

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03872

研究課題名(和文) 遺伝子発現オン・オフゲノム編集統合的スクリーニングを用いた骨再生制御因子の同定

研究課題名(英文) Identification of regulators of bone regeneration using multiple modes of CRISPR-Cas9 genetic screens

研究代表者

中道 裕子 (Nakamichi, Yuko)

松本歯科大学・総合歯科医学研究所・准教授

研究者番号：20350829

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)：Wntシグナル下流新規骨形成制御因子を見つけるため、Wnt活性の上昇と低下に応じて細胞死を誘導するシステムを確立し、TGF β ファミリー分子がWntシグナル促進に関与することを見出した。WntレポーターAxin2-tomatoマウスを用いた骨折治癒モデルにおいて、Wnt応答性にTGF β ファミリー分子が治癒促進に貢献することがわかった。さらに著しく骨形成が低下する病態モデルである高ビタミンD症と慢性腎臓病モデルマウスにおいて、TGF β ファミリー分子の骨における発現低下および循環血におけるWnt阻害因子Sclerostinレベルの著しい上昇が、骨形成低下の原因であることを突き止めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本は、現在高齢化社会にあり、骨粗鬆症患者急増が社会問題となっている。骨吸収抑制薬が第一選択であるが、骨吸収抑制薬は骨形成も低下させ、骨質低下が生じる問題点がある。一方、骨形成促進薬は、副甲状腺ホルモン製剤と細胞外Wnt阻害タンパクであるスクレロスチンの中和抗体の2種類しかないが、安全性に懸念があり適応が限られている。骨粗鬆症治療は長期に渡るため、既存の治療薬とは異なる作用機構の骨形成促進薬の開発が喫緊の課題である。本研究の成果は、既存の骨形成促進薬と異なる分子ターゲットを提案し、治療が難しい慢性腎臓病やカルシウム代謝性疾患による続発性骨粗鬆症の治療法確立に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：To find novel regulators of bone formation located downstream of Wnt signaling, we established a system to induce cell death in response to increased and decreased Wnt activity and found that TGF β family molecules are involved in promoting Wnt signaling. Consistently, in a fracture healing model using the Wnt reporter Axin2-tomato mice, TGF β family molecules were found to contribute to the promotion of healing in a Wnt-responsive manner. In a mouse model of hypervitaminosis D and chronic kidney disease, a pathological model of severely impaired bone formation, we also found that decreased expression of TGF β family molecules in bone and markedly elevated levels of the Wnt inhibitor Sclerostin in circulating blood were responsible for the impaired bone formation.

研究分野：分子生物学、口腔生化学

キーワード：Wnt ビタミンD 骨再生制御因子 ゲノム編集スクリーニング

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本は高齢化社会を迎え、癌、原発性および続発性骨粗鬆症、歯周病患者が急増し、これらの病気に於いて生じる骨欠損に対する有効な骨再生治療法や薬剤の開発が望まれている。一方で、古くからビタミン D は骨密度を上昇させることが知られている。また遺伝性骨疾患の研究成果より、古典的 Wnt シグナルが骨形成を促進することが明らかとなっている。しかしビタミン D や Wnt シグナルのどの分子が骨密度上昇や骨形成に重要か不明な点が多い。代表者は骨代謝研究を専門とし、ビタミン D 受容体 VDR や、Wnt 受容体 Ror2 および Ryk の骨代謝における役割を解明してきた。代表者による骨芽細胞特異的 Ryk 遺伝子欠損マウスの作製および解析研究から、Ryk は骨芽細胞分化を促進し、骨形成促進に関与することが明らかになった。また、*in vivo* 骨細胞で発現する VDR を介した活性型ビタミン D シグナルが、Wnt アンタゴニスト Sclerostin の発現調節を行っていることを見出した (Nakamichi Y et al., J Bone Miner Res 2017)。したがって、ビタミン D の骨作用の一部は、Wnt シグナルを介していると考えられた。さらに、活性型ビタミン D 投与を受けた *in vivo* 骨芽細胞から骨再生制御因子が放出される可能性を見出だしていた。

2. 研究の目的

本研究の学術的な問いは、「骨再生、骨密度上昇を担うビタミン D および Wnt シグナルの本体は何か？」に設定した。その問いに答えるため、骨再生制御因子を同定し、骨再生治療における薬剤標的 (druggable) 分子を決定することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 活性型ビタミン D シグナルの過剰は、ビタミン D 製剤の副作用のみならず活性型ビタミン D の異所性合成や、活性型ビタミン D の合成を促す副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌過剰および PTH 関連タンパク (PTHrP) 分泌などによっても引き起こされる。活性型ビタミン D の異所性合成は慢性肉芽腫や悪性リンパ腫において認められる。PTH 分泌過剰は閉経後女性に頻発する原発性副甲状腺機能亢進症で起こり、PTHrP 分泌は稀ではあるが種々の悪性腫瘍細胞で起こる。これらの病態における活性型ビタミン D シグナルの亢進は、骨形成低下による骨量低下・骨再生能低下、体重減少および軟組織の石灰化をもたらす。このような複合的な症状を高ビタミン D 症と呼ぶ。高用量の活性型ビタミン D を骨の間葉細胞である骨芽細胞特異的ビタミン D 受容体欠損 (Osx-Cre:VDR-cKO) マウスと対照マウスに投与し、骨形成促進作用を有する PTH と Wnt の阻害因子 Sclerostin の血清レベルの変化、血清カルシウム (Ca)、リン (P) 値の変化、リン利尿ホルモン FGF23 の血清レベルの変化、軟組織の石灰化および体重変化を調べた。そして高ビタミン D 症における骨再生能低下における Wnt シグナルの重要性を証明した。

(2) 骨再生に関与する細胞内 Wnt 下流 シグナルコンポーネントを同定するために、リコンビナント Wnt3a で刺激した骨髄間葉細胞株 ST2 を、液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) によるリン酸化質量分析 Phospho-MS に供した。

(3) 活性型ビタミン D シグナルの低下を伴う病態の多くもまた、骨形成低下による骨量低下・骨再生能低下、体重減少および軟組織の石灰化をもたらす。慢性腎臓病や、頭部癌治療後の合併症で見られる副甲状腺機能低下症がこの病態にあてはまる。本研究では、慢性腎臓病モデルとしてアデニン給餌マウスを用いた。Osx-Cre:VDR-cKO マウスと対照マウスにアデニン添加餌を 4 週間与え、骨形成促進作用を有する PTH と Wnt の阻害因子 Sclerostin の血清レベルの変化、血清 Ca、

P 値、血清 CaxP 積値の変化、リン利尿ホルモン FGF23 の血清レベルの変化、軟組織の石灰化および体重変化を調べた。そして活性型ビタミン D シグナルの低下を示す代表的な病態である慢性腎臓病における骨再生能低下の原因として、Wnt シグナルの重要性を証明した。

(4)筋力も骨の恒常性に関与し、骨の再生能力に関与すると考えられる。そこで骨芽細胞のみならず、筋線維および筋肉間葉細胞におけるビタミン D シグナルの役割解析を、それぞれ Myf6-Cre:VDR-cKO マウスと PDGF β -Cre:VDR-cKO マウスを用いて解析した。

4. 研究成果

(1)高用量(5 μ g/kg 体重/day, 4 日間)の活性型ビタミン D を骨芽細胞特異的のビタミン D 受容体欠損(Osx-Cre:VDR-cKO)マウスに投与しても、高ビタミン D 症を呈さず、骨吸収、血清 Ca 値、P 値は正常であり、軟組織の石灰化および体重減少も認められなかった(J Steroid Biochem Mol Biol 232:106351, 2023)。また、リン利尿ホルモン線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23)の上昇も Osx-Cre:VDR-cKO マウスでは抑えられていた(J Steroid Biochem Mol Biol 232:106351, 2023)。血清 Sclerostin レベルは、活性型ビタミン D 投与により著しく上昇し、骨形成マーカーも著しく抑制されていたが、Osx-Cre:VDR-cKO マウスでは、血清 Sclerostin レベルも骨形成マ

ーカーも変化しなかった。リン利尿作用を有するホルモンである PTH は活性型ビタミン D 投与により分泌抑制されたが、Osx-Cre:VDR-cKO マウスでも同様に分泌抑制されていた(図1)(表1)。この結果より、Wnt も骨アナボリック作用を有するものの、活性型ビタミン D 過剰による骨形成・骨再生低下に PTH 分泌は寄与しないことが示唆され、改めて Wnt シグナル低下が原因であることが示された。そこで、Wnt 活性の上昇に応じて赤色蛍光色素の発光とともにゼオシン耐性を獲得するシステムを構築した。すなわち、Wnt 活性の上昇に伴いゼオシンによる細胞死を免れることが出来るシステムである。これを BAR (β -catenin activated reporter)-RedZeo と命名した。Wnt 活性の上昇に応じて緑色蛍光色素の発光とともにジフテリア毒素感受性を獲得するシステムも構築できた。このシステムにより、Wnt 活性の上昇に伴いマウス細胞には無害なジフテリアトキシンによる細胞死を誘導することが出来る。これを、BAR-DTR-GFP と命名した。これらのシステムを用い、TGF β ファミリー分子群が Wnt 下流で骨形成を調節していることを示唆するデータを得た。Wnt レポーターマウスである Axin2-tomato マウスを用いた骨折治癒モデルにおいて、同定された TGF β ファ

測定項目	活性型ビタミンD過剰投与による変化 (高ビタミンD症誘導実験)	
	対照 Osx-Cre:VDR-WT	骨芽細胞特異的VDR欠損 Osx-Cre:VDR-cKO
骨吸収 RANKL mRNA	↑	→
体重	↓↓	→
血清Ca	↑	→
血清P	↑ or →	→
血清 Ca x P	↑	→
血清 FGF23	↑↑↑↑	→ わずかに 上昇
軟組織石灰化 (肺・腎臓・大動脈)	+	-
骨形成	↓	→
血清PTH	↓	↓
血清Sclerostin	↑	→

表1 マウス高ビタミンD症モデルにおけるカルシウム・リン・骨代謝
骨芽細胞におけるVDR欠損は、PTHを除いて、ビタミンDによるカルシウム・リン・骨代謝パラメーターの変化を抑制した(J Steroid Biochem Mol Biol 232:106351, 2023)

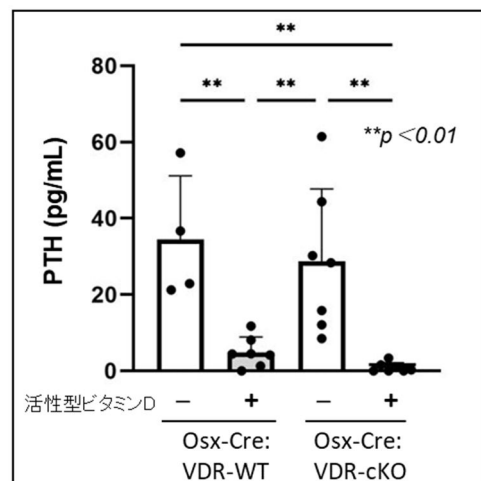


図1 活性型ビタミンD投与による血清副甲状腺ホルモン(PTH)レベルの変化

骨芽細胞特異的にビタミンD受容体(VDR)を欠損させても、活性型ビタミンDによるPTH分泌抑制が対照マウスと同様に認められる

ミリーの分子が Wnt 応答性の細胞において発現が上昇しており、治癒促進に貢献していることが示唆された（学会発表 第 39 回 日本骨代謝学会，2021）。

(2) Tandem Mass Tag を用いた質量分析により 5 つの Biological replicate ST2 培養細胞ロットにおいて共通にシグナル強度が上昇する TGF ファミリー分子リン酸化ペプチドを同定することが出来た（図 2）（米国セントルイスワシントン大学 Major 教授との共同研究）。

(3) 0.25% アデニン含有餌を 4 週間与えると、対照マウスと *Osx-Cre:VDR-cKO* マウスの双方において慢性腎臓病が誘導され、血中 Ca×P 積値上昇、血清骨形成マーカーレベルの低下および骨形態計測により著しい骨形成の低下を認め腎性骨栄養症を呈していることがわかった。これらのデータと一致することに、アデニン給餌は双方のマウスにおいて、血清 Sclerostin およびリン利尿ホルモンであり骨芽細胞分化阻害作用を有する (JCI Insight. 8(24):e156850) FGF23 の血清レベルを上昇させることを見出した。これらの表現型すべては、ヒトの

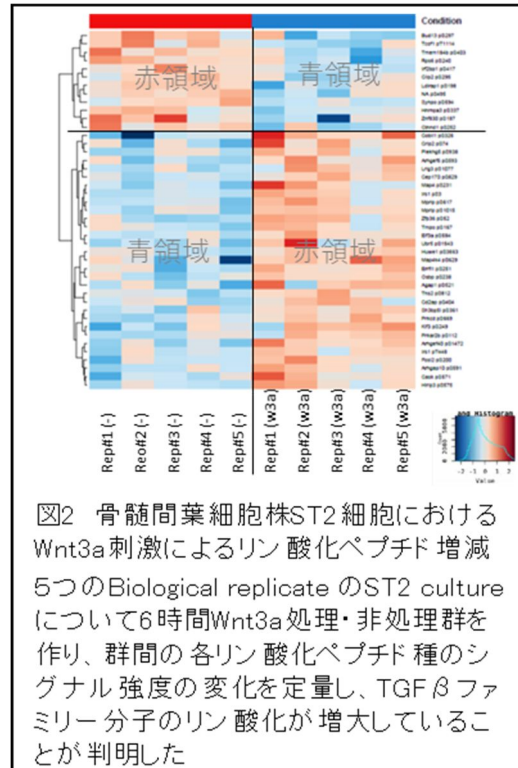


図2 骨髄間葉細胞株ST2細胞における Wnt3a 刺激によるリン酸化ペプチド増減 5 つの Biological replicate の ST2 culture について 6 時間 Wnt3a 処理・非処理群を作り、群間の各リン酸化ペプチド種のシグナル強度の変化を定量し、TGFβファミリー分子のリン酸化が増大していることが判明した

重度慢性腎臓病と一致していることを確認出来た。また、ヒトの慢性腎臓病では、高リン血症と血清 PTH レベルの上昇を認めるが、我々のアデニン給餌を行った対照マウスと *Osx-Cre:VDR-cKO* マウスの双方においても、高リン血症と血清 PTH レベルの上昇を認め、ヒトの重度慢性腎臓病を反映するモデルであることが判明した。最も重要なことに、このアデニン給餌により、*Osx-Cre:VDR-cKO* マウスでは、対照マウスより血中 Ca×P 積値、血清 Sclerostin、血清 FGF23 レベル、骨吸収が亢進し、腎性骨栄養症が増悪していることが判明した。すなわち、骨芽細胞の VDR は、慢性腎臓病による腎性骨栄養症進行を防ぐ役割を有していることが示唆された。

(4) ヒトにおける血中の活性型ビタミン D 前駆体レベルと筋力の関係の解析により、ビタミン D の欠乏は筋力に影響を及ぼし、サルコペニアの発症に寄与することが示唆された。筋線維特異的 VDR 欠損 *Myf6-Cre:VDR-cKO* マウスの解析により活性型ビタミン D-VDR シグナル伝達は、成熟筋線維の筋量調節にはほとんど影響を及ぼさないが、筋力には大きな影響を及ぼすことがわかった (J Cachexia Sarcopenia Muscle 13(6):2961-2973, 2022)。in vitro 培養系では活性型ビタミン-VDR シグナルは、間葉系細胞の脂肪形成系への運命決定を防いだ。in vitro の結果と一致して、間葉系細胞特異的 VDR 欠損 *PDGF β -Cre:VDR-cKO* マウスとビタミン D 欠乏食を与えたマウスは、それぞれ萎縮した骨格筋と老化した骨格筋に脂肪沈着を示した。血中の活性型ビタミン D 前駆体レベルは加齢とともに低下するが、このデータは、ビタミン D レベルの低下が高齢者における筋肉内脂肪形成の原因の一つであり、ビタミン D シグナルがサルコペニアの新たな治療標的となる可能性を示している (J Cachexia Sarcopenia Muscle 2024 印刷中)。

(1)~(4)の結果により、活性型ビタミン D シグナルが全身的に低下している老齢期や慢性腎臓病において、骨や筋肉における局所の活性型ビタミン D-VDR は、病態の進行を防ぎ、筋力や骨量の維持を担っていることがわかった。また、骨折や腱断裂などの病態において、活性型ビタミン D-TGF カスケードが、骨再生・筋再生を担い、骨と筋の恒常性において重要な役割を果たしている可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nakamichi Yuko, Liu Ziyang, Mori Tomoki, He Zhifeng, Yasuda Hisataka, Takahashi Naoyuki, Udagawa Nobuyuki	4. 巻 232
2. 論文標題 The vitamin D receptor in osteoblastic cells but not secreted parathyroid hormone is crucial for soft tissue calcification induced by the proresorptive activity of 1,25(OH)2D3	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 106351 ~ 106351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2023.106351	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 Nakamichi Yuko, Takahashi Naoyuki, Suda Tatsuo, Udagawa Nobuyuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Chapter 20-Osteoclastogenesis and vitamin D	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Feldman and Pike's Vitamin D; 5th Edition	6. 最初と最後の頁 395 ~ 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-323-91386-7.00021-0	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 Hosoyama Tohru, Kawai Takaishi Minako, Iida Hiroki, Yamamoto Yoko, Nakamichi Yuko, Watanabe Tsuyoshi, Takemura Marie, Kato Shigeaki, Uezumi Akiyoshi, Matsui Yasumoto	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Lack of vitamin D signalling in mesenchymal progenitors causes fatty infiltration in muscle	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	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) 10.1002/jcsm.13448	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 Tsuruda Toshihiro, Yamashita Atsushi, Otsu Misa, Koide Masanori, Nakamichi Yuko, Sekita Hatakeyama Yoko, Hatakeyama Kinta, Funamoto Taro, Chosa Etsuo, Asada Yujiro, Udagawa Nobuyuki, Kato Johji, Kitamura Kazuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Angiotensin II Induces Aortic Rupture and Dissection in Osteoprotegerin Deficient Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e025336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.122.025336	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 Kim Hyun-Taek, Panza Paolo, Kikhi Khrievono, Nakamichi Yuko, Atzberger Ann, Guenther Stefan, Ruppert Clemens, Guenther Andreas, Stainier Didier Y. R.	4. 巻 119
2. 論文標題 WNT/RYK signaling functions as an antiinflammatory modulator in the lung mesenchyme	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences, USA	6. 最初と最後の頁 e2201707119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2201707119	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 Mizuno Takafumi, Hosoyama Tohru, Tomida Makiko, Yamamoto Yoko, Nakamichi Yuko, Kato Shigeaki, Kawai Takaishi Minako, Ishizuka Shinya, Nishita Yukiko, Tange Chikako, Shimokata Hiroshi, Imagama Shiro, Otsuka Rei	4. 巻 13
2. 論文標題 Influence of vitamin D on sarcopenia pathophysiology: A longitudinal study in humans and basic research in knockout mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 2961 ~ 2973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.13102	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 Udagawa Nobuyuki, Koide Masanori, Nakamura Midori, Nakamichi Yuko, Yamashita Teruhito, Uehara Shunsuke, Kobayashi Yasuhiro, Furuya Yuriko, Yasuda Hisataka, Fukuda Chie, Tsuda Eisuke	4. 巻 39
2. 論文標題 Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 19 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01162-6	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 Nishida Daisuke, Arai Atsushi, Zhao Lijuan, Yang Mengyu, Nakamichi Yuko, Horibe Kanji, Hosoya Akihiro, Kobayashi Yasuhiro, Udagawa Nobuyuki, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 11
2. 論文標題 RANKL/OPG ratio regulates odontoclastogenesis in damaged dental pulp	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84354-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 Ono-Ohmachi A, Yamada S, Uno S, Tamai M, Soga K, Nakamura S, Udagawa N, Nakamichi Y, Koide M, Morita Y, Takano T, Itoh T, Kakuta S, Morimoto C, Matsuoka S, Iwakura Y, Tomura M, Kiyono H, Hachimura S, Nakajima-Adachi H	4. 巻 14
2. 論文標題 Effector memory CD4+T cells in mesenteric lymph nodes mediate bone loss in food-allergic enteropathy model mice, creating IL-4 dominance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1335 ~ 1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-021-00434-2	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 Tsuruda Toshihiro, Yamashita Atsushi, Otsu Misa, Koide Masanori, Nakamichi Yuko, Sekita Hatakeyama Yoko, Hatakeyama Kinta, Funamoto Taro, Chosa Etsuo, Asada Yujiro, Udagawa Nobuyuki, Kato Johji, Kitamura Kazuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Angiotensin II Induces Aortic Rupture and Dissection in Osteoprotegerin Deficient Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e025336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.122.025336	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 Nishida Daisuke, Arai Atsushi, Zhao Lijuan, Yang Mengyu, Nakamichi Yuko, Horibe Kanji, Hosoya Akihiro, Kobayashi Yasuhiro, Udagawa Nobuyuki, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 11
2. 論文標題 RANKL/OPG ratio regulates odontoclastogenesis in damaged dental pulp	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84354-y	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 Udagawa Nobuyuki, Koide Masanori, Nakamura Midori, Nakamichi Yuko, Yamashita Teruhito, Uehara Shunsuke, Kobayashi Yasuhiro, Furuya Yuriko, Yasuda Hisataka, Fukuda Chie, Tsuda Eisuke	4. 巻 39
2. 論文標題 Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 19 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01162-6	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 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)2D3 In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqaa178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/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 -

1. 著者名 Takahashi Naoyuki, Nakamichi Yuko, Udagawa Nobuyuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Vitamin D in The Regulation of Osteoclasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Encyclopedia of Bone Biology	6. 最初と最後の頁 290 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-12-801238-3.62204-3	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12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Yuko Nakamichi, Ziyang Liu, Tomoki Mori, Zhifeng He, Hisataka Yasuda, Naoyuki Takahashi, Nobuyuki Udagawa
2. 発表標題 The Vitamin D Receptor (VDR) in Osteoblastic Cells but Not Parathyroid Hormone (PTH) Secretion Is Critical for Soft Tissue Calcification Induced by the Proresorptive Activity of 1,25(OH)2D3
3. 学会等名 ASBMR (アメリカ骨代謝学会) 2023 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中道裕子, 劉子洋, 何治鋒, 保田尚孝, 高橋直之, 宇田川信之
2. 発表標題 活性型ビタミンDの骨吸収促進作用による軟組織の石灰化に、副甲状腺ホルモンは関与せず、骨芽細胞内のビタミンD受容体が決定的な役割を果たす
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuko Nakamichi, Tomoki Mori, Hisataka Yasuda, Naoyuki Takahashi, Nobuyuki Udagawa
2. 発表標題 The vitamin D receptor in osteoblastic cells is crucial for the proresorptive activity, hypercalcemia, and soft tissue calcification, induced by 1,25(OH) ₂ D ₃
3. 学会等名 Vitamin D Workshop (24th) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉井雅人, 宇野智, 山田悟生, 中村翔太郎, 曾我皓平, 中道裕子, 小出雅則, 高野智弘, 宇田川信之, 清野宏, 八村敏志, 足立(中嶋)はるよ
2. 発表標題 食物アレルギー性腸炎併発骨量減少におけるIL-4の役割の解析
3. 学会等名 2022年度日本農芸化学会京都大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中道裕子, 劉子洋, 森 智紀, 宇田川信之
2. 発表標題 骨芽細胞のビタミンD受容体(VDR)は、過剰なビタミンDによる病態発現において決定的な役割を果たす
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会冬期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中道裕子, 森 智紀, 宇田川信之
2. 発表標題 骨芽細胞・骨細胞のビタミンD受容体(VDR)は、in vivoにおいても活性化型ビタミンDによる骨吸収促進作用に不可欠である
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会ウインタースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇田川信之
2. 発表標題 ビタミンDの骨組織における役割とは？
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会ウインタースクール（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 堀部寛治, 中道裕子, 細矢明宏, 中村浩彰, 小林泰浩, 宇田川信之, 溝口利英
2. 発表標題 RANKL/OPG比は損傷した歯髄における破歯細胞形成を調節する
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 何治鋒, 溝口利英, 平賀徹, 村上康平, 中道裕子, 山下照仁, 小出雅則, 宇田川信之, 小林泰浩
2. 発表標題 マクロファージはLepR陽性細胞を活性化し骨再生を促進する
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 中道裕子
2. 発表標題 骨ミネラル代謝におけるビタミンDとWntシグナルの作用機序の解明
3. 学会等名 第460回 東京歯科大学 大学院セミナー（招待講演）
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
4. 発表年 2020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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

USACO 日本人論文紹介 https://www.usaco.co.jp/article/detail.html?itemid=1347&dispmid=610 日本骨代謝学会 1st Author http://www.jsbmr.jp/1st_author/431_nakamichi_mori.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	堀部 寛治 (Kanji Horibe) (70733509)	松本歯科大学・歯学部・講師 (33602)	

6. 研究組織（つづき）

	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	岩本 莉奈 (Iwamoto Rina) (20907216)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・助教 (33602)	
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)	

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			
ドイツ	マックスプランク研究所			
米国	セントルイス・ワシントン大学			