

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 9日現在

機関番号：32404

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592341

研究課題名（和文）破骨細胞の分化機能におけるコレステロール要求性と caveolin-1 の役割を探る

研究課題名（英文）DEPENDENCY OF OSTEOCLAST DIFFERENTIATION ON EXOGENOUS CHOLESTEROL AND ROLE OF CAVEOLIN-1 IN OSTEOCLASTOGENESIS

研究代表者

羽毛田 慈之 (HAKEDA YOSHIYUKI)

明海大学・歯学部・教授

研究者番号：90164772

研究成果の概要（和文）：本研究は、破骨細胞の分化機能におけるコレステロール要求性とコレステロールが豊富は細胞膜ドメインの lipid rafts の役割を解明すべく、low density lipoprotein receptor (LDLR) と lipid rafts の主要構成タンパク質 caveolin-1 (Cav-1) のそれぞれの遺伝子欠損マウスを用いて、*in vitro* の破骨細胞形成系と *in vivo* の骨形態計測から検討した。その結果、破骨細胞形成は LDLR を介した細胞外からのコレステロールの取り込みが必須であること。LDLR が欠損することによって、破骨細胞の細胞融合が抑制され、結果としてマウスの骨量が増加することを見いだした。さらに、Cav-1 欠損マウスの破骨細胞形成は野生型マウスと変化がなかったが、Cav-1 knockout/Cav-2 knockdown を組み合わせることで破骨細胞形成が促進した。このことは Cav-1/Cav-2 複合体が破骨細胞形成を負に制御していることを示唆している。これらの結果は、破骨細胞形成と脂質代謝が密接に関連していることを示している。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the cellular and molecular mechanisms underlying the high dependency of osteoclastogenesis on exogenous cholesterol and the role of a major scaffold protein in lipid rafts, caveolin-1 (Cav-1), in osteoclast differentiation, we examined *in vitro* osteoclast formation and *in vivo* bone morphometrical analysis using low-density lipoprotein receptor (LDLR) knockout (KO) and Cav-1 mice. In this study, we found that osteoclast formation strictly required the uptake of exogenous cholesterol via LDLR and that LDLR deficiency causes impaired osteoclastogenesis and increased bone mass in mice because of defect in osteoclastic cell-cell fusion. In addition, *in vitro* osteoclastogenesis of precursor cells from Cav-1-null mice was comparable to that of wild-type mice, while Cav-2 expression in the knockout osteoclasts was maintained. Conversely, Cav-2 gene silencing in Cav-1-null osteoclast precursors using siRNA for Cav-2 increased osteoclast formation, suggesting that the Cav-1/Cav-2 complex may acts as a negative regulator for osteoclastogenesis. Taken together, these findings provide a novel mechanism for osteoclast differentiation and improve the understanding of the correlation between osteoclast formation and lipids.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯学

キーワード：破骨細胞形成、caveolin-1、LDL 受容体、scavenger receptor、ノックアウトマウス、細胞融合タンパク質

1. 研究開始当初の背景

過去 10 年の間に、破骨細胞の分化と機能の制御機構の研究は大きく進歩し、その分子レベルでの大筋が解明されてきた。血液系幹細胞に由来する破骨細胞の前駆細胞は未分化なモノサイト・マクロファージ lineage に属し、骨組織の特有な微環境下で骨芽細胞などの間質細胞との細胞間相互作用を介して破骨細胞の形成・分化が進行すること、その細胞間相互作用に多くの接着因子・サイトカインが関与すること、なかでも、macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) 支持のもと receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) が破骨細胞分化のトリガーとなることなどが明らかにされてきた。そして、破骨細胞分化に係る情報伝達機構に関しても、その幹となる [RANKL \rightarrow RANK \rightarrow AP-1、NF- κ B、Ca signaling の活性化 \rightarrow NFATc1 (破骨細胞分化のマスター遺伝子) の活性化] が明らかにされた。しかし、関係分子のキャスティングの大筋は揃ったが、すべてが解明された訳ではなく、また、それら関係分子の細胞内での動的な演出 (trafficking) に関してもまだ充分には解明されていない。

我々は、破骨細胞の分化過程で RANKL によって誘導される未知の遺伝子を探索するプロジェクトから、lipid raft の 1 つである caveolae の主な構成タンパク質である caveolin-1 (Cav-1) が RANKL によって大きく発現誘導されることを見だし、平成 19~20 年の科学研究費補助金を得た (基盤研究 (C) 課題番号: 19592130)。そして、それらの結果から、破骨細胞分化が強い cholesterol 要求性を示すことと、その要求性の中で caveolae/lipid raft 中の Cav-1 が何らかの役割を演じていることが示唆された。

さらに、高齢者社会を迎えた現在、様々な疾患が国民の健康および国家の医療費を脅かしている。そのなかで、メタボリックシンドロームに関連した高脂血症は心筋梗塞や動脈硬化を引き起こす。そして、高脂血症は単に血管系の疾患だけの risk factor ではなく、近年、骨粗鬆症との関連が疫学的調査から明らかになりつつある。例えば、血中 LDL の高値を示す集団での骨密度は正常値の集団より明らかな低値を示す。さらに、*in vitro* の研究から、LDL は骨芽細胞の分化を抑制し骨形成を阻害する一方で、破骨細胞の形成を促進することが示されている。これらのこ

とは我々のこれまでに見いだした破骨細胞形成と cholesterol との関係と一致する。そして、これらの結果は骨代謝と脂質代謝との接点を示唆するものである。

2. 研究の目的

本研究は、RANKL で誘導される破骨細胞分化関連遺伝子探索のプロジェクトから同定された Cav-1 が破骨細胞の分化および骨吸収機能にどのように係っているか、さらに、破骨細胞分化機能の cholesterol 要求性がどのような機構から生じるのかを下記の項目にしたがって明らかにし、caveolae/lipid raft の破骨細胞生物学における役割と骨代謝と脂質代謝の接点を解明することを目的とする。

(1) 破骨細胞分化における cholesterol 依存性、および、Cav-1 の機能に対する cholesterol の役割を *in vitro* の実験から探る。

(2) Cav-1 knock-out (KO) マウス、cholesterol の細胞内への取り込みに重要な LDL receptor (LDLR) KO マウスにおける *in vivo* での骨組織を骨形態計測から精査する。

(3) Cav-1 KO マウスと LDLR KO マウスの骨髄細胞からの破骨細胞分化および骨吸収活性を *in vitro* から解析する。

(4) Cav-1 KO マウスと LDLR KO マウスにおける破骨細胞分化シグナルを正常マウスと比較検討する。

3. 研究の方法

(1) Cav-1 KO および LDLR KO マウス

Cav-1 KO および LDLR-KO マウスは、Jackson Laboratory より購入した。本マウスは、C57BL/6 マウスを遺伝的背景に持つため、C57BL/6 野生型マウス (Sankyo Laboratory Service) と 7 回以上バッククロスを行った。ホモ欠損マウスと同腹の野生型マウス (WT) もしくは雄で週齢のマッチした C57BL/6 野生型マウスを実験に供した。なお、本研究は明海大学歯学部動物実験倫理委員会によって承認された (承認番号: A1011)。実験動物の取り扱い、明海大学歯学部動物実験倫理委員会規定を遵守した。

(2) *In vitro* における破骨細胞形成系

In vitro における破骨細胞形成は、4~8 週齢のオスの ICR マウスまたは野生型 C57BL/6 マウスおよび Cav-1 遺伝子欠損マウスもしくは LDLR 遺伝子欠損マウスの大腿骨および脛骨を無菌的に取り出し、得た骨髄細胞を M-CSF (100 ng/ml) 存在下で 3 日間培養した。培養後、非付着細胞を間質細胞を除去し、得られた M-CSF 依存性モノサイト・マクロファージを破骨細胞の前駆細胞とし、以下の実験に供した。

回収した破骨細胞前駆細胞を M-CSF (20 ng/ml)、sRANKL (10 ng/ml) を含む α -MEM/10% FBS もしくは α -MEM/10% lipoprotein reduced-FBS (LR-FBS) 培地で培養した。培養終了後に、細胞を固定し、破骨細胞のマーカー酵素である TRAP 活性を染色した。その後、3核以上の TRAP 陽性の多核細胞 (MNCs) を破骨細胞と見なし、その数を顕微鏡下で測定し、各種因子の破骨細胞形成に対する効果を検討した。さらに、TRAP 陽性 MNCs の面積と最大幅径を画像測定した。

(3) 骨吸収活性の測定

破骨細胞によって形成された象牙片上の吸収窩 (pit) の面積を画像解析し、その面積をもって、破骨細胞による骨吸収能とした。

(4) RT-PCR および定量 real time-PCR 法

各種条件で破骨細胞前駆細胞を培養した後、total RNA を調製し、その total RNA (1 μ g) より cDNA を合成した。その cDNA を用いて種々の mRNA 量を RT-PCR および定量 real time-PCR で定量した。

(5) 細胞内の各膜系の分離

① Whole cell lysate の調製

破骨細胞系の細胞に対して様々な処理後、細胞を冷 PBS で 3 回洗浄し、細胞抽出用 buffer で回収した。その細胞抽出液を whole cell lysate 分画とした。

② Total cellular membrane 分画、cytosol 分画および細胞膜の調整

LDLR-KO と野生型 littermate 由来からの破骨細胞前駆細胞は、M-CSF (20 ng/ml) + sRANKL (10 ng/ml) 存在下で、2 日間培養した後、Total cellular membrane 分画と cytosol 分画を、ProteoJET™ Membrane Protein Extraction Kit を用いて、プロトコールに従って調整し

た。細胞膜の調整は Plasma Membrane Protein Extraction Kit を用い、プロトコールに従って行った。

③ 細胞膜中の lipid raft の調整

各種条件下で培養した破骨細胞系の細胞を冷 PBS で洗浄した後、0.5% Brij 58 を含む 2 ml の冷 TNE buffer [50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、150 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM *p*-ABSF、2 μ g/ml aprotinin、2 μ g/ml pepstatin および 2 μ g/ml leupeptin] を加え、30 分間氷冷下で静置した。細胞をスクレイブ回収した後、ショ糖密度勾配超遠心分離を行い細胞膜中の lipid raft 分画を調整した。

(6) Western blotting 分析

等量のタンパク質を含むサンプルを SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) で展開し、転写後、各種抗体を用いた Western blotting 分析を行った。

(7) 組織化学的検討および骨形態計測

マウスを屠殺後、脛骨を摘出し、固定脱灰後、凍結薄切標本を TRAP 染色と HE-染色し、組織学的検討を行った。

骨形態計測は、8 週齢の野生型マウスと LDLR-KO マウスの大腿骨を摘出し、70% ethanol 中で固定し、大腿骨遠位骨端部の μ フォーカス X 線 CT スキャナー断画像を撮影し、成長板直下の海綿骨を解析ソフト 3D-BON をもちいて画像解析し、bone volume/total volume (BV/TV)、trabecular number (Tb. N)、trabecular separation (Tb. SP) を測定した。

4. 研究成果

(1) 破骨細胞分化における Cav-1 の役割

我々は平成 19~20 年に補助された科学研究費補助金 (基盤研究 (C) 課題番号: 19592130) から、破骨細胞の分化過程で RANKL 依存的に lipid raft/caveolae の主要な scaffolding protein である Cav-1 が大きく発現誘導する事を見いだした。また、Cav-1 とヘテロダイマーを形成し、同じく lipid raft/caveolae の scaffolding protein である Cav-2 もまた RANKL 依存的な発現パターンを示した。一方、もう 1 つの lipid raft/caveolae の主な構成タンパク質である flotillin-1 は逆に、破骨細胞の分化過程でダウンレギュレーションされた。すなわち、破骨細胞の分化が進行するにつれて、flotillin を多く含む lipid rafts から Cav-1/Cav-2

を多く含む lipid rafts への転換がなされる。Lipid rafts は多くの受容体とそれにまつわる adaptor proteins が集積し、シグナルプラットフォームを形成することから、Cav-1 との間には何らかの関連があることが推測された。その可能性を本研究課題で、Cav-1 欠損マウスを用いて検討した。

その結果、Cav-1 欠損破骨細胞前駆細胞からの破骨細胞形成は野生型の破骨細胞形成と何ら変わらなかった。しかし、Cav-1 欠損破骨細胞前駆細胞に RANKL を添加すると同時に siCav-2 を導入し、Cav-1-KO/Cav-2 knockdown の状態にすると、予想に反して、破骨細胞形成は促進した。このことから、Cav-1/Cav-2 は、進みすぎる破骨細胞分化を抑制する negative regulator としての役割を演じていることが示唆された。このことを確立するための更なる研究が待たれる。

(2) 破骨細胞分化における LDLR-1 の役割

①破骨細胞分化における細胞外 cholesterol 要求性

Lipid rafts は cholesterol rich な細胞膜マイクロドメインであること、Cav-1/Cav-2 が破骨細胞分化に関与する、細胞膜から cholesterol を除去すると、破骨細胞形成シグナルの変調をきたすことなどの事実から、次に我々は、破骨細胞分化における cholesterol 要求性を調べた。

正常 FBS 存在下で、破骨細胞前駆細胞に M-CSF/sRANKL を添加すると培養 2 日目から TRAP 活性陽性の単核細胞である前破骨細胞が出現し、細胞融合が開始し、3 日から 4 日にかけて融合のピークとなり TRAP 活性陽性で多核の破骨細胞となった。一方で、FBS から lipoprotein を除去した LR-FBS で培養した群(LR-FBS 群)においては、M-CSF および sRANKL が存在するにもかかわらず、破骨細胞形成が大きく減少した。しかし、LR-FBS 含有培地に native LDL および ox-LDL を添加すると、それぞれの LDL 濃度に依存して破骨細胞形成が回復した。しかし、それらの回復は LDL、ox-LDL 単独では完全に正常 FBS 群の値に至らなかった。そこで、LR-FBS に LDL と ox-LDL を同時に添加すると、TRAP 陽性の破骨細胞形成は相加的に増加した。しかし、完全には正常 FBS 存在下の破骨細胞形成までは回復しなかった。

以上の結果は、破骨細胞系の分化には細胞

外の cholesterol の存在が不可欠であること、細胞外 cholesterol の減少は細胞内の cholesterol の *de novo* の合成によって補償できないことを示唆している。

②破骨細胞形成過程における RANKL 非依存的な LDLR と SRA の発現

破骨細胞形成に対する LDL と ox-LDL の相加的な促進作用は、LDL と ox-LDL の細胞内への取り込み機構が別々に存在することを示唆している。そこで、それぞれの lipoprotein を認識し、細胞内へ internalization させる受容体である LDLR と SR-A の破骨細胞分化過程における発現を検討した。その結果、LDLR の mRNA は破骨細胞前駆細胞の段階ですでに発現していることが明らかとなり、それらの発現は RANKL 添加によって大きな変化を認めなかった。すなわち、LDLR は破骨細胞分化過程で恒常的かつ RANKL 非依存的に発現していることが明らかになった。一方、SR-A 発現は破骨細胞分化に伴って減少した。

③LDLR ノックアウトマウス由来骨髄細胞からの破骨細胞形成および形成された破骨細胞による骨吸収活性

次に、どのような機構から cholesterol 欠乏によって破骨細胞形成が抑制されるのかを解明するため、また、破骨細胞分化における LDLR の役割を明らかにするため、LDLR の欠損したマウスの骨髄細胞からの破骨細胞形成を野生型と比較検討した。

LDLR-KO マウスおよび同腹の野生型マウスの骨髄細胞より得た破骨細胞前駆細胞に M-CSF および sRANKL を添加し、破骨細胞への分化誘導を行ったところ、野生型由来の細胞に比べ、LDLR-KO 破骨細胞前駆細胞からの破骨細胞形成は著しく遅延し、培養 2 日目で野生型の約 22%、3 日目で 42%であった。培養開始から 3.5 日目では、LDLR-KO と野生型での破骨細胞形成数には差を認められなかった。しかし、LDLR-KO 由来の破骨細胞は、野生型の破骨細胞に比べ小型のものが多く、大型の破骨細胞は少数であった (Fig 5B)。この LDLR-KO 由来の破骨細胞形成抑制は、象牙片上での破骨細胞形成でより顕著に現れた。それに伴って破骨細胞の骨吸収活性も減少した。

④LDLR KO 由来前破骨細胞における破骨細胞

胞分化情報伝達機構の活性化と分化関連タンパク質発現について

破骨細胞系の細胞に RANKL を添加すると、Erk、JNK、NF- κ B、Akt といったシグナル分子が短時間で活性化し、一連の破骨細胞分化が進行する。

そこで、LDLR-KO 破骨細胞前駆細胞からの破骨細胞形成低下がどのような原因で起こるかを解明する目的として、RANKL 刺激によって活性化される破骨細胞分化の情報伝達経路のうち、特に Erk および Akt に関して検討した。なお、骨髄細胞を M-CSF で 2 日間培養したものを破骨細胞前駆細胞、M-CSF と sRANKL で 2 日間培養したものを前破骨細胞とし、その後、培地から血清を除去し、3 時間 starvation した細胞に sRANKL を添加して、Erk および Akt の活性化を測定した。その結果、RANKL 刺激で誘導される Erk と Akt の活性化パターンは、野生型と LDLR-KO 由来の破骨細胞前駆細胞間および前破骨細胞間において差は認められなかった。さらに破骨細胞分化過程での、破骨細胞形成に関与する情報伝達タンパク質である c-fos と破骨細胞分化のマスター転写因子である NFATc1 の遺伝子およびタンパク質発現パターンは野生型と LDLR KO の両遺伝子群で全く違いを見なかった。

これらの結果は、破骨細胞分化情報伝達機構および破骨細胞分化関連タンパク質発現の差によって、LDLR-KO 群の破骨細胞形成が抑制されるのではないことを示している。

⑤LDLR-KO マウス由来破骨細胞の細胞融合不全

そこで再度、*in vitro* における野生型と LDLR-KO マウスの破骨細胞形成を検討した。M-CSF + sRANKL 存在下で培養し形成された破骨細胞をランダムに 100~300 の細胞をピックアップし、多核の破骨細胞の最大幅径、面積および細胞に含まれる核の数 (fusion index) を測定し、比較検討した。なお、破骨細胞に含まれる核の数は 1 つの破骨細胞の多核化に参加した単核の前破骨細胞の数、すなわち、細胞融合の頻度を表している。その結果、LDLR-KO 群で形成される TRAP 陽性多核の破骨細胞の最大幅径および細胞面積が有意に減少し、また、LDLR-KO マウス骨髄細胞から形成された破骨細胞の fusion index は、培養 3 日目で、野生型由来の破骨細胞の

約 22% しかなく、明らかに細胞融合が障害されていた。この結果は、LDLR-KO 群では、前破骨細胞の細胞融合とそれによる細胞の大型化が抑制されていることを示している。

⑥LDLR ノックアウトマウス由来破骨細胞の細胞膜における細胞融合制御因子 Atp6v0d2 の減少

単核の前破骨細胞から成熟した多核の破骨細胞への分化に必要な細胞融合は、RANKL 刺激に依存した 2 つの融合制御タンパク質である Atp6v0d2 と DC-STAMP が関与することが明らかになっている。そこで、LDLR-KO マウス由来の破骨細胞における細胞融合不全に Atp6v0d2 と DC-STAMP が関わっているかをそれぞれの遺伝子と Atp6v0d2 タンパク質発現について、さらに Atp6v0d2 のタンパク質の細胞内局在について検討した。

まず、Atp6v0d2 と DC-STAMP の発現について、野生型マウスおよび LDLR-KO マウスの破骨細胞分化過程で検討した。その結果、野生型マウスの破骨細胞前駆細胞における Atp6v0d2 と DC-STAMP の mRNA とタンパク質の発現パターンは全く同じであった。

Atp6v0d2 と DC-STAMP は細胞同士の融合に関与するタンパク質であり、細胞膜上に存在する。そこで、実際の細胞融合の場である細胞膜上での Atp6v0d2 と DC-STAMP の局在を調べるため、2 日間 sRANKL で処理した野生型および LDLR-KO マウスの前破骨細胞を用い、whole cell lysate、cytosol 分画、細胞内小器官と細胞膜を含む total cellular membrane 分画に分け、Western blotting 分析から検討した。その結果、whole cell lysate 中および細胞内小器官と細胞膜を含む total cellular membrane 分画中の Atp6v0d2 の量は野生型前破骨細胞と LDLR-KO 前破骨細胞では両群で差はなかった。また、DC-STAMP に関しては、細胞膜タンパク質として大分子であるにもかかわらず、total membrane 分画にはごく少量しか認められなかった。更に両遺伝子型群でのさも認められなかった。

しかし、細胞膜分画において、Atp6v0d2 および DC-STAMP 量が LDLR-KO 群で大きく有意に減少していた。一方、細胞膜分画中の Cav-1 量は両群間で変わらなかった。以上の結果から、RANKL 依存的な Atp6v0d2、DC-STAMP の発現量は野生型と LDLR-KO 破骨細胞では変わらないが、翻訳された後の

Atp6v0d2, DC-STAMP タンパク質の細胞膜への輸送(trafficking)が LDLR-KO では障害され、細胞膜上の Atp6v0d2, DC-STAMP が減少し、破骨細胞の融合が抑制されている可能性が示唆された。

⑦LDLR-KO マウスの骨組織の組織学的検討および骨形態計測

以上の *in vitro* の結果を踏まえ、最後に、8週齢の野生型マウスと LDLR-KO マウスの脛骨および大腿骨骨端部の骨形態計測と骨構造解析を行った。その結果、野生型マウスに比べ、LDLR-KO マウス骨端部の海綿骨量は増加し、破骨細胞数/骨表面などの骨吸収パラメーターが有意に減少していた。一方で、骨芽細胞数/骨表面や骨形成速度などの骨形成パラメーターは LDLT KO と野生型マウス間で差は認められなかった。すなわち、LDLR KO マウスは骨吸収減少を伴う軽度の大理石症を呈していた。

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 2 件)

(1) Okayasu M, Nakayachi M, Hayashida C, Ito J, Kaneda T, Masuhara M, Suda N, Sato T, Hakeda Y: Low-density lipoprotein receptor deficiency causes impaired osteoclastogenesis and increased bone mass in mice due to a defect in osteoclastic cell-cell fusion. J Biol Chem, in press, 2012. Doi; 10.1074/jbc.M111.323600 (査読有り)

(2) Hada N, Okayasu M, Ito J, Nakayachi M, Hayashida C, Kaneda T, Uchida N, Muramatsu T, Koike C, Masuhara M, Sato T, Hakeda Y: Receptor activator of NF- κ B ligand-dependent expression of caveolin-1 in osteoclast precursors, and high dependency of osteoclastogenesis on exogenous lipoprotein. Bone, 50, 226-236, 2012. (査読有り)

[学会発表] (計 6 件)

(1) 岡安麻里, 林田千代美, 中谷地舞, 鐘ヶ江晴秀, 須田直人, 羽毛田慈之. Low Density Lipoprotein Receptor 欠損マウス (LDLR-KO)における破骨細胞融合障害と骨量増加. 第 70 回日本矯正歯科学会大会&第 4 回国際会議, 2011 年 10 月 17 日-10 月 20 日, 名古屋.

(2) 林田千代美, 佐藤卓也, 中谷地舞, 伊東順太, 岡安麻里, 羽毛田慈之. マウス長骨からの骨細胞の分離方法の検討. 第 54 回歯科基礎医学会学術大会, 2011 年 9 月 30 日-10 月 2 日, 岐阜.

(3) 岡安麻里, 林田千代美, 中谷地舞, 佐藤卓也, 伊東順太, 須田直人, 羽毛田慈之. 破骨細胞分化過程における細胞内 cholesterol 減少は, Atp6v0d2 を介する細胞融合を抑制し骨量を増加する. 第 54 回歯科基礎医学会学術大会, 2011 年 9 月 30 日-10 月 2 日, 岐阜.

(4) Okayasu M, Hayashida C, Nakayachi M, Sato T, Ito J, Suda N, Hakeda Y. Osteoclastogenesis is Highly Dependent on Exogenous Cholesterol, and Deficiency of Low Density Lipoprotein Receptor in Mice Causes Impaired Osteoclastic Cell Fusion and Increase in Bone Mass. ASBMR 2011 Annual Meeting, September 16-20, 2011, San Diego, California, USA,

(5) 林田千代美, 佐藤卓也, 岡安麻里, 中谷地舞, 伊藤順太, 羽毛田慈之. 株化骨細胞 MLO-Y4 は OPG 以外の液性の破骨細胞形成抑制性因子を産生する. 第 23 回日本骨代謝学会学術集会, 2011 年 7 月 28 日-30 日, 大阪国際会議場(大阪府).

(6) 岡安麻里, 林田千代美, 中谷地舞, 佐藤卓也, 伊東順太, 須田直人, 羽毛田慈之. 破骨細胞分化は細胞外 cholesterol に依存し, low density lipoprotein receptor 欠損マウスは破骨細胞の融合障害に起因した骨量増加をみる. 第 23 回日本骨代謝学会学術集会, 2011 年 7 月 28 日-30 日, 大阪国際会議場 (大阪府).

6. 研究組織

(1)研究代表者

羽毛田 慈之 (HAKEDA YOSHIYUKI)
明海大学・歯学部・教授
研究者番号: 90164772

(2)研究分担者

佐藤 卓也 (SATO TAKUYA)
明海大学・歯学部・講師
研究者番号: 00316689

金田 利夫 (KANEDA TOSHIO)
星薬科大学・薬学部・講師
研究者番号: 70339521
(H22→H23)

増原 正明 (MASUHARA MASA AKI)
研究者番号: 70372901
明海大学・歯学部・助教 (現 鹿児島大学・歯学部・講師
(H21)

(3)連携研究者

()

研究者番号: