



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	副甲状腺ホルモン1 型受容体作動薬の顎骨への薬理作用と歯科矯正治療への応用
Author(s)	中西（木村），徳子；星（沼端），麻里絵；上野，楓実 他
Citation	北海道歯学雑誌，45，16-21
Issue Date	2024-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93117
Type	journal article
File Information	45_05.pdf



総 説

副甲状腺ホルモン1型受容体作動薬の顎骨への 薬理作用と歯科矯正治療への応用

Pharmacological effects of PTH1R agonists on the mandibular bone and their application to orthodontic treatment

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究院薬理学教室

²⁾ 北海道大学大学院歯学研究院小児・障害者歯科学教室

³⁾ 北海道大学大学院歯学研究院口腔診断内科学教室

⁴⁾ 北海道大学大学院歯学研究院歯科矯正学教室

中西(木村) 徳子^{1,4)} 星(沼端) 麻里絵^{1,4)} 上野 楓実^{1,4)}

西本慎之介^{1,4)} 西浦 まい^{1,2)} 孝口 里侑^{1,3)}

渡辺 陽久^{1,3)} 佐藤 嘉晃⁴⁾ 飯村 忠浩¹⁾

はじめに

骨粗鬆症は、骨量の減少と微細構造の劣化を特徴とする代謝性骨疾患であり、骨格の脆弱性と骨折の有病率を増大させ、その結果、健康と社会的に重大な影響を及ぼす。したがって、超高齢社会にある本邦においても、骨粗鬆症の予防と治療はますますその重要性を増している。骨粗鬆症治療薬は、骨吸収抑制薬と骨形成促進薬に大別され、前者の代表的な薬剤はビスフォスフォネート製剤や抗RANKL抗体製剤、後者には副甲状腺ホルモン(PTH)1型受容体作動薬や抗スクレロステチン抗体製剤がある。PTH1型受容体(PTH1R)の内在性リガンドはPTHとPTH関連ペプチド(PTHrP)がある。PTHはホルモンとして骨ミネラル代謝に、PTHrPは軟骨成長を促す局所ホルモンとして重要な役割をしている。PTH1型受容体作動薬として分類される、PTH製剤とPTHrP製剤は、それぞれテリパラチド、およびアバロパラチドとして臨床で応用されている。テリパラチドはヒトPTHのN末端34アミノ酸活性断片である。臨床試験で、重症骨粗鬆症患者の椎体骨折を65%、非椎体骨折を53%、相対リスクとして減少させたことが示され、以来、骨形成促進型の骨粗鬆症治療薬として最も早期に臨床使用されるようになった¹⁾。アバロパラチドは、ヒトPTHrPのN末端34アミノ酸活性断片の誘導体で、血中での安定化のために8つのアミノ酸が置換されている。これまで骨粗鬆症治療薬の薬理作用は主に体幹・四肢骨で評価されており、頭蓋骨や顎骨への作用については不明点が多い。骨粗鬆症とその治療薬が頭蓋顎顔面骨の骨代謝に与える影響への理解は、臨床歯科医学とりわけ顎骨や歯槽骨

の改造(リモデリング)と深く関わり、歯科矯正治療において重要な課題である。本総説では、PTHに関連した顎骨疾患、PTH1R作動薬投与の顎骨形態や骨代謝への影響、さらに、PTH1R作動薬投与の歯科矯正治療への応用について論じる。

PTHに関連した顎骨疾患

PTHは副甲状腺の主細胞においてPTH前駆体として翻訳され、細胞内で2段階の切断を受け、PTH 1-84として細胞外に分泌される。さらに、そのN末端PTH 1-34は活性分子として受容体へ結合し細胞内シグナルを伝える。PTHは、カルシウム/リンのホメオスタシスにおいて中心的な役割を果たし、骨と腎臓に直接作用する。骨では、PTHは骨格からのカルシウムの即時放出を刺激し、継続的な分泌のもと骨吸収を促進するが、断続的な刺激では骨形成をもたらし^{2,3)}。腎臓では、PTHの作用は遠位尿細管で発揮され、PTHはカルシウムの再吸収を刺激し、尿中カルシウム排泄を減少させる。一方、腸では、PTHは間接的に作用し、1,25(OH)₂ビタミンDの最終的な腎水酸化を促進する。その結果、腸管でのカルシウム吸収を増加させる。一方で、PTHは腎臓におけるリンの排泄を促すが、これは急激なカルシウムおよびリンの上昇による病的石灰化を抑制する機構として重要である。

PTHに関連する疾患はいくつか報告されており、PTHが過剰に分泌される副甲状腺機能亢進症、PTHの分泌が低下する副甲状腺機能低下症、さらに、PTHが正常に分泌されているにもかかわらず、PTHに対して標的組織が

抵抗性を示す偽性副甲状腺機能低下症などがある。副甲状腺機能亢進症は副甲状腺にできた腺腫やがん等の腫瘍、過形成などによって、PTHが過剰に分泌され、血液中のカルシウム濃度を必要以上に高くする疾患である。過剰分泌により骨から必要以上にカルシウムが溶け出し、骨粗鬆症を誘発する。一方、副甲状腺機能低下症では、PTHの分泌が低下することで、PTHの作用が低下し、血中カルシウム濃度の低下やリン濃度の上昇などがもたらされる。副甲状腺機能低下症では口腔内にも歯科の特徴が報告されており、歯の萌出遅延および埋伏、歯髄内石灰化、歯根形成不全と短根化、歯槽硬線の肥厚などが見られる^{4,5)}。そのため、矯正治療を行う際には注意が必要である⁵⁾。

偽性副甲状腺機能低下症とは、GNAS遺伝子またはGNAS複合遺伝子座の上流の変異によって引き起こされるまれな遺伝性疾患である。GNAS遺伝子はG蛋白質共役受容体(GPCR)のシグナル伝達を仲介するGas(刺激性G蛋白質 α サブユニット)蛋白質をコードする。PTH1Rのリガンド刺激はGasを介して細胞内のシグナル伝達を活性化する。したがって、偽性副甲状腺機能低下症では、PTHが正常に分泌されているにもかかわらず、PTHに対して標的組織が抵抗性を示し、低カルシウム血症、高リン血症など、副甲状腺機能低下症と同じような症状を呈する病態を指す。口腔内症状としては歯髄内石灰化、歯根の形態異常等が見られることがある。矯正治療は歯根吸収を誘発するリスクがあるため、矯正治療を開始する前に短根の歯の存在を考慮しておくことが重要である⁶⁾。

原発性萌出不全症(Primary failure of eruption : PFE)は、萌出経路が明瞭であるにもかかわらず、歯の萌出が不完全であると定義されるまれな疾患で、ヒトでは、PTH1R遺伝子の機能喪失変異がこの疾患の基礎的原因として報告されている。Tokavanichらは、PFEマウスモデルを用いて、PTHrP-PPRシグナル伝達が正常な歯根膜細胞の分化と歯の萌出に関与していることを示した⁷⁾。PFEは、歯の萌出が阻害された結果、歯が部分的に萌出したり、萌出しなかったりするもので、その結果、臼歯部が開咬となる⁸⁾。1981年にProffitとVigによって初めて報告された⁹⁾。PFEにおいて萌出しなかった歯を矯正的に牽引すると、アンキローシスを引き起こす可能性があるため、避けなければならないと言われている⁸⁾。矯正治療の開始前に正確な診断を行うことは、適切な治療法を見つける上で必要不可欠である。現在、PFEの診断は、可能性のあるすべての原因候補遺伝子の変異の有無を確認する消去法に頼っているが^{10,11)}、PFEが正しく診断されなかったために、多くの患者の矯正治療が失敗している現状がある。このため、正しい診断と効果的な治療のためには、PFEの臨床症状をよく理解することが必要である。さらに、遺伝学的な情報も診断に有用であるとされており、副甲状腺ホルモン1型受容体遺伝子(PTH1R)の変異の発見により、マウス疾患モデルや疾患

特異的iPS細胞(人工多能性幹細胞)を用いた研究が進み、PFEの病因についての理解が深まっている¹²⁾。PFE患者における矯正治療に関する上記の知見は、歯槽骨や顎骨のリモデリング、さらに歯の移動の際の骨リモデリングには、PTH1Rを介した骨代謝調節機構が必須であることを示している。

PTH1R作動薬投与における顎骨への影響

Bellidoらは、骨粗鬆症のウサギモデルを用いて、PTH投与が骨粗鬆症患者の顎骨に対しても良い結果をもたらす可能性があることを示した¹³⁾。卵巣摘出(OVX)による閉経後骨粗鬆症モデルウサギの歯槽骨周囲領域の骨密度(BMD)、骨塩量(BMC)、カルシウム含量は有意かつ著しく減少しており、これは全體的な骨量減少に影響を及ぼしていた。PTHを投与すると、歯槽骨周囲領域のBMD、BMC、カルシウム含量の低下がほぼ完全に回復し、その後、下顎骨の全体的な骨量減少が抑制された。このようなPTH投与による顎骨の骨量増加作用は、ラットでも同様の結果が得られている。Chenらは、OVXによる閉経後骨粗鬆症モデルラットに対してPTHを間歇的に投与し、下顎骨と大腿骨頭の海綿骨の微細構造の変化を調べた。その結果、OVXを行ったラットは下顎骨の微細構造が劣化していたが、PTHを投与することでコントロール群に近づくことが観察された。これらの結果は、PTH1R作動薬の投与は、骨粗鬆症によって減少した下顎骨の骨量を回復する作用があることを示している¹⁴⁾。

PTH1R作動薬投与は、骨粗鬆症だけではなく骨折や歯周病に対しても骨形成効果があることが報告されている。

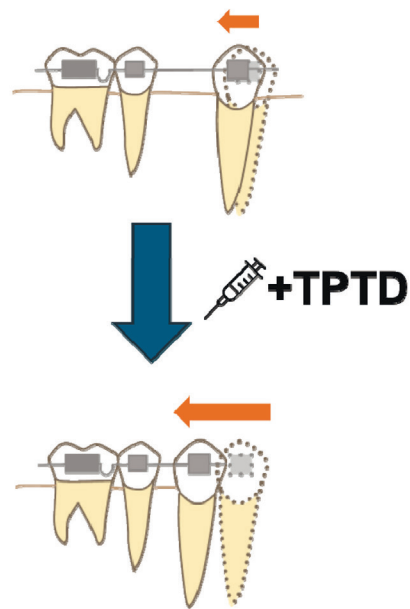


図1 PTH1R作動薬は歯の移動を促進し、また保定後の咬合安定性も向上する

これまでに、ラットを用いた四肢骨折モデルにおいて、PTHの全身投与が治癒を促進することが証明されてきた¹⁵⁾。しかし、下顎骨は発生や力の負荷の点で長管骨とは大きく異なるため、これらの結果が下顎骨骨折に適用されるかどうかは不明であった。Rowshanらはラットを用いた下顎骨骨折モデルを開発し、PTHの毎日の全身投与が下顎骨骨折の治癒を促進するという仮説を検討した¹⁶⁾。その結果、ラットの下顎骨骨折モデルでは、低用量のPTHが骨折後の初期段階（7日間）において下顎骨骨折の治癒を促進する可能性があることがわかった。ただし、長期投与（21日間）では、X線写真による密度測定でコントロール群と比較しても統計学的に有意な差は認められなかった。顎骨骨折に対するPTH1R作動薬の投与は、その投与期間を検討することが重要であると考えられる。

歯周炎は結合組織や歯槽骨の破壊を引き起こし、成人の歯を失う大きな原因の一つとして知られている。Barrosらは、歯周炎モデルラットに対するPTHの間歇投与が、歯周炎による骨吸収を防ぐことを形態学的解析にて示した¹⁷⁾。Kimらは、歯周炎を有する1型糖尿病モデルラットを用いてPTHの間歇投与を行い、歯槽骨吸収への影響を検討した。その結果、糖尿病性歯周炎状態でのPTH投与は非投与群と比較して歯槽骨の減少を防いだ¹⁸⁾。また、同研究では、歯周炎を伴う糖尿病群では、コントロール群に比べて歯槽骨により多くのスクレロスチン陽性骨細胞が観察された。スクレロスチンは、骨細胞が産生する分泌型タンパク質で、Wnt signalを抑制することで骨芽細胞の分化を抑制することが知られている。歯周炎単独の状態にPTHを投与した群では非投与群と比較してスクレロスチン発現に有意差はなかったが、糖尿病と歯周炎の合併状態では、PTH投与群では非投与群と比較してスクレロスチンの発現が低下した。この結果から、PTHは糖尿病モデルラットの歯槽骨で上昇していたスクレロスチンの発現を抑制し、歯槽骨の骨形成を促進すると考えられた。スクレロスチンの発現抑制が、歯槽骨の骨形成を促すことは、NishiyamaとIimuraらの研究グループの報告でも支持される。この報告では、マウスの歯の矯正移動時に、歯槽骨でのスクレロスチンの発現量に変化することを観察した¹⁹⁾。歯の移動初期では、圧迫側の歯槽骨でスクレロスチンの発現が上昇し、牽引側では抑制されていた。つまり、牽引側でのスクレロスチンの低下が、その後の骨形成に重要であると考えられた。これらの知見は、PTH1R作動薬の投与によるスクレロスチンの発現調節が、歯槽骨のリモデリングにおいて重要なメカニズムであることを示唆している。

骨代謝は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のカップリングによって均衡が保たれているが、骨細胞による調節機構も重要である。妊娠、授乳期の母体の骨では骨小腔が拡大し、授乳終了後は骨小腔の収縮が生じることが知られている。このことは、骨細胞が骨小腔周囲骨を

吸収または形成することで骨代謝調節を行うメカニズム、すなわち、骨小腔周囲リモデリング（osteocytic perilacunar remodeling）として近年注目を浴びている^{20, 21)}。当研究グループのTakakuraらは、TPTD投与によっても骨小腔周囲リモデリングが生じることを、ウサギ脛骨の観察から明らかにした²²⁾。しかしこの現象は、TPTDの過剰な頻回投与時にのみ観察された。筆頭著者のNakanishi-Kimuraらは、TPTD投与による骨粗鬆症モデルラットの下顎骨への影響を調べたところ、骨粗鬆症誘発群はコントロール群と比較して歯槽骨の骨小腔が有意に大きくなることを観察した²³⁾。一方で、骨粗鬆症誘発群にTPTDを投与すると、拡大した骨小腔は有意に小さくなっていた。Nakanishi-KimuraらによるTPTD投与実験は、最も効果的に骨形成が生じる投与量と投与回数で行われており、このような動的な骨小腔周囲リモデリングは、他の骨では観察されない。したがって、この観察結果は、歯槽骨を含む下顎骨は、他の骨と比べて、特異的に骨小腔周囲リモデリングを活発に行っていると考えられ、その代謝特異性を示唆している。

二つのPTH1R作動薬であるアバロパラチドとテリパラチド投与は、下顎骨の成長を促進することが、Wangらによって報告されている²⁴⁾。これらのPTH1R作動薬をラットへ高用量投与した結果、下顎の関節頭が長くなり、アバロパラチドは投与の用量に関わらず投与した全ての群で下顎骨体の高さがコントロール群と比較して有意に大きくなることがわかった。矯正治療において、骨格的に上顎前突と診断される患者は下顎骨の後退を伴うことが多いと言われている²⁵⁾。そのため、成長期の矯正治療において下顎骨の前方成長を促進する機能的装置を使用することがある。Wangらはラットの下顎の前方成長を誘導するための装置（mandibular advancement appliance: MA）を作製し、装着後にアバロパラチドとテリパラチドを投与した。テリパラチド、アバロパラチドの単独投与、またはMAの単独使用では下顎骨体長の増加は見られなかったが、高用量あるいは中用量のテリパラチドまたはアバロパラチドをMAと併用すると、下顎骨体長の有意な増加が観察された²⁴⁾。このことから、下顎骨体の成長に対する薬剤とMAによる機械的負荷の相乗効果が認められた。下顎骨の後退は、患者の顔貌や咬合機能に影響を与えるだけでなく、閉塞性睡眠時無呼吸症候群のリスクを増大させ、健康や成長に重大な害を及ぼすと言われている。下顎骨の後退が重篤な場合は成人してから顎矯正手術を行う場合もあるが、移動量が多いことは手術・治療の難易度を上げる。したがって、アバロパラチドやテリパラチドと機能的矯正装置の併用によって下顎骨の成長を促進することができれば、患者の咬合機能、気道の大きさの確保、顔貌にとって極めて有益であり、手術の難易度も軽減される可能性がある。

PTH1R作動薬投与の歯科矯正治療への応用

矯正治療には歯を動かす動的治療期間と動かした歯をとめておく保定期間があり、PTH1R作動薬はそのどちらに對しても有効であると言われている。動的治療では、治療期間短縮のため、歯の移動を促進する新しい方法の開発が強く望まれてきた。そこで、SomaらはPTHの全身持続投与が歯の移動に及ぼす影響を検討した。PTHの全身持続投与により、ラットの大臼歯の牽引側の歯根膜の破骨細胞数が2～3倍に増加したことから、歯根膜で誘導される骨吸収活性は増強し、結果として歯の移動を加速させることが示された²⁶⁾。LiらもラットへのPTHの全身持続投与を行った実験において、投与後3日目、6日目ではコントロール群とPTH投与群に差は見られないものの、9日目以降はPTH投与群が優位に歯の移動が促進されていることを見出した²⁷⁾。これらの知見は、PTHの全身持続投与が歯の矯正移動を促進するために適用可能であることを示唆している²⁶⁾。Somaらはまた、全身投与ではなく局所投与でも歯の移動は促進したと報告している²⁸⁾。Luらも局所投与について検討しており、徐放性ハイドロゲルを用いた実験において、PTHまたはPTHrPの局所投与は、歯槽骨のリモデリングを制御することにより、ラットの歯の移動を促進すると報告している²⁹⁾。

PTH1R作動薬はまた、歯の移動を促進するだけではなく、歯周病を有している矯正治療中の患者の歯槽骨吸収の予防にも効果的であるとの報告がある。Zhangらは歯周病モデルラットに歯の移動を行ったところ、コントロール群と比較してBV/TV（骨量/組織量）、Tb.Th（海綿骨梁厚）およびBMD（骨密度）が優位に減少した。そこで、PTHを投与したところ、歯槽骨における骨形成が促進され、骨吸収が抑制された³⁰⁾。近年、審美的な改善のみならず機能的な改善を目的に矯正治療を希望する歯周病患者は増加している。矯正器具が口腔内に装着されると口腔清掃状況の悪化を招くことから、矯正治療自体が歯周病の増悪のリスクとなり得る。したがって、歯周病患者における矯正治療中の歯槽骨のさらなる減少を予防することは非常に重要な課題であり、PTH1R作動薬の歯科矯正学における応用は、この課題解決に貢献する可能性がある。

動的治療終了後の保定期間中においてもPTH1R作動薬は有効である。歯列の保定は、矯正治療を成功させるために不可欠な要素である。歯を理想的な位置へ移動させ動的治療が終了した後も、歯周組織のリモデリングは完全には完了していない。歯根膜には矯正力に対する応力やひずみが蓄積されたままであり、矯正装置を取り外した後に歯が後戻りする原因となる。このリスクを軽減するために、長期保定が提唱されている。歯を動かすことよりも動かした位置に維持しておくことの方が難しいと言われるほど、後戻りの防止は矯正治療において重要である。保定装置は患

者の協力度や症状に応じて選択するが、保定装置としての所要条件を全て網羅することのできる装置はない。したがって、歯周組織のリモデリングを促進し、保定装置に頼らずに矯正治療後の長期的な安定性を維持する方法を開発することは、矯正歯科医にとって非常に重要と言える。Liらは、動的治療期間、および保定期間を終えたマウスモデルにPTHを毎日投与すると、保定期間終了後直後はコントロール群と差はなかったものの、その後コントロール群では歯の後戻りが見られたのに対し、PTH投与群ではコントロール群と比較して歯牙の移動距離（後戻り）が優位に減少したと報告している³¹⁾。このように、PTH1R作動薬は動的治療だけではなく歯の保定にも有効であることが示されている。

おわりに

PTH1R作動薬は骨粗鬆症治療薬として臨床的に使われているが、頭蓋顎顔面領域においても骨折や歯周病などの病的な状態の改善に有効であり、さらに矯正治療と併用することが効果的であることを示す研究結果が報告されている。近年、矯正治療を希望する患者の数は増えており、年齢層も多岐にわたることから、従来の矯正治療だけではなく様々な背景を持った患者への対応が必須となっている。咀嚼能力の向上は健康寿命を延伸と言われており、咀嚼能力の向上のために矯正治療が担う役割は大きい。PTH1R作動薬を患者個々の状態に合わせて使用することで、新しい矯正治療法的一端を担うことが期待される。

参考文献

- 1) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441, 2001.
- 2) Uzawa T, Hori M, Ejiri S, Ozawa H: Comparison of the effects of intermittent and continuous administration of human parathyroid hormone (1-34) on rat bone. *Bone* 16:477-484, 1995.
- 3) Morimoto A, Kikuta J, Nishikawa K, Sudo T, Uenaka M, Furuya M, Hasegawa T, Hashimoto K, Tsukazaki H, Seno S, Nakamura A, Okuzaki D, Sugihara F, Ninomiya A, Yoshimura T, Takao-Kawabata R, Matsuda H, Ishii M: SLPI is a critical mediator that controls PTH-induced bone formation. *Nat Commun* 12: 2136, 2021.
- 4) Gallacher AA, Pemberton MN, Waring DT: The

- dental manifestations and orthodontic implications of hypoparathyroidism in childhood. *J Orthod* 45:46-50, 2018.
- 5) Jensen SB, Illum F, Dupont E: Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Scand J Dent Res* 89: 26-37, 1981.
 - 6) Hejlesen J, Underbjerg L, Gjørup H, Sikjaer T, Rejnmark L, Haubek D: Dental anomalies and orthodontic characteristics in patients with pseudohypoparathyroidism. *BMC Oral Health* 20:2, 2019.
 - 7) Tokavanich N, Gupta A, Nagata M, Takahashi A, Matsushita Y, Yatabe M, Ruellas A, Cevitanes L, Maki K, Yamaguchi T, Ono N, Ono W: A three-dimensional analysis of primary failure of eruption in humans and mice. *Oral Dis* 26: 391-400, 2020.
 - 8) Hanisch M, Hanisch L, Kleinheinz J, Jung S: Primary failure of eruption (PFE): a systematic review. *Head Face Med* 14:5, 2018.
 - 9) Proffit WR, Vig KW: Primary failure of eruption: a possible cause of posterior open-bite. *Am J Orthod* 80: 173-190, 1981.
 - 10) Ahmad S, Bister D, Cobourne MT: The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure. *Eur J Orthod* 28:535-540, 2006.
 - 11) Mubeen S, Seehra J: Failure of eruption of first permanent molar teeth: a diagnostic challenge. *J Orthod* 45:129-134, 2018.
 - 12) Yamaguchi T, Hosomichi K, Shirota T, Miyamoto Y, Ono W, Ono N: Primary failure of tooth eruption: Etiology and management. *Jpn Dent Sci Rev* 58: 258-267, 2022.
 - 13) Bellido M, Lugo L, Castañeda S, Roman-Blas JA, Rufián-Henares JA, Navarro-Alarcón M, Largo R, Herrero-Beaumont G: PTH increases jaw mineral density in a rabbit model of osteoporosis. *J Dent Res* 89: 360-365, 2010.
 - 14) Chen YJ, Wang SP, Cheng FC, Hsu PY, Li YF, Wu J, Huang HL, Tsai MT, Hsu JT: Intermittent parathyroid hormone improve bone microarchitecture of the mandible and femoral head in ovariectomized rats. *BMC Musculoskelet Disord* 18: 171, 2017.
 - 15) Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Mitlak BH, Einhorn TA: Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am* 87: 731-741, 2005.
 - 16) Rowshan HH, Parham MA, Baur DA, McEntee RD, Cauley E, Carriere DT, Wood JC, Demsar WJ, Pizarro JM: Effect of intermittent systemic administration of recombinant parathyroid hormone (1-34) on mandibular fracture healing in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 68:260-267, 2010.
 - 17) Barros SP, Silva MA, Somerman MJ, Nociti FH, Jr.: Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss. *J Dent Res* 82:791-795, 2003.
 - 18) Kim JH, Kim AR, Choi YH, Kim A, Sohn Y, Woo GH, Cha JH, Bak EJ, Yoo YJ: Intermittent PTH administration improves alveolar bone formation in type 1 diabetic rats with periodontitis. *J Transl Med* 16: 70, 2018.
 - 19) Nishiyama Y, Matsumoto T, Lee JW, Saitou T, Imamura T, Moriyama K, Yamaguchi A, Iimura T: Changes in the spatial distribution of sclerostin in the osteocytic lacuno-canalicular system in alveolar bone due to orthodontic forces, as detected on multimodal confocal fluorescence imaging analyses. *Arch Oral Biol* 60: 45-54, 2015.
 - 20) Tsourdi E, Jähn K, Rauner M, Busse B, Bonewald LF: Physiological and pathological osteocytic osteolysis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 18: 292-303, 2018.
 - 21) Yee CS, Schurman CA, White CR, Alliston T: Investigating Osteocytic Perilacunar/Canalicular Remodeling. *Curr Osteoporos Rep* 17: 157-168, 2019.
 - 22) Takakura A, Sato T, Lee JW, Hirano K, Takao-Kawabata R, Ishizuya T, Iimura T: Expansion of the osteocytic lacunar-canalicular system involved in pharmacological action of PTH revealed by AI-driven fluorescence morphometry in female rabbits. *Sci Rep* 12:16799, 2022.
 - 23) Nakanishi-Kimura A, Takakura A, Hoshi-Numahata M, Watanabe H, Nishiura M, Sato Y, Takao-Kawabata R, Iimura T: Dynamic morphometric changes in the mandibular osteocytic lacunae of ovariectomized rats in response to teriparatide, as revealed by three-dimensional fluorescence analyses: Possible involvement of osteocytic perilacunar remodeling. *J Oral Biosci* 66: 49-60, 2024.
 - 24) Wang R, Qiao H, Qian Y, Zhen G, Zhao Z, Li Y: Abaloparatide and teriparatide enhance mandibular growth in adolescent rats with site-specific and mechano-related effects. *Eur J Orthod* 45:224-234, 2023.

- 25) Sato FR, Mannarino FS, Asprino L, de Moraes M: Prevalence and treatment of dentofacial deformities on a multiethnic population: a retrospective study. *Oral Maxillofac Surg* 18:173-179, 2014.
- 26) Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K: Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Res* 14:546-554, 1999.
- 27) Li F, Li G, Hu H, Liu R, Chen J, Zou S: Effect of parathyroid hormone on experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 144:523-532, 2013.
- 28) Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, Iwamoto M: Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *J Dent Res* 79:1717-1724, 2000.
- 29) Lu W, Li X, Yang Y, Yi J, Xie L, Zhao Z, Li Y: PTH/PTHrP in controlled release hydrogel enhances orthodontic tooth movement by regulating periodontal bone remodeling. *J Periodontol Res* 56: 885-896, 2021.
- 30) Zhang C, Li T, Zhou C, Huang L, Li Y, Wang H, Duan P, Zou S, Mei L: Parathyroid hormone increases alveolar bone homeostasis during orthodontic tooth movement in rats with periodontitis via crosstalk between STAT3 and β -catenin. *Int J Oral Sci* 12:38, 2020.
- 31) Li T, Yan Z, He S, Zhou C, Wang H, Yin X, Zou S, Duan P: Intermittent parathyroid hormone improves orthodontic retention via insulin-like growth factor-1. *Oral Dis* 27:290-300, 2021.