LPS をアジュバンドとして用いるこの実験モデルが、金属アレルギーの研究モデルとしても有用であることを示した。

4. 2017 年 8 月 30 日(水) 高橋直之抄読

*Porphyromonas gingivalis* Promotes Unrestrained Type I Interferon Production by Dysregulating TAM Signaling via MYD88 Degradation.

Mizraji G, Nassar M, Segev H, Sharawi H, Eli-Berchoer L, Capucha T, Nir T, Tabib Y, Maimon A, Dishon S, Shapira L, Nussbaum G, Wilensky A, Hovav AH.

Cell Rep 18:419-431, 2017

**Porphyromonas gingivalis** による歯槽骨吸収において、TAM シグナルの抑制により亢進した I 型インターフェロンが重要な役割をもつ。

I 型インターフェロン (IFN-I) はヒトの歯周炎において上昇することが知られているが、その疾患における IFN-I の役割は不明である。著者らは、マウスに *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) を反復投与して誘発した歯周炎モデルにおいて、長期間にわたる IFN-I 発現上昇が起こることを示した。この現象は、IFN-I の主要な負の制御因子である TAM (Tyro3, Axl, Mer) 受容体シグナルのダウンレギュレーションによるものであった。さらに、P.g. の反復投与は MYD88 の分解を引き起こすことを発見した。その結果、歯肉組織における TAM の構成成分 (受容体 Axl、リガンド GAS6 と PROS1) の発現が抑制され、歯肉組織へ白血球の浸潤が抑制された。TAM シグナルは IFN-I 発現を誘導するシグナルである。P.g. の反復投与による TAM の抑制により、IFN-I 発現は亢進していた。また、樹状細胞による CD4<sup>+</sup> T 細胞の恒常的な活性化など、自然免疫が破壊されていた。CD4<sup>+</sup> T 細胞の RANKL 発現も上昇しており、その結果、歯槽骨が減少した。IFN-I シグナルを遮断することにより、免疫機能が回復し、歯槽骨減少も防止された。ヒト歯周炎患者においても、TAM シグナルの負の調節機構が喪失しており、IFN-I の産生亢進が認められた。これらの知見は、歯周炎の病因における IFN-I の重要な役割を示唆している。

5. 2017 年 9 月 6 日 (水) 吉田明弘抄読

Intestinal Dysbiosis and Biotin Deprivation Induce Alopecia through Overgrowth of *Lactobacillus murinus* in Mice

Hayashi A, Mikami Y, Miyamoto K, Kamada N, Sato T, Mizuno S, Naganuma M, Teratani T, Aoki R, Fukuda S, Suda W, Hattori M, Amagai M, Ohyama M, Kanai T.

Cell Rep 20: 1513-1524, 2017

**マウス腸管の dysbiosis とビオチンの欠乏は *Lactobacillus murinus* の過剰増殖を介して脱毛症を誘発する。**

腸内細菌の代謝は宿主の腸管以外の生理機能に影響を及ぼす。本研究では、抗生物質によって引き起こされた dysbiosis、特に *Lactobacillus murinus* (*L. murinus*) の過剰増殖が腸の代謝機能を減退させ、脱毛症を引き起こすことを発見した。食餌のビオチンを除くと、そのこと自体は皮膚の生理機能に影響を及ぼさなかったが、同時にバンコマイシンを投与すると SPF マウスの毛が喪失した。バンコマイシン処理は腸内への *L. murinus* の蓄積を引き起こし、

それは残存しているビオチンを消費し、腸内のビオチンを除去した。*L. murinus* を GF マウスに単一感染させ、ビオチンフリーの食餌で飼育した場合、一貫して脱毛を引き起こした。SPF の状態でのビオチンの投与は脱毛が起った状態を毛がある元の状態に戻すことができた。このことは、*L. murinus* はビオチン依存的な毛の喪失の誘導に中心的役割をはたすことを示している。これらの結果から、腸の dysbiosis や食餌の修飾と関連した腸管の代謝の変化により皮膚の生理機能が損なわれることが示された。

6. 2017 年 9 月 6 日(水) 八上公利抄読

Substrate roughness induces the development of defective E-cadherin junctions in human gingival keratinocytes

Chengbiao Jin, Gayoung Lee, Changseok Oh, Hyun Jung Kim, Hyun-Man Kim

**J Periodontal Implant Sci** 47:116-131, 2017

**基質の粗さは、ヒト歯肉ケラチノサイトにおける不完全な E-カドヘリン接合の発達を誘導する。**

目的: 接合上皮 (JE) におけるヒト歯肉ケラチノサイト (HGK) の上皮シールによる細菌または有害物質の侵入は、E-カドヘリンジャンクション (ECJ) などの特殊な細胞間接合によってブロックされる。しかし、根平面化またはインプラント周囲炎による JE の根尖側への移動に起因して起こり得る粗面化における、HGK の ECJ の発達に対する影響はほとんど知られていない。方法: 炭化水素ペーパーで疎水性ポリスチレン皿を擦ることによって調製された様々なレベルの粗さを有する基材上で HGK を培養した。c-Jun N 末端キナーゼ (JNK) の活性は、SP600125 (JNK 阻害剤) または JNK ショートヘアピン RNA によるトランスフェクションによって阻害された。E-カドヘリンに対する細胞の免疫組織化学的染色の後に、走査型電子顕微鏡または共焦点レーザー走査顕微鏡を用いて細胞間接合部の発達を分析した。リン酸化-JNK の発現レベルをイムノブロットングによって評価した。

結果: HGKs は、低い粗さ (平均粗さ [Ra] = 121.3±13.4nm) の基板上では、HGK の ECJ の発現が少なく、滑らかな基板上の HGK のものより遅く発現された。対照的に、HGK は、中間または高い起伏 (Ra = 505.3±115.3nm, 867.0±168.6nm) を有する粗面上に、広い細胞間ギャップを有する短い細胞間接合部を形成した。注目すべきことに、ECJ の安定性は、Y-27632 (Rho 結合キナーゼ) によるカルシウム枯渇後の細胞接合の急速な破壊によって示されるように、粗面上では低かった。JNK 活性の阻害は、HGK における ECJ 発生を促進した。JNK は、HGK における ECJ の制御において、アクチンの発現強度と密接に関連していた。

結論: これらの結果は、ナノメートルレベルの粗造面上では、HGK は ECJ をゆっくりまたは不完全に形成し、この効果が JNK を阻害によって逆転され得ることを示す。

したがって、本研究から根面やインプラント露出面を低ナノメートルレベルの粗造面に形成することにより、上皮付着の緊密な再生が得られる可能性が示唆された。

7. 2017年9月13日(水) 嶋田勝光抄読

Analysis on transglutaminase 1 and its substrates using specific substrate peptide in cultured keratinocytes.

Yamane M, Sugimura K, Kawasaki H, Tatsukawa H, Hitomi K.

**Biochem Biophys Res Commun** 478:343-348, 2016

### 培養角化細胞における特異的基質ペプチドを用いたトランスグルタミナーゼ1とその基質の解析

トランスグルタミナーゼ(TG)は、いくつかの生物学的プロセスに不可欠なタンパク質の架橋反応を触媒する。TG1(ケラチノサイト型)は角化細胞の分化の際に基質タンパク質を架橋し、表皮最外層に存在するタンパク質から構成される巨大分子である周辺帯を形成する。培養角化細胞の分化段階に依存して、TG1の発現およびその基質インボルクリンの誘導が確認された。著者らはTG1特異的基質ペプチドを使用した酵素活性の特異的検出法によって、培養角化細胞における酵素活性の誘導パターンを検索した。さらに、基質ペプチドを用いることで、周辺帯の形成に必須となるTG1の新たな基質候補として、カリクレイン-10、 $\alpha$ -クラスタリンBおよびガレクチン-7が同定された。今後の研究で、周辺帯形成に対するこれらの基質成分の役割の解明が期待される。

8. 2017年9月13日(水) 村上康平抄読

mTORC1 hyperactivation arrests bone growth in lysosomal storage disorders by suppressing autophagy

Bartolomeo R, Cinque L, De Leonibus C, Forrester A, Salzano AC, Monfregola J, De Gennaro E, Nusco E, Azario I, Lanzara C, Serafini M, Levine B, Ballabio A, Settembre C.

**J Clin Invest** [Epub ahead of print] doi: 10.1172/JCI94130, 2017

### ライソゾーム病におけるmTORC1の過剰活性化は、オートファジーを抑制することによって骨成長を阻害する

The mammalian target of rapamycin complex 1(mTORC1)は、生合成経路を活性化するとともに、異化経路、特にオートファジーの活性化を抑制することによって細胞増殖を促進する。mTORC1の制御不全は、いくつかの疾患の病因と関連してきたが、骨格障害におけるその役割はほとんど知られていない。本論文では、mTORC1シグナル伝達の増強がライソゾーム病における骨成長の停止と関連することを示した。著者らはまず、ライソゾームの機能不全が、軟骨細胞のmTORC1を活性化することを見出した。mTORC1はタンパク質UV radiation resistance-associated gene(UVRAG)をリン酸化することで、Beclin1-Vps34複合体の活性を低下させ、それによってホスホイノシトールトリリン酸の生成を阻害する。このことは、ライソゾーム病モデル軟骨細胞でのオートファジーの阻害をもたらす。その結果、ライ

ソゾーム病モデル軟骨細胞は、軟骨細胞外マトリックスの主成分であるコラーゲンを適切に分泌できない。ライソゾーム病のモデルマウスにおいて、Beclin 1-Vps34-UVRAG 複合体の形成を増強させることで、オートファジー機構が回復した。さらに、軟骨内のコラーゲンレベルも回復し、骨の表現型が改善された。これらのデータは、骨格疾患の病因における mTORC1 およびオートファジーの役割を明らかにし、ライソゾーム病の治療のための潜在的治療アプローチを示唆する。

9. 2017 年 9 月 20 日(水) 塩屋幸樹抄読

D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology.

Zhang D, Chia C, Jiao X, Jin W, Kasagi S, Wu R, Konkel JE, Nakatsukasa H, Zanvit P, Goldberg N, Chen Q, Sun L, Chen ZJ, Chen W.

**Nat Med** 23:1036-1045, 2017

#### **D-マンノースは regulatory T 細胞を誘導し、免疫病を抑える**

グルコースの C-2 エピマーである d-マンノースは、多くの植物および果実に天然に存在し、グルコースの 50 分の 1 未満の濃度でヒト血液中に見出される。しかしながら、T 細胞代謝、糖尿病および肥満におけるグルコースの役割は十分に解析されているが、T 細胞免疫応答における d-マンノースの機能は未知のままである。ここでは、d-マンノースの飲料によって自己免疫性糖尿病および気道炎症のマウスモデルにおいて安全に生理現象を抑制し、マウスにおける Foxp3 +制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の割合が増加することを示す。インビトロで、d-マンノースはインテグリン  $\alpha\beta 8$  および脂肪酸酸化の増加によって生じる ROS を活性化させることで TGF- $\beta$  活性化を促進しヒトおよびマウス細胞における Treg 細胞分化を刺激する。これまで未知だった d-マンノースの免疫調節機能は、免疫病への臨床応用を有する可能性がある。

10. 2017 年 9 月 20 日(水) 堀部寛治抄読

Copine-7 binds to the cell surface receptor, nucleolin, and regulates ciliogenesis and Dsp expression during odontoblast differentiation.

Seo YM, Park SJ, Lee HK, Park JC

**Sci Rep** 7:11283, 2017

#### **Copine-7 は、細胞膜表面の受容体 Nucleolin と結合し、繊毛形成、Dsp 発現、象牙芽細胞分化を調節する**

歯の形成は、上皮組織と間葉組織との相互作用によって調節・進行する。筆者らは以前の研究で、pre-ameloblast から Copine-7 (Cpne7) が分泌され、Cpne7 が前象牙芽細胞および非歯原生間葉系細胞を象牙芽細胞へと分化を誘導すること報告した。しかし、pre-ameloblast から前象牙芽細胞が Cpne7 を受容するメカニズム、および Cpne7 の象牙芽細胞分化誘導のメカニズムは不明であった。この論文では、Cpne7 はカベオラ仲介性のエン

ドサイトーシスによって前象牙芽細胞に取り込まれること示した。このエンドサイトーシスは、Cpne7が細胞表面のNucleolinと結合することによって起こる。培養ヒト歯髄細胞(hDPC)への recombinant Cpne7(rCpne7)添加は、外部環境へのセンサーであり、細胞の生理・分化を調節する細胞表面の繊毛(cilium)の数とサイズの増加を引き起こした。hDPCにrCpne7の添加することにより、cilium構成タンパクのIft88およびKif3a、および象牙芽細胞分化マーカーDsppの発現レベルが増加した。また、hDPCおよびMDPC-23細胞におけるIft88 siRNAでのKnock down処理は、rCpne7誘導性のDsppの発現上昇を阻害した。さらに、pre-odontoblast cell line MDPC-23細胞におけるNucleolinのKnock downは、rCpne7誘導性のDmp1、Dsppの発現上昇を阻害した。Cpne7とその受容体であるNucleolinとの結合が、前象牙芽細胞のCpne7細胞内取り込み、Cilium形成を介して、Dspp発現の調節を行うことを示唆した。

11. 2017年9月27日(水) 中村浩彰抄読

Stim1 regulates enamel mineralization and ameloblast modulation.

Furukawa Y, Haruyama N, Nikaido M, Nakanishi M, Ryu N, Oh-Hora M, Kuremoto K, Yoshizaki K, Takano Y, Takahashi I.

**J Dent Res** 96:1422-1429, 2017

### **Stim1はエナメル質の石灰化と成熟期エナメル芽細胞の形態転換を調節する**

ストア作動性Ca<sup>2+</sup>流入(SOCE: store-operated Ca<sup>2+</sup> entry)を調節するCa<sup>2+</sup>チャネル遺伝子Orai1および小胞体Ca<sup>2+</sup>センサーStim1の機能喪失変異は、エナメル質形成不全を伴う外胚葉性異形成症を発症する。しかし、患者さんからの組織を得ることは困難であり、エナメル質石灰化あるいはエナメル芽細胞の機能・形態の変化についての解析は不可能であった。本論文は、Keratin14-Creマウスを用いて、Stim1、Stim2およびStim1/2のconditional KO(cKO)マウスを作製し、Stim1のエナメル質形成における役割について解析したものである。Stim1とStim2は成熟期エナメル芽細胞に発現が認められ、cKOマウスではそれぞれの遺伝子がノックアウトされていることを確認した。Stim1とStim1/2cKOマウスはチョーク様エナメル質を示し、切歯の先端および臼歯の咬頭で著しい咬耗が生じていた。これらのマウスのエナメル質は構造異常を伴った石灰化不全を示したが、歯の形態およびエナメル質の厚みは正常であった。一方、Stim2 cKOマウスの歯には異常はみられなかった。また、エナメルタンパク質であるAmelxとAmbn、マトリックスプロテアーゼMmp20とKlk4の遺伝子発現レベルは、Stim1/2 cKOマウスのSOCE機能喪失によっても変化しなかった。さらに、Stim1およびStim1/2 cKO切歯において、SA(smooth-ended ameloblast)とRA(ruffle-ended ameloblast)の形態転換は正常範囲を超えて観察されたが、分泌期および成熟期のエナメル芽細胞には形態学的な異常はみられなかった。

これらの結果より、SOCEがエナメル質の石灰化のために不可欠であること、Stim1がカルシウム輸送調節を介してエナメル質の成熟に重要な役割を果たすことが示唆された。

12. 2017 年 9 月 27 日(水) 荒井 敦抄読

Osteocyte regulation of orthodontic force-mediated tooth movement via RANKL expression.

Shoji-Matsunaga A, Ono T, Hayashi M, Takayanagi H, Moriyama K, Nakashima T. Sci Rep 7:8753, 2017

#### **RANKL 発現による歯科矯正力介在歯の骨細胞調節**

矯正歯の動きは、歯根を取り巻く歯槽骨のリモデリングによって達成される。歯科矯正力が加えられると、歯が駆動される歯槽骨の圧迫側に破骨細胞性骨吸収が起こる。しかしながら、歯槽骨再構築の根底にある調節機構は、十分に解明されていない。破骨細胞形成は、歯根を取り囲む細胞によって発現されると推定される RANKL によって調節される。ここでは、歯列矯正歯の歯槽骨のリモデリングにおいて、骨細胞が RANKL の重要な供給源であることを示す。歯槽骨から歯周組織の細胞を単離するために新たに確立された方法を用いて、骨細胞は歯周組織において他の細胞よりもはるかに高い RANKL を発現していた。骨細胞の RANKL を特異的に欠損させたマウスにおいて、歯の動きが減少した。この知見より、骨細胞由来の RANKL の重要な役割が確認された。歯槽骨の骨細胞に由来する RANKL が歯槽骨の再構築において重要な役割を果たしていることが *in vivo* で証明され、歯科矯正力による骨再吸収の分子基盤が明らかになった。