

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04379

研究課題名(和文)免疫系細胞の膜輸送を制御する新規分子の発見とその病態の解明

研究課題名(英文) Discovery of a novel gene regulating membrane trafficking of immune cells and elucidation of its pathology

研究代表者

筑波 隆幸 (TSUKUBA, Takayuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：30264055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は独自の研究から、破骨細胞の分化過程で増大する遺伝子Rab44を発見した。本研究では、Rab44の機能を特に免疫系細胞について明らかにした。まず分子メカニズムとして、Rab44欠損はリソソームからのカルシウム流入を増大させる事を見出した。次に組織分布を調べると、Rab44は骨髄細胞に高レベルで発現し、他の組織では低いレベルで発現することが分かった。さらにRab44遺伝子欠損マウスを作製し、アナフィラキシー反応を惹起すると同マウスは野生型マウスに比べ、アナフィラキシー症状が半分程度減少することが分かった。これらの結果から、Rab44はアレルギー反応を調節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

我々が作製したRab44欠損マウスを用いた結果では、Rab44はマスト細胞の脱顆粒とIgEを介したアナフィラキシーを調節することが明らかとなった。従って、Rab44を抑制すれば、アナフィラキシー反応、さらには種々のアレルギー反応が抑制される可能性が示唆される。Rab44は酵素分子であることから、Rab44の抑制薬を開発すれば、抗アレルギー薬として用いる可能性が考えられる。さらにRab44欠損マウスを持ちいた病態解析を今後行っていけば、Rab44の生体での役割が明らかにできる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Our previous study identified the gene Rab44, which is increased during osteoclast differentiation. In this study, the function of Rab44 especially in immune cells was elucidated. First, as a molecular mechanism, we found that Rab44 deficiency increases calcium influx from lysosomes. Subsequent examination of tissue distribution revealed that Rab44 was expressed at high levels in bone marrow cells and at low levels in other tissues. Furthermore, we generated Rab44-deficient mice, and we compared wild and Rab44-deficient mice when anaphylactic reaction was induced. As a result, the anaphylactic reactions of Rab44-deficient mice were reduced by about half compared with wild-type mice. These results indicate that Rab44 regulates allergic reaction.

研究分野：歯科薬理学

キーワード：Rab44 免疫系細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 破骨細胞での新規 Rab44 遺伝子の発見

破骨細胞は骨を分解する多核細胞であり、骨吸収時には“分泌リソソーム”を骨面に放出する。分泌リソソームはミネラルを溶解するプロトンや有機質成分を分解するタンパク質分解酵素が含まれる。我々は破骨細胞におけるリソソーム機能を制御する新規遺伝子を同定するため、分化条件の異なる破骨細胞で mRNA を抽出し、逆転写~DNA マイクロアレーを行なった。発現レベルに差異のあった遺伝子を分類し、膜タンパク質群と膜輸送調節因子群に分けた。この方法で全く論文報告されていない Rab44 遺伝子が同定できた。さらに詳細な解析で我々はこの Rab44 遺伝子が破骨細胞の分化成熟化過程で発現レベルが増大することを見出した。Rab44 タンパクはヒトで 1021 個のアミノ酸、マウスで 725 個のアミノ酸から構成される。一般的な Rab タンパクは 210 個前後であるので、Rab44 は大きいタンパク質である。Rab44 の構造的特徴はオルガネラの係留に關与する Coiled-coil ドメインと他のタンパク質と結合することができるプロリンリッチドメイン (PRD) を持つことである。さらにヒト Rab44 にはカルシウム結合領域である EF ハンドモチーフが存在するのに対して、マウスでは欠落している。一般的に Rab タンパク質は小胞輸送や膜輸送を調節することが知られている。Rab タンパク質は GTP が結合した活性化型と GDP が結合した不活性化型をサイクルとした分子スイッチとして機能する。それぞれの分子が特定のオルガネラに局在してエフェクターと呼ばれる特異的な結合分子を膜上にリクルートすることでそれぞれのオルガネラの機能に必要な分子を供給する。

(2) 破骨細胞における Rab44 遺伝子ノックダウン及び過剰発現による解析

Rab44 遺伝子をマクロファージから破骨細胞に分化する間、siRNA でノックダウンして TRAP 染色を行なった。Rab44 ノックダウン破骨細胞は細胞同士の融合が活発になっており、巨大化・多核化した。さらに Rab44 ノックダウン破骨細胞は殆どのマーカー遺伝子は発現レベルが上昇していたことなどから Rab44 が欠損すると破骨細胞が活性化することが明らかとなった。Rab44 遺伝子を過剰発現させたマクロファージ系 RAW-D 細胞に RANKL 刺激を行って、破骨細胞分化させると、単核細胞に留まる細胞が多く、破骨細胞分化が抑制されていた。この知見は Rab44 遺伝子ノックダウンと逆になっていた。

2. 研究の目的

破骨細胞のみならず免疫細胞であるマクロファージ及びマスト細胞における新規分子 Rab44 の機能を明らかにするために、これらの細胞での siRNA によるノックダウンとベクター導入による過剰発現細胞を用いた解析を行った。さらに Rab44 遺伝子欠損マウスの作製を行って、野生型マウスと欠損マウスの比較解析により個体レベルでマウスでの骨組織・骨代謝の変化、アレルギー疾患モデルマウスでの Rab44 の機能の解析を行った。本研究により、これまで全く解析されていなかった新規分子 Rab44 のマクロファージ及びマスト細胞における分子メカニズムの解明と個体レベルでの病態の解明が行った。

3. 研究の方法

(1) カルシウムオシレーション測定

マウスのマクロファージ系 Raw-D 細胞について、RANKL で 24 時間刺激した後、RANKL の存在下で、コントロール siRNA または Rab44 特異的 siRNA を 24 時間トランスフェクトした。その後、共焦点レーザー走査顕微鏡を用いて、Fluo 4-AM および Fura Red AM を用いてカルシウムオシレーションを測定した。

(2) Rab44 遺伝子欠損マウスの作製

Rab44 遺伝子の生体内での機能を探るべく遺伝子欠損マウスを作製し、解析を試みた。作製は理化学研究所生体ゲノム工学研究チームに協力を依頼し、CRISPR/Cas9 による迅速な作製方法で実行した。受精卵に注入した sgRNA/Cas9 が標的遺伝子の両方のアレルを切断すると変異マウスが得られた。

(3) マウスでのアナフィラキシー反応

野生型および Rab44 欠損マウスに抗 DNP マウス IgE 抗体を投与し、24 時間後に DNPHSA の静脈内投与の静脈内注射することによりアナフィラキシーを惹起した。抗原を投与後、直腸デジタル温度計を使用して、体温を 5 分ごとに 30 分間測定した。

4. 研究成果

(1) Rab44 欠損はリソソームからのカルシウム流入を増大させる

リソソームの重要な機能の 1 つとして、細胞内カルシウムの貯留機能がある。リソソーム機能が異常になれば、カルシウム流入機構に変化が生じ、それに続く様々な細胞内シグナル伝達機構が異常になることが知られている。リソソームに存在するカルシウムチャネル TRAPML1 のアゴニスト ML-SA1 で刺激すると Rab44 ノックアウトマクロファージでコントロールに比べて大きなカルシウム流入が認められた。この結果よりマクロファージに Rab44 遺伝子が欠損すると

リソソーム性のカルシウムオシレーションが増大すること (図 1)

初期エンドソームが濃縮化すること、カルシウム依存性転写因子の NFATc1 の量が増大することが分かった。従って、Rab44 はリソソームからのカルシウム流入を調節している事が明らかとなった (図 2) この様に、Rab44 欠損が破骨細胞の活性化に繋がる分子メカニズムが解明された。

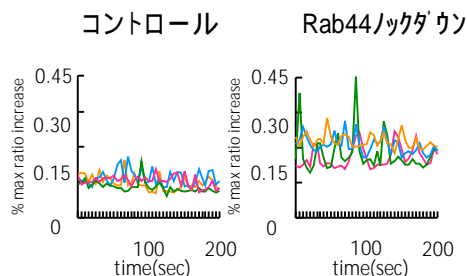


図 1: カルシウムオシレーションの変化

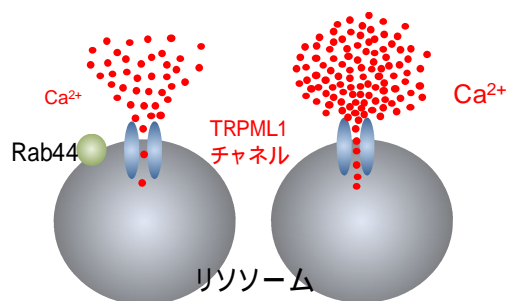


図 2: Rab44 が欠損するとリソソームからのカルシウム流入が増大する

(2) Rab44 は骨髄細胞に高レベルで発現し、他の組織では低いレベルで発現する

Rab44 は骨髄で強く発現し、免疫関連組織ではわずかに発現することが明らかとなった。具体的には mRNA レベルでは、Rab44 は骨髄で高度に発現し、精巣上体、肺、皮膚、脾臓、胸腺、卵巣、子宮、および肝臓でわずかに発現した。Rab44 の発現は、胃、小腸、大腸、心臓、腎臓、大脳、小脳、膵臓ではほとんど検出されなかった。Rab44 タンパク質の発現を調べるために、ウエスタンブロッティングを行った。骨髄中の Rab44 タンパク質は、分子量が約 75 kDa と 100 kDa の 2 つの形態として検出された。しかしながら、脾臓および胸腺からの Rab44 タンパク質は、約 150 kDa の分子量を有することが検出された。これらのバンドは、Rab44 ノックアウトマウスの骨髄または他の組織では検出されなかったため、これらのバンドが Rab44 特異的であることを確かされた。

(3) Rab44 欠損マウスはアナフィラキシー反応が减弱する

マスト細胞はアナフィラキシーとアレルギーを惹起する細胞であり、自然免疫や獲得免疫に関与する免疫応答を調節する。マスト細胞のエキソサイトーシスを調節する分子メカニズムについては、まだ詳細には明らかにされていない。そのため、Rab44 欠損マウスを用いてマスト細胞

の脱顆粒とそれに伴うアナフィラキシー反応における Rab44 の役割について解析を行った。

Rab44 は、マスト細胞で最も高い発現レベルを示し、スプライシングバリエーションとして 2 つのアイソフォームで発現することを見出した。さらに Rab44 欠損マウスを作製すると、同マウスは野生型マウスに比べ、アナフィラキシー症状が半分程度減少を示した (図 3)。同様に Rab44 ノックアウトマウス由来の骨髄マスト細胞は Fc RI を介したヒスタミンと β -ヘキソサミニダーゼ分泌が野生型細胞に比べて有意に減少していた。

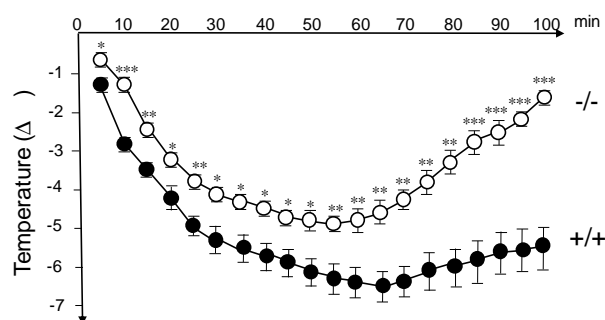


図 3: Rab44 欠損マウスはアナフィラキシー反応が减弱する

これらの結果から、Rab44 はマスト細胞の脱顆粒とマウスの IgE を介したアナフィラキシーを調節することが明らかとなりました。今後は Rab44 を標的とした治療薬への応用や、同マウスをもちいた病態解析などが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kadowaki T, Yamaguchi Y, Kido MA, Abe T, Ogawa K, Tokuhisa M, Gao W, Okamoto K, Kiyonari H, Tsukuba T.	4. 巻 17
2. 論文標題 The large GTPase Rab44 regulates granule exocytosis in mast cells and IgE-mediated anaphylaxis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Mol Immunol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41423-020-0413-z.	査読の有無 無
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 Sato C, Yamazaki D, Sato M, Takeshima H, Mently N, Hatano Y, Tsukuba T, Sakai E.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Calcium phosphate mineralization in bone tissues directly observed in aqueous liquid by atmospheric SEM (ASEM) without staining: microfluidics crystallization chamber and immuno-EM.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-43608-6.	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 Narahara S, Sakai E, Kadowaki T, Yamaguchi Y, Narahara H, Okamoto K, Asahina I, Tsukuba T.	4. 巻 9
2. 論文標題 KBTBD11, a novel BTB-Kelch protein, is a negative regulator of osteoclastogenesis through controlling Cullin3-mediated ubiquitination of NFATc1.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3523
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-40240-2.	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 -
1. 著者名 Yamaguchi Y, Sakai E, Okamoto K, Kajiya H, Okabe K, Naito M, Kadowaki T, Tsukuba T.	4. 巻 75
2. 論文標題 Rab44, a novel large Rab GTPase, negatively regulates osteoclast differentiation by modulating intracellular calcium levels followed by NFATc1 activation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Mol Life Sci.	6. 最初と最後の頁 33-48.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00018-017-2607-9.	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 Takii R, Kadowaki T, Tsukuba T, Yamamoto K.	4. 巻 824
2. 論文標題 Inhibition of gingipains prevents Porphyromonas gingivalis-induced preterm birth and fetal death in pregnant mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 48-56.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.01.028.	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 Sakamoto H, Yamashita K, Okamoto K, Kadowaki T, Sakai E, Umeda M, Tsukuba T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Transcription factor EB influences invasion and migration in oral squamous cell carcinomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Dis.	6. 最初と最後の頁 741-748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.12826.	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 Fukuma Y, Sakai E, Komaki S, Nishishita K, Okamoto K, Tsukuba T.	4. 巻 45
2. 論文標題 Rutaecarpine attenuates osteoclastogenesis by impairing macrophage colony stimulating factor and receptor activator of nuclear factor γ -B ligand-stimulated signalling pathways.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Pharmacol Physiol.	6. 最初と最後の頁 863-865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.12941	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 Narahara H, Sakai E, Yamaguchi Y, Narahara S, Iwatake M, Okamoto K, Yoshida N, Tsukuba T.	4. 巻 234
2. 論文標題 Actin binding LIM 1 (abLIM1) negatively controls osteoclastogenesis by regulating cell migration and fusion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 486-499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.26605.	査読の有無 無
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 Komaki S, Sakai E, Fukuma Y, Nishishita K, Okamoto K, Tsukuba T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Dihydroartemisinin represses osteoclastogenesis of bone marrow macrophages through reduced NFATc1 expression and impaired phosphorylation of I B .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 169-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.39.169	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 Iwatake M, Nishishita K, Okamoto K, Tsukuba T.	4. 巻 359(2)
2. 論文標題 The Rho-specific guanine nucleotide exchange factor Plekhg5 modulates cell polarity, adhesion, migration, and podosome organization in macrophages and osteoclasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp Cell Res.	6. 最初と最後の頁 415-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2017.08.025.	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 Sakai E, Morita M, Ohuchi M, Kido MA, Fukuma Y, Nishishita K, Okamoto K, Itoh K, Yamamoto M, Tsukuba T.	4. 巻 31(9)
2. 論文標題 Effects of deficiency of Kelch-like ECH-associated protein 1 on skeletal organization: a mechanism for diminished nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1 during osteoclastogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 4011-4022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201700177R.	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 Inamitsu H, Okamoto K, Sakai E, Nishishita K, Murata H, Tsukuba T.	4. 巻 37(7)
2. 論文標題 The dental resin monomers HEMA and TEGDMA have inhibitory effects on osteoclast differentiation with low cytotoxicity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Appl Toxicol.	6. 最初と最後の頁 817-824.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.3429.	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 Yamashita K, Iwatake M, Okamoto K, Yamada SI, Umeda M, Tsukuba T.	4. 巻 23(4)
2. 論文標題 Cathepsin K modulates invasion, migration and adhesion of oral squamous cell carcinomas in vitro.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oral Dis.	6. 最初と最後の頁 518-525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.12643.	査読の有無 無
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 Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, Zhou Y, Kadowaki T, Nakanishi H.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Infection of microglia with Porphyromonas gingivalis promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12173-1	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 -

〔学会発表〕 計25件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 佐藤主税, Memtily Nassirhadjy, 旗野悠里, 佐藤真理, 坂井詠子
2. 発表標題 電子顕微鏡による硬組織・細胞・リン酸カルシウムの親水環境での観察
3. 学会等名 第38回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥舎 有加, 板垣まみ, 十川 千春, 江口傑徳, 坂井詠子, 筑波隆幸, 岡元 邦彰
2. 発表標題 破骨細胞分化を負に制御するRabタンパク質の同定
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川晃平, 門脇知子, 山口優, 徳久美都子, 梅田正博, 筑波隆幸
2. 発表標題 Rab44タンパク質の細胞内局在とその制御に関する解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳久美都子, 門脇知子, 小川晃平, 山口優, 梅田正博, 筑波隆幸
2. 発表標題 マウスにおけるRab44の組織分布および発現変動の解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakai E, Yamaguchi Y, Fukuma Y, Nishishita K, Tsukuba T
2. 発表標題 Effects of deficiency of Kelch-like ECH-associated protein 1 on osteoclastogenesis by constitutive activation of nuclear factor E2 p45-related factor 2.
3. 学会等名 18th World congress of basic and clinical pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 筑波隆幸
2. 発表標題 エンドソーム・リソソーム機能と骨細胞
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂井詠子, 福間裕, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸
2. 発表標題 Keap1遺伝子欠損はin vivoおよびin vitroにおいて骨の細胞分化を抑制する
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福間裕, 坂井詠子, 小巻俊介, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸
2. 発表標題 Rutaecarpineの破骨細胞分化抑制効果
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下健太郎, 岩竹真弓, 山田慎一, 岡元邦彰, 梅田正博, 筑波隆幸
2. 発表標題 カテプシンKは口腔扁平上皮癌の転移、遊走、接着を制御する
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲光宏之, 岡元邦彰, 坂井詠子, 西下一久, 村田比呂司, 筑波隆幸
2. 発表標題 歯科レジンモノマーHEMA及びTEGDMAは低い細胞毒性で破骨細胞抑制活性を持つ
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小巻俊介, 坂井詠子, 福間裕, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸
2. 発表標題 Dihydroartemisininの破骨細胞分化抑制効果
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口優, 坂井詠子, 岡元邦彰, 門脇知子, 筑波隆幸
2. 発表標題 破骨細胞分化を制御する新規Rabタンパク質の同定と解析
3. 学会等名 第22回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎原春菜, 坂井詠子, 岡元邦彰, 吉田教明, 筑波隆幸
2. 発表標題 Actin-Binding LIM protein 1は破骨細胞における細胞骨格形成と細胞機能を制御する
3. 学会等名 第59回日本歯科基礎医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡元邦彰, 坂井詠子, 筑波隆幸
2. 発表標題 コバルトプロトポルフィリンの破骨細胞分化および活性化に対する影響
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂井詠子, 岡元邦彰, 筑波隆幸
2. 発表標題 ヘムオキシゲナーゼ1の発現抑制はカスパーゼ3の活性化、HMGB1の細胞外遊離と破骨細胞分化に必要である
3. 学会等名 第59回日本歯科基礎医学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口優, 坂井詠子, 岡元邦彰, 鍛冶屋浩, 岡部幸司, 門脇知子, 筑波隆幸
2. 発表標題 破骨細胞分化を制御する新規Rabタンパク質の同定と機能解析
3. 学会等名 第59回日本歯科基礎医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂井詠子, 福間裕, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸
2. 発表標題 Keap1遺伝子欠損はIrf8とMafBの発現上昇を介して破骨細胞分化を抑制する
3. 学会等名 第59回日本歯科基礎医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口優, 坂井詠子, 岡元邦彰, 鍛冶屋浩, 岡部幸司, 門脇知子, 筑波隆幸
2. 発表標題 新規高分子量Gタンパク質Rab44はCa ²⁺ 流入及びNFATc1経路を介して破骨細胞分化を負に制御する
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂元裕, 山下健太郎, 岡元邦彰, 門脇知子, 梅田正博, 筑波隆幸
2. 発表標題 扁平上皮癌細胞の増殖能・浸潤能・転移能における転写因子TFEBの役割
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂井詠子, 福間裕, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸
2. 発表標題 Keap1遺伝子欠損はNrf2の活性化を介して破骨細胞分化を抑制する
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎原峻, 坂井詠子, 山口優, 榎原春菜, 門脇知子, 岡元邦彰, 朝比奈泉, 筑波隆幸
2. 発表標題 破骨細胞分化を負に制御する新規Kelchタンパク質の同定と機能解析
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shun Narahara, Eiko Sakai, Tomoko Kadowaki, Yu Yamaguchi, Haruna Narahara, Kuniaki Okamoto, Yoshinori Sumita, Izumi Asahina, Takayuki Tsukuba:
2. 発表標題 KBTBD11, a novel BTB-Kelch protein, is a negative regulator of osteoclastogenesis through controlling Cullin3-mediated ubiquitination
3. 学会等名 ASCB EMBO Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤主税, 杉本真也, Mentily Nassirhadjy, 山澤徳志子, 佐藤真理, 坂井詠子
2. 発表標題 大気圧走査電子顕微鏡ASEMによる組織・細胞の免疫電顕法とcryo-TEM観察
3. 学会等名 第75回日本顕微鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤主税, 旗野悠里, Mentily Nassirhadjy, 佐藤真理, 坂井詠子
2. 発表標題 大気圧電顕によるリン酸カルシウムと破骨細胞の水中観察と免疫電顕
3. 学会等名 第39回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤主税, 杉本真也, 旗野悠里, 佐藤真理, 坂井詠子
2. 発表標題 大気圧走査電子顕微鏡ASEMによる骨組織再構築の水中免疫電顕法とcryo-TEM観察
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大谷啓一 監著 / 鈴木邦明・戸苅彰史・青木和広・兼松隆・筑波隆幸 編	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 448
3. 書名 現代歯科薬理学 第6版	

〔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	坂井 詠子 (SAKAI Eiko) (10176612)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教 (17301)	
研究分担者	岡元 邦彰 (OKAMOTO Kuniaki) (10311846)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	
研究分担者	門脇 知子(筑波知子) (KADOWAKI Tomoko) (70336080)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授 (17301)	
研究分担者	西下 一久 (NISHISHITA Kazuhisa) (20237697)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教 (17301)	