

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05653

研究課題名(和文)新規カルシウムシグナルトランスデューサーによる生体制御機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of regulation of the biological systems by novel calcium signal transducers

研究代表者

岡本 一男 (Okamoto, Kazuo)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任准教授

研究者番号：00436643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,500,000円

研究成果の概要(和文)：カルシウムシグナルは骨や免疫系を含む多くの生体システムの維持に関わる。一方でCa²⁺結合ドメインEF-hand motifを有する分子は多数同定されているものの、未だ機能が不明なものが多い。申請者はEF-hand proteinの一つEfpに着目し、造血細胞系特異的コンディショナルノックアウトマウスを作製したところ、貧血や骨粗鬆症といった多臓器に亘る障害を示すことを見出した。そこで本課題では、Efpとその相同遺伝子EfpLGに焦点を当て、それらの遺伝子欠損マウスの病態解析を通じて、血球系細胞分化、骨代謝を制御する新たなCa²⁺シグナルトランスデューサーとしての生体制御機能の解析に取り組んだ。

研究成果の概要(英文)：Calcium signals play crucial roles in maintaining many biological systems including the skeletal and immune system. A number of proteins with EF hand motif that mediate the biological effects of Ca²⁺ have been identified so far, but the physiological roles of some of them remain largely unknown. The applicant focused on an EF-hand protein Efp and found that hematopoietic cell-specific deficiency of the Efp gene causes severe abnormalities in multiple tissues such as anemia and bone loss. In this study, I tried to elucidate the biological functions of novel Ca²⁺ signal transducers, Efp and its homologous gene EfpLG, in hematopoietic cell differentiation and bone metabolism mainly by analyzing the genetically deficient mice.

研究分野：骨免疫学

キーワード：造血 免疫 骨代謝 赤血球

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは多発性の関節滑膜炎症を生じる自己免疫疾患であり、破骨細胞性の骨吸収が過剰となり異常な関節骨破壊が生じる。これまで、関節リウマチの病態研究が契機となり、骨と免疫系の密接な関係性に着目した境界領域「骨免疫学」が発展を遂げてきた。TNF や IL-6 に代表される生物学的製剤の恩恵により関節リウマチ治療はここ十年で大きく改善され、且つそれらが炎症と骨破壊を制する効果を示すことが明らかとなり、骨免疫学視点は臨床的にも重要性を増してきている。また骨免疫学研究により、様々な細胞シグナル伝達因子やサイトカイン、分泌因子が骨と免疫系の共通因子として機能していることが明らかとなった。

骨と免疫系の共通シグナル伝達経路の代表として、カルシウムシグナルが挙げられる。Ca²⁺結合タンパク質である脱リン酸化酵素 calcineurinにより転写因子 NFATが活性化され、様々な遺伝子発現が誘導される。この calcineurin-NFAT 経路は免疫系では特にリンパ球の活性化に必須である一方、NFATc1 は破骨細胞分化のマスター転写因子でもある。そのため免疫抑制剤であるシクロスポリン A とタクロリムス(FK506)は破骨細胞分化を強力に阻害し、炎症と骨破壊に対する dual benefits を示す。

Ca²⁺結合ドメインである EF-hand motif を有する分子 (EF-hand Ca²⁺ binding protein) はこれまで60種類以上同定されており、calcineurin に代表されるように、その多くが細胞内 Ca²⁺シグナルトランスデューサーとして機能している。研究代表者は、トランスクリプトームデータベースより、EF-hand motif を有する分子の一つ (EF-hand protein: Efp と称する) に着目し、血球系・免疫系にて Efp が広範囲で且つ高く発現していることを見出した。しかしながら、血球系・免疫系における Efp の生理的意義は全く不明である。そこで Efp 遺伝子の floxed マウスを作製し、造血幹細胞にて Cre を発現する Vav-iCre マウスと交配させることで、造血細胞系統特異的な Efp 遺伝子コンディショナルノックアウト(CKO) マウスを作製した。当該マウスは、生後 1 日以内 (P0 齢) に重度の貧血により死亡することが判明した。胎生期 E18.5 齢で既に皮膚の明らかな蒼白化が観察され、P0 齢の末梢血では赤血球数の低下、ヘモグロビン量の低下、ヘマトクリット値の低下が認められた。また、成獣マウスにおける Efp の関与を調べるべく、造血細胞特異的 Efp CKO マウスの胎児肝細胞を X 線照射した野生型マウスに投与し、キメラマウスを作製した。そうしたところ、予想通り重度の貧血を呈した一方で、成熟リンパ球の減少及び、顕著な骨量減少を示し、重篤な骨免疫異常疾患を呈することが判明した。

2. 研究の目的

Ca²⁺結合タンパク質 Efp は、赤血球、免疫系、骨代謝という広範囲の生体の恒常性維持に関わる可能性が考えられた。また Efp の相同遺伝子 (Efp-like gene: EfpLG と称する) を見出して

るが、生体内での発現パターンは Efp と全く異なり、消化管での高発現が認められている。しかし Efp と同様、KO マウスの報告が無く、その生理的機能は全く不明である。そこで本課題では、EF-hand protein の一つ Efp と、その相同遺伝子 EfpLG に焦点を当て、赤血球、免疫系、骨代謝を制御する新たな Ca²⁺シグナルトランスデューサーとしての生体制御機能の解明を目指す。

3. 研究の方法

独自に作製した Efp 欠損マウスの骨・造血異常の解析により、Efp 欠損に生じる貧血・免疫不全症・骨疾患の発症機序を解明し、Efp を核とした「赤血球」「免疫細胞」「骨」の制御機構を解明する。さらに EfpLG の遺伝子欠損マウスの作製し、EfpLG の生理的機能の解明を目指す。Efp/EfpLG が織りなす新たな Ca²⁺シグナル生体制御の包括的理解に繋げる。

4. 研究成果

(1) Efp 遺伝子コンディショナルノックアウト(CKO)マウスの作製: Efp floxed マウスを下記の Cre 発現マウスと交配させ、各細胞種特異的な Efp CKO マウスを作製した。造血細胞特異的欠損マウス: Vav-iCre; T 細胞特異的欠損マウス: Lck-Cre; B 細胞特異的欠損マウス: Mb1-Cre; 破骨細胞特異的欠損マウス: Ctsk-Cre

(2) EfpLG の遺伝子欠損マウスの作製: CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集法を用いて、EfpLG の遺伝子欠損マウスを作製した。ATG 周辺のゲノム領域を標的とした guide RNA を作製し、C57BL/6 受精卵への移入により、複数の EfpLG 変異マウスの作出に成功した。

(3) Efp-FLAG ノックインマウスを用いた Efp の組織発現解析および血球系細胞発現解析: 免疫組織染色に使用可能な Efp 抗体が存在しないため、全身組織における Efp タンパク質の発現分布を解析することが不可能であった。そこで CRISPR/Cas9 システムにより、C 末端に Flag タグを融合させた Efp-FLAG ノックインマウスを作製し、抗 FLAG 抗体を用いた免疫染色により全身組織における Efp の発現解析を可能にした。その結果、Efp は腸管でも高く発現していることが確かめられた。EfpLG も同様に腸管での発現が高いため、腸管組織においては Efp と EfpLG が互いに相補的に機能している可能性が考えられる。

また Efp-FLAG マウスではフローサイトメトリー解析でも FLAG 発現を指標に Efp の発現量を測定することが可能になった。骨髄、胸腺、リンパ節などから様々な血球・免疫系細胞の解析を行ったところ、特に骨髄内の免疫系前駆細胞及び赤芽球系統で Efp が高く発現していることが判明した。

(4) Efp による赤血球分化制御機構の解析: 造血細胞特異的 Efp 欠損マウスの胎児肝から前赤芽球を単離精製し、Epo や SCF 等の赤血球分化誘導因子を用いた分化培養実験を実施した。フローサイトメトリー及び遺伝子発現解析により、Efp 欠損により赤芽球分化が障害されることを見

出した。

また造血細胞特異的 Efp 遺伝子欠損マウスと野生型コントロールマウス由来の赤芽球前駆細胞を用いて、網羅的トランスクリプトーム解析を実施した。Efp 遺伝子欠損により生ずる遺伝子発現異常のデータを元にパスウェイ解析を行い、Efp が制御する赤芽球分化制御に関わるシグナル経路を明らかにした。Efp の標的因子候補に関しては、*in vitro* 過剰発現実験や特異的阻害剤を用いた実験により、Efp 制御機構の検討を進めた。

(5). Efp による骨代謝制御機構の解析: 造血細胞特異的 Efp 欠損マウスの胎児肝細胞由来キメラマウスの骨組織を解析し、Efp 欠損により重度の骨粗鬆症が誘導されることを確認した。さらにキメラマウスを用いて、破骨細胞分化における Efp の生理機能を検討した。in vitro 破骨細胞分化培養系により、Efp CKO マウス由来の骨髄細胞における分化反応性及び成熟破骨細胞の骨吸収能を評価し、Efp による破骨細胞分化制御解析を実施した。

(6). Efp による T 細胞、B 細胞分化制御機構の解析: T 細胞特異的 Efp 欠損マウスおよび B 細胞特異的 Efp 欠損マウスを作製し、リンパ球における Efp の生理的機能を明らかにした。当初造血細胞特異的 Efp 遺伝子欠損マウスの胎仔肝を用いたキメラマウスではリンパ球異常が認められたため、リンパ球分化における Efp の重要性が示唆されたが、T 細胞特異的、B 細胞特異的 Efp 欠損マウスの解析から、上記キメラマウスのリンパ球異常は内因的障害ではなく、主に骨髄環境異常に起因することが示された。

(7). 腸管における Efp、EfpLG の生理機能解析: 上記項目 2 の解析により、Efp は腸管でも高く発現していることが判明した。また EfpLG も同様に腸管上皮での発現が高いため、腸管上皮細胞特異的に Cre を発現するマウス(Villin-Cre)を用いて、腸管上皮細胞特異的 Efp 欠損マウス、ならびに腸管上皮細胞特異的 Efp 欠損、EfpLG 欠損の二重欠損マウスを作製した。EfpLG 単独欠損マウス、および腸管上皮細胞特異的 Efp 欠損マウスは特に表現型が認められず、DSS 誘導性腸炎モデルに対しても野生型と同様の発症率・病態進行が認められた。しかしながら、腸管上皮細胞特異的 Efp 欠損、EfpLG 欠損の二重欠損マウスでは若齢での死亡率が有意に高いことが判明した。腸管上皮では Efp 及び EfpLG が協調的に働き、腸管の恒常性維持に必須の役割を担っており、その機能破綻が原因で若齢の死亡率増加が生じることが示唆された。

以上より Efp が赤血球、骨代謝、腸管のホメオスタシスに重要な新規 Ca²⁺シグナルトランSDューサーであることが明らかとなった。各組織・細胞における Efp 制御の分子機構を明らかにすることで、Ca²⁺シグナルによる新たな生体制御システムの解明に結びつくと考えられる。

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 8 件)

Masayuki Tsukasaki, Noriko Komatsu, Kazuki Nagashima, Takeshi Nitta, Warunee Pluemsakunthai, Chisa Shukunami, Yoichiro Iwakura, Tomoki Nakashima, Kazuo Okamoto, and Hiroshi Takayanagi

Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells.

Nature Communications, 9: 701, 2018

DOI: 10.1038/s41467-018-03147-6. 査読有り

岡本一男

IL-17 産生性 T 細胞による骨の制御

日本臨床免疫学会会誌 40: 361-366, 2017

DOI: 10.2177/jsci.40.361. 査読無し

Kazuo Okamoto, Tomoki Nakashima, Masahiro Shinohara, Takako Negishi-Koga, Noriko Komatsu, Asuka Terashima, Shinichiro Sawa, Takeshi Nitta and Hiroshi Takayanagi

Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems.

Physiological Reviews, 97: 1295-1349, 2017

DOI: 10.1152/physrev.00036.2016. 査読有り

Masayuki Tsukasaki*, Koki Hamada*, Kazuo Okamoto, Kazuki Nagashima, Asuka Terashima, Noriko Komatsu, Stephanie Win, Tadashi Okamura, Takeshi Nitta, Hisataka Yasuda, Josef M. Penninger and Hiroshi Takayanagi *equally contributed

LOX fails to substitute for RANKL in osteoclastogenesis.

Journal of Bone and Mineral Research, 32: 434-439, 2017

DOI: 10.1002/jbmr.2990. 査読有り

Asuka Terashima, Kazuo Okamoto, Tomoki Nakashima, Shizuo Akira, Koichi Ikuta and Hiroshi Takayanagi

Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunodeficiency.

Immunity, 44: 1434-43, 2016

DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.012. 査読有り

Takehito Ono, Kazuo Okamoto, Tomoki Nakashima, Takeshi Nitta, Shohei Hori, Yoichiro Iwakura and Hiroshi Takayanagi

IL-17-producing T cells enhance bone regeneration

Nature Communications, 7: 10928, 2016

DOI: 10.1038/ncomms10928. 査読有り

Matteo M. Guerrini, Kazuo Okamoto, Noriko Komatsu, Shinichiro Sawa, Lynett Danks, Josef M. Penninger, Tomoki Nakashima and Hiroshi Takayanagi

Inhibition of the TNF Family Cytokine RANKL Prevents Autoimmune Inflammation in the Central Nervous System

Immunity, 43: 1174-85, 2015
DOI: 10.1016/j.immuni.2015.10.017. 査読有り
Takako Negishi-Koga, Hans-Jürgen Gober, Eriko Sumiya, Noriko Komatsu, Kazuo Okamoto, Shinichiro Sawa, Ayako Suematsu, Tomomi Suda, Kojiro Sato, Toshiyuki Takai and Hiroshi Takayanagi
Immune complexes regulate bone metabolism through FcR signaling
Nature Communications, 6: 6637, 2015
DOI: 10.1038/ncomms7637. 査読有り

[学会発表](計57件)

1. 井上真以亜、岡本一男、他2名「タンパク質アルギニンメチル基転移酵素 PRMT による T 細胞制御機構の解明」炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム 2018 年 学術集会、2018 年 3 月 10 日
2. 岡本一男「RANKL を標的とした自己免疫疾患とがん治療の有効性」本郷免疫ネットワークカンファレンス、2018 年 2 月 21 日
3. Maia Inoue, Kazuo Okamoto, Hiroshi Takayanagi 「A critical epigenetic regulator of early iNKT cell development」第 46 回日本免疫学会学術集会、2017 年 12 月 14 日
4. Kazuo Okamoto, Maia Inoue, Hiroshi Takayanagi 「A distinct role of an EF-hand motif protein in the hematopoietic cell lineage」第 46 回日本免疫学会学術集会、2017 年 12 月 12 日
5. 岡本一男「関節リウマチ骨破壊を担う RANKL の新たな機能～腸管免疫から多発性硬化症の治療標的まで～」第 13 回骨免疫ワークショップ、2017 年 11 月 10 日
6. Asuka Terashima, Kazuo Okamoto, 他 3 名「Osteoblasts mediate immunosuppression during sepsis by regulating lymphopoiesis」5th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society, Cytokines 2017、2017 年 10 月 31 日
7. Kazuo Okamoto, Maia Inoue, Hiroshi Takayanagi 「Identification of an EF-hand motif protein for regulation of Jak-Stat signaling pathway」5th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society, Cytokines 2017、2017 年 10 月 30 日
8. Maia Inoue, Kazuo Okamoto, 他 2 名「Identification of an essential epigenetic regulator of early iNKT cell development」5th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society, Cytokines 2017 年 10 月 30 日
9. 井上真以亜、岡本一男、他 2 名「iNKT 細胞の早期分化を制御するエピジェネティック制御因子の解析」第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス、2017 年 10 月 13 日
10. Asuka Terashima, Kazuo Okamoto and Hiroshi Takayanagi 「PTH stimulation of osteoblasts protects against immunodeficiency」ASBMR 2017、2017 年 9 月 9 日
11. 寺島明日香、岡本一男、高柳広「骨芽細胞のリンパ球分化制御破綻は敗血症時の免疫不全を誘導する」第 18 回運動器科学研究会、2017 年 9 月 1 日
12. 岡本一男「T 細胞による骨代謝制御」第 35 回日本骨代謝学会学術集会 2017 年度研究奨励賞 受賞講演、2017 年 7 月 28 日
13. 尹文強、岡本一男、他 3 名「損傷による異所性骨化の新規マウスモデルの確立」第 35 回 日本骨代謝学会学術集会、2017 年 7 月 28 日
14. 寺島明日香、岡本一男、他 2 名「敗血症に起因する全身炎症時の免疫不全は骨芽細胞消失が原因である」第 38 回 日本炎症・再生医学会、2017 年 7 月 19 日
15. 小野岳人、岡本一男、他 3 名「骨折治療と免疫・炎症」第 38 回 日本炎症・再生医学会、2016 年 7 月 19 日
16. 岡本一男、井上真以亜、他 2 名「血球系細胞における EF-hand タンパク質 Efp の役割」第 38 回 日本炎症・再生医学会、2017 年 7 月 18 日
17. 中井雄太、岡本一男、他 3 名「悪性黒色腫の骨転移が与える骨髄造血環境への影響」第 38 回 日本炎症・再生医学会、2017 年 7 月 18 日
18. 岡本一男、井上真以亜、他 2 名「EF-hand タンパク質 Efp による赤芽球分化制御」第 3 回 日本骨免疫学会、2017 年 6 月 28 日
19. 寺島明日香、岡本一男、高柳広「全身炎症における治療標的としての骨芽細胞の検討」第 3 回 日本骨免疫学会、2017 年 6 月 27 日
20. 岡本一男「適応免疫系による炎症性骨破壊の制御」RA Immunology Seminar、2017 年 6 月 14 日
21. Kazuo Okamoto「IL-17-producing T cells in the autoimmune and bone diseases」Immunology 2017: The American Association of Immunologists (AAI)、2017 年 5 月 13 日
22. 寺島明日香、岡本一男、他 4 名「敗血症時の免疫不全は骨芽細胞消失が原因である」第 26 回 東京免疫フォーラム、2017 年 3 月 23 日
23. 岡本一男「IL-17 産生性 T 細胞による骨の制御」京都大学セミナー、2017 年 3 月 10 日
24. 岡本一男「骨と免疫の相互作用～骨疾患における IL-17 産生性 T 細胞の役割～」岡山免疫懇話会、2017 年 3 月 8 日

25. 寺島明日香、岡本一男、他 2 名 「急性炎症が誘導する骨芽細胞消失は免疫不全の原因となる」 第 11 回 炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム、2017 年 3 月 4 日
26. Asuka Terashima, Kazuo Okamoto, 他 4 名 「Immunodeficiency caused by sepsis-induced osteoblast ablation」 第 45 回 日本免疫学会、2016 年 12 月 17 日
27. Matteo M. Guerrini, Kazuo Okamoto and Hiroshi Takayanagi 「Inhibition of RANKL prevents T cell mediated autoimmune inflammation in the central nervous system」 第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス、2016 年 10 月 14 日
28. 井上真以亜、塚崎 雅之、岡本一男、他 2 名 「NFATc1 結合タンパク質 Nbp による破骨細胞と T 細胞の制御機構の解明」 第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス、2016 年 10 月 14 日
29. 寺島明日香、岡本一男、他 2 名 「敗血症時の免疫不全は骨芽細胞消失が原因となる」 第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス、2016 年 10 月 14 日
30. 岡本一男、井上真以亜、他 2 名 「造血・免疫細胞系における Ca²⁺結合タンパク質 Efp の役割」 第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス、2016 年 10 月 14 日
31. Asuka Terashima, Kazuo Okamoto, 他 2 名 「Osteoblasts mediate immunosuppression during sepsis by regulating lymphopoiesis」 ASBMR 2016 2016 年 9 月 17 日
32. Kazuo Okamoto, 他 3 名 「Regulation of Jak-Stat signaling pathway by an EF-hand motif protein」 International Congress of Immunology (ICI) 2016 年 8 月 23 日
33. Maia Inoue, Kazuo Okamoto, 他 3 名 「A novel epigenetic regulator of early NKT cell development」 International Congress of Immunology (ICI) 2016 年 8 月 22 日
34. Asuka Terashima, Kazuo Okamoto, 他 2 名 「Sepsis-induced osteoblast ablation mediates immunodeficiency」 13th Bone Biology Forum, 2016 年 8 月 19 日
35. 寺島明日香、岡本一男、他 2 名 「敗血症で誘導された骨芽細胞の欠失が免疫不全の原因となる」 第 34 回 日本骨代謝学会、2016 年 7 月 21 日
36. 岡本一男 「骨免疫と自己免疫疾患」 第 34 回日本骨代謝学会学術集会、2016 年 7 月 21 日
37. 寺島明日香、岡本一男、他 2 名 「敗血症で観察された骨芽細胞消失は免疫不全の原因となる」 第 2 回 日本骨免疫学会、2016 年 7 月 7 日
38. 岡本一男 「適応免疫系による骨の制御」 第 2 回日本骨免疫学会、2016 年 7 月 7 日
39. 井上真以亜、塚崎 雅之、岡本一男、他 2 名 「破骨細胞と T 細胞における NFATc1 結合タンパク質 Nbp の重要性」 第 2 回 日本骨免疫学会、2016 年 7 月 6 日
40. Asuka Terashima, Kazuo Okamoto, 他 4 名 「Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunosuppression」 6th International Conference on Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems、2016 年 6 月 21 日
41. Koki Hamada, Masayuki Tsukasaki, Kazuo Okamoto, 他 2 名 「Lysyl oxidase promotes osteoclastogenesis via RANKL-dependent pathway」 6th International Conference on Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems、2016 年 6 月 21 日
42. 小野岳人、岡本一男、高柳広 「T lymphocytes facilitate bone fracture healing」 第 15 回東京大学生命科学シンポジウム、2016 年 4 月 23 日
43. 岡本一男 「適応免疫系による骨破壊制御」 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2016 年 4 月 21 日
44. 岡本一男 「骨と免疫のクロストーク」 第 29 回日本創外固定・骨延長学会 ランチョンセミナー、2016 年 3 月 19 日
45. 濱田孝樹、塚崎雅之、岡本一男、他 2 名 「Lysyl oxidase による RANKL 非依存的破骨細胞分化誘導能の検証」 第 1 回日本骨免疫学会 ウィンターセミナー、2016 年 1 月 29 日
46. Guerrini M. Matteo, 岡本一男、高柳広 「Inhibition of RANKL prevents T cells mediated autoimmunity in the central nervous system」 第 1 回日本骨免疫学会 ウィンターセミナー、2016 年 1 月 29 日
47. 井上真以亜、塚崎雅之、岡本一男、他 2 名 「NFAT 結合タンパク質 Nbp による破骨細胞と T 細胞の制御」 第 1 回日本骨免疫学会 ウィンターセミナー、2016 年 1 月 28 日
48. 濱田孝樹、塚崎雅之、岡本一男、高柳広 「マウス破骨細胞分化に対する Lysyl oxidase の効果」 JCR 第 2 回ベーシックリサーチカンファレンス、2015 年 10 月 2 日
49. 岡本一男、Guerrini M. Matteo、他 2 名 「T 細胞上の RANKL は実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態形成に重要である」 JCR 第 2 回ベーシックリサーチカンファレンス、2015 年 10 月 2 日
50. 小野岳人、岡本一男、高柳広 「IL-17

- は骨折治癒過程で骨形成を促進する」
JCR 第 2 回ベーシックリサーチカンファ
レンス、2015 年 10 月 2 日
51. 小野岳人、岡本一男、高柳広 「IL-17
産生 T 細胞は骨折治癒を促進する」 第
16 回運動器科学研究会、2015 年 9 月 11
日
 52. 岡本一男 「骨と免疫のクロストーク」
第 17 回福岡小児感染免疫血液カンファ
レンス、2015 年 7 月 24 日
 53. 岡本一男、井上真以亜、他 3 名 「EF-hand
タンパク質 Efp による破骨細胞分化と赤
血球生成」 第 36 回日本炎症・再生医学
会 2015 年 7 月 22 日
 54. 井上真以亜、岡本一男、他 2 名 「T 細胞
発生における EF-hand タンパク質 Efp の
役割」 第 36 回日本炎症・再生医学会、
2015 年 7 月 22 日
 55. 小野岳人、岡本一男、高柳広 「IL-17A
産生 T 細胞は骨折治癒を促進する」 第 1
回日本骨免疫学会、2015 年 7 月 1 日
 56. 岡本一男、井上真以亜、他 3 名 「Ca²⁺
結合タンパク質 Efp による赤血球形成」
第 1 回日本骨免疫学会、2015 年 6 月 30
日
 57. 井上真以亜、岡本一男、他 2 名 「T 細胞
発生における Ca²⁺結合タンパク質 Efp
の重要性」 第 1 回日本骨免疫学会、2015
年 6 月 30 日

〔図書〕(計 7 件)

Kazuo Okamoto and Hiroshi Takayanagi,
"Osteoimmunology", Genetics of Bone
Biology and Skeletal Disease, Second Edition
(ACADEMIC PRESS/ ELSEVIER), 261-282,
2017

岡本一男、高柳広 「Overview - その研究
の新たな潮流」THE BONE 特集 『骨免疫
学の進歩が変える骨関節疾患アプローチ』
(メディカルレビュー社) Vol.31 No.2, 19-28,
2017

岡本一男、Matteo M. Guerrini、高柳広
「EAE の中枢神経炎症における RANKL と T
細胞の役割」 臨床免疫・アレルギー科 『特
集 II . 臓器特異的自己免疫疾患研究の進
歩』 (科学評論社) 9 月号, 66: 221-226,
2016

岡本一男、Matteo M. Guerrini、高柳広 「多
発性硬化症における RANKL の役割」 月刊
「細胞」分子細胞生物学講座コーナー (株
式会社ニューサイエンス社) 6 月号, 302-305,
2016

岡本一男、高柳広 「骨免疫学」 研修ノート
シリーズ 『膠原病・リウマチ・アレルギー研修
ノート』(株式会社 診断と治療社) 2016 年 4
月

岡本一男、高柳広 「免疫系における
RANKL の役割」 単行本 『ファーマナビゲ
ーターシリーズ 抗 RANKL 抗体編』(株式会
社 メディカルレビュー社), 2015

岡本一男、高柳広 「リウマチの関節破壊と
骨粗鬆化の共通点、相違点」 単行本 『関
節リウマチと骨粗鬆症—内科医が実践すべき
診断と治療—』(株式会社 医薬ジャーナル
社), 2015

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

ホームページ等

東京大学 大学院医学系研究科 免疫学
研究室ホームページ:

<http://www.immunol.m.u-tokyo.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岡本 一男 (OKAMOTO, Kazuo)

東京大学・大学院医学系研究科・

特任准教授

研究者番号 : 00436643

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし