

令和 3 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02919

研究課題名(和文)膜型RANKLと可溶性RANKLの生理的・病理的機能の解明

研究課題名(英文)Elucidation of physiological and pathological function of membrane-bound and soluble RANKL

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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨の恒常性は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収によって維持される。サイトカインRANKLは破骨細胞分化の必須因子であるが、膜型と可溶性の二種の形態を持つ。またRANKLは免疫組織形成のほか、閉経後骨粗鬆症やがんなどの病態にも深く関わる。しかし、いずれにおいても生体内における膜型と可溶性の役割の違いについては不明であった。本課題ではゲノム編集技術により、可溶性RANKLもしくは膜型RANKLを選択的に欠損させたマウスを作製し、両形態のRANKLの生体制御能を明らかにした。可溶性RANKLは生理的機能や閉経後骨粗鬆症には必要ではものの、骨転移の病態形成に深く関わ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

本研究により、可溶性RANKLは生理学的意義は極めて低いものの、腫瘍細胞に直接作用することで、骨への走化性を促して骨転移を誘導することが判明し、がん骨転移における可溶性RANKLの特異機能が明らかとなった。最近、ヒトの乳がん患者において血中の可溶性RANKL濃度が、以後の骨転移発生率と相関するという報告がなされた。可溶性RANKLは骨転移発生率を読み取る血清バイオマーカーとして有用であることが示唆され、がんに対する新たな予防・先制医療の開発に重要な知見をもたらすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Bone tissue is remodeled by a concerted action of osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation. RANKL, an essential cytokine for osteoclast differentiation, is synthesized as a membrane-bound molecule, and cleaved into its soluble form by proteases. RANKL is critical for not only bone remodeling but also the immune organ formation. In addition, excess RANKL signal causes abnormal osteoclast activation, resulting in various bone diseases such as osteoporosis and bone metastasis. However, the functional difference between soluble and membrane-bound forms of RANKL has been poorly understood in vivo so far. In the project, we have elucidated in vivo significances of two forms of RANKL by generating mice that selectively lack each RANKL. We have demonstrated that soluble RANKL is dispensable for physiological regulation of bone and immune systems and postmenopausal osteoporosis, and that soluble RANKL has a distinct and pivotal role in bone metastases.

研究分野：骨免疫学

キーワード：骨代謝 破骨細胞 RANKL 免疫組織 がん骨転移

1. 研究開始当初の背景

骨の恒常性は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成とのバランスにより維持される。破骨細胞は単球/マクロファージ系前駆細胞由来の多核巨細胞であり、酸やタンパク質分解酵素を分泌して骨を吸収する。破骨細胞の分化には、骨芽細胞や骨細胞、滑膜線維芽細胞などの間葉系の支持細胞が産生するサイトカイン・RANKL からシグナルを受け取ることが必要である (Okamoto et al, *Physiol Rev*, 2017)。RANKL は TNF ファミリーに属するサイトカインであり、破骨細胞前駆細胞はその受容体 RANK を発現している。RANKL 及び RANK の遺伝子欠損マウスは重篤な大理石骨病と歯の萌出不全を呈し、またヒトの常染色体劣性大理石骨病においても RANKL と RANK の機能喪失型変異が見出されている。逆に、病的要因により RANKL が過剰に発現されると、破骨細胞の分化・生存が増進され、関節リウマチの骨破壊や閉経後骨粗鬆症、骨腫瘍等の骨量減少疾患の誘因となる。近年 RANKL に対するヒト型モノクローナル抗体製剤デノスマブが骨粗鬆症、多発性骨髄腫及び固形癌骨転移による骨病変、関節リウマチの骨破壊の治療に承認され、大きな期待が寄せられている。こうした背景からも特に関節リウマチ研究では、血清中の RANKL 濃度が骨吸収評価の対象にされつつある。RANKL は治療のみならず予防医療という点でも、当該医学分野において重要な生体制御因子である。また RANKL は骨のみならず、胸腺やリンパ節、腸管 M 細胞の分化など免疫組織の形成や、妊娠期の乳腺成熟にも必須のサイトカインである。実際、RANKL 欠損マウスは破骨細胞分化障害に伴う大理石骨病を呈する他、リンパ節の形成不全や胸腺髄質細胞分化障害、腸管 M 細胞の分化障害、乳腺成熟不全をきたす。

RANKL は 1 回膜貫通型タンパク質として産生され、ホモ三量体として機能する。また他の TNF ファミリーサイトカインと同様に、細胞外領域でプロテアーゼによる切断を受け、可溶性タンパク質としても産生される。このように膜タンパク質が細胞表面でプロテアーゼによる切断を受け、細胞外ドメインが可溶性として放出される現象を ectodomain shedding と呼ぶ。RANKL の ectodomain shedding を担うプロテアーゼとしては、MMP14 や ADAM10 等が知られている。in vitro 実験により、膜型 RANKL も可溶性 RANKL も RANK の agonistic ligand として機能することが分かっているものの、これまでいくつかの in vitro 培養実験から、膜型 RANKL の方が破骨細胞分化を効率的に誘導できる、すなわち RANKL 発現細胞と RANK 発現細胞同士の直接作用が重要である、と考えられてきた。一方で、可溶性 RANKL の重要性を示唆する報告もある。骨代謝に関わる RANKL の産生源としては、長年骨芽細胞であるという考えが主流であったが、近年 RANKL のコンディショナルノックアウトマウスの解析から、その考えが一変された。胎生期から成長期における内軟骨性骨化では軟骨細胞や骨芽細胞が主要な RANKL 供給源であり、成体では骨細胞が RANKL の主な供給源として働く。骨細胞は成長に伴い力学的負荷を感受することで RANKL を発現し、骨リモデリングを制御すると考えられている。従って、骨に埋没した骨細胞と、骨髄腔内の破骨細胞前駆細胞との位置的关系性を考慮すると、骨細胞による破骨細胞分化誘導には可溶性 RANKL の関与が大きいのではないかと推察できる。しかしながら、骨代謝における可溶性 RANKL の重要性を生体レベルで検証された例がなかった。さらに骨代謝だけでなく、免疫組織形成や乳腺成熟などの生理学的役割や、骨粗鬆症や炎症性骨破壊、がんなどの病理学的役割に、果たして可溶性 RANKL がどの程度関与しているのか、明らかにされてこなかった。

2. 研究の目的

以上より本課題では、CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集技術を用いて、可溶性 RANKL が産生されないマウス (RANKL S: 膜型 RANKL しか存在しない) と、膜型 RANKL を持たないマウス (RANKL M: すべて可溶性として分泌される) を作製し解析することで、膜型 RANKL と可溶性 RANKL それぞれの機能を生体レベルで明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

CRISPR/Cas9 システムにより、RANKL 細胞外領域のプロテアーゼ認識箇所を欠損させることで、可溶性 RANKL が産生されないマウス (RANKL S) を作製する。一方、RANKL 遺伝子の N 末端～切断箇所を欠損させ、代わりにシグナルペプチドを付加させることで、すべて可溶性として分泌されるマウス (RANKL M マウス) を作製する。それぞれの骨組織、免疫組織形成などを解析する他、閉経後骨粗鬆症やがん骨転移モデルを実施することで、膜型 RANKL と可溶性 RANKL の生理学的・病理学的重要性を検討した。

4. 研究成果

(1) RANKL S マウスの血清、骨髄液、並びに新生仔頭蓋冠由来細胞の培養上清では可溶性 RANKL は検出されなかった。一方、新生仔頭蓋冠由来細胞の膜型 RANKL は野生型マウス由来の細胞と同等に発現しており、RANKL S は可溶性 RANKL のみを選択的に欠損したマウスであることが確認された。

(2) 全身性の RANKL 欠損マウスは破骨細胞を完全に欠失するため、重度の大理石骨病を呈し、歯牙の萌出不全を来す。一方、RANKL S マウスは正常な歯牙の萌出と成長を認め、6 週齢のマウス

では海綿骨、皮質骨共に骨量増加を認めなかった。破骨細胞数、骨芽細胞数、骨形成速度いずれも野生型マウスと有意な差は認めず、可溶性 RANKL は骨格形成や骨リモデリングに寄与しないことが判明した。また、RANKL S マウスはリンパ節も正常であり、リンパ球の割合も細胞数も野生型マウスと同等であった。さらに胸腺髄質も正常であり、Aire 陽性胸腺髄質上皮細胞の数、局在に関しても野生型と有意な差は認められなかった。腸管 M 細胞についても RANKL S マウスでも正常であり、可溶性 RANKL は、胸腺、リンパ節、腸管 M 細胞といった免疫組織形成にも総じて必要ではないことが示された。腸管 M 細胞分化を誘導する RANKL の産生源としては、濾胞上皮直下の MadCAM1 陰性間葉系細胞 (M cell inducer cells: MCI) が同定されており (Nagashima et al, Nat Immunol, 2017)、RANK 陽性腸管上皮細胞と MCI 細胞との直接的な接触が M 細胞分化に必要であると考えられる。さらに、RANKL S の雌マウスは問題なく妊娠、出産でき、仔マウスへの授乳も正常であることから、乳腺成熟に対しても可溶性 RANKL は必要ないことがわかった。

(3) RANKL M マウスの血清、骨髓液、並びに新生仔頭蓋冠由来細胞の培養上清では可溶性 RANKL が検出される一方、新生仔頭蓋冠由来細胞および活性化 T 細胞上の膜型 RANKL が発現しておらず、RANKL M マウスは膜型 RANKL を選択的に欠損したマウスであることが確認された。RANKL M マウスは、RANKL S マウスと異なり、著明な大理石骨病を呈した。従って、破骨細胞分化には可溶性 RANKL だけでは十分でなく、膜型 RANKL を介した細胞間相互作用が必須であると示唆された。

(4) 次に閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘出モデルを実施し、可溶性 RANKL の病理学的意義を検証した。野生型マウスでは卵巣摘出により血清中の可溶性 RANKL が上昇する。それにも関わらず、RANKL S マウスでも野生型マウス同等に卵巣摘出による骨量減少が認められた。また歯周病モデルを用いて炎症性骨破壊における可溶性 RANKL の寄与も検証したが、野生型マウスと同等の歯周骨破壊が認められた (Tsukasaki et al, Nat Commun, 2018)。したがって、エストロゲン低下による骨粗鬆症にも炎症性骨破壊においても可溶性 RANKL の関与は少ないと考えられた。

(5) 骨転移は肺癌、乳癌、前立腺癌、メラノーマで頻度が高く、激しい骨痛、病的骨折、筋力低下、脊髄圧迫による麻痺症状や高カルシウム血症などをもたらす。特に体幹部分の荷重骨への転移は、患者の生活に著しい障害を与える。こうしたがん骨転移病態にも RANKL が深く関与している。転移が成立すると、腫瘍細胞は PTHrP や IL-6 等のサイトカインを介して、骨芽細胞上の RANKL 発現を亢進させ、破骨細胞による骨吸収を促す。その結果、骨基質に含まれる成長因子が溶出し、腫瘍細胞の増殖をさらに促進する。このような、腫瘍細胞、骨芽細胞、破骨細胞との間にみられる悪循環 (tumor vicious cycle) が骨転移病態に関与している。さらに、骨転移を起こす多くの乳癌、前立腺癌、腎細胞癌、悪性黒色腫は RANK を発現しており、RANKL は腫瘍細胞に直接作用することで腫瘍細胞の骨組織への走化性を高め、骨組織への転移嗜好性に関与している (Okamoto, J Bone Miner Metab, 2021)。

マウスのがん転移モデルとして汎用されているマウス悪性黒色腫細胞株 B16F10 は破骨細胞誘導活性を示さず、骨破壊を伴わない骨梁間型骨転移を生じることが知られている。また B16F10 細胞も RANK を発現しており、RANKL に対する走化性を生体内で評価できる細胞株である。そこで RANKL S マウスに対して、B16F10 細胞株の左心室移植による骨転移モデルを実施したところ、長管骨、脊椎に対する骨転移が野生型マウスと比べて有意に抑えられることがわかった。一方、破骨細胞活性化には両マウス間で差異が認められなかった。CRISPR/Cas9 法を用いて RANK 遺伝子欠損 B16F10 細胞株を樹立し、骨転移モデルを試したところ、野生型マウスにおける骨転移率は著明に減少し、またその骨転移率は RANKL S マウスでも同等であった。したがって、可溶性 RANKL は破骨細胞活性化に関わらず、腫瘍細胞自身の RANK に作用することで転移を促すことが判明した。B16F10 細胞株は高頻度に副腎と卵巣にも転移するが、こうした骨以外の組織への転移には可溶性 RANKL は関与しない。さらに B16F10 細胞の皮下移植モデルの実験から、可溶性 RANKL は直接腫瘍増殖にも寄与しないことがわかった。さらに、マウス乳がん細胞株 E0771 の骨転移モデルについても、RANKL S マウスで著明に骨転移が抑えられた。E0771 細胞は破骨細胞活性化を促し溶骨型転移を示すものの、骨転移巢の破骨細胞活性化に関しては RANKL S マウスでは差が認められなかった。したがって溶骨性変化を伴う E0771 細胞の骨転移においても、可溶性 RANKL は破骨細胞の活性化に影響は与えず、骨特異的に転移を誘導することが示された。以上より、可溶性 RANKL は腫瘍細胞に直接作用することで、ケモカインのように働き、細胞走化性を誘引して骨転移を導くことがわかった。

以上より、可溶性 RANKL は生理的状況下における骨代謝および免疫組織形成、閉経後骨粗鬆症には必要ではなく、主に膜結合型 RANKL が重要であることが判明した。一方、可溶性 RANKL は腫瘍細胞に直接作用することで、骨への走化性を促して骨転移を誘導することが判明し、がん骨転移における可溶性 RANKL の特異機能が明らかとなった (Asano, Okamoto, et al, Nat Metab, 2019)。可溶性 RANKL は骨組織で高く産生されるため、血液と骨髓の間で可溶性 RANKL の濃度勾配が生じる。その結果、RANK 陽性がん細胞は、可溶性 RANKL 濃度に従い骨への遊走が進む。最近、ヒトの乳がん患者では血中の可溶性 RANKL 濃度が、以後の骨転移発生率と相関するという報告がなされた (Rachner et al, Clin Cancer Res, 2019)。ヒトにおいても可溶性 RANKL が骨髓内へのがん細胞の移動を促進している可能性があり、可溶性 RANKL は骨転移発生率を読み取る血清バイオマーカーとして有用であることが示唆される。

(6) 現在、完全ヒト型 RANKL 抗体デノスマブは、骨粗鬆症や多発性骨髄腫およびがん骨転移による骨病変体がん骨転移による骨病変の治療薬として用いられている。しかしながら、抗体製剤処方に伴う高額な医療費は大きな問題であり、低分子医薬品の開発が緊喫とされている。我々はこれまで、RANKL シグナルに対する低分子阻害剤の有効性を、マウスの疾患モデルを用いて検証してきた (Guerrini, Okamoto et al, Immunity, 2015)。さらに我々は、ヒト由来乳がん細胞株ならびにマウス由来メラノーマ細胞株を用いたがん骨転移マウスモデルにおいて、RANKL 低分子阻害剤の経口投与により、骨転移巣の破骨細胞活性化ならびに腫瘍細胞の骨への遊走を阻害することで、転移進行と骨組織の腫瘍進展が著明に抑制されることを明らかにした (Nakai, Okamoto et al, Bone Res, 2019)。免疫チェックポイント阻害剤を中心としたがん免疫療法の開発が急速に進展する中、抗体製剤以外の RANKL シグナル標的薬も治療選択の幅を広げる一助となりうると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okamoto Kazuo	4. 巻 39
2. 論文標題 Role of RANKL in cancer development and metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 71～81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-020-01182-2	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 Tsukasaki Masayuki, Huynh Nam Cong-Nhat, Okamoto Kazuo, Muro Ryunosuke, et al	4. 巻 2
2. 論文標題 Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 1382～1390
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42255-020-00318-y	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 Tsukasaki Masayuki, Asano Tatsuo, Muro Ryunosuke, Huynh Nam Cong-Nhat, Komatsu Noriko, Okamoto Kazuo, Nakano Kenta, Okamura Tadashi, Nitta Takeshi, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 OPG Production Matters Where It Happened	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108124～108124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2020.108124	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 Asano Tatsuo, Okamoto Kazuo, Nakai Yuta, Tsutsumi Masanori, Muro Ryunosuke, Suematsu Ayako, Hashimoto Kyoko, Okamura Tadashi, Ehata Shogo, Nitta Takeshi, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 1
2. 論文標題 Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 868～875
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42255-019-0104-1	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 Inoue Maia, Okamoto Kazuo, Terashima Asuka, Nitta Takeshi, Muro Ryunosuke, Negishi-Koga Takako, Kitamura Toshio, Nakashima Tomoki, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Arginine methylation controls the strength of c-family cytokine signaling in T cell maintenance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1265 ~ 1276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0222-z	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 Nakai Yuta, Okamoto Kazuo, Terashima Asuka, Ehata Shogo, Nishida Jun, Imamura Takeshi, Ono Takashi, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone Research	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41413-018-0036-5	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 Hayashi Mikihiro, Nakashima Tomoki, Yoshimura Noriko, Okamoto Kazuo, Tanaka Sakae, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 627 ~ 637.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2018.12.021	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 Okamoto Kazuo, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Osteoimmunology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine	6. 最初と最後の頁 a031245 ~ a031245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/cshperspect.a031245	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54件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 岡本一男
2. 発表標題 炎症性骨化誘導シグナルの実態解明
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本一男
2. 発表標題 骨免疫学アップデート
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuo Okamoto
2. 発表標題 Targeting RANKL in bone metastasis
3. 学会等名 AOCE-SICEM 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅野達雄、岡本一男、堤雅紀、新田剛、高柳広
2. 発表標題 可溶性RANKLの生理的機能およびがん骨転移における重要性
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉田拓也、岡本一男、高柳広
2. 発表標題 ゲノム編集技術による遺伝子改変マウスを用いた膜結合型RANKLと可溶性RANKLの生理的機能の解析
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚崎雅之、小松紀子、寺島明日香、岡本一男、高柳広
2. 発表標題 シングルセル解析による破骨細胞運命決定機構の解明
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本一男
2. 発表標題 The Osteoimmune regulator, RANKL
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本一男
2. 発表標題 関節リウマチにおけるT細胞と骨破壊
3. 学会等名 第20回長崎リウマチ・サイトカイン研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本一男
2. 発表標題 骨免疫学
3. 学会等名 東京大学医学部整形外科プロGRESSレポート(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本一男
2. 発表標題 Soluble RANKL in health and diseases
3. 学会等名 第16回Bone Biology Forum(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本一男
2. 発表標題 RANKL in bone, immunity and cance
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 岡本一男
2. 発表標題 骨、免疫、がんにおけるRANKLの役
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会ウインタースクール(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maia Inoue, Kazuo Okamoto, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 PRMT5-mediated arginine methylation controls the strength of signaling via gc-family cytokines required for T cell maintenance
3. 学会等名 103rd Annual Meeting of The American Association of Immunologists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本一男、井上真以亜、高柳広
2. 発表標題 T細胞におけるアルギニンメチル基転移酵素PRMT5による cファミリーサイトカインの制御
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 杉田拓也、岡本一男、高柳広
2. 発表標題 破骨細胞と樹状細胞で発現するGsod遺伝子の機能解析
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 浅野達雄、岡本一男、中井雄太、堤雅紀、末松綾子、岡村匡史、新田剛、高柳広
2. 発表標題 可溶性RANKLの病理学的意義の検証
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 尹文強、岡本一男、寺島明日香、小野岳人、高柳広
2. 発表標題 外傷誘導性異所性骨化マウスモデルの確立
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 寺島明日香、岡本一男、高柳広
2. 発表標題 血友病関節炎における骨破壊メカニズムの解明
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 岡本一男、井上真以亜、高柳広
2. 発表標題 アルギニンメチル基転移酵素PRMT5による cファミリーサイトカイン制御
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島明日香、岡本一男、高柳広
2. 発表標題 血友病性関節炎の病態
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上真以亜、岡本一男、中島友紀、高柳広
2. 発表標題 タンパク質アルギニンメチル化は、 ϵ ファミリーサイトカインシグナルを制御しT細胞の維持に寄与する
3. 学会等名 第34回自己免疫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野達雄、岡本一男、中井雄太、堤雅紀、室龍之介、橋本恭子、末松綾子、岡村匡史、新田剛、高柳広
2. 発表標題 可溶性RANKLのがん骨転移における重要性
3. 学会等名 第20回運動器科学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野達雄、岡本一男、橋本恭子、江幡正悟、高柳広
2. 発表標題 骨転移における可溶性RANKLの病理学的意義
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本一男、浅野達雄、橋本恭子、江幡正悟、高柳広
2. 発表標題 可溶性RANKLは腫瘍増殖と破骨細胞に直接影響せずにRANK陽性腫瘍細胞の骨への転移に寄与する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本一男、浅野達雄、中井雄太、高柳広
2. 発表標題 がん骨転移における可溶型RANKLの重要性
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 中井雄太、岡本一男、寺島明日香、小野卓史、高柳広
2. 発表標題 骨転移における経口低分子RANKL阻害剤の効果
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 寺島明日香、岡本一男、廣瀬旬、高柳広
2. 発表標題 血友病関節炎における骨破壊機序
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 浅野達雄、岡本一男、堤雅紀、室龍之介、末松綾子、橋本恭子、岡村匡史、新田剛、高柳広
2. 発表標題 可溶型RANKLはRANK発現がん細胞の骨転移を促進する
3. 学会等名 第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本一男、井上真以亜、中島友紀、高柳広
2. 発表標題 血球系細胞におけるカルシウム結合タンパク質Efpの機能解析
3. 学会等名 第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉田拓也、岡本一男、高柳広
2. 発表標題 自己免疫性脳脊髄炎の病態に関わるGsod遺伝子の解析
3. 学会等名 第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尹文強、岡本一男、寺島明日香、小野岳人、高柳広
2. 発表標題 外傷誘導性異所性骨化マウスモデルの解析
3. 学会等名 第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島明日香、岡本一男、廣瀬旬、高柳広
2. 発表標題 血友病性関節症における関節破壊」 第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス
3. 学会等名 第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuo Asano, Kazuo Okamoto, Masanori Tsutsumi, Ryunosuke Muro, Takeshi Nitta, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Physiological significance of soluble RANKL in the immune system
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島明日香、岡本一男、高柳広
2. 発表標題 血友病性関節症における関節破壊
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会ウインタースクール
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asuka Terashima, Kazuo Okamoto and Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Osteoblast ablation during sepsis causes immunosuppression
3. 学会等名 7th International Conference on Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本 一男
2. 発表標題 RANKL阻害による自己免疫疾患及びがん治療の展望
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島 明日香、井上 真以亜、岡本 一男、根岸(古賀) 貴子、中島 友紀、高柳 広
2. 発表標題 NKT細胞の初期分化に必要な制御因子の同定
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 浅野 達雄、岡本 一男、中井 雄太、堤 雅紀、末松 綾子、岡村 匡史、新田 剛、高柳 広
2. 発表標題 破骨細胞分化と免疫組織形成における可溶型RANKLの生理的意義
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 Wenqiang Yin, Kazuo Okamoto, Asuka Terashima, Takehito Ono, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Muscle injury triggers heterotopic ossification in Acvr1Q207D mice
3. 学会等名 15th Bone Biology Forum
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本 一男
2. 発表標題 可溶性RANKLの生理学的機能に関する解析
3. 学会等名 第19回運動器科学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本 一男、井上 真以亜、中島 友紀、高柳 広
2. 発表標題 血球系細胞におけるEF-handタンパク質Efpの生理機能解析
3. 学会等名 日本リウマチ学会 第5回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅野 達雄、岡本 一男、中井 雄太、堤 雅紀、末松 綾子、岡村 匡史、新田 剛、高柳 広
2. 発表標題 生理的状況下における可溶性RANKLの破骨細胞分化と免疫組織形成への寄与
3. 学会等名 日本リウマチ学会 第5回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中井 雄太、岡本 一男、寺島 明日香、江幡 正悟、西田 純、小野 卓史、高柳 広
2. 発表標題 がん骨転移に対するRANKL低分子阻害剤の有効性評価
3. 学会等名 日本リウマチ学会 第5回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上 真以亜、岡本 一男、中島 友紀、高柳 広
2. 発表標題 アルギニンメチル基転移酵素PRMT5は、T細胞における cファミリーサイトカインのシグナル強度を制御する
3. 学会等名 日本リウマチ学会 第5回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉田 拓也、岡本 一男、高柳 広
2. 発表標題 破骨細胞と樹状細胞で発現するGsod遺伝子の機能解析
3. 学会等名 日本リウマチ学会 第5回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島 明日香、岡本 一男、高柳 広
2. 発表標題 全身炎症時の免疫不全に対する治療標的としての骨芽細胞の検討
3. 学会等名 日本リウマチ学会 第5回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wenqiang Yin, Kazuo Okamoto, Asuka Terashima, Takehito Ono, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Acvr1Q207Dマウスを用いた筋肉損傷により異所性骨化の誘導
3. 学会等名 日本リウマチ学会 第5回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本 一男
2. 発表標題 骨粗鬆症の治療の進歩
3. 学会等名 公益財団法人日本リウマチ財団 法人賛助会員セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本 一男
2. 発表標題 骨免疫学の進歩
3. 学会等名 第33回日本臨床リウマチ学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wenqiang Yin, Kazuo Okamoto, Asuka Terashima, Takehito Ono, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Muscle injury triggers heterotopic ossification in Acvr1Q207D mice
3. 学会等名 12th International BMP Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maia Inoue, Kazuo Okamoto, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 PRMT5-mediated arginine methylation essential for the strength of c family cytokine signaling in T cell maintenance
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本 一男、井上 真以亜、中島 友紀、高柳 広
2. 発表標題 アルギニンメチル基転移酵素によるT細胞制御
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会 ウィンターセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野 達雄、岡本 一男、中井 雄太、堤 雅紀、末松 綾子、岡村 匡史、新田 剛、高柳 広
2. 発表標題 可溶性RANKLの破骨細胞分化および免疫組織形成における生理的意義
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会 ウィンターセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本 一男
2. 発表標題 骨免疫学～病態に潜む骨と免疫のコミュニケーションを探る～
3. 学会等名 宮崎 医学と医療の最前線を考える会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 岡本一男、高柳広	4. 発行年 2020年
2. 出版社 鳥居薬品(株)	5. 総ページ数 78
3. 書名 感染 炎症 免疫 「骨免疫学の20年 -骨と免疫の接点から骨免疫系の確立へ-」	

1. 著者名 岡本一男、高柳広	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北陵館	5. 総ページ数 150(55-60)
3. 書名 別冊B10 Clinica 慢性炎症と疾患 『適応&修復のサイエンスと臨床応用の最前線』	

1. 著者名 岡本一男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 一般社団法人 日本臨床リウマチ学会	5. 総ページ数 75(336-342)
3. 書名 臨床リウマチ「骨と免疫、がんにおける可溶性RANKL」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院医学系研究科 骨免疫学寄付講座ホームページ http://www.osteimmunology.com/kifu.html 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.osteimmunology.com</p>
--

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------