

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K10499

研究課題名(和文)メカニカルストレス下における骨構成細胞間コミュニケーションの分子調節機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of molecular regulatory mechanism of communication between bone constituent cells under skeletal loading

研究代表者

酒井 昭典 (Sakai, Akinori)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：90248576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題を通じて、四肢への荷重増減下での骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収の動態と相互連関を明らかにしてきた。非荷重状態では、破骨細胞による骨吸収が亢進し、骨芽細胞による骨形成は抑制され、骨吸収と骨形成はアンカップリングな状態となっている。今回の研究から、非荷重状態では破骨細胞におけるカルシトニン受容体の発現が亢進しその受容体を介したシグナルが、また、荷重負荷状態やアルデヒド脱水素酵素遺伝子欠損状態では骨芽細胞と骨細胞における副甲状腺ホルモン受容体の発現が亢進しその受容体を介したシグナルが、骨代謝調節において重要であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長期間の臥床や宇宙空間での滞在などの非荷重環境や運動などの荷重環境では、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収は連動せずに、個別の変化を示す。本研究課題ではその病態を解明した。非荷重状態では破骨細胞におけるカルシトニン受容体の発現が亢進しその受容体を介したシグナルが、また、荷重負荷状態やアルデヒド脱水素酵素遺伝子欠損状態では骨芽細胞と骨細胞における副甲状腺ホルモン受容体の発現が亢進しその受容体を介したシグナルが、それぞれ重要である。これらの受容体を介したシグナルを調節することで、非荷重による骨量減少を抑制し、荷重による骨量増加を促進することをさらに効率的にできる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This investigation revealed that skeletal loading or unloading induced un-coupling of bone formation and bone resorption. Under the unloading condition, osteoclasts were activated and calcitonin receptors were highly expressed in osteoclasts, while under the loading condition or disruption of aldehyde dehydrogenase 2 gene, osteoblasts were activated and parathyroid hormone receptors were highly expressed in osteoblasts and osteocytes. Our studies demonstrated that signal through calcitonin receptor in osteoclasts under the unloading condition and signal through parathyroid hormone receptor in osteoblasts and osteocytes under the loading condition were important for regulatory mechanism for bone adaption of mechanical alteration.

研究分野：整形外科

キーワード：メカニカルストレス カルシトニン 副甲状腺ホルモン 海綿骨 皮質骨 アルデヒド脱水素酵素 マウス 骨形態計測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収がバランスよく維持されることにより生体内の骨量は一定に保たれている。しかし実際、生体は一定の環境ではなく常にメカニカルストレスに曝されている。マウスの四肢に荷重を負荷すると、骨芽細胞分化は促進され、破骨細胞分化は一過性に抑制される。一方、四肢を不動化すると、骨芽細胞分化は持続的に抑制され、破骨細胞分化は一過性に促進される。このように、実際の生体内では、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収とが連動せずに uncoupling な状態を生じている。メカニカルストレスの増減による骨の細胞分化の制御機構について、細胞レベルと分子レベルでは未だ不明な点が多い。

我々は、生理的なメカニカルストレスにより未分化間葉系幹細胞は骨芽細胞への分化が促進され、脂肪細胞への分化が抑制されることを報告した。また、この骨芽細胞分化には血管内皮細胞を介した調節機構が存在することを明らかにしてきた。一方、破骨細胞分化に関しては、近年、骨の蛍光生体イメージングの手法により、破骨前駆細胞が全身循環を通じて骨表面で成熟破骨細胞になるメカニズムが解明されてきた(文献)。循環している破骨前駆細胞が RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) により骨表面で成熟破骨細胞になること、スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)とその受容体であるスフィンゴシン-1-リン酸受容体1(S1PR1)が結合すると破骨前駆細胞の遊走にアクセルをかけて骨表面に留まらないようにすること、逆にS1Pとその受容体であるスフィンゴシン-1-リン酸受容体2(S1PR2)が結合すると遊走にブレーキをかけて破骨細胞分化を促進し、骨吸収を活性化させることが明らかとなった(文献)。破骨細胞にはプロトンポンプを出して活発に骨吸収を行っている破骨細胞(bone absorbing osteoclast)と骨吸収を行っていない破骨細胞(non-absorbing osteoclast)があることがわかった。骨吸収を行っていない破骨細胞の存在意義は未だ不明であるが、骨芽細胞とのコミュニケーションに重要な役割があるのではないかと注目されている。

この領域の研究はわが国が世界をリードしている。我々の今までの研究成果および現状のような研究動向をもとに、メカニカルストレス増減下で、骨芽細胞と破骨細胞の細胞間コミュニケーション分子の役割を解析することにより、生体の荷重応答をバランス良く制御するための分子基盤を確立することが求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、メカニカルストレスが骨芽細胞と破骨細胞の分化および機能のバランス(骨リモデリング)を制御する分子メカニズムを明らかにすることである。特に、骨芽細胞の分化過程、破骨細胞の分化過程、成熟した骨芽細胞 - 破骨細胞の相互作用、におけるメカニカルストレスによる制御機構を解明する。非荷重あるいは荷重負荷したマウスの脛骨骨髄における骨芽細胞と破骨細胞の分化関連遺伝子および蛋白の発現・局在を同定するとともに、commitmentされた骨芽細胞と破骨細胞の細胞間コミュニケーション分子の役割を解析する。研究結果から、骨に存在する細胞の分化過程と細胞間の連関において、メカニカルストレスがどのように作用するかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 非荷重環境における破骨細胞の分化と機能の解析

カルシトニンは、破骨細胞や破骨前駆細胞のカルシトニン受容体を介して、骨吸収抑制作用を示すことが報告されている。本研究においては、尾部懸垂による非荷重モデルマウス(Sakai A, et al. J Bone Miner Res 17, 2002)を用いて、破骨細胞の分化と機能に対してカルシトニ

ンの誘導体であるエルカトニン (EL; 旭化成ファーマ、東京) が与える影響を明らかにした。

7週齢、雄性 C57BL/6J マウスの尾部懸垂を7日間行い、EL 20 U/kg BWを3日毎に皮下投与した。屠殺後の眼球採血にて血漿 tartrate-resistant acid phosphatase -5b (TRACP-5b)、P1NP、pQCT法により右大腿骨の海綿骨の骨密度を測定した。左脛骨は非脱灰標本による二次海綿骨領域の骨形態計測 (BV/TV、MAR、BFR/BS)、右脛骨のパラフィン標本は TRACP 染色して破骨細胞 (Oc.S/BS、Oc.N/BS) と単核の TRACP 陽性細胞である前破骨細胞 (pre-osteoclast) 数 (N.POCs/BS) を評価した。左大腿骨は骨髓細胞から mRNA を抽出して RT-PCR を行った。具体的には、Calcr (カルシトニン受容体)、NFATc1、Cathepsin K、ATP6V0D2、S1P (スフィンゴシン-1-リン酸) の mRNA を測定した。また、両大腿・脛骨の骨髓細胞中の Calcr 発現量をフローサイトメトリーにより解析した。

(2) 荷重環境における骨芽細胞の分化と機能の解析：アルデヒド脱水素酵素 2 遺伝子欠損マウスを用いた研究

Aldehyde dehydrogenase 2 (Aldh2) はアルコールの代謝によって生じるアセトアルデヒドを酢酸に分解する主な代謝酵素で、Aldh2 欠損と骨粗鬆症の関連が指摘されている。Aldh2 遺伝子欠損マウスでは early growth period (4~8 週齢) において大腿骨横径成長が抑制され、大腿骨横断面積が小さい形態を示すことを報告した (Tsuchiya T, Sakai A, et al. Bone, 2013)。そのメカニズムとして、力学刺激に対する anabolic response の低下が示唆された。本研究においては、荷重環境における骨代謝動態と Aldh2 遺伝子の関連性を明らかにした。

運動負荷は自発的クライミング運動モデル (Mori T, Sakai A, et al. J Bone Miner Res 18, 2003) を用いた。このモデルは、我々が開発した荷重負荷モデルで、高さ 1メートルのクライミングケージで飼育を行い、ケージ頂上の水を飲むために登ることで自発的に抗重力運動を行うものである。対照は、尾部を懸垂しない通常のケージで同期飼育したマウスとした。

4 週齢、雄性 Aldh2 遺伝子欠損マウス (Aldh2KO) と wild タイプマウス (Wild) にクライミング運動負荷を行った群 (Aldh2KO/EX 群、Wild/EX 群) と対照のグラウンドコントロール群 (Aldh2KO/GC 群、Wild/GC 群) の 4 群の比較を行った。開始 28 日目に右大腿骨の DXA による骨密度測定、pQCT による骨量測定を行い、右脛骨は骨形態計測による評価を行った。また開始 4 日目、7 日目の左大腿骨および脛骨の骨髓細胞から mRNA を採取し、RT-PCR で解析を行った。

(3) 非荷重環境における骨細胞と骨芽細胞の分化と機能の解析：アルデヒド脱水素酵素 2 遺伝子欠損マウスを用いた研究

8 週齢、雄性 Aldh2KO マウス (KO) と野生型マウス (WT) に 1 週間尾部懸垂 (TS) を行なった群 (KOTS、WTTS) と対照のグラウンドコントロール群 (KOGC、WTGC) の 4 群に対して、DXA による骨密度測定 (大腿骨、腰椎)、pQCT による解析 (大腿骨)、骨形態計測 (大腿骨骨幹部皮質骨、脛骨近位部海綿骨)、骨代謝マーカー、皮質骨 mRNA、皮質骨免疫組織染色による解析を行った。

(4) 卵巣摘除による骨粗鬆症モデルマウスに anabolic agent を投与した研究

動物は aldehyde dehydrogenase 2 遺伝子欠損 (Aldh2KO) マウスを用いた。前年度までに、我々は、Aldh2KO マウスでは、野生型マウスと比べて骨形成能が高く、骨組織において副甲状腺ホルモン受容体 (PTHr) の発現が高いことを明らかにしてきた。卵巣摘除 (OVX) により破骨細胞が活性化した骨粗鬆症モデルを用いて、Aldh2 欠損マウスに対する副甲状腺ホルモン (PTH)

間欠投与の効果を明らかにした。

8週齢、雌性 *Alh2* KO マウスと野生型 (WT: C57BL6J) マウスに OVX を行い、PTH 投与群、Vehicle 投与群の 2 群に分けた。14 週齢より 4 週間にわたって、PTH または Vehicle を 40 μ g/kg/日、週 5 回、間欠的に皮下投与した。屠殺後に DXA による骨密度測定及び microCT (大腿骨)、骨代謝マーカーの計測、骨形態計測 (大腿骨骨幹部皮質骨、脛骨近位部海綿骨)、RT-PCR (皮質骨 mRNA)、大腿骨皮質骨免疫染色を行い、野生型マウスと比較検討した。

4. 研究成果

(1) 非荷重環境における破骨細胞の分化と機能の解析

通常非尾部懸垂群 (GC) に対して、尾部懸垂群 (TS) は 1 日目にカルシトニン受容体 (*Calcr*) の mRNA 発現の増加、TS 4 日目に *Calcr* 陽性細胞数の増加を示した。尾部懸垂 (TS) + EL 投与群 (TSEL) の BV/TV や pQCT 法による海綿骨の骨密度は、尾部懸垂 (TS) + vehicle 投与群 (TSveh) に対して有意に高値であり、非尾部懸垂 (GC) + EL 投与群 (GCEL) または非尾部懸垂 (GC) + vehicle 投与群 (GCveh) と同等であった。TSveh に対し TSEL では *Oc.S/BS*、*Oc.N/BS*、*TRACP-5b* が有意に低値であり、TSEL 4 日目に *NFATc1*、*Cathepsin K*、*ATP6V0D2* の mRNA 発現の低下を認めた。*N.POC/BS* は TSEL で有意に高値であった。*MAR*、*BFR/BS*、*P1NP* は TSveh と TSEL の両群間で有意差はなく、TSEL 7 日目にスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) の上昇を認めた。

これらのことから、尾部懸垂マウスでは、後肢骨髄細胞中の *Calcr* の発現が亢進することにより、EL の骨吸収抑制作用を増強し、非荷重による骨量減少を防止することが明らかとなった。その骨吸収抑制の機序として、EL は前破骨細胞の細胞癒合を抑制し成熟した破骨細胞数を減少させていることが示唆された。

(2) 荷重環境における骨芽細胞の分化と機能の解析：アルデヒド脱水素酵素 2 遺伝子欠損マウスを用いた研究

実験開始後 28 日目の時点で、各群間に体重は有意差を認めなかった。pQCT の解析では、大腿骨遠位海綿骨の骨量は、Wild/EX 群では有意に増加したが、*Alh2*KO/EX 群では有意差な増加は認めなかった。脛骨近位における骨形態計測においても二次海綿骨の骨量 (BV/TV) は、Wild/EX 群では有意に増加したが、*Alh2*KO/EX 群では有意差な増加は認めなかった。骨髄細胞を用いた RT-PCR による mRNA の解析では、Wild/EX 群は実験開始後 4 日目で *collagen type 1* が上昇し、4 日目、7 日目で *p21* が減少したが、*Alh2*KO/EX 群では、いずれの mRNA 発現にも有意差は認めなかった。7 日目の初代骨髄細胞培養では、WT マウスに認められる骨分化能の亢進が *Alh2*KO マウスでは認めなかった。7 日目の骨髄細胞において、WT マウスではクライミング運動によって細胞周期調整を担う *p21* mRNA およびタンパク発現が低下し、細胞周期解析で S 期の割合が増加したが、*Alh2*KO マウスではそのような変化は認めなかった。

これらのことから、成長期の *Alh2* 遺伝子欠損マウスは、野生型マウスで認める荷重運動による海綿骨の骨量増加を認めなかった。この機序として、*Alh2* 遺伝子欠損マウスは、力学負荷による骨髄細胞の *p21* mRNA およびタンパクの発現低下を起さず、骨に対する anabolic response が低下することが示唆された。

(3) 非荷重環境における骨細胞と骨芽細胞の分化と機能の解析：アルデヒド脱水素酵素 2 遺伝子欠損マウスを用いた研究

DXA で測定した大腿骨骨密度は、WTTS と WTGC の間で有意差がなく、KOTS は KOGC に対し骨密

度が低下していた。一方、腰椎骨密度はいずれも骨密度低下は認めなかった。pQCTによる大腿骨骨幹部の解析では、WTTSとWTGCの間では皮質骨の骨密度に差はなかったが、KOTSはKOGCに対して皮質骨骨密度が低下していた。さらに、横断面の形態解析では皮質骨断面積および皮質骨幅が低下していた。大腿骨骨幹部皮質骨の骨形態計測の結果では、KOTSはKOGCに対して内骨膜面および外骨膜面の骨形成パラメーターが低下していた。脛骨近位部二次海綿の骨形態計測の結果では、WTTSとWTGCの間で骨形成パラメーターに有意差はなく、骨吸収パラメーター値の上昇を認めたが、KOTSはKOGCに対して骨形成パラメーター値の低下を認める一方、骨吸収パラメーターの上昇は認めなかった。骨代謝マーカーは、KOTSはKOGCに対してosteocalcinが低下し、CTXに有意差はなかった。大腿骨皮質骨のmRNA解析では、KOTSはKOGCに対しcollagen type 1、osteopontin、osteocalcin、PTH receptorなどの骨形成系シグナルのmRNA発現の低下を認めた。皮質骨を免疫染色した結果、PTH受容体陽性の骨細胞数は、KOTSでKOGCに対して有意な減少を認めた。

これらのことから、Aldh2K0マウスは非荷重環境下で骨形成低下による海綿骨および皮質骨の骨量減少を認めた。この皮質骨への作用は、骨細胞のPTH受容体発現低下との関連が示唆された。

(4) 卵巣摘除による骨粗鬆症モデルマウスにanabolic agentを投与した研究

microCTの結果では、K0群でのみPTH投与により骨量、骨梁数、骨連結度の増加、皮質骨幅の有意な増加を認めた。海綿骨領域の骨形態計測では、K0群はPTH投与による骨量、骨梁数の増加、骨石灰化速度の亢進を認め、皮質骨でも同様に、K0群でのみ骨石灰化速度の亢進を認めた。また、RT-PCRにて、K0群でのみPTH投与によりPTHrP発現亢進とp21発現低下を認めた。免疫染色ではK0群はWT群と比較しPTHrP陽性骨細胞数が多い傾向だった。

破骨細胞が活性化した骨粗鬆症モデルにおいて、Aldh2K0マウスは、野生型に比べ、PTH間欠的投与により骨芽細胞分化と骨石灰化が促進し、骨量増加効果が増強した。その機序として骨組織におけるPTHrP発現亢進とp21発現低下が関与していることが示された。

非荷重環境や荷重環境では、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収は連動せずに、個別の変化を示すが、本研究課題を通してこれらの病態を解明した。非荷重状態では破骨細胞におけるカルシトニン受容体の発現が亢進しその受容体を介したシグナルが、また、荷重負荷状態やアルデヒド脱水素酵素2遺伝子欠損状態では骨芽細胞と骨細胞における副甲状腺ホルモン受容体の発現が亢進しその受容体を介したシグナルが、それぞれ骨代謝において重要な分子シグナルであることが明らかとなった。これらの受容体を介したシグナルを調節することで、非荷重による骨量減少を抑制し、荷重による骨量増加を促進することをさらに効率的にできる可能性がある。

<引用文献>

Kotani M, Ishii M, et al. Systemic circulation and bone recruitment of osteoclast precursors tracked by using fluorescent imaging techniques. *J Immunol* 190: 605-612, 2013.

Ishii T, Ishii M, et al. The role of sphingosine 1-phosphate in migration of osteoclast precursors; an application of intravital two-photon microscopy. *Mol Cells* 31: 399-403, 2011.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Moridera Kuniaki, Uchida Soshi, Tanaka Shinya, Menuki Kunitaka, Utsunomiya Hajime, Yamaoka Kunihiro, Sonomoto Koshiro, Tanaka Yoshiya, Sakai Akinori	4. 巻 25
2. 論文標題 Skeletal unloading reduces cluster of differentiation (CD) 38 expression in the bone marrow and osteoblasts of mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 331 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2019.03.023	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 Wakabayashi Yuka, Tamura Yuki, Kouzaki Karina, Kikuchi Naoki, Hiranuma Kenji, Menuki Kunitaka, Tajima Takafumi, Yamanaka Yoshiaki, Sakai Akinori, Nakayama Keiichi I., Kawamoto Toshihiro, Kitagawa Kyoko, Nakazato Koichi	4. 巻 318
2. 論文標題 Acetaldehyde dehydrogenase 2 deficiency increases mitochondrial reactive oxygen species emission and induces mitochondrial protease Omi/HtrA2 in skeletal muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology	6. 最初と最後の頁 R677 ~ R690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00089.2019	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 Tajima Takafumi, Menuki Kunitaka, Okuma Kayoko Furukawa, Tsukamoto Manabu, Fukuda Hokuto, Okada Yasuaki, Kosugi Kenji, Yamanaka Yoshiaki, Uchida Soshi, Sakai Akinori	4. 巻 110
2. 論文標題 Cortical bone loss due to skeletal unloading in aldehyde dehydrogenase 2 gene knockout mice is associated with decreased PTH receptor expression in osteocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 254 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2018.02.020	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 Okuma Kayoko Furukawa, Menuki Kunitaka, Tsukamoto Manabu, Tajima Takafumi, Fukuda Hokuto, Okada Yasuaki, Mori Toshiharu, Tsuchiya Takuto, Kawamoto Toshihiro, Yoshida Yasuhiro, Uchida Soshi, Sakai Akinori	4. 巻 101
2. 論文標題 Disruption of the aldehyde dehydrogenase 2 gene results in no increase in trabecular bone mass due to skeletal loading in association with impaired cell cycle regulation through p21 expression in the bone marrow cells of mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Calcified Tissue International	6. 最初と最後の頁 328 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-017-0285-0	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 Sonomoto Koshiro, Yamaoka Kunihiro, Kaneko Hiroaki, Yamagata Kaoru, Sakata Kei, Zhang Xiangmei, Kondo Masahiro, Zenke Yukichi, Sabanai Ken, Nakayamada Shingo, Sakai Akinori, Tanaka Yoshiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Spontaneous Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells on Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid Nano-Fiber Scaffold	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0153231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0153231	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 Tsukamoto Manabu, Menuki Kunitaka, Murai Teppei, Hatakeyama Akihisa, Takada Shinichiro, Furukawa Kayoko, Sakai Akinori	4. 巻 85
2. 論文標題 Elcatonin prevents bone loss caused by skeletal unloading by inhibiting preosteoclast fusion through the unloading-induced high expression of calcitonin receptors in bone marrow cells	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 70 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2016.01.025	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 ZENKE Yukichi, IKEDA Satoshi, FUKUDA Fumio, TANAKA Masahiro, TANAKA Hidetoshi, HIRANO Fumitaka, SAKAI Akinori	4. 巻 38
2. 論文標題 Study of Atypical Femoral Fracture Cases Coupled in a Multicenter Study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of UOEH	6. 最初と最後の頁 207 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7888/juoeh.38.207	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 Hiroaki Koizumi, Hideaki Suzuki, Shoji Ikezaki, Toyoaki Ohbuchi, Koichi Hashida, Akinori Sakai	4. 巻 34
2. 論文標題 Osteoclasts are not activated in middle ear cholesteatoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 193-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-015-0655-5	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 Akihisa Hatakeyama, Soshi Uchida, Hajime Utsunomiya, Manabu Tsukamoto, Hirotaka Nakashima, Eiichiro Nakamura, Cecilia Pascual-Garrido, Ichiro Sekiya, Akinori Sakai	4. 巻 2017
2. 論文標題 Isolation and characterization of synovial mesenchymal stem cell derived from hip joints: a comparative analysis with a matched control knee group	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 9312329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/9312329	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 Sakai A., e-ADVANCED Study Group, Ito M., Tomomitsu T., Tsurukami H., Ikeda S., Fukuda F., Mizunuma H., Inoue T., Saito H., Nakamura T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Efficacy of combined treatment with alendronate (ALN) and eldcalcitol, a new active vitamin D analog, compared to that of concomitant ALN, vitamin D plus calcium treatment in Japanese patients with primary osteoporosis	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Osteoporosis International	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00198-014-2991-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 -

1. 著者名 Koizumi H, Suzuki H, Ikezaki S, Ohbuchi T, Hashida K, Sakai A	4. 巻 34
2. 論文標題 Osteoclasts are not activated in middle ear cholesteatoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 193-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-015-0655-5	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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Okada Yasuaki, Yamanaka Yoshiaki, Kosugi Kenji, Okuma Kayoko, Tajima Takafumi, Tsukamoto Manabu, Menuki Kunitaka, Sakai Akinori
2. 発表標題 Disruption of aldehyde dehydrogenase 2 gene accelerates articular cartilage degeneration in osteoarthritis induced by mechanical loading in mice.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosugi Kenji, Tajima Takafumi, Okuma Kayoko, Okada Yasuaki, Tsukamoto Manabu, Yamanaka Yoshiaki, Menuki Kunitaka, Sakai Akinori
2. 発表標題 Disruption of the aldehyde dehydrogenase 2 gene increases bone anabolic response to intermittent PTH treatment in ovariectomized mice model.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 健康寿命の延伸として骨粗鬆症対策は重要である
3. 学会等名 第6回日本予防理学療法学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井昭典、山中芳亮、塚本学、田島貴文、岡田祥明、小杉健二
2. 発表標題 荷重と骨量・骨構造
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井昭典、善家雄吉、山中芳亮、田島貴文、岡田祥明、小杉健二、池田聡
2. 発表標題 上肢骨折の治療と二次骨折予防への取り組み
3. 学会等名 第21回日本骨粗鬆症学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症の薬物治療 - 治療の開始率と継続率の向上をめざして -
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 高齢者の橈骨遠位端骨折に対する手術とその後の骨粗鬆症治療
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakai Akinori
2. 発表標題 Distal radius fractures and osteoporosis
3. 学会等名 The 6th Seoul Symposium on Bone Health（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症治療におけるビタミンDの重要性
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hagino Hiroshi, Sakai Akinori, Ikeda Satoshi, Imanishi Yasuo, Tsurukami Hiroshi, Nakajo Satoru, Miyakoshi Naohisa
2. 発表標題 Effectiveness of intravenous ibandronate on bone mineral density in patient with osteoporosis treated with oral bisphosphonate low responders -MOVEMENT Study-
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症薬物療法におけるT2Tの考え方
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術集総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井昭典、善家雄吉、目貫邦隆、山中芳亮、田島貴文、塚本学、岡田祥明
2. 発表標題 非定型大腿骨骨折と顎骨壊死の発生における薬剤関与のエビデンス
3. 学会等名 第37回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 高齢者の橈骨遠位端骨折に対する治療とビタミンDの多面的作用
3. 学会等名 第133回西日本整形・災害外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田島貴文、目貫邦隆、大隈佳世子、塚本学、福田北斗、岡田祥明、酒井昭典
2. 発表標題 Aldehyde dehydrogenase 2遺伝子欠損マウスは非荷重環境下において骨形成低下により皮質骨量が減少する
3. 学会等名 第37回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症治療アップデート - 骨折と骨粗鬆症の接点 -
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術集総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨折と骨代謝の接点
3. 学会等名 第42回日本骨折治療学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨折の治療・予防と骨代謝制御
3. 学会等名 第31回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 新規骨粗鬆症治療薬
3. 学会等名 第18回日本骨粗鬆症学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Furukawa Kayoko、Menuki Kunitaka、Tsukamoto Manabu、Tajima Takafumi、Fukuda Hokuto、Mori Toshiharu、Sakai Akinori
2. 発表標題 Disruption of aldehyde dehydrogenase 2 (Aldh2) gene results in suppression of increase in trabecular bone mass after climbing exercise in growing mice
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tsukamoto Manabu、Menuki Kunitaka、Murai Teppei、Hatakeyama Akihisa、Takada Shinichiro、Furukawa Kayoko、Sakai Akinori
2. 発表標題 Elcatonin prevents bone loss due to skeletal unloading by suppressing bone resorption with unloading-induced high expression of calcitonin receptors in bone marrow cells.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 塚本学、目貫邦隆、村井哲平、畠山昌久、高田真一郎、古川佳世子、酒井昭典
2. 発表標題 非荷重環境では骨髄細胞中のカルシトニン受容体発現が亢進することにより、エルカトニンは骨吸収抑制作用を増強し骨量減少を防止する
3. 学会等名 第30回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 塚本学、目貫邦隆、村井哲平、畠山昌久、高田真一郎、古川佳世子、酒井昭典
2. 発表標題 非荷重環境では骨髄細胞中のカルシトニン受容体発現が亢進することにより、エルカトニンは骨吸収抑制作用を増強し骨量減少を防止する
3. 学会等名 第33回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨折と骨代謝の接点
3. 学会等名 第33回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 酒井昭典、善家雄吉、目貫邦隆、平澤英幸、田島貴文、古川佳世子
2. 発表標題 橈骨遠位端骨折から骨を科学する
3. 学会等名 第30回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 酒井昭典
2. 発表標題 骨粗鬆症に対する治療薬剤の選択
3. 学会等名 第42回日本股関節学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Furukawa K, Menuki K, Zenke Y, Yamanaka Y, Hirasawa H, Tajima T, Sakai A
2. 発表標題 Correlation of albumin/globulin ratio (A/G ratio) with forearm bone mineral density in women above 50 years of age.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Tanaka S, Tsuchiya T, Sakai A, Oda H
2. 発表標題 High-fat diet can elicit diverse effects on bone in relation with different sex hormone status.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Okimoto N, Ikeda S, Matsumoto H, Sakai A
2. 発表標題 Difference and similarity between alendronate oral jelly therapy and alendronate weekly tablet therapy in the treatment of osteoporosis in Japanese clinical settings.
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 酒井昭典	4. 発行年 2019年
2. 出版社 (株)メジカルビュー社	5. 総ページ数 260
3. 書名 骨粗鬆症患者に対する手術と成功の秘訣	

1. 著者名 酒井昭典	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂(株)	5. 総ページ数 260
3. 書名 TEXT 整形外科学 改訂5版	

1. 著者名 酒井昭典	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メジカルビュー社(株)	5. 総ページ数 165
3. 書名 高齢者上肢骨折に対する手術	

1. 著者名 酒井昭典(総編集) 福井次矢、高木誠、小室一成	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1999
3. 書名 今日の治療指針 2017年版 [デスク判]	

1. 著者名 塚本学、酒井昭典	4. 発行年 2016年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 435(168-174)
3. 書名 ファーマナビゲーター 抗RANKL抗体編	

1. 著者名 酒井昭典	4. 発行年 2016年
2. 出版社 (株)医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 383 (60-68)
3. 書名 骨粗鬆症診療ハンドブック 改訂第6版	

1. 著者名 酒井昭典	4. 発行年 2016年
2. 出版社 寺田国際事務所/先端医療技術研究所	5. 総ページ数 414 (160-163)
3. 書名 臨床医とコメディカルのための最新リハビリテーション	

1. 著者名 酒井昭典	4. 発行年 2015年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 211 (99-102)
3. 書名 「骨」を知る53の質問	

1. 著者名 塚本学、酒井昭典	4. 発行年 2016年
2. 出版社 (株)メディカルレビュー社	5. 総ページ数 435 (168-174)
3. 書名 ファーマナビゲーター 抗RANKL抗体編	

(産業財産権)

〔その他〕

産業医科大学整形外科学教室ホームページ > 研究活動
<http://www.uoeh-seikei.com/html/kenkyu/kenkyu.html>

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