

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04317

研究課題名(和文) 病的な骨形成調節機構の解明とその応用

研究課題名(英文) Mechanisms of pathological bone formation and potential applications

研究代表者

片桐 岳信 (KATAGIRI, TAKENOBU)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：80245802

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、遺伝子改変マウスや培養細胞を用いて、病的状態を中心とした骨形成に関する分子レベルでの調節機構の解析に取り組んだ。その結果、新しい骨形成の制御系として、転写共役因子 Smad4を介したWnt7bの発現制御を見いだした。さらに、筋組織における外傷性の硬組織形成モデルを樹立・解析し、これは硬組織形成細胞が分化して起こる骨形成とは異なり、筋組織の中にリンとカルシウムのアパタイト結晶が析出する現象であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で明らかとなった転写共役因子Smad4を介したWnt7bの発現制御による骨形成の調節機構は、新しい骨形成制御機構である。この骨形成調節機構を人為的に制御できる生理活性物質は、新しい骨形成制御分子として、骨粗鬆症などの疾患に利用できる可能性がある。また、本制御系の異常が、発症原因が不明の骨関連疾患の一因となる可能性も示唆される。筋組織における外傷性の硬組織形成モデルの解析から、形成された組織は骨や軟骨ではなく、リンとカルシウムの結晶析出であることが判明した。従って、予防や治療を考える上で、骨形成は異なるアプローチが必要であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We examined molecular mechanisms of bone formation especially in pathological conditions using genetically engineered mice and cultured cells. We found a novel axis of transcriptional coactivator Smad4 - growth factor Wnt7b as an important pathway on bone formation in vivo. In addition, we examined a murine in vivo model of trauma-induced hard tissue formation in skeletal muscle tissue. This event was different from bone formation and was precipitation of apatite crystals.

研究分野：骨代謝学

キーワード：骨形成 石灰化 BMP Wnt

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨格は、個体発生の過程で、骨格筋組織に存在する未分化間葉系幹細胞が軟骨細胞や骨芽細胞に分化して造られる。出生後の骨格筋組織においても、外傷や遺伝的要因などによりに異所性骨化が起こる。しかし、異所性骨化の分子メカニズムや、そこに関与する標的細胞などは不明な点が多い。Transforming growth factor- β (TGF- β)ファミリーの成長因子は、軟骨細胞や骨芽細胞の分化に重要であり、特に Bone morphogenetic protein (BMP)は筋組織における異所性骨誘導活性を示すことが知られている。骨組織の再生過程で、筋組織側では内軟骨性骨化が起こり、骨髄内で主に膜性骨化が起こる。これは、骨格筋組織と骨髄には異なる骨形成制御機構とその標的細胞群が存在する可能性を示唆する。

2. 研究の目的

上記のような背景のもと、TGF- β ファミリーの細胞内シグナルに必須の転写共役因子として知られる Smad4 を任意のタイミングでノックアウトできるコンディショナルノックアウト (Smad4 cK0) マウスを用いて、*in vivo*における骨形成の変化を解析することにより、特に出生後の骨形成における TGF- β ファミリーの役割を明らかにする。また、筋組織における外傷性の異所性骨化 (硬組織形成) モデルを解析し、正常な骨格形成との差異を明らかにする。得られた知見をもとに、病的な骨形成の予防や診断への応用への展開を目指す。

3. 研究の方法

Smad4 は、TGF- β ファミリーの Smad4 依存的細胞内シグナルに必須の転写共役因子である。Smad4 ノックアウトマウスは、胎生初期に死亡するために骨格形成を観察することができない。そこで我々は、独自に Smad4 flox/flox マウスを CAG-CreERt マウスと交配し、タモキシフェン投与によって任意のタイミングで Smad4 をノックアウトできる cK0 マウスを樹立した。本マウスを用いて、Smad4 をノックアウトした後に、腸管骨や脊椎を摘出し、マイクロ CT や組織学的解析を行った。

骨芽細胞に対す直接作用の検討には、新生児マウスの頭蓋骨からコラゲナーゼ処理で分離した初代培養骨芽細胞細部を用い、*in vitro*での骨様結節形成を指標に評価した。

筋組織における外傷性石灰化は、野生型マウス (C57BL/6) の後肢筋組織内にヘビ毒を注射し、マイクロ CT と組織切片で解析した。

4. 研究成果

1) Smad4 cK0 マウスにおける骨量の増加

生後 10 週齢の成熟した Smad4;CAG-CreERt マウスにタモキシフェンを投与し、約 1 カ月後に骨組織を解析したところ、コントロール群に比べて骨量が増加していることが判明した。特に、長管骨の骨髄内における海綿骨で骨量の増加が顕著であった。一方、皮質骨や椎体の海面骨では顕著な変化は認められなかった。

2) Smad4 cK0 マウスにおける骨形態計測

Smad4 は、TGF- β ファミリーの細胞内シグナルに重要な転写共役因子であり、TGF- β ファミリーのシグナルが骨形成だけでなく、破骨細胞分化による骨吸収にも重要であることから、骨量増加の原因を明らかにするために骨形態計測を行った。その結果、骨吸収マーカーには影響が認められなかったのに対し、骨吸収マーカーは Smad4 cK0 群で高値を示した。このことから、Smad4 cK0 における骨量増加は、主に骨形成の亢進によるものと考えられた。

3) Smad4 cKOにおける古典的 Wnt シグナルの亢進

骨形成には、古典的 Wnt シグナルが重要であることが知られている。そこで、Smad4 cKO の骨組織を用いて、古典的 Wnt シグナルで活性化される β -catenin の免疫染色を行ったところ、コントロール群に比べて、骨髄内で著しく陽性細胞が増加していた。

qPCR 法で、古典的 Wnt シグナルに関連する分子の遺伝子発現を定量化したところ、Wnt アンタゴニスト、Lrp 受容体、Fzd 受容体のいずれにも変化は認められなかった。しかし、Wnt リガンドの中で、Wnt7b だけが Smad4 cKO 群で著しく増加していた。

4) Wnt7b の骨形成促進作用

増加した Wnt7b の骨形成作用を検討するために、初代培養骨芽細胞を用いて、骨様結節の形成能への影響を検討した。Wnt7b を一過性に過剰発現させた培養上清を初代培養骨芽細胞に添加すると、アリザリンレッド S 染色陽性の石灰化した骨様結節が増加した。

5) Smad4 cKO マウスにおける Wnt7b の役割

骨形成が亢進する Smad4 cKO マウスにおける Wnt7b の役割を解析するために、新たに、Wnt7b flox/flox; Smad4 flox/flox; CAG-CreERT マウスを樹立した。本マウスにタモキシフェンを投与して骨組織を解析すると、Smad4 単独の cKO で認められた骨量増加が認められなかった。

これらの結果より、Smad4 を介した TGF- β ファミリーのシグナルが Wnt7b の発現調節を介し、生体内で骨形成を制御していることが初めて明らかとなった。

6) 筋組織における外傷性の硬組織形成モデルの樹立

野生型マウスの後肢筋組織にヘビ毒を投与し、筋組織の損傷・再生を誘発した。この時、損傷した筋組織に、マイクロ CT 解析で石灰化した構造物が形成されることが見出された。この病態モデルは安定した結果が得られ、誘発された石灰化物は長期間(1カ月)以上にわたり体内に存在していた。

7) 筋組織内に形成された硬組織の組織学的解析

筋組織に形成された硬組織を、組織学的に解析したところ、正常の骨組織で認められる骨形成細胞(骨芽細胞や骨細胞)や骨吸収細胞(破骨細胞)は認められなかった。形成された構造物の周囲には、特徴的な形態を示す大型細胞が認められた。

8) 筋組織に形成された硬組織の物理化学的性状の解析

筋組織内に形成された硬組織の物理化学的性状を解析したところ、主にリンとカルシウムからなるアパタイトであることが明らかとなった。操作電子顕微鏡による解析でも、アパタイト結晶と考えられる構造物が筋組織中に認められた。

これらの結果より、今回樹立した筋組織で外傷性に形成される硬組織は、アパタイト結晶の析出であり、骨形成とは明らかに異なるものであると考えられた。筋組織内の外傷性硬組織の形成は臨床的にも経験される。本研究の結果は、このような病態に対しては、骨形成とは異なる治療が必要であることを示唆する。

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 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tsukamoto Sho, Kuratani Mai, Katagiri Takenobu	4. 巻 137
2. 論文標題 Functional characterization of a unique mutant of ALK2, p.K400E, that is associated with a skeletal disorder, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115410 ~ 115410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115410	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 Haga Nobuhiko, Nakashima Yasuharu, Kitoh Hiroshi, Kamizono Junji, Katagiri Takenobu, Saijo Hideto, Tsukamoto Sho, Shinoda Yusuke, Sawada Ryoko, Nakahara Yasuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 3 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14065	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 Sone Takefumi, Shin Masashi, Ouchi Takehito, Sasanuma Hiroki, Miyamoto Arei, Ohte Satoshi, Tsukamoto Sho, Nakanishi Mahito, Okano Hideyuki, Katagiri Takenobu, Mitani Kohnosuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Dual usage of a stage-specific fluorescent reporter system based on a helper-dependent adenoviral vector to visualize osteogenic differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46105-y	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 Katagiri Takenobu, Tsukamoto Sho, Nakachi Yutaka, Kuratani Mai	4. 巻 19
2. 論文標題 Discovery of Heterotopic Bone-Inducing Activity in Hard Tissues and the TGF- Superfamily	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3586 ~ 3586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113586	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 Katagiri Takenobu, Tsukamoto Sho, Nakachi Yutaka, Kuratani Mai	4. 巻 33
2. 論文標題 Recent Topics in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 331 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3803/EnM.2018.33.3.331	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 Katagiri Takenobu	4. 巻 9
2. 論文標題 A potential novel option for cancer immunotherapy - TLR7 stimulation inhibits malignant melanoma bone invasion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 31792 ~ 31792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25872	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 Olsen Oddrun Elise, Sankar Meenu, Elsaadi Samah, Hella Hanne, Buene Glenn, Darvekar Sagar Ramesh, Misund Kristine, Katagiri Takenobu, Knaus Petra, Holien Toril	4. 巻 131
2. 論文標題 BMP2 inhibits activin and BMP signaling via wild-type ALK2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 213512 ~ 213512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.213512	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 該当する

1. 著者名 Machiya Aiko, Tsukamoto Sho, Ohte Satoshi, Kuratani Mai, Fujimoto Mai, Kumagai Keigo, Osawa Kenji, Suda Naoto, Bullock Alex N., Katagiri Takenobu	4. 巻 111
2. 論文標題 Effects of FKBP12 and type II BMP receptors on signal transduction by ALK2 activating mutations associated with genetic disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 101 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2018.03.015	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 Katagiri Takenobu, Tsukamoto Sho, Kuratani Mai	4. 巻 109
2. 論文標題 Heterotopic bone induction via BMP signaling: Potential therapeutic targets for fibrodysplasia ossificans progressiva	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 241 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2017.07.024	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 Fujimoto M, Suda N, and Katagiri T	4. 巻 59
2. 論文標題 Molecular mechanisms for activation of mutant Activin receptor-like kinase 2 in fibrodysplasia ossificans progressiva.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 121-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2017.03.004	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 Uchida Ryuji, Lee Daiki, Suwa Ibuki, Ohtawa Masaki, Watanabe Nozomu, Demachi Ayumu, Ohte Satoshi, Katagiri Takenobu, Nagamitsu Tohru, Tomoda Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Scopranones with Two Atypical Scooplike Moieties Produced by Streptomyces sp. BYK-11038	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5980 ~ 5983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b03003	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49件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 30件)

1. 発表者名 Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M, Tsuji S, Takaishi K, Kunikata T, Nakamura K, Kawaguchi Y
2. 発表標題 A novel molecular mechanism for the activation of a BMP type I receptor, ALK2, proposed from research on fibrodysplasia ossificans progressiva
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Bones and Teeth (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 進行性骨化性線維異形成症に対する治療薬の開発研究
3. 学会等名 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究 令和元年度 第2回班会議 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 進行性骨化性線維異形成症(FOP)に対する抗ALK2抗体の開発
3. 学会等名 精神・神経疾患研究開発費 ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発 令和元年度 研究班会議 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M, Tsuji S, Takaishi K, Kunikata T, Nakamura K, Kawaguchi Y
2. 発表標題 Characterization of an anti-ALK2 blocking antibody, DaVinci
3. 学会等名 2019 FOP Family Gathering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M, Tsuji S, Takaishi K, Kunikata T, Nakamura K, Kawaguchi Y
2. 発表標題 Characterization of an anti-ALK2 blocking antibody, DaVinci
3. 学会等名 2019 FOP Drug Development Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 病態生理部門における骨を核とした研究活動
3. 学会等名 第17回RCGMフロンティアシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐岳信、塚本翔、倉谷麻衣
2. 発表標題 抗ALK2阻害抗体の結合と阻害活性に重要なALK2細胞外領域アミノ酸残基の同定
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 Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M, Tsuji S, Takaishi K, Kunikata T, Nakamura K, Kawaguchi Y, Hasegawa J
2. 発表標題 Identiffication of a critical amino acid residue in ALK2 for the binding and inhibition by the anti-ALK2 blocking antibody
3. 学会等名 ASBMR 2019 Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsukamoto S, Kuratani M, Sekine N, Okubo M, Tanaka S, Jimi E, Oda H, Katagiri T
2. 発表標題 Wnt7b expressed by hypertrophic chondrocytes is a critical inducer of bone formation during endochondral ossification
3. 学会等名 ASBMR 2019 Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本翔、倉谷麻衣、関根典子、大久保美里、田中伸哉、自見英治郎、織田弘美、片桐岳信
2. 発表標題 Wnt7bは内軟性国家における骨形成誘導因子である
3. 学会等名 第17回RCGMフロンティアシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsukamoto S, Kuratani M, Sekine N, Okubo M, Tanaka S, Jimi E, Oda H, Katagiri T
2. 発表標題 A crosstalk between Wnt and TGF- /BMP families regulates endochondral bone formation
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Wnt Signaling (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M, Tsuji S, Takaishi K, Kunikata T, Nakamura K, Kawaguchi Y, Hasegawa J
2. 発表標題 Identiffication of a critical amino acid residue in ALK2 for the binding and inhibition by the anti-ALK2 blocking antibody
3. 学会等名 FASEB SRC on TGF- Superfamily (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsuji S, Tsukamoto S, Kuratani M, Ohte S, Sekine N, Kumagai K, Osawa K, Takaishi K, Nakamura K, Kawaguchi Y, Hasegawa J
2. 発表標題 A role of dimer formation of ALK2, a BMP type1 receptor in the activation of intracellular signaling
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Cartilage (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本翔、倉谷麻衣、関根典子、大久保美里、田中伸哉、自見英治郎、織田弘美、片桐岳信
2. 発表標題 内軟骨性骨化におけるBMPとWntの新たなクロストーク
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsuji S, Tsukamoto S, Kuratani M, Ohte S, Sekine N, Kumagai K, Osawa K, Takaishi K, Nakamura K, Kawaguchi Y
2. 発表標題 Development of blocking antibodies against ALK2 for fibrodysplasia ossificans progressiva.
3. 学会等名 Muscle 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐岳信、辻真之介、塚本翔、倉谷麻衣、大手聡、高石巨澄、中村健介、川口喜朗、長谷川淳
2. 発表標題 BMP受容体ALK2に対する特異的阻害抗体の解析.
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 異所性骨化の発症機序の解明と治療薬開発への応用.
3. 学会等名 第39回日本再生・医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsukamoto, S., Kuratani, M., Sekine, N., Okubo, M., Nakachi, Y., Katagiri, T
2. 発表標題 A novel crosstalk between the TGF- and Wnt families in endochondral ossification.
3. 学会等名 The 16th RCGM International Symposium of Academic Frontier (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakachi, Y., Tsukamoto, S., Iwanaga, Y., Katagiri, T
2. 発表標題 Gene analysis related to Gender Dysphoria.
3. 学会等名 The 16th RCGM International Symposium of Academic Frontier (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsukamoto, S., Kuratani, M., Sekine, N., Okubo, M., Nakachi, Y., Tanaka, S., Jimi, E., Oda, H., Katagiri, T.
2. 発表標題 A novel crosstalk between TGF- /BMP and Wnt families through Smad4 in endochondral ossification.
3. 学会等名 ASBMR 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsukamoto, S., Kuratani, M., Sekine, N., Okubo, M., Nakachi, Y., Tanaka, S., Jimi, E., Oda, H., Katagiri, T.
2. 発表標題 A novel crosstalk between TGF- /BMP and Wnt families through Smad4 in endochondral ossification.
3. 学会等名 Mechanistic and Therapeutic Advances in Rare Skeletal Diseases Research Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katagiri, T., Tsuji, S., Tsukamoto, S., Kuratani, M., Ohte, S., Takaishi, K., Nakamura, K., Kawaguchi, Y., Hasegawa, J.
2. 発表標題 An antibody against ALK2 extracellular domain reveals a role of dimer formation for signal activation.
3. 学会等名 ASBMR 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsukamoto, S., Kuratani, M., Sekine, N., Okubo, M., Nakachi, Y., Tanaka, S., Jimi E., Oda, H., Katagiri, T.
2. 発表標題 A novel crosstalk between BMP and Wnt7b in postnatal endochondral ossification.
3. 学会等名 12th International BMP Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kuratani, M., Tsukamoto, S., Sekine, N., Okubo, M., Nakachi, Y., Katagiri, T.
2. 発表標題 Expression levels of BMP ligands are increased by muscle trauma.
3. 学会等名 12th International BMP Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katagiri, T., Tsuji, S., Tsukamoto, S., Kuratani, M., Ohte, S., Takaishi, K., Nakamura, K., Kawaguchi, Y., Hasegawa, J.
2. 発表標題 A role of dimer formation of ALK2, a BMP type I receptor, in the activation of intracellular signaling.
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Cartilage (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 筋肉が骨に変わる難病の克服に向けて
3. 学会等名 飯能ロータリークラブ講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katagiri, T.
2. 発表標題 A connection between bone and muscle by BMPs.
3. 学会等名 Seminar at University of California Davis（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 進行性骨化性線維異形成症（FOP）に対する革新的治療薬の創出
3. 学会等名 第16回RCGM国際フロンティアシンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 FOPの克服に向けて
3. 学会等名 第12回 国際BMPカンファレンス 市民公開講座 FOPを治す！～研究者から患者へのメッセージ～（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katagiri, T
2. 発表標題 Bone morphogenetic proteins: critical regulators of bone formation.
3. 学会等名 12th International BMP Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katagiri, T
2. 発表標題 Gift from C2C12 myoblasts.
3. 学会等名 12th International BMP Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 生理的および病的な骨形成を制御するBMP研究の最前線
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 進行性骨化性線維異形成症の病態解明に基づく治療薬開発
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会 メインシンポジウムA (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katagiri T
2. 発表標題 Update of an anti-ALK2 blocking antibody.
3. 学会等名 FOP Drug Development Forum 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 FOPの創薬に向けた取り組み
3. 学会等名 FOP研究班報告会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 進行性骨化性線維異形成症FOPの克服に向けた取り組み
3. 学会等名 第15回RCGMフロンティアシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐岳信
2. 発表標題 難病FOP研究の最先端.
3. 学会等名 九州歯科大学大学院セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsuji S, Tsukamoto S, Kuratani M, Ohte S, Sekine N, Kumagai K, Osawa K, Takaishi K, Nakamura K, Kawaguchi Y
2. 発表標題 Development of blocking antibodies against ALK2 for fibrodysplasia ossificans progressiva.
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Bones and Teeth (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐岳信、辻真之介、塚本翔、大手聡、熊谷桂吾、大澤賢次、高石巨澄、中村健介、川口喜朗、長谷川淳
2. 発表標題 BMPのI型受容体ALK2に対する特異的阻害抗体の開発.
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsuji S, Tsukamoto S, Ohte S, Kumagai K, Osawa K, Takaishi K, Nakamura K, Kawaguchi Y, Hasegawa J
2. 発表標題 Development of blocking monoclonal antibodies against ALK2, which is a type I receptor for BMPs.
3. 学会等名 2017 FASEB Science Research Conferences on The TGF- Superfamily (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsukamoto S, Sekine N, Kuratani M, Kumagai K, Tanaka S, Jimi E, Oda H, Katagiri T
2. 発表標題 Analysis of skeletal growth in Smad4 knockout mice.
3. 学会等名 2017 FASEB Science Research Conferences on The TGF- Superfamily (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐岳信、辻真之介、塚本翔、大手聡、熊谷桂吾、大澤賢次、高石巨澄
2. 発表標題 軟組織における異所性骨化を誘導するBMP受容体ALK2に対する特異的阻害抗体の開発
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsuji S, Tsukamoto S, Ohte S, Kumagai K, Osawa K, Takaishi K, Nakamura K, Kawaguchi Y, Hasegawa J
2. 発表標題 Development of blocking monoclonal antibodies against ALK2, which is a type I receptor for BMPs.
3. 学会等名 2017 ASBMR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsukamoto S, Sekine N, Kuratani M, Kumagai K, Tanaka S, Jimi E, Oda H, Katagiri T
2. 発表標題 ostnatal ablation of Smad4 enhances endochondral ossification in epiphyseal growth plate.
3. 学会等名 2017 ASBMR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsukamoto S, Sekine N, Kuratani M, Kumagai K, Jimi E, Katagiri T
2. 発表標題 Analysis of skeletal phenotypes in Smad4 conditional knockout mice.
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kuratani M, Tsukamoto S, Katagiri T
2. 発表標題 Analysis of the TGF- family ligands that are increased in regenerating skeletal muscle and induce BMP signaling via a mutant ALK2 associated with fibrodysplasia ossificans progressiva.
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本翔、関根典子、倉谷麻衣、熊谷桂吾、大久保美里、片桐岳信
2. 発表標題 転写共役因子Smad4は軟骨細胞分化を介して骨形成を制御する.
3. 学会等名 第15回RCGMフロンティアシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倉谷麻衣、塚本翔、関根典子、片桐岳信
2. 発表標題 BMP受容体ALK2が誘導する異所性骨化モデルの構築
3. 学会等名 第15回RCGMフロンティアシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katagiri T, Tsuji S, Tsukamoto S, Kuratani M, Ohte S, Sekine N, Kumagai K, Osawa K, Takaishi K, Nakamura K, Kawaguchi Y
2. 発表標題 Development of blocking antibodies against ALK2 for fibrodysplasia ossificans progressiva.
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Antibody Biology and Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門
http://www.saitama-med.ac.jp/genome/Div04_PPhysiol/index.html
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 病態生理部門
http://www.saitama-med.ac.jp/genome/Div04_PPhysiol/index.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
研究 分 担 者	自見 英治郎 (Jimi Eijiro) (40276598)	九州大学・歯学研究院・教授 (17102)	
研究 分 担 者	仲地 ゆたか (Nakachi Yutaka) (10522097)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教 (17401)	
研究 協 力 者	塚本 翔 (Tsukamoto Sho) (20707658)	埼玉医科大学・医学部・助教 (32409)	
研究 協 力 者	倉谷 麻衣 (Kuratani Mai) (50758109)	埼玉医科大学・医学部・助手 (32409)	