

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02980

研究課題名(和文)破骨細胞によるスクレロスチン分泌制御を基盤とした新規歯周治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of the new periodontal treatments based on the regulation of sclerostin secretion

研究代表者

小出 雅則 (Koide, Masanori)

松本歯科大学・総合歯科医学研究所・准教授

研究者番号：10367617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：骨吸収と骨形成は厳密に共役するが、共役メカニズムは不明である。我々は、破骨細胞が分泌するLIFは、骨細胞のスクレロスチン(Wnt抑制因子)の発現を抑制し、間接的に骨芽細胞の分化を促進することを明らかにした。そこで、破骨細胞が分泌するLIFによるスクレロスチンの発現制御の生理的意義について研究を実施した。我々は、長管骨の海綿骨におけるスクレロスチン陽性細胞が皮質骨より少ないことに注目した。一方、皮質骨より海綿骨に破骨細胞が豊富に存在していた。本研究は、海綿骨の破骨細胞から分泌されるLIFが、海綿骨の骨細胞のスクレロスチンの発現を低下させ、海綿骨の骨代謝回転を促進す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

破骨細胞から分泌されるLIFが、海綿骨の骨細胞のスクレロスチンの発現を低下させ、海綿骨の骨代謝回転を促進すること明らかにした。これらの結果は、海綿骨における生理的骨代謝制御にLIFとスクレロスチンが寄与することを示した。これらの解明は、骨粗鬆症や歯周病における病的な骨吸収疾患に対して、破骨細胞から分泌されるLIFが骨形成や歯槽骨の再生を促進させるための治療的標的と成りうることを示した。

研究成果の概要(英文)：Bone resorption and bone formation are closely coupled, but the mechanism of coupling is unknown. We have shown that LIF (leukemia inhibitory factor) secreted by osteoclasts suppresses the expression of sclerostin (Wnt inhibitory factor) in osteoclasts and indirectly promotes osteoblast differentiation. Next, we investigated the physiological implications of controlling the expression of sclerostin by LIF secreted from osteoclasts. We noticed that the trabecular bone in long bones has fewer sclerostin-positive cells than the cortical bone. On the other hand, osteoclasts were more abundant in trabecular bone than in cortical bone. This study revealed that LIF secreted from osteoclasts reduces sclerostin expression in trabecular bone cells and promotes trabecular bone turnover.

研究分野：保存治療系歯学関連

キーワード：破骨細胞 スクレロスチン 骨代謝 歯周治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 生理的な骨代謝において骨吸収と骨形成は共役しており、生涯骨量は一定に維持される。そのため、骨代謝共役因子の存在が想定される。現在、破骨細胞が分泌し骨形成を促進する因子として、EphrinB2 (), S1P (), Cthrc1 ()等が報告されているが、その能力は十分でなく、より決定的な破骨細胞由来因子の存在が想定される。Wnt は、 β -catenin を介する古典経路を活性化する。骨芽細胞の Wnt 古典経路は骨形成を促進することが報告され、骨における Wnt の重要性が注目された ()。興味深いことに、骨芽細胞から分化した骨細胞は Wnt を抑制するスクレロスチンを産生する ()。すなわち、骨細胞は骨芽細胞の分化を抑制する因子としてスクレロスチンを分泌する。実際に、抗スクレロスチン抗体は骨形成を促す新たな骨粗鬆症治療薬として注目されている ()。

我々は、骨吸収と骨形成の共役がスクレロスチン発現を介して調節されることを明らかにした ()。更に、破骨細胞の分泌する LIF がスクレロスチン発現の抑制を介して骨形成を促進することを見出した。しかし、生理的狀態での骨代謝共役における破骨細胞の分泌する LIF および骨細胞が分泌するスクレロスチン発現誘導の役割は明らかでない。

2. 研究の目的

(1) 骨吸収と骨形成の共役がスクレロスチン発現を介して調節される。更に、破骨細胞の分泌する LIF がスクレロスチン発現の抑制を介して骨形成を促進することを見出した ()。本研究の目的は、骨代謝共役におけるスクレロスチンの発現調節の生理的意義を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 骨代謝共役におけるスクレロスチンの発現調節の生理的意義の解明：病的骨吸収を抑制した場合、皮質骨のスクレロスチン発現が増加する ()。生理的な海綿骨のスクレロスチン発現は低い。骨吸収を抑制した場合、海綿骨のスクレロスチン発現が増加して、破骨細胞の LIF 発現が低下するかどうか検討する。

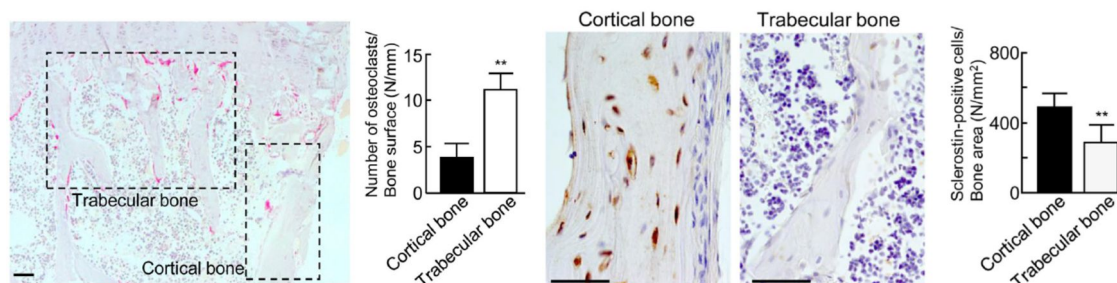
(2) Rankl^{+/-}マウスを用いた、マイルドな骨吸収抑制下において、海綿骨におけるスクレロスチンと LIF 発現についても検討する。

(3) 破骨細胞が分泌する LIF の発現誘導機構を解析する。RANKL シグナルによる LIF 発現の調節機構を解析する。

4. 研究成果

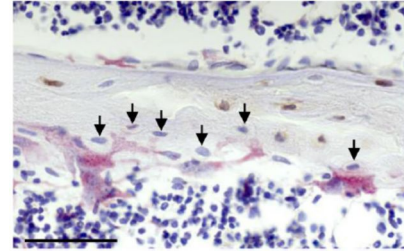
(1) 海綿骨におけるスクレロスチン陽性の骨細胞および破骨細胞の分布

我々は、スクレロスチン陽性骨細胞の分布を皮質骨と海綿骨で観察した。海綿骨の骨細胞のスクレロスチン発現強度は皮質骨より低下していた。次に、我々は脛骨における破骨細胞を観察した。破骨細胞は皮質骨より海綿骨に多数存在していた。以前に、破骨細胞が分泌する LIF が



骨細胞のスクレロスチン発現を抑制することを報告した ()。従って、我々は破骨細胞が海綿骨におけるスクレロスチンの発現を抑制すると仮説をたてた。

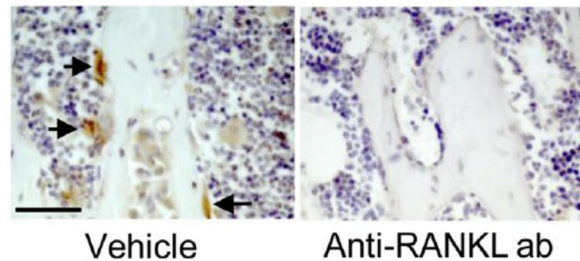
更に、海綿骨におけるスクレロスチンとTRAPの二重染色より、スクレロスチン陽性骨細胞はTRAP陽性破骨細胞の近くには存在しないことが観察された。これらの結果より、海綿骨に存在する破骨細胞がスクレロスチン発現を抑制する可能性が示唆された。



(2) 抗 RANKL 抗体投与マウスの海綿骨における骨吸収と LIF 発現の低下

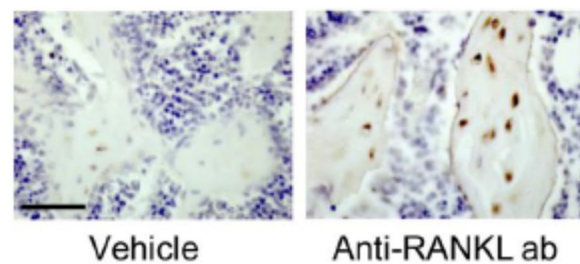
骨吸収抑制により LIF の発現が抑制されるかどうかを評価するため、抗 RANKL 抗体を投与して骨吸収と LIF の発現を調べた。10 週齢の C57BL/6 マウスに抗体 (5mg/kg) を皮下注射した。2 週間後の 12 週齢でサンプルを採取し評価した。骨形態計測により海綿骨量を検討したところ、一次海綿骨量は vehicle 投与群と比較して抗 RANKL 抗体投与群で有意に増加した。血清の骨吸収マーカーである TRAP5b は、vehicle 投与群と比較して抗 RANKL 抗体投与群で有意に低下した。次に、海綿骨の破骨細胞を TRAP 染色で観察した。TRAP 陽性破骨細胞数は、抗 RANKL 抗体投与群で有意に減少していた。これらの結果は、抗 RANKL 抗体の投与によって骨吸収と破骨細胞分化が阻害されることを示した。

我々は、培養破骨細胞がその分化に伴い LIF 発現を増加することを報告した。vehicle 投与した C57BL/6 マウスの大腿骨における LIF の免疫染色を行った。海綿骨上に LIF 陽性の破骨細胞が観察された。しかしながら、抗 RANKL 抗体投与群では、LIF 陽性の破骨細胞や LIF 陽性の骨芽細胞は観察されなかった。抗 RANKL 抗体による処置は、脛骨における LIF mRNA の発現を有意に減少させた。これらの結果は、海綿骨における LIF の発現が骨吸収によって調節されることを示唆した。



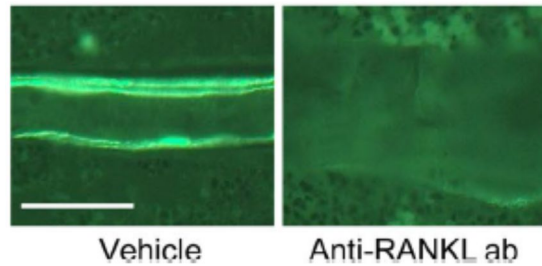
(3) 抗 RANKL 抗体投与マウスの海綿骨におけるスクレロスチン発現の増加

Walker () や我々 () は、rLIF 刺激は骨細胞のスクレロスチン発現を抑制することを示した。抗 RANKL 投与で海綿骨のスクレロスチン発現が増加するかどうか免疫染色を用いて評価した。スクレロスチン陽性骨細胞は、抗 RANKL 抗体投与群で有意に増加していた。更に、脛骨の骨髓液中のスクレロスチン量を測定したところ、抗 RANKL 抗体投与群で有意にスクレロスチン量が増加していた。脛骨における Sost mRNA の発現は、vehicle 投与マウスよりも抗 RANKL 抗体投与マウスにおいて有意に高かった。



(4) スクレロスチン陽性骨細胞の増加に伴い、抗 RANKL 抗体投与マウスでは、vehicle 投与マウスと比較して、海綿骨上の β -カテニン陽性細胞数が有意に減少した。更に、脛骨における Axin2 mRNA の発現は、vehicle 投与マウスよりも抗 RANKL 抗体投与マウスにおいて有意に低下した。これらの結果は、抗 RANKL 抗体投与が LIF 発現を抑制し、海綿骨におけるスクレロスチン発現を増加させ、それによって Wnt/ β -カテニンシグナルを減少させることを示唆した。

抗 RANKL 抗体の投与による海綿骨におけるスクレロスチンの発現の増加が骨形成に影響を与えるかどうかを調べた。ALP の免疫組織学的染色において、海綿骨の ALP 陽性シグナルは、vehicle 投与マウスと比較して、抗 RANKL 抗体投与マウスにおいて減少した。骨形成マーカーである ALP 活性も vehicle 投与マウスと比較して、抗 RANKL 抗体投与マウスにおいて減少した。骨形成の指標である MAR と骨形成速度は、抗 RANKL 抗体投与群で著しく低下していた。これ等の結果より、抗 RANKL 抗体投与が LIF 発現を抑制し、海綿骨表面のスクレロスチン発現を亢進して、Wnt/ β -catenin シグナルおよび骨形成を減少させることを示唆する。



(5) Rank1^{+/-}マウスにおける海綿骨の骨吸収と骨形成の低下

骨吸収が完全に阻害されているモデルとして、我々は、破骨細胞が存在しない Rank1-KO マウス () に着目した。Rank1-KO マウスの大腿骨における骨髄の領域は、海綿骨で完全に満たされていた。その海綿骨は、トルイジンブルーやアルシアンブルーで染色された軟骨基質を豊富に含む石灰化骨であった。また、Rank1-KO マウスの大腿骨における FGF-23 や DMP-1 の免疫組織学的評価を行った。Rank1-KO マウスの大腿骨では、WT 群と比較して海綿骨の FGF-23 や DMP-1 の発現が著しく低下していた。これらの結果は、Rank1-KO マウスの海綿骨における骨細胞の性状は WT と著しく異なることを示した。そこで、我々は 12 週齢の Rank1^{+/-}マウスの骨吸収と骨形成を評価した。Rank1^{+/-}マウスの血清 RANKL 量の測定により、Rank1^{+/-}マウスの RANKL 量は WT 群と比較して約 1/2 に減少することが確認できた。次に、血清 CTX 量は、Rank1^{+/-}マウスで有意に減少した。次に、TRAP 染色を行い、海綿骨の破骨細胞を観察した。TRAP 陽性破骨細胞数や破骨細胞表面は、Rank1^{+/-}マウスで減少する傾向にあるものの、有意な減少を示さなかった。しかし、Rank1^{+/-}マウスでは血清 CTX が減少することから骨吸収の機能が低下していると考えられた。これらの結果より、Rank1^{+/-}マウスにおいて骨吸収の抑制に伴い、海綿骨量の増加を呈することが示された。

LIF の免疫染色において、LIF 陽性シグナルは、WT マウスの海綿骨の骨表面上の TRAP 陽性破骨細胞において強く観察された。一方、Rank1^{+/-}マウスでは TRAP 陽性破骨細胞が存在するにも関わらず LIF 陽性の破骨細胞の減少が観察された。この結果は、Rank1^{+/-}マウスにおける骨吸収の減少が、破骨細胞の LIF 発現を低下させることを示唆した。

(6) Rank1^{+/-}マウスにおける海綿骨のスクレロスチン発現の増加

次に、免疫染色を用いて Rank1^{+/-}マウスの大腿骨のスクレロスチン発現を評価した。WT 群と比較して Rank1^{+/-}マウスにおいて、スクレロスチン発現の強度増加が観察された。スクレロスチン陽性骨細胞は、WT 群と比較して Rank1^{+/-}マウスにおいて有意に増加していた。更に、脛骨の骨髄液中のスクレロスチン量を測定した所、Rank1^{+/-}マウスにおいて有意にスクレロスチン量が増加していた。

引き続き、海綿骨の β -catenin 発現を免疫染色にて評価した。WT マウスの海綿骨表面に存在する骨芽細胞で β -catenin の発現が観察された。しかしながら、海綿骨の表面の β -catenin 陽性細胞は Rank1^{+/-}マウスで有意に減少していた。同様に、ALP の免疫染色においても Rank1^{+/-}マウスは ALP の染色強度が低下していた。血清の ALP 活性は、Rank1^{+/-}マウスで有意に減少した。組織学的に骨形成を評価した所、MAR は、Rank1^{+/-}マウスで有意な減少を呈さ

なかった。しかしながら、骨形成速度は、Rankl^{+/-}-マウスで有意な減少を呈した。これ等の結果より、Rankl^{+/-}-マウスの海綿骨のスクレロスチンと Wnt の発現や骨形成は WT におけるそれらと逆相関していることを示唆する。

(7) RANKL シグナルを介する破骨細胞における LIF 発現の増強

LIF 発現は RANKL 誘導性の破骨細胞分化において増加した()。我々は、RANKL の刺激が破骨細胞の LIF の発現を誘導するかどうかを評価した。破骨細胞は、M-CSF 存在下の BMM 培養系において、3 日間 RANKL 刺激して誘導した。破骨細胞が形成された後、50 ng/ml の M-CSF 存在下で様々な濃度の RANKL を破骨細胞培養系に添加して、24 時間後に LIF および破骨細胞のマーカーの発現を評価した。RANKL 刺激は、濃度依存的に LIF 発現を増加した。一方、破骨細胞マーカーである Apc5, Ctsk, Calcr の発現は RANKL の濃度非依存的に維持されていた。次に、RANKL 存在下で様々な濃度の M-CSF を添加して、24 時間後に LIF および破骨細胞のマーカーの発現を評価した。M-CSF 刺激は、濃度依存的に LIF および破骨細胞マーカーの発現を増加させることが出来なかった。これらの結果は、M-CSF ではなく RANKL が破骨細胞における LIF 発現を刺激したことを示した。

(本研究の成果) 我々は生理的な海綿骨の骨代謝共役において破骨細胞の分泌する LIF が骨細胞の分泌するスクレロスチン発現を抑制して、Wnt/ β -catenin シグナルおよび骨形成を活性化させる機序を明らかにした。

<引用文献>

- Zhao C. et al. Cell Metab 4, 2006, 111-21.
- Lotinun S. et al. J Clin Invest 123, 2013, 666-81.
- Takeshita S. et al. J Clin Invest 123, 2013, 3941-24.
- Gong Y. et al. Cell 16, 2001, 513-23.
- Lewiecki EM. et al. Nature Rev Rheumatol 7, 2011, 631-8.
- Cosman F. et al. N Eng J Med 375, 2016, 1532-43.
- Koide M. et al. J Bone Miner Res, 32, 2017, 2074-86.
- Walker EC. et al. J Clin Invest 120, 2010, 582-92.
- Kong YY. et al. Nature 397, 1999, 315-23.
- Ota K. et al. Bone 57, 2013, 68-75.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Maeda Kazuhiro, Kobayashi Yasuhiro, Koide Masanori, Uehara Shunsuke, Okamoto Masanori, Ishihara Akihiro, Kayama Tomohiro, Saito Mitsuru, Marumo Keishi	4. 巻 20
2. 論文標題 The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5525 ~ 5525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20225525	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 Tsuruda Toshihiro, Funamoto Taro, Udagawa Nobuyuki, Kurogi Syuji, Nakamichi Yuko, Koide Masanori, Chosa Etsuo, Asada Yujiro, Kitamura Kazuo	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 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 172519 ~ 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 Ara Toshiaki, Koide Masanori, Kitamura Hiroyuki, Sogawa Norio	4. 巻 7
2. 論文標題 Effects of shokyo (Zingiberis Rhizoma) and kankyo (Zingiberis Processum Rhizoma) on prostaglandin E2 production in lipopolysaccharide-treated mouse macrophage RAW264.7 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e7725 ~ e7725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.7725	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 Koide M, Kobayashi Y	4. 巻 37
2. 論文標題 Regulatory mechanisms of sclerostin expression during bone remodeling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 9 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-018-0971-7	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 Koide Masanori, Kobayashi Yasuhiro	4. 巻 37
2. 論文標題 Regulatory mechanisms of sclerostin expression during bone remodeling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 9~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-018-0971-7	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 宇田川信之, 小出雅則, 中村美どり, 中村美どり, 熊倉誠一郎, 福田千恵, 津田英資	4. 巻 4
2. 論文標題 骨カップリング機構と骨粗鬆症治療薬	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本骨粗鬆症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 269 274
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 Koide Masanori, Yamashita Teruhito, Murakami Kohei, Uehara Shunsuke, Nakamura Keigo, Nakamura Midori, Matsushita Mai, Ara Toshiaki, Yasuda Hisataka, Penninger Josef M., Takahashi Naoyuki, Udagawa Nobuyuki, Kobayashi Yasuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Sclerostin expression in trabecular bone is downregulated by osteoclasts	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/s41598-020-70817-1	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 該当する

1. 著者名 Mori Tomoki, Horibe Kanji, Koide Masanori, Uehara Shunsuke, Yamamoto Yoko, Kato Shigeaki, Yasuda Hisataka, Takahashi Naoyuki, Udagawa Nobuyuki, Nakamichi Yuko	4. 巻 161
2. 論文標題 The Vitamin D Receptor in Osteoblast-Lineage Cells Is Essential for the Proresorptive Activity of 1,25(OH) ₂ D ₃ In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	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) 10.1210/endo/bqaa178	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16件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小出雅則, 小林泰浩, 山下照仁, 上原俊介, 村上康平, 高橋直之, 宇田川信之
2. 発表標題 破骨細胞はLIF発現を亢進して、スクレロスチン発現を抑制する
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会ウインターセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小出雅則
2. 発表標題 破骨細胞はスクレロスチン発現を抑制して海綿骨の骨形成を促進する
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー「Wnt研究会2018-2019」
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 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原俊介, 山下照仁, 小出雅則, 村上康平, 宇田川信之, 高橋直之, 小林泰浩
2. 発表標題 OVXマウスの骨量減少に対するPkn3阻害剤の効果
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
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 村上 康平, 宇田川 信之, 上原 俊介, 小出 雅則, 山下 照仁, 小林 泰浩
2. 発表標題 WntアンタゴニストSfrp5は破骨細胞の分化を抑制し、骨芽細胞の分化を促進する
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Koide, Yuki Ozaki, Yuriko Furuya, Hisataka Yasuda, Teruhito Yamashita, Yasuhiro Kobayashi, Naoyuki Takahashi, Nobuyuki Udagawa
2. 発表標題 The restorative effects of W9 peptide on alveolar bone loss in OPG-deficient mice
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小出雅則, 尾崎友輝, 中村圭吾, 宇田川信之, 石原裕一, 吉成伸夫
2. 発表標題 破骨細胞由来のLIFは、sclerostin発現を低下させて骨形成を促進する
3. 学会等名 日本歯周病学会会誌(Web)
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プログラム抄録集 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小出雅則, 小林泰浩, 山下照仁, 上原俊介, 村上康平, 高橋直之, 宇田川信之
2. 発表標題 破骨細胞はスクレロスチン発現を抑制して海綿骨の骨形成を促進する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集
4. 発表年 2018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 破骨細胞に発現するSiglec 15の中和抗体は骨吸収を抑制しながら骨芽細胞の分化を促進する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上原俊介, 山下照仁, 村上康平, 小出雅則, 中村貴, 加藤茂明, 加藤茂明, 宇田川信之, 高橋直之, 小林泰浩
2. 発表標題 Wnt5a Ror2シグナルは, Daam2 Rho Pkn3 c Src経路を介して破骨細胞の骨吸収を促進する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小出雅則, 小林泰浩, 山下照仁, 上原俊介, 村上康平, 高橋直之, 宇田川信之
2. 発表標題 破骨細胞はスクレロスチン発現を抑制して海綿骨の骨形成を促進する
3. 学会等名 Journal of Oral Biosciences Supplement (Web)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松下雅衣, 小出雅則, 芳澤享子, 堀部寛治, 小林泰浩, 山下照仁, 中道裕子, 上原俊介, 宇田川信之
2. 発表標題 BMP 誘導性の異所性骨における骨形成抑制因子スクレロスチン陽性細胞の経時的観察
3. 学会等名 第62回歯科基礎学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鶴田敏博, 小出雅則, 中道裕子, 中村美どり, 宇田川信之, 北村和雄
2. 発表標題 心血管保護因子としてのオステオプロテゲリン
3. 学会等名 第62回歯科基礎学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上原俊介, 山下照仁, 村上康平, 小出雅則, 宇田川信之, 小林泰浩
2. 発表標題 プロテインキナーゼN3 (Pkn3) 阻害剤は、卵巣切除に伴う骨量減少を骨吸収抑制により軽減する
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 山下照仁, 小出雅則, 高橋直之 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 3
3. 書名 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 宇田川 信之, 小出 雅則, 中村 美どり, 守安 攝子, 吉成 伸夫 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 4
3. 書名 分子リウマチ治療 12(3) 骨代謝・骨免疫(第21回) 歯周病の免疫学・骨代謝学	

1. 著者名 小林 泰浩, 上原 俊介, 小出 雅則 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 7
3. 書名 Clinical Calcium 29(3) 【Wntシグナルと骨】 Wntシグナルによる破骨細胞の制御	

1. 著者名 吉江 弘正, 米山 武義, 吉成 伸夫 (分担執筆: 小出 雅則)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 インターアクション	5. 総ページ数 283
3. 書名 患者さんのエイジングに備える高齢者への歯周治療と口腔管理	

〔産業財産権〕

〔その他〕

松本歯科大学 研究所
<https://www.mdu.ac.jp/laboratory/>
 骨代謝学会 1st Author
http://www.jsbmr.jp/1st_author/430_mkoide.html

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	宇田川 信之 (Udagawa Nobuyuki) (70245801)	松本歯科大学・歯学部・教授 (33602)	
研究分担者	吉成 伸夫 (Nobuo Yoshinari) (20231699)	松本歯科大学・歯学部・教授 (33602)	
研究分担者	平賀 徹 (Toru Hiraga) (70322170)	松本歯科大学・歯学部・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)	
研究分担者	石原 裕一 (Yuichi Ishihara) (50261011)	公益財団法人ライオン歯科衛生研究所(研究部研究開発室)・研究部研究開発室・研究開発室長 (82681)	

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
---------	---------