

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02983

研究課題名(和文) 神経・骨連関による頭蓋顎顔面領域の成熟機能骨・再生機構の解明

研究課題名(英文) Study on mature bone formation and regeneration by Neuro-Skeletal regulations

研究代表者

飯村 忠浩 (Iimura, Tadahiro)

北海道大学・歯学研究院・教授

研究者番号：20282775

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)：9-15歳齡のメスのカニクイザルに卵巣摘出術(OVX)を施し、閉経後骨粗鬆症の状態を誘発し、術後からPTH製剤を週1回、18か月間投与した。投与終了後、腰椎を採取し、コラーゲンを特異的に可視化できるSHGイメージングを行った。その結果、海綿骨において、PTH製剤の用量依存的に、コラーゲン線維の配列が直線的に整っていることが認められた。直線的に配列したコラーゲン線維がスムーズに滑ることで骨にかかる力を逃す機構が働きやすくなり、骨の柔軟性が向上する。PTH製剤は骨の量を増やすことに加えて、骨に柔軟性を付与することで、骨折予防の効果に寄与してい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

本研究は、骨内のコラーゲンの配列を可視化し、定量評価する方法を開発し、骨の病態生理機能解析や、骨粗鬆治療薬の新たな薬理効果標的法を確立した学術的に意義のある研究成果である。また、この手法を用いることによって、PTH製剤の骨折予防効果を骨の柔軟性の観点から解明した。本研究の発展により、骨粗鬆症薬の新たな評価基準としての役割や骨粗鬆症のスクリーニング検査への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：The lamellar structure of bone, which endows biomechanical rigidity to support the host organism, is observed in mammals, including humans. It is therefore essential to develop a quantitative analysis to evaluate the lamellarity of bone, which would especially be useful for the pharmacological evaluation of anti-osteoporotic drugs. This study applied a current system for the semi-automatic recognition of fluorescence signals to the analysis of un-decalcified bone sections from rat and monkey specimens treated with teriparatide (TPTD). Our analyses on bone formation pattern and collagen topology indicated that TPTD augmented bone lamellarity and bone collagen linearity, which were possibly associated with the recovery of collagen cross-linking, thus endowing bone rigidity.

研究分野：骨格系の生物医学

キーワード：骨粗鬆症 骨形成 PTH イメージング

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

歯科・口腔顔面領域の臨床において、外傷、感染、腫瘍および先天異常により失われた骨を、より効果的に再生・修復することは重要課題である。また、本邦において、骨粗鬆症を始めとする骨代謝疾患の薬物治療を受けている患者は今後さらに増加し、全身の骨代謝のコントロール状態と骨再生の関連への理解はさらに重要となる。

比較的大きな骨欠損の治療において障害となるのは癒痕形成である。癒痕組織を伴う再生骨は、十分な強度を持たず維持性も低い線維性の幼若骨（線維骨）を伴う。骨欠損の再生修復においては、十分な強度を持った機能的な骨（成熟機能骨）の獲得が重要である。成熟機能骨は、骨コラーゲンやヒドロキシアパタイトの配向性が高い高次微細構造を有していることが知られてきている。従って、理想的な再生修復には、①癒痕形成を抑制し十分な前駆細胞の供給、②幼若骨（線維骨）による欠損部位の充填、③幼若骨（線維骨）のリモデリングによる成熟した機能骨の獲得、の3つのステップが重要である。

副甲状腺ホルモン(PTH)製剤は現在処方できる唯一の骨形成促進型の骨粗鬆症治療薬である。米国では、PTH製剤の全身投与によって成人骨欠損の骨再生修復を促す、いわゆるPTH製剤アジュバント療法の臨床治験(Phase2)が進んでいる。基礎研究において、PTH製剤は、上記①の過程で優れた薬理効果をもたらすことが示されている。しかしながら、②③のステップ：幼若骨（線維骨）のリモデリングによる成熟機能骨の獲得については、PTH製剤の効果をはじめ、その分子基盤については十分な知見はない。

2. 研究の目的

本研究では、三叉神経を始めとする感覚神経に注目し、これらの神経由来の骨リモデリング調節因子や神経血管リモデリング因子の発現と成熟機能骨再生との関連を明らかにする。その背景として、研究代表者らは、①PTH製剤の投与リズムが成熟機能骨再生に重要であることを明らかにしてきた（業績・飯村[2,3]）。このことは概日リズムと成熟機能骨再生との関連を強く示唆していた。さらに予備的知見として以下の2つの点を観察している。②感覚神経節がPTHの標的組織であり、PTHに応答して各種の骨リモデリング因子(OPG, IL-11など)や神経血管リモデリング因子(BDNF, Chemokineなど)を発現変動させる。③感覚神経節が概日リズムを刻む。上記の①～③の独自の知見を基盤に、本研究は神経・骨連関による成熟機能骨再生機構の解明を目指すものである。

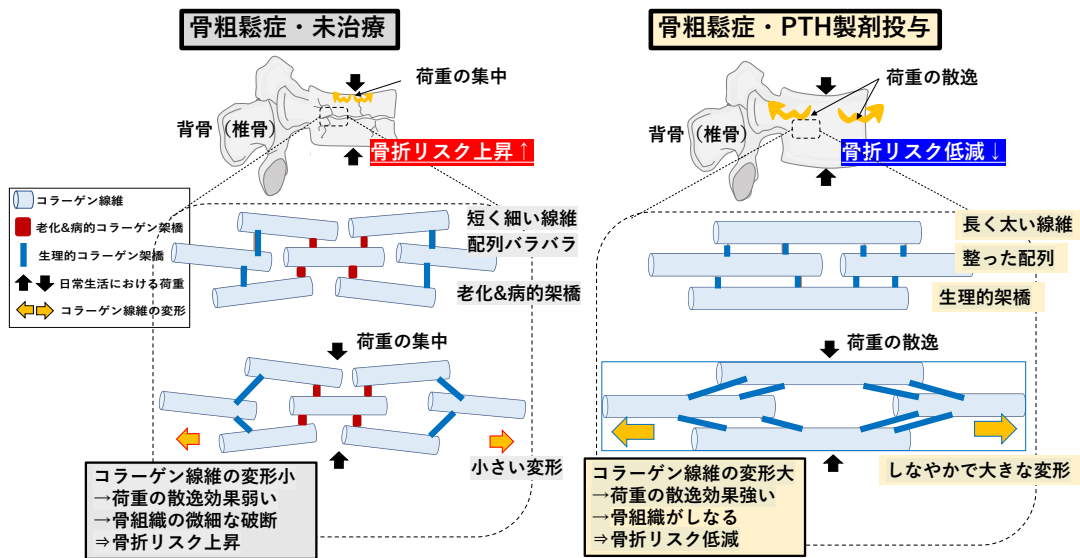
3. 研究の方法

(研究1) 骨粗鬆症治療薬PTH製剤:テリパラチド(TPTD)は、骨形成促進作用により骨強度を改善し、骨量低下による骨折の予防効果を示す。骨強度の改善には、骨量のみならず、骨の微細構造や生化学的特性など骨質の改善が重要である。骨量の画像解析技術はすでに確立されているが、骨質を可視化・定量化する画像解析技術は十分に確立されていない。本研究では、ラットおよびカニクイザルの骨粗鬆症モデル動物を用いて、骨質を規定する骨微細構造パターンやコラーゲン線維のトポロジー特性を定量評価する手法を構築し、TPTDの骨質に対する薬理効果を検討した。雌性ラット(13週齢)およびカニクイザル(9~15歳齢)に卵巣摘出術(OVX)を行い骨粗鬆症モデルとした。骨代謝マーカー、骨形態計測により、OVX群、TPTD投与群、偽手術群の比較検討を行なった。さらに腰椎を採取し非脱灰骨組織切片を作成し、カルセイン由来の新生骨蛍光シグナルと、骨コラーゲン由来の第2次高調波シグナルを、網羅的にイメージングした。さらに、AIを活用した自動空間蛍光解析法を構築し、骨新生の空間パターンおよび骨コラーゲン線維のトポロジー特性を定量的に解析した。

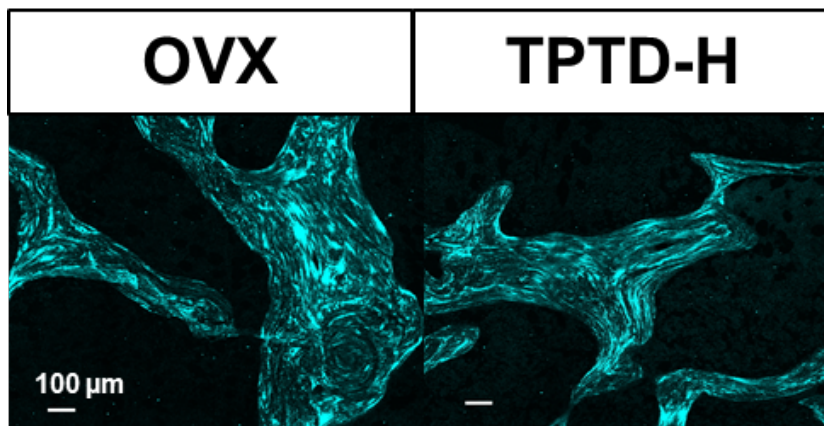
(研究2) 骨粗鬆症患者の80%以上で認められる腰背部痛は、日常生活動作(ADL)に影響を及ぼし、骨や筋肉の脆弱化の進行や生活の質(QOL)の低下を引き起こす。臨床において、骨形成促進薬であるテリパラチド(TPTD)が骨粗鬆症患者の腰背部痛を改善したとの報告はあるが、作用機序など不明な点が多い。本研究では、ラットOVXによる骨格痛モデルにおけるPTHの効果を検討し、さらに分子細胞生物学的手法によりPTHの作用機序の解明を試みた。

4. 研究成果

(研究1) 新生骨形成面の連続性および骨コラーゲン線維の連続性が、TPTD投与用量依存的に増大することが明らかとなった。このTPTD投与による骨微細構造ならびに骨コラーゲン配列の整調効果は、骨に加わる荷重散逸機構を促進することで骨の柔軟性の向上に寄与し、骨強度の改善に貢献していると考えられた。本解析によって、骨質の重要な要因である骨微細構造パターンや骨コラーゲン線維のトポロジー特性を可視化・定量評価することが可能となった。また、TPTDの薬理効果として、生理的コラーゲン架橋の回復のみならず骨微細構造および骨コラーゲン線維の整調効果が、骨強度の改善に寄与することが明らかとなった。



(図 1-1) PTH 製剤を投与することにより、骨のコラーゲン線維が直線状に規則正しく並び、太く長いコラーゲンが形成されることが明らかとなった。PTH 製剤投与によって、骨にかかる力を逃す機構が働きやすくなり、しなやかな折れにくい骨が形成されることが考えられた。また骨の作られる空間パターンも太いコラーゲン線維の配列に対応し、丈夫な層構造を形成することを併せて明らかにした。

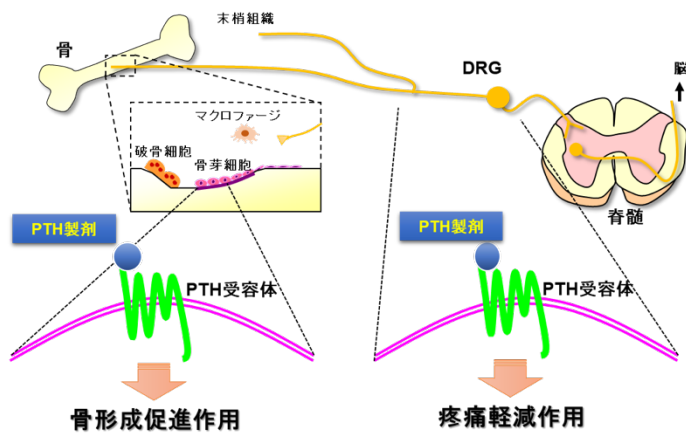


(図 1-2) 骨コラーゲン(青)の連続性は PTH 製剤の投与群(右)で増加

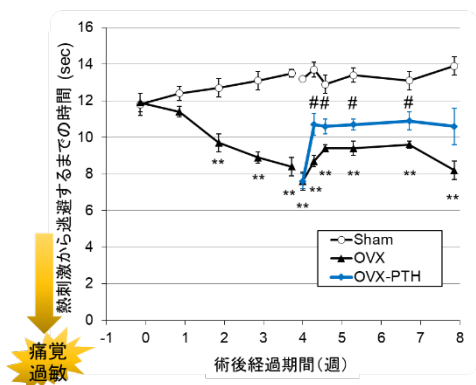
(参考文献)

- A quantitative analysis of bone lamellarity and bone collagen linearity induced by distinct dosing and frequencies of teriparatide administration in ovariectomized rats and monkeys.
Sato T, Takakura A, Lee JW, Tokunaga K, Matsumori H, Takao-Kawabata R, Iimura T. *Microscopy* (Oxf). 2021 Nov 24;70(6):498-509. doi: 10.1093/jmicro/dfab020.
- 北海道大学プレスリリース (2021年7月16日)
「骨粗鬆症治療薬 PTH 製剤の骨コラーゲンの整調効果を解明～しなやかな骨づくりが骨折リスクの低減につながる～」
- Nikon 社 HP アプリケーションノート
「Segment.ai を使用した、ウサギ骨小腔の形態の自動抽出」

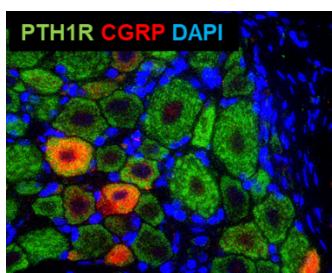
(研究2) 12週齢の雌性SD系ラットに卵巣摘除(OVX)あるいは偽手術(Sham)を施し、手術4週後からOVXラットにはTPD 30 μ g/kgあるいは溶媒を、Shamラットには溶媒を週3回、4週間投与した。OVXを施したラットでは、Shamラットと比較して熱刺激に対する逃避潜時が徐々に短縮し、痛覚過敏の発症が確認され、TPDの投与により、初回投与日から投与開始4週まで、溶媒投与群と比較して有意な改善が認められた(Plantar test)。また、von Frey testにおいても、投与開始4週後(手術8週後)、OVX-TPD投与群では、溶媒投与群と比較して有意な改善が認められた。続いて、ラットから採取した骨組織および一次求心性神経の細胞体の集合である脊髄後根神経節(DRG)を用いて、OVXラットにおける痛覚過敏および痛覚閾値の低下のメカニズム、TPD投与による疼痛改善作用機序を検討した。これらの組織からRNAを抽出しRNA-Seq解析および種々のインフォマティクスを統合したトランス・バイオインフォマティクス解析を行った結果、OVXによる疼痛閾値の低下は、おもに一次求心性神経における疼痛関連受容体やシグナル分子の複合的な発現変動によるものであり、PTHはこれらの分子変動を機能的に回復させていることが明らかとなった。さらに、蛍光免疫組織学的観察から、PTH受容体はDRGの神経細胞に発現することや、PTHが従来から知られているG-alpha-sを介した古典的経路ではなく、非古典的経路を介して神経細胞内でのシグナルを活性化することを、in vitroの分子細胞生物学的解析により明らかにした。これらの結果は、PTHによる疼痛閾値改善効果は、骨へのアナボリックな作用とともに直接神経系に作用することを示しており、PTHの神経特異的なシグナル伝達機構を示唆するものであった。



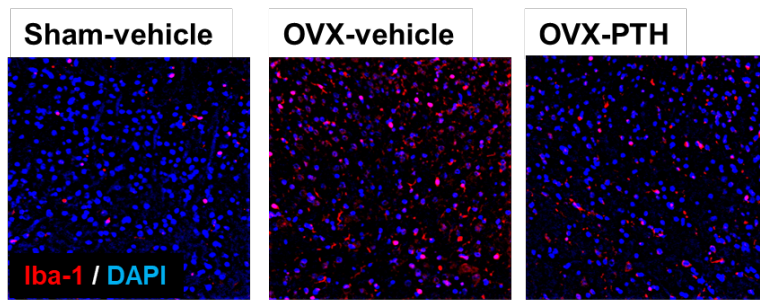
(図 2-1) : PTH 製剤は骨形成作用と疼痛軽減作用を示す。



(図 2-2) PTH 製剤の投与 (青) により痛覚過敏が改善



(図 2-3) 一次感覚神経節の神経細胞において PTH 受容体 (緑) の発現を確認



(図 2-4) 脊髄後角において、PTH 製剤の投与によりマイクログリア (赤) が減少

(参考文献)

- Teriparatide relieves ovariectomy-induced hyperalgesia in rats, suggesting the involvement of functional regulation in primary sensory neurons by PTH-mediated signaling.
Tanaka T, Takao-Kawabata R, Takakura A, Shimazu Y, Nakatsugawa M, Ito A, Lee JW, Kawasaki K, Iimura T.
Sci Rep. 2020 Mar 24;10(1):5346. doi: 10.1038/s41598-020-62045-4.
- 北海道大学プレスリリース (2020年3月27日)
「骨粗鬆症治療薬 PTH 製剤による疼痛軽減作用の解明に成功～治療薬の適応拡大や新たな治療薬開発への貢献に期待～」

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Numano Rika, Goryu Akihiro, Kubota Yoshihiro, Sawahata Hirohito, Yamagiwa Shota, Matsuo Minako, Imura Tadahiro, Tei Hajime, Ishida Makoto, Kawano Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Nanoscale tipped wire array injections transfer DNA directly into brain cells ex vivo and in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 835 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13377	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 Xia Yuhan, Ikedo Aoi, Lee Ji-Won, Imura Tadahiro, Inoue Kazuki, Imai Yuuki	4. 巻 590
2. 論文標題 Histone H3K27 demethylase, Utx, regulates osteoblast-to-osteocyte differentiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 132 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.102	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 Sato Takanori, Takakura Aya, Lee Ji-Won, Tokunaga Kazuaki, Matsumori Haruka, Takao-Kawabata Ryoko, Imura Tadahiro	4. 巻 70
2. 論文標題 A quantitative analysis of bone lamellarity and bone collagen linearity induced by distinct dosing and frequencies of teriparatide administration in ovariectomized rats and monkeys	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 498 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfab020	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 Lee Ji Won, Lee In Hee, Sato Takanori, Kong Sek Won, Imura Tadahiro	4. 巻 63
2. 論文標題 Genetic variation analyses indicate conserved SARS CoV 2-host interaction and varied genetic adaptation in immune response factors in modern human evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 219 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12717	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 Lee Ji-Won, Lee In-Hee, Iimura Tadahiro, Kong Sek Won	4. 巻 9
2. 論文標題 Two macrophages, osteoclasts and microglia: from development to pleiotropy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Research	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41413-020-00134-w	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 Osumi Ryuta, Wang Ziyi, Ishihara Yoshihito, Odagaki Naoya, Iimura Tadahiro, Kamioka Hiroshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Changes in the intra- and peri-cellular sclerostin distribution in lacuno-canalicular system induced by mechanical unloading	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 148 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01135-9	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 Tanaka T, Takao-Kawabata R, Takakura A, Shimazu Y, Nakatsugawa M, Ito A, Lee JW, Kawasaki K, Iimura T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Teriparatide relieves ovariectomy-induced hyperalgesia in rats, suggesting the involvement of functional regulation in primary sensory neurons by PTH-mediated signaling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62045-4.	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 Yanagihara Y, Inoue K, Saeki N, Sawada Y, Yoshida S, Lee J, Iimura T, Imai Y.	4. 巻 122
2. 論文標題 Zscan10 suppresses osteoclast differentiation by regulating expression of Haptoglobin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 93-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23123081	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 Ishimaru Yasumitsu, Oshima Yusuke, Imai Yuuki, Imura Tadahiro, Takanezawa Sota, Hino Kazunori, Miura Hiromasa	4. 巻 23
2. 論文標題 Raman Spectroscopic Analysis to Detect Reduced Bone Quality after Sciatic Neurectomy in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3081 ~ 3081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23123081	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 Morita Masayuki, Nagaoka Hikaru, Ntege Edward H., Kanoi Bernard N., Ito Daisuke, Nakata Takahiro, Lee Ji-Won, Tokunaga Kazuaki, Imura Tadahiro, Torii Motomi, Tsuboi Takafumi, Takashima Eizo	4. 巻 8
2. 論文標題 PV1, a novel Plasmodium falciparum merozoite dense granule protein, interacts with exported protein in infected erythrocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-22026-0	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 該当する

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 PTHによる骨格性疼痛抑制効果と神経シグナル
3. 学会等名 Osteoporosis up to date seminar 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 ケモカイン受容体CCR5 : HIV感染と骨代謝調節をつなぐ分子シグナル
3. 学会等名 第58回日本生化学会北海道支部例会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Lee Ji-Won, Iimura Tadahiro In-Hee Lee, Sek Won Kong
2. 発表標題 SARS-CoV-2の相互作用分子ACE2、TMPRSS2およびTLR3 / 7/8における人口集団の遺伝的変異調査
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤孝紀、戸井田侑、飯村忠浩
2. 発表標題 PTH製剤テリパラチドは骨コラーゲン線維の連続性を高め骨質を向上させる - 非線形蛍光イメージングとAI活用形態計測による新規解析法-
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸井田 侑, 佐藤 孝紀, 飯村 忠浩
2. 発表標題 マクロファージの定量的蛍光イメージング解析による霊長類歯髄再生制御の評価
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 PTHの薬理作用アップデート - シグナル、投与頻度、微細構造 -
3. 学会等名 札幌骨粗鬆症アカデミー2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中智哉、高倉綾、高尾亮子、李智媛、飯村忠浩
2. 発表標題 ラット骨粗鬆症性痛覚過敏に対するテリパラチドの薬理作用の解明ー蛍光形態計測と分子オミクスによる解析ー
3. 学会等名 第40回 日本骨形態計測学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 骨代謝疾患とドラッグリポジショニング研究
3. 学会等名 第62回 歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤孝紀、戸井田侑、飯村忠浩
2. 発表標題 PTH製剤は骨コラーゲン線維の連続性を高める - 非線形光学を応用した霊長類椎体骨コラーゲンの定量的トポロジー解析 -
3. 学会等名 第62回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸井田 侑, 佐藤 孝紀, 飯村 忠浩
2. 発表標題 霊長類を用いた歯髄再生制御機構の定量的蛍光イメージング解析
3. 学会等名 第62回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤孝紀、戸井田侑、飯村忠浩
2. 発表標題 非線形蛍光イメージング法による椎体骨コラーゲンの定量的トポロジー解析
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第62回シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸井田 侑, 佐藤 孝紀, 飯村 忠浩
2. 発表標題 蛍光免疫染色イメージング法による霊長類歯髄組織再生に関する定量的微細形態学解析
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第62回シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tadahiro Iimura
2. 発表標題 HIV-mediated cellular signaling and bone pathophysiology
3. 学会等名 Asian Rising Sun Symposium at Tokyo Dental College 2019(招待講演)(国際学会)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 ケモカインCC受容体による骨代謝機能調節と分子進化医学的考察
3. 学会等名 第33回 骨代謝セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 超生物学的階層イメージング解析 - 蛍光組織切片と生細胞機能の定量的イメージング -
3. 学会等名 2019 北海道大学イメージングブートキャンプ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 PTHの薬理作用アップデート - シグナル、投与頻度、微細構造 -
3. 学会等名 札幌骨粗鬆症アカデミー2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中智哉、高尾亮子、飯村忠浩
2. 発表標題 卵巣摘除ラットの痛覚過敏に対するテリパラチドの改善作用および神経特異的バイオシグナルの同定
3. 学会等名 第36回 日本骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 骨ontogenyの学際的理解の追求
3. 学会等名 第36回 日本骨代謝学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯村忠浩
2. 発表標題 骨組織・細胞の形態学的観察法
3. 学会等名 第36回 日本骨代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka T., Takao-Kawabata R., Iimura T.
2. 発表標題 Pharmacological effect of PTH against skeletal pain involves changes in neuronal gene transcription in ovariectomized rats
3. 学会等名 2018 Australia and New Zealand Bone and Mineral Society Conference（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯村忠浩、李智媛
2. 発表標題 CCケモカイン受容体のゲノム進化と骨代謝における病態機能解析
3. 学会等名 第189回 日仏生物学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Nikon 社 HP アプリケーションノートで紹介されました。 「Segment.aiを使用した、ウサギ骨小腔の形態の自動抽出」 https://www.den.hokudai.ac.jp</p> <p>Nikon 社 HP アプリケーションノートに報告されました。 「破骨細胞のボドソームの広視野・高解像共焦点イメージング ～マクロとミクロの両立～」 https://www.den.hokudai.ac.jp</p> <p>Bone Research誌に2021年2月10日付で発表しました。 https://www.den.hokudai.ac.jp</p> <p>進化医学的考察を加えた総説論文を、2021年2月17日付で発表しました。 https://www.den.hokudai.ac.jp</p> <p>研究成果が朝日新聞社発行週間誌「AERA」（11月16日号）にて紹介されました。 https://www.den.hokudai.ac.jp</p> <p>ウェブニュースサイトEurekaAlert や毎日新聞など30以上の外国ニュース誌に掲載されました。 https://www.den.hokudai.ac.jp</p> <p>日本骨代謝学会ホームページ 1st Author のコーナーで紹介されました。 https://www.den.hokudai.ac.jp</p> <p>骨粗鬆症治療薬PTH製剤による疼痛軽減作用の解明に成功 https://www.hokudai.ac.jp/news/2020/03/pth.html</p> <p>薬理学教室 大学院生田中智哉さんと飯村忠浩教授らの研究がプレスリリースされました。 https://www.den.hokudai.ac.jp</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
研究分担者	沼野 利佳 (Numano Rika) (30462716)	豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・教授 (13904)	
研究分担者	李 智媛 (Lee Ji-Won) (70711274)	北海道大学・歯学研究院・助教 (10101)	

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		
米国	ハーバード大学	ボストン小児病院	