

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006～2010

課題番号：18109011

研究課題名（和文） 骨形成メカニズムとしてのニッチの分子的解明と治療への応用基盤の先端ナノサイエンス

研究課題名（英文） Molecular Analyses of Osteoblastic Niche and its Application with the Development of Nano Science

研究代表者

野田 政樹（NODA MASAKI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50231725

研究成果の概要（和文）：

骨形成のメカニズムとして骨芽細胞の制御に関わる新たな因子を骨の微小環境に着目し、探索した結果、オステオポンチンや CIZ のごとく細胞の接着及びその転写の制御に関わる分子が副甲状腺ホルモンのシグナルと相互作用することを見出し、さらに骨形成の根幹的なサイトカインである BMP の活性制御に関わる ANA (Abundant in Neuroepithelium Area) 及び Cnot 7 を見出し、加えて成熟骨芽細胞の分化を規定する因子群として Schnurri-2 が存在し閉経後骨粗鬆症のモデルにおいてもその欠失により骨量を保持することを発見した。これらの成熟骨芽細胞の遺伝子発現制御はメチル化を伴うエピジェネティクスにより制御されること、さらには神経系の制御とのリンクを司るメカニカルストレスと交感神経の両者に関わる分子群として M-CSF や MCP が副甲状腺ホルモンの下流で機能することを見出した。これらのニッチに関わる分子の制御のメカニズムをさらに骨の再生治療に向けたナノテクノロジーに応用する新規の担体としてコレステロールプルランが低用量の BMP にも関わらず新たなプロステグランディン E2 の受容体内、骨芽細胞に特異的に発現する EP4 のアゴニストの存在下では通常修復し得ない骨欠損を骨基質の十分な形成の下に回復し、そのメカニズムとして骨芽細胞の分化の指標としてのアルカリフォスファターゼの発現をもたらす BMP Response Element (BRE) にターゲットを持つ転写によって推進されることを見出した。以上の結果は本研究の目的とする骨形成メカニズムとしてのニッチを分子的に解明すると共に、コレステロールプルランを主体とした治療への応用基盤のナノサイエンスの確立が遂行されたものである。

研究成果の概要（英文）：

To understand the mechanism of bone formation factors that are involved in the regulation and pathology, we have been examining molecular bases with respect to the micro environment. We identified that CIZ is involved in the regulation of bone formation by altering the signaling of osteoblasts. CIZ and ECM proteins are regulating cell attachment and transcription. BMP is a most critical cytokine for bone formation and implicated in niche regulation. Niche for bone cells and the regulation of cells in such location has not been well elucidated. As interaction of local and systemic hormone is important for coordinate regulation of bone formation we focused on parathyroid hormone (PTH). Such systemic hormonal control exerts its effect through the regulation of local target tissues, which in turn regulate upstream signals in a feedback loop. Parathyroid hormone receptor (PPR) transgenic mice expressing a constitutively active form of the receptor (caPPR) specifically in cells of the osteoblast lineage have a high bone mass phenotype. In these mice, OPN deficiency further increased bone mass. Bone formation was also found to be controlled by ANA and Cnot7 that inhibit BMP. Epigenetic link and PTH dependent regulation by M-CSF and MCP is also found to be important. Regeneration of bone requires the combination of appropriate drugs and an appropriate delivery system to control cell behavior. However, the delivery of multiple drugs to heal bone is complicated by the availability of carriers. The aim of this study was to explore a new system for delivery of a selective EP4 receptor agonist (EP4A) in combination with low-dose bone morphogenetic protein 2 (BMP-2). Combination treatment with EP4A and low-dose BMP-2 in nanogel efficiently activated bone cells to regenerate calvarial bone by forming both outer and inner cortical plates as well as bone marrow tissue to regenerate a structure similar to that of intact calvaria. EP4A enhanced low-dose BMP-2-induced cell differentiation and activation of transcription events in osteoblasts. These data indicate that combined delivery of EP4A and low-dose BMP-2 via nanogel-based hydrogel provides a new system for bone repair.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	17,800,000	5,340,000	23,140,000
2007年度	16,300,000	4,890,000	21,190,000
2008年度	16,700,000	5,010,000	21,710,000
2009年度	16,900,000	5,070,000	21,970,000
2010年度	16,500,000	4,950,000	21,450,000
総計	84,200,000	25,260,000	109,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：骨・軟骨代謝学

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症の治療においては、骨の吸収を抑制する薬剤の開発が行われたが、一方で骨量の底値になった状況の改善や阻害薬の使用できない場合、更にはこれらの薬剤に应答しないケースなど、骨の形成の必要性が高まっている。骨の形成に必須と考えられる骨格系の幹細胞の微小環境についてはなお不明な点が多く、また骨芽細胞の制御のメカニズムはその発生学的な意義のみならず、成体におけるリモデリングの上での骨形成も含め解明が必要である。更に神経系と骨との関連や、骨量の回復または骨欠損の再構築の為の足場の研究と連携する統合的な骨形成の研究が必要となっている。

2. 研究の目的

現在の問題点を踏まえ、骨の形成のメカニズムとして幹細胞の存在と制御に関わる骨内の微小環境の分子レベルでの解明と成体の骨形成の制御機構を明らかにし、骨吸収をはじめとする神経系の制御の機転を解析すると共に、広範骨欠損の再構築の基盤となるナノサイエンスの基盤を形成することが目的である。

3. 研究の方法

骨芽細胞の幹細胞研究においては、組織としての骨髄環境やその構成成分である骨芽細胞をはじめとする間葉系細胞の分化のメカニズムを解析し、同時にまた新たな成体の骨形成の制御因子としての分子の探索を行う。分子機能の検討は、骨芽細胞をはじめとする間葉系細胞の細胞株及びこれらの制御因子を組み入れたトランスジェニックマウスやノックアウトマウスの解析によって *in vivo* の特に成体内の意義を明らかにすると共に、転写のレベル或いは蛋白レベル及びメッセ

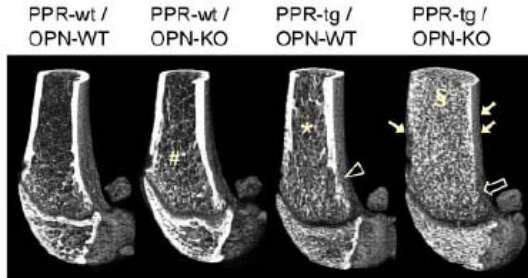
ンジャーレベルを含めた統合的な生命科学情報ベースに基づく解析を研究方法とする。

4. 研究成果

本研究の新たな知見は骨形成の基盤を明らかにするものであり、2006年からこれまでに責任著者として *Journal of Biological Chemistry* に 6 報、*Journal of Cellular Physiology* に 3 報、また *Endocrinology* に 2 報、*Journal of Bone and Mineral Research* に 1 報、*Arthritis & Rheumatism* に 2 報など、計 36 件の責任著者論文ならびに共著書論文を含めると計 43 件の成果が挙げられた。特に骨形成の意義においては、従来全く明らかでなかった副甲状腺ホルモンのマトリックス蛋白による抑制的な制御やメカニカルストレスの除去に際しての吸収の逆転的抑制など、常識を覆す新たな知見や Schnurri 2 や Cnot7 蛋白など全く新しい分子の機能を見出し、破骨細胞の機能の上でチャンネル蛋白の意義を見出すと共に、ナノサイエンステクノロジーの上でヒトにおける安全性があり使用が可能なコレステロールプルランによる蛋白質や非蛋白性の骨形成促進因子を用いた骨再生のシステム構築に成果を挙げた。以下に具体的なそれぞれの項目における成果を示す。

項目 1 骨形成に関わる骨内ニッチの構成因子とその制御のメカニズムの解明では、骨形成促進に関わる PTH と時計遺伝子 *Per-1* のリンクを発見し (*Journal of Cellular Biochemistry* 2011), オステオポンチンの欠失によって副甲状腺ホルモンの活性化シグナルに基づく骨形成の顕著な亢進が観察され、骨髄内の骨形成にその変化が著しく、動員される側のニッチを含む微小環境の変化

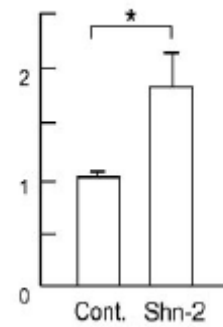
が推察され、ルシフェラーゼを指標とする CRE(サイクリック AMP レスponseエレメント)の制御の上で、シグナルがクロストークする転写のレベルで骨形成に関わる細胞の微小環境即ちニッチの機能が制御されることを明らかにした(Journal of Biological Chemistry 2008) (下図)。



同じく骨髄内の造血系ニッチにも関わる BMP のシグナルを検討し、特異的な BMP の抑止活性を持つ細胞内制御シグナル因子 ANA(Abundant in Neuroepithelium Area) が骨芽細胞に発現すると共に細胞レベルでの骨芽細胞分化に関わる BMP の作用を転写により制御し Smad8 を介する相互作用によってシグナルを抑止することを見出し、ニッチ形成に関わる BMP の新たな抑止因子の存在が明らかになった(Journal of Biological Chemistry 2009)。骨芽細胞ニッチを構成する機能分子としてのオステオポンチンの作用においては、リンの高値に基づく骨吸収に対して促進的に機能すること(Endocrinology 2006)ならびにその下流における転写因子として Runx2 が遺伝子の用量に依存した骨形成の維持によって廃用性骨萎縮に対抗する骨量維持のメカニズムに関わることを見出した(Endocrinology 2006)。さらにニッチの関わる骨軟骨疾患において細胞接着転写因子が機能することを見出している。

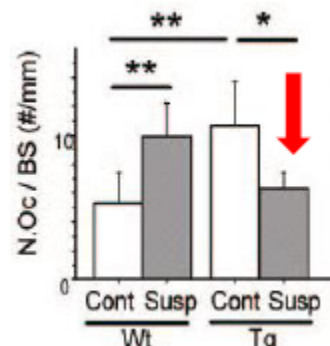
項目 2 成熟骨芽細胞の分化規定因子としての分子シグナルネットワークの解明では成体のマウスにおける骨量制御因子の検索を行い、BMP の作用を促進する分子としての Schnurri2 の機能を見出した。即ち Schnurri2 の欠失により海綿骨量は増加し、これにより閉経後骨粗鬆症のモデルとしての卵巣摘除後も骨量が正常のコントロールと同様に保たれること (Journal of Cellular Physiology 2011) またこの Schnurri2 が Osteocalcin Promoter を活性化し、その欠損により吸収と骨形成が低下し成体の骨形成制御因子としての Schnurri2 の役割が明らかになった(Journal of Biological Chemistry 2007) (下図)。

Osteocalcin-luciferase



一方、Cnot7 の欠失により、成体内における BMP 投与によって起こる骨形成が亢進することから、この分子が新たな成体における骨形成の抑止分子であることが明らかになった(Journal of Bone and Mineral Research 2007)。さらに JunD の成体における骨形成の特異的な抑止因子としての転写レベルでの分子機構に至る迄の新たなメカニズムが明らかになった (Journal of Cellular Biochemistry 2008)。加えて骨・軟骨関連遺伝子の DNA のメチル化状態がその分化にともない、減少しているとするこれまで常識とは逆の事実がヒトの細胞や人工関節置換の際に提供された関節軟骨組織から明らかになった(Arthritis & Rheumatism 2009)。

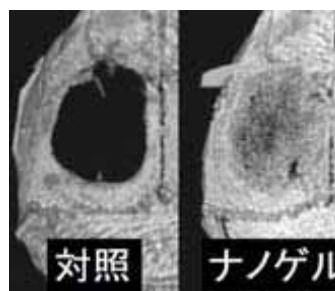
項目 3 神経系制御による破骨細胞の機能調節と骨形成促進メカニズムの連関の解明
骨形成と吸収の両者にわたりアンジオテン II が機能することが見出しノックアウト動物では、骨量の増加が観察された。この結果は、全身性に制御される循環系とそのシグナル因子が骨の量の決定に関わることを示したものである(Journal of Biological Chemistry 2009)。局所の副甲状腺ホルモンの受容体 (tg) のシグナルにより破骨細胞の活性が、逆に非荷重(Susp)により抑制されると
いうこれまでの知見を覆す発見がなされた (下図)。



この現象は、そのメカニズムとして、特異的な M-CSF ならびに MCP-1 の発現低下が起

こることによって生ずることが明らかとなった(Journal of Biological Chemistry 2007)。また視床下部腹側内側核を GTG によって破壊すると、非荷重によって起こる骨量低下が生ぜず、骨及び脂肪の両者が交感神経系によって制御されることを明らかにした(Journal of Cellular Biochemistry 2006)。さらに細胞外マトリックス蛋白であるオステオポンチンが歯の移動に伴う骨の形成並びに吸収に関わり、交感神経系による作用と局所における細胞への機能が細胞外基質によって仲介されることを示すそのメカニズムへの示唆を与えた(Journal of Cellular Physiology 2008)。加えて非荷重によって起こる骨量低下は TRPV4 の欠失によって抑制され交感神経系の亢進による骨吸収の亢進並びに骨形成の低下に至る過程における新しいイオンチャンネルの存在の意義が明らかになった(Journal of Cellular Physiology 2008)。

項目 4 骨の形成と再生治療に向けたナノテクノロジーの基盤研究の推進の研究
 ナノサイエンスに基づきコレステロールブルランが BMP を徐放性に供給し、骨を形成することを見出し(Journal of Cellular Physiology 2009)、単回投与にてプロスタグランジン E2 を徐放性に供給し、これにより成体内における骨形成を促進することも明らかとなった(Journal of Cellular Biochemistry 2007)。さらにオステオサイトの機能分子の 1 つである matrix metalloproteinase 2 の欠失によって骨量が増加することが明らかになった(Journal of Biological Chemistry 2006)。加えてナノゲルが一分子ごとに蛋白性の成長因子あるいは、非蛋白性の化合物を包含することに着目し、低用量の BMP に加えたプロスタグランジン受容体サブタイプの特異的な化合物である EP4 のアゴニストを用いて、通常では修復出来ない低用量にも関わらず、骨形成を誘導し、3次元で元の形に広範囲の骨欠損が修復することが可能であることを見出した。またこの際に、徐放性のゲルの時間軸を明らかにし、BMP のシグナルとしての Smad の活性化並びに転写性の制御が存在することをルシフェラーゼアッセイにより見出した(Arthritis & Rheumatism 2011)。



以上の如く、項目 1：骨形成に関わる骨内ニッチ(Niche)の構成因子の解明(PTH, Per-1)ならびに項目 2：成熟骨芽細胞分化規定因子の発見(Shn-2)項目 3：神経系制御による破骨細胞の機能調節と骨形成促進メカニズムの連関の解明(beta blocker)項目 4：骨の形成と再生治療に向けたナノテクノロジー(Nanogel)の基礎研究の推進のいずれにおいても本研究の成果として各々の新たな且つ有意義な知見が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 37 件)

1. Hanyu R, Noda M, et al. Per-1 is a specific clock gene regulated by parathyroid hormone (PTH) signaling in osteoblasts and is functional for the transcriptional events induced by PTH. Journal of Cellular Biochemistry;112 : 433-438, 2011 査読有
2. Kamolratanakul P, Noda M, et al. Nanogel-based scaffold delivery of prostaglandin E(2) receptor-specific agonist in combination with a low dose of growth factor heals critical-size bone defects in mice. Arthritis Rheum; 63(4):1021-33, 2011 Apr 査読有
3. Nagao M, Noda M, et al. Schnurri-2 deficiency counteracts against bone loss induced by ovariectomy. Journal of Cellular Physiology ; 226 : 573-578, 2010 査読有
4. Ampomaramveth Salingcamboriboon R, Noda M, et al. Cbl-b Enhances Runx2 Protein Stability and Augments Osteocalcin Promoter Activity in Osteoblastic Cell Lines. Journal of Cellular Physiology 224:743-7, 2010 査読有
5. Nifuji A, Noda M, et al. Nemo-like kinase (NLK) expression in osteoblastic cells and suppression of osteoblastic differentiation. Experimental Cell Research 316:1127-1136, 2010 査読有
6. Mizoguchi F, Noda M, et al. Osteoclast-specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorption. Journal of Cellular Biochemistry 109:866-75, 2010 査読有
7. Saita Y, Noda M, et al. Combinatory effects of androgen receptor deficiency and hind limb unloading on bone. Hormone and Metabolic Research 41:822-8, 2009 査読有
8. Miyai K, Noda M, et al. ANA deficiency enhances BMP-induced ectopic bone formation via transcriptional events. Journal of Biological Chemistry 284:10593-600, 2009 査読有
9. Ezura Y, Noda M, et al. Methylation status of CpG-islands in the promoter regions of signature genes during chondrogenesis of human synovium-derived

- mesenchymal stem cells. *Arthritis & Rheumatism* 60:1416-26, 2009 査読有
10. Izu Y, Noda M, et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass. *Journal of Biological Chemistry* 284:4857-64, 2009 査読有
11. Hayashi C, Noda M, et al. Osteoblastic Bone Formation Is Induced by Using Nanogel-Crosslinking Hydrogel as Novel Scaffold for Bone Growth Factor. *Journal of Cellular Physiology* 220:1-7, 2009 査読有
12. Ono N, Noda M, et al. Osteopontin Negatively Regulates parathyroid hormone receptor signaling in osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry* 283:19400-19409, 2008 査読有
13. Chung CJ, Noda M, et al. OPN deficiency suppresses appearance of odontoclastic cells and resorption of the tooth root induced by experimental force application. *Journal of Cellular Physiology* 214:614-20, 2008 査読有
14. Hemmi H, Noda M, et al. A new Trem family member, Trem4, binds to dead cells and is a DAP12 linked marker for subsets of mouse macrophages and dendritic cells. *Journal of Immunology* 182 : 1278-86, 2008 査読有
15. Nakamoto T, Noda M, et al. Expression and tyrosine phosphorylation of Crk associated substrate lymphocyte type (Cas-L) protein in human neutrophils. *Journal of Cellular Biochemistry* 105:121-8, 2008 査読有
16. Hayata T, Noda M, et al. Ciz, a transcription factor with a nucleocytoplasmic shuttling activity, interacts with C-propeptides of type I collagen. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 368:205-10, 2008 査読有
17. Mizoguchi F, Noda M, et al. Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Deficiency Suppresses Unloading-Induced Bone Loss. *Journal of Cellular Physiology* 216:47-53, 2008 査読有
18. Kawamata A, Noda M, et al. JunD suppresses bone formation and contributes to low bone mass induced by estrogen depletion. *Journal of Cellular Biochemistry* 103:1037-45, 2008 査読有
19. Ono N, Noda M, et al. Constitutively active parathyroid hormone receptor signaling in cells in osteoblastic lineage suppresses mechanical unloading-induced bone resorption. *Journal of Biological Chemistry* 282:25509-16, 2007 査読有
20. Saita Y, Noda M, et al. Lack of schnurri-2 expression associates with reduced bone remodeling and osteopenia. *Journal of Biological Chemistry* 282:12907-15, 2007 査読有
21. Yamashita T, Noda M, et al. NF-kB p50 and p52 regulate RANKL and TNF-induced osteoclast precursor differentiation by activating c-Fos and NFATc1. *Journal of Biological Chemistry* 282:18245-53, 2007 査読有
22. Kanda T, Noda M, et al. PlexinD1 deficiency induces defects in axial skeletal morphogenesis. *Journal of Cellular Biochemistry* 101:1329-37, 2007 査読有
23. Kato N, Noda M, et al. Nanogel-based delivery system enhances PGE(2) effects on bone formation. *Journal of Cellular Biochemistry* 101:1063-70, 2007 査読有
24. Shimoyama A, Noda M, et al. Ihh/Gli2 Signaling Promotes Osteoblast Differentiation by Regulating Runx2 Expression and Function. *Molecular Biology of the Cell* 18:2411-8, 2007 査読有
25. Washio-Oikawa K, Noda M, et al. Cnot7 Null Mice Exhibit High Bone Mass Phenotype and Modulation of BMP Actions. *Journal of Bone Mineral Research* 22:1217-23, 2007 査読有
26. Hayashi C, Noda M, et al. Serum osteopontin, an enhancer of tumor metastasis to bone, promotes B16 melanoma cell migration. *Journal of Cellular Biochemistry* 101:979-86, 2007 査読有
27. Kato N, Noda M, et al. Osteopontin deficiency enhances anabolic action of EP4 agonist at a sub-optimal dose in bone. *Journal of Endocrinology* 193:171-82, 2007 査読有
28. Hino K, Noda M, et al. Deficiency of CIZ, a nucleocytoplasmic shuttling protein, prevents unloading-induced bone loss through the enhancement of osteoblastic bone formation in vivo. *Bone* 40:852-860, 2007 査読有
29. Inoue K, Noda M, et al. A crucial role for matrix metalloproteinase 2 in osteocytic canalicular formation and bone metabolism. *Journal of Biological Chemistry* 281:33814-24, 2006 査読有
30. Salingcamboriboon R, Noda M, et al. Runx2 is a Target of Mechanical Unloading to Alter Osteoblastic Activity and Bone Formation in Vivo. *Endocrinology* 147:2296-305, 2006 査読有
31. Koyama Y, Noda M, et al. Osteopontin deficiency suppresses high phosphate load-induced bone loss via specific modulation of osteoclasts. *Endocrinology* 147:3040-9, 2006 査読有
32. Washio-Oikawa K, Noda M, et al. Expression Analysis of LacZ gene placed in the locus of Cnot7 exhibits its activity in osteoblasts in vivo and in mineralized nodules in vitro. *Journal of Cellular Biochemistry* 99:538-44, 2006 査読有
33. Ishijima M, Noda M, et al. Osteopontin is associated with nuclear factor kB gene expression during tail-suspension-induced bone loss. *Experimental Cell Research* 312:3075-83, 2006 査読有
34. Hino K, Noda M, et al. Unloading-induced bone loss was suppressed in gold-thiogluose treated mice. *Journal of Cellular Biochemistry* 99:845-52, 2006 査読有
35. Eleftheriou F, Noda M, et al. Sympathetic regulation of osteoclastogenesis is required for gonadectomy-induced bone loss and antagonized by CART. *Nature* 433:7028, 2005 査読有
36. Morinobu M, Noda M, et al. CIZ reduces adult bone mass in vivo via inhibition of BMP-induced bone formation. *Journal of Experimental Medicine* 201:961-970, 2005 査読有
37. Kondo H, Noda M, et al. Unloading induces osteoblastic cell suppression and osteoclastic cell activation to lead to bone loss via sympathetic nervous system. *Journal of Biological Chemistry* 280:30192-200, 2005 査読有
- [学会発表] (計100件)
1. Ryo Hanyu, Masaki Noda, et al. Anabolic action of PTH signaling on bone activated expression of a clock gene, Per-1, 第1回国際スポーツロジック学会学術集会, Tokyo, Japan, March 5, 2011
2. Kawamata A, Noda M, et al. Ovariectomy induced bone loss was prevented by the deficiency of junD which determines osteoblastic activity and basal levels of bone mass The 9th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery, Kuala Lumpur, Malaysia, November 25-28, 2010
3. Schnurri2 Deficiency Increases all of 1,25(OH)2D3, Renal 25-hydroxyvitamin D 1-Hydroxylase, PTH, FGF23, Serum Calcium and

Phosphate in Association with Hypercalcification in Joints. Nagao M, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

4. Osteopontin Plays a Pivotal Role Sympathetic Control of Bone Mass. Nagao M, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

5. Unloading-induced Suppression of B-lymphogenesis and Expansion of Peripheral Monocyte/macrophage Lineage Cells is Preserved in the Mice Deficient for Osteopontin. Ezura Y, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

6. Adrenergic Receptor Regulates Anabolic Action of Constitutively Active Form of PTH/PTHrP Receptor Signaling. Hanyu R, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

7. Cnot3, a Novel Critical Regulator of a mRNA Stability, is Involved in the Maintenance of the Bone Mass and the Bone Structure in Senile Osteoporosis Model. Watanabe C, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

8. PTH Anabolic Action is Influenced by the Deficiency of TRPV4 in Bone. Kamolratanakul P, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

9. Identification of Novel Molecule for Melanoma Malignancy- Role of CIZ. Miyai K, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

10. Dullard, a Novel BMP Inhibitor, Targets Smad1 to Suppress BMP-dependent Transcription in Mammalian Osteoblastic Cells. Hayata T, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

11. Deficiency of Dok-1 and Dok-2, Ras-Erk Pathway Inhibitors, Enhances Bone Loss in Postmenopausal Osteoporosis Model of Mice. Miyajima D, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

12. Nck1, a Molecular Adaptor Prerequisite for Cell Motility, is Stimulated by Bone Morphogenetic Protein and Contributes to Maintain Bone Mass. Hanyu R, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

13. TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4), a Mechanosensor for Bone Is Required for the Maintenance of Bone Mineral Density of Mandible Exposed to Occlusal Force. Suzuki T, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

14. CIZ Expression is Enhanced by Inflammatory Stimulation and Transcriptionally Regulates the RANKL Promoter. Nakamoto T, Noda M, et al. The

32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

15. Genetic Conversion of Osteoclast Precursor to be Responsive to Light-controlled Cation Channel Activation Enhances Differentiation Upon Modulation of their Membrane Potential. Notomi T, Noda M, et al. The 32nd Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada, October 15-19, 2010

〔図書〕(計1件)

著者名: Masaki Noda
 出版社名: Springer
 書名: Mechanosensing Biology
 発行年: 2011
 総ページ数: 219

〔産業財産権〕

取得状況(計2件)
 名称: 骨形成促進物質とナノゲルを含有する骨形成用生体材料
 発明者: 秋吉一成、野田政樹
 権利者: 同上
 種類: 特許
 番号: 特願 2007-554906
 取得年月日: 2007-01-17
 国内外の別: 国内

名称: 抗オステオポンチン抗体及びその用途 / ANTI-OSTEOPONTIN AND USE THEREOF
 発明者: 上出利光、今重之、佐伯行彦、横崎恭之、野田政樹、山本宣哉
 権利者: 同上
 種類: 特許
 番号: 特願 2006-281027
 取得年月日: 2006-10-16
 国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
www.tmd.ac.jp/mri/section/advanced/mp/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者
 野田 政樹 (NODA MASAKI)
 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
 研究者番号: 50231725

(2) 研究分担者
 江面 陽一 (EZURA YOICHI)
 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授
 研究者番号: 50333456
 早田 匡芳 (HAYATA TADAYOSHI)
 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教
 研究者番号: 40420252