

令和 6 年 4 月 23 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09446

研究課題名（和文）荷重増減下での骨-筋連関における分子メカニズムの解明とその制御法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of molecular regulatory mechanism of relationship between bone and muscle under skeletal loading

研究代表者

酒井 昭典（Sakai, Akinori）

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：90248576

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：申請者はマウスやラットを用いて組織形態計測と遺伝子発現から骨と筋の連関について解析した。Wnt10a KOマウスでは、海綿骨量は減少したが、筋重量は維持された。その機序として Gdf8/Myostationの遺伝子発現抑制が考えられた。筋重量が減少するDMDモデルラットの大腿骨骨幹部では、皮質骨に変化はないが、海綿骨量は骨微細構造の劣化を伴って減少した。COPDモデルマウスでは、骨形成低下に伴う海綿骨量の減少ならびにⅠ型からⅡ型筋線維へのタイプ移行、各筋線維の萎縮を認めた。アスタキサンチンやスルフォラファンなどの抗酸化剤投与によりこれらの筋骨格系異常を抑制でき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

骨粗鬆症とサルコペニアのような加齢性疾患は互いに関連しながら進行するにもかかわらず、予防法や治療法の研究開発は未だ発展途上にある。今回、骨と筋を統合的に解析する研究を行った。DMDモデルラットのように遺伝子が大きく疾患を規定する病態では、減少した骨と筋をepigeneticな制御法でレスキューすることは難しいが、COPDモデルマウスのように生活習慣が大きく関与する病態では、減少した骨と筋をアスタキサンチンやスルフォラファンのような抗酸化剤投与により、筋骨格系の異常を抑制できることを明らかにした。今回得られた研究結果は、実効性の高い介入や効果的な治療法の開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This applicant investigated the relationship between bone and muscle through the results of histomorphometry and gene expressions using mice and rats. Wnt10a KO mice showed that trabecular bone was decreased, but muscle weight was maintained. Suppression of Gdf8/Myostation gene expression was considered as this mechanism. DMD model rats showed that muscle weight was decreased and at the diaphysis of femur, trabecular bone volume was decreased with deterioration of bone microstructure despite no change in cortical bone. COPD model mice showed the decrease in trabecular bone volume due to decreased bone formation and the atrophy of each muscle fiber with type transition from type I to type II. The administration of antioxidants such as astaxanthin and sulforaphane can suppress these musculoskeletal abnormality in COPD model mice.

研究分野：整形外科学

キーワード：海綿骨 骨微細構造 筋重量 筋線維 骨粗鬆症 慢性閉塞性肺疾患 マウス 遺伝子改変動物

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢社会の我が国において健康寿命を延伸させるためには、ロコモティブシンドロームの原因となる骨粗鬆症とサルコペニアへの対策が急務となっている。骨粗鬆症とサルコペニアのような加齢性疾患は互いに関連しながら進行するにもかかわらず、予防法や治療法の研究開発は未だ発展途上にある。骨・筋それぞれの退行性変化のメカニズムを遺伝子・細胞レベルで解析する基礎研究は近年著しい発展がみられるが、統合的に理解する体系的な研究はみられない。関連する分子シグナルを解析し、その制御法を展開できれば、実行性の高い介入や効果的な治療法が開発できる可能性がある。得られた結果は、加齢性疾患の予防法と治療法の開発に向けての基盤となる点で創造性と将来性がある。

骨量減少とともに筋量減少が生じることを日常臨床で経験し、骨と筋の相互連関(骨・筋連関)が生理学的あるいは病的状態において重要な役割を果たすことが強く示唆されるが、その分子メカニズムは明らかにされていない。相互連関に影響を与える因子として、荷重負荷、遺伝子、内分泌因子、加齢、炎症、栄養などが考えられる。これらが骨と筋に同時に影響を及ぼし、種々の病態を形成することが想定される。そこで、骨と筋の相互連関を統合的に、かつ、分子メカニズムを明らかにする必要があると考え、本研究を開始するに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨粗鬆症モデル動物や筋萎縮モデル動物を用いて、骨と骨格筋の相互連関における分子調節機構を明らかにし、その治療法を開発することである。骨量の増加と減少・筋の肥大と萎縮のバランスが破綻する機序を生体レベルと分子レベルで解明する点は従来にない研究である。骨と筋を統合的に理解するためには、本課題の遂行が必須であると考えた。骨・筋の局所的調節、体液性因子による全身的調節、ゲノムによる調節、という3つの側面から研究を遂行する。

Wnt10a 遺伝子欠損マウスや DMD (Duchenne Muscular Dystrophy: デュシェンヌ型筋ジストロフィー)モデルラットのように遺伝子が大きく疾患を規定する病的状態、あるいは、COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 慢性閉塞性肺疾患)モデルマウスのように生活習慣が大きく関与する病的状態において、筋骨格系の異常とその抑制法を明らかにする。得られた研究結果は、実効性の高い介入や効果的な治療法の開発に繋がる可能性がある。

(1) 荷重の増減下における骨・筋の組織学的変化と骨・筋へ作用する関連遺伝子の発現

マウスの尾部を懸垂し後肢への荷重を減少させた環境下、および、高さ1メートルのケージ内で飼育し荷重を負荷した環境下で、後肢の海綿骨量と筋重量の組織学的変化と関連遺伝子の発現を調べた。Wnt10a 遺伝子欠損マウスの骨と筋について、組織学的および分子生物学的に評価した。

(2) DMD モデルラットにおける骨と筋の組織学的変化

15週齢と30週齢のDMDラットを用いて、加齢に伴う骨と筋の組織学的変化を調べた。特に、骨に関しては、骨量のみならず、骨梁の微細構造について解析した。

(3) COPD モデルマウスにおける骨と筋の組織学的変化

マウスにエラスターゼ(PPE)誘導性の肺気腫を生じさせ、COPDモデルとした。COPD患者は骨粗鬆症を高率に合併することがわかっているが、その病態メカニズムは依然としてはっきりしておらず、「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド2019年度版(ライフサイエンス出版)」

においても、基礎研究による解明が急務であると記載されている。そこで、COPD モデルマウスにおける骨と筋の組織学的変化を調べた。また、本研究課題を進める中で、p38MAPK の活性化の促進と筋萎縮シグナルの亢進が生じていることを明らかにできたことから、p38 阻害剤の骨格筋萎縮に対する治療効果を調べた。

(4) COPD モデルマウスにおける筋骨格系障害と身体活動性の関連

本研究課題によって、COPD モデルマウスでは、海綿骨量減少、Ⅰ型筋線維からⅡ型筋線維への fiber type shift と筋萎縮を呈することがわかったが、筋骨格系障害の発症要因である身体活動性との関連は不明なままであった。そこで、COPD モデルマウスの筋骨格系障害と身体活動性との関連性を調査した。

3. 研究の方法

(1) 荷重の増減下における骨・筋の組織学的変化と骨・筋へ作用する関連遺伝子の発現

マウスの尾部を懸垂して後肢を1週間非荷重にした(非荷重モデル)マウスと高さ1メートルのケージ内で4週間飼育した(荷重負荷モデル)マウス、通常荷重のマウスを用いて、後肢の骨と筋の組織学的変化と関連遺伝子の発現を調べた。いずれも8週齢の雄性 C57BL/6J マウスを用いた。

Wnt family のひとつである Wnt10a 遺伝子が欠損したマウス(Wnt10a KO マウス)を我々は開発した。ヒトにおける WNT10A 遺伝子欠損疾患は歯爪皮膚異形成(odontoonychodermal dysplasia)であるが、骨に関する生体内における知見は乏しい。Wnt10a KO 群(KO 群)と野生型 wild type 群(WT 群)のそれぞれ16週齢の雄マウスを屠殺し、骨組織と筋組織を採取した。骨形態計測は大腿骨の μ CT 画像と脛骨の非脱灰標本上でを行い、静的・動的指標による評価を行った。

(2) DMD モデルラットにおける骨と筋の組織学的変化

CRISPR/Cas システムを用いて作成した DMD モデルラットを用いた。大腿骨を採取し、70%エタノールで固定した。15週齢と30週齢の雄性の野生型ラットと DMD モデルラットを解析に用いた。体重と大腿骨長を計測した。大腿骨の骨密度(BMD: bone mineral density)は DXA (dual energy X-ray absorptiometry, DCS-600: アロカ社製)で測定した。大腿骨の遠位骨幹端部と骨幹部を3D μ CT (CosmoScan GX: リガク社製)でスキャンした。ボクセルサイズは、 $20 \times 20 \times 20 \mu\text{m}^3$ である。大腿骨の海綿骨と皮質骨の組織学的パラメーターは、解析ツール(TRI/3D BON ソフトウェア、ラトックシステムエンジニアリング社製)で自動的に計測した。海綿骨領域は、大腿骨の遠位骨幹端部で、海綿骨量 bone/tissue volume (BV/TV, %)、骨梁数 trabecular number (Tb.N, 1/mm)、骨梁幅 trabecular thickness (Tb.Th, mm)、骨梁間隙 trabecular separation (Tb.Sp, mm)を計測した。海綿骨の微細構造については、連結密度 connectivity density (Conn.D, $1/\text{mm}^3$)と SMI (structure model index)を計測した。皮質骨領域は、大腿骨の骨幹部で、皮質骨幅 cortical thickness (Ct.Th, mm)、皮質骨面 cortical area/total area (Ct.Ar/Tt.Ar, %)、骨膜周囲長 periosteal perimeter (Ps.Pm, mm)と内骨面周囲長 endocortical perimeter (Ec.Pm, mm)を計測した。

(3) COPD モデルマウスにおける骨と筋の組織学的変化

12週齢の雄性 C57BL/6J マウスに生理食塩水またはエラスターゼ (porcine pancreatic elastase: PPE) 0.1 単位を気管内投与し、それぞれ Control 群、PPE 群とした。投与後4週から各群の半数に $0.1 \mu\text{M}$ p38 阻害剤 SB203580 含有飲料水を与え、各 p38i 群、PPE+p38i 群とした。投与後12週の時点で、ヒラメ筋を採取し、COPD モデルマウスの骨格筋萎縮に対する p38 阻害剤の効果を調べた。ヒラメ筋重量を測定後、免疫染色を行い筋線維割合、筋線維タイプ別の筋

線維断面積を評価した。また、タンパクを抽出し p38MAPK 関連遺伝子、筋萎縮シグナル関連遺伝子タンパクの発現を分析した。

(4) COPD モデルマウスにおける筋骨格系障害と身体活動性の関連

12 週齢の雄性 C57BL/6J マウスに生理食塩水またはエラスターゼ (porcine pancreatic elastase : PPE) 0.1 単位を気管内投与し、それぞれ Control 群、PPE 群とした。4 週毎に代謝ゲージで 24 時間の摂食量・摂水量・尿量・糞量を、さらに EthoVision XT (ノルダス社製、オランダ) を用いて、30 分間の自発活動量をそれぞれ測定した。気管内投与後 24 週の時点で屠殺し、筋肉 (大腿四頭筋、足底筋、ヒラメ筋) の重量を計測した。肺・脊椎・大腿骨・脛骨を採取し、肺は組織標本で平均肺胞間距離 (mean linear intercept : Lm) を計測した。骨は μ CT 画像 (第 1 腰椎椎体と大腿骨遠位) および組織標本 (脛骨近位) を用いて骨形態計測を行った。また、大腿骨の骨髓細胞から mRNA を抽出して CAGE-seq による遺伝学的評価を行った。

4. 研究成果

(1) 荷重の増減下における骨・筋の組織学的変化と骨・筋へ作用する関連遺伝子の発現

マウスの尾部を非荷重にすると、後肢皮質骨では DKK (Dickkopf ; Wnt シグナルを抑制する) の mRNA 発現は上昇した。一方、高さ 1 メートルのケージ内で 4 週間飼育した (荷重負荷モデル) マウスでは、後肢の海綿骨量と筋重量の増加を同時に引き起こした。皮質骨では荷重負荷 7 日目で Wnt-1、Frizzled 4、 β -catenin の発現が対照群と比べて有意に上昇し、Cbfa-1、Osteopontin も上昇した。Wnt シグナルが骨と筋の両方を制御している可能性があると考えられた。

そこで、Wnt family のひとつである Wnt10a 遺伝子欠損 (Wnt10a KO) マウスの骨と筋を解析した。Wnt10a KO 群の後肢では、骨石灰化が障害され、海綿骨量 bone/tissue volume (BV/TV, %) が減少した。骨芽細胞分化や骨形成の関連マーカーである RUNX2、Col1、Osteocalcin の mRNA 発現は Wnt10a KO 群で有意に低下した。しかし、後肢の筋重量は、大腿四頭筋、腓腹筋、足底筋、ひらめ筋のいずれにおいても減少しなかった。筋関連マーカーである Atrogin-1, MuRF1, Myf5, MyoD, Myogenin の mRNA 発現は Wnt10a KO 群と WT 群で差がなかった。Wnt10a KO 群の腓腹筋における Gdf8/Myostatin の発現は mRNA レベルでも ($p < 0.001$) タンパクレベルでも ($p < 0.01$) 有意に抑制された。これらの結果から、Wnt10a 遺伝子の欠損は、骨形成を抑制するが筋重量を維持することがわかった。Wnt10a KO マウスで筋重量が維持されているのは、Gdf8/Myostatin の抑制による可能性があると考えられた。

(2) DMD モデルラットにおける骨と筋の組織学的変化

15 週と 30 週の時点において、野生型ラット (WT 群) と DMD モデルラット (DMD 群) の間で、体重に有意な差があり、DMD 群のほうが低値であった。DMD 群では、筋萎縮がみられた。

大腿骨の長さは、15 週では DMD 群で有意に短かったが、30 週では差がなかった。15 週から 30 週にかけて、両群ともに大腿骨は有意に長くなった。骨膜周囲長 Ps.Pm と内骨面周囲長 Ec.Pm は、15 週では DMD 群で有意に短かったが、30 週では差がなかった。骨膜周囲長は 15 週から 30 週にかけて、両群ともに有意に長くなった。内骨面周囲長は 15 週から 30 週にかけて、DMD 群では有意に長くなったが、WT 群ではそうではなかった。

骨密度は 15 週と 30 週の時点で DMD 群が有意に低値であった。大腿骨遠位骨幹端部矢状面の μ CT において、30 週の時点で、DMD 群の海綿骨量 BV/TV と骨梁数 Tb.N は WT 群よりも有意に低値であった。15 週から 30 週にかけて、WT 群の BV/TV と Tb.N の値は有意に増加したが、DMD 群では増加しなかった。30 週の時点で、DMD 群の骨梁間隙 Tb.Sp は WT 群よりも有意に高値であった。15 週の時点で、連結密度 Conn.D と SMI は両群間で差がなかったが、30 週の時点で、DMD 群

の Conn.D は有意に低値で、SMI は有意に高値であった。皮質骨幅 Ct.Th と皮質骨面 Ct.Ar/Tt.Ar は、15 週と 30 週の時点で、両群間に差がなかった。

(3) COPD モデルマウスにおける骨と筋の組織学的変化

PPE 群で認めていたヒラメ筋重量減少は、p38 阻害剤投与によって有意に改善した。また、PPE 群では I 型筋線維割合の減少と筋線維断面積の減少を認めていたが、PPE+p38i 群では PPE 群と比べどちらも有意に増加していた。Control 群と比べて PPE 群で有意に上昇していた 4HNE (4-Hydroxynonenal) p-p38/p38 は、PPE+p38i 群では PPE 群と比べて有意に低下していた。PPE 群で活性化された筋萎縮シグナルは、PPE+p38i 群では抑制された。

COPD マウスの骨格筋で認めたヒラメ筋重量の減少、I 型筋線維の減少と萎縮、骨格筋酸化ストレス増加、p38MAPK 活性化及び筋萎縮シグナルの増加は、p38 阻害剤投与によって防止できた。このことから、p38MAPK 経路は、COPD マウスの骨格筋障害の主たる原因の一つであることが明らかとなり、p38 阻害剤はこの骨格筋障害を予防できる可能性が示唆された。

COPD マウスでは骨形成能低下に伴う海綿骨量減少と各筋線維の萎縮および I 型筋線維へのタイプ移行が生じており (Tsukamoto M, Sakai A, et al. Bone 2019)、この一連の病態には酸化ストレスが強く関与していることが示唆された (Mano Y, Sakai A, et al. J Bone Miner Metab 2022)。アスタキサンチンやスルフォラファンのような抗酸化剤投与により、筋骨格系の異常を抑制できることを明らかにした。生体内には過剰な酸化ストレスを処理するために様々な抗酸化タンパクが存在しているが、これらのタンパク発現は Nrf2 (NF-E2-related factor 2) と呼ばれる転写因子により制御されており、Nrf2 が一連の骨修復プロセスで重要な因子であることが示唆されている (Nabeshima T, Sakai A, et al. Bone 2023)。しかしながら、COPD 患者では肺組織や血中の Nrf2 が低下していることが報告されており、全身の Nrf2 活性が減弱している可能性がある。

(4) COPD モデルマウスにおける筋骨格系障害と身体活動性の関連

摂食量・摂水量・尿量・糞量・自発活動量は、各評価時点で Control 群、PPE 群の両群間に有意差を認めなかった。気管内投与後 24 週時点で、PPE 群は Control 群に比べ有意に Lm の値が大きく、肺気腫像を呈した。足底筋重量は両群間に有意な違いはなかったが、ヒラメ筋重量の値は PPE 群で有意に小さかった。下肢骨の骨形態計測では、海綿骨の骨量や骨梁幅、骨梁数、骨芽細胞数・面が PPE 群で有意に低値であった。

PPE 誘導性肺気腫マウスでは自発活動量は低下しておらず、不活動と関係なく筋骨格系障害が生じていた。本モデルマウスでは、身体活動性を含め、筋・骨に対する疾患非特異的要素 (年齢、体重、栄養状態、喫煙、ステロイド) を極力排除したモデルであることが確認できた。

このような今回、骨と筋を同じモデルを用いて解析する研究を行った。Wnt10a 遺伝子欠損マウスや DMD モデルラットのように遺伝子が大きく運動器疾患を規定する病態では、減少した骨と筋を epigenetic な制御法でレスキューすることは難しいが、COPD モデルマウスのように生活習慣が大きく関与するような病態では、減少した骨と筋を p38 阻害剤、あるいは、アスタキサンチンやスルフォラファンのような抗酸化剤投与により、筋骨格系の異常を抑制できることを明らかにした。今回得られた研究結果は、実効性の高い介入や効果的な治療法の開発に繋がる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Mano Y, Tsukamoto M, Wang KY, Nabeshima T, Kosugi K, Tajima T, Yamanaka Y, Suzuki H, Kawasaki M, Nakamura E, Zhou Q, Azuma K, Nakashima T, Tamura Y, Kozaki K, Nakazato K, Li YS, Kawai K, Yatera K, Sakai A	4. 巻 40
2. 論文標題 Oxidative stress causes muscle structural alterations via p38 MAPK signaling in COPD mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 927-939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-022-01371-1	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 -

1. 著者名 Tokuda K, Yamanaka Y, Kosugi K, Nishimura H, Okada Y, Tsukamoto M, Tajima T, Suzuki H, Kawasaki M, Uchida S, Nakamura E, Wang KY, Sakai A	4. 巻 63
2. 論文標題 Development of a novel knee contracture mouse model by immobilization using external fixation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Connective Tissue Research	6. 最初と最後の頁 169-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03008207.2021.1892088	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 Tsukamoto M, Okimoto N, Mori M, Yoshioka T, Asano K, Ikejiri Y, Uzawa T, Yoshimura T, Suzuki H, Yamanaka Y, Kawasaki M, Sakai A	4. 巻 6
2. 論文標題 Bone microstructure changes due to once-/twice-weekly teriparatide administration: A report of five cases using high-resolution peripheral quantitative computed tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 301-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mrcr/rxab048	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 K, Utsunomiya H, Murata Y, Takada S, Tsukamoto M, Sakai A, Uchida S	4. 巻 10
2. 論文標題 Cleft sign and bone marrow edema of the pubic symphysis are associated with sports and bony morphology in patients with femoroacetabular impingement and labral tears	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orthopaedic Journal of Sports Medicine	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) 10.1177/23259671211068477	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 Hirano F, Okuma KF, Zenke Y, Menuki K, Ohnishi H, Fukuda F, Sakai A, Yamamoto N, Shimakura T, Sano H, Tokunaga Y, Takahashi HE	4. 巻 14
2. 論文標題 Disturbance of osteonal bone remodeling and high tensile stresses on the lateral cortex in atypical femoral fracture after long-term treatment with Risedronate and Alfacalcidol for osteoporosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 101091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2021.101091	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 Tsukamoto M, Okimoto N, Mori M, Yoshioka T, Asano K, Ikejiri Y, Uzawa T, Yoshimura T, Suzuki H, Yamanaka Y, Kawasaki M, Sakai A	4. 巻 rxab048
2. 論文標題 Bone microstructure changes due to once-/twice-weekly teriparatide administration: a report of five cases using high-resolution peripheral quantitative computed tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mrcr/rxab048	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 Kikuchi N, Tajima T, Tamura Y, Yamanaka Y, Menuki K, Okamoto T, Sakamaki-Sunaga M, Sakai A, Hiranuma K, Nakazato K	4. 巻 39
2. 論文標題 The ALDH2 rs671 polymorphism is associated with athletic status and muscle strength in a Japanese population	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology of Sport	6. 最初と最後の頁 429-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/biolsport.2022.106151	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 酒井昭典	4. 巻 6
2. 論文標題 橈骨遠位端骨折 骨折連鎖・ロコモの始まり	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 OPJリエゾン	6. 最初と最後の頁 26-29
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 酒井昭典, 善家雄吉, 山中芳亮, 田島貴文, 辻村良賢, 濱田大志	4. 巻 56
2. 論文標題 骨折の治療と骨粗鬆症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床整形外科	6. 最初と最後の頁 1439-1446
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 酒井昭典	4. 巻 97
2. 論文標題 骨粗鬆症 (特集 ゲノム医療と分子標的治療の最新情報)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 444-448
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 酒井昭典	4. 巻 6
2. 論文標題 健康寿命の延伸として骨粗鬆症対策は重要である	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本骨粗鬆症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 254-258
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 Manabu Tsukamoto, Toshiharu Mori, Eiichiro Nakamura, Yasuaki Okada, Hokuto Fukuda, Yoshiaki Yamanaka, Ken Sabanai, Ke-Yong Wang, Takeshi Hanagiri, Satoshi Kuboi, Kazuhiro Yatera, Akinori Sakai	4. 巻 6
2. 論文標題 Chronic obstructive pulmonary disease severity in middle-aged and older men with osteoporosis associates with decreased bone formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Osteoporosis and Sarcopenia	6. 最初と最後の頁 179-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.afos.2020.11.003.	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 Kuniaki Moridera, Soshi Uchida, Shinya Tanaka, Kunitaka Menuki, Hajime Utsunomiya, Kunihiro Yamaoka, Koshiro Sonomoto, Yoshiya Tanaka, Akinori Sakai	4. 巻 25
2. 論文標題 Skeletal unloading reduces cluster of differentiation (CD) 38 expression in the bone marrow and osteoblasts of mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 331-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2019.03.023.	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12件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症性骨折の予防を目的とした治療薬選択と逐次療法
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村英一郎、村田洋一、宇都宮啓、塚本学、中川徹、守田祐作、筒井隆夫、内田宗志、宮本俊明、林剛司、酒井昭典
2. 発表標題 勤労世代における転倒リスクや体幹筋の筋面積変化に関する大規模縦断調査
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨形成促進薬の骨量増加効果と荷重状態との関連
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症に対する治療薬選択と逐次療法
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 沖本信和、吉岡徹、池尻好聰、浅野圭、藤井紀文、塚本学、山中芳亮、田島貴文、川崎展、酒井昭典
2. 発表標題 HRpQCTから見えてきたメカニカルストレスの増減に伴う骨構造変化
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本学、田島貴文、山中芳亮、藤井紀文、沖本信和、中村英一郎、酒井昭典
2. 発表標題 荷重の増減による四肢骨の構造変化と整形外科医としての役割
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨代謝におけるPTHシグナルの重要性と臨床効果
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症性骨折治療の諸問題と今後の展望
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 閉経後骨粗鬆症に対する薬物治療
3. 学会等名 第21回日本クリニカルパス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 橈骨遠位端骨折とその後の骨粗鬆症治療
3. 学会等名 第142回西日本整形・災害外科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 「運動器加齢性疾患の予防法と治療法の開発に向けた統合的アプローチ」オーバービュー
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症の診断と治療 外来診療におけるピットフォール
3. 学会等名 第220回北九州臨床整形外科医会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 酒井昭典	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 240
3. 書名 骨粗鬆症治療薬の選択と使用法 改訂第2版	

1. 著者名 酒井昭典	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 278
3. 書名 もう悩まない！骨粗鬆症診療	

1. 著者名 Hideaki E. Takahashi, Fumitaka Hirano, Kayoko Furukawa Okuma, Yukichi Zenke, Kunitaka Menuki, Hideko Ohnishi, Fumio Fukuda, Akinori Sakai, Taketoshi Shimakura, Hiroshige Sano, Yuta Tokunaga, and Noriaki Yamamoto	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 576
3. 書名 Osteoporotic Fracture and Systemic Skeletal Disorders	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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