

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：33602

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19776

研究課題名(和文) 抗加齢因子としてのオステオプロテゲリンの新しい機能の解析と臨床応用

研究課題名(英文) Analysis and clinical application of new function of osteoprotegerin as anti-aging factor

研究代表者

宇田川 信之(UDAGAWA, NOBUYUKI)

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：70245801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：OPG遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比して血圧が高値で心肥大を呈し、加齢とともに左心室の内腔は拡大し収縮力は低下した。アンジオテンシンIIをこれらのマウスに投与すると、容易に心不全を呈した。OPG遺伝子欠損マウスにアンジオテンシンIIを投与すると大動脈破裂により死亡する個体が多かった。大動脈を用いて遺伝子発現プロファイルを行うと、OPG欠損マウスに特異的に発現亢進する細胞外マトリックス関連遺伝子があった。組織学的にはOPG欠損マウスの大動脈中膜にエラスチン線維の断裂箇所が増加した。以上の結果から、OPGは心血管の構造維持(特に細胞外基質)に重要な役割を担っている可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、骨代謝学と循環器学(心臓血管学)の融合を目指したOsteocardiology(骨循環器学)の構築に寄与するに繋がる。OPG欠損マウスにおいて認められる骨粗鬆化、血管石灰化、心臓肥大といった形質の連関を探ることにより、抗加齢因子としてのOPGの新しい役割を証明することに成功した。OPGの抗加齢因子としての新しい機能として、歯周病や骨粗鬆症のみならず、心臓血管疾患、糖尿病、肥満といった全身疾患の治療のツールとして応用することの糸口を得ることが出来た。この研究結果は、骨代謝研究が各種生活習慣病の治療戦略に寄与する可能性を秘めており、今後の更なる研究の進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Osteoprotegerin (OPG) is expressed in cardiovascular system, and it may regulate not only bone metabolism but also contribute to the remodeling of heart and vasculature. We explored the roles of OPG in cardiovascular system using OPG-deficient mice. 1. OPG-deficient mice displayed the elevated systemic blood pressure, left ventricular hypertrophy with reduced contractility, compared with wild-type mice with age. Angiotensin II administration to the mice accelerated the heart failure. 2. Angiotensin II stimulation of OPG-deficient mice led to a high mortality due to aortic rupture. Histological analysis showed fragmentation of elastic fibers in the medial layer. We also analyzed the PCR arrays, and found the specific alteration of genes associated with extracellular matrix. These results suggest that OPG may have protective roles to maintain the structural integrity against angiotensin II, and it may be a potential therapeutic target for heart failure and aortic dissection.

研究分野：口腔生化学

キーワード：骨代謝学 循環器学 骨粗鬆症 歯周病 抗加齢因子 骨カップリング OPG RANKL

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生体の石灰化(バイオミネラルイゼーション)は、生命を維持するために必須の現象である。つまり、石灰化された骨組織は血清カルシウムの恒常性に寄与し、生命を支えている臓器として重要な役割を担っている。加齢による腎臓、副甲状腺、十二指腸、骨の機能障害は、生命の維持を脅かすことになることは言うまでもない。

近年、石灰化組織に特異的に存在するタンパク質であるオステオカルシンが糖尿病や筋肉運動調節に関与していることが報告された。我々は、消化管から分泌されるホルモンであるインクレチン的一种である GIP の受容体遺伝子欠損マウスは、破骨細胞の分化が亢進し骨粗鬆症を呈することを報告した(Mol Endocrinol 20:1644,2006)。このように、今まで独立した臓器として働くと考えられてきた骨組織は、膵臓、筋肉、十二指腸といった全身臓器から分泌されるホルモンと連関して機能していることが明らかとなってきた。

一方、破骨細胞は高度に石灰化した骨組織を破壊・吸収する唯一の細胞である。その起源は、生体に広く分布するマクロファージ系の細胞である(Udagawa N et al. Proc Natl Acad Sci 87:7260, 1990)。破骨細胞とその前駆細胞は RANK を発現し、骨芽細胞が発現する破骨細胞分化因子 RANK ligand (RANKL) を認識し破骨細胞に分化する。RANKL のデコイ受容体である OPG は様々な臓器で産生され、加齢によりその血中レベルが上昇する。我々は最近、OPG 欠損マウスは高血圧を呈し加齢と共に心肥大となることを発見した。

以上のような背景をもとに、抗加齢因子としてのオステオプロテグリンの新しい機能解析を遂行し、各種生活習慣病への臨床応用を目指したい。

本研究構想は、骨代謝学と循環器学(心臓血管学)の融合を目指した Osteocardiology(骨循環器学)の構築を基盤とする新規性を有する挑戦的研究である。OPG 欠損マウスにおいて認められる骨粗鬆化、血管石灰化、心臓肥大といった形質の連関を探ることによって、抗加齢因子としての OPG の新しい役割を証明することに挑戦する。この研究の成功は、骨代謝研究が各種生活習慣病の治療戦略に寄与する可能性を秘めており、挑戦的研究として重要な意義を有するものと自負している。

### 2. 研究の目的

1997 年、我々が参画した研究グループは、破骨細胞の分化と骨吸収機能を制御する骨芽細胞に発現する RANKL 分子と RANKL のデコイ受容体であるオステオプロテグリン(OPG)を同定した(Proc Natl Acad Sci 95:3597,1998)。現在、RANKL の中和抗体は骨粗鬆症や高カルシウム血症の治療薬として応用されている。

OPG は様々な臓器で産生され、加齢によりその血中レベルが上昇することが知られている。OPG の遺伝子欠損マウス(OPG<sup>-/-</sup>マウス)は、骨吸収が著しく亢進し骨粗鬆症を呈する。

さらに我々は、OPG<sup>-/-</sup>マウスの歯槽骨を解析した結果、OPG 遺伝子の欠損によって著しい歯槽骨吸収が惹起されることを見出した(Endocrinology 154:773,2013)。また、正常マウスの皮質骨や歯槽骨においては、骨細胞(Osteocyte)に OPG の発現が強く認められる。

以上の実験結果から、石灰化組織の破壊吸収に関与する RANKL のデコイ受容体である OPG は、骨細胞が産生することにより石灰化組織の結晶化を保つ働きを担っている可能性が考えられた。一方、OPG<sup>-/-</sup>マウスにおける骨組織以外の異常としては、血管石灰化の存在、炎症性サイトカイン産生の低下、血糖値の低下などが報告されているが、詳細は不明である。我々は、OPG 欠損マウスは高血圧を呈し、心機能が低下すること、加齢と共に心肥大となることを発見した(Hypertension 67:848,2016)。そこで、本研究においては、オステオプロテグリン(OPG)の抗加齢因子としての新しい機能の解析を目指し、歯周病や骨粗鬆症のみならず、心臓血管疾患、糖尿病、肥満といった全身疾患の治療のツールとして応用することを最終的な目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) RANKL-RANK-OPG と心血管リモデリングの関連についての解析

OPG 遺伝子欠損マウスと野生型マウスにおける心臓の病態について、組織学的に解析する。また、血圧上昇作用を有するアンジオテンシン II をこれらのマウスに投与することによる効果を検討する。さらに、RANKL 過剰発現マウスでも同様の実験を行う。

#### (2) 破骨細胞由来の骨形成促進因子に関する研究

OPG 遺伝子欠損マウスを用いて、成熟破骨細胞において RANKL 受容体である RANK を「エクソソーム」として分泌し、骨芽細胞活性を活性化させるというリバースシグナル仮説の検証を行う。

#### (3) 歯周病と動脈硬化症との関連

歯周炎患者に対して標準的な歯周病治療を施行し、動脈硬化指数である心臓足首血管指数(Cardio Ankle Vascular Index: CAVI)を測定する。歯周治療が動脈硬化の治療と予防に有用かどうかについての検討を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) RANKL-RANK-OPG と心血管リモデリングの関連についての解析

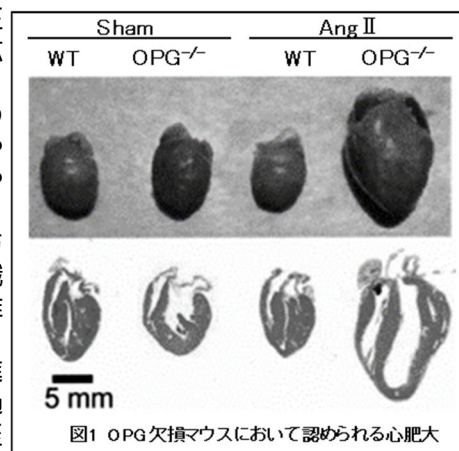
OPG は心血管組織に発現し、骨代謝のみならず循環調節にも関与する可能性がある。OPG が遺伝的に欠損する若年性パジェット病患者に巨大な両側海面洞内頸動脈瘤の合併が報告される(AJNR AM J Neuroradiol 29:5-8, 2008)。そこで、OPG 遺伝子欠損マウスを用いて、RANKL-RANK-

OPG と心血管リモデリングの関連について解析した。

1 .OPG 遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比して血圧が高値で心肥大を呈し、加齢とともに左心室の内腔は拡大し収縮力は低下した。アンジオテンシン II をこれらのマウスに投与すると、容易に心不全を呈した。間質の線維化が乏しく、左室壁内のアポトーシス陽性細胞数やマトリックスメタロプロテアーゼ活性が増加し、ERK や JNK のリン酸化が亢進した。

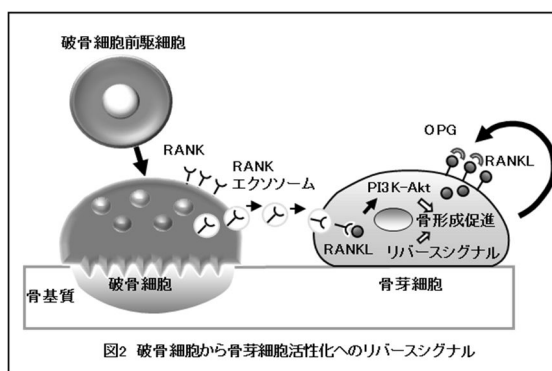
2 .OPG 遺伝子欠損マウスにアンジオテンシン II を投与すると大動脈破裂により死亡する個体が多かった。組織学的には OPG 欠損マウスの大動脈中膜にエラスチン線維の断裂箇所が増加した。大動脈を用いて遺伝子発現プロファイルを行うと、OPG 欠損マウスに特異的に発現亢進する細胞外マトリックス関連遺伝子があった。RANKL 過剰発現マウスでも同様の実験を行うも、大動脈破裂に至るマウスは少数であった。

以上の結果から、OPG は心血管の構造維持（特に細胞外基質）に重要な役割を担っている可能性が示された。



### (2) 破骨細胞由来の骨形成促進因子に関する研究

我々は、破骨細胞自身が発現・産生する LIF（白血球阻止因子）が骨細胞におけるスクレロステチンの発現を低下させ、骨芽細胞性の骨形成を促進する可能性を示した（J Bone Miner Res 32:2074, 2017）（図1）。また、破骨細胞由来の各種分子 S1P, ephrinB2, ephrinA2, Sema4D, PDGF-BB, Wnt10b, Cthrc1, C3a, カテプシン K の骨カップリング機構における作用機序が報告され、骨リモデリング機構を説明する画期的な新しい説が続々と登場してきた。骨芽細胞由来の破骨細胞分化抑制因子である Sema3a が骨リモデリングにおいて重要であるとする研究も報告されている。



このような状況の中、成熟破骨細胞は、RANK を表面に発現するエクソソームを分泌し、骨芽細胞内の RANKL に結合し、PI3K-Akt 経路を活性化することにより、骨芽細胞活性を上昇させるというリバーシグナルの存在様式を証明した（Ikebuchi Y et al. Nature 561:195, 2018）。

### (3) 歯周病と動脈硬化症との関連

加齢による歯槽骨吸収には破骨細胞の分化亢進と活性化が関与する。歯周病の原因となる嫌気性細菌の細胞壁成分である LPS は、骨芽細胞に作用して、TLR4 と MyD88 を介して破骨細胞分化因子 RANKL の増加と破骨細胞分化阻害因子 OPG の減少を惹起させる。一方、骨組織は、吸収と形成が絶えず繰り返される動的組織で、破骨細胞による骨吸収に続き、骨芽細胞が正確に吸収部位に骨を作る。そのため、骨組織の形と量は生涯維持されている。これが骨代謝共役と呼ばれる現象である。骨粗鬆症や歯周病では、骨代謝共役は破綻し、吸収量が形成量を上回るために骨量は減少する。そのため、これらの疾患では、骨吸収を抑制することが重要な治療法となることは言うまでもない。

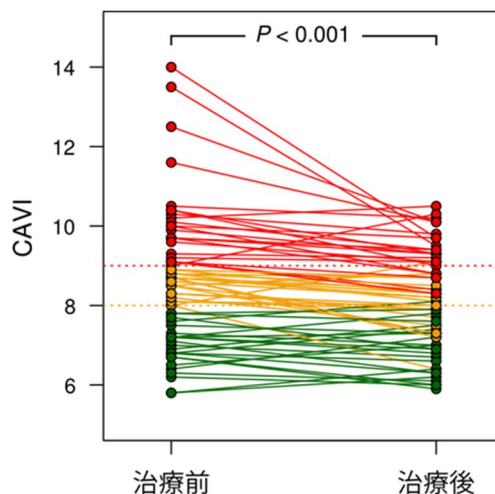


図5 歯周治療の前後における CAVI の変化

歯周病と全身疾患との相互関係を解明する研究分野は、ペリオドンタルメディスンという1つの学問体系として構築されるに至った。現在まで、心臓血管疾患(cardiovascular disease: CVD)、関節リウマチ、糖尿病、誤嚥性肺炎、骨粗鬆症、腎臓病、早産・低体重児出産などが歯周病との関連を報告されてきた。さらに近年では、歯周病と悪性腫瘍やアルツハイマー病との関連も報告されている。

我々は、中等度以上の歯周炎患者に対して標準的な歯周病治療を施行し、動脈硬化指数である心臓足首血管指数(Cardio Ankle Vascular Index: CAVI)を測定した。CAVI は、大動脈を含む「心臓(Cardio)から足首(Ankle)まで」の動脈(Vascular)の硬さを反映する指標(Index)である。

歯周治療後に、69名の被験者のうち55名(80%)においてCAVI値は有意に低下した。今後、歯周病を単に口腔内に限局した疾患と捉えるのではなく、慢性炎症から動脈硬化への進展という観点を持ち、歯周治療が動脈硬化の治療と予防に有用かどうかについて、更なる検討を行う。

<引用文献>

日本歯周病学会編：歯周病と全身の健康，日本歯周病学会，東京，2015，p1-116  
石原裕一ほか：全身疾患と歯周病，腎と骨代謝 29：81-94，2016

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kimura S, Nakamura Y, Kobayashi N, Shiroguchi K, Kawakami E, Mutoh M, Takahashi-Iwanaga H, Yamada T, Hisamoto M, Nakamura M, Udagawa N, Sato S, Kaisho T, Iwanaga T, Hase K	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteoprotegerin-dependent M cell self-regulation balances gut infection and immunity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 234
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-13883-y	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 Masuda Y, Sakagami H, Yokose S, Udagawa N	4. 巻 61
2. 論文標題 Effect of Small-molecule GSK3 Antagonist on Differentiation of Rat Dental Pulp Cells into Odontoblasts.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 135-140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/invivo.11877	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 Tsuruda T, Funamoto T, Udagawa N, Kurogi S, Nakamichi Y, Koide M, Chosa E, Asada Y, Kitamura K	4. 巻 859
2. 論文標題 Blockade of the angiotensin II type 1 receptor increases bone mineral density and left ventricular contractility in a mouse model of juvenile Paget disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 172519
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2019.172519	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 Yang M, Arai A, Udagawa N, Zhao L, Nishida D, Murakami K, Hiraga T, Takao-Kawabata R, Matsuo K, Komori T, Kobayashi Y, Takahashi N, Isogai Y, Ishizuya T, Yamaguchi A, Mizoguchi T	4. 巻 34
2. 論文標題 Parathyroid Hormone Shifts Cell Fate of a Leptin Receptor-Marked Stromal Population from Adipogenic to Osteoblastic Lineage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res	6. 最初と最後の頁 1952-1963
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbmr.3811	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 Ochiai N, Nakachi Y, Yokoo T, Ichihara T, Eriksson T, Yonemoto Y, Kato T, Ogata H, Fujimoto N, Kobayashi Y, Udagawa N, Kaku S, Ueki T, Okazaki Y, Takahashi N, Suda T	4. 巻 2
2. 論文標題 Murine osteoclasts secrete serine protease HtrA1 capable of degrading osteoprotegerin in the bone microenvironment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0334-5	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 Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, Hayashi M, Sugamori Y, Khan M, Kariya Y, Kato G, Tabata Y, Penninger JM, Udagawa N, Aoki K, Suzuki H	4. 巻 561
2. 論文標題 Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 195-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-018-0482-7	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 該当する

1. 著者名 Nakamichi Y, Udagawa N, Suda T, Takahashi N	4. 巻 177
2. 論文標題 Mechanisms involved in bone resorption regulated by vitamin D.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Steroid Biochem Mol Biol	6. 最初と最後の頁 70-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2017.11.005	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 Uehara S, Udagawa N, Kobayashi Y	4. 巻 75
2. 論文標題 Non-canonical Wnt signals regulate cytoskeletal remodeling in osteoclasts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Mol Life Sci	6. 最初と最後の頁 3683-3692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-018-2881-1	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 Murakami K, Kikugawa S, Kobayashi Y, Uehara S, Suzuki T, Kato H, Udagawa N, Nakamura Y	4. 巻 28
2. 論文標題 Olfactomedin-like protein OLFML1 inhibits Hippo signaling and mineralization in osteoblasts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 419-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.09.112	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 守安攝子, 長岡 香, 中澤恵美子, 福満典子, 中村美どり, 荒 敏昭, 吉成伸夫, 宇田川信之, 矢ヶ崎雅	4. 巻 44
2. 論文標題 歯周治療の動脈硬化症指標(Cardio Ankle Vascular Index: CAVI)に対する効果.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 松本歯学	6. 最初と最後の頁 79-87
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 Uehara S, Udagawa N, Mukai H, Ishihara A, Maeda K, Yamashita T, Murakami K, Nishita M, Nakamura T, Kato S, Minami Y, Takahashi N and Kobayashi Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Protein kinase N3 promotes bone resorption by osteoclasts in response to Wnt5a-Ror2 signaling.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Signal	6. 最初と最後の頁 eaan0023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aan0023.	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 Nakamichi Y, Udagawa N, Horibe K, Mizoguchi T, Yamamoto Y, Nakamura T, Hosoya A, Kato S, Suda T and Takahashi N	4. 巻 32
2. 論文標題 VDR in osteoblast-lineage cells primarily mediates vitamin D treatment-induced increase in bone mass by suppressing bone resorption.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res	6. 最初と最後の頁 1297-1308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3096. Epub 2017 Feb 22.	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 Yamashita T, Udagawa N, Thirukonda GJ, Uehara S, Hirose Yamauchi, Nobuo Suzuki, Li F, Kobayashi Y and Takahashi N	4. 巻 246
2. 論文標題 Platypus and opossum calcitonins exhibit strong activities, even though they belong to mammals.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gen Comp Endocrinol	6. 最初と最後の頁 270-278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygcen.2017.01.001. Epub 2017 Jan 4.	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 Nakamura M, Nakamichi Y, Mizoguchi T, Koide M, Yamashita T, Ara T, Nakamura H, Penninger JM, Furuya Y, Yasuda H and Udagawa N	4. 巻 59
2. 論文標題 The W9 peptide directly stimulates osteoblast differentiation via RANKL signaling.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 146-151
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 Yang M, Arai A, Udagawa N, Hiraga T, Lijuan Z, Ito S, Komori T, Moriishi T, Matsuo K, Shimoda K, Zahalka HA, Kobayashi Y, Takahashi N and Mizoguchi T	4. 巻 7
2. 論文標題 Osteogenic factor Runx2 marks a subset of leptin receptor-positive cells that sit atop the bone marrow stromal cell hierarch.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05401-1.	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9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Nobuyuki Udagawa, Masanori Koide, Teruhito Yamashita, Midori Nakamura, Shunsuke Uehara, Yasuhiro Kobayashi, Naoyuki Takahashi
2. 発表標題 Importance of osteoclasts in osteogenic signals.
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 (第42回) (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 宇田川信之, 小出雅則, 上原俊介, 荒井敦, 溝口利英, 山下照仁, 中村美どり, 小林泰浩, 高橋直之, 熊倉誠一郎, 福田千恵, 津田英資
2. 発表標題 Siglec-15中和抗体による骨吸収抑制作用と骨芽細胞分化促進作用
3. 学会等名 日本再生医療学会総会 (第18回)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Koide, Yasuhiro Kobayashi, Teruhito Yamashita, Kohei Murakami, Shunsuke Uehara, Hisataka Yasuda, Naoyuki Takahashi, Nobuyuki Udagawa
2. 発表標題 Osteoclasts promote trabecular bone formation through the suppression of sclerostin expression.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukina Miyamoto Takasaki, Miki Abe, Norio Amizuka, Tomoka Hasegawa, Nobuyuki Udagawa
2. 発表標題 Histochemical evidence of the presence of osteoclast-like cells in RANKL-/- mice.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇田川信之
2. 発表標題 臓器年齢と酸化ストレス-破骨細胞研究からの骨年齢-
3. 学会等名 日本抗加齢学会総会 (第18回) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇田川信之
2. 発表標題 骨はダイナミックに躍動している
3. 学会等名 日本歯科理工学会中部地方会夏期セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇田川信之
2. 発表標題 骨改造制御の新局面：骨吸収から骨形成・骨再生への橋渡し機構を探る-破骨細胞の骨形成シグナルにおける重要性-
3. 学会等名 歯科基礎医学会学術大会（第60回）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小出雅則, 宇田川信之
2. 発表標題 歯槽骨の骨リモデリングにおける骨細胞の役割
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会（第36回）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Udagawa N, Koide M, Uehara S, Arai A, Mizoguchi T, Yamashita T, Nakamura M, Kobayashi Y, Takahashi N, Kumakura S, Fukuda C, Tsuda E
2. 発表標題 Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 15 (Siglec-15) plays important roles in the induction of both bone-resorbing activity of osteoclasts and osteoblast differentiation.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

## 〔図書〕 計2件

1. 著者名 Takahashi N, Kobayashi Y, Udagawa N	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier Academic Press	5. 総ページ数 2024
3. 書名 Osteoclasts. Principles of Bone Biology 4th Edition	

1. 著者名 宇田川信之, 小出雅則, 中村美どり, 尾崎友輝, 吉成伸夫	4. 発行年 2018年
2. 出版社 インターアクション社	5. 総ページ数 283
3. 書名 高齢者への歯周治療と口腔管理	

## 〔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	小出 雅則  (KOIDE Masanori)  (10367617)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・准教授   (33602)	
研究分担者	吉成 伸夫  (YOSHINARI Nobuo)  (20231699)	松本歯科大学・歯学部・教授   (33602)	
研究分担者	中本 哲自  (NAKAMOTO Tetsuji)  (30514989)	朝日大学・歯学部・教授   (33703)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	中村 美どり  (NAKAMURA Midori)  (90278177)	松本歯科大学・歯学部・准教授    (33602)	
研究 分 担 者	上原 俊介  (UEHARA Shunsuke)  (90434480)	松本歯科大学・歯学部・講師    (33602)	