

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18254

研究課題名（和文）骨免疫系血球細胞における網羅的機能遺伝子スクリーニング

研究課題名（英文）Comprehensive CRISPE screening of functional gene in osteoimmune cells

研究代表者

高柳 広（Takayanagi, Hiroshi）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授

研究者番号：20334229

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、CRISPR/Cas9法によって、遺伝子スクリーニングを実施することで、骨免疫に関連する血球細胞の分化や機能を制御する遺伝子を同定することを目的とした。in silicoおよび in vitro解析を活用して、破骨細胞分化を制御する新規転写因子を同定した。RANKLの発現制御を司るエンハンサー領域を決定し、欠損マウスを用いた検証を行うことで、RANKLエンハンサー群の生理・病理的意義を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化が進む日本社会において、関節炎や歯周炎、骨粗鬆症は生活の質を損なう要因であり、解決しなければならない問題である。本研究により、新規破骨細胞制御因子の同定や新たなRANKLの発現制御機構の一旦が解明されたことで、骨免疫の理解が進んだだけでなく、これらの疾患に関連する新たな治療戦略の開発につながった。また、本アプローチが細胞機能に重要な遺伝子の同定に極めて有効であることが示された。本手法を血液細胞全般に応用することで、さらなる医学的重要知見がもたらされると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to identify genes that regulate osteoimmune cell differentiation and function by employing CRISPR/Cas9 screening. Based on in silico and in vitro analysis, we identified a novel transcription factor that regulates osteoclast differentiation. We determined the enhancer regions that regulate RANKL expression and validated them using genetically modified mice to elucidate the physiological and pathological significance of the each of RANKL enhancers. This study has further advanced our understanding of osteoimmunology and led to the development of new therapeutic strategies.

研究分野：免疫学

キーワード：CRISPR 骨免疫

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

血球細胞(赤血球、血小板、単球、リンパ球、マクロファージ、破骨細胞、等)は全て骨髄中の造血幹細胞(hematopoietic stem cell, HSC)を分化の起源とし、幅広い生命活動の根幹を支えている。血球細胞はHSCからの多段階の分化過程を経て生成され、一定の分化可塑性を有し、細胞種ごとに特徴と機能が大きく異なる。

これまでに多彩な血球系細胞は細胞表面マーカーや形態学的な差異から分類されてきたが、近年、単一細胞遺伝子発現解析技術を用いた「遺伝子発現マッピング」によって、より高精度な血球細胞の分類や、分化系譜の予測ができるようになった。しかし、血球細胞が生体内で分化・成熟するために必要な遺伝子の情報を網羅した「遺伝子機能マッピング」については、報告が少ない。血球細胞の特性が数理的に理解されつつあり、遺伝子機能を網羅的に解析する全く新しいアプローチの研究に挑戦すべき時にあった。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、トランスクリプトーム解析やエピジェネティック解析とCRISPR/Cas9法を組み合わせた遺伝子機能スクリーニングを実施し、骨免疫系に關与する血球細胞の分化・機能を制御する未知遺伝子の同定を目指した。これにより、骨免疫関連疾患の治療に向けた基盤的技術を確立し、現代医学の発展に寄与する。

### 3. 研究の方法

(1) 破骨細胞の単一遺伝子発現解析をデータに基づき、破骨細胞の分化進行に伴って発現が上昇する転写因子を同定する。これら転写因子のそれぞれに対し、特異的なsingle guide (sg) RNAを設計し、Cas9を発現する破骨細胞前駆細胞に導入することで、標的とする転写因子を欠損させる。各種遺伝子欠損細胞を破骨細胞分化条件で培養し、破骨細胞への誘導効率を比較する。  
(2) 関節リウマチ患者に由来する滑膜線維芽細胞(SF)のATAC-SeqおよびChIP-Seqデータを再解析することで、破骨細胞分化に必須の因子RANKLの発現制御を司るゲノム領域(エンハンサー)候補を同定する。同定したエンハンサー領域を欠損するマウスをCRISPR/Cas9法で作成し、その生理的・病理的意義を解析する

### 4. 研究成果

(1) 破骨細胞の単一細胞遺伝子発現解析(scRNA-seq)より、破骨細胞の分化段階ごとに発現が上昇する25の転写因子を同定した。各転写因子に対するsgRNAを設計し、レンチウイルスベクターに挿入した。Cas9を発現する破骨細胞前駆細胞にレンチウイルスを用いてsgRNAを発現させ、候補転写因子を欠損する細胞をPuromycin耐性により選抜した。RANKL刺激によって破骨細胞を分化誘導した。2度のスクリーニングを経て、最終的に破骨細胞分化に必要なと考えられる6種類の転写因子を同定した。中でも転写因子Aは欠損による破骨細胞分化障害が顕著であった。転写因子Aは未報告の分子であり、他の細胞種と比較して破骨細胞に高発現することがわかった。そこでCRISPR/Cas9法により、全身性に転写因子Aを欠損する(KO)マウスを作成した。胎生14.5日目に胎児肝臓細胞より破骨細胞を作成した結果、転写因子A欠損マウス由来の細胞は破骨細胞への分化に障害が認められた。全身性転写因子A-KOマウスは成獣として成長する個体が存在しなかったため、胎生または新生仔致死であると示唆された。よって、転写因子Aのエクソンの

両側に Loxp 配列を挿入したマウスを CRISPR/Cas9 法により作製した。当該マウスと破骨細胞特異的に Cre リコンビナーゼが発現する CtsK-cre マウスを交配し、破骨細胞特異的に転写因子 A を欠損するマウス (ck0) マウスを作製し、その表現系を解析した。転写因子 A-ck0 マウスは体のサイズが小さく、骨量の増加を呈した。また、二次海綿骨にて有意な破骨細胞数の低下が認められた。現在、転写因子 A に Tag 配列を挿入したノックインマウスを作製し、転写因子 A の標的配列の同定を目指している。CRISPR/Cas9 法に基づくスクリーニングにより、破骨細胞分化を正に制御する新規転写因子を同定し、骨代謝に極めて重要であることを示した。本研究を起点として新たな破骨細胞分化制御法が開拓される可能性がある。

(2) 関節リウマチ患者由来 SF の ATAC-Seq および ChIP-Seq データを再解析した結果、RANKL の遺伝子発現制御に関与する 5 箇所の非コード領域 (E1-E5) をエンハンサー候補として同定した。RANKL promoter の上流に各エンハンサー配列を挿入し、ルシフェラーゼアッセイによってプロモーター活性への影響を精査した。他のエンハンサーと比較して、E3 エンハンサーは、RANKL プロモーターを最も強く活性化させた。そこで、E1、E2、E3 エンハンサー領域をそれぞれ欠損するマウス (E1-K0、E2-K0、E3-K0) を作成し、SF における刺激依存的 RANKL 発現量を評価した。その結果、E3-K0 由来 SF では、RANKL の mRNA 発現がほとんど誘導されなかった。破骨細胞前駆細胞と SF を共培養した結果、E3-K0 由来 SF は破骨細胞分化を支持することができなかった。定常状態において、E3-K0 マウスの骨は正常であるが、関節炎によって誘導される骨破壊が有意に抑制された。情報解析および ChIP 解析から E3 領域に転写因子 ETS1 が結合することが明らかになった。そこで SF 特異的 ETS1-K0 マウスに関節炎を誘導したところ、骨破壊の抑制や SF における RANKL やプロテアーゼ群の発現低下が認められた。さらに ETS1-K0 マウスに腸炎を誘導した結果、粘膜組織のリモデリングや回復に障害が生じた。また、ETS1 発現を高発現するがん罹患した場合、生命予後不良となる可能性も見出された。以上の研究から、ETS1 は組織破壊型線維芽細胞をコントロールする転写因子として振る舞い、様々な病態形成に関与することを示した (Yan et al., Nat Immunol 2022)。

研究代表者は E3 以外の RANKL エンハンサーの意義についても研究を進めた。RANKL イントロン領域に位置するエンハンサーは骨細胞の RANKL 発現誘導に必要であり、生理的骨代謝制御に必要であることを報告した (Yan et al., Bone Res. 2023)。さらに、歯周炎骨破壊において、E2 エンハンサー領域が歯周組織の間葉系細胞の RANKL 発現を制御することを示した (Ando et al. Int J Oral Sci 2024)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Okamoto K, Takayanagi H	4. 巻 168
2. 論文標題 Effect of T cells on bone	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116675
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2023.116675	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 Muro R, Narita T, Nitta T, Takayanagi H	4. 巻 13
2. 論文標題 Spleen tyrosine kinase mediates the TCR signaling required for T cell commitment and T17 differentiation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 1045881
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.1045881	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 Tsukasaki M, Takayanagi H,	4. 巻 42
2. 論文標題 Osteoclast biology in the single-cell era.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-022-00213-x	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 Komatsu N, Takayanagi H	4. 巻 18
2. 論文標題 Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis immune system-fibroblast-bone interactions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Rev Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 415-429
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41584-022-00793-5	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 Yan M, Komatsu N, Muro R, Huynh NC, Tomofuji Y, Okada Y, Suzuki HI, Takaba H, Kitazawa R, Kitazawa S, Pluemsakunthai W, Mitsui Y, Satoh T, Okamura T, Nitta T, Im SH, Kim CJ, Kollias G, Tanaka S, Okamoto K, Tsukasaki M, Takayanagi H	4. 巻 23
2. 論文標題 ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Immunol	6. 最初と最後の頁 1330-1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-022-01285-0	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 該当する

1. 著者名 Tsukasaki M, Komatsu N, Negishi-Koga T, Huynh NC, Muro R, Ando Y, Seki Y, Terashima A, Pluemsakunthai W, Nitta T, Nakamura T, Nakashima T, Ohba S, Akiyama H, Okamoto K, Baron R, Takayanagi H	4. 巻 13
2. 論文標題 Periosteal stem cells control growth plate stem cells during postnatal skeletal growth	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 4166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-31592-x	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 Mino N, Muro R, Ota A, Nitta S, Lefebvre V, Nitta T, Fujio K, Takayanagi H.	4. 巻 34
2. 論文標題 The transcription factor Sox4 is required for thymic tuft cell development.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 45-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab098	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 Kostik MM, Makhova MA, Maletin AS, Magomedova SM, Sorokina LS, Tsukasaki M, Okamoto K, Takayanagi H, Vasiliev DS, Kozlova DI, Mushkin AY.	4. 巻 143
2. 論文標題 Cytokine profile in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis, juvenile idiopathic arthritis, and insulin-dependent diabetes mellitus.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 155521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2021.155521	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75件（うち招待講演 29件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学の最前線
3. 学会等名 松本歯科大学大学院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 関節リウマチ骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの破骨細胞への作用を含めて～
3. 学会等名 JAK阻害剤を考える会in上総～ジセラカ錠発売2周年記念～（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学と関節リウマチ骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの骨防御機構を含めて～
3. 学会等名 JAK阻害剤を考える会in山口（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学と関節リウマチ骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの骨防御機構を含めて～
3. 学会等名 ジセラカ錠発売2周年講演会from城東（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 関節リウマチ骨破壊のメカニズム
3. 学会等名 RA Precision Medicine Seminar (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 関節リウマチ骨破壊のメカニズム
3. 学会等名 RA Precision Medicine seminar (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学と関節リウマチ骨破壊のメカニズム
3. 学会等名 首都圏ジセラ錠適正使用講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学と関節リウマチ治療の進歩～JAK阻害剤フィルゴチニブの特徴を含め～
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学におけるIL-6の重要性
3. 学会等名 第48回愛媛リウマチ研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 免疫－滑膜－骨の相互作用に基づく関節リウマチの病態理解と治療展望
3. 学会等名 リウマチ・膠原病カンファレンスin岡山2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 RA骨破壊のメカニズムと治療展望
3. 学会等名 基礎から臨床まで学ぶRA診療Webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 Advances in osteoimmunology
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 高柳広
2. 発表標題 RANKLと骨免疫学
3. 学会等名 第4回山口県骨代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学と関節リウマチ治療の進歩 ~JAK阻害剤フィルゴチニブの特徴を含め~
3. 学会等名 ジセラカ錠インターネットライブセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学の最前線 ~インプラント治療にどう活かすか~
3. 学会等名 第26回日本顎顔面インプラント学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 ペプチド創薬の現状と将来 ~関節リウマチ等の治療をめざして~
3. 学会等名 第16回骨免疫ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 Osteoimmunology and bone destruction in arthritis
3. 学会等名 第4回Japan Bone Academy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 The role of RANKL in bone and the immune system
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学と関節リウマチ骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの骨防御機構を含めて～
3. 学会等名 Beyond Pain Seminar in 長野 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡本一男、杉田拓也、高柳広
2. 発表標題 骨粗鬆症における膜型RANKLと可溶性RANKLの機能的役割
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 太田礼美、新田剛、高柳広
2. 発表標題 胸腺好酸球の機能解析
3. 学会等名 第31回 KTCC Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 美野名波、太田礼美、室龍之介、新田剛、高柳広
2. 発表標題 胸腺髓質上皮細胞の多様性を生み出すメカニズムの解明
3. 学会等名 第31回 KTCC Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Minglu Yan, Noriko Komatsu, Ryunosuke Muro, Hiroyuki Takaba, Takeshi Nitta, Kazuo Okamoto, Masayuki Tsukasaki, Hiroshi Takayanagi,
2. 発表標題 Identification of a transcription factor that drives polarization toward tissue-destructive fibroblasts in arthritis
3. 学会等名 第7回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野岳人、傳田良亮、塚原悠太、中村貴、岡本一男、高柳広、中島友紀
2. 発表標題 運動模倣薬LAMZによる筋と骨の強化
3. 学会等名 第8回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Qiao Gou, Hiroyuki Takaba, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 A TGF- milieu molecule on Tregs_orchestrates cancer progression in the lung
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚崎雅之、高柳広
2. 発表標題 RANKLの産生源と発現制御機構
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 2022年

1. 発表者名 美野名波、太田礼美、新田剛、高柳広
2. 発表標題 胸腺髄質上皮細胞の多様性を生み出すメカニズムの解明
3. 学会等名 第31回Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 太田礼美、新田剛、高柳広
2. 発表標題 胸腺好酸球の機能解析
3. 学会等名 第31回Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryunosuke Muro, Takeshi Nitta, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Induction of central tolerance by arginine methylation
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 美野名波、室龍之介、新田剛、藤尾圭志、高柳広
2. 発表標題 Thymic tuft cell の分化制御に重要な転写因子の同定
3. 学会等名 日本骨免疫学会ウィンタースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡本一男、杉田拓也、高柳広
2. 発表標題 膜型RANKLと可溶性RANKLの機能解析
3. 学会等名 第7回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚崎雅之、高柳広
2. 発表標題 骨膜幹細胞による骨格成長制御
3. 学会等名 第7回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺島明日香、尹文強、岡本一男、小野岳人、高柳広
2. 発表標題 進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化発生機序
3. 学会等名 第7回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松紀子、Stephanie Win、Minglu Yan、Nam Cong-Nhat Huynh、塚崎雅之、寺島明日香、中島友紀、高柳広
2. 発表標題 自己免疫性関節炎における傍関節性骨粗鬆症のメカニズム
3. 学会等名 第7回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 顔明露，小松紀子，室龍之介，高場啓之，岡本一男，塚崎雅之、高柳広
2. 発表標題 Identification of a transcription factor that drives polarization toward tissue-destructive fibroblasts in arthritis
3. 学会等名 第7回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 駒ヶ嶺 正嗣、岡本 一男、小松 紀、高柳広
2. 発表標題 関節リウマチにおける JAK1 阻害薬の骨芽細胞への作用
3. 学会等名 第7回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚崎雅之、高柳広
2. 発表標題 骨膜幹細胞による骨成長制御
3. 学会等名 第43回 日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡本一男、杉田拓也、高柳広
2. 発表標題 サイトカインRANKLの膜型と可溶型の機能解析
3. 学会等名 第44回 日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 顔明露、小松紀子、室龍之介、高場啓之、岡本一男、塚崎雅之、高柳広
2. 発表標題 Identification of a transcription factor that drives polarization toward tissue-destructive fibroblasts in arthritis
3. 学会等名 第45回 日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尹 文強、寺島 明日香、岡本一男、小野 岳人、高柳広
2. 発表標題 進行性骨化性線維異形成症（FOP）における異所性骨化発生メカニズムの解析
3. 学会等名 第40回 日本骨代謝学会学集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松紀子、Yan Minglu、塚崎雅之、高柳広
2. 発表標題 組織破壊型の滑膜線維芽細胞の形成機構の解明
3. 学会等名 第9回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡本一男、杉田拓也、浅野達雄、高柳広
2. 発表標題 閉経後骨粗鬆症における膜型RANKLと可溶性RANKLの重要性
3. 学会等名 第9回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 Triangular Relationship in Arthritis Immune Cells, Synovial Fibroblasts and Bone
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学と関節リウマチ治療の進歩
3. 学会等名 盛岡臨床リウマチ学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学「21」周年特別講演
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学から見た関節炎の病態と治療
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学による骨破壊性疾患への挑戦
3. 学会等名 第48回福岡歯科大学学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫と自己免疫
3. 学会等名 IGMセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 骨免疫学から見た関節リウマチ治療の進歩
3. 学会等名 第63回九州リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳広
2. 発表標題 Bone-immune interaction in health and disease
3. 学会等名 Virtual Immunology 2021 (AAI) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉田拓也、岡本一男、高柳広
2. 発表標題 ゲノム編集技術による遺伝子改変マウスを用い膜型RANKLと可溶性RANKLの骨免疫学的機能の解析
3. 学会等名 第6回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本一男、中島友紀、高柳広
2. 発表標題 血球系細胞におけるカルシウム結合タンパク質Efpの機能解析
3. 学会等名 第6回 日本骨免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minglu Yan, Noriko Komatsu, Ryunosuke Muro, Takeshi Nitta, Kazuo Okamoto, Masayuki Tsukasaki, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 A distal enhancer regulates RANKL expression in synovial fibroblasts in arthritis
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Sugita, Kazuo Okamoto, Tatsuo Asano, Takeshi Nitta, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 The physiological significances of membrane-bound and soluble forms of RANKL in bone and lymph node development
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新田 剛, 高柳 広
2. 発表標題 胸腺線維芽細胞による免疫寛容の制御
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新田 剛, 高柳 広
2. 発表標題 胸腺線維芽細胞による中枢性免疫寛容の制御
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 室 龍之介、新田 剛、高柳 広
2. 発表標題 アルギニンメチル化による中枢性免疫寛容の確立
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 美野 名波、室 龍之介、新田 剛、高柳 広
2. 発表標題 Thymic tuft cellの分化制御に重要な転写因子の同定
3. 学会等名 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 室 龍之介、新田 剛、高柳 広
2. 発表標題 中枢性免疫寛容の成立におけるアルギニンメチル基転移酵素の機能
3. 学会等名 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井口聖大、新田剛、高柳 広
2. 発表標題 二つのT細胞受容体を発現するT細胞の体内動体解析
3. 学会等名 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nanami Mino, Ryunosuke Muro, Takeshi Nitta, Keishi Fujio, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 The transcription factor Sox4 is required for thymic tuft cell development
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 美野 名波, 室 龍之介, 新田 剛, 藤尾 圭志, 高柳 広
2. 発表標題 Thymic tuft cell の分化制御に重要な転写因子の同定
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 小松紀子 高柳広
2. 発表標題 自己免疫性関節炎の骨破壊における破骨細胞誘導細胞の同定
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松紀子 高柳広
2. 発表標題 自己免疫性関節炎の骨破壊における破骨細胞誘導細胞の同定
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松紀子 Yan Minglu 塚崎雅之 高柳広
2. 発表標題 自己免疫性関節炎の 傍関節性骨粗鬆症の誘導機構
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 小松紀子 高柳広
2. 発表標題 自己免疫性関節炎における 破骨細胞誘導細胞の同定
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Takaba, Yoshihiko Tomofuji, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Promiscuous Gene Regulators for Central Immune Tolerance
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Takaba, Yoshihiko Tomofuji, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Thymic Self-antigen Expression for Immune Tolerance
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Takaba, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Identification of a key chromatin remodeler that induces ectopic self-antigen expression in the thymus
3. 学会等名 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺島 明日香、占部 秀典、岡本 一男、高柳 広
2. 発表標題 血友病性関節症における骨破壊部位の観察
3. 学会等名 第 6 回日本骨免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 占部 秀典、寺島 明日香、岡本 一男、高柳 広
2. 発表標題 血友病性関節症における関節破壊機序の解明
3. 学会等名 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚崎 雅之、高柳 広
2. 発表標題 骨膜幹細胞の新機能
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会ウィンタースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚崎 雅之, 小松 紀子 , 岡本 一男, 高柳 広
2. 発表標題 シングルセル解析による 破骨細胞運命決定機構の解明
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚崎 雅之, 高柳 広
2. 発表標題 Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution
3. 学会等名 MMCB 2020+1 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚崎 雅之, Nam Cong-Nhat Huynh, 小松 紀子, 寺島 明日香, Warunee Pluemsakunthai, 岡本 一男, 小林 泰浩, 高柳 広
2. 発表標題 シングルセル解析による破骨細胞分化経路の解明
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 塚崎雅之、高柳広	4. 発行年 2022年
2. 出版社 糖尿病・内分泌代謝科	5. 総ページ数 10
3. 書名 口腔細菌叢と骨免疫系の連関	

1. 著者名 室龍之介、美野名波、高柳広	4. 発行年 2022年
2. 出版社 実験医学（増刊）	5. 総ページ数 8
3. 書名 中枢性免疫寛容と自己抗原多様化機構	

1. 著者名 塚崎雅之、高柳広	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本臨床（増刊）	5. 総ページ数 7
3. 書名 骨代謝を調節する微細環境－免疫系－	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院医学系研究科 免疫学ホームページ  <a href="http://www.osteimmunology.com/index.html">http://www.osteimmunology.com/index.html</a></p>
---

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