

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03885

研究課題名（和文）骨発生・骨修復におけるエピゲノムダイナミクスの比較解析と骨再生への応用

研究課題名（英文）Comparative Analysis of Epigenomic Dynamics in Bone Development and Repair and its Application to Bone Regeneration

研究代表者

北條 宏徳 (Hojo, Hironori)

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・准教授

研究者番号：80788422

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、マウス遺伝子工学を用いた細胞系譜実験により、骨格系前駆細胞とその娘細胞を標識し、骨欠損部位における骨格系前駆細胞の振る舞いを可視化した。また、一細胞解析を行うことで、骨修復部位では、骨格系前駆細胞が、骨芽細胞だけでなく脂肪細胞への2方向性の分化系譜を示すことが明らかになった。さらにリガンド受容体解析により、その分化方向性に関するシグナル因子候補を抽出した。その中でCCL9阻害剤は、骨再生促進効果を有していた。以上本研究により、骨修復部位の局所ではたらく骨格系前駆細胞の制御機構の一端が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨再生の確立のためには、骨に存在する骨格系前駆細胞の役割を理解し、その制御方法を明らかにすることが重要である。本研究では、骨欠損部位に存在する骨格系細胞を1細胞レベルで詳細に解析することで、その性質や骨再生への寄与のメカニズムを明らかにした。さらに、局所ではたらくシグナルネットワークの一端を解明し、新規骨再生性薬剤の候補を得た。今後、さらなる解析により、骨格系前駆細胞の制御方法を理解し、その活性を操作することができれば、新たな骨再生戦略の確立に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we genetically labeled skeletal progenitors and their daughter cells by using cell lineage analysis and visualized the behavior of skeletal progenitors at bone defect sites. Single-cell analysis revealed that skeletal progenitors exhibited a bidirectional differentiation to adipocytes as well as osteoblasts at the site of bone repair. Ligand-receptor analysis further identified candidate of signaling factors involved in this directional differentiation. Among them, CCL9 inhibitor had a positive impact on bone regeneration in vivo. These findings provide an insight into the regulatory mechanism of skeletal progenitor cells locally at the site of bone repair.

研究分野：骨発生・骨再生

キーワード：骨再生 1細胞解析 シグナルネットワーク

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

厚労省国民生活基礎調査によると 2019 年時点で、転倒・骨折は要介護となる原因の第三位であり 12.0% を占める。そのため、転倒・骨折による不可逆的骨損失の治療法の確立は、健康寿命の伸長に寄与する喫緊の課題である。失われた骨組織を再生するため、組織工学の三大要素（足場・細胞・シグナル）を中心とした研究が進められている。足場研究として多様なバイオマテリアルが研究・開発されている。すでに臨床現場でも使用されているハイドロキシアパタイトやリン酸カルシウムなどのバイオセラミクスに加えて、合成ポリマー、コラーゲンやフィブリンなどの天然ポリマー、ハイドロゲルなどが研究されている。これらのバイオマテリアルは細胞接着や細胞外マトリクスと相互作用することで細胞遊走を可能にする。しかしながら、より積極的な骨再生を達成するためには、細胞とシグナルの利用が不可欠である。

骨再生のための細胞ソースとして、体内に存在する骨格系前駆細胞が挙げられる。幹細胞は分化して骨を形成する骨芽細胞となり骨修復に寄与する。その過程で、周辺組織に存在する細胞群と相互作用すると考えられている。例えば、骨芽細胞の前駆細胞は、免疫細胞、内皮細胞や Schwann 細胞などの微小環境が、骨修復に影響を与えるとの報告がある。骨組織に損傷を受けると、IL-6、BMP4 および VEGF が骨修復部位へ放出され、骨前駆細胞から骨芽細胞への分化に関与することが示唆されている。しかしながら、骨欠損部位における骨格系前駆細胞の振る舞いは十分に理解されておらず、有効な骨再生治療薬が未だ承認に至っていない。

2. 研究の目的

本研究は骨格系前駆細胞の骨修復機構の理解に基づく、新たな骨再生法の確立を目指す。マウス遺伝子工学を用いた細胞系譜実験により、骨格系前駆細胞とその娘細胞を標識し、組織損傷部位における骨格系前駆細胞の増加、骨芽細胞分化を可視化した。さらに、一細胞 RNA-seq 解析とエピゲノム解析を行うことで、骨格系前駆細胞から骨芽細胞への連続的な分化機構を解明し、その分化に必要な骨修復シグナルを同定することを目指した。最後に、得られた骨修復シグナルをバイオマテリアルに適応し、骨再生効果の検証を行った。

3. 研究の方法

(1) 骨欠損モデルの最適化：10 週齢の C57BL/6 マウスを使用し、1mm 径頭頂骨欠損を作製して、骨欠損部位の経時的サイズ変化を確認した。

(2) 細胞系譜実験：Sox9 は骨格系幹細胞集団を特徴づける遺伝子として報告されているため、Sox9-CrerERT2;tdTomato マウスを作製した。この遺伝子改変マウスではタモキシフェン投与により Sox9 陽性細胞で Tomato 蛍光タンパク質が発現する。このシステムはゲノムの組み換えを介した反応であるため、Tomato 陽性細胞は細胞分裂後も Tomato 発現を保ち、Sox9 陽性細胞の系譜を可視化することが可能である。1mm 径頭頂骨欠損作製前後 4 日間においてタモキシフェンを投与し、骨修復に寄与する Sox9 陽性間葉系細胞系譜を蛍光タンパク質 Tomato で標識した。骨欠損後 3 日目と 10 日目に、Tomato 発現および骨芽細胞分化マーカー Runx2 および Sp7 の免疫組織学的解析を行った。

(3) シングルセル RNA-seq 解析：同モデルマウスを用いて骨欠損後 10 日目の欠損部位細胞を単離後、10xGenomics 社の Chromium 解析プラットフォームを用いてシングルセル RNA-seq 解析を行った。得られたシーケンズデータは Seurat v3.0 パッケージを用いてクラスタリング・2D 可視化解析・遺伝子発現解析を行った。次に、Monocle3 パッケージを用いて pseudo time 解析により骨格系前駆細胞から成熟骨芽細胞まで分化経路を推定し、NicheNet パッケージを用いて、クラスター間におけるリガンド・レセプター相互作用の解析を行った。

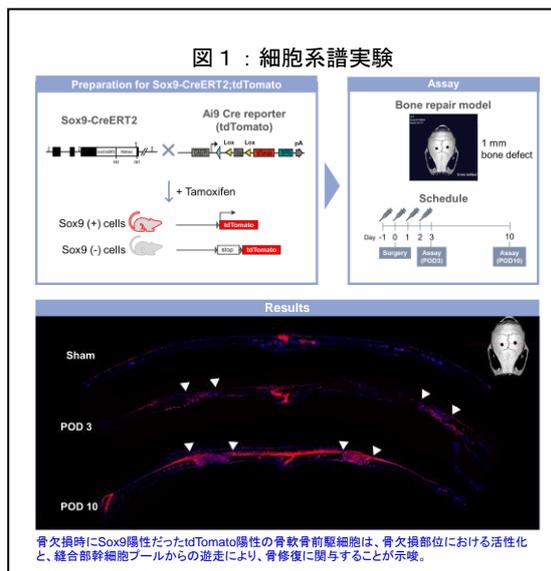
(4) in vivo 骨再生の検証：NicheNet により予測された結果から、Ax1, Tenascin C (TnC), IL-1a, IL-1b, ApoE, CD54 の 6 つの因子に着目し、リコンビナントタンパク質、または、阻害剤を用いて頭蓋骨欠損部位における骨再生を検討した。C57BL/6 マウス頭頂骨に 1mm 径欠損作製後、5 日目に各試薬投与を開始し、2 日毎に頭蓋骨直上へ皮下注射を行った。骨欠損作製後、マイクロ CT で 1 週間毎に二週間骨修復の過程を比較した。

4. 研究成果

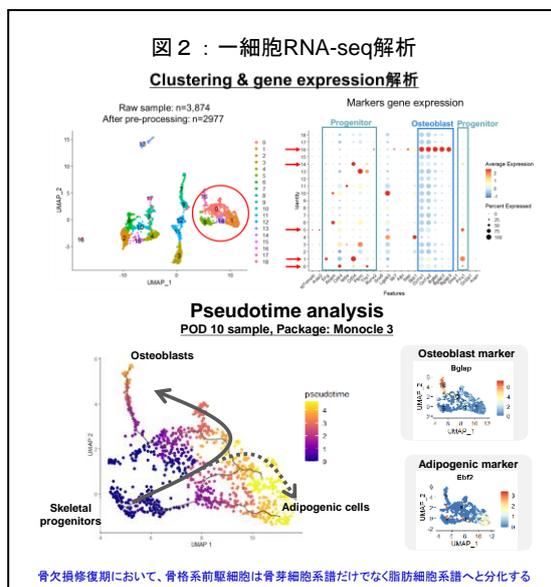
(1) 骨欠損マウスモデルの最適化：マイクロ CT にて、1 mm 径の骨欠損部位における骨再生を経時的に確認した結果、骨欠損作製後 4 週間以降から徐々に骨が修復することを確認した。再現性・骨修復スピードの観点から 1 mm 径頭頂骨欠損マウスモデルを本研究において使用することとした。

(2) 細胞系譜実験：骨欠損 3 日目および 10 日目のサンプルともに Tomato 陽性細胞が観察され

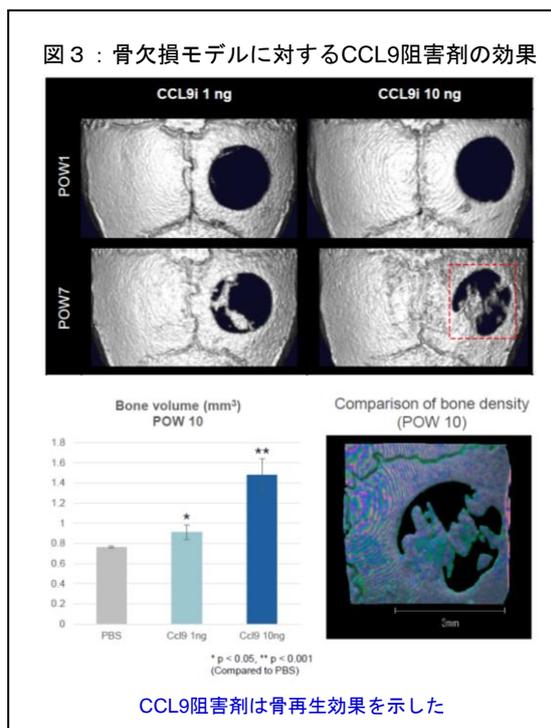
た。3 日目では主に骨欠損部位および矢状縫合部位局所的に Tomato の発現が確認されたが、10 日目では矢状縫合部位および骨欠損部位のみならず、骨膜側広範囲に Tomato の発現が確認された(図 1)。頭蓋顔面骨縫合から供給される間葉系幹細胞は、頭蓋顔面骨の恒常性及び再生に寄与していると考えられており、本細胞系譜実験の結果も、縫合部位から Tomato 陽性細胞が遊走していることが示唆される。加えて、骨欠損 3 日目において、縫合部位を介さず欠損部位の局所において Tdtomato 陽性細胞が観察されたことから、骨修復は、骨欠損部位局所で活性化された骨格系前駆細胞と縫合部に存在する幹細胞が協調して働く可能性が示唆された。また、Runx2 及び Sp7 と Tomato の共染色より、Tomato 陽性細胞が骨芽細胞前駆細胞に分化することが確認された。



(3) シングルセル RNA-seq 解析:UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) により 18 のクラスターが 2D 上に可視化された。各クラスターに特徴的な遺伝子群が同定され、これらの中には骨格系前駆細胞、骨芽細胞前駆細胞および成熟骨芽細胞が存在することが示唆された(図 2)。次に pseudo time 解析の結果、幹細胞集団から骨芽細胞へと進む分化方向と脂肪細胞へと進む方向の二方向性の分化経路が認められた(図 2)。さらに、リガンド・レセプター相互作用解析より、骨芽細胞への分化経路に関与するシグナル因子群と脂肪細胞への分化経路に関与するシグナル因子群が同定された。以上の結果から、上記シグナル因子に関するシグナル伝達を制御することで、骨修復を促進する可能性が示唆された。



(4) *in vivo* 骨再生の検証: 上記解析で得られた骨修復促進薬候補の骨再生効果を検証した。骨損傷後 1 週間、2 週間時点の骨欠損部位のサイズ変化をマイクロ CT で解析した。その結果、検討したシグナル関連群の中で、骨再生効果を示す CCL 9 阻害剤が見つかった(図 3)。現在、得られた候補因子のエピジェネティックな作用機序を検討するため、*in vitro* 機能解析を行っている。



以上より、本研究では、細胞系譜実験と一細胞 RNA-seq 解析を融合することで、骨修復に寄与する骨格系前駆細胞を同定し、幹細胞から骨芽細胞への分化における遺伝子発現プロファイルを明らかにした。現在、同様の手法で一細胞 ATAC-seq 解析を用いた解析を進めている。ATAC-seq 解析では、遺伝子発現を制御するエンハンサー領域のプロファイルを取得することが可能なため、骨修復部位における、遺伝子発現とエピゲノム状態のダイナミクスを解析可能である。今後、さらなる解析により、骨欠損部位局所ではたらく骨格系細胞の精密な制御方法を確立し、新しい骨再生法の確立に寄与することを旨とする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Tani Shoichiro, Okada Hiroyuki, Onodera Shoko, Chijimatsu Ryota, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Xin Xiaonan, Rowe David W., Saito Taku, Tanaka Sakae, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke, Hojo Hironori | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Stem cell-based modeling and single-cell multiomics reveal gene-regulatory mechanisms underlying human skeletal development | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 112276 ~ 112276 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112276 | 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 Hojo Hironori, Ohba Shinsuke | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Runt-related Transcription Factors and Gene Regulatory Mechanisms in Skeletal Development and Diseases | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Current Osteoporosis Reports | 6. 最初と最後の頁 485 ~ 492 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11914-023-00808-4 | 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 Ishikawa Shohei, Iwanaga Yasuhide, Uneyama Takashi, Li Xiang, Hojo Hironori, Fujinaga Ikuo, Katashima Takuya, Saito Taku, Okada Yasushi, Chung Ung-il, Sakumichi Naoyuki, Sakai Takamasa | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Percolation-induced gel-gel phase separation in a dilute polymer network | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Nature Materials | 6. 最初と最後の頁 1564 ~ 1570 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41563-023-01712-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 Nepal Shant, Si Jinyan, Ishikawa Shohei, Nishikawa Masaki, Sakai Yasuyuki, Akimoto Aya M., Okada Hiroyuki, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Sakai Takamasa, Hojo Hironori | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Injectable phase-separated tetra-armed poly(ethylene glycol) hydrogel scaffold allows sustained release of growth factors to enhance the repair of critical bone defects | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Regenerative Therapy | 6. 最初と最後の頁 24 ~ 34 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2023.11.008 | 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 Nakayama Mika, Okada Hiroyuki, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke, Hojo Hironori | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Single-cell RNA sequencing unravels heterogeneity of skeletal progenitors and cell-cell interactions underlying the bone repair process | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Regenerative Therapy | 6. 最初と最後の頁 9 ~ 18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2022.05.001 | 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 Hojo Hironori, Saito Taku, He Xinjun, Guo Qiuyu, Onodera Shoko, Azuma Toshifumi, Koebis Michinori, Nakao Kazuki, Aiba Atsu, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Okada Hiroyuki, Tanaka Sakae, Chung Ung-il, McMahon Andrew P., Ohba Shinsuke | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Runx2 regulates chromatin accessibility to direct the osteoblast program at neonatal stages | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 111315 ~ 111315 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111315 | 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 Hojo Hironori, Ohba Shinsuke | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Sp7 Action in the Skeleton: Its Mode of Action, Functions, and Relevance to Skeletal Diseases | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 5647 ~ 5647 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105647 | 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 Iwahashi Sayuki, Lyu Jiajun, Tokumura Kazuya, Osumi Ryoma, Hiraiwa Manami, Kubo Takuya, Horie Tetsuhiro, Demura Satoru, Kawakami Noriaki, Saito Taku, Park Gyujin, Fukasawa Kazuya, Iezaki Takashi, Suzuki Akane, Tomizawa Akane, Ochi Hiroki, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Hinoi Eiichi | 4. 巻 237 |
| 2. 論文標題 Conditional inactivation of the L type amino acid transporter LAT1 in chondrocytes models idiopathic scoliosis in mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology | 6. 最初と最後の頁 4292 ~ 4302 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30883 | 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 Nagata K, Hojo H, Chang SH, Okada H, Yano F, Chijimatsu R, Omata Y, Mori D, Makii Y, Kawata M, Kaneko T, Iwanaga Y, Nakamoto H, Maenohara Y, Tachibana N, Ishikura H, Higuchi J, Taniguchi Y, Ohba S, Chung UI, Tanaka S, Saito T. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Runx2 and Runx3 differentially regulate articular chondrocytes during surgically induced osteoarthritis development | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 6187 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33744-5 | 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 Doi Tomomitsu, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Obayashi Kunie, Endo Motoyoshi, Ishizaki Toshimasa, Katoh Akira, Kouji Hiroyuki | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Involvement of activator protein-1 family members in -catenin and p300 association on the genome of PANC-1 cells | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Heliyon | 6. 最初と最後の頁 e08890 ~ e08890 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e08890 | 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 Lui Julian C., Raimann Adalbert, Hojo Hironori, Dong Lijin, Roschger Paul, Kikani Bijal, Wintergerst Uwe, Fratzl-Zelman Nadja, Jee Youn Hee, Haeusler Gabriele, Baron Jeffrey | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 A neomorphic variant in SP7 alters sequence specificity and causes a high-turnover bone disorder | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 700 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28318-4 | 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 該当する |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Wang JS, Kamath T, Mazur CM, Mirzamohammadi F, Rotter D, Hojo H, Castro CD, Tokavanich N, Patel R, Govea N, Enishi T, Wu Y, da Silva Martins J, Bruce M, Brooks DJ, Bouxsein ML, Tokarz D, Lin CP, Abdul A, Macosko EZ, Fiscoletti M, Munns CF, Ryder P, Kost-Alimova M, Byrne P, Cimini B, Fujiwara M, Kronenberg HM, Wein MN. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Control of osteocyte dendrite formation by Sp7 and its target gene osteocrin | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 6271 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26571-7 | 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 Yamada Daisuke, Nakamura Masahiro, Takao Tomoka, Takihira Shota, Yoshida Aki, Kawai Shunsuke, Miura Akihiro, Ming Lu, Yoshitomi Hiroyuki, Gozu Mai, Okamoto Kumi, Hojo Hironori, Kusaka Naoyuki, Iwai Ryosuke, Nakata Eiji, Ozaki Toshifumi, Toguchida Junya, Takarada Takeshi | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Induction and expansion of human PRRX1+ limb-bud-like mesenchymal cells from pluripotent stem cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering | 6. 最初と最後の頁 926 ~ 940 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-021-00778-x | 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 Kanazawa Sanshiro, Okada Hiroyuki, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Iwata Junichi, Komura Makoto, Hikita Atsuhiko, Hoshi Kazuto | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Mesenchymal stromal cells in the bone marrow niche consist of multi-populations with distinct transcriptional and epigenetic properties | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 15811 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94186-5 | 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 Tani Shoichiro, Okada Hiroyuki, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke, Hojo Hironori | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 The Progress of Stem Cell Technology for Skeletal Regeneration | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 1404 ~ 1404 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031404 | 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 Tani Shoichiro, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke, Hojo Hironori | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Understanding paraxial mesoderm development and sclerotome specification for skeletal repair | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Experimental & Molecular Medicine | 6. 最初と最後の頁 1166 ~ 1177 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-020-0482-1 | 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 Onodera Shoko, Saito Akiko, Hojo Hironori, Nakamura Takashi, Zujur Denise, Watanabe Katsuhito, Morita Nana, Hasegawa Daigo, Masaki Hideki, Nakauchi Hiromitsu, Nomura Takeshi, Shibahara Takahiko, Yamaguchi Akira, Chung Ung-il, Azuma Toshifumi, Ohba Shinsuke | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Hedgehog Activation Regulates Human Osteoblastogenesis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 125 ~ 139 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.05.008 | 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 Hojo Hironori, Ohba Shinsuke | 4. 巻 137 |
| 2. 論文標題 Gene regulatory landscape in osteoblast differentiation | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Bone | 6. 最初と最後の頁 115458 ~ 115458 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115458 | 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7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shoichiro Tani, Hiroyuki Okada, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Taku Saito, Sakae Tanaka, Ung-il Chung, Hironori Hojo and Shinsuke Ohba |
| 2. 発表標題 Elucidating gene regulatory mechanisms underlying human skeletal development using human pluripotent stem cell-derived bone tissues and single-cell multiome analysis |
| 3. 学会等名 ECTS 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Dahlia Eldeeb, Hironori Hojo, Hiroyuki Okada, Yutaka Suzuki, Masahide Seki, Junichi Tanaka, Shinsuke Ohba, Ung-il Chung |
| 2. 発表標題 Understanding mechanisms underlying cell fate specification of dental mesenchymal cells in the developing tooth germ through single-cell transcriptome |
| 3. 学会等名 MBSJ 2022 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Mika Nakayama, Hiroyuki Okada, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Ung-il Chung, Shinsuke Ohba, Hironori Hojo |
| 2. 発表標題 Understanding a Mechanism Underlying Bone Repair Process by Combinational Analysis of Lineage Tracing and Single-Cell RNA Sequencing |
| 3. 学会等名 ISSCR 2021 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北條宏徳 |
| 2. 発表標題 骨格形成における遺伝子制御ランドスケープの解明 |
| 3. 学会等名 17th Meeting of Bone Biology Forum (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hironori Hojo |
| 2. 発表標題 Understanding a mechanism underlying bone repair process and application for bone regeneration |
| 3. 学会等名 SICEM 2021 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北條宏徳、齋藤琢、小野寺晶子、東俊文、鄭雄一、大庭伸介 |
| 2. 発表標題 Runx2は骨格発生においてクロマチンランドスケープを規定する |
| 3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hojo H, Saito T, Onodera S, Azuma T, Chung UI, Seki M, Suzuki Y, McMahon AP, Ohba S |
| 2. 発表標題 Runx2 defines the osteoblast chromatin landscape in skeletal development |
| 3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ヒト軟骨内骨化の再現とシングルセルマルチオーム解析を用いた転写制御ネットワークの探求
<https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/press.html>
 骨形成に必須の転写因子Runx2によるゲノムDNAの制御機構が明らかに
<https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/press.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 | 大庭 伸介 (Ohba Shinsuke) (20466733) | 大阪大学・大学院歯学研究科・教授 (14401) | |

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 |
|---------|---------|