

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02964

研究課題名(和文)リン酸イオン供与膜輸送体・酵素群に対する副甲状腺ホルモンの骨特異的作用

研究課題名(英文) Bone-specific action of parathyroid hormone on membrane transporters and enzymes involved in phosphate ion supplement

研究代表者

網塚 憲生 (AMIZUKA, Norio)

北海道大学・歯学研究院・教授

研究者番号：30242431

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、石灰化骨基質の構成要素であるリン酸供給に対する副甲状腺ホルモン(PTH)の作用を検討した。PTH投与マウスでは、TNAP、ENPP1、ANKなどのリン酸供与膜輸送体・酵素およびSIBLING familyの発現を上昇させることで骨質石灰化を亢進させていた。一方、低リン血症を示すNaPilla/I1cマウスでは、リン酸供与膜輸送体・酵素群の発現に変化がなく骨量が減少したが、Phex変異を有するHypマウスでは、未石灰化領域が広範囲に存在していた。以上、PTHはリン酸の供与を上昇させ、Phex/SIBLINGを介して石灰化を調節すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会を迎えた現在、骨をはじめとする運動器の健康維持はヒトの健康寿命を延ばすうえで大きく貢献すると思われる。特に、骨強度に深く関与する骨質石灰化は、血清カルシウム(Ca)とリンによって規定されると考えられているが、血清Ca濃度はほぼ一定に維持されていることから、血清リン濃度変化による骨質石灰化が注目を浴びている。特に、骨質石灰化において、骨代謝に影響を与える副甲状腺ホルモンによるリン酸供与作用の検索は、基礎研究から骨質石灰化のメカニズムを解明することに繋がり、正常あるいは病的石灰化において重要な情報を与えると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to evaluate if the synthesis and supply of phosphate ions - a constituent of calcified bone matrix - is regulated by serum concentration of parathyroid hormone (PTH). PTH-administered mice showed the increased expression of TNAP, ENPP1, ANK, PHOSPHO1 and SIBLING family, consequently resulting in highly-calcified bone matrix. In contrast, NaPilla/I1c mice bearing hypophosphatemia revealed no change of TNAP, ENPP1, ANK, PHOSPHO1 genes and SIBLING family, showing less amount of bone volume. Hyp mice - another hypophosphatemia model due to mutation in Phex - demonstrated huge areas of uncalcified bone matrix. Taken together, it seems likely that PTH increases the synthesis and supply of phosphate ions in bone, while calcification in bone matrix is regulated by Phex/SIBLING family.

研究分野：口腔組織学、微細構造学

キーワード：石灰化 リン酸供与膜輸送体 副甲状腺ホルモン 骨芽細胞 微細構造

## 1. 研究開始当初の背景

骨基質の石灰化成分はリン酸カルシウム結晶からなり、生物学的メカニズムでコラーゲン線維にリン酸カルシウム結晶を生成・沈着させてゆく必要がある。骨基質石灰化においては、骨芽細胞系細胞が基質小胞を分泌するとともに、体液に存在するカルシウムイオン( $\text{Ca}^{2+}$ )とリン酸イオン( $\text{PO}_4^{3-}$ )を局所的に輸送することで石灰化を誘導してゆく。その材料である血清  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度は  $10\text{mg/dl}$  にほぼ保たれているのに対して、 $\text{PO}_4^{3-}$ 濃度は日内変動が大きく、また、ATP などの有機化合物から  $\text{PO}_4^{3-}$ を生成するなど、石灰化の場では  $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$  供与が局所的に制御される可能性が高い。 $\text{PO}_4^{3-}$ 生成については、ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1)で合成されたピロリン酸が石灰化を抑制する一方(Am J Pathol, 2004, 2005), 組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNAP)によって、 $\text{PO}_4^{3-}$ モノマーへと分解され (Nat Genet. 1995),  $\text{PO}_4^{3-}$ は基質小胞膜上の NaPi co-transporter III (Pit 1)により小胞内部へと輸送される。一方で、membrane-bound  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPaseも基質小胞膜に存在し、組織液中の  $\text{Ca}^{2+}$ を小胞内部に能動輸送すると考えられている(Amizuka et al., Front Biosci 2012)。また、PHOSPHO1は基質小胞単位膜の inner leaflet の phosphatidylcholine 等を基質とし  $\text{PO}_4^{3-}$ を産生する。このような骨芽細胞による基質石灰化機構が存在する一方で、骨細胞は FGF23 を分泌し、腎臓の FGFR1c/klotho 複合体に結合し、NaPiIIa/IIc を介した  $\text{PO}_4^{3-}$ 再吸収を制御することで(Nature 2006, J Clin Invest 2004), 骨基質石灰化への  $\text{PO}_4^{3-}$ 供給を抑制している。さらに骨細胞から産生される Mepe, DMP-1 といった SIBLING family は、カテプシン B による分解を受け、切断された ASAM ペプチドのリン酸化を介して石灰化を抑制している。なお、これら SIBLING family による石灰化調節経路は、同様に骨細胞/骨芽細胞から産生される Phex によって抑制を受ける。

このように、骨基質石灰化において、様々な膜輸送体や酵素群が関与することが知られている一方、骨粗鬆症治療薬として用いられている副甲状腺ホルモン(PTH: parathyroid hormone)は、著しく骨形成を誘導するだけでなく、適度な投与頻度によって十分に石灰化した骨を形成することが知られている。従って、PTH は骨芽細胞系細胞の増殖や基質タンパク合成だけでなく、 $\text{PO}_4^{3-}$ を供与する膜輸送体・酵素群に対して何らかの作用を示すのではないかと、という疑問が生じる。従来の考え方では、PTH 過剰産生による高骨代謝回転では、基質合成速度に石灰化が伴わないために広範囲な未石灰化領域(類骨層:osteoid)が形成されると説明されている。しかし、この説明では、骨基質石灰化において、単に、物理化学的な  $\text{Ca}^{2+}$ と  $\text{PO}_4^{3-}$ の供与・反応しか想定されておらず、PTH が、直接、 $\text{PO}_4^{3-}$ を供与する膜輸送体・酵素群に対する作用が考慮されていない。

以上のことを踏まえて、リン酸イオン( $\text{PO}_4^{3-}$ )供与膜輸送体・酵素群に対する副甲状腺ホルモンの骨特異的作用について検索を進めることとした。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、PTH が前骨芽細胞(骨芽細胞前駆細胞)の細胞増殖および活性型(成熟)骨芽細胞の基質タンパク合成を亢進するだけでなく、石灰化基質の構成要素であるリン酸イオン( $\text{PO}_4^{3-}$ )の生成・供与に関する TNAP, ENPP1, ANK, PHOSPHO1 といった膜輸送体・酵素群に直接作用する可能性を解明することである。また、それだけでなく、骨基質内の骨細胞は Phex を介してカテプシン B の分解から SIBLING family 防御することで、石灰化をより高度なものにしている可能性があり、PTH がそれに対してどのように関与するか明らかにすることも本研究の目的の1つとしている。従って、本研究では、PTH 投与マウスを作成し、TNAP, ENPP1, ANK, PHOSPHO1 ならびに SIBLING family である Mepe, DMP-1, osteopontin の発現と免疫局在を解析するとともに、骨基質における石灰化状態を各種の観察

機器を用いて検索した。一方で、血液中の  $\text{PO}_4^{3-}$  濃度が減少した場合、それが直接、骨基質石灰化に影響を及ぼすのか明らかにするために、血清 PTH 濃度に影響を与えないが低リン血症を発症する NaPiIIa/IIc 遺伝子欠損マウスにおいても同様の解析を行った。さらに、Phex/SIBLING family が骨基質石灰化を制御するか明らかにするために、Phex 変異を有する Hyp マウスの骨基質石灰化と SIBLING family の局在についても検索した。以上、PTH が骨組織におけるリン酸イオン供与膜輸送体・酵素群に対する作用、ならびに、その結果、骨基質石灰化に対する作用を中心に検索を進めた。

### 3. 研究の方法

生後 6 週齢雄性 C57BL/6J マウスに human PTH[1-34] ( $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ) を 1 日 2 回もしくは 1 日 4 回の頻度で 2 週間にわたって腹腔内投与し、PTH 非投与群、PTH 1 日 2 回投与群、PTH 1 日 4 回投与群の 3 群を作成した (各群  $n=6$ ; 動物実験承認番号 15-0032)。PTH 投与後、マウスを paraformaldehyde 溶液にて灌流固定を施した後、左の大腿骨は 10% EDTA にて 3 か月脱灰およびアルコール脱水しパラフィン包埋を行い、各種の組織化学解析に供した。また、右の大腿骨は、固定後、未脱灰のまま epoxy 樹脂に包埋し準超薄切片を作成し von Kossa 染色を行った。さらに、左の脛骨からは total RNA を抽出し real time PCR などを用いた遺伝子発現解析、右の脛骨は 4.13% EDTA にて脱灰し、ジメチルホルムアミドにて脱水した後に GMA に包埋して免疫電顕観察に用いた。組織化学解析の項目としては、TNAP, ENPP1, ANK, PHOSHO1, FGF23 のほか、Mepe, DMP-1, osteopontin などの SIBLING family の局在を、また、real time PCR では、*Tnap*, *Enpp1*, *Phospho1*, *Ank*, *Mepe*, *Phex*, *Fgf23*, *FGFr1*, *akltoho* などの発現を検索した。一方、sodium/phosphate co-transporter type IIa/IIc (NaPi IIa/IIc) 遺伝子欠損マウスおよび Hyp マウスについては、徳島大学・瀬川教授よりサンプルをご了承・ご供与していただき、同腹の生後 8 週齢の野生型マウスと NaPiIIa<sup>-/-</sup>/IIc<sup>-/-</sup> 遺伝子欠損マウス、ならびに、Hyp マウスを上記と同様に組織固定および遺伝子解析用にサンプルとして採取した。

### 4. 研究成果

生後 6 週齢雄性 C57BL/6J マウスに human PTH[1-34] を投与した PTH 投与群では、投与頻度に応じて大腿骨の骨梁が増加し、骨梁表面に多数の活性型骨芽細胞や前骨芽細胞が観察された (図 1)。血中  $\text{Ca}^{2+}$  濃度はコントロール群および PTH 投与群で有意差を認めなかったが、血中  $\text{PO}_4^{3-}$  濃度は PTH 投与群で有意に低下していた。しかしながら、PTH 投与群では、骨幹端の TNAP/ENPP1 陽性活性型骨芽細胞・前骨芽細胞の領域が広範囲にわたって局在しており、PHOSHO1 の陽性反応は活性型骨芽細胞の細胞膜上に観察された。

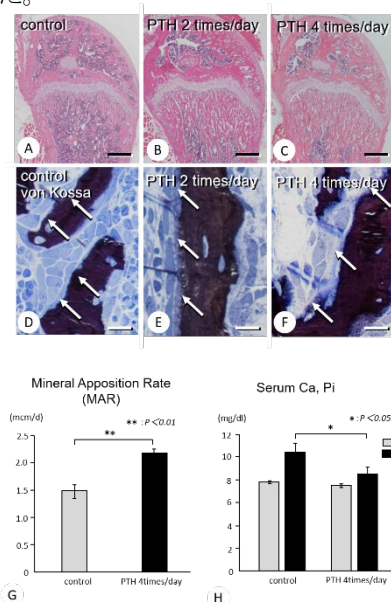


図 1

これらの結果に加えて、*Tnap*, *Enpp1*, *Phospho1* 遺伝子ならびに *Ank* 発現が、コントロール群に比較して PTH 投与群で有意に上昇していた。よって、PTH 投与により骨芽細胞系細胞の増加ばかりでなく、TNAP, ENPP1, PHOSHO1, ANK といった膜輸送体・酵素群の遺伝子発現を上昇させることが強く示唆された。

一方、骨基質を観察すると、コントロール群では主に骨細胞に FGF23 陽性反応を示していたが、PTH 投与群では、骨細胞だけでなく骨芽細胞や前骨芽細胞にも FGF23 陽性反応が観察された。また、PTH 投与により *Fgf23*, *FGFr1*, *akltoho* 遺伝子の発現上昇が認められた。骨基質石灰化抑制に寄与す

る SIBLING family である MEPE の免疫染色をおこなうと、コントロール群では MEPE の陽性反応がほとんど認められないのに対し、PTH 投与群では骨細胞に強陽性反応が観察された。PTH 投与群では、*Mepe* 遺伝子に加えて、他の SIBLING family である *Osteopontin* ならびに *Dmp1* 遺伝子の発現も上昇する一方、SIBLING family を分解する *Cathepsin B* の遺伝子発現は低下していた。また、*Phex* 遺伝子の発現上昇が認められた。

これらの結果から、PTH を間歇投与すると、基質小胞性石灰化に関わる TNAP, ENPP1, PHOSPHO1 発現が亢進し、骨基質石灰化に必要な  $PO_4^{3-}$  の局所的な供与を促進すると推察された。また、PTH 投与により生じた SIBLING family, *Phex* の発現上昇ならびに *Cathepsin B* の発現低下は、SIBLING family/*Cathepsin B* による基質石灰化抑制を過剰に産生された *Phex* が解除すると推測され、結果として石灰化促進に作用すると考えられた(図2)。

以上より、PTH 間歇投与は、TNALP/ENPP1 および *Phex*/SIBLING family の発現を調整することによって骨基質石灰化を亢進させると推測された。

一方、低リン血症を示す *NaPiIIa/IIc* マウスおよび *Hyp* マウスにおいて *Tnap*, *Phospho1*, *Enpp1* の遺伝子発現は大きく変わらず、また、免疫局在も大きく変わらなかった。しかし、*NaPiIIa/IIc* マウスの骨幹端の骨梁は発達せず、von Kossa 陽性を示す短い骨梁しか観察されなかったのに対して、*Hyp* マウスでは骨幹端の幅が広がるとともに、多数の von Kossa 陽性を示さない未石灰化な骨梁が観察された(図3)。さらに、骨小腔の周囲の骨基質には DMP-1 や *osteopontin* など SIBLING family 陽性反応が認められた。よって、*Hyp* マウスでは、*Phex* 変異のため SIBLING family のカテプシン B による分解を抑制できず、それらが大量に残存・蓄積してしまうことで、骨基質石灰化が抑制されることが示唆された。よって、*Hyp* マウスの骨基質低石灰化は血清の低濃度  $PO_4^{3-}$  ではなく、*Phex*/SIBLING によって制御されることが示唆された。

以上から、PTH は、直接、 $PO_4^{3-}$  を供与する膜輸送体・酵素群に対する作用を有しており、石灰化部に  $PO_4^{3-}$  を供給する可能性が示唆された。

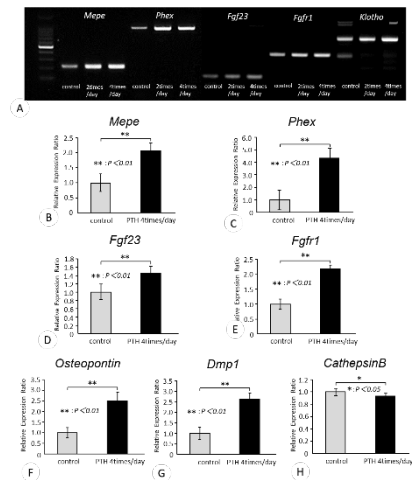


図2

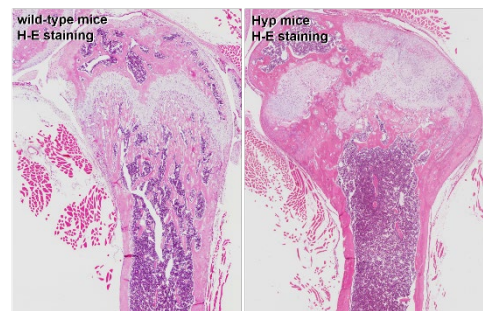


図3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 3件）

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Yokoyama A., Hasegawa T., Hiraga T., Yamada T., Yimin, Hongo H., Yamamoto T., Abe M., Yoshida T., Imanishi Y., Kuroshima S., Sasaki M., Freitas PHL., Li M., Amizuka N., Yamazaki Y. | 4. 巻<br>印刷中       |
| 2. 論文標題<br>Altered immunolocalization of FGF23 in murine femora metastasized with human breast carcinoma MDA-MB-231 cells.   | 5. 発行年<br>2021年   |
| 3. 雑誌名<br>J Bone Miner Metab.  | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00774-021-01220-7.  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する      |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Zhao S., Hasegawa T., Hongo H., Yamamoto T., Abe M., Yoshida T., Haraguchi M., Freitas PHL., Li M., Tei K., Amizuka N.     | 4. 巻<br>108巻3号        |
| 2. 論文標題<br>Intermittent PTH administration increases bone specific-blood vessels and surrounding stromal cells in murine long bones. | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Calcif Tissue Int.   | 6. 最初と最後の頁<br>391-406 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00223-020-00776-2.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Makino A., Hasegawa T., Takagi H., Takahashi Y., Hase N., Amizuka N.  | 4. 巻<br>142巻         |
| 2. 論文標題<br>Frequent administration of abaloparatide shows greater gains in bone anabolic window and bone mineral density in mice: A comparison with teriparatide. | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Bone.   | 6. 最初と最後の頁<br>115651 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bone.2020.115651.   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Nagai T., Hasegawa T., Yi M., Yamamoto T., Hongo H., Abe M., Yoshida T., Yokoyama A., Freitas PHL., Li M., Yokoyama A., Amizuka N. | 4. 巻<br>155巻          |
| 2. 論文標題<br>Immunocytochemical assessment of cell differentiation of podoplanin-positive osteoblasts into osteocytes in murine bone.          | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Histochem Cell Biol.   | 6. 最初と最後の頁<br>369-380 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00418-020-01937-y.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Hongo H., Hasegawa T., Saito M., Tsuboi K., Yamamoto T., Sasaki M., Abe M., Yaginuma Y., Freitas PHL., Yurimoto H., Udagawa N., Li M., Amizuka N.                            | 4. 巻<br>68巻10号        |
| 2. 論文標題<br>Osteocytic osteolysis in PTH-treated wild-type and Rankl <sup>-/-</sup> mice examined by transmission electron microscopy, atomic force microscopy, and isotope microscopy. | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>J Histochem Cytochem.  | 6. 最初と最後の頁<br>651-668 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1369/0022155420961375.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Hanazaki A., Sasaki S., Koike M., Tanifuji K., Arima Y., Kaneko I., Shiozaki Y., Hasegawa T., Amizuka N., Miyamoto KI., Segawa H.                | 4. 巻<br>8巻3号         |
| 2. 論文標題<br>Role of sodium-dependent Pi transporter/Npt2c on Pi homeostasis in klotho knockout mice different properties between juvenile and adult stages. | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>Physiol Rep.   | 6. 最初と最後の頁<br>e14324 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.14814/phy2.14324.   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Moriishi T., Ozasa R., Ishimoto T., Liu W., Hasegawa T., Amizuka N., Komori T.   | 4. 巻<br>16巻5号          |
| 2. 論文標題<br>Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass. | 5. 発行年<br>2020年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS Genetics.   | 6. 最初と最後の頁<br>e1008586 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pgen.1008586.  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto T., Hasegawa H., Hongo H., Amizuka N.  | 4. 巻<br>68巻3号         |
| 2. 論文標題<br>Three-dimensional morphology of the Golgi apparatus in osteoclasts: NADPase and arylsulfatase cytochemistry, and scanning electron microscopy using osmium maceration. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Microscopy.   | 6. 最初と最後の頁<br>243-253 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jmicro/dfz003.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kaneko I., Segawa H., Ikuta K., Hanasaki A., Fujii T., Tatsumi S., Kido S., Hasegawa T., Amizuka N., Saito H., Miyamoto K. | 4. 巻<br>159             |
| 2. 論文標題<br>Eldecalcitol Causes FGF23 Resistance for Pi Reabsorption and Improves Rachitic Bone Phenotypes in the Male Hyp Mouse      | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Endocrinology.   | 6. 最初と最後の頁<br>2741-2758 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1210/en.2018-00109  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Hasegawa T., Yamamoto T., Sakai S., Miyamoto Y., Hongo H., Qiu Z., Abe M., Takeda S., Oda K., Freitas PHL., Li M., Endo K., Amizuka N.              | 4. 巻<br>67            |
| 2. 論文標題<br>Histological Effects of the Combined Administration of Eldecalcitol and a Parathyroid Hormone in the Metaphyseal Trabeculae of Ovariectomized Rats | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Histochemistry & Cytochemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>169-184 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1369/0022155418806865  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Sakai S., Hongo H., Yamamoto T., Hasegawa T., Takeda S., Saito H., Endo K., Yogo Y., Amizuka N.   | 4. 巻<br>104           |
| 2. 論文標題<br>Sequential Treatment with Eldecalcitol After PTH Improves Bone Mechanical Properties of Lumbar Spine and Femur in Aged Ovariectomized Rats | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Calcified Tissue International.   | 6. 最初と最後の頁<br>251-261 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00223-018-0497-y   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>長谷川智香、宮本幸奈、山本知真也、網塚憲生        | 4. 巻<br>153         |
| 2. 論文標題<br>副甲状腺ホルモン製剤の骨形成作用について        | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>日本薬理学会雑誌                     | 6. 最初と最後の頁<br>16-21 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>長谷川智香、宮本幸奈、邱 紫セン、阿部未来、本郷裕美、網塚憲生  | 4. 巻<br>4             |
| 2. 論文標題<br>FGF23/klothoシグナルによる基質石灰化制御機構の解明 | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>日本骨粗鬆症学会雑誌                       | 6. 最初と最後の頁<br>134-136 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし             | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 7件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>網塚憲生、長谷川智香、本郷裕美、山本知真也                        |
| 2. 発表標題<br>Remodeling/Modeling-based bone formationの組織学 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本骨形態計測学会 (招待講演)                         |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>網塚憲生、長谷川智香                          |
| 2. 発表標題<br>動物モデルを用いた骨組織再生の顕微学的検索               |
| 3. 学会等名<br>公益社団法人日本セラミックス協会第33回秋季シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年                                |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>長谷川智香、趙 申、吉野弘菜、阿部未来    |
| 2. 発表標題<br>骨血管連関からみた骨芽細胞系細胞の分化    |
| 3. 学会等名<br>第62回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年                   |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Makino A., Hasegawa T., Takagi H., Takahashi Y., Hase N., Amizuka N.                                   |
| 2. 発表標題<br>Abaloparatide promotes bone repair of vertebral defects in an ovariectomized rat model of osteoporosis |
| 3. 学会等名<br>World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases 2020 (国際学会)                |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Makino A., Hasegawa T., Takagi H., Takahashi Y., Hase N., Amizuka N.                                   |
| 2. 発表標題<br>Abaloparatide promotes bone repair of vertebral defects in an ovariectomized rat model of osteoporosis |
| 3. 学会等名<br>The American Society for Bone and Mineral Research 2020 Annual Meeting (国際学会)                          |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>阿部未来、山本知真也、本郷裕美、網塚憲生、長谷川智香    |
| 2. 発表標題<br>副甲状腺ホルモン間歇投与による皮質骨多孔化の組織化学的検索 |
| 3. 学会等名<br>第62 回歯科基礎医学会学術大会              |
| 4. 発表年<br>2020年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>阿部未来、長谷川智香、宇田川信之、網塚憲生                  |
| 2. 発表標題<br>モデリングおよび骨リモデリング領域の骨芽細胞の活性化における組織細胞学的検索 |
| 3. 学会等名<br>第38回日本骨代謝学会学術集会                        |
| 4. 発表年<br>2020年                                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中嶋悠斐、山本知真也、本郷裕美、網塚憲生、長谷川智香                     |
| 2. 発表標題<br>PTH投与による高骨代謝回転状態でのpodoplanin/PHOSPHO1陽性骨芽細胞の局在 |
| 3. 学会等名<br>第38回日本骨代謝学会学術集会                                |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>槇野彰人、長谷川智香、網塚憲生                      |
| 2. 発表標題<br>椎体を欠損させた卵巣摘除ラットにおけるアバロパラチドの骨欠損修復促進作用 |
| 3. 学会等名<br>第38回日本骨代謝学会学術集会                      |
| 4. 発表年<br>2020年                                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中嶋悠斐、山本知真也、本郷裕美、網塚憲生、長谷川智香                    |
| 2. 発表標題<br>PTH間歇投与マウス大腿骨におけるpodoplanin/PHOSPHO1陽性骨芽細胞の局在 |
| 3. 学会等名<br>第126回日本解剖学会総会・全国学術集会/第98回日本生理学会大会合同大会         |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>網塚憲生、本郷裕美、長谷川智香                        |
| 2. 発表標題<br>歯科領域の骨再生における細胞学的・微細構造学的検索 - 動物モデルの顕微解析 |
| 3. 学会等名<br>第19回日本再生医療学会総会（招待講演）                   |
| 4. 発表年<br>2020年                                   |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>長谷川智香、本郷裕美、山本知真也、網塚憲生      |
| 2. 発表標題<br>骨血管連関における細胞間コミュニケーション      |
| 3. 学会等名<br>第125回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2020年                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hasegawa T., Yamamoto T., Miyamoto Y., Qiu Z., Hongo H., Amizuka N.  |
| 2. 発表標題<br>Histochemical assessment for bone/vascular mineralization of kl/kl and klotho-/- mice.   |
| 3. 学会等名<br>The 7th Seoul Symposium on Bone Health & the 31th Spring Scientific Congress of the Korean Society for Bone and Mineral Research（国際学会） |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hasegawa T., Miyamoto-Takasaki Y., Qiu Z., Yamamoto T., Amizuka N.   |
| 2. 発表標題<br>Cellular mechanism of abnormal mineralization of bone and aorta induced by the disrupted function of FGF23/klotho.   |
| 3. 学会等名<br>97thGeneral Session & Exhibition of The International Association for Dental Research (IADR), 48th Annual Meeting of The AADR, 43rd Annual Meeting of THE CADR（国際学会） |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hasegawa T., Yamamoto T., Miyamoto Y., Qiu Z., Hongo H., Amizuka N.                                       |
| 2. 発表標題<br>Histochemical assessment of abnormal mineralization in bone and aorta induced by disrupted FGF23/ klotho. |
| 3. 学会等名<br>The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2019Annual Meeting（国際学会）                       |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Zhao S., Hasegawa T., Tei K., Amizuka N.   |
| 2. 発表標題<br>The biological effect of bone-specific blood vessels by intermittent PTH administration in mice. |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会第 65 回東北・北海道連合支部学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>長谷川智香、山本知真也、本郷裕美、武田 聡、坂井貞興、與語健二、松本義弘、網塚憲生 |
| 2. 発表標題<br>骨粗鬆症モデルラットにおけるエルデカルシトール誘導性ミニモデリングの組織化学的解析 |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会                           |
| 4. 発表年<br>2019年                                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>下村-黒木淳子、梨田智子、森田貴雄、大島勇人、網塚憲生                    |
| 2. 発表標題<br>Jansen 型PTH/PTHrP受容体変異トランスジェニックマウスの形態および機能異常解析 |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会                                |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hasegawa T., Miyamoto Y., Qiu Z., Yamamoto T., Amizuka N.   |
| 2. 発表標題<br>Abnormal Mineralization in Bone and Aorta Induced by the Disrupted Function of FGF23/klotho.                                    |
| 3. 学会等名<br>International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment (招待講演)<br>(国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hasegawa T., Hongo H., Qiu Z., Miyamoto Y., Amizuka N.  |
| 2. 発表標題<br>Histological Assessment of Bone Formation Induced by the New Bone Prosthetic Material Contained Phosphorylated-Pullulan.        |
| 3. 学会等名<br>International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment (招待講演)<br>(国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>網塚憲生、長谷川智香、邱 紫セン、本郷裕美          |
| 2. 発表標題<br>骨基質石灰化におけるリン-FGF23-Klotho axis |
| 3. 学会等名<br>第63回日本透析医学会学術集会・総会 (招待講演)      |
| 4. 発表年<br>2018年                           |

〔図書〕 計2件

|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>長谷川智香、宮本幸奈、網塚憲生       | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>診断と治療社                | 5. 総ページ数<br>264 |
| 3. 書名<br>副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル改訂第2版 |                 |

|                              |                 |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>網塚憲生、邱 紫セン、長谷川智香   | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>日本メディカルセンター        | 5. 総ページ数<br>320 |
| 3. 書名<br>CKD-MBD 3rd Edition |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院歯学研究院 / 大学院歯学院 / 歯学部  
<https://www.den.hokudai.ac.jp/>  
北海道大学大学院歯学研究院 口腔健康科学分野 硬組織発生生物学教室  
[https://www.den.hokudai.ac.jp/anatomy2/hokudai\\_d/index.html](https://www.den.hokudai.ac.jp/anatomy2/hokudai_d/index.html)

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|