

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：33602

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05388・20K20394

研究課題名(和文) 幹細胞の分化を司る組織常在型M3マクロファージとそのマスター転写因子の同定

研究課題名(英文) Identification of transcriptional factors and tissue resident macrophages involved in stem cell differentiation.

研究代表者

小林 泰浩(Kobayashi, Yasuhiro)

松本歯科大学・総合歯科医学研究所・教授

研究者番号：20264252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,110,000円

研究成果の概要(和文)：骨修復におけるマクロファージ(M<sub>3</sub>)の役割を検証した。骨修復モデルマウスにCsf1r中和抗体とクロドロネートリポソームを投与し、M<sub>3</sub>を除去したところ、F4/80陽性Csf1r陰性のM<sub>3</sub>が骨損傷治癒を促進することが明らかになった。M<sub>3</sub>はCsf1rを発現することを考慮すると、このM<sub>3</sub>は新規マクロファージである可能性が示唆された。また、この新規M<sub>3</sub>は、Wntシグナルを活性化し、間葉細胞の骨芽細胞への分化を促進した。RNAseq解析の結果、F4/80陽性；Csf1r陽性M<sub>3</sub>とは、遺伝子発現が異なるM<sub>3</sub>であることを明らかにした。以上より骨修復を促進する新たなマクロファージ亜集団を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

クロドロネートリポソームおよびCsf1受容体(Csf1r)中和抗体を用いたM<sub>3</sub>除去実験から、F4/80(+)かつCsf1r(-)の新規M<sub>3</sub>が、Wntシグナルを活性化し骨再生を促進することを見出した。通常マクロファージはCsf1rを発現すると考えられている。骨再生過程に出現するF4/80(+)かつCsf1r(-)のM<sub>3</sub>はこれまでにないマクロファージ亜集団と思われる。さらに、骨再生を司るM<sub>3</sub>の同定は未解明であり、本研究成果は、炎症性M<sub>3</sub>と修復性M<sub>3</sub>という組織M<sub>3</sub>に関する従来の概念を大きく変える可能性をもつ。我々は、実験誤差が少ないマウス骨再生モデルを確立した点も骨再生研究に貢献する。

研究成果の概要(英文)：The role of macrophages (M<sub>3</sub>) in bone repair was investigated. We administered Csf1r-neutralizing antibody and clodronate liposomes to bone repair model mice, and depleted M<sub>3</sub>. We clarified that F4/80(+): Csf1r(-) M<sub>3</sub> was largely contributed to the regeneration processes. Considering that M<sub>3</sub> express Csf1r, it was suggested that these M<sub>3</sub> may be novel macrophages. These M<sub>3</sub> also activated Wnt signaling and promoted the differentiation of mesenchymal cells into osteoblasts. RNA sequence analysis revealed that the gene expression pattern of these M<sub>3</sub> was different from that of the F4/80(+): Csf1r(+) M<sub>3</sub>. Together, we clarified a new macrophage subpopulation that promotes bone repair.

研究分野：生化学、骨代謝学、歯科基礎医学

キーワード：マクロファージ 骨再生 Wnt

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

各々の臓器には特異的な組織マクロファージ (M $\phi$ ) が存在し、その臓器の恒常性を維持している。組織 M $\phi$  は、骨髄での造血が始まる以前に卵黄嚢で発生する Erythro-myeloid progenitors (EMP) から肝臓を経て分化することが、最近、解明された (1)。骨の組織 M $\phi$  osteomacs および破骨細胞が EMP 由来であるかは不明である。なぜなら、破骨細胞は組織 M $\phi$  のマーカーである F4/80、CD45 を発現しない。一方、Osteomacs は F4/80 を発現するものの、骨髄造血が開始し造血幹細胞 (HSC) が発生した後に出現するため、HSC 由来の単球または EMP のどちらが Osteomacs の起源であるか不明である。

間葉系幹細胞は、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞および筋細胞へ分化する。骨髄中の組織 M $\phi$  が、どのように分化を制御するかは未解明である。近年、細胞分化の系譜解析によって間葉系幹細胞の特徴が確立した (2, 3)。間葉系幹細胞はレプチン受容体 (LepR) を発現する。LepR を発現した細胞で蛍光タンパク質を発現させると、骨芽細胞が LepR(+) の幹細胞から分化したのか否か、その分化系譜を追うことができる。

Wnt シグナルは、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞への分化を制御する。申請者は、Wnt5a が破骨細胞の分化を促進することを明らかにした (4)。骨芽細胞と脂肪細胞の分化の振り分けに Wnt が重要であることが示されている (5)。申請者は、Wnt5a が骨芽細胞への分化を促進し、脂肪細胞への分化を抑制することを明らかにした (6)。さらに、破骨細胞は Wnt 阻害因子である Sclerostin の発現を抑制する LIF を分泌することを発見した (7)。以上の所見は、骨髄 M $\phi$  あるいは破骨細胞が Wnt シグナルを制御し、間葉系幹細胞の分化を調節する可能性を示唆する。

本申請課題では、骨組織に特異的な組織 M $\phi$  を同定し、その分化誘導機構ならびにそのマスター転写因子を明らかにする。さらに、筋組織 M $\phi$  を同定し、筋組織再生機構を明らかにする。

## 2. 研究の目的

骨髄中の間葉系幹細胞は、骨芽細胞—骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞へ分化する。細胞の分化系譜解析の結果、レプチン受容体を発現する間葉系幹細胞が骨芽細胞—骨細胞、軟骨細胞および脂肪細胞へ分化する。骨折の治癒過程では、BMP や Wnt などのサイトカイン (液性因子) が細胞分化を誘導するにも関わらず、軟骨細胞や骨芽細胞は骨折部位に局限して出現する。つまり、幹細胞の分化を局限する機構があることを示唆する。これに関与する細胞として、組織 M $\phi$  に我々は着目した。抗炎症反応および組織再生に関与する M2M $\phi$  とは異なり、幹細胞の分化に積極的に関与する組織 M $\phi$  (M3M $\phi$ ) の存在を着想した。骨芽細胞と脂肪細胞への分化は Ob-M $\phi$ 、軟骨細胞へは Ch-M $\phi$ 、筋細胞へは Mus-M $\phi$  が調節する。本課題では組織特異的な M3M $\phi$  を同定し、幹細胞分化の新たな制御機構を確立する。

## 3. 研究の方法

### 1) 骨折治癒過程において骨・軟骨に出現する組織 M $\phi$ の役割の解析

24 ゲージの注射針を用いてマウスの脛骨の片側皮質骨に小孔を作製した。組織学的手法を用いて、骨損傷治癒過程を経時的に観察した。M $\phi$  を除去するため、クロドロネートリポソーム (Clol) あるいは Csf1 受容体 (Csf1r) 中和抗体 AFS98 を投与した。M $\phi$  は、汎 M $\phi$

マーカーである F4/80 を蛍光免疫染色あるいは抗 F4/80 抗体を用いた FACS で検出した。骨小孔を作製 7 日後に、脛骨を採取、通法に従い 4% PFA 固定した。固定した脛骨をマイクロ CT 解析に供し、骨再生を解析した。

## 2) 骨損傷治癒過程における骨髄間葉系幹細胞の動態解析

骨髄間葉系幹細胞の細胞動態を観察するため、骨髄間葉細胞で Cre recombinase (Cre) が発現する LepRCre マウスと Cre recombinase によって赤色蛍光が発現する TdTomato マウスを交配し、LepR Cre; tdTomato マウスを作出した。すなわち、このマウスでは、骨髄間葉細胞が赤色蛍光で標識される。上記に従い、このマウスの皮質骨損傷後治癒過程を観察した。さらに、CloL あるいは Csf1 受容体 (Csf1r) 中和抗体 AFS98 を投与し、骨損傷治癒過程において LepR(+) 細胞の出現並びに細胞増殖における M $\phi$  除去の影響を検証した。

## 3) 骨損傷治癒過程における Wnt シグナル活性化細胞の動態解析

骨損傷治癒過程において Wnt シグナル活性化細胞を検出するため、Axin2Cre-tdTomato マウスを作出した。このマウスは、Wnt シグナルの標的遺伝子である Axin2 プロモータによって Cre が発現する。タモキシフェンを投与することで、Cre が活性化し、赤色蛍光タンパク質を発現する。骨損傷治癒部位より RNA を抽出し、qRT-PCR を用いて Wnt リガンドの発現を検討した。Wnt リガンドの細胞外への分泌に必須な分子 Wntless (Wls) を M $\phi$  系の細胞で欠損した Csf1rCre;Wls cKO マウスならびに間葉細胞でそれを欠損した LepRCre; Wls cKO の骨損傷治癒過程を検証した。

## 4) 骨損傷治癒過程で出現する M $\phi$ の遺伝子発現網羅解析

セルソータを用いて、F4/80(+);Csf1r(+)-M $\phi$  と F4/80(+);Csf1r(-)-M $\phi$  の画分を集め、それぞれの細胞より RNA を抽出し、RNA シークエンス解析を行った。

## 5) 筋再生における組織 M $\phi$ の役割解析

脛骨前筋に塩化バリウム (BaCl) を投与し、筋損傷モデルを作製した。経時的に筋損傷部位の組織切片を作製し、H.E. 染色を行い、組織学的に観察した。また、筋組織再生過程における細胞動態を明らかにするため、筋幹細胞マーカーおよび組織 M $\phi$  マーカーの蛍光免疫染色を行い観察した。

# 4. 研究成果

## 1) 骨折治癒過程において骨・軟骨に出現する組織 M $\phi$ の役割の解析

通常の骨折モデルでは、損傷の程度を一定にすることが困難なため、治癒過程にばらつきが認められた。そこで、注射針で皮質骨に骨欠損を作製した。この皮質骨損傷モデルは、解析時のばらつきが小さく解析に適した。CloL の投与により M $\phi$  を除去し、骨損傷治癒を観察した。CloL の投与により、骨髄中の F4/80(+)M $\phi$  が顕著に減少した。また、マイクロ CT で骨再生を解析した結果、CloL を投与した群では、顕著に新生骨が減少し、骨再生が遅延した。この結果は、新生骨形成過程に、F4/80(+)M $\phi$  が重要な役割をすることを示唆する。

## 2) 骨損傷治癒過程における骨髄間葉系幹細胞の動態解析

骨髄間葉系幹細胞の細胞動態を観察するため、LepRCre;tdTomato マウスを作出した。このマウスの皮質骨損傷後の治癒過程を観察した。損傷後 1 日目では、LepRCre;tdTomato(+) 間葉系幹細胞が一過性に減少したが、2 日後には、損傷前よりも増加した。LepRCre;tdTomato(+) 間葉系幹細胞は、F4/80(+)M $\phi$  と近接していた。治癒過程 4 日

目に LepR(+) 細胞は増加した。7 日目の骨再生部位の免疫染色を行ったところ、LepR(+) 細胞は骨芽細胞マーカーであるオステオカルシンや Sp7 を発現した。この結果は、LepR(+) 細胞が骨再生部位において、骨芽細胞に分化することを示唆する。

CloL を投与し、除去した。組織学的に F4/80(+)Mφ を解析したところ、CloL を投与により、骨損傷部位での Mφ が有意に減少した。CloL を投与した LepR-Tomato マウスでは、LepR(+) 細胞や LrpR(+) 骨芽細胞が顕著に減少した。つまり、Mφ は LrpR(+) 細胞の増殖あるいは骨芽細胞への分化をサポートすることが示唆された。

### 3) 骨損傷治癒過程における Wnt シグナル活性化細胞の動態

Wnt シグナル活性化細胞を検出するため、Axin2Cre-TdTomato マウスを作出した。骨損傷 2 日後では、Wnt シグナル活性化細胞は、損傷部位近傍の皮質骨内部に認められた。Axin2-Tomato(+) 細胞は骨損傷後 5 日目に著明に増加した。また、骨芽細胞マーカーである Sp7 (osterix) の蛍光免疫染色を行ったところ、陽性であった。骨損傷 7 日目では、骨損傷部位から骨髄の広範囲に Wnt シグナル活性化細胞が分布した。CloL 投与により Mφ を除去すると、Axin2CreTomato および Sp7 二重陽性細胞が有為に減少した。この結果は、Mφ が間葉系幹細胞の Wnt シグナルの活性化に関与することを示唆する。qRT-PCR 解析の結果、骨折 4 日後の骨損傷治癒組織において、Wnt4、Wnt5a、および Wnt10b の顕著な発現増加を認めた。骨損傷治癒過程における Wnt リガンドの分泌細胞ならびに骨損傷治癒における重要性を明らかにするため、細胞特的に Wntless を欠損するマウスを作出した。Wntless 欠損細胞は、すべての Wnt リガンドを分泌できない。Mφ 系細胞で Wntless を欠損するマウス Csf1r Cre;Wls cKO マウスの骨折治癒過程は、コントロールマウスと比べて、変化がなかった。一方、LepRCre; Wls cKO の骨損傷治癒過程は、有意に遅延した。この所見は、間葉系細胞から分泌される Wnt リガンドが骨損傷修復過程に重要であることを示唆した。

### 4) 骨折治癒過程に出現するマクロファージの遺伝子発現解析

Mφ を除去する CloL の投与は、F4/80(+); Csf1r(-) の Mφ を減少させ、治癒過程を遅延させた。一方、Csf1r 中和抗体 AFS98 の投与は、F4/80(+); Csf1r(-) の Mφ を減少させず、骨折治癒過程も阻害しなかった(図 1)。この結果は、F4/80(+); Csf1r(-) の Mφ が骨折治癒過程に重要であることを示唆した。RNA シークエンス解析の結果、Csf1r(-); F4/80(+)Mφ 集団は、組織リモデリングや上皮-間葉細胞転換に関与するシグナルを活性化する遺伝子 X の発現が亢進していた。Csf1r(-); F4/80(+)Mφ 集団は、顆粒球に特徴的な遺伝子を発現する一方で、単球- Mφ 系細胞のマーカーである Cx3cr1 も発現する新しい Mφ 集団である可能性が示唆された。

	クロドロネート リポソーム (CloL)	Csf1r中和抗体 (AFS98)
F4/80(+); Csf1r(-) Mφ	↓	→
F4/80(+); Csf1r(+) Mφ	↘	↓
骨再生	↓	変化なし

図 1 骨再生における CloL と Csf1r 中和抗体の効果

### 5) 筋再生における組織 Mφ の役割

BaCl の注射後 1 日目では、筋線維の配向が乱れ、筋線維内に空胞を持つ壊死した線維が多数観察された。2 日目では、炎症細胞の浸潤が顕著になり、壊死した筋線維の顕著な減少が認められた。5 日目では、再生筋線維と思われる筋線維の中心に細胞核を持つ細い筋線

維の増加が認められた。28 日後では、損傷前と同程度に筋線維の回復が認められた。この筋損傷モデルマウスに CloL あるいは AFS98 を投与し、Mφ を除去したときの筋組織の再生を観察した。両薬剤いずれかの投与によって、筋組織再生は遅延した (図 2)。この結果は、骨組織と異なり筋組織では、F4/80(+);

	クロドロネート リポソーム (CloL)	Csf1r中和抗体 (AFS98)
F4/80(+); Csf1r(-) Mφ	↓	→
F4/80(+); Csf1r(+) Mφ	↘	↓
筋再生	↓	↓

図 2 筋再生における CloL と Csf1r 中和抗体の効果

Csf1r(+) の Mφ が組織再生に重要であることを示唆した。つまり、筋組織では、骨組織と異なる組織 Mφ が筋組織再生に寄与することを意味する。

## 引用文献

1. Mass E, Ballesteros I, Farlik M, Halbritter F, Günther P, Crozet L, Jacome-Galarza CE, Händler K, Klughammer J, Kobayashi Y, Gomez-Perdiguerro E, Schultze JL, Beyer M, Bock C, Geissmann F. Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis. *Science*. 2016 Sep 9; 353(6304):aaf4238. doi: 10.1126/science.aaf4238. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27492475; PMCID: PMC5066309.
2. Mizoguchi T, Pinho S, Ahmed J, Kunisaki Y, Hanoun M, Mendelson A, Ono N, Kronenberg HM, Frenette PS. Osterix marks distinct waves of primitive and definitive stromal progenitors during bone marrow development. *Dev Cell*. 2014 May 12; 29(3):340-9. doi: 10.1016/j.devcel.2014.03.013. PMID: 24823377; PMCID: PMC4051418.
3. Zhou BO, Yue R, Murphy MM, Peyer JG, Morrison SJ. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow. *Cell Stem Cell*. 2014 Aug 7; 15(2):154-68. doi: 10.1016/j.stem.2014.06.008. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24953181; PMCID: PMC4127103.
4. Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, Uehara S, Ishihara A, Mizoguchi T, Kikuchi Y, Takada I, Kato S, Kani S, Nishita M, Marumo K, Martin TJ, Minami Y, Takahashi N. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. *Nat Med*. 2012 Feb 19; 18(3):405-12. doi: 10.1038/nm.2653. PMID: 22344299.
5. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2006 May; 116(5):1202-9. doi: 10.1172/JCI28551. PMID: 16670761; PMCID: PMC1451219.
6. Okamoto M, Udagawa N, Uehara S, Maeda K, Yamashita T, Nakamichi Y, Kato H, Saito N, Minami Y, Takahashi N, Kobayashi Y. Noncanonical Wnt5a enhances Wnt/β-catenin signaling during osteoblastogenesis. *Sci Rep*. 2014 Mar 27; 4:4493. doi: 10.1038/srep04493. PMID: 24670389; PMCID: PMC3967152.
7. Koide M, Kobayashi Y, Yamashita T, Uehara S, Nakamura M, Hiraoka BY, Ozaki Y, Iimura T, Yasuda H, Takahashi N, Udagawa N. Bone Formation Is Coupled to Resorption Via Suppression of Sclerostin Expression by Osteoclasts. *J Bone Miner Res*. 2017 Oct; 32(10):2074-2086. doi: 10.1002/jbmr.3175. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28543818.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Uehara Shunsuke, Mukai Hideyuki, Yamashita Teruhito, Koide Masanori, Murakami Kohei, Udagawa Nobuyuki, Kobayashi Yasuhiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Inhibitor of protein kinase N3 suppresses excessive bone resorption in ovariectomized 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 251 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-021-01296-1	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 Nishikawa K, Seno S, Yoshihara T, Narazaki A, Sugiura Y, Shimizu R, Kikuta J, Sakaguchi R, Suzuki N, Takeda N, Semba H, Yamamoto M, Okuzaki D, Motooka D, Kobayashi Y, Suematsu M, Koseki H, Matsuda H, Yamamoto M, Tobita S, Mori Y, Ishii M	4. 巻 22
2. 論文標題 Osteoclasts adapt to physioxia perturbation through DNA demethylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e53035 ~ e53053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202153035	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 Zhao Lijuan, Ito Shinichirou, Arai Atsushi, Udagawa Nobuyuki, Horibe Kanji, Hara Miroku, Nishida Daisuke, Hosoya Akihiro, Masuko Rinya, Okabe Koji, Shin Masashi, Li Xianqi, Matsuo Koichi, Abe Shinichi, Matsunaga Satoru, Kobayashi Yasuhiro, Kagami Hideaki, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 150
2. 論文標題 Odontoblast death drives cell-rich zone-derived dental tissue regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116010 ~ 116010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.116010	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 ~ 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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamizaki Koki, Endo Mitsuharu, Minami Yasuhiro, Kobayashi Yasuhiro	4. 巻 250
2. 論文標題 Role of noncanonical Wnt ligands and Ror family receptor tyrosine kinases in the development, regeneration, and diseases of the musculoskeletal system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Dynamics	6. 最初と最後の頁 27 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvdy.151	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, Yin Wenguang, Nakamichi Yuko, Panza Paolo, Grohmann Beate, Buettner Carmen, Guenther Stefan, Ruppert Clemens, Kobayashi Yasuhiro, Guenther Andreas, Stainier Didier Y. R.	4. 巻 116
2. 論文標題 WNT/Ryk signaling restricts goblet cell differentiation during lung development and repair	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 25697 ~ 25706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1911071116	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 該当する

1. 著者名 Maeda Kazuhiro, Kobayashi Yasuhiro, Koide Masanori, Uehara Shunsuke, Okamoto Masanori, Ishihara Akihiro, Kayama Tomohiro, Saito Mitsuru, Marumo Keishi	4. 巻 20
2. 論文標題 The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5525 ~ 5525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20225525	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 Uehara Shunsuke, Udagawa Nobuyuki, Kobayashi Yasuhiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Regulation of osteoclast function via Rho-Pkn3-c-Src pathways	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 135 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.07.002	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 Ozaki Kakeru, Yamada Takanori, Horie Tetsuhiro, Ishizaki Atsushi, Hiraiwa Manami, Iezaki Takashi, Park Gyujin, Fukasawa Kazuya, Kamada Hikari, Tokumura Kazuya, Motono Mei, Kaneda Katsuyuki, Ogawa Kazuma, Ochi Hiroki, Sato Shingo, Kobayashi Yasuhiro, Shi Yun-Bo, Taylor Peter M., Hinoi Eiichi	4. 巻 12
2. 論文標題 The L-type amino acid transporter LAT1 inhibits osteoclastogenesis and maintains bone homeostasis through the mTORC1 pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaaw3921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaw3921	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 Yang Mengyu, Arai Atsushi, Udagawa Nobuyuki, Zhao Lijuan, Nishida Daisuke, Murakami Kohei, Hiraga Toru, Takao Kawabata Ryoko, Matsuo Koichi, Komori Toshihisa, Kobayashi Yasuhiro, Takahashi Naoyuki, Isogai Yukihiko, Ishizuya Toshinori, Yamaguchi Akira, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 34
2. 論文標題 Parathyroid Hormone Shifts Cell Fate of a Leptin Receptor Marked Stromal Population from Adipogenic to Osteoblastic Lineage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1952 ~ 1963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3811	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 Ochiai Nagahiro, Nakachi Yutaka, Yokoo Tomotaka, Ichihara Takahiro, Eriksson Tore, Yonemoto Yuki, Kato Takehiko, Ogata Hitoshi, Fujimoto Natsuko, Kobayashi Yasuhiro, Udagawa Nobuyuki, Kaku Shinsuke, Ueki Tomokazu, Okazaki Yasushi, Takahashi Naoyuki, Suda Tatsuo	4. 巻 2
2. 論文標題 Murine osteoclasts secrete serine protease HtrA1 capable of degrading osteoprotegerin in the bone microenvironment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 s42003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0334-5	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 Murakami Kohei, Kikugawa Shingo, Kobayashi Yasuhiro, Uehara Shunsuke, Suzuki Takako, Kato Hiroyuki, Udagawa Nobuyuki, Nakamura Yukio	4. 巻 505
2. 論文標題 Olfactomedin-like protein OLFML1 inhibits Hippo signaling and mineralization in osteoblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 419 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.09.112	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 Uehara S, Udagawa N, Kobayashi Y	4. 巻 75
2. 論文標題 Non-canonical Wnt Signals Regulate Cytoskeletal Remodeling in Osteoclasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Mol Life Sci	6. 最初と最後の頁 3683-3692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-018-2881-1	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 Bando Jennifer K., Gilfillan Susan, Song Christina, McDonald Keely G., Huang Stanley C.-C., Newberry Rodney D., Kobayashi Yasuhiro, Allan David S.J., Carlyle James R., Cella Marina, Colonna Marco	4. 巻 48
2. 論文標題 The Tumor Necrosis Factor Superfamily Member RANKL Suppresses Effector Cytokine Production in Group 3 Innate Lymphoid Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 1208 ~ 1219.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2018.04.012	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林泰浩
2. 発表標題 Wntシグナルによる骨吸収制御
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会 合同シンポジウム2「Wntシグナルと骨疾患」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林泰浩
2. 発表標題 骨吸収と骨形成におけるWntシグナルの役割
3. 学会等名 第17回 Bone Biology Forum（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林泰浩
2. 発表標題 破骨細胞前駆細胞研究の歴史と最前線
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会 シンポジウム3「骨恒常性の制御機構に迫る」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 何治鋒，溝口利英，平賀徹，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64回歯科基礎学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井龍一, 上原俊介, 宇田川信之, 小林泰浩
2. 発表標題 骨芽細胞分化における細胞老化の影響
3. 学会等名 第64回歯科基礎学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	小出 雅則  (Koide Masanori)  (10367617)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・准教授   (33602)	
研究分担者	村上 康平  (Murakami Kohei)  (60791837)	岡山理科大学・獣医学部・助教   (35302)	
研究分担者	上原 俊介  (Uehara Shunsuke)  (90434480)	松本歯科大学・歯学部・講師   (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
---------	---------