

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03820

研究課題名(和文)新規シグナル伝達物質・活性イオウ分子種による骨リモデリング制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of bone remodeling by reactive sulfur species, the novel signal molecules

研究代表者

上條 竜太郎 (Kamijo, Ryutaro)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：70233939

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)：生体内で生じる、硫黄原子がつながった活性イオウ分子種(RSS)は、レドックス・シグナル制御の他、多彩な生理・病理学的機能を担うことが知られる。我々は、骨リモデリングにおけるRSSの機能を明らかにすることを目指した。その結果、RANKL刺激後のマクロファージの破骨細胞への分化がRSSによって促進されること、その機序としてRSSがカルシウム・カルシニューリン系を活性化することを明らかにした。また、RSSは、骨形成因子(BMP)-2による骨芽細胞分化および石灰化に必要であることを見出した。これらの結果から、RSSは骨リモデリングを担う、破骨細胞と骨芽細胞の分化と機能を維持する重要な因子と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

活性硫黄分子種(RSS)は、哺乳動物の細胞内で作られ、細胞呼吸に重要な役割を果たす他、タンパク質のシステイン残基の修飾を介して、さまざまな細胞内シグナルの調節を行うことが明らかになりつつある、極めて重要な分子種である。我々はすでに、RSSが骨成長に重要な役割を持つことを見出していたが、本研究では、形成された骨が繰り返している、改造現象(骨リモデリング)を担う、破骨細胞分化と骨芽細胞による石灰化の両方がRSSを必要とすること、すなわち、正常な骨の維持に重要な役割を果たすことを明らかにした。この結果は、種々の骨代謝疾患の機序解明と治療方法の開発に重要な情報を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：Reactive sulfur species (RSS), which are produced in our cells, are known to play a variety of physiological and pathological functions in addition to regulating redox signaling. We aimed to elucidate the functions of RSS in bone remodeling. We found that RSS promoted the differentiation of macrophages into osteoclasts after RANKL stimulation and that RSS activated the calcium-calcineurin system as a mechanism of this process. We also found that RSS is required for osteoblast differentiation and calcification after stimulation by bone morphogenetic protein-2. These results suggest that RSS is an important factor in maintaining osteoclast and osteoblast differentiation and function, which is responsible for bone remodeling.

研究分野：生化学

キーワード：活性硫黄分子種 骨リモデリング 破骨細胞 骨芽細胞

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 複数のイオウ原子が連結したパースルフィド (R-S-SH) やポリスルフィド {R-S-(S)<sub>n</sub>H} などの活性イオウ分子種 (reactive sulfur species, RSS) が体内で生じ、エネルギー代謝やシグナル伝達制御に関与することが報告された (*Proc Natl Acad Sci USA* 111:7606-7611, 2014; *Nat Commun* 8:1177, 2017 など)。

(2) ミトコンドリア型システイン tRNA 合成酵素 (CARS2) はシステインを基質に、システインパースルフィド (Cys-S-SH) およびシステインポリスルフィド (Cys-S-(S)<sub>n</sub>H) を生成する、システインパースルフィド合成酵素 (CPERS) であることが明らかとなった。Cys-S-SH および Cys-S-(S)<sub>n</sub>H から様々なペプチドやタンパク質のシステイン-SH 基にイオウ原子が非酵素的に転移することで、あるいは翻訳時に Cys の代わりに Cys-S-SH や Cys-S-(S)<sub>n</sub>H がタンパク質に組み込まれることで、タンパク質 R-S-SH、R-S-(S)<sub>n</sub>H が生じる (*Nat Commun* 8:1177, 2017)。

(3) 骨は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を繰り返す、いわゆる骨リモデリングにより、その形態と強度および血中カルシウム濃度を維持している。骨粗鬆症など種々の骨疾患では骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、骨に異常が現れる。

(4) 8-NO<sub>2</sub>-cGMP は一酸化窒素および活性酸素種下流の酸化ストレス応答シグナル分子として発見され、多彩な生理・病理学的活性を示すことが明らかになっているが (*Nat Chem Biol* 3:727-735, 2007)、RSS は 8-NO<sub>2</sub>-cGMP を分解・不活性化することが見出された (*Nat Chem Biol* 8:714-724, 2012; *Mol Cell* 52:794-804, 2013; *Proc Natl Acad Sci USA* 111:7606-7611, 2014)。

(5) 原発性あるいは続発性骨粗鬆症、変形性関節症、歯周病性骨破壊、その他様々な骨代謝疾患に酸化ストレスの関与が示唆されているが、詳細は明らかではない。我々は、8-NO<sub>2</sub>-cGMP が破骨細胞分化を促進し (*Nitric Oxide* 72:46-51, 2018)、骨芽細胞による石灰化を抑制することを見出した。RSS は 8-NO<sub>2</sub>-cGMP の分解・不活性化を誘導することから、8-NO<sub>2</sub>-cGMP と逆の作用を持つ骨代謝調節因子である可能性が考えられた。しかし、RSS の骨における動態や生理活性はこれまで解析されてこなかった。

## 2. 研究の目的

生理的および病的な骨リモデリングにおける RSS の機能を解明することを目的として、(1) 骨リモデリングを担う、破骨細胞の分化過程における RSS の機能を解析した。同様に、(2) 骨形成を担う、骨芽細胞の分化および石灰化における RSS の役割を解析した。

## 3. 研究の方法

(1) 野生型および CARS2/CPERS 遺伝子ヘテロ欠損マウスの骨髓細胞を採取し、M-CSF 刺激によりマクロファージ (bone marrow macrophages: BMM) を得た。BMM を M-CSF 存在下に RANKL で刺激することで破骨細胞分化を誘導した。破骨細胞分化は、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRAP) の活性測定および活性染色で評価した。また、破骨細胞分化関連遺伝子の発現を定量的 RT-PCR により評価した。さらに、野生型マウスの BMM に RSS ドナーとして硫黄鎖の長さが異なる、NaHS、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>S<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>S<sub>4</sub> を添加し、RANKL 依存的な破骨細胞分化に対する外因性 RSS の影響を調べた。特に、BMM から破骨細胞に分化するどの段階で RSS の影響が見られるか、破骨細胞分化のマスター転写因子 NFATc1 の発現および核内移行に対する RSS の効果、種々の MAP キナーゼ系に対する影響、カルシウム-カルシニューリン系の変化を解析した。

(2) 骨芽細胞の分化における活性硫黄分子種の役割を解析した。生後 1 日齢のマウス頭蓋骨から常法により初代培養マウス骨芽細胞 (POB) を分離した。CARS2/CPERS 遺伝子の siRNA あるいはコントロール siRNA を導入した POB を骨形成因子 (BMP)-2 で刺激し、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性測定および活性染色を行った。また、CARS2/CPERS 遺伝子の siRNA あるいはコントロール siRNA を導入した POB を BMP-2、アスコルビン酸、 $\alpha$ -グリセロリン酸、デキサメタゾン存在下に培養し、形成された石灰化結節をアリザリン赤染色し、石灰化における CARS2/CPERS の役割を解析した。

## 4. 研究成果

(1) CARS2/CPERS 遺伝子ヘテロ欠損マウス由来 BMM の RANKL 依存的な破骨細胞分化は野生型 BMM の破骨細胞分化に比べ遅延していた。この破骨細胞分化の遅延は、RSS ドナーのひとつである Na<sub>2</sub>S<sub>4</sub> を培地に添加することで回復した。このことから、CARS2/CPERS によって作られる RSS が破骨細胞分化に重要な役割を果たすと考えられた。そこで、野生型マウスの BMM の RANKL 依存的な破骨細胞培養系に種々の硫黄原子長の RSS ドナーを添加し、破骨細胞分化を評価した。NaHS は OC 分化に影響しなかったが、硫黄原子数 2 以上の RSS ドナーは濃度依存的に破骨細胞分

化を促進し、その活性は、 $\text{Na}_2\text{S}_4 > \text{Na}_2\text{S}_3 > \text{Na}_2\text{S}_2$  と、硫黄原子鎖の長い順に強かった。また、 $\text{Na}_2\text{S}_4$  による破骨細胞分化促進作用は、RANKL 添加 24 時間以内に発揮されることが分かった。 $\text{Na}_2\text{S}_4$  は破骨細胞分化のマスター転写因子である NFATc1 の発現と核移行を促進した。NFATc1 の核内移行は、カルシウム-カルシニューリン経路により促進されることが知られている。 $\text{Na}_2\text{S}_4$  は BMM のカルシニューリン活性を上昇させた。さらに、BMM の細胞内カルシウム・レベルは  $\text{Na}_2\text{S}_4$  添加により有意に上昇した。一方、破骨細胞分化に関わる、NF- $\kappa$ B、MAP キナーゼ系の  $\text{Na}_2\text{S}_4$  添加による有意な活性化は観察されなかった。以上の結果から、RSS は、 $\text{Ca}^{2+}$ -カルシニューリン経路の活性化を介して破骨細胞分化を促進すると考えられた。

(2) POB の形質発現および石灰化における RSS の役割を解析した。まず、哺乳 1 日齢のマウス頭蓋骨から採取した POB の BMP-2 刺激後の ALP 活性の上昇に対する CARS2/CPERS 遺伝子ノックダウンの効果を調べた。ALP 活性は、CARS2/CPERS 遺伝子ノックダウンにより有意に低下した。また、骨芽細胞の分化マーカーであるオステオカルシン遺伝子の発現も CARS2/CPERS 遺伝子ノックダウンにより有意に低下していた。さらに、BMP-2 およびアスコルビン酸、 $\alpha$ -グリセロリン酸、デキサメタゾン存在下における POB 培養系の石灰化も CARS2/CPERS 遺伝子ノックダウンにより強力に抑制された。これらの結果は、CARS2/CPERS が産生する RSS が骨芽細胞の形質発現と石灰化に重要な役割を果たしていることを示唆する。

(1)、(2)の結果から、CARS2/CPERS が産生する RSS は、骨吸収と骨形成の両方に必要で、正常な骨リモデリングによる骨の強度と形態およびカルシウム代謝に欠かせない因子であることが示唆される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Ikezaki-Amada K, Sasa K, Yamada A, Kinoshita M, Yoshimura K, Kawai R, Yano F, Shirota T, Kamiyo R	4. 巻 597
2. 論文標題 Extracellular acidification augments sclerostin and osteoprotegerin production by Ocy454 mouse osteocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 44 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.01.111	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 Takizawa H, Karakawa A, Suzawa T, Chatani M, Ikeda M, Sakai N, Azetsu Y, Takahashi M, Urano E, Kamiyo R, Maki K, Takami M	4. 巻 146
2. 論文標題 Neural crest-derived cells possesses differentiateon potentiall to keratinocytes in the processs of wound healing.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 112593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.112593	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 Asakawa T, Yamada A, Kugino M, Hasegawa T, Yoshimura K, Sasa K, Kinoshita M, Nitta M, Nagata K, Sugiyama T, Kamiyo R, Funatsu T	4. 巻 35
2. 論文標題 Establishment of Down 's syndrome periodontal ligament cells by transfection with SV40T-Ag and hTERT.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 379-383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-021-00621-0	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 Kinoshita M, Yamada A, Sasa K, Ikezaki K, Shirota T, Kamiyo R	4. 巻 11
2. 論文標題 Phorbol-12-myristate 13-acetate inhibits Nephronectin gene expression via Protein kinase C alpha and c-Jun/c-Fos transcription factors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 20360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00034-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 Yoshida Y, Yamada A, Akimoto Y, Abe K, Matsubara S, Hayakawa J, Tanaka J, Kinoshita M, Kato T, Ogata H, Sakashita A, Mishima K, Kubota Y, Kawakami H, Kamijo R, Iijima T	4. 巻 477
2. 論文標題 Cdc42 has important roles in postnatal angiogenesis and vasculature formation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dev Biol	6. 最初と最後の頁 64-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2021.05.002	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 Yoshida H, Suzawa T, Shibata Y, Takahashi M, Kawai R, Takami M, Maki K, Kamijo R	4. 巻 554
2. 論文標題 Neural crest-derived cells in nasal conchae of adult mice contribute to bone regeneration.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biopsy's Res Commun	6. 最初と最後の頁 173-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.079	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 Sato Y, Koyama S, Ohkubo C, Ogura S, Kamijo R, Sato S, Aida J, Izumi Y, Atsumi M, Isobe A, Baba S, Ikumi N, Watanabe F	4. 巻 20
2. 論文標題 Dental implant care and trouble among dependent patients based on the questionnaire survey among Japanese dental practitioners.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 335-341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-020-01279-0.	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 Takimoto R, Suzawa T, Yamada A, Sasa K, Miyamoto Y, Yoshimura K, Sasama Y, Tanaka M, Kinoshita M, Ikezaki K, Ichikawa M, Yamamoto M, Shirota T, Kamijo R	4. 巻 162
2. 論文標題 Zoledronate promotes inflammatory cytokine expression in human CD14-positive monocytes among peripheral mononuclear cells in the presence of T cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunology	6. 最初と最後の頁 306-313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imm.13283.	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 Kato T, Mizobuchi M, Sasa K, Yamada A, Ogata H, Honda H, Sakashita A, Kamijo R	4. 巻 532
2. 論文標題 Osteoblastic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Uremic Rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	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.bbrc.2020.05.096.	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 Shibuya I, Takami M, Kawamoto M, Karakawa A, Nakamura S, Kamijo R	4. 巻 29
2. 論文標題 Immunohistochemical analysis of the distribution of RANKL-expressing cells and the expression of Osteoclast-related markers in gigant cell tumor of bone.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hard Tissue Biol	6. 最初と最後の頁 1-10
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 Izumida E, Suzawa T, Miyamoto Y, Yamada A, Otsu M, Saito T, Yamaguchi T, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Yoshimura K, Sasa K, Takimoto R, Uyama R, Shiota T, Maki K, Kamijo R	4. 巻 99
2. 論文標題 Functional analysis of PTH1R variants found in primary failure of eruption.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dent Res	6. 最初と最後の頁 429-436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520901731.	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 山田篤, 木下三博, 上條竜太郎	4. 巻 35
2. 論文標題 ネフロネクチンの骨代謝における機能.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊「BIO Clinica」	6. 最初と最後の頁 48-52
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 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 笹清人, 吉村健太郎, 宮本洋一, 上條竜太郎	4. 巻 29
2. 論文標題 モノカルボン酸トランスポーターによる骨・軟骨代謝の調節.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 口腔組織培養学会誌	6. 最初と最後の頁 49-56
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 Matsumoto A, Takami M, Urano E, Nakamachi T, Yoshimura K, Yamada A, Suzawa T, Miyamoto Y, Baba K, Kamijo R	4. 巻 62
2. 論文標題 Lipopolysaccharide (LPS) inhibits ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2 and TGF-beta1 through IL-1beta production.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Bioscience	6. 最初と最後の頁 44-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.01.004.	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 Sugisaki R, Miyamoto Y, Yoshimura K, Sasa K, Kaneko K, Tanaka M, Itose M, Inoue S, Baba K, Shirota K, Chikazu D, Kamijo R	4. 巻 132
2. 論文標題 Possible involvement of elastase in enhanced osteoclast differentiation by neutrophils through degradation of osteoprotegerin.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2019.115216	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 Imai H, Yoshimura K, Miyamoto Y, Sasa K, Sugano M, Chatani M, Takami M, Yamamoto M, Kamijo R	4. 巻 9
2. 論文標題 Roles of monocarboxylate transporter subtypes in promotion and suppression of osteoclast differentiation and function.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 15608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52128-2	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 Kato M, Tanaka J, Aizawa R, Yajima-Himuro S, Seki T, Tanaka K, Yamada A, Ogawa M, Kamijo R, Tsuji T, Mishima K, Yamamoto M	4. 巻 9
2. 論文標題 Visualization of junctional epithelial cell replacement by oral gingival epithelial cells over a life time and after gingivectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44065-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 Aizawa R, Yamada A, Seki T, Tanaka J, Nagahama R, Ikehata M, Kato T, Sakashita A, Ogata H, Chikazu D, Maki K, Mishima K, Yamamoto M, Kamijo R	4. 巻 512
2. 論文標題 Cdc42 regulates cranial suture morphogenesis and ossification.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 145-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.106.	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 Manome Y, Suzuki D, Nishida R, Yamada A, Miyamoto Y, Funatsu T, Kamijo R	4. 巻 16
2. 論文標題 Immunotherapy for malignant tumors with focus on toll-like receptors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Sci Int	6. 最初と最後の頁 3-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1011	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 吉田優子、山田篤、吉村健太郎、上條竜太郎、飯島毅彦	4. 巻 28
2. 論文標題 血管形成におけるCdc42の役割.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口腔組織培養学会誌	6. 最初と最後の頁 1-9
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 -



〔学会発表〕 計44件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 木下三博, 上條竜太郎
2. 発表標題 PMAによるNephronectinの発現制御機構の解明.
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子児太郎, 宮本洋一, 杉崎リサ, 上條竜太郎, 近津大地
2. 発表標題 酸化ストレスのシグナル分子8-ニトロ-cGMPiによる骨代謝調節.
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉崎リサ, 宮本洋一, 金子児太郎, 上條竜太郎, 近津大地
2. 発表標題 好中球エラスターゼはオステオプロテゲリンを分解し破骨細胞分化を促進する.
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本洋一, 吉村健太郎, 上條竜太郎
2. 発表標題 軟骨細胞の増殖と骨伸張にイオウ呼吸が重要な役割を果たしている.
3. 学会等名 第39回 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下三博, 山田篤, 上條竜太郎
2. 発表標題 phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)によるNephronectin遺伝子発現抑制はPKCシグナル伝達経路を介して行われる.
3. 学会等名 第63回 歯科基礎医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinomiya K, Yamada A, Kamiyo R
2. 発表標題 Characterization of neural crest-derived cells for application in bone regenerative medicine.
3. 学会等名 第69回国際歯科研究学会日本部会 [ JADR ] 総会・学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Asakawa T, Yamada A, Yoshimura K*, Sasa K, Kinoshita M, Kida Y, Kamiyo R, Funatsu T
2. 発表標題 Establishment of Down 's syndrome periodontal ligament cells by transfection with SV40T-Ag and hTERT.
3. 学会等名 第39回ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下三博, 山田篤, 上條竜太郎
2. 発表標題 phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)はPKC $\alpha$ と転写因子c-Jun/c-Fosを介してNephronectinの遺伝子発現抑制を抑制する.
3. 学会等名 第68回 昭和大学学士会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹清人, 吉村健太郎, 宮本洋一, 上條竜太郎
2. 発表標題 モノカルボン酸トランスポーターの骨形成および骨吸収における機能解析.
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉村健太郎, 矢野文子, 飯田萌, 荻野玲奈, 笹清人, 山田篤, 宇山理紗, 宮本洋一, 柴田陽, 上條竜太郎
2. 発表標題 オゾンジェルの歯科医学への応用に向けた基礎的研究ー口腔インプラントでの展開ー
3. 学会等名 日本オゾン医療・審美学会総会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中元博, 宮本洋一, 池崎かおり, 代田達夫, 上條竜太郎
2. 発表標題 インターロイキン-1 によって誘導されるモノカルボン酸トランスポーター-1を介した軟骨細胞の細胞死は酸素分圧に依存する.
3. 学会等名 第57回 日本口腔組織培養学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池崎かおり, 宮本洋一, 吉村健太郎, 笹清人, 山田篤, 木下三博, 上條竜太郎
2. 発表標題 細胞外pHは骨細胞による骨代謝回転調節を制御する.
3. 学会等名 第57回 日本口腔組織培養学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中元博, 池崎かおり, 上條竜太郎, 代田達夫
2. 発表標題 変形性関節症の制御 -モノカルボン酸トランスポーター-1の重要な役割.
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池崎かおり, 宮本洋一, 吉村健太郎, 笹 清人, 山田 篤, 木下三博, 上條竜太郎, 代田達夫
2. 発表標題 細胞外酸性化は骨細胞によるスクレロスチンとオステオプロテグリンの産生を上昇させる.
3. 学会等名 第68回 昭和大学学士会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子児太郎, 杉崎リサ, 上條竜太郎, 近津大地
2. 発表標題 新規内因性シグナル分子8-Nitro-cGMPは骨の吸収を促進させる.
3. 学会等名 第25回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉崎リサ, 宮本洋一, 金子児太郎, 上條竜太郎, 近津大地
2. 発表標題 エラスターゼ阻害剤はオステオプロテグリン分解を抑制しインプラント周囲炎を抑制する.
3. 学会等名 第25回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉崎リサ, 宮本洋一, 赤池孝章, 近津大地, 上條竜太郎
2. 発表標題 CARS2由来の活性イオウ分子種は破骨細胞分化の促進因子である.
3. 学会等名 第34回 日本酸化ストレス学会関東支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下三博, 山田篤, 上條竜太郎
2. 発表標題 骨芽細胞においてPMAはNephronectinの発現をPKC および を介し抑制する.
3. 学会等名 第38回 日本骨代謝学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笹清人, 吉村健太郎, 宮本洋一, 上條竜太郎
2. 発表標題 モノカルボン酸トランスポーター1は骨芽細胞分化の負の調節因子p53の抑制を介して骨芽細胞分化を促進する.
3. 学会等名 第62回 歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田梨恵, 鈴木 大, 笹 清人, 山田 篤, 田中準一, 三島健二, 飯島毅彦, 上條竜太郎
2. 発表標題 抗MHC抗体投与後の肺水腫における血管内皮グリコカリックスの分解.
3. 学会等名 第62回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	瀧本玲子, 田中元博, 山田 篤, 宮本洋一, 笹 清人, 須澤徹夫, 吉村健太郎, 高見正道, 代田達夫, 上條竜太郎
2. 発表標題	ゾレドロン酸による末梢血単球の破骨細胞分化抑制.
3. 学会等名	第62回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	吉田優子, 山田篤, 鈴木航, 上條竜太郎, 飯島毅彦
2. 発表標題	Rhoファミリー低分子量Gタンパク質Cdc42の血管形成および骨形成に対する昨日解析.
3. 学会等名	第62回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Sugisaki R, Miyamoto Y, Chikazu D, Kamijo R
2. 発表標題	Possible involvement of elastase differentiation of osteoclasts by neutrophils through degradation of osteoprotegerin.
3. 学会等名	ASBMR (The American Society for Bone and Mineral Research) 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	杉崎リサ, 宮本洋一, 赤池孝章, 守田匡伸, 近津大地, 上條竜太郎
2. 発表標題	破骨細胞の分化は活性イオウ分子種によって促進される.
3. 学会等名	第73回 日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 杉崎リサ, 宮本洋一, 近津大地, 上條竜太郎
2. 発表標題 好中球の破骨細胞分化促進作用にエラスターゼによるオステオプロテゲリン分解が関与する.
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

1. 発表者名 瀧本玲子, 笹 清人, 山田 篤, 宮本洋一, 吉村健太郎, 代田達夫, 上條竜太郎
2. 発表標題 ゾレドロン酸による末梢血単球の破骨細胞分化抑制.
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

1. 発表者名 Negishi S, Yoshimura K, Kamiyo R
2. 発表標題 Trehalose, a natural sweetening compound, suppresses osteoclast differentiation.
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会日本部会 [ JADR ] 総会・学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka M, Miyamoto Y, Yoshimura K, Sasa K, Ikezaki K, Shiota T, Kamiyo R
2. 発表標題 Oxygen tension-dependent expression of monocarboxylate transporter-1 is a prerequisite event for oxidative death of chondrogenic ATDC5 cells induced by interleukin-1 .
3. 学会等名 第68回 国際歯科研究学会日本部会 ( JADR ) 総会・学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笹間雄志, 田中元博, 池崎かおり, 上條竜太郎, 代田達夫
2. 発表標題 イオウ呼吸は軟骨細胞の増殖と骨伸長に必須である: 顎変形症の新たな治療戦略に向けて.
3. 学会等名 第65回 公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉崎リサ, 金子児太郎, 上條竜太郎, 近津大地
2. 発表標題 好中球エラスターゼはオステオプロテゲリンを分解し破骨細胞分化の促進に関与する.
3. 学会等名 第65回 公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中元博, 宮本洋一, 吉村健太郎, 笹 清人, 池崎かおり, 代田達夫, 上條竜太郎
2. 発表標題 炎症性軟骨細胞死は酸素分圧に依存したモノカルボン酸トランスポーター1の発現を必要とする.
3. 学会等名 第67回 昭和大学学士会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sasama Y, Yoshimura K, Miyamoto Y, Sasa K, Akaike T, Morita M, Matsunaga T, Shirota T, Kamiyo R
2. 発表標題 Respiration using hydrogen sulfide promotes chondrocyte proliferation and bone growth.
3. 学会等名 第67回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会(国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Oshio A, Miyamoto Y, Sasa K, Yamada A, Yoshimura K, Kamiyo R
2. 発表標題 Gelated ozone suppresses osteoclast differentiation and periodontal bone loss.
3. 学会等名 第67回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyamoto Y, Tsukuura R, Akaike T, Morita M, Chikazu D, Kamiyo R
2. 発表標題 Promotion of osteoclast differentiation by reactive sulfur species.
3. 学会等名 1st International Conference on persulfide and sulfur metabolism in biology and medicine.（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉崎リサ、宮本洋一、赤池孝章、近津大地、上條竜太郎
2. 発表標題 破骨細胞分化は活性イオウ分子種によって促進される
3. 学会等名 第19回 日本NO学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子児太郎、宮本洋一、赤池孝章、杉崎リサ、小川 隆、近津大地、上條竜太郎
2. 発表標題 8-NO2-cGMPによる骨芽細胞分化の抑制と破骨細胞分化の促進
3. 学会等名 第19回 日本NO学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 泉田恵理、須澤徹夫、山口徹太郎、宮本洋一、上條竜太郎、榎 宏太郎
2. 発表標題 原発性萌出不全特異的iPS細胞を用いた同疾患発症機序の解明
3. 学会等名 第29回 日本顎変形症学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村健太郎、宮本洋一、笹清人、山田篤、茶谷昌宏、高見正道、上條竜太郎
2. 発表標題 歯周病性骨破壊に対するオゾンジェルの効果
3. 学会等名 第2回 オゾン医療・審美学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧本 玲子、宮本 洋一、山田 篤、須澤 徹夫、笹 清人、上條 竜太郎、代田 達夫
2. 発表標題 ビスホスホネートのヒト末梢血単核細胞に対する作用の解析
3. 学会等名 第65回 昭和大学学士会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井 裕子、吉村 健太郎、宮本 洋一、茶谷 昌宏、高見 正道、上條 竜太郎、山本 松男
2. 発表標題 破骨細胞におけるモノカルボン酸トランスポーター(MCT)の役割について
3. 学会等名 第65回 昭和大学学士会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下三博、山田 篤、上條竜太郎
2. 発表標題 PMA による細胞外マトリックスタンパク質 Nephronectin の発現制御機構の解明
3. 学会等名 第56回 日本口腔組織培養学会学術大会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹 清人、吉村健太郎、今井裕子、山本松男、上條竜太郎
2. 発表標題 モノカルボン酸輸送担体は骨形成と骨吸収の両者を調節する
3. 学会等名 第56回 日本口腔組織培養学会学術大会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井裕子、上條竜太郎
2. 発表標題 破骨細胞におけるモノカルボン酸トランスポーターの役割について
3. 学会等名 第73回 NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒滝優太郎、坂井信裕、宮崎拓郎、細沼雅弘、佐藤ゆり絵、唐川亜希子、茶谷昌宏、マイヤース三恵、出沢哲夫、根岸(古賀)貴子、上條竜太郎、宮崎章、高見正道、丸岡靖史
2. 発表標題 脂質異常症モデルマウスは切歯の象牙質肥厚を伴う歯髄狭窄を呈する
3. 学会等名 第66回昭和大学学士会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

昭和大学歯学部口腔生化学講座 http://www10.showa-u.ac.jp/~oralbio/ Department of Biochemistry http://www10.showa-u.ac.jp/~oralbio/index-e.html 昭和大学歯学部 口腔生化学講座 http://www10.showa-u.ac.jp/~oralbio/index.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	赤池 孝章 (Akaike Takaaki) (20231798)	東北大学・医学系研究科・教授  (11301)	CPERS欠損マウスの作出
研究分担者	宮本 洋一 (Yoichi Miyamoto) (20295132)	昭和大学・教養部・教授  (32622)	破骨細胞におけるRSS機能解析
研究分担者	齋藤 琢 (Saito Taku) (30456107)	東京大学・医学部附属病院・准教授  (12601)	RSS制御による新規骨疾患治療法の検討
研究分担者	山田 篤 (Yamada Atsushi) (50407558)	昭和大学・歯学部・准教授  (32622)	RSS関連遺伝子改変マウスの硬組織細胞における表現型の解析
研究分担者	片桐 岳信 (Katagiri Takenobu) (80245802)	埼玉医科大学・医学部・教授  (32409)	骨芽細胞におけるRSSの機能解析

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