

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11002

研究課題名(和文) 高分子量熱ショックタンパク質による骨代謝制御の分子基盤に関する研究

研究課題名(英文) Roles of high molecular-weight heat shock proteins in bone metabolism, especially osteoblast functions

研究代表者

徳田 治彦 (Tokuda, Haruhiko)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：10397325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：熱ショックタンパク質は、熱や化学物質などのストレスにより組織・細胞内に誘導される一群のタンパク質の総称である。骨代謝の中心的役割を担う骨芽細胞における高分子量熱ショックタンパク質の役割の詳細は明らかとされていない。本研究では、骨芽細胞において恒常的に発現しているHSP70およびHSP90の骨芽細胞の機能制御における役割を検討した。本解析により、HSP70とHSP90が骨芽細胞の遊走を促進的に制御していること、細胞増殖因子およびサイトカインの産生を調節していることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、高分子量熱ショックタンパク質であるHSP70とHSP90が骨代謝の中心的役割を担う骨芽細胞の細胞運動を促進的に制御していること、また、骨芽細胞においてVEGF等の細胞増殖因子およびIL-6等のサイトカインの産生を調節しているという結果は全く新たな知見である。加えて、HSP70およびHSP90の骨芽細胞における細胞内情報伝達機構に及ぼす分子機序の一端を明らかとしたことより、高分子量熱ショックタンパク質を標的とした新たな骨粗鬆症の治療法の確立に大いに資すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：High molecular-weight heat shock proteins (HSPs) regulate a variety of cell functions. Among them, HSP70 and HSP90 are recognized to be ubiquitously expressed in various tissues. In the present study, we investigated whether HSP70 or HSP90 is implicated in functions of osteoblasts. Our results strongly suggest that HSP70 or HSP90 positively regulates the migration of osteoblasts, and modulates the synthesis of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in osteoblasts.

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨芽細胞 高分子量 熱ショックタンパク質 骨粗鬆症 細胞運動 細胞増殖因子 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は世界に類を見ない高齢化社会を迎えた我が国において医学的に、また社会的に大きな問題となっている。骨粗鬆症による脊椎および大腿骨頸部骨折は高齢者の自立機能を障害し、いわゆる“寝たきり”の原因となり、高齢者の Quality of Life を低下させる大きな要因である。しかし、骨粗鬆症は“沈黙の疾患”と云われるように初期では臨床症状がほとんどなく、自覚症状の出現及び骨折が生じたときにはその病態は既に進行した状態にある。したがって、骨粗鬆症をできるだけ早期に診断し、適切な治療を施すことにより脊椎・大腿骨の骨折を予防することが極めて重要である。

骨粗鬆症の治療には現在、ビスフォスフォネート製剤・選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)・テリパラチド・デノスマブなど大規模な臨床試験で骨折抑制効果の確かめられた薬剤が使用されているが、治療中に骨折に至る例も数多く見られ、治療効果は限定的である。さらに、骨量減少が軽微にも係わらず骨折に至る骨強度低下の著しい事例や、治療による非生理的な骨代謝制御に起因した非定型的骨折を発症する事例の存在が、臨床的課題となっている。このように、より効果的な治療法の開発のため必要な細胞レベルでの骨代謝および病態制御機構は、未だ十分に解明されたとは言い難い。

骨組織は身体の骨格維持、カルシウムの貯蔵および造血の場としての骨髓腔の構成という生体の恒常性・機能維持において極めて重要な役割を果たしている。このため骨のリモデリング(再構成)は絶えず活発に行われており、骨量は骨吸収とそれにカップルして生じる骨形成の平衡の上に維持されている。骨粗鬆症ではそのバランスが崩れ、骨量が減少し骨の脆弱性が増し、骨折が生じやすくなる。骨粗鬆症治療薬は速やかに骨形成を優位として骨量を増加するが、引き続き生じた骨代謝の新たな均衡状態が骨質の劣化を招来し、治療中の骨折を発症すると考えられる。骨代謝は、骨を形成する役割を担う骨芽細胞の働きと骨を吸収する役割を担う破骨細胞の二つの機能細胞の働きによって、巧緻に制御されている。そのバランスが保たれることにより、骨量は維持されている。近年、副甲状腺ホルモンや活性化ビタミンDをはじめとする多くの骨吸収因子の受容体が、破骨細胞ではなく骨芽細胞に存在することが見出された。すなわち、骨芽細胞はその細胞膜上のRANKL(receptor activator of NF- κ B ligand)を介し、骨吸収を担う破骨細胞の形成・分化をも制御調節し、骨代謝の制御において中心的な役割を担っていることが明らかとなってきた。私共はこれまで一貫して、骨芽細胞の増殖・分化機能の制御機構の検討を進めてきた。とりわけ細胞内情報伝達機構に注目しその詳細を解析し、なかでも骨代謝調節因子による負のフィードバック機構、すなわち自己調節機序の存在の重要性を明らかとしてきた。

種々のストレスに対する生体反応をストレス反応と呼んでおり、外的環境の変化に対し生体は迅速に反応する。熱ショックタンパク質(heat shock protein; HSP)は、熱や化学物質などのストレスにより誘導される一群のタンパク質の総称で、分子量が70kDaのHSP70や90kDaのHSP90など高分子量熱ショックタンパク質と、分子量が10-30kDaのHSP27、HSP20などが低分子量熱ショックタンパク質として大別されている。これら一連の熱ショックタンパク質はストレス応答に際し、生体防御機構の中心的役割を担い、細胞内で分子シャペロンとして作用すると考えられているが、一方、最近、分子シャペロン作用以外にも各熱ショックタンパク質固有の作用が明らかにされつつある。私共はこれまで低分子量熱ショックタンパク質に注目し、この中で、HSP20がストレス応答に際し細胞外に遊離し、細胞外で機能すること(血小板の粘着・凝集反応を抑制し、抗血栓作用を有すること)を世界で初めてヒトの病態との関連において証明した。今日では私共が明らかとした低分子量熱ショックタンパク質が細胞外でも作用することは一般に広く認知されている。骨代謝における低分子量熱ショックタンパク質に関しては、HSP27がオステオカルシンの産生を阻害し、その石灰化を促進することをこれまでに明らかとしている。しかし、骨代謝における高分子量熱ショックタンパク質の役割の詳細はこれまでほとんど明らかとされていない。最近、私共は骨芽細胞において、HSP90阻害剤が重要な骨形成促進因子の一つである骨形成タンパク質(BMP)によるオステオプロテジェリン産生を抑制することを見出した。このように、高分子量熱ショックタンパク質が、骨代謝をコントロールする骨芽細胞や破骨細胞の分化や細胞機能を調節している可能性は非常に高く、本研究では、骨代謝における高分子量熱ショックタンパク質の役割を明らかとすることを目的としている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生体防御機構において中心的役割を担う高分子量熱ショックタンパク質、特にHSP90およびHSP70が骨代謝においてどのような役割を果たしているか、骨芽細胞の増殖・分化機構および破骨細胞の分化機能における高分子量熱ショックタンパク質の影響およびその作用機序の詳細を検討し、標的分子を同定することで新たな骨粗鬆症治療法確立の基礎的検討を行うことである。

3. 研究の方法

(1) 正常な骨芽細胞のモデルとして新生仔マウス頭蓋冠より分離株化された骨芽細胞様MC3T3-E1細胞を用いた。

- (2) 骨芽細胞の遊走能は Boyden chamber 法および Wound healing 法を用い解析した。
- (3) 骨芽細胞における interleukin-6 (IL-6)、vascular endothelial growth factor (VEGF) および osteoprotegerin (OPG) の産生を ELISA 法で、mRNA の発現を real-time RT-PCR 法にて測定した。
- (4) 骨芽細胞における細胞内情報伝達物質のリン酸化および heat shock protein (HSP)27 の発現を Western blot 法で解析した。

4. 研究成果

- (1) Transforming growth factor- β (TGF- β) 刺激による VEGF 産生における HSP70 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP70 が TGF- β による VEGF 産生を p38 mitogen-activated protein (MAP) キナーゼを介し、抑制的に制御していることを明らかとした。
- (2) Prostaglandin F_{2 α} (PGF_{2 α}) 刺激による IL-6 産生における HSP90 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP90 が PGF_{2 α} による IL-6 産生を p38 MAP キナーゼを介し、抑制的に制御していることを明らかとした。
- (3) Bone morphogenetic protein-4 (BMP-4) 刺激による OPG 産生における HSP90 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP90 が BMP-4 による OPG 産生を p70 S6 キナーゼを介し、促進的に制御していることを明らかとした。
- (4) Insulin-like growth factor-I (IGF-I) 刺激による骨芽細胞の遊走における HSP70 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP70 が IGF-I による細胞遊走能を p44/p42 MAP キナーゼを介し、促進的に制御していることを明らかとした。
- (5) Endothelin-1 刺激による HSP27 発現誘導における HSP90 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP90 が endothelin-1 による HSP27 発現誘導を SAPK/JNK を介し、抑制的に制御していることを明らかとした。
- (6) Thrombin 刺激による IL-6 産生における HSP90 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP90 が thrombin による IL-6 産生を p38 MAP キナーゼを介し、抑制的に制御していることを明らかとした。
- (7) Epidermal growth factor (EGF) 刺激による骨芽細胞の遊走における HSP70 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP70 が EGF による細胞遊走能を p44/p42 MAP キナーゼを介し、促進的に制御していることを明らかとした。
- (8) Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB 刺激による細胞の遊走における HSP90 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP90 が PDGF-BB による細胞遊走能を p44/p42 MAP キナーゼを介し、促進的に制御していることを明らかとした。
- (9) Prostaglandin D₂ (PGD₂) 刺激による HSP27 発現誘導における HSP90 の役割を検討した。骨芽細胞において HSP90 が PGD₂ による HSP27 発現誘導を SAPK/JNK および p38 MAP キナーゼを介し、抑制的に制御していることを明らかとした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Kawabata Tetsu, Tokuda Haruhiko, Kuroyanagi Gen, Fujita Kazuhiko, Sakai Go, Kim Woo, Matsushima-Nishiwaki Rie, Iida Hiroki, Yata Ken-ichiro, Wang Shujie, Mizoguchi Akira, Otsuka Takanobu, Kozawa Osamu.	4. 巻 10
2. 論文標題 Incretin accelerates platelet-derived growth factor-BB-induced osteoblast migration via protein kinase A: The upregulation of p38 MAP kinase.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 2341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59392-7.	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 Tokuda Haruhiko, Kusunose Masaaki, Senda Kazuyoshi, Kojima Kumi, Onuma Takashi, Kojima Akiko, Mizutani Daisuke, Enomoto Yukiko, Iwama Toru, Iida Hiroki, Kozawa Osamu.	4. 巻 58
2. 論文標題 The release of phosphorylated-HSP27 from activated platelets of obstructive apnea syndrome (OSAS) patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respir. Investig.	6. 最初と最後の頁 117-127.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.10.006.	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 Yamada Noriko, Matsushima-Nishiwaki Rie, Kozawa Osamu.	4. 巻 682
2. 論文標題 Quercetin suppresses the migration of hepatocellular carcinoma cells stimulated by hepatocyte growth factor or transforming growth factor- α : attenuation of AKT signaling pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arch. Biochem. Biophys.	6. 最初と最後の頁 108296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2020.108296.	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 Kito Y, Iida M, Tanabe K, Onuma T, Tsujimoto M, Nagase K, Tokuda H, Iwama T, Kozawa O, Iida H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Smoking cessation affects human platelet activation induced by collagen.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp. Ther. Med.	6. 最初と最後の頁 3809-3816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.8025.	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 Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Wnt3a downregulates thyroid hormone-induced osteocalcin expression in osteoblasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp. Ther. Med.	6. 最初と最後の頁 1921-1927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.7764.	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 Kim W, Tokuda H, Kawabata T, Fujita K, Sakai G, Nakashima D, Tachi J, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Otsuka T, Iida H, Kozawa O.	4. 巻 143
2. 論文標題 Enhancement by HSP90 inhibitor of PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts: uppression of SAPK/JNK and p38 MAP kinase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prostaglandins Other Lipid Mediat.	6. 最初と最後の頁 106327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2019.03.002.	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 Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Kim W, Iida H, Otsuka T, Kozawa O.	4. 巻 40
2. 論文標題 HSP90 inhibitors diminish PDGF-BB-induced migration of osteoblasts via suppression of p44/p42 MAP kinase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed. Res.	6. 最初と最後の頁 169-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.40.169.	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 Tanabe K, Kojima A, Tachi J, Nakashima D, Kozawa O, Iida H.	4. 巻 696
2. 論文標題 Limitation by Rho-kinase and Rac of transforming growth factor- β -induced interleukin-6 release from astrocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosci. Lett.	6. 最初と最後の頁 191-196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.12.040.	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 Yamada N, Matsushima-Nishiwaki R, Masue A, Taguchi K, Kozawa O.	4. 巻 1
2. 論文標題 Olive oil polyphenols suppress the TGF- β -induced migration of hepatocellular carcinoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed. Rep.	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2019.1215.	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 Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H.	4. 巻 42
2. 論文標題 (-)-Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid suppresses EGF-stimulated migration of osteoblasts: attenuation of p38 MAP kinase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 3149-3156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3884.	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 Tokuda H, Kuroyanagi G, Onuma T, Enomoto Y, Doi T, Iida H, Otsuka T, Ogura S, Iwama T, Kojima K, Kozawa O.	4. 巻 8
2. 論文標題 Ristocetin induces phosphorylated-HSP27 (HSPB1) release from the platelets of type 2 DM patients: anti-platelet agent-effect on the release.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed. Rep.	6. 最初と最後の頁 365-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2018.1058.	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 Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Inhibitors of heat shock protein 90 augment endothelin-1-induced heat shock protein 27 through the SAPK/JNK signaling pathway in osteoblasts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 8542-8547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2018.8878.	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 Sakai G, Tokuda H, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kawabata T, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 592
2. 論文標題 Association of HSP22 with mTOR in osteoblasts: regulation of TNF- α -stimulated IL-6 synthesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 1202-1210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13028.	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 Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Kainuma S, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H.	4. 巻 42
2. 論文標題 HSP90 limits thrombin-stimulated IL-6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells: Regulation of p38 MAPK.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 2185-2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3785.	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 Kawabata T, Tokuda H, Sakai G, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Kozawa O.	4. 巻 9
2. 論文標題 Repression of IGF-1-induced osteoblast migration by (-)-epigallocatechin gallate through p44/p42 MAP kinase signaling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed. Rep.	6. 最初と最後の頁 318-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2018.1140.	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 Uematsu K, Enomoto Y, Onuma T, Tsujimoto M, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iida H, Kozawa O, Iwama T.	4. 巻 49
2. 論文標題 Rac regulates the TRAP-induced release of phosphorylated-HSP27 from human platelets via p38 MAP kinase but not JNK.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell. Physiol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1523-1538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493456.	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 Kawabata T, Tokuda H, Sakai G, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Otsuka T, Kozawa O.	4. 巻 6
2. 論文標題 HSP70 inhibitor suppresses IGF-I-stimulated migration of osteoblasts through p44/p42 MAP Kinase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 E109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines6040109.	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 Matsushima-Nishiwaki R, Yamada N, Fukuchi K, Kozawa O.	4. 巻 13
2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate (S1P) reduces hepatocyte growth factor-induced migration of hepatocellular carcinoma cells via S1P receptor 2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0209050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0209050.	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 Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Kozawa O, Tokuda H.	4. 巻 18
2. 論文標題 HSP70 inhibitors reduce the osteoblast migration by epidermal growth factor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 486-495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1566524019666181213112847.	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 Takagi T, Imai T, Mishiro K, Ishisaka M, Tsujimoto M, Ito H, Nagashima K, Matsukawa H, Tsuruma K, Shimazawa M, Yoshimura S, Kozawa O, Iwama T, Hara H.	4. 巻 37
2. 論文標題 Cilostazol ameliorates collagenase-induced cerebral hemorrhage by protecting the blood-brain barrier.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Cereb. Blood Flow Metab.	6. 最初と最後の頁 123-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1177/0271678X15621499	査読の有無 無
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 Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Fujita K, Ohguchi R, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Attenuation by normoxic HIF inducers on prostaglandin E1-induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 1847-1582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.6177.	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 Fujita K, Tokuda H, Kainuma S, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Resveratrol suppresses thyroid hormone-induced osteocalcin synthesis in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 2881-2886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.6872.	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 Fujita K, Otsuka T, Yamamoto N, Kainuma S, Ohguchi R, Kawabata T, Sakai G, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H.	4. 巻 14
2. 論文標題 (-)-Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid up-regulates osteoprotegerin synthesis by bone morphogenetic protein-4 in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp. Ther. Med.	6. 最初と最後の頁 417-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2017.4491.	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 Fujita K, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Kawabata T, Sakai G, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Incretin amplifies TNF- α -stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts: suppression of the I B/NF- κ B pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 1053-1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2017.2892.	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 Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Fujita K, Ohguchi R, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 128-129
2. 論文標題 Repression of IGF-1-induced osteoblast migration by (-)- epigallocatechin gallate through p44/p42 MAP kinase.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Prostaglandins Other Lipid Mediat.	6. 最初と最後の頁 27-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2017.02.001.	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 Kainuma S, Tokuda H, Yamamoto N, Kuroyanagi G, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Heat shock protein 27 (HSPB1) suppresses PDGF-BB-induced migration of osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 1057-1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2017.3119.	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 Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Takamatsu R, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Yoshimi N, Kumada T, Kozawa O.	4. 巻 1863
2. 論文標題 Heat shock protein 22 (HSPB8) reduces the migration of hepatocellular carcinoma cells through the suppression of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Acta-Mol. Basis Dis.	6. 最初と最後の頁 1629-1639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2017.04.021.	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 Fujita K, Tokuda H, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Kainuma S, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 12
2. 論文標題 HSP90 inhibitors potentiate PGF2 -induced IL-6 synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0177878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177878.	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 Sakai G, Otsuka T, Fujita K, Kainuma S, Kuroyanagi G, Kawabata T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Amplification by (-)-epigallocatechin gallate of prostaglandin F2 -stimulated synthesis of osteoprotegerin in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 6376-6381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.7354.	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 Onuma T, Tanabe K, Kito Y, Tsujimoto M, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Doi T, Nagase K, Akamatsu S, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Iida H.	4. 巻 156
2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate (S1P) suppresses collagen-induced activation of human platelets via S1P4 receptor.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thromb. Res.	6. 最初と最後の頁 91-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2017.06.001.	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 Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Kainuma S, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Resveratrol inhibits the epidermal growth factor-induced migration of osteoblasts: the suppression of SAPK/JNK and Akt.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell. Physiol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1025-1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000481700.	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 Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Kainuma S, Yamamoto N, Kuroyanagi G, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Suppression by HSP90 inhibitors of BMP-4-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: attenuation of p70 S6 kinase.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Med. Rep.	6. 最初と最後の頁 8507-8512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.7639.	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 Sakai G, Tokuda H, Fujita K, Kainuma S, Kawabata T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Otsuka T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Heat shock protein 70 negatively regulates TGF- β -stimulated VEGF synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell. Physiol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1133-1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000485418.	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17件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takashi Onuma, Yuko Kito, Mami Iida, Kumiko Tanabe, Osamu Kozawa, Hiroki Iida
2. 発表標題 Smoking cessation enhances platelet aggregation via the release of HSP27 from human platelets stimulated by collagen
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2019 THE EUROPEAN ANAESTHESIOLOGY CONGRESS
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳田治彦、新飯田俊平、藤田和彦、小澤 修
2. 発表標題 ストレス蛋白質(HSP)90は骨芽細胞においてトロンピンによるインターロイキン(IL)-6産生を制御する
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mami Iida, Yuko Kito, Kumiko Tanabe, Osamu Kozawa, Hiroki Iida
2. 発表標題 Smoking cessation affects human platelet activation induced by collagen
3. 学会等名 Global Tobacco Free Summit Tobacco Induced Diseases 15TH ANNUAL CONFERENCE
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Woo Kim、Daiki Nakashima、Junko Tachi、Kumiko Tanabe、Osamu Kozawa、Hiroki Iida
2 . 発表標題 HSP90 inhibitor enhances PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts
3 . 学会等名 ANSTHESIOLOGY 2019 American Society of Anesthesiologists
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Daiki Nakashima、Woo Kim、Junko Tachi、Kumiko Tanabe、Osamu Kozawa、Hiroki Iida
2 . 発表標題 HSP90 inhibitors extracellular ATP-stimulated synthesis of interleukin-6 in osteoblasts: amplification of p38 MAP kinase
3 . 学会等名 ANSTHESIOLOGY 2019 American Society of Anesthesiologists
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Rie Matsushima-Nishiwaki、Noriko Yamada、Osamu Kozawa
2 . 発表標題 Sphingosine 1-phosphate (S1P) reduces HGF-induced migration of hepatocellular carcinoma (HCC) cells via S1P receptor 2
3 . 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takashi Onuma、Yuko Kito、Mami Iida、Kumiko Tanabe、Osamu Kozawa、Hiroki Iida
2 . 発表標題 Smoking cessation causes temporary hyper-activation of human platelet induced by collagen
3 . 学会等名 The European Anaesthesiology Congress 2018
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 徳田治彦、藤田和彦、原田 敦、新飯田俊平、小澤 修
2. 発表標題 骨芽細胞においてストレス蛋白質(HSP)90阻害剤はプロスタグランジンF2 (PGF)F2 によるインターロイキン(IL)-6産生を増強する - p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK) 経路の関与 -
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井 剛、徳田治彦、小澤 修
2. 発表標題 骨芽細胞においてHSP22はTNF- によるIL-6産生をmTORを介して抑制する
3. 学会等名 第91回日本生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西脇理英、吉見直己、小澤 修
2. 発表標題 HSP22はPI3K/AKT経路を阻害し肝癌細胞の遊走を抑制する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植松幸大、榎本由貴子、西脇理英、徳田治彦、小澤 修、岩間 亨
2. 発表標題 ヒト血小板においてはRacはPAR活性化によるリン酸化HSP27の遊離をp38 MAPKを介して制御する
3. 学会等名 第77回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井 剛、徳田治彦、藤田和彦、川端 哲、小澤 修
2. 発表標題 骨芽細胞においてHSP70はTGF- によるVEGF産生をp38 MAP Kinaseを介して抑制的に制御する
3. 学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川端 哲、徳田治彦、藤田和彦、酒井 剛、大塚聖視、小澤 修、大塚隆信
2. 発表標題 ResveratrolはSAPK/JNKおよびAktを阻害しepidermal growth factor (EGF) による骨芽細胞の遊走を抑制する
3. 学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田和彦、徳田治彦、川端 哲、酒井 剛、小澤 修
2. 発表標題 骨芽細胞においてHSP90の阻害剤はPGF2 によるインターロイキン(IL)-6の産生を促進する
3. 学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Go Sakai、Haruhiko Tokuda、Kazuhiko Fujita、Tetsu Kawabata、Osamu Kozawa
2. 発表標題 HSP22 acts as a positive regulator in TNF- -stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts : association with mTOR
3. 学会等名 The 16th Biennial Conference of Orthopaedic Research Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田和彦、徳田治彦、黒柳 元、山本尚洋、貝沼慎悟、川端 哲、酒井 剛、西脇理英、大塚隆信、小澤 修
2. 発表標題 骨芽細胞においてHSP90阻害剤はp38 MAP kinaseを介しPGF2 によるIL-6産生を促進する
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳田治彦、黒柳 元、原田 敦、新飯田俊平、小澤 修
2. 発表標題 骨芽細胞においてミモシン(MIM)は低酸素誘導因子(HIF)を介してプロスタグランジンF2 (PGF2)によるオステオプロテジェリン(OPG)産生を抑制する
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

www.med.gifu-u.ac.jp/pharma/index.htm

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	小澤 修 (KOZAWA Osamu) (90225417)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701)	