

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592273

研究課題名(和文)骨代謝全体における低分子量熱ショック蛋白質の役割の検討

研究課題名(英文) Role of low-molecular-weight heat shock protein and the molecular mechanism in bone metabolism

研究代表者

福岡 宗良 (Fukuoka, Muneyoshi)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：80285204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス蛋白質(heat shock protein:HSP)は熱や化学物質などのストレスにより誘導される一群の蛋白質の総称であり、分子シャペロンとして細胞内の変性蛋白質のフォールディングを介助する機能を有すると認識されている。本研究では、骨芽細胞において低分子量HSPの1種であるHSP27が翻訳開始因子であるeIF4E、eIF4G、4E-BP1等と相互作用し翻訳機構を制御するのか、またHSP27のリン酸化によってその制御が変わるのかを検討した。その結果、非リン酸化型HSP27がeIF4Eと直接結合し、翻訳機構を抑制していること、一方リン酸化型HSP27はその作用を有さないことを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Heat shock proteins (HSPs) are induced by a variety of physiological and environmental stresses, such as heat. As molecular chaperones, HSPs facilitate the refolding of unfolded proteins. However, the details behind the HSP27-mediated effects on osteoblasts remain to be clarified. In the present study, in order to investigate the exact mechanism of HSP27 and its phosphorylation in osteoblasts, we explored the molecular targets of HSP27 using osteoblast-like MC3T3-E1 cells. Our results strongly suggest that the phosphorylation status of HSP27 play a role in switching its binding to eIF4E, resulting in regulation of the translation initiation process in osteoblasts.

研究分野：骨代謝

キーワード：骨芽細胞 HSP27 骨代謝 骨粗鬆症 オステオカルシン eIF4E 翻訳

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた我が国では、高齢者の生活の質 (QOL) を維持し健康寿命を延ばすために運動器疾患の制御が現在重要な課題となっている。世界保健機構 (WHO) が提唱した“運動器の 10 年”もすでに終盤を迎えているが、未だ解明されていない課題が山積している。運動器疾患の根幹をなす骨組織は、運動器としてのみならず、免疫系・造血系器官としても重要な役割を担い、体重の約 20% をも占める大きな臓器である。しかしながら骨代謝に関する研究は今まで十分なされてきたとは言えず、骨粗鬆症、変形性関節症などの疾患制御のためには、その成因及び病態のさらなる解明が急務となっている。骨代謝は、種々の外的刺激に対して骨形成と骨吸収とが活発に繰り返され (骨リモデリング)、骨形成を担う骨芽細胞と骨吸収を担う破骨細胞によって精緻に制御されている。近年、骨芽細胞が破骨細胞の形成や分化をも制御することが解明され、骨芽細胞が骨代謝制御において中心的な役割を担っていることが明らかとなってきた。私共は、骨代謝における骨芽細胞の役割の重要性に着目して検討を重ね、骨芽細胞における種々の骨代謝調節因子の細胞内情報伝達機構及び分子作用機序に関して新知見を報告してきた。

一方、古典的には、ストレス負荷に対して耐性を獲得するための蛋白質と考えられていた熱ショック蛋白質 (heat shock protein; 以下 HSP) は、現在では、細胞内での蛋白質の合成、フォールディング、移動、再生などを介助する機能を有し、分子シャペロンと呼称されるようになってきている。現在、HSP の分子量によって高分子量 HSP と分子量が 10-30kDa の低分子量 HSP との二つの群に大別されている。しかし、高分子量 HSP の分子シャペロンとしての機能はよく知られているが、低分子量 HSP の分子シャペロンとしての詳細は未だ明らかとされていない。私共は、かねてより低分子量 HSP に注目し、骨芽細胞におけるその誘導機序の検討を重ね、骨代謝に関し、骨折治癒に重要な役割を担う骨代謝調節因子である basic fibroblast growth factor (bFGF)、transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) および sphingosine 1-phosphate (S-1-P) などが、高分子量 HSP には何ら影響を及ぼさず、低分子量 HSP の 1 種である HSP27 を特異的に誘導することを明らかにしてきた。加えてこの HSP27 の誘導には mitogen-activated protein (MAP) kinase が関与し、レチノイドが相乗的に作用することを明らかにしている。さらに従来細胞内で作用すると考えられてきた HSP が細胞内のみならず細胞外において作用することを世界で初めて見出し、低分子量 HSP の機能を明らかにしてきた。また、HSP27 の機能はリン酸化など翻訳語修飾によって制御されることが知られている。リン酸化残基としてはセリン-15、-78、-82 等が報告され

ており、形状もリン酸化に伴い多量体から二量体へと変化する。私共は既に骨芽細胞において、非リン酸化型の HSP27 が triiodothyronine ( $T_3$ ) によるオステオカルシンの産生を抑制し、リン酸化型の HSP27 では抑制されないことを報告している。しかし、HSP27 の分子標的及び制御機構の詳細は不明であった。また、最近 HSP27 が前立腺癌細胞株において翻訳開始因子である eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) と直接結合して eIF4E の分解を抑制し、細胞のアポトーシスを制御していることが報告されている。

以上私共が検討を重ねてきた事項ならびに文献的事項から低分子量 HSP の一種である HSP27 がオステオカルシン等の骨代謝に重要な役割を担う蛋白質合成の翻訳の制御に関与している可能性が非常に高いと考えるに至り、骨代謝における HSP 機能が解明されれば、骨代謝異常を制御しうる可能性があり、新たな治療薬開発の可能性を秘めている。本研究が、現在までの骨粗鬆症疾患の治療体系に大きな変化をもたらす可能性があり、整形外科の発展に大いに資すると重要な研究であると考えている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は骨芽細胞において、HSP27 が  $T_3$  のオステオカルシン産生過程にどのような役割を果たしているのか、その分子標的を同定し、HSP27 による骨代謝の制御機構の詳細を検討し、骨代謝異常の代表的疾患である骨粗鬆症の新たな治療法確立へ向けた基礎的研究を行うことである。

## 3. 研究の方法

(1) S-1-P を用いて HSP27 (非リン酸化型) を誘導した細胞において、 $T_3$  によるオステオカルシンの発現の変化を、RT-PCR 法を用いて mRNA レベルで明らかにする。また、HSP27 の誘導の有無によって eIF4E、eIF4G、4E-binding protein 1 (4E-BP1) 等の翻訳開始因子への相互作用を免疫沈降法を用いて検討した。

(2) 骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞に HSP27 の発現ベクターを導入した。これを用い HSP27 の発現の有無によって、 $T_3$  によるオステオカルシン mRNA 発現レベル及び翻訳開始因子への相互作用等の細胞機能に及ぼす影響を検討した。

(3) HSP27 のセリン-15、-78、-82 の 3 箇所をアスパラギン酸に変異させた恒常的リン酸化型 HSP27 発現細胞株、上記 3 箇所をアラニンに変異させた恒常的非リン酸化型 HSP27 発現細胞株のベクターを作成し、骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞への導入を行い、 $T_3$  刺激下での eIF4E と eIF4G の結合に及ぼす影響について免疫沈降法を用いて検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 私共は既に骨芽細胞において、非リン酸化型の HSP27 が  $T_3$  によるオステオカルシンの産生を抑制することを報告している。そこで初めて S-1-P によって誘導された非リン酸化型 HSP27 が  $T_3$  によるオステオカルシン mRNA の発現に影響を及ぼすかどうかを RT-PCR 法を用いて検討した。その結果、 $T_3$  によるオステオカルシン mRNA の発現は S-1-P を用いて HSP27 を誘導した細胞と誘導していない細胞で有意な差は認められなかった。また、骨芽細胞株に非リン酸化型の HSP27 を強制発現させることで  $T_3$  によるオステオカルシン mRNA の発現に影響を及ぼすかどうかを検討した。その結果、 $T_3$  によるオステオカルシン mRNA の発現は HSP27 を発現させた骨芽細胞とコントロール細胞で有意な差は認められなかった。以上のことから HSP27 が  $T_3$  によるオステオカルシンの産生を抑制する分子機序は転写過程よりも上流の段階にはないと考えられた。

(2) 一般的に翻訳開始において 4E-BP1 は eIF4G と競合して eIF4E と eIF4G の結合を制御していることが知られている。また、最近 HSP27 が前立腺癌細胞株において eIF4E と直接結合して eIF4E の分解を抑制し、細胞のアポトーシスを制御していることが報告されている。そこで私共は HSP27 が骨芽細胞においても翻訳を制御しているのではないかと考え、HSP27 と翻訳開始因子である eIF4E、eIF4G、4E-BP1 等の相互作用を免疫沈降法を用いて検討した。まず非刺激下において、S-1-P によって誘導された非リン酸化型 HSP27 の有無によって HSP27 と翻訳開始因子への相互作用を検討した。その結果、まず HSP27 が誘導されていない細胞において eIF4E は 4E-BP1 と相互作用を示すことを確認した。次に、HSP27 の誘導された細胞では eIF4E は 4E-BP1 のみならず HSP27 と相互作用を示すことを明らかとした。加えて、HSP27 は eIF4E と相互作用を示したが eIF4G、4E-BP1 と相互作用を示さなかった。eIF4G は HSP27 の誘導の有無に関わらず HSP27、eIF4E、4E-BP1 と相互作用を示さなかった。以上のことから、非刺激下において HSP27 の誘導されている状態では eIF4E は 4E-BP1-eIF4E もしくは HSP27-eIF4E の 2 つの複合体を形成している可能性が考えられた。また、骨芽細胞株に非リン酸化型の HSP27 を強制発現させた細胞においても HSP27 と翻訳開始因子である eIF4E、eIF4G、4E-BP1 等の相互作用を免疫沈降法を用いて検討した。その結果、コントロール細胞において eIF4E は 4E-BP1 と相互作用を示すこと、HSP27 を強制発現させた細胞において eIF4E は 4E-BP1 のみならず HSP27 と相互作用を示すことを明らかとした。

(3) eIF4E は刺激下においては 4E-BP1 と離解し、eIF4G と結合し eIF4A と複合体を形成し eIF4F となることが知られている。今回

私共は、骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞において  $T_3$  刺激により eIF4E と eIF4G の相互作用を確認した。そこで S-1-P によって誘導された非リン酸化型 HSP27 の有無によって  $T_3$  刺激下で eIF4E と eIF4G の相互作用に影響を及ぼすかどうかを検討した。その結果、HSP27 を誘導した細胞では誘導されていない細胞と比較して  $T_3$  による eIF4E と eIF4G の相互作用が抑制されることを明らかとした。また、骨芽細胞株に非リン酸化型の HSP27 を強制発現させた細胞においても  $T_3$  刺激下で eIF4E と eIF4G の相互作用に影響を及ぼすかどうかを検討した。その結果、HSP27 を強制発現させた細胞ではコントロール細胞と比較して  $T_3$  による eIF4E と eIF4G の相互作用が抑制されることを明らかとした。

(4) HSP27 はリン酸化という翻訳修飾によってその機能が変化することが知られている。また非リン酸化型 HSP27 は多量体を形成しているがリン酸化に伴い二量体になることも知られている。そこでリン酸化型 HSP27 及び非リン酸化型 HSP27 のペクターを作成し骨芽細胞への導入を行い、HSP27 のリン酸化が  $T_3$  刺激下での eIF4E と eIF4G の結合に及ぼす影響について免疫沈降法を用いて検討した。その結果  $T_3$  刺激下において、リン酸化型 HSP27 を強制発現させた細胞では eIF4E と eIF4G の相互作用を認めしたが、非リン酸化型 HSP27 を強制発現させた細胞ではその相互作用が抑制されることを明らかとした。私共は HSP27 がリン酸化することで細胞質から核周囲にその局在を変えることを既に報告している。以上の結果から、HSP27 はリン酸化によって構造上の変化もしくは細胞内での局在の変化によって翻訳開始が制御されている可能性についても新たに見出した。現在、骨芽細胞においてさらなる HSP27 の分子標的蛋白質を検討すべく研究を続けている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 23 件)

(1) Kuroyanagi G, Otsuka T, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Nakakami A, Mizutani J, Kozawa O, Tokuda H.

Down-regulation by resveratrol of basic fibroblast growth factor-stimulated osteoprotegerin synthesis through suppression of Akt in osteoblasts.

Int J Mol Sci. 査読有 15 巻, 2014, 17886-17900.

doi: 10.3390/ijms151017886.

(2) Yamamoto N, Tokuda H, Kuroyanagi G, Mizutani J, Matsushima-Nishiwaki R, Kondo A, Kozawa O, Otsuka T.

Regulation by resveratrol of prostaglandin E2-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Int J Mol Med*. 査読有 34 巻, 2014, 1439-1445.  
doi: 10.3892/ijmm.2014.1934.

(3) Iida Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Kozawa O, Iida H. (-)-Epigallocatechin gallate selectively inhibits adenosine diphosphate-stimulated human platelet activation: suppression of heat shock protein 27 phosphorylation via p38 mitogen-activated protein kinase. *Mol Med Rep*. 査読有 10 巻, 2014, 1383-1388.  
doi: 10.3892/mmr.2014.2389.

(4) Kuroyanagi G, Mizutani J, Kondo A, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Kozawa O, Tokuda H. Suppression by resveratrol of prostaglandin D2-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 査読有 91 巻, 2014, 73-80.  
doi: 10.1016/j.plefa.2014.04.003.

(5) Kageyama Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Iida Y, Akamatsu S, Kondo A, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Mizutani J, Otsuka T, Tokuda H, Iida H, Kozawa O, Ogura S. Involvement of Rac in thromboxane A2-induced human platelet activation: regulation of sCD40 ligand release and PDGF-AB secretion. *Mol Med Rep*. 査読有 10 巻, 2014, 107-112.  
doi: 10.3892/mmr.2014.2143.

(6) Kondo A, Otsuka T, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Mizutani J, Kozawa O, Tokuda H. Resveratrol inhibits BMP-4-stimulated VEGF synthesis in osteoblasts: suppression of S6 kinase. *Int J Mol Med*. 査読有 33 巻, 2014, 1013-1018.  
doi: 10.3892/ijmm.2014.1626.

(7) Kondo A, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T. Rho-kinase limits BMP-4-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts: regulation of the p38 MAP kinase pathway. *Life Sci*. 査読有 96 巻, 2014, 18-25.  
doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.017.

(8) Kuroyanagi G, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Kondo A, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T. Resveratrol suppresses prostaglandin F(2 $\alpha$ )-induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: inhibition of the MAP kinase signaling. *Arch Biochem Biophys*. 査読有 542 巻, 2014, 39-45.  
doi: 10.1016/j.abb.2013.12.002.

(9) Kuroyanagi G, Yamada K, Imaizumi T, Mizutani J, Wada I, Kozawa O, Tokuda H, Otsuka T. Leg lymphedema caused by iliopsoas bursitis associated with destruction of a rheumatoid hip joint: A case report. *Exp Ther Med*. 査読有 6 巻, 2013, 887-890.  
doi: 10.3892/etm.2013.1243.

(10) Kageyama Y, Doi T, Akamatsu S, Kuroyanagi G, Kondo A, Mizutani J, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O, Ogura S. Rac regulates collagen-induced HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAP kinase in human platelets. *Int J Mol Med*. 査読有 32 巻, 2013, 813-818.  
doi: 10.3892/ijmm.2013.1455.

(11) Kuroyanagi G, Otsuka T, Kondo A, Matsushima-Nishiwaki R, Mizutani J, Kozawa O, Tokuda H. (-)-Epigallocatechin gallate amplifies interleukin-1-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *Biochimie*. 査読有 95 巻, 2013, 1933-1938.  
doi: 10.1016/j.biochi.2013.07.001.

(12) Kondo A, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Kato K, Kuroyanagi G, Mizutani J, Fukuoka M, Wada I, Kozawa O, Otsuka T. Unphosphorylated heat shock protein 27 suppresses fibroblast growth factor-2 -stimulated vascular endothelial growth factor release in osteoblasts. *Mol Med Rep*. 査読有 8 巻, 2013, 691-695.  
doi: 10.3892/mmr.2013.1533.

(13) Kondo A, Otsuka T, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Mizutani J, Wada I, Kozawa O, Tokuda H. Inhibition of SAPK/JNK leads to enhanced IL-1-induced IL-6 synthesis in osteoblasts. *Arch Biochem Biophys*. 査読有 535 巻, 2013, 227-233.

doi: 10.1016/j.abb.2013.04.007.

(14) Kondo A, Otsuka T, Kato K, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Mizutani J, Tokuda H, Kozawa O.

AMP-activated protein kinase regulates thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts.

Int J Mol Med. 査読有 31 巻, 2013, 1457-1462.

doi: 10.3892/ijmm.2013.1349.

(15) Cuong NT, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Akamatsu S, Kuroyanagi G, Kondo A, Mizutani J, Wada I, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O, Ogura S.

Thrombopoietin amplifies ADP-induced HSP27 phosphorylation in human platelets: importance of pre-treatment.

Int J Mol Med. 査読有 31 巻, 2013, 1291-1297.

doi: 10.3892/ijmm.2013.1345.

(16) Kondo A, Tokuda H, Kato K, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T.

Rho-kinase negatively regulates thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts.

Biochimie. 査読有 95 巻, 2013, 719-724.

doi: 10.1016/j.biochi.2012.10.020.

(17) Kondo A, Otsuka T, Kato K, Natsume H, Kuroyanagi G, Mizutani J, Ito Y, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H.

AMP-activated protein kinase inhibitor decreases prostaglandin F<sub>2</sub> -stimulated interleukin-6 synthesis through p38 MAP kinase in osteoblasts.

Int J Mol Med. 査読有 30 巻, 2012, 1487-1492.

doi: 10.3892/ijmm.2012.1159.

(18) Doi T, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Cuong NT, Kageyama Y, Iida Y, Kondo A, Akamatsu S, Otsuka T, Iida H, Kozawa O, Ogura S.

Effect of anti thrombin III on glycoprotein Ib/IX/V activation in human platelets: suppression of thromboxane A<sub>2</sub> generation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 査読有 87 巻, 2012, 57-62.

doi: 10.1016/j.plefa.2012.05.010.

(19) Tokuda H, Kato K, Natsume H, Kondo A, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Ito Y, Otsuka T, Kozawa O.

Involvement of AMP-activated protein kinase in thrombin-stimulated interleukin

6 synthesis in osteoblasts.

J Mol Endocrinol. 査読有 49 巻, 2012, 47-55.

doi: 10.1530/JME-11-0165.

(20) Kondo A, Tokuda H, Mizutani J, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Otsuka T.

Wnt3a upregulates prostaglandin F<sub>2</sub> -stimulated vascular endothelial growth factor synthesis in osteoblasts.

Mol Med Rep. 査読有 6 巻, 2012, 421-425.

doi: 10.3892/mm.2012.916.

(21) Kato K, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Kondo A, Ito Y, Kozawa O, Otsuka T.

AMPK limits IL-1-stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts: involvement of I B/NF- B pathway.

Cell Signal. 査読有 24 巻, 2012, 1706-1712.

doi: 10.1016/j.cellsig.2012.04.012.

(22) Mizutani J, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Kato K, Kondo A, Natsume H, Kozawa O, Otsuka T.

Involvement of AMP-activated protein kinase in TGF-  $\beta$ -stimulated VEGF synthesis in osteoblasts.

Int J Mol Med. 査読有 29 巻, 2012, 550-556.

doi: 10.3892/ijmm.2012.893.

(23) Kato K, Otsuka T, Kondo A, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Kozawa O, Tokuda H.

AMP-activated protein kinase regulates PDGF-BB-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts: involvement of mitogen-activated protein kinases.

Life Sci. 査読有 90 巻, 2012, 71-76.

doi: 10.1016/j.lfs.2011.10.023.

〔学会発表〕(計 10 件)

(1)山本尚洋、近藤 章、黒柳 元、貝沼慎悟、水谷 潤、徳田治彦、小澤 修、大塚隆信

骨芽細胞において Rho-kinase は BMP-4 による osteocalcin 産生を抑制的に制御している

第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2014 年 10 月 9 日 城山観光ホテル(鹿児島

県、鹿児島)

(2)貝沼慎悟、黒柳 元、近藤 章、山本尚洋、水谷 潤、徳田治彦、小澤 修、大塚隆信

骨芽細胞において resveratrol は PGF<sub>2</sub> による osteoprotegerin 産生を抑制する

第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2014 年 10 月 9 日 城山観光ホテル(鹿児島

県、鹿児島)

(3)山本尚洋、加藤賢治、近藤 章、黒柳 元、水谷 潤、徳田治彦、小澤 修、大塚隆信  
骨芽細胞において SAPK/JNK は interleukin (IL)-1 による IL-6 産生を抑制的に制御している  
第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2013 年 10 月 17 日 幕張メッセ・国際会議場 (千葉県、千葉)

(4)近藤 章、加藤賢治、黒柳 元、山本尚洋、水谷 潤、徳田治彦、小澤 修、大塚隆信  
骨芽細胞において Rho-kinase は thyroid hormone による osteocalcin (OC) 産生を抑制的に制御する  
第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2013 年 10 月 17 日 幕張メッセ・国際会議場 (千葉県、千葉)

(5)黒柳 元、加藤賢治、近藤 章、水谷 潤、徳田治彦、小澤 修、大塚隆信  
骨芽細胞においてカテキンは interleukin (IL)-1 による IL-6 産生を増強する  
第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2013 年 10 月 17 日 幕張メッセ・国際会議場 (千葉県、千葉)

(6)鈴木伸幸、福岡宗良、水谷 潤、大塚聖視、南谷千帆、早川和男、大塚隆信  
骨粗鬆症性脊椎椎体骨折における早期 MRI fat suppression 像による椎体圧潰、偽関節の予後予測と痛みの経過  
第 15 回日本骨粗鬆症学会  
2013 年 10 月 13 日 大阪国際会議場 (大阪府、大阪)

(7)小澤 修  
骨代謝とストレス蛋白質 (HSP) : 特に骨芽細胞における低分子量 HSP27 において  
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2012 年 10 月 27 日 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋)

(8)加藤賢治、近藤 章、黒柳 元、水谷 潤、徳田治彦、小澤 修、大塚隆信  
骨芽細胞における IL-1 による IL-6 産生に対する AMPK による制御  
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2012 年 10 月 26 日 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋)

(9)近藤 章、夏目英雄、加藤賢治、黒柳 元、水谷 潤、徳田治彦、小澤 修、大塚隆信  
骨芽細胞において Wnt3a は TGF- $\beta$  による VEGF 産生を促進的に制御している  
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2012 年 10 月 26 日 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋)

(10)黒柳 元、加藤賢治、夏目英雄、近藤 章、水谷 潤、徳田治彦、小澤 修、大塚隆信  
骨芽細胞においてカテキンは thyroid hormone による osteocalcin 産生を抑制的に制御している  
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2012 年 10 月 26 日 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究代表者  
福岡 宗良 (FUKUOKA MUNEYOSHI)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：80285204

(2)研究分担者  
水谷 潤 (MIZUTANI JUN)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：70326156

(2)研究分担者  
大塚 隆信 (OTSUKA TAKANOBU)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：10185316

(2)研究分担者  
小澤 修 (KOZAWA OSAMU)  
岐阜大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：90225417

(3)連携研究者  
なし