

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02157

研究課題名（和文）筋萎縮進行におけるプロスタノイドの質量分析イメージング解析と治療標的分子の同定

研究課題名（英文）Identification of the target molecules using imaging mass spectrometry analysis of prostanoids on muscular atrophy.

研究代表者

稲田 全規（INADA, MASAKI）

東京農工大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：80401454

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題の実施により、質量分析および質量分析イメージングによるプロスタノイドの解析法の基盤を確立した。In vivoにおける尾部懸垂モデルを用いた検討の結果、筋萎縮には免疫系細胞によるプロスタノイドの産生亢進が関与することが示された。プロスタノイド産生阻害剤を用いた検討では、筋萎縮の改善効果が認められた。これら結果より、廃用性筋萎縮の進行にはプロスタノイドが関与することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の実施により、質量分析および質量分析イメージングによるプロスタノイドの解析基盤を確立した。さらに、廃用性筋萎縮の進行にはプロスタノイドが関与することを明らかとした。将来の廃用性筋萎縮やサルコペニア、ロコモティブシンドロームの治療につながる分子標的としてのプロスタノイド産生阻害剤の開発や遺伝子治療、天然由来機能性因子を活用し、新規な治療薬や治療因子の開発につなげてゆきたい。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we established the separation analytical method of the prostanoids by mass spectrometry and mass spectrometry imaging. As a result of examination using the tail-suspension model in vivo, the data was shown that the production of prostanoid from the immune system cells participated in muscular atrophy. In the examination using the inhibitor of prostanoids production, an improvement effect of the muscular atrophy was observed. These data indicated that prostanoids regulated progression of muscular atrophy in the model of disuse diseases.

研究分野：スポーツ科学、体育、健康科学

キーワード：廃用性筋萎縮 プロスタノイド

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、これまでに筋・骨格系疾患の発症におけるプロスタノイドの関与とその役割について検討してきた。プロスタノイドは代謝類縁体を有するファミリーより構成され、機能性リガンドとして種々の作用を発揮することが知られている。最近、研究代表者らはプロスタグランジン E2 (PGE2) が欠失すると炎症が誘導されず骨破壊が起こらないこと、癌転移が抑制されることを報告してきた。また、これまでに、骨疾患における PGE2 は一貫して骨吸収を促進することを報告してきた。さらに、近年、PGE2 は、筋損傷における産生上昇や筋ジストロフィーなどの筋疾患への関与が示唆されてきている。一方、筋萎縮におけるプロスタノイドの関与は不明な点が多い。プロスタノイドは筋組織の局所における産生と近傍の受容体を介した作用を示すが、プロスタノイドが主として作用しているかは不明であった。

そこで、研究代表者らは、プロスタノイドの筋疾患への関与を検討するため、質量分析定量と新規な技術である質量分析イメージングを融合し、プロスタノイドを筋組織で計測し、不動性の筋萎縮モデルである尾部懸垂マウスを用いた検討において、筋萎縮と骨破壊に伴ってその産生が上昇することを明らかにした。この発見により、プロスタノイドは筋損傷のみならず、筋萎縮にも関与することが考えられるが、その他のプロスタノイドの関与やその発現動態は不明である。そこで、本研究課題では、筋萎縮におけるプロスタノイドの産生動態を液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) による定量、質量分析顕微鏡を用いた質量分析イメージングによる組織動態観察を融合し、プロスタノイドが筋萎縮の原因となっているかを検討する。得られた解析結果をもとに、プロスタノイドの同定を試み、その産生阻害剤を用いた動物薬効評価を行った。また、これまでに、筋組織は長期臥床やギブス固定など、運動や重力に変調をきたすと筋量が減少し、不動(廃用)性の筋萎縮を発症することが知られている。筋において、運動性のメカニカルストレスへの応答では、Z 板に位置するコストメアのジストロフィン - 糖タンパク質複合体 (DGC) が細胞骨格アクチンと相互作用して、Ca<sup>2+</sup>流入、一酸化窒素 (NO) 産生、ERK 活性化、PGE2 産生が起こることが報告されている。また、筋細胞に流路刺激を与えるとプロスタノイド (PGE2, PGI2) が産生亢進することが明らかとなっていた。さらに最近、PGE2 の筋損傷への関与が示された。一方、プロスタノイドはファミリー因子より構成され、筋萎縮において、プロスタノイドが重要かは未だ不明である。

研究代表者らは、尾部懸垂モデルを用い、不動性筋萎縮および骨萎縮において、炎症性プロスタノイドの産生上昇と受容体を介した作用発現の可能性を考察してきた。また、不動性筋萎縮の機序を解明する目的として、宇宙実験がこれらの不動性筋萎縮発症機構解明の一端を示唆している。具体的には宇宙飛行したマウスの骨や筋量は、急激に減少すること、2~3 週間の宇宙滞在で症状が進むことが報告されている。さらに、宇宙滞在マウスの四肢の筋肉を用いた発現遺伝子の網羅的解析が行なわれ、変動する遺伝子は 184 に及び、プロスタノイド産生や炎症関連の遺伝子発現も認められる。究極の廃用性筋萎縮モデルである宇宙実験におけるこれら結果は、研究代表者らが有する不動モデルへの現象的な解析結果との共通点は多い。

そこで、筋萎縮における炎症性のプロスタノイドの組織動態観察を新規な分子同定技術である質量分析イメージングを用いて、プロスタノイドが不動性筋萎縮の主因となっているかを明らかにし、これら一連の解析により、不動(廃用)性筋萎縮の治療につながる分子標的を同定し、将来の治療薬の開発を目指し、本研究課題の研究構想を考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、不動性筋萎縮モデルとして尾部懸垂を用い、筋萎縮におけるプロスタノイドの産生動態を LC-MS 質量分析による定量、質量分析顕微鏡を用いた質量分析イメージングによる組織動態観察を融合し、プロスタノイドが筋萎縮の主因となっているかを明らかにする。さらに、質量分析イメージングで同定した標的プロスタノイドの合成酵素の阻害剤を用い、不動性筋萎縮モデルにおける筋萎縮の改善の有無を調べる。これらプロスタノイドの検出から、その産生阻害剤の効果検証を段階的に進め、演繹的な実験計画により分子標的を同定する。

これまでに、質量分析イメージングを用いた筋組織解析は世界で例がなく、新規性の高い研究手法である。研究代表者らは不動性筋萎縮モデルにおいて、プロスタノイドの産生亢進を予備検討で得ている。筋萎縮における炎症性プロスタノイドの関与を示した報告は少なく、筋萎縮の治療に際して必須な研究課題である。本課題では、高感度な質量分析技術と新規な質量分析イメージングを融合させることにより、どのプロスタノイドが筋萎縮の原因となるか解明できる。さらに、不動(廃用)性の筋萎縮をはじめとして、種々の筋疾患であるサルコペニア、ロコモティブシンドロームなどの予防・治療因子の開発へとつなげる。

研究開始時には、筋組織における多因子のプロスタノイド解析に向けた基礎検討として、筋組織切片における精製標品を用いた検出法を確立する。マトリックス選択、LC-MS 解析による定量を同時進行で進める。初年度は筋萎縮に最も関与するプロスタノイドの絞り込みを行い、次年度以降の発現細胞解析を行う。次年度には、尾部懸垂マウス由来の筋組織を用いた質量分析イメージングを行い、筋萎縮における動態を解析する。既存の解析技術である、In vivo 発光イメージャー、三次元マイクロ CT を活用し、筋萎縮の表現型と質量分析イメージングによる表現型とプロスタグランジン発現との相関解析を行う。さらに、炎症性免疫細胞に焦点を当

て、細胞表面抗原解析により、プロスタノイドを産生する細胞を同定する。最終年度には、決定された標的となるプロスタノイドに対応する合成阻害薬を動物に投与し、これら薬物投与による筋萎縮への効果を判定する。治療効果の判定は前年度までに検討した質量分析法、画像解析法、炎症細胞解析により判定する。筋の炎症で増加するマクロファージなどの細胞表面抗原解析により、プロスタノイドの産生細胞を同定し、プロスタノイド産生細胞におけるプロスタノイドの合成阻害の効果を確認する。これら一連の研究より、不動性筋萎縮の治療につながる分子標的であるプロスタノイドと産生細胞を同定し、演繹的な実験手法により廃用性筋萎縮の治療薬開発につながる基礎検討を行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

平成29年度

#### (1) 精製標品による LC-MS を用いたプロスタノイド解析

筋組織切片を用い、精製標品による検出法を確立する。マトリックス選択、LC-MS 解析による定量を同時進行で進める。初年度は筋萎縮に最も関与するプロスタノイドの絞り込みを行い、次年度以降の発現細胞解析につなげる。LC-MS を用いたプロスタノイドの解析では、質量が近似及び一致する分子の分離が必要となる。最適なカラム選定作業として数種を比較検討した結果、MS/MS 解析により近似分子の同定が可能となった。これまでに、複数のカラムの長さ、内径、粒子径を可変させ、移動相 A と B、および溶媒と流速を可変させたグラジエント分析を行っている。これにより、プロスタノイドの保持時間は決定した。本課題では、同一質量数を持つプロスタノイドに対して、同時定量の条件を検討した。

#### (2) 筋組織における LC-MS を用いたプロスタノイド解析

標準標品の結果をもとに、尾部懸垂マウスより筋組織を採取し、プロスタノイドの濃度測定を行なった。マウスより採取した筋組織にメタノールを添加する。さらに、内部標準混合液（プロスタノイド）を添加し、4 で攪拌する。その後、15,000 rpm で遠心を行い、上清を回収した。上清は、固相抽出カラムを用い、不純物の排除・洗浄および濃縮を行う。カラム操作の後に、LC-MS 質量分析により、筋組織中のプロスタノイドを内部標準法により定量した。さらに、得られた筋組織より mRNA を抽出し、筋細胞のマーカー遺伝子、炎症性細胞のマーカー遺伝子、そして、各プロスタノイドの産生酵素の遺伝子を real time-PCR 法により解析し、筋萎縮におけるプロスタノイド産生に関連する遺伝子発現のプロファイルを検討した。

#### (3) 質量分析イメージングにおけるプロスタノイドのマトリックス選択

プロスタノイドのイオン化に適するマトリックスを決定するために、ドライドロップレット分析を行なった。プロスタノイドと各マトリックス溶液を混合し、ステンレスプレート上に滴下した。液滴が乾燥した後に、MALDI-TOF-MS によりポジティブイオンモードおよびネガティブイオンモードで分析した。これら予備検討結果を活用し、複数種のマトリックスを用いてプロスタノイドのイオン化の最適条件決定と質量分析イメージングを検討した。

#### (4) 質量分析イメージングによる筋組織におけるプロスタノイド解析

下腿三頭筋および大腿四頭筋の切片をキャリアを用いてコートスライド上に薄切し、最適化したマトリックスを切片上に塗布した。乾燥後に質量分析イメージング法により MALDI-TOF-MS 解析を行った。質量分析イメージングの解像度に影響する測定ポイントの設定について、最適な条件検討を進め、LC-MS 質量分析との測定結果の融合をはかり、筋組織におけるプロスタノイド解析の基盤構築を進めた。

平成30年度

#### (1) In vivo モデル動物を用いた検討

対照マウスおよび尾部懸垂マウスを用い、筋萎縮の比較解析実験を行なった。尾部懸垂マウスから1~4週後に後肢の筋肉を採取した。筋は X 線密度測定装置 (DEXA 法)、マイクロ CT による筋の形態計測と三次元体積解析を実施した。

#### (2) 質量分析を用いたエイコサノイドの定量解析

標準標品の結果をもとに、尾部懸垂マウスより筋組織を採取し、プロスタノイドの LC-MS 質量分析を行なった。固相抽出カラムを用い、不純物の排除・洗浄および濃縮を行なった。カラム操作の後に、筋組織中のプロスタノイドを内部標準法により分析し、尾部懸垂により萎縮する筋組織におけるプロスタノイドの定量を行った。

#### (3) 質量分析イメージングを用いた筋組織におけるプロスタノイド解析

下腿三頭筋および大腿四頭筋の切片上に最適化したマトリックスを塗布した。乾燥後に質量分析イメージング装置を用い、尾部懸垂により萎縮する筋組織におけるプロスタノイドの動態解析を行った。

#### (4) プロスタノイド産生細胞の同定と機能相関の解析

既存の解析技術である、In vivo 発光イメージャー、三次元マイクロ CT を活用し、筋萎縮の表現型を解析した。これら In vivo 表現型と質量分析イメージングとの相関解析を行った。研究分担者とこれら結果を踏まえて炎症性細胞の解析を行ない、筋萎縮におけるプロスタノイド産生細胞の同定を試みた。

平成31年度

尾部懸垂マウスにおけるプロスタノイド阻害剤の投与効果の検討

前年度までに得られた筋萎縮におけるプロスタノイド解析の結果をもとに、プロスタノイド産生阻害剤をマウスに投与し、筋萎縮の抑制効果を判定した。プロスタノイド産生阻害剤で筋萎縮の改善効果が認められるか、否かを判定した。さらに、炎症性プロスタノイドの産生細胞として、マクロファージに焦点を当て、プロスタノイドの産生細胞をコンフォーカル顕微鏡の細胞表面抗原解析法により調べた。これらプロスタノイドの産生阻害と筋萎縮の抑制効果の相関を判定した。

#### 4. 研究成果

本研究課題では、不動性筋萎縮モデルとして尾部懸垂を用い、筋萎縮におけるプロスタノイドの産生動態を LC-MS 質量分析による定量、質量分析顕微鏡を用いた質量分析イメージングによる組織動態観察を融合し、プロスタノイドが筋萎縮の主因となっているかを明らかにすることである。

研究開始年度である平成 29 年度では、筋組織におけるプロスタノイド解析に向けた基礎検討として、質量分析イメージングにおけるマトリックス選択、LC-MS 解析による定量を同時進行で進めた。最初に、精製標品による LC-MS を用いたプロスタノイド解析に最適なカラム選定を検討した結果、MS/MS 解析により近似分子の同定が可能となった。これによりプロスタノイドの保持時間を決定し、近似質量数を持つプロスタノイドの複数種の同時定量条件を確立した。また、筋組織における LC-MS を用いたプロスタノイド解析について、尾部懸垂マウスより筋組織を採取し、プロスタノイド測定を行った。その結果、筋組織においてプロスタノイドの産生を検出した。mRNA 解析では、炎症性細胞のマーカー遺伝子、そして各プロスタノイドの産生酵素の遺伝子発現を解析した。質量分析イメージングにおけるプロスタノイドのマトリックス選択では、プロスタノイドのイオン化マトリックスの決定として、ドライドロップレット分析を行なった。MALDI-TOF-MS 及び MS/MS ではポジティブおよびネガティブイオンモードでの詳細な分析を行った(図 1)。これら試験により、複数種のマトリックスを用いてプロスタノイドのイオン化最適条件の決定と質量分析イメージングの基盤を確立した。質量分析イメージングによる筋組織におけるプロスタノイド解析では、下腿三頭筋および大腿四頭筋の切片を作製し、MALDI-TOF-MS 解析を行った。質量分析イメージングの解像度と測定ポイントの設定について試験し、プロスタノイドの画像解析を行った。さらに項目 1. と 2. で得られた LC-MS 質量分析の測定結果を併せて解析し、今年度の最終目標である筋組織におけるプロスタノイド解析の基盤構築を確立した。

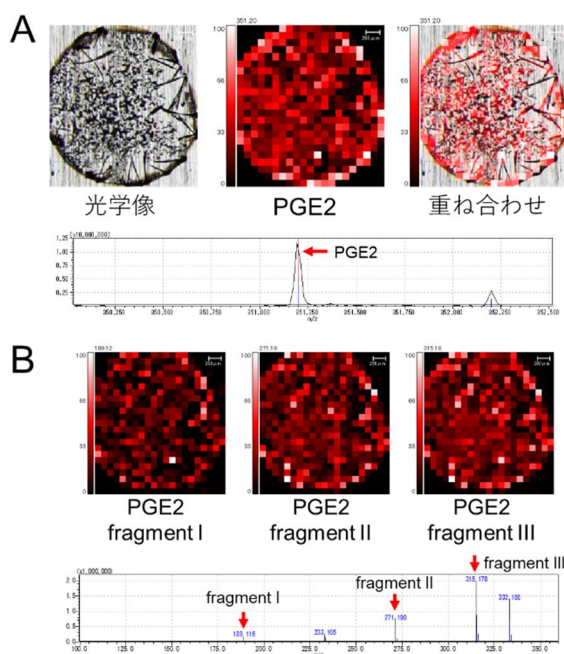


図 1. PGE2 の質量分析イメージング  
A. PGE2 ( $m/z$  351.2) の MS イメージング像と MS スペクトルを示した。B. PGE2 の MS/MS イメージング像と MS/MS スペクトルを示した。

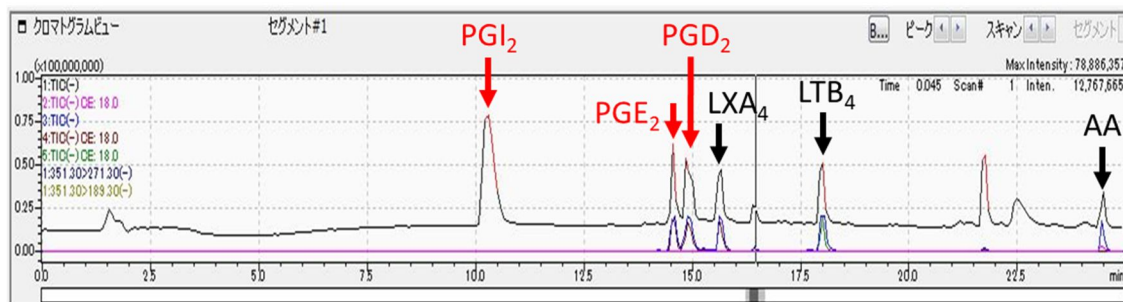


図 2. LC-MS によるプロスタノイドの分析

プロスタノイドの一斉分析を行なった。同一質量電荷比 ( $m/z$  351.4) を持つ PGD<sub>2</sub> と PGE<sub>2</sub>、LXA<sub>4</sub> の分離分析に成功した。LXA<sub>4</sub>: lipoxin A<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>: leukotriene B<sub>4</sub>, AA: arachidonic acid。

平成 30 年度では、不動性筋萎縮モデルとして尾部懸垂を用い、筋萎縮におけるプロスタノイドの産生動態を LC-MS 質量分析による定量、質量分析顕微鏡を用いた質量分析イメージングによる組織動態観察を融合し、プロスタノイドが筋萎縮の主因となっているかを検討した。さらに、質量分析イメージングで同定した標的プロスタノイドの合成酵素の阻害剤を用い、不動性筋萎縮モデルにおける筋萎縮の改善の有無を調べ、これらプロスタノイドの検出から、その産生阻害剤の効果検証を段階的に進め、演繹的な実験計画により分子標的の同定を試みた。筋萎縮の *in vivo* マウスモデルを用いた解析を行った。尾部懸垂マウスから 1~2 週後に後肢の筋肉（大腿四頭筋、下腿三頭筋）を採取し、X 線密度測定装置（DEXA 法）、マイクロ CT による筋の形態計測と三次元体積解析を実施した。尾部懸垂マウスは著しい筋萎縮を示し、同一サンプルにおけるプロスタノイドの測定解析に供した。また、プロスタノイドの標準標品の結果をもとに、プロスタノイドの LC-MS 質量分析の定量的基盤構築を行った（図 2）。特に固相抽出カラムを用い、不純物の排除、洗浄および濃縮、カラム操作の後に、筋組織中のプロスタノイドを内部標準法により分析を可能とした。これら研究結果より、尾部懸垂により萎縮する筋組織における定量的なプロスタノイド測定法の基盤確立に成功した。さらに、筋組織におけるプロスタノイドの発現同定解析では、尾部懸垂により萎縮する筋組織におけるプロスタノイドの産生細胞の動態解析を行った。既存法である *In vivo* 発光イメージャー、三次元マイクロ CT 解析を併せて行った結果、筋萎縮におけるプロスタノイド産生細胞を解析した。これらは炎症性疾患に関わる免疫細胞などで構成されていることが明らかとなった。

研究最終年度の平成 31 年度では、不動性筋萎縮モデルとして尾部懸垂を用い、筋萎縮におけるプロスタノイドの産生動態を LC-MS 質量分析による定量、質量分析顕微鏡を用いた質量分析イメージングにより観察し、プロスタノイドが筋萎縮の主因となるか否かを検討した。これまでに、プロスタノイドの検出から、その産生阻害剤の効果検証を段階的に進め、演繹的な実験計画により分子標的の解析を試みてきた。今年度は、その効果検証として、尾部懸垂マウスにおけるプロスタノイド阻害剤の投与効果の検討を行った。前年度までに得られた筋萎縮におけるプロスタノイド産生の結果をもとに、プロスタノイドの産生阻害剤をマウスに投与し、筋萎縮の抑制効果を判定した。これら実験の結果、プロスタノイド産生阻害剤の投与マウスでは筋萎縮の改善効果が認められた（図 3）。さらに、筋組織におけるプロスタノイドの発現解析により、尾部懸垂により萎縮する筋組織におけるプロスタノイド産生細胞の動態解析を行った。既存法である *In vivo* 発光イメージャー、三次元マイクロ CT 解析を併せて行った結果、筋萎縮におけるプロスタノイド産生細胞に関わる候補細胞を解析した。これらは炎症性疾患に関わるいくつかの免疫細胞などで構成されていることが明らかとなった。さらに、産生細胞を調べたところ、血球系細胞であるマクロファージ系の細胞によるプロスタノイド産生が筋萎縮に関与することが示唆された。細胞培養実験を併せて行った結果、マクロファージではプロスタノイド合成酵素の産生が亢進していた。

今後、本研究課題の実施による成果は、将来の廃用性筋萎縮やサルコペニア、広くはロコモティブシンドロームの治療につながる分子標的としてのプロスタノイド産生阻害剤の開発のみならず、SiRNA 導入、受容体拮抗阻害薬、天然由来機能性因子を活用し、不動性筋萎縮の新規な治療薬や治療因子の開発につなげてゆきたい。

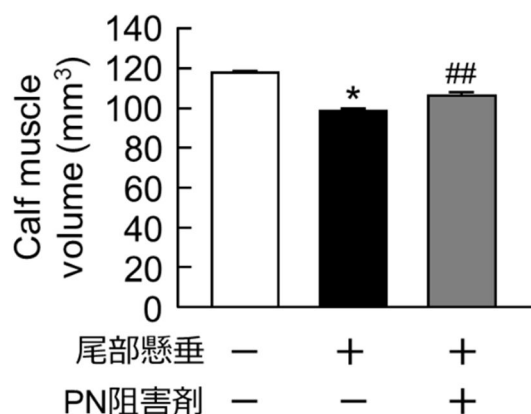


図 3. 筋萎縮に対するプロスタノイド産生 (PN) 阻害剤の効果

マイクロ CT により下腿筋量 (mm<sup>3</sup>) を測定した。  
\* $P < 0.05$  vs 対照群、## $P < 0.01$  vs 尾部懸垂群。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 18件／うちオープンアクセス 25件）

1. 著者名 Aharen I, Habash SS, Gleason C, Inada M, Grundler FM, Elashry A	4. 巻 127
2. 論文標題 Heterodera schachtii glutathione peroxidase (HsGPx) is a parasitism protein.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Plant Diseases and Protection.	6. 最初と最後の頁 111-118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s41348-019-00256-2	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 Suzuki K, Tominaga T, Ruhee TR, Ma S.	4. 巻 9(5)
2. 論文標題 Characterization and Modulation of Systemic Inflammatory Response to Exhaustive Exercise in Relation to Oxidative Stress.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antiox9050401	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. H, Ishibashi. K, Matsuo. K, Kira. A, Okada. T, Watanabe. K, Inada. M, Nakamura. C	4. 巻 91(16)
2. 論文標題 Quantitative measurements of intercellular adhesion strengths between cancer cells with different malignancies using atomic force microscopy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 10557-10563
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.analchem.9b01569	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 Tominari T, Ichimaru R, Taniguchi K, Yumoto A, Shirakawa M, Matsumoto C, Watanabe K, Hirata M, Itoh Y, Shiba D, Miyaura C, Inada M	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Hypergravity and microgravity exhibited reversal effects on the bone and muscle mass in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6614
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-42829-z.	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 Hirata N , Ichimaru R , Tominari T , Matsumoto C, Watanabe K ,Taniguchi K , Hirata M , Ma S, Suzuki K , Grundler FM , Miyaura C, Inada M	4. 巻 11
2. 論文標題 Beta-cryptoxanthin inhibits lipopolysaccharide-induced osteoclast differentiation and bone resorption via the suppression of inhibitor of NF- B kinase activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11020368	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 S Ma, K Suzuki.	4. 巻 7 (2)
2. 論文標題 Keto-adaptation and Endurance Exercise Capacity, Fatigue Recovery, and Exercise-Induced Muscle and Organ Damage Prevention	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 A Narrative Review	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/sports7020040	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 Aizawa M, Watanabe K, Tominari T, Matsumoto C, Hirata M, Grundler FM, Inada M, Miyaura C	4. 巻 41(8)
2. 論文標題 Low molecular-weight curdlan, (1 3)-&szlig;-Glucan suppresses TLR2-induced RANKL-dependent bone resorption.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull	6. 最初と最後の頁 1282-1285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.18-00057	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 Hirata N, Tominari T, Ichimaru R, Taniguchi K, Matsumoto C, Watanabe K, Hirata M, Ma S, Suzuki K, Grundler FM, Miyaura C, Inada M	4. 巻 2
2. 論文標題 Structure-activity relationship of anthocyanidins as an inhibitory effect on osteoclast differentiation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BPB_Reports	6. 最初と最後の頁 1-6
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 該当する

1. 著者名 Matsumoto S, Tominari T, Matsumoto C, Yoshinouchi S, Ichimaru R, Watanabe K, Hirata M, Grundler FM, Miyaura C, Inada M	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of Polymethoxyflavonoids on Bone Loss Induced by Estrogen Deficiency and by LPS-Dependent Inflammation in Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 7(1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph11010007	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 Ichimaru R, Tominari T, Yoshinouchi S, Matsumoto C, Watanabe K, Hirata M, Numabe Y, Murphy G, Nagase H, Miyaura C, Inada M	4. 巻 85
2. 論文標題 Raloxifene reduces the risk of local alveolar bone destruction in a mouse model of periodontitis combined with systemic postmenopausal osteoporosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch. Oral Biol.	6. 最初と最後の頁 98-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.avchova1b:0.2017.09.017	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 Tominari T, Ichimaru R, Yoshinouchi S, Matsumoto C, Watanabe K, Hirata M, Grundler FM, Inada M, Miyaura C	4. 巻 7
2. 論文標題 Effects of O-methylated EGCG on LPS-induced bone resorption and alveolar bone loss in a mouse experimental model of periodontitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1972-1981
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 該当する

1. 著者名 Takeda H, Tominari T, Ichimaru R, Matsumoto C, Watanabe K, Hirata M, Inada M, Miyaura C	4. 巻 17
2. 論文標題 Lutein, a carotenoid, inhibits lipopolysaccharide-induced alveolar bone loss associated with inflammation in a mouse model of periodontitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr. Top. Biochem. Res.	6. 最初と最後の頁 71-76
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 Takeda H, Tominari T, Hirata M, Watanabe K, Matsumoto C, Grundler FM, Inada M, Miyaura C	4. 巻 40
2. 論文標題 Lutein enhances bone mass by stimulating bone formation and suppressing bone resorption in growing mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bio. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 716-721
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 該当する

1. 著者名 Watanabe K, Tominari T, Hirata M, Matsumoto C, Hirata J, Murphy G, Nagase H, Miyaura C, Inada M	4. 巻 7
2. 論文標題 Indoxyl sulfate, a uremic toxin in chronic kidney disease, suppresses both bone formation and bone resorption.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1178-1185
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 該当する

〔学会発表〕 計56件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 稲田 全規
2. 発表標題 運動器系疾患における食品由来機能性因子の作用解析
3. 学会等名 第16回ファンクショナルフード学会 学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富成 司、市丸 亮太、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 質量分析イメージング法を活用した農水産物における機能性成分の分布解析
3. 学会等名 第16回ファンクショナルフード学会 学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富成 司、市丸 亮太、松本 千穂、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 炎症性骨吸収におけるTLR3 シグナルの関与
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市丸 亮太、富成 司、松本 千穂、平田 美智子、芝 大、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 遠心飼育装置を用いた加重力および宇宙における微小重力のマウス筋骨格系への影響
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 優樹、市丸 亮太、富成 司、松本 千穂、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 グラム陽性細菌細胞壁由来のLipoteichoic acid による炎症性骨吸収の誘導
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐牛 健杜、芳之内 翔成、平田 美智子、富成 司、松本 千穂、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 悪性黒色腫の骨転移と骨破壊におけるHB-EGF-EGFR シグナリングの関与
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tominari T, Ichimaru R, Matsumoto C, Hirata M, Miyaura C, Inada M
2. 発表標題 Roles of TLR3 signaling in inflammatory bone resorption.
3. 学会等名 ASBMR2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichimaru R, Tominari T, Matsumoto C, Hirata M, Shiba D, Miyaura C, Inada M
2. 発表標題 Hypergravity and microgravity oppositely controlled the bone and muscle mass in mice.
3. 学会等名 ASBMR2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠崎 靖子、富成 司、市丸 亮太、松本 千穂、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 筋細胞分化におけるカルシウムシグナリングの関与
3. 学会等名 第92回日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷口 圭太、富成 司、市丸 亮太、松本 千穂、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 細胞内タンパク質の酸化による破骨細胞分化の制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 克洋、富成 司、市丸 亮太、松本 千穂、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 破骨細胞分化における基質高度の影響
3. 学会等名 第92回日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野 泰輔、滝澤 歩武、溝部 吉高、原 裕子、Maria Tsoumpra、橋本 泰昌、Joel Nordin、戸根 祐一郎、市丸 亮太、富成 司、平田 美智子、稲田 全規、宮浦 千里、武田 伸一、青木 吉嗣
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋膜におけるCav3を介したPMO取り込み機序の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市丸 亮太、富成 司、松本 千穂、平田 美智子、青木 吉嗣、武田 伸一、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 廃用性筋萎縮における筋分解関連因子の時系列的な発現変動
3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富成 司、市丸 亮太、松本 千穂、平田 美智子、芝 大、宮浦 千里、武田 伸一、青木 吉嗣、稲田 全規
2. 発表標題 宇宙の微小重力および地上の加重力によるマウス筋骨格系への影響
3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野 泰輔、滝澤 歩武、溝部 吉高、原 裕子、マリア ツウオムブラ、橋本 泰昌、ジョエル ノルディン、戸根 祐一郎、富成 司、 稲田 全規、宮浦 千里、武田 伸一、青木 吉嗣
2. 発表標題 PMOはCav3を介したエンドサイトーシスによりH2k-mdx52筋管に取り込まれる
3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富成 司、市丸亮太、松本千穂、渡邊健太、平田美智子、宮浦千里、稲田全規
2. 発表標題 炎症性骨吸収におけるエピガロカテキンガレートの効果
3. 学会等名 第15回ファンクショナルフード学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki K.
2. 発表標題 Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise.
3. 学会等名 国際運動免疫学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有川祐理子、富成司、渡邊健太、平田美智子、宮浦千里、稲田全規
2. 発表標題 破骨細胞分化におけるRabGTPaseの機能解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊圭祐、渡邊健太、平田美智子、稲田全規、宮浦千里
2. 発表標題 前立腺癌細胞の増殖におけるアンドロゲン依存的な細胞内シグナルの活性化
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenta Watanabe, Shosei Yoshinouchi, Keita Taniguchi, Michiko Hirata, Tsukasa Tominari, Chisato Miyaura, Masaki Inada
2. 発表標題 Roles of membrane bound HB-EGF and EGF-Receptor interaction on osteoblast in melanoma induced bone resorption.
3. 学会等名 ASBMR2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsukasa Tominari, Ryota Ichimaru, Keita Taniguchi, Kenta Watanabe, Chiho Matsumoto, Michiko Hirata, Masaki Inada, Chisato Miyaura
2. 発表標題 Lipoteichoic acid, a membrane component of gram-positive bacteria, induces PGE2-mediated inflammatory bone resorption in periodontitis.
3. 学会等名 ASBMR2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富成 司、市丸 亮太、松本 千穂、平田 美智子、湯本 茜、白川 正輝、宮浦 千里、芝大、稲田 全規
2. 発表標題 遠心飼育装置を用いた長期過重力負荷によるマウス筋肥大化作用の解析
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野 泰輔、滝澤 歩武、宮武 正太、溝部 吉高、原 裕子、瀬戸 美也子、Maria Tsoumpra、橋本 泰昌、富成 司、稲田 全規、宮浦 千里、武田 伸一、青木 吉嗣
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋膜におけるCav3を介したPMO取り込み機序の解明
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 健太、平田 美智子、宮武 正太、滝澤 歩武、武田 伸一、青木 吉嗣、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 メルフォリノ人工核酸の筋細胞における輸送経路の解析
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 健太、芳之内翔成、平田美智子、富成 司、松本 千穂、宮浦 千里、稲田 全規
2. 発表標題 悪性黒色腫の骨転移におけるHB-EGF誘導性EGFRシグナルの関与
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富成 司、市丸 亮太、松本 千穂、渡邊 健太、平田美智子、稲田 全規、宮浦 千里
2. 発表標題 Lipoteichoicacid によるTLR2/6 誘導性の骨吸収におけるPGE2の関与
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Suzuki, Katsuhiko
2 . 発表標題 Exhaustive Exercise-Induced Neutrophil-Associated Tissue Damage and Possibility of its Prevention.
3 . 学会等名 The 5th International Conference on Exercise and Health (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ma, Sihui; Huang, Qingyi; Tominaga, Takaki; Liu, Chunhong; Suzuki, Katsuhiko
2 . 発表標題 An 8-week Ketogenic Low-Carbohydrate High Fat Diet Improved Post-exercise Plasma Biomarkers And Fatigue Recovery In Mice, Poster presentation.
3 . 学会等名 The 5th International Symposium of Sports and Health,Guangzhou Sport University (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Watanabe K, Hirata M, Tominari T, Matsumoto C, Fujita H, Yonekura K, Murphy G, Nagase H, Miyaura C, Inada M
2 . 発表標題 MET/VEGFR/FMS signaling contributes prostate cancer-induced osteoclast differentiation and bone resorption.
3 . 学会等名 ASBMR2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Yoshinouchi S, Watanabe K, Tominari T, Hirata M, Matsumoto C, Maruyama T, Inada M, Miyaura C
2 . 発表標題 Roles of prostaglandin E2 in prostate cancer induced angiogenesis and bone metastasis.
3 . 学会等名 ASBMR2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年



1. 発表者名 芳之内翔成、渡邊健太、富成司、平田美智子、松本千穂、丸山隆幸、稲田全規、宮浦千里
2. 発表標題 前立腺癌の転移と血管新生におけるプロスタグランジンE2の関与
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊健太、平田美智子、富成司、松本千穂、藤田英憲、米倉和比古、宮浦千里、稲田全規
2. 発表標題 MET/VEGFR/FMSシグナリングは前立腺癌が誘導する破骨細胞分化と骨破壊に関与する
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富成司、松本千穂、渡邊健太、平田美智子、宮浦千里、稲田全規
2. 発表標題 TLR2/6を介した炎症性骨吸収の誘導作用
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 Goh, J.M., Lim, C.L., Suzuki, K. Effects of endurance-, strength-, and concurrent training on cytokines and inflammation	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer, Germany	5. 総ページ数 14
3. 書名 Schumann, M., R nnestad, B., Eds. Concurrent Aerobic and Strength Training: Scientific Basics and Practical Applications.	

1. 著者名 平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規	4. 発行年 2019年
2. 出版社 BIO Clinica	5. 総ページ数 108
3. 書名 カルボラン化合物を用いた新規な筋・骨格系疾患治療薬の開発	

1. 著者名 平田 美智子、松本 千穂、富成 司、宮浦 千里、稲田 全規	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Precision Medicine	5. 総ページ数 116
3. 書名 筋・骨格系疾患治療薬としての“新規カルボラン化合物”の開発	

1. 著者名 松本 千穂、富成 司、市丸 亮太、芳之内 翔成、渡邊 健太、平田 美智子、宮浦 千里、稲田 全規	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Funct Food Res.15	5. 総ページ数 95
3. 書名 茶カテキンの骨代謝調節作用	

1. 著者名 富成 司、市丸亮太、松本千穂、渡邊健太、平田美智子、宮浦千里、稲田全規	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Funct Food Res. 14	5. 総ページ数 98
3. 書名 エストロゲン欠乏性骨破壊に対する柑橘由来ポリメトキシフラボノイドの作用	

1. 著者名 山本(前田)万里、稲田全規、松本千穂、宮浦千里他38名	4. 発行年 2017年
2. 出版社 第2編 第8章 骨強化作用	5. 総ページ数 366
3. 書名 機能性食品開発のための初期評価試験プロトコール集	

〔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	鈴木 克彦  (SUZUKI KATSUHIKO)  (80344597)	早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授    (32689)	