

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09514

研究課題名(和文) 運動の筋・骨連関への影響とマイオカインの役割

研究課題名(英文) Effects of chronic exercise on interactions between muscle and bone

研究代表者

梶 博史(Kaji, Hiroshi)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：90346255

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、マウスを用いて、長期的な運動の骨格筋と骨および筋・骨連関におよぼす影響を明らかにし、運動療法のバイオマーカーに直結するような運動により骨格筋から分泌され骨に影響をおよぼすマイオカインを見出すことを目的として実施した。その結果、アイリシンとperipheral myelin protein 22 (PMP22) は、長期的な運動によって骨格筋での発現が増加するマイオカインであること、さらに、これらのマイオカインは、骨格筋から分泌されて骨に作用し、長期的な運動による骨量増加に寄与することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会の進展とともに健康寿命の延伸が喫緊の課題となる中で、骨粗鬆症とサルコペニアの予防・治療が重要となってきた。その中で、骨格筋と骨の相互関連(筋・骨連関)が注目されている。本研究課題の成果から、長期的な運動により調節される骨格筋由来の新しいマイオカインとして見出したアイリシンとPMP22が、未だ臨床の場に登場していない運動療法のバイオマーカーとなる可能性が考えられる。さらに、アイリシンとPMP22の筋と骨における役割の解明が進むことにより、サルコペニアと骨粗鬆症を同時に対象とする治療薬や診断法の開発に繋がる可能性も期待できる。

研究成果の概要(英文)：Exercise therapy is beneficial for the prevention and treatment of osteoporosis and sarcopenia. Skeletal muscle affects other tissues via myokines, the release of which is regulated by acute exercise. However, the effects of chronic exercise on interactions between muscle and bone have not been fully elucidated. The present study was performed to investigate the effects of chronic exercise on skeletal muscle, bone, and interactions between muscle and bone in mice. Moreover, we aimed to identify a novel myokine whose expression is increased by chronic exercise in the skeletal muscle and affects bone metabolism. In the present study, we found that chronic exercise increased expression of irisin and peripheral myelin protein 22 (PMP22) in the skeletal muscle of mice. Moreover, irisin and PMP22 might be involved in the beneficial effects of chronic exercise on bone in mice.

研究分野：骨代謝学

キーワード：筋骨連関 慢性運動 マイオカイン

1. 研究開始当初の背景

本邦における高齢化社会の急速な進展と共に加齢により健康寿命を著しく損なう骨粗鬆症、サルコペニアの診療は極めて重要となってきている。また、栄養不足、不動、内分泌異常など、骨や骨格筋に同時に影響をおよぼす病態は多い。これを背景として、生理的にも病態においても骨格筋と骨に相互関連（筋・骨連関）が存在することが注目されてきている。

骨格筋は体内でも最も多くの重量を占める器官であり、運動機能を発揮するのみならず様々なタンパクを産生し、運動や代謝状態によりその機能を劇的に変化させるという興味深い特徴を有する。さらに、骨格筋が、生理活性を有する体液性因子(マイオカイン)を血中に分泌し、内分泌器官として、骨や代謝など他の器官を調節することが明らかとなってきた。申請者らは約10年前より筋・骨連関の研究を開始し、種々の病態におけるマイオカインの役割や新規のマイオカインとしてオステオグリシン、FAM5C、フォリスタチンを見出した(文献、)。一方、臓器間の情報伝達的手段として、最近では、内分泌因子のみならず、miRNAや、miRNAを内部に包含することにより臓器間情報伝達を担うことが解明されてきた分泌小胞の一種であるエクソソームの研究も盛んになり、これらが臨床的に診断マーカーや治療標的になる可能性も期待されている。

これまで申請者らはサルコペニアと骨粗鬆症を同時に引き起こす病態として、ビタミンDや男性ホルモンの欠乏、糖尿病やグルココルチコイド過剰状態の筋・骨連関への影響をマイオカインを中心に検討してきた。一方、骨粗鬆症やサルコペニアの病態においてメカニカルストレスは重要であり、両者の予防と治療においても運動療法は重要な要素に位置付けられている。メカニカルストレスの骨への影響については多くの知見が存在するが、メカニカルストレスの筋あるいは筋・骨連関への影響については不明な点が多く、私共や他のグループはマウスの不動による骨粗鬆症の病態にマイオカインのアイリシンが関与することを報告した(引用文献)。マイオカインは筋活動により急性かつ一過性に発現が増加するものが多いが、長期間の運動が筋・骨連関やマイオカインにおよぼす影響については未だ不明である。さらに、臨床的に運動療法のバイオマーカーとなる指標は、未だ存在しない状況である。

2. 研究の目的

本研究課題では、マウスを用いて、長期的な運動の骨格筋と骨および筋・骨連関におよぼす影響を明らかにし、運動療法のバイオマーカーに直結するような運動により骨格筋から分泌され骨に影響をおよぼすマイオカインを見出すことを目的とする。さらに、運動の筋・骨連関やマイオカインへの影響における筋のタイプによる違いも明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 運動負荷の筋、骨におよぼす影響

卵巣摘出により骨粗鬆症を誘発したマウス、および偽手術を施したマウスに、トレッドミル運動負荷装置を用いて、中等度(最大酸素摂取量65-70%)の運動負荷を8週間実施した。定量CTを用いて、経時的にマウスの海綿骨・皮質骨密度、皮質骨厚、全身と四肢の筋量と脂肪量を測定した。筋機能については、四肢の握力を測定した。

実験終了時、骨については、大腿骨を採取し、骨関連遺伝子(Runx2、Osterix、アルカリホスファターゼ(ALP)、オステオカルシン、1型コラーゲン、RANKL、オステオプロテジェリン(OPG))のmRNA発現をリアルタイムPCRを用いて検討した。骨格筋については、遅筋としてヒラメ筋、速筋として腓腹筋の重量を測定した。

(2) 運動負荷のマイオカイン発現への影響

トレッドミル運動負荷マウスのヒラメ筋、腓腹筋におけるマイオカイン(マイオスタチン、IGF-1、TGF- β 、FGF2、オステオグリシン、IL-6、フォリスタチン、アイリシン(Fndc5))発現をリアルタイムPCR法およびWestern blot法を用いて検討した。

運動負荷による筋・骨連関への影響における重要なマイオカインを同定するため、筋での発現と骨密度などの骨の表現型との相関分析を行った。

(3) 運動負荷により変化する新規マイオカインの抽出

トレッドミル運動負荷マウスのヒラメ筋、腓腹筋から RNA を抽出し、網羅的 RNA シークエンス解析を行った。ヒラメ筋と腓腹筋の両方で発現が 1.5 倍以上変動した因子を抽出した。

(4) in vitro におけるマイオカインの骨作用の機能解析

抽出した新規のマイオカインの骨における機能解析を行った。骨形成系については、マウス初代培養骨芽細胞と骨芽細胞株 MC3T3-E1 細胞を用いて、分化、1 型コラーゲン発現、ALP 活性、石灰化を検討した。骨吸収系については、マウス骨髄細胞や単球様細胞株 Raw264.7 細胞からの破骨細胞形成および破骨細胞関連遺伝子発現を検討した。

(5) in vitro におけるマイオカインのエネルギー代謝への作用の機能解析

マウス骨芽細胞、Raw264.7 細胞、マウス骨髄細胞を用いて、抽出した新規のマイオカインがエネルギー産生(ミトコンドリア活性)におよぼす影響を細胞外フラックスアナライザーを用いて検討した。

(6) 廃用性の骨粗鬆症に対する運動により誘導される新規マイオカインの役割

坐骨神経を切断した不動マウスの腓腹筋とヒラメ筋において、新たに見出したマイオカインの発現量をリアルタイム PCR 法によって検討した。

4. 研究成果

(1) 慢性運動が筋、骨におよぼす影響

卵巣摘出は、体重、全身脂肪量、内臓白色脂肪重量を有意に増加させた。8 週間の慢性運動は、卵巣摘出による体重、全身脂肪量、内臓脂肪重量の増加を有意に抑制した。一方、慢性運動は摂食量には影響をおよぼさなかったが、握力、腓腹筋重量、全身筋量を有意に減少させた。骨の解析において、卵巣摘出は大腿骨の海綿骨密度、皮質骨密度、皮質骨塩量、皮質骨厚を有意に減少させたが、慢性運動は卵巣摘出によって減少した海綿骨密度、皮質骨密度、皮質骨塩量、皮質骨厚を有意に増加させた

(図 1)。

骨分化に関連する因子の解析では、慢性運動は、大腿骨の Runx2、Osterix、ALP の mRNA 発現を増加させたが、オステオカルシン、1 型コラーゲンの mRNA 発現には影響をおよぼさなかった。また、慢性運動は、卵巣摘出マウスにおいてはこれらの mRNA 発現に影響をおよぼさなかった。

骨吸収に関連する因子の解析では、慢性運動は RANKL/OPG 比に影響をおよぼさなかったが、卵巣摘出は RANKL mRNA 発現量と RANKL/OPG 比を増加させる傾向を示した。これらの結果から、慢性運動は卵巣摘出による骨量減少を回復させることが示唆された。

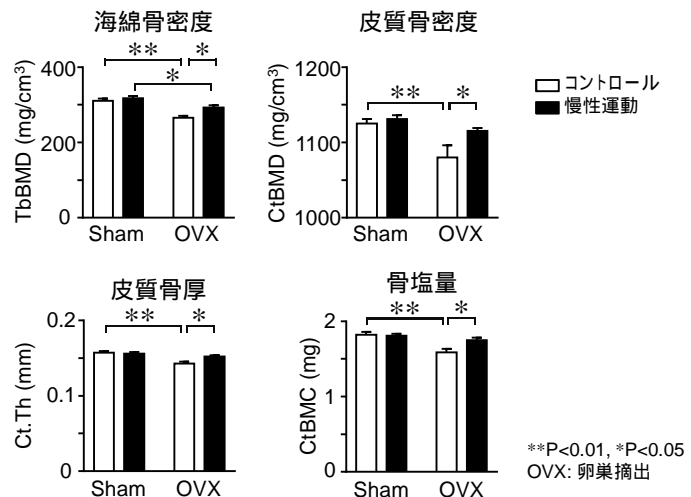


図 1 慢性運動が骨におよぼす影響

(2) 慢性運動がマイオカイン発現におよぼす影響

慢性運動は、腓腹筋およびヒラメ筋において、アイリシンの前駆体である Fndc5 の mRNA 発現とアイリシンのタンパク発現を有意に増加させた(図 2)。一方、慢性運動は、マイオスタチン、フォリスタチン、IGF-1、TGF- β 、IL-6、オステオグリシンの mRNA 発現には影響をおよぼさなかった。また、慢性運動はヒラメ筋の FGF2 mRNA 発現を増加させたが、腓腹筋では影響をおよぼさなかった。卵巣摘出は、Fndc5、マイオスタチン、フォリスタチン、IGF-1、FGF2、TGF- β 、IL-6、オステオグリシン mRNA 発現に影響をおよぼさなかった。これらの結果から、慢性運動は骨格筋のアイリシン発現を増加させることが示唆された。

次に、筋以外の組織での Fndc5 mRNA 発現量を検討した。慢性運動は、大腿骨の Fndc5 mRNA 発現を増加させたが、卵巣摘出を行ったマウスではこのような変化は見られなかった。一方、慢性運動は卵巣摘出マウスの腎臓とコントロールマウスの肝臓において Fndc5 mRNA 発現を減少させた。これらの結果から、慢性運動は骨格筋のアイリシン発現を増加させることで他の組織に影響をおよぼすことが示唆された。

次に、実験に用いたマウスを用いて、骨格筋のアイリシン発現と骨密度との相関を、単相関分析によって検討した。腓腹筋 Fndc5 発現は大腿骨の海面骨密度と有意な正相関を示したが、

皮質骨密度とは相関がみられなかった。一方、ヒラメ筋 Fndc5 発現においては、海綿骨密度および皮質骨密度との相関はみられなかった。これらの結果から、慢性運動が卵巣摘出による骨量減少を回復させる作用に、骨格筋でのアイリシン発現の増加が寄与する可能性が考えられた。

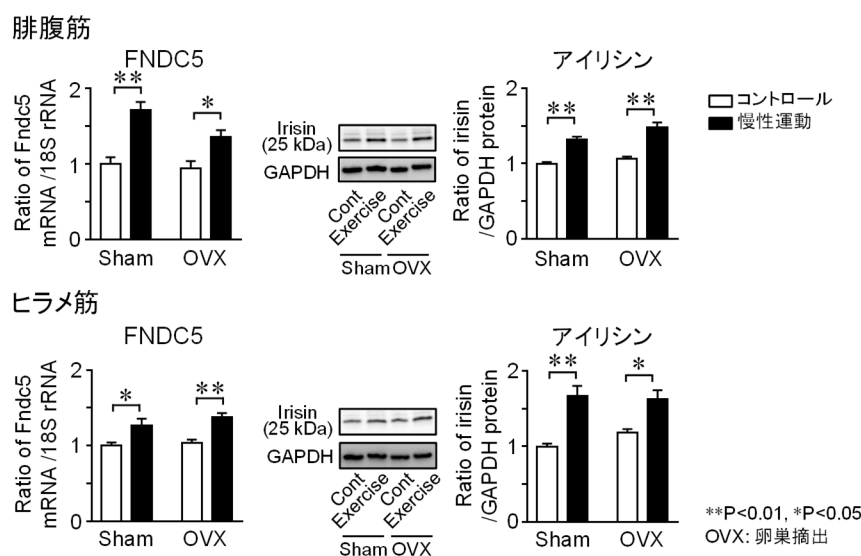


図2 慢性運動が骨格筋のアイリシン発現におよぼす影響

(3) 慢性運動によって増加する新規マイオカインの探索

慢性運動によって骨格筋で発現が増加する新規マイオカインを同定するために、慢性運動負荷後のマウスヒラメ筋と腓腹筋の RNA シークエンス解析を行った。腓腹筋とヒラメ筋の RNA シークエンス解析において、両者の骨格筋で発現が増加する体液性因子として peripheral myelin protein 22 (PMP22) を抽出した (表 1)。

慢性運動は、腓腹筋とヒラメ筋ともに PMP22 発現を増加させたが、大腿骨、内臓白色脂肪組織、腎臓、肝臓での PMP22 発現増加は見られなかった。実験に用いたマウスの単相関分析により、腓腹筋およびヒラメ筋の PMP22 発現は大腿骨皮質骨密度と有意な正相関を示した。また、両側坐骨神経を切除した非荷重マウスで、腓腹筋 PMP22 発現が有意に減少した。これらの結果から、PMP22 は慢性運動によって骨格筋で発現が増加する体液性因子であり、慢性運動の骨量増加作用に寄与することが示唆された。

表 1 慢性運動によってヒラメ筋と腓腹筋で発現が増加した遺伝子

Gene	Gene accession number	Fold change	
		Gastrocnemius muscle (≥1.50)	Soleus muscle (≥1.50)
Rny1	NR_004419	3.24	2.43
Csrp3	NM_013808	3.17	3.94
Rny3	NR_024202	2.75	3.91
Gm24187	XM_002031117	2.70	1.67
Klf4	NM_010637	2.67	1.86
2310075C17Rik	NR_131053	2.52	2.01
Otud1	NM_027715	2.42	2.03
Ankrd2	NM_020033	2.15	4.64
Gm24305	XR_004937873	2.11	2.32
Rnu12	NR_004432	2.11	2.55
Mbp	NM_001025251	1.80	2.96
Pmp22	NM_001302255	1.78	2.30

Mpz	NM_001315499	1.78	3.19
Gm8797	-	1.64	2.44
Ckmt2	NM_198415	1.56	2.29
Hspb7	NM_013868	1.51	2.21

(4) PMP22 の骨芽細胞および破骨細胞におよぼす影響

PMP22 が骨芽細胞および破骨細胞におよぼす影響を *in vitro* の細胞培養系で検討した。マウス骨芽細胞において、PMP22 は骨芽細胞分化に関連する Runx2、Osterix、ALP、オステオカルシンの mRNA 発現を有意に減少させた。さらに、PMP22 はマウス骨芽細胞で ALP 活性および石灰化を有意に抑制した。マウス骨髄細胞において、PMP22 は RANKL によって誘導される破骨細胞形成および NFATc1、TRAP、カテプシン K、DC-STAMP 発現を有意に抑制したが、RANKL による MafB および IRF-8 発現減少を回復させた。

(5) PMP22 のミトコンドリア生合成におよぼす影響

ミトコンドリアのエネルギー代謝が破骨細胞形成過程で亢進することが報告されている。そこで次に、マウス骨髄細胞を用いて、PMP22 がミトコンドリア生合成におよぼす影響を検討した。PMP22 は、マウス骨髄細胞のミトコンドリア酸素消費率を有意に抑制した(図3)。さらに、PMP22 は、ミトコンドリア生合成に関連する PGC-1 β の mRNA 発現を有意に減少させた。これらの結果から、PMP22 はミトコンドリア生合成を低下させることで破骨細胞形成を抑制することが示唆された。さらに、マウスと *in vitro* での実験結果から、PMP22 は骨芽細胞の分化および石灰化を抑制することで骨形成を低下させ、破骨細胞では破骨細胞形成を低下させることで、骨吸収を低下させることが示唆されたが、生体内では PMP22 は骨吸収を抑制する作用が優位に働いて、慢性運動による骨量増加に寄与することが考えられた。

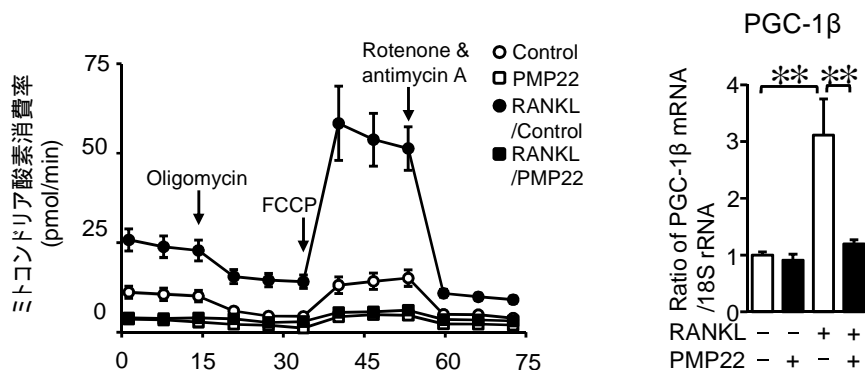


図3 PMP22 がマウス骨髄細胞のミトコンドリア生合成におよぼす影響

< 引用文献 >

- Kaji H. Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16:272-7.
- Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem.* 2015;116:687-95.
- Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep.* 2016;5:826.
- Kawao N, Moritake A, Tatsumi K, Kaji H. Roles of Irisin in the Linkage from Muscle to Bone During Mechanical Unloading in Mice. *Calcif Tissue Int.* 2018;103:24-34.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Mizukami Yuya, Kawao Naoyuki, Takafuji Yoshimasa, Ohira Takashi, Okada Kiyotaka, Jo Jun- Ichiro, Tabata Yasuhiko, Kaji Hiroshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Matrix vesicles promote bone repair after a femoral bone defect in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0284258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0284258	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 Takada Yuto, Takafuji Yoshimasa, Mizukami Yuya, Ohira Takashi, Kawao Naoyuki, Okada Kiyotaka, Kaji Hiroshi	4. 巻 112
2. 論文標題 Tumor Necrosis Factor- Blunts the Osteogenic Effects of Muscle Cell-Derived Extracellular Vesicles by Affecting Muscle Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Calcified Tissue International	6. 最初と最後の頁 377 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-022-01056-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 Ohira Takashi, Kawao Naoyuki, Takafuji Yoshimasa, Mizukami Yuya, Kaji Hiroshi	4. 巻 131
2. 論文標題 Effects of Growth Hormone on Muscle and Bone in Female Mice: Role of Follistatin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes	6. 最初と最後の頁 228 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2003-5704	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 Takafuji Yoshimasa, Kawao Naoyuki, Ohira Takashi, Mizukami Yuya, Okada Kiyotaka, Jo Jun- Ichiro, Tabata Yasuhiko, Kaji Hiroshi	4. 巻 70
2. 論文標題 Extracellular vesicles secreted from mouse muscle cells improve delayed bone repair in diabetic mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 161 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ22-0340	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 Kinoshita Yuko, Takafuji Yoshimasa, Okumoto Katsumi, Takada Yuto, Ehara Hiroki, Mizukami Yuya, Kawao Naoyuki, Jo Jun-Ichiro, Tabata Yasuhiko, Kaji Hiroshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Irisin improves delayed bone repair in diabetic female mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 735 ~ 747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-022-01353-3	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 -

1. 著者名 Kawaguchi Miku, Kawao Naoyuki, Muratani Masafumi, Takafuji Yoshimasa, Ishida Masayoshi, Kinoshita Yuko, Takada Yuto, Mizukami Yuya, Ohira Takashi, Kaji Hiroshi	4. 巻 237
2. 論文標題 Role of peripheral myelin protein 22 in chronic exercise induced interactions of muscle and bone in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 2492 ~ 2502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30706	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 Okada Kiyotaka, Kawao Naoyuki, Nakai Daisho, Wakabayashi Rei, Horiuchi Yoshitaka, Okumoto Katsumi, Kurashimo Shinji, Takafuji Yoshimasa, Matsuo Osamu, Kaji Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Role of Macrophages and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Delayed Bone Repair Induced by Glucocorticoids in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010478	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 Kawao Naoyuki, Kawaguchi Miku, Ohira Takashi, Ehara Hiroki, Mizukami Yuya, Takafuji Yoshimasa, Kaji Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Renal failure suppresses muscle irisin expression, and irisin blunts cortical bone loss in 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 758 ~ 771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12892	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 Ehara Hiroki, Tatsumi Kohei, Takafuji Yoshimasa, Kawao Naoyuki, Ishida Masayoshi, Okada Kiyotaka, Mackman Nigel, Kaji Hiroshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Role of tissue factor in delayed bone repair induced by diabetic state in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0260754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0260754	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 Ehara Hiroki, Takafuji Yoshimasa, Tatsumi Kohei, Okada Kiyotaka, Mizukami Yuya, Kawao Naoyuki, Matsuo Osamu, Kaji Hiroshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Role of plasminogen activator inhibitor-1 in muscle wasting induced by a diabetic state in female mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1421 ~ 1428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0142	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 Ishida Masayoshi, Kawao Naoyuki, Mizukami Yuya, Takafuji Yoshimasa, Kaji Hiroshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Serpinb1a suppresses osteoclast formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101004	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 Takafuji Yoshimasa, Tatsumi Kohei, Kawao Naoyuki, Okada Kiyotaka, Muratani Masafumi, Kaji Hiroshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of fluid flow shear stress to mouse muscle cells on the bone actions of muscle cell-derived extracellular vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0250741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0250741	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 Ishida Masayoshi, Kawao Naoyuki, Mizukami Yuya, Takafuji Yoshimasa, Kaji Hiroshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Influence of Angptl1 on osteoclast formation and osteoblastic phenotype in mouse cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-021-04278-6	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 Kawao Naoyuki, Iemura Shunki, Kawaguchi Miku, Mizukami Yuya, Takafuji Yoshimasa, Kaji Hiroshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Role of irisin in effects of chronic exercise on muscle and bone in ovariectomized mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 547 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01201-2	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 Iemura Shunki, Kawao Naoyuki, Akagi Masao, Kaji Hiroshi	4. 巻 129
2. 論文標題 Role of Dkk2 in the Muscle/bone Interaction of Androgen-Deficient Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes	6. 最初と最後の頁 770 ~ 775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1331-7021	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 Takafuji Y, Tatsumi K, Kawao N, Okada K, Muratani M, Kaji H.	4. 巻 108
2. 論文標題 MicroRNA-196a-5p in Extracellular Vesicles Secreted from Myoblasts Suppresses Osteoclast-like Cell Formation in Mouse Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Calcif Tissue Int .	6. 最初と最後の頁 364-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-020-00772-6	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 Kawao N, Morita H, Iemura S, Ishida M, Kaji H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Roles of Dkk2 in the Linkage from Muscle to Bone during Mechanical Unloading in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072547	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 Kawaguchi M, Kawao N, Takafuji Y, Ishida M, Kaji H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Myonectin inhibits the differentiation of osteoblasts and osteoclasts in mouse cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03967	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 Shimoide T, Kawao N, Morita H, Ishida M, Takafuji Y, Kaji H.	4. 巻 107
2. 論文標題 Roles of Olfactomedin 1 in Muscle and Bone Alterations Induced by Gravity Change in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Calcif Tissue Int.	6. 最初と最後の頁 180-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-020-00710-6	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 Okada K, Okamoto T, Okumoto K, Takafuji Y, Ishida M, Kawao N, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 134
2. 論文標題 PAI-1 is involved in delayed bone repair induced by glucocorticoids in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115310	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 Takafuji Y, Tatsumi K, Ishida M, Kawao N, Okada K, Kaji H.	4. 巻 134
2. 論文標題 Extracellular vesicles secreted from mouse muscle cells suppress osteoclast formation: Roles of mitochondrial energy metabolism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115298	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23件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 水上優哉、高藤義正、河尾直之、大平宇志、岡田清孝、城潤一郎、田畑泰彦、梶博史
2. 発表標題 骨芽細胞由来の基質小胞はマウス大腿骨欠損モデルにおいて骨修復・再生を促進する
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河尾直之、大平宇志、水上優哉、高藤義正、梶博史
2. 発表標題 マウスにおける成長ホルモンの骨格筋と骨におよぼす影響
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川口美紅、河尾直之、村谷匡史、高藤義正、石田昌義、水上優哉、大平宇志、梶博史
2. 発表標題 慢性運動により誘導されるPMP22 の筋・骨連関における作用
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田清孝、河尾直之、高藤義正、松尾 理、梶博史
2. 発表標題 グルココルチコイド過剰による骨修復遅延におけるマクロファージとPAI-1 の役割
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高藤義正、河尾直之、奥本勝美、大平宇志、水上優哉、岡田清孝、城 潤一郎、田畑泰彦、梶 博史
2. 発表標題 マウス骨格筋細胞が産生するエクソソームは糖尿病による骨修復遅延を改善する
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下優子、高藤義正、奥本勝美、高田雄斗、江原裕基、水上優哉、河尾直之、城 潤一郎、田畑泰彦、梶 博史
2. 発表標題 アイリシンは糖尿病マウスにおける骨修復遅延を改善する
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高藤義正、河尾直之、奥本 勝美、 大平宇志、 水上優哉、 城潤一郎、 田畑泰彦、 梶博史.
2. 発表標題 筋細胞由来細胞外小胞は糖尿病マウスの 骨修復・再生遅延を改善する
3. 学会等名 第21回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kawaguchi M, Kawao N, Muratani M, Takafuji Y, Ishida I, Mizukami Y, Ohira T, Kaji H
2. 発表標題 Roles of PMP22 in the alterations of muscle and bone induced by exercise in mice.
3. 学会等名 The 99th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan Joint Meeting
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河尾直之、川口美紅、水上優哉、高藤義正、大平宇志、梶博史
2. 発表標題 マウス慢性腎不全による骨量減少におけるアイリシンの役割
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Kaji
2. 発表標題 Sarcopenia Promising treatment and prevention.
3. 学会等名 International Congress of Osteoporosis 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takafuji Y, Kawao N, Mizukami Y, Okada, K, Jo J, Tabata Y, Kaji H
2. 発表標題 Transplantation of combined muscle cell-derived extracellular vesicles and gelatin hydrogel improves bone repair delayed in diabetic mice.
3. 学会等名 The International Society for Stem Cell Research 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高藤義正、辰巳公平、水上優哉、河尾直之、岡田清孝、村谷匡史、梶博史
2. 発表標題 筋・骨連関に関わる細胞外小胞とmiRNAの解析
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高藤義正、辰巳公平、水上優哉、河尾直之、岡田清孝、村谷匡史、梶博史
2. 発表標題 筋・骨連関に關与するエクソソームのmiRNA解析
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 河尾直之、川口美紅、水上優哉、高藤義正、梶博史
2. 発表標題 マウス慢性腎不全が筋と骨に及ぼす影響におけるアイリシンの役割
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 梶博史
2. 発表標題 メカニカルストレスと筋-骨連関
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高藤 義正, 辰巳 公平, 石田 昌義, 河尾 直之, 岡田 清孝, 梶 博史.
2. 発表標題 骨組織再生に関わる細胞に対する筋芽細胞由来細胞外小胞に含まれるmiRNAの解析
3. 学会等名 第20回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawao N, Shimoide T, Morita H, Mizukami Y, Takafuji Y, Ishida M, Kaji H.
2. 発表標題 Roles of olfactomedin 1 in the alterations of muscle and bone induced by hypergravity in mice.
3. 学会等名 The 126th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists & The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan Joint Meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶 博史
2. 発表標題 細胞外小胞の制御と機能
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口美紅, 河尾直之, 高藤義正, 石田昌義, 梶博史.
2. 発表標題 マイオネクチンはマウス骨芽細胞・破骨細胞分化を抑制する.
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河尾直之, 下出孟史, 森田啓之, 石田昌義, 高藤義正, 梶博史.
2. 発表標題 重力変化が筋・骨連関に及ぼす影響におけるオルファクトメジン1の役割.
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 家村駿輝, 河尾直之, 石田昌義, 高藤義正, 赤木將男, 梶博史.
2. 発表標題 アンドロゲン欠乏状態での筋・骨連関におけるDkk2の役割.
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江原裕基, 辰巳公平, 河尾直之, 石田昌義, 高藤義正, 岡田清孝, 川口美紅, Nigel Mackman, 梶博史
2. 発表標題 糖尿病による骨修復遅延におけるtissue factor (TF)の関与.
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶博史.
2. 発表標題 筋肉と骨ミネラル代謝の相互連関.
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

近畿大学 医学部 再生機能医学講座
<https://www.med.kindai.ac.jp/physio2/>

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	河尾 直之 (Kawao Naoyuki) (70388510)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	

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