

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02930

研究課題名(和文)膜貫通型分子Enpp1を介した正所性カルシウム沈着と老化制御

研究課題名(英文) Regulation of aging via regulating calcium homeostasis through a transmembrane protein Enpp1

研究代表者

宮本 健史 (MIYAMOTO, Takeshi)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任教授

研究者番号：70383768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：骨粗鬆症は閉経や加齢などにより骨の脆弱性が増大した結果、骨折のリスクが高まった状態と定義される。性腺機能不全による骨粗鬆症のメカニズムは解明が進んでいるものの、加齢による骨量低下のメカニズムは不明のままであった。我々は膜貫通型分子であるectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1) の機能不全型自然変異マウスであるtip toe walk (ttw)マウスでは高リン食投与により、骨量の低下と異所性骨化をきたすことを見出し、Enpp1がリン代謝制御を通じて、カルシウム代謝制御において必須の役割を担っていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の超高齢社会の到来により、骨粗鬆症患者数と骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折数は増加の一途を辿っており、その対策は喫緊の課題である。本研究成果はカルシウム代謝の恒常性がリン代謝制御を介して制御されていることを明らかにした点、またその制御を膜貫通型分子であるectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1)が担っていることを解明した点で学術的に有意義であり、またリン代謝を通じてカルシウムの異所性沈着が制御されているという、骨粗鬆症の発症機構の新たな可能性を示し得た点で社会的にも意義がある研究であると考えている。

研究成果の概要(英文)：Osteoporosis is developed by various causes such as menopause and aging, and is defined as a skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture. Mechanisms underlying bone loss owing to gonadal dysfunction such as menopause was recently clarified, however, those underlying aging dependent bone loss remained unclear. We utilized tip toe walk (ttw) mouse, which is a natural loss of function mutation mouse of ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1), a transmembrane protein, and clarified that ttw mice exhibited significant bone loss under a feeding of high phosphate diet. We also found that ectopic ossification was seen in ttw mice fed a high phosphate diet. Thus, we concluded that Enpp1 was required to regulate calcium homeostasis through regulating phosphate metabolism.

研究分野：整形外科学

キーワード：整形外科

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症患者数は、本研究課題の申請時当時には、国内の疫学調査によりおよそ1300万人と見積もられており、大腿骨近位部骨折などの骨脆弱性骨折発生の大きなリスクとなっていた。事実、大腿骨近位部骨折は当時も今も年々増大の一途をたどっており、今日では年間の発生数が19万件を突破しており、さらに増大し続けている。大腿骨近位部骨折の発生によっては、患者の苦痛はもちろん、家族の負担や医療経済的な面、また受傷後のロコモティブシンドロームや介護負担の面からも、骨粗鬆症はその対策が極めて重要な加齢性疾患の1つであるという状況であった。骨粗鬆症は閉経や加齢を背景に発症する、骨代謝の恒常性が破綻した疾患であり、超高齢社会の到来により患者数は本研究課題の申請時にはすでに急増状況にあったが、加齢により、男女とも骨密度が低下することは広く知られているが、その分子的な機序は解明されていないのが現状であった。閉経や性腺機能不全による骨粗鬆症の発症機構が当時少しずつ明らかにされてきていたが、この加齢による骨量減少メカニズムの詳細は不明であり、新たな治療標的の同定のためにも、その分子機構の解明が必要と考えられた。

### 2. 研究の目的

申請者は、膜貫通型分子である **ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1)** が骨組織という本来のカルシウムを貯蔵すべき組織への正所性のカルシウム沈着に必須の役割を担うこと、その欠損によっては大血管や腎臓などに異所性の石灰化を引き起こし、逆に骨のカルシウムは減少することで骨粗鬆症となり、動脈硬化や寿命の短縮等の様々な老化現象を引き起こすことを Enpp1 欠損マウス (Enpp1 KO) を用いて見出していた (Sci Rep 2017)。そこで、本研究課題では Enpp1 による正所性カルシウム沈着制御ならびに骨恒常性・老化制御機構を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では Enpp1 の骨代謝における機能を解明するため、Enpp1 の機能喪失型の自然変異マウスである tip toe walk (ttw) マウスを用いて解析を行うこととした。この ttw マウスはリン代謝の恒常性が破綻していることを見出しており、正常下限程度の低リン血症を呈することを見出していた。そこで、ttw マウスおよびコントロールの野生型 (Wild) マウスに対してリン補充のための高リン食を投与し、異所性のカルシウム沈着について評価することとした。評価法としては、骨組織では骨密度を dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) を用いた定量評価を、またマイクロCTを用いた異所性骨化の評価を行うこととした。組織学的にも、大動脈や腎臓の石灰化を von Kossa 染色で評価することとした。

### 4. 研究成果

まず、ttw マウスおよび Wild マウスに対して高リン食を投与したところ、驚いたことに ttw マウスが高リン食投与開始後3週間程度で全個体が致死に至ることを見出した (図1)。また、体重も Wild マウスは高リン食投与によっても体重が増加するのに対して、ttw マウスは高リン食投与開始後に徐々に体重が減少することを見出した (図1)。このことは、Enpp1 がリン代謝制御を介して、個体レベルでの恒常性制御に寄与することを示唆している。さらに、死亡する前に、高リン食投与2週間程度で骨密度を測定してみると、通常食投与の条件においても ttw マウスは Wild マウスより有意に DXA で計測した骨密度が低かったが、高リン食投与によっては Wild マウスは骨密度が変化しないにも関わらず、ttw マウスは高リン食投与によってさらに骨密度が有意に低下することを見出した。このことは Enpp1 がリン代謝制御を介してカルシウム代謝をも制御しているということを示唆した。このことは国内外において同様の報告がなく、インパクトのある画期的な成果と考えている。高リン食投与によって骨のカルシウム量を測定する骨

密度が低下したことは、骨からカルシウムが持ち出されたことを意味する。果たして、高リン食を投与した ttw マウスはマイクロCTで評価する異所性骨化が、通常

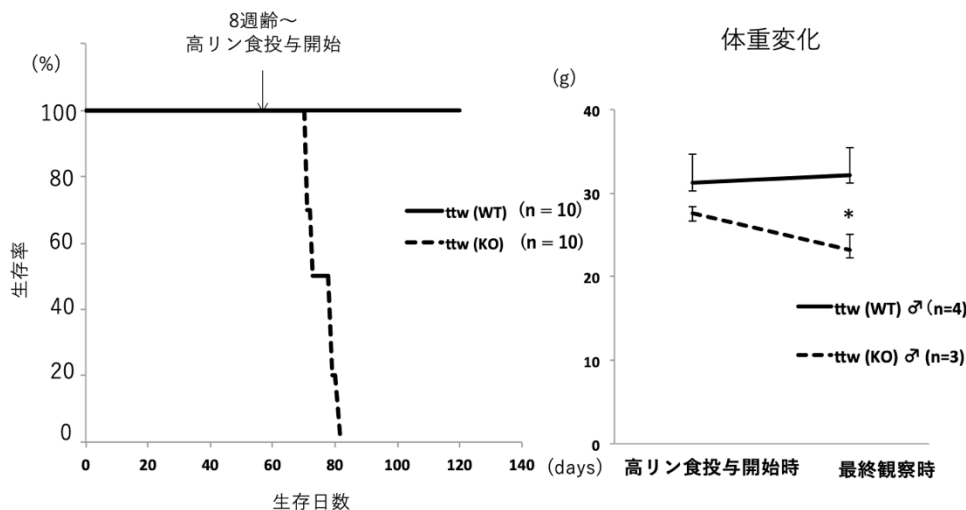


図1：高リン食投与によるttwマウスの致死性と体重減少

食投与の ttw マウスあるいは高リン食投与の Wild マウスに比べて明らかに亢進していることが明らかになった(図1)。さらに、組織的な解析においても、カルシウム沈着を評価する von Kossa 染色において、高リン食を投与した ttw マウスでは大動脈や腎臓において明らかな異所性石灰化像を呈していた(図2)。以上のことから、Enpp1 がカルシウムを骨という正しい所に沈着させる上で必須の役割を担うこと、その機能不全によっては、特にリン負荷時に骨からのカルシウムの漏出と異所性の骨化や石灰化が惹起され、生命予後をも悪化させることを明らかにすることができた。これらの成果化から、リン代謝がカルシウム代謝を制御するという新たなパラダイムを同定し得たこと、またこの

パラダイムにおいて Enpp1 が必須の役割を担うことを新たに発見できた。今後は Enpp1 がどのような機序でリン代謝やカルシウム代謝を制御しているのか、という点が課題となる。我々は、ttw マウスではリン負荷時に腎臓における Klotho の発現が有意に低下することを見出している。Klotho は老化を制御する因子として同定された分子で、Klotho の機能喪失マウス(Klotho) は短命や骨粗鬆症などの早期老化症状を呈し、高リン食を投与した ttw マウスと非常に類似した所見を呈する。我々は Klotho マウスが、高リン食を投与した ttw マウスと同様に椎体に異所性骨化を生じることを見出した(図3)。Klotho が老化制御因子として Nature 誌に報告されるなど、インパクトの大きい因子であった事から、その発現制御に関する様々な取り組みがなされたが、Klotho マウスと同様の表現が得られるような遺伝子改変マウスは得られておらず、上流因子は明らかではなかった。このようなことから、将来的な展望と

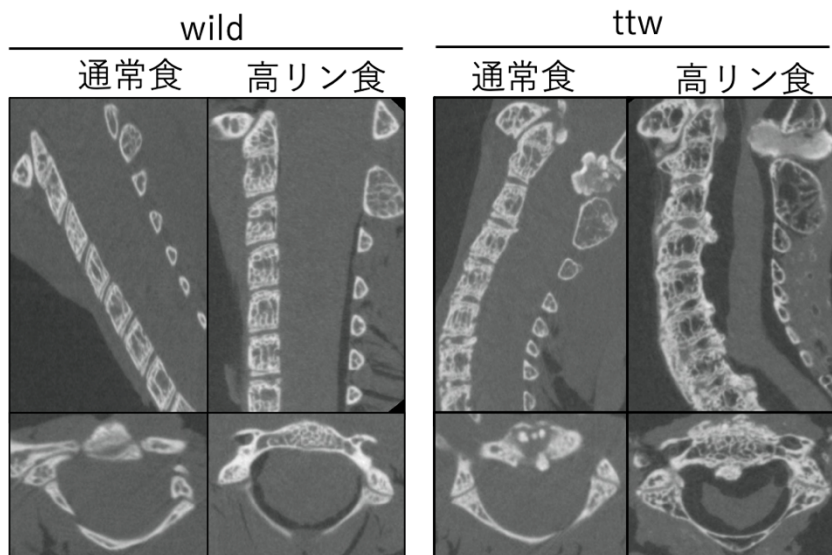


図2：高リン食投与によるttwの異所性骨化の増強

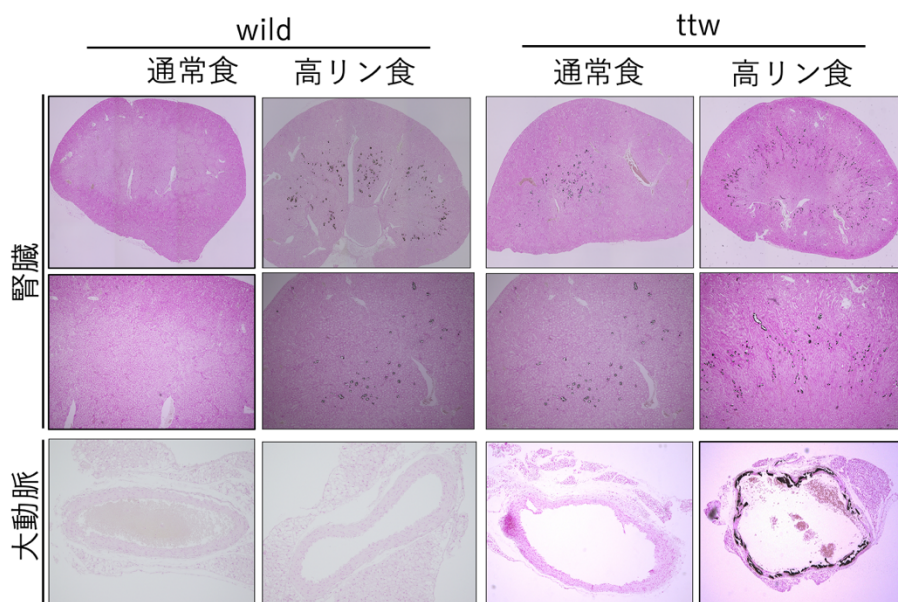


図3：高リン食投与によるttwの異所性石灰化の増強

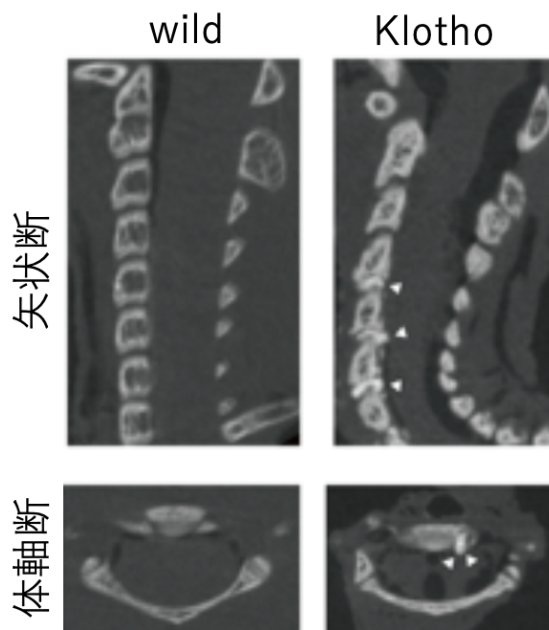


図4：Klothoマウスにおける異所性骨化

しては、Enpp1 がどのように Klotho の発現を制御するのか、老化やリン代謝制御のさらなるメカニズムの解明が課題になると考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 36件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kaneko Y, Tanigawa N, Sato Y, Kobayashi T, Nakamura S, Ito E, Soma T, Miyamoto J, Kobayashi S, Harato K, Matsumoto M, Nakamura M, Niki Y, Miyamoto T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Oral administration of N-acetyl cysteine prevents osteoarthritis development and progression in a rat model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55297-2.	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 Miyamoto T, Miyakoshi K, Sato Y, Kasuga Y, Ikenoue S, Miyamoto K, Nishiwaki Y, Tanaka M, Nakamura M, Matsumoto M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Changes in bone metabolic profile associated with pregnancy or lactation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43049-1.	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 Okada H, Kajiya H, Omata Y, Matsumoto T, Sato Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kaneko Y, Nakamura S, Koyama T, Sudo S, Shin M, Okamoto F, Watanabe H, Tachibana N, Hirose J, Saito T, Takai T, Matsumoto M, Nakamura M, Okabe K, Miyamoto T, Tanaka S.	4. 巻 34
2. 論文標題 CTLA4-Ig directly inhibits osteoclastogenesis by interfering with intracellular calcium oscillations in bone marrow macrophages.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res.	6. 最初と最後の頁 1744-1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3754.	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 Mima Y, Suzuki S, Fujii T, Morikawa T, Tamaki S, Takubo K, Shimoda M, Miyamoto T, Watanabe K, Matsumoto M, Nakamura M, Fujita N.	4. 巻 37
2. 論文標題 Potential involvement of semaphorin 3A in maintaining intervertebral disc tissue homeostasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Orthop Res.	6. 最初と最後の頁 972-980.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24258.	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 Izawa N, Kurotaki D, Nomura S, Fujita T, Omata Y, Yasui T, Hirose J, Matsumoto T, Saito T, Kadono Y, Okada H, Miyamoto T, Tamura T, Aburatani H, Tanaka S.	4. 巻 34
2. 論文標題 Cooperation of PU.1 With IRF8 and NFATc1 Defines Chromatin Landscapes During RANKL-Induced Osteoclastogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res.	6. 最初と最後の頁 1143-1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3689.	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 Mima Y, Suzuki S, Fujii T, Morikawa T, Tamaki S, Takubo K, Shimoda M, Miyamoto T, Watanabe K, Matsumoto M, Nakamura M, Fujita N.	4. 巻 37
2. 論文標題 Potential involvement of semaphorin 3A in maintaining intervertebral disc tissue homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Orthop Res	6. 最初と最後の頁 972-980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24258	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 Izawa N, Kurotaki D, Nomura S, Fujita T, Omata Y, Yasui T, Hirose J, Matsumoto T, Saito T, Kadono Y, Okada H, Miyamoto T, Tamura T, Aburatani H, Tanaka S.	4. 巻 34
2. 論文標題 Cooperation of PU.1 With IRF8 and NFATc1 Defines Chromatin Landscapes During RANKL-Induced Osteoclastogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res	6. 最初と最後の頁 1143-1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3689	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 Miyamoto T, Oguma Y, Sato Y, Kobayashi T, Ito E, Tani M, Miyamoto K, Nishiwaki Y, Ishida H, Otani T, Matsumoto H, Matsumoto M, Nakamura M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Elevated Creatine Kinase and Lactic Acid Dehydrogenase and Decreased Osteocalcin and Uncarboxylated Osteocalcin are Associated with Bone Stress Injuries in Young Female Athletes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36982-0	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 Oike T, Kanagawa H, Sato Y, Kobayashi T, Nakatsukasa H, Miyamoto K, Nakamura S, Kaneko Y, Kobayashi S, Harato K, Yoshimura A, Iwakura Y, Takeuchi T, Matsumoto M, Nakamura M, Niki Y, Miyamoto T.	4. 巻 8
2. 論文標題 IL-6, IL-17 and Stat3 are required for auto-inflammatory syndrome development in mouse.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34173-5	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 S, Sato Y, Kobayashi T, Oike T, Kaneko Y, Miyamoto K, Funayama A, Oya A, Nishiwaki T, Matsumoto M, Nakamura M, Kanaji A, Miyamoto T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Insulin-like growth factor-1 is required to maintain muscle volume in adult mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 627-635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-018-0964-6	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 Tsuji T, Matsumoto M, Nakamura M, Miyamoto T, Yagi M, Fujita N, Okada E, Nagoshi N, Tsuji O, Watanabe K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Metabolite profiling of plasma in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Orthop Sci	6. 最初と最後の頁 878-883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.07.001	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 Mochizuki Y, Chiba T, Kataoka K, Yamashita S, Sato T, Kato T, Takahashi K, Miyamoto T, Kitazawa M, Hatta T, Natsume T, Takai S, Asahara H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Combinatorial CRISPR/Cas9 Approach to Elucidate a Far-Upstream Enhancer Complex for Tissue-Specific Sox9 Expression.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dev Cell	6. 最初と最後の頁 794-806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2018.07.024	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 Oya A, Katsuyama E, Morita M, Sato Y, Kobayashi T, Miyamoto K, Nishiwaki T, Funayama A, Fujita Y, Kobayashi T, Matsumoto M, Nakamura M, Kanaji A, Miyamoto T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 is required to inhibit foreign body giant cell formation and activate osteoclasts under inflammatory and infectious conditions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 679-690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-017-0890-z	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 Miyamoto T, Hirayama A, Sato Y, Koboyashi T, Katsuyama E, Kanagawa H, Fujie A, Morita M, Watanabe R, Tando T, Miyamoto K, Tsuji T, Funayama A, Soga T, Tomita M, Nakamura M, Matsumoto M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Metabolomics-based profiles predictive of low bone mass in menopausal women.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone Rep	6. 最初と最後の頁 11-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2018.06.004. eCollection 2018 Dec	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 Ishii T, Ruiz-Torruella M, Ikeda A, Shindo S, Movila A, Mawardi H, Albassam A, Kayal RA, Al-Dharrab AA, Egashira K, Wisitrasameewong W, Yamamoto K, Mira Al, Sueishi K, Han X, Taubman MA, Miyamoto T, Kawai T.	4. 巻 32
2. 論文標題 OC-STAMP promotes osteoclast fusion for pathogenic bone resorption in periodontitis via up-regulation of permissive fusogen CD9.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 4016-4030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201701424R	査読の有無 無
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 Itoh H, Kadomatsu T, Tanoue H, Yugami M, Miyata K, Endo M, Morinaga J, Kobayashi E, Miyamoto T, Kurahashi R, Terada K, Mizuta H, Oike Y.	4. 巻 37
2. 論文標題 TET2-dependent IL-6 induction mediated by the tumor microenvironment promotes tumor metastasis in osteosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2903-2920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0160-0	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 Miyamoto K, Hirayama A, Sato Y, Ikeda S, Maruyama M, Soga T, Tomita M, Nakamura M, Matsumoto M, Yoshimura N, Miyamoto T	4. 巻 11
2. 論文標題 A Metabolomic Profile Predictive of New Osteoporosis or Sarcopenia Development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11050278	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 Matsumoto T, Sato Y, Kobayashi T, Ito E, Soma T, Kimura A, Miyamoto K, Kobayashi S, Harato K, Matsumoto M, Nakamura M, Niki Y, Miyamoto T	4. 巻 558
2. 論文標題 Synoviolin is not a pathogenic factor for auto-inflammatory diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 183-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.093	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 Sezaki M, Biswas S, Nakata S, Oshima M, Koide S, Ho NPY, Okamoto N, Miyamoto T, Iwama A, Takizawa H	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 CD271+CD51+PALLADIN- human mesenchymal stromal cells possess enhanced ossicle-forming potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells Dev	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2021.0021	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 Furukawa M, Okuyama K, Ninomiya K, Yato Y, Miyamoto T, Nakamura M, Matsumoto M	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Association of Continuous Vertebral Bone Bridges and Bone Mineral Density with the Fracture Risk in Patients with Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Spine J	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31616/asj.2020.0352	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 Udagawa K, Niki Y, Kikuchi T, Fukuhara Y, Takeda Y, Miyamoto T, Matsumoto M, Nakamura M	4. 巻 69
2. 論文標題 Overexpression of Interleukin-1 Suppresses Liver Metastasis of Lymphoma: Implications for Antitumor Effects of CD8+ T-cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Histochem Cytochem	6. 最初と最後の頁 245-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155421991634	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 Takeda Y, Niki Y, Fukuhara Y, Fukuda Y, Udagawa K, Shimoda M, Kikuchi T, Kobayashi S, Harato K, Miyamoto T, Matsumoto M, Nakamura M	4. 巻 22
2. 論文標題 Compressive mechanical stress enhances susceptibility to interleukin-1 by increasing interleukin-1 receptor expression in 3D-cultured ATDC5 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-021-04095-x	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 Kimura A, Mitsukura Y, Oya A, Matsumoto M, Nakamura M, Kanaji A, Miyamoto T	4. 巻 11
2. 論文標題 Objective characterization of hip pain levels during walking by combining quantitative electroencephalography with machine learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82696-1	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 Ito E, Sato Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kaneko Y, Soma T, Matsumoto T, Kimura A, Miyamoto K, Matsumoto H, Matsumoto M, Nakamura M, Sato K, Miyamoto T	4. 巻 542
2. 論文標題 Treatment with an active vitamin D analogue blocks hypothalamic dysfunction-induced bone loss in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 48-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.026	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 Ito E, Sato Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kaneko Y, Soma T, Matsumoto T, Kimura A, Miyamoto K, Matsumoto H, Matsumoto M, Nakamura M, Sato K, Miyamoto T	4. 巻 534
2. 論文標題 Food restriction reduces cortical bone mass and serum insulin-like growth factor-1 levels and promotes uterine atrophy in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 165-171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.122	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 Tasaki M, Okada M, Yanagisawa A, Nomura T, Matsushita H, Ueda A, Inoue Y, Masuda T, Misumi Y, Yamashita T, Nakamura T, Miyamoto T, Obayashi K, Ando Y, Ueda M	4. 巻 -
2. 論文標題 Apolipoprotein AI amyloid deposits in the ligamentum flavum in patients with lumbar spinal canal stenosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2020.1858404	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 Yin Xianying, Kim Kwangwoo, Suetsugu Hiroyuki, et al	4. 巻 80
2. 論文標題 Meta-analysis of 208370 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 632 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2020-219209	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 Ideo K, Tokunaga T, Shukunami C, Takimoto A, Yoshimoto Y, Yonemitsu R, Karasugi T, Mizuta H, Hiraki Y, Miyamoto T	4. 巻 15
2. 論文標題 Role of Scx+/Sox9+ cells as potential progenitor cells for postnatal supraspinatus enthesis formation and healing after injury in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242286. eCollection 2020	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 Soma Tomoya, Iwasaki Ryotaro, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Nakamura Satoshi, Kaneko Yosuke, Ito Eri, Okada Hiroyuki, Watanabe Hisato, Miyamoto Kana, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Asoda Seiji, Kawana Hiromasa, Nakagawa Taneaki, Miyamoto Takeshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Tooth extraction in mice administered zoledronate increases inflammatory cytokine levels and promotes osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 372 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01174-2	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 Kobayashi Hiroki, Nakamura Satoshi, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Miyamoto Kana, Oya Akihito, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Kanaji Arikiko, Miyamoto Takeshi	4. 巻 142
2. 論文標題 ALDH2 mutation promotes skeletal muscle atrophy in mice via accumulation of oxidative stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115739 ~ 115739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115739	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 Kiyota Yasuhiro, Muramatsu Hiroyasu, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Miyamoto Kana, Iwamoto Takuji, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Tateno Hiroki, Sato Kazuki, Miyamoto Takeshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Smoking cessation increases levels of osteocalcin and uncarboxylated osteocalcin in human sera	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73789-4	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 Tateyama M, Fujimoto T, Nakamura T, Miyamoto T	4. 巻 4
2. 論文標題 Meningeal Melanocytoma Occurring at Epidural Region of the Cervical Spine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine Surg Relat Res	6. 最初と最後の頁 377-379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2020-0027. eCollection 2020	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 Furukawa M, Okuyama K, Kawano Y, Kikuchi K, Miyamoto T, Nakamura M, Matsumoto M	4. 巻 4
2. 論文標題 Femur Bone Mineral Density and Pentosidine Level Distinguish Ankylosing Spinal Disorder Patients with and without Sacroiliac Ankylosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine Surg Relat Res	6. 最初と最後の頁 333-340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2020-0001. eCollection 2020	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 Takahashi Moe, Misaki Mika, Shibata Shinsuke, Iga Takahito, Shindo Tomoko, Tai-Nagara Ikue, Hirata Ayako, Ogawa Marina, Miyamoto Takeshi, Nakagawa Taneaki, Ema Masatsugu, Ichiyama Yusuke, Shima David T., Hozumi Katsuto, Nishimura Satoshi, Kubota Yoshiaki	4. 巻 464
2. 論文標題 Macrophages fine-tune pupil shape during development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2020.06.004	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 Nakamura Satoshi, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Kaneko Yosuke, Ito Eri, Soma Tomoya, Okada Hiroyuki, Miyamoto Kana, Oya Akihito, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Kanaji Arihiko, Miyamoto Takeshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Vitamin D protects against immobilization-induced muscle atrophy via neural crest-derived cells in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69021-y	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 Hoshi Hiroko, Monoe Fuka, Ohsawa Ikuroh, Ohta Shigeo, Miyamoto Takeshi	4. 巻 527
2. 論文標題 Astaxanthin improves osteopenia caused by aldehyde-stress resulting from Aldh2 mutation due to impaired osteoblastogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 270 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.013	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 Omiya T, Hirose J, Omata Y, Tominari T, Inada M, Watanabe H, Miyamoto T, Tanaka S	4. 巻 13
2. 論文標題 Sustained anti-osteoporotic action of risedronate compared to anti-RANKL antibody following discontinuation in ovariectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2020.100289. eCollection 2020 Dec	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19件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨代謝研究による骨粗鬆症治療の改革 骨吸収の分子制御
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨粗鬆症の予防戦略と慢性痛
3. 学会等名 第53回日本ペインクリニック学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 病態に基づく骨脆弱性骨折防止のための治療選択肢 ~ 疼痛への対応も含めて ~
3. 学会等名 第45回日本骨折治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 筋肉のニューサイエンスー筋骨連関を踏まえてー 筋萎縮の発症メカニズム
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 妊娠・出産・授乳による椎体骨折と骨代謝状態変化
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会総会・学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本健史、松本守雄、中村雅也
2. 発表標題 骨と多臓器の連環制御による骨恒常性制御
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会総会・学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨粗鬆症と骨代謝
3. 学会等名 第22回顎顔面インプラント学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本健史、尾池崇嗣、松本守雄、中村雅也
2. 発表標題 炎症性疾患による関節破壊機序と治療標的
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本健史、渡辺隆一、松本守雄、中村雅也
2. 発表標題 靭帯骨化症の発症機序と治療戦略
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨粗鬆症の基礎と臨床
3. 学会等名 歯科基礎医学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Miyamoto
2. 発表標題 Pathophysiological Regulation of Bone Homeostasis
3. 学会等名 51th Bone Biology Forum（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨粗鬆症の基礎と臨床
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨粗鬆症の病態の理解に基づく治療法の選択
3. 学会等名 第38回日本骨形態計測学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 加齢による関節軟骨と骨の障害のマネージメント
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 病態に基づく骨粗鬆症の治療戦略
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本健史、松本守雄
2. 発表標題 脊柱靱帯骨化症の細胞生物学的アプローチ
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 女性アスリートにおける疲労骨折
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会/第38回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 妊娠・授乳にともなう骨代謝の変化
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会/第38回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 運動・エクササイズとアンチエイジング
3. 学会等名 第20回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------