

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05283

研究課題名（和文）軟骨細胞特異的Runx2エンハンサー制御機構の解明と変形性関節症治療薬の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism in the regulation of chondrocyte-specific Runx2 enhancer and development of the drug for osteoarthritis

研究代表者

小守 壽文 (Komori, Toshihisa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・特命教授

研究者番号：00252677

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 148,800,000円

研究成果の概要（和文）：転写因子Runx2は、ヘッジホグ、Fgf、Wnt、Pth1hシグナル遺伝子の発現を制御することにより、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化、骨芽細胞前駆細胞の増殖を制御すること、軟骨細胞から骨芽細胞への分化転換に必須であること、骨芽細胞において、主要な骨基質タンパク質遺伝子の発現を制御することを明らかにした。Runx2はオステオカルシンの発現を制御するが、オステオカルシンにはホルモン作用はなく、アパタイト結晶をコラーゲンに沿って配向させる機能を持つことを明らかにした。Runx2は軟骨細胞の成熟に必要な因子であるが、軟骨細胞特異的エンハンサーを同定し、軟骨細胞特異的発現制御機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Runx2は、骨芽細胞分化・骨形成を制御するマスター転写因子であるが、Runx2による間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化、その間の細胞増殖、軟骨細胞から骨芽細胞への分化転換、そして骨芽細胞分化後の機能制御の分子メカニズムを解明した。これは骨格形成の基礎となる知見である。また、オステオカルシンに関しては、これまで主要雑誌に多数報告されたホルモン作用を否定し、本来の機能を解明した。これまでの報告の問題点も指摘し、研究の流れを一新させた。骨芽細胞、軟骨細胞特異的エンハンサーによるRunx2遺伝子発現制御機構の解明は、骨格形成機構の基礎となるとともに、転写制御機構に新たな知見を与える。

研究成果の概要（英文）：We elucidated that a transcription factor Runx2 regulates the proliferation of osteoblast progenitor cells and their commitment to osteoblast-lineage cells through the induction of hedgehog, Fgf, Wnt, Pth1h signaling pathway genes, that Runx2 is required for the transdifferentiation of chondrocytes to osteoblasts, and that Runx2 regulates the expression of major bone matrix protein genes in osteoblasts. We also revealed that Osteocalcin, which expression is regulated by Runx2, aligns the apatite crystals parallel to collagen fibrils but it does not function as a hormone, although it was reported as a hormone. Runx2 is an essential transcription factor for chondrocyte maturation. We identified chondrocyte-specific enhancers in Runx2 genome locus and clarified the mechanism of the chondrocyte-specific expression.

研究分野：生物系、医歯薬学、歯学

キーワード：変形性関節症

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Runx2 は、2つのプロモーター {遠位(P1)および近位(P2)} によって転写調節されている。しかし、P1、P2 領域を用いたレポーターマウスでは、骨芽細胞・軟骨細胞での発現を得ることはできなかった。国内外においても、Runx2 遺伝子の発現制御領域は未同定であった。遺伝子の発現調節には、プロモーターの他にエンハンサーが重要な働きを果たす。エンハンサーとは、プロモーターからの距離、位置、方向に関係なく遺伝子の転写量を制御する DNA 領域である。細胞種特異的あるいは時期特異的発現はエンハンサーで制御される。Runx2 の骨芽細胞・軟骨細胞での発現を規定するエンハンサーを同定するため、まず BAC(bacterial artificial chromosome)クローン(200kb)を用いて、EGFP(enhanced green fluorescent protein)トランスジェニック(tg)マウスを作製、生理的な発現パターンの再現に成功した。次に、この BAC クローンを順次欠失させた6つのコンストラクトを用いて、EGFP レポーターマウスを作製、1.3 kb の骨芽細胞特異的エンハンサーを同定し、その活性化機構も解明した(J Bone Miner Res 29:1960-9, 2014)。このエンハンサーは、骨芽細胞特異的で、軟骨細胞には発現を誘導しなかった。さらに、このエンハンサーを用いたレポーターアッセイで、約6万化合物の high throughput screening (HTS)を行い、Runx2 発現を骨芽細胞特異的に誘導し骨芽細胞分化を促進する化合物を得た。動物実験でも骨形成の促進、骨量増加を確認している。一方、1.3 kb 欠失マウスでは明確な骨形成異常を認めなかった。すなわち、骨芽細胞特異的エンハンサーは複数あり、生体内ではお互いに機能を補完していると考えられた。

次に、分化誘導した初期培養軟骨細胞及び前軟骨細胞株 ATDC5 細胞で、活性化エンハンサーのクロマチン修飾 (H3K27ac, H3K4m1, H2A.Z) を chromatin immunoprecipitation シークエンス (ChIP-seq) で調べ、軟骨細胞でのエンハンサー領域を探索した。ここで選択した ChE1(0.8 kb) は、in vitro レポーターアッセイで軟骨細胞特異的に活性誘導したが、EGFP レポーターマウスでは軟骨細胞への発現を誘導できなかった。しかし、1.3 kb の骨芽細胞特異的エンハンサー(343-0bE) と結合させると軟骨細胞を含む Runx2 の発現パターンを完全に再現した。

2. 研究の目的

Runx2 は、骨芽細胞分化及び軟骨細胞成熟に必須な転写因子である。変形性膝関節症だけでも、国内で少なくとも2530万人が罹患しているが、人工関節置換術しか治療法がない。軟骨細胞の成熟及び基質破壊酵素の発現誘導が変形性関節症の主要原因であり、Runx2 はその両者を誘導する原因遺伝子の1つである。Runx2 の発現あるいは活性を抑制すれば、変形性関節症は抑制されるが、骨形成が抑制され骨粗鬆症を引き起こす。したがって、Runx2 発現を軟骨細胞でのみ抑制する必要がある。本研究は以下を目的とした。(1) Runx2 の軟骨細胞特異的エンハンサーの活性化機構を解明する。(2) 軟骨細胞特異的エンハンサーを用いて軟骨細胞で Runx2 発現を抑制する化合物を同定し、変形性関節症治療薬を開発する。(3) Runx2 ゲノム領域でエンハンサーを網羅し、エンハンサーの共通性及び特異性を分子レベルで明らかにするとともに、複数のエンハンサー、プロモーターからなる3次元的発現制御マシーナリーを決定、エンハンサーによる細胞種特異的発現制御機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) 初期培養軟骨細胞のマイクロマス培養より RNA を抽出、発現 cDNA ライブラリーを作製した。発現 cDNA ライブラリーの約10遺伝子を含む溶液と ChE1 ルシフェラーゼレポーターベクターを細胞株に導入し、ChE1 を活性化させる遺伝子の同定が進行中である。また、enChIP (engineered DNA-binding molecule-mediated ChIP) 法により、P1、P2 プロモーター、ChE1 に結合するタンパク質、DNA の同定を進行中である。

(2) ChE1 を用いて HTS 系を構築すべく、ChE1 を4つタンデムに並べたルシフェラーゼベクターを作成し、種々の細胞株に導入しレポーター活性を検討した。minimal promoter を含むルシフェラーゼベクター-pNL2.2 に ChE1x4 を挿入、ホタルルシフェラーゼベクター-pGL4.54、CMV promoter-tdTomato ベクターの3者を増殖能の高い SW1353 に導入、ハイグロマイシンで選択し、stable line を樹立した。このうち3クローンを用いて、北里大学大村天然化合物ライブラリー590種のスクリーニングを行った。

(3) マウス初期培養軟骨細胞、初期培養骨芽細胞、分化誘導 ATDC 細胞を用いて、ChIP seq (H3K27Ac, H3K4me1) を行った。さらに、初期培養軟骨細胞、初期培養骨芽細胞の各分化段階のサンプルを用い、Assay for Transposase-Accessible Chromatin (ATAC)-seq を行った。

(4) 上記の結果をもとに17領域のエンハンサー候補を選定し、それぞれを欠失するマウスを作製した。解析は、胎児頭蓋冠および四肢の RNA を用いた Runx2 mRNA の定量、骨格標本、組織解

析、マイクロCT解析を行った。

(5) Ctfp CHIP-seq および HiC のデータベースより、Runx2 の TAD (topology associating domain) を 2200 kb に規定した。さらに、Cell Rep 2022, 40:111315 の CHIP-seq および ATAC-seq データ、胎生 17.5 日の頭蓋冠および胎生 15.5 日の四肢の cDNA を用いたエンハンサー RNA のデジタル PCR を行い、エンハンサー候補を新たに 15 領域選定した。

(6) 2200 kb のうち、Runx2 の 5' 側に関しては、全長 (約 1200 kb) およびその中の約 500 kb 領域の両端に LoxP 配列を挿入したマウスをそれぞれ作製した。イントロン 1 (約 100 kb) の両端にも LoxP 配列を挿入したマウスを作製した。Runx2 の 3' 側に関しては、900 kb の両端に LoxP 配列を挿入したマウスを作製した。また、その中の 230 kb を欠失させたマウスも作製した。loxP 挿入マウスは、CMV promoter Cre マウスと交配し、それぞれの領域の欠失マウスを作製した。Supt3 と重なる領域では、Supt3 ホモ欠失マウスは胎生 9.5 日で致死となるため、その領域のヘテロ欠失マウスを Runx2 ヘテロ欠損マウスと交配し、ヘテロ欠失: Runx2^{+/−} マウスを解析した。さらに、表現型が認められた領域では、その中のエンハンサー候補を含む領域を欠失させたマウスを作製・解析した。解析は、胎児頭蓋冠および四肢の RNA を用いた Runx2 mRNA の定量、骨格標本、組織解析により行った。

(7) エンハンサー候補 8 領域では、その領域をクローニングし、Hsp68 minimal promoter と EGFP に繋いだレポーターマウスを作製し、凍結切片で EGFP 発現を観察した。

4. 研究成果

(1) 軟骨細胞特異的エンハンサーを用いて軟骨細胞で Runx2 発現を抑制する化合物を同定し、変形性関節症治療薬を開発する。

Runx2 は、骨芽細胞と軟骨細胞に発現するが、その発現は、エンハンサーによって、制御されている。BAC クローンを用いて、種々の GFP tg マウスを作製、骨芽細胞特異的発現を誘導する 1.3kb のエンハンサーを同定した (前述の 343-0bE を含む領域)。さらに、1.3kb を結合させることにより Runx2 の発現パターンを再現できる ChE1 (0.8kb) を同定した。したがって、軟骨細胞での Runx2 発現を規定するには、両者 (1.3kb と 0.8kb) が必要であるが、0.8kb は、軟骨細胞での発現を制御していると考えられた。

この 0.8kb エンハンサーエレメントを用いて HTS 系を構築すべく、0.8kb を 4 つタンデムに並べたルシフェラーゼベクターを作成し、種々の細胞株に導入しレポーター活性を検討した。骨芽細胞株 SaOS2 及び多能性間葉系細胞株 C3H10T1/2、未分化状態の前軟骨細胞株 ATDC5 では、レポーター活性の上昇を認めなかった。一方、ヒト軟骨細胞系細胞株 SW1353, HCS-TG, OUMS27 では高いレポーター活性を認めた。minimal promoter を含むルシフェラーゼベクター pNL2.2 に 0.8x4 を挿入、ホタルルシフェラーゼベクター pGL4.54, CMV promoter-tdTomato ベクターの 3 者を増殖能の高い SW1353 に導入、ハイグロマイシンで選択し、stable line を樹立した。このうち 3 line を用いて、北里大学大村天然化合物ライブラリー 590 種のスクリーニングを行った。細胞毒性、濃度依存性、Runx2 mRNA 発現を 3 line で確認し、Runx2 発現を抑制する 4 化合物、増加させる 3 化合物を選択した。初期培養軟骨細胞を用いて、軟骨細胞分化と各種遺伝子発現を検討するとともに、初期培養骨芽細胞を用いて、骨芽細胞分化に対する影響を検討している。

(2) [Runx2 ゲノム領域でエンハンサーを網羅し、エンハンサーの共通性及び特異性を分子レベルで明らかにするとともに、複数のエンハンサー、プロモーターからなる 3 次元的発現制御マシーナリーを決定、エンハンサーによる細胞種特異的発現制御機構を解明] に最も注力した。

0.8 kb エンハンサーの EGFP レポーターマウスは、軟骨細胞での発現を誘導できなかった。しかし、この 0.8 kb エンハンサーと 1.3 kb エンハンサーの両者を挿入させた GFP レポーターマウスでは、Runx2 の骨芽細胞、軟骨細胞での発現を完全かつ高頻度に再現することができた。したがって、2 つのエンハンサーが相互作用して、軟骨細胞での発現を誘導することが明らかとなった。2 つのエンハンサーが異なる発現パターンを誘導する報告はあるが、2 つのエンハンサーが相互作用して、初めてある組織での発現を誘導するという報告はなく、新規の組織特異的転写制御機構である。しかし、この両者を同時に欠失したマウスも正常であった。したがって、これまでエンハンサーは、そのレポーターマウスで、当該遺伝子の少なくとも一部の発現を再現できる領域とされてきたが、発現を再現できたからといって、生理的に必要なエンハンサーとは限らないことが明確となった。そこで、生理的に重要なエンハンサーを特定するため、欠失マウスの作製を優先することにしたが、16 領域を個々に欠失させたマウスは、全て表現型を示さなかった。すなわち、機能的にオーバーラップしたエンハンサーが複数存在すると考えられた。

次に Runx2 の TAD 領域 2200 kb を 5 領域にわけて、それぞれを欠失させたマウスを作製した。このうちの 1 領域の欠失で、Runx2 ノックアウトマウスに近い表現型が得られた。その他の広領域の欠損マウスでは、明確な表現型は得られず、この領域に生理的に重要なエンハンサーが存在すると考えられた。この領域には、Sp7 陽性骨芽細胞を用いた ATAC seq の高いピークを示す 6

領域 (En1-6) と、Col10 陽性軟骨細胞用いた ATAC seq の高いピークを示す 2 領域 (En7, 8) が存在した。これらの領域では、p300, H3K4me2, H3K27ac の ChIP-seq ピークも認められた。

骨芽細胞ピークの En1-3 のそれぞれの EGFP レポーターマウスでは、骨芽細胞への発現を誘導、軟骨細胞のピークの En7, 8 のレポーターマウスでは、En7 では軟骨細胞への高頻度の強い発現、En8 では低頻度の弱い発現を誘導した。しかし、En7 欠失マウスは正常であった。En8 を除いた 7 領域のうち、En1-3 を含む領域、En4-7 を含む領域をそれぞれ欠失させたマウスを作製した。En1-3 欠失マウスで膜性骨化の明確な遅延が認められたが、En4-7 の欠失マウスは正常であった。すなわち、Runx2 ノックアウトマウスにみられる軟骨細胞成熟障害は再現されなかった。この両者の間に ATAC-seq の低いピークながら、軟骨細胞に発現を誘導する En9, 10 も存在した。しかし、En1-7, 9, 10 を欠失させたマウスは、En1-3 欠失マウスと全く同じ異常を示し、軟骨細胞の明確な成熟障害は認めなかった。したがって、広領域欠損マウスに比較し、En1-7, 9, 10 欠失マウスの表現型はマイルドであり、生理的条件下では、エンハンサー活性は低いが、活性化エンハンサーが機能できない時に活性化されるサブとして働くエンハンサーが存在すると考えられた。

(3) Runx2 および Runx2 ターゲット遺伝子の機能解析

Runx2はFgfr1-3の発現を直接制御すること、Runx2は骨芽細胞分化だけでなく、骨芽細胞前駆細胞の増殖に必須であり、Fgfr2, Fgfr3を発現誘導することにより、骨芽細胞前駆細胞の増殖を誘導することを明らかにした。Runx2は骨芽細胞系列の増殖を抑制するというこれまでの定説を覆した (Sci Rep, 8:13551, 2018)。

Runx2 のヘテロ変異で鎖骨頭蓋異形成症が起こる。Runx2 は、ヘッジホッグ、FGF、Wnt、PthIh シグナル経路遺伝子の発現を誘導、頭蓋縫合の間葉系細胞の増殖および骨芽細胞系列への分化を誘導し、頭蓋骨形成へと導くことを明らかにした。さらに、Runx2 によるこれらの遺伝子発現誘導は、Runx2 が半量では十分に起こらず、頭蓋の低形成が起こることを明らかにした (Hum Mol Genet, 28:896-911, 2019)。1)と合わせて、未分化間葉系細胞から骨芽細胞分化に至る過程での増殖、分化の分子機構の解明は、大きな学術的インパクトを持つ。

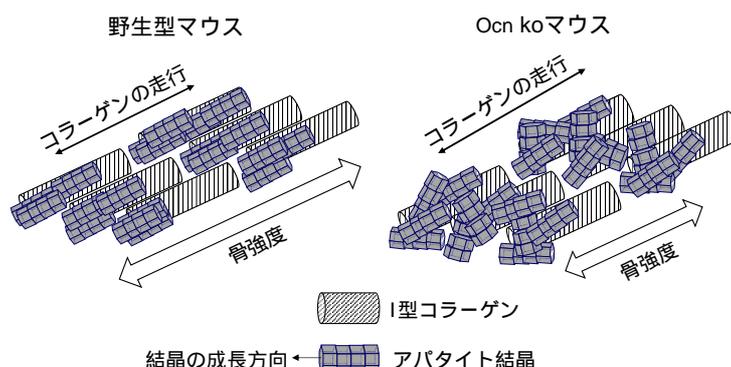
非コラーゲン性骨基質タンパク質で最も豊富なオステオカルシン(Ocn)の発現は Runx2 によって制御される。Ocn は、これまで、骨形成を抑制すること、さらにホルモンとして、糖代謝の改善、テストステロン産生、筋肉量維持に働くことが 1996 年以降 Nature や Cell 等で多数報告されてきた。我々は、これらのデータは全て再現性がなく、Ocn の真の機能は、骨のアパタイト結晶の成長方向の制御であり骨強度に重要な役割を果たすことを明らかにした (図 1)。糖代謝を改善するという報告以降、糖代謝と血清 Ocn 値との相関を示す多くの臨床研究が報告されたが、我々はそれが何を意味するかも実験で示した。これらは、内分泌研究全般に大きなインパクトを与えた。この論文をハイライトする Perspective article とともに掲載された (PLoS Genet 16(5): e1008586, 2020)。また、掲載時に PLOS Genetics よりプレスリリースされた。

Antxr1/Tem8 は GAP α (growth retardation, alopecia, pseudo-anodontia, and optic atrophy) 症候群の原因遺伝子

であり、炭疽菌のレセプターでもある。Antxr1 が軟骨で高発現しており Runx2 により発現制御されること、Antxr1 は軟骨細胞の増殖を制御し、その異常により成長障害が起こることを明らかにした。(Int J Mol Sci, 21(7) 2425, 2020)

軟骨細胞は最終分化した後、骨芽細胞へと分化転換するが、成熟軟骨細胞特異的 Runx2 ko マウスを作製することにより、Runx2 はその分化転換に必須であること、そして分化転換が骨形成にどの程度寄与するかを明らかにした (PLoS Genet, 16(11) e1009169, 2020)。この論文は、分化転換の生理的意義も明らかにし、大きなインパクトを与えた。

Hck は、Src ファミリーの非レセプター型チロシンキナーゼである。Hck は軟骨細胞に高発現



< 図 1 >

野生型マウスとOcn koマウスのI型コラーゲンとアパタイト結晶の走行と骨強度

野生型マウスでは、I型コラーゲンは骨の長軸方向に沿って走行し、アパタイト結晶はI型コラーゲンと平行に成長する。Ocn koマウスでもI型コラーゲンは骨の長軸方向に沿って走行するが、アパタイト結晶はランダムな方向に成長する。これにより骨強度は低下する。

しており、Runx2 によって発現制御されること、Hck はヘッジホッグ、Wnt シグナルを活性化し、軟骨細胞の増殖を促進させることを明らかにした(Int J Mol Sci, 21(8) 2682, 2020)。

Runx2 は、骨芽細胞に分化誘導した後 Col1a1, Col1a2, Spp1, Ibsp, Bglap/Bglap2 等の主要な骨基質タンパク質遺伝子の発現に必要であることを明らかにした(J Bone Miner Res. 36(10): 2081-2095, 2021)。また、Runx2 とその共役因子 Cbfb は、頭蓋冠、長管骨、脊椎骨、肋骨において、その骨形成・維持に必要なタンパク質量が異なることを明らかにした (Int J Mol Sci. 23(21):13299, 2022)。

Runx2 は、Galnt3 と Fgf23 の発現を調節し、血中リンの制御に関わるとともに、類骨の石灰化を調節することを明らかにした(Int J Mol Sci. 25(4):2275, 2024)。

Runx2 の標的遺伝子である Sp7 の骨芽細胞特異的トランスジェニックマウスで骨細胞突起形成の異常をきたすことを示すとともに、この Sp7 トランスジェニックマウスを用いて、骨小腔骨細管構造とメカニカルストレス応答との相関を明らかにした(Int J Mol Sci. 23(6):3173, 2022)。

(4) アポトーシスに関する研究

Bcl2l1 (Bcl-XL)の骨芽細胞特異的欠損は、骨芽細胞のアポトーシスを増加させ、そこから放出される ATP が破骨細胞分化・活性化を誘導し、骨量を低下させることを明らかにした(Int J Mol Sci. 24(24):17319, 2023)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Toshihisa Komori	4. 巻 43
2. 論文標題 Molecular Mechanism of Runx2-Dependent Bone Development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules and Cells	6. 最初と最後の頁 168 ~ 175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Komori Toshihisa	4. 巻 23
2. 論文標題 Whole Aspect of Runx2 Functions in Skeletal Development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5776 ~ 5776
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23105776	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 Moriishi Takeshi, Kawai Yosuke, Fukuyama Ryo, Matsuo Yuki, He You-Wen, Akiyama Haruhiko, Asahina Izumi, Komori Toshihisa	4. 巻 24
2. 論文標題 Bcl2l1 Deficiency in Osteoblasts Reduces the Trabecular Bone Due to Enhanced Osteoclastogenesis Likely through Osteoblast Apoptosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 17319 ~ 17319
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms242417319	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 Jiang Qing, Qin Xin, Moriishi Takeshi, Fukuyama Ryo, Katsumata Shinichi, Matsuzaki Hiroshi, Komori Hisato, Matsuo Yuki, Sakane Chiharu, Ito Kosei, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Komori Toshihisa	4. 巻 25
2. 論文標題 Runx2 Regulates Galnt3 and Fgf23 Expressions and Galnt3 Decelerates Osteoid Mineralization by Stabilizing Fgf23	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2275 ~ 2275
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms25042275	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 Jiang Qing, Qin Xin, Nagano Kenichi, Komori Hisato, Matsuo Yuki, Taniuchi Ichiro, Ito Kosei, Komori Toshihisa	4. 巻 23
2. 論文標題 Different Requirements of CBFB and RUNX2 in Skeletal Development among Calvaria, Limbs, Vertebrae and Ribs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13299 ~ 13299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232113299	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 Moriishi Takeshi, Komori Toshihisa	4. 巻 23
2. 論文標題 Osteocytes: Their Lacunocanalicular Structure and Mechanoresponses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4373 ~ 4373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23084373	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 Moriishi Takeshi, Ito Takuro, Fukuyama Ryo, Qin Xin, Komori Hisato, Kaneko Hitomi, Matsuo Yuki, Yoshida Noriaki, Komori Toshihisa	4. 巻 23
2. 論文標題 Sp7 Transgenic Mice with a Markedly Impaired Lacunocanalicular Network Induced Sost and Reduced Bone Mass by Unloading	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3173 ~ 3173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23063173	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 Qin Xin, Jiang Qing, Komori Hisato, Sakane Chiharu, Fukuyama Ryo, Matsuo Yuki, Ito Kosei, Miyazaki Toshihiro, Komori Toshihisa	4. 巻 36
2. 論文標題 Runx2 is required for bone matrix protein gene expression in committed osteoblasts in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 2081 ~ 2095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4386	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 Moriishi Takeshi, Ozasa Ryosuke, Ishimoto Takuya, Nakano Takayoshi, Hasegawa Tomoka, Miyazaki Toshihiro, Liu Wenguang, Fukuyama Ryo, Wang Yuying, Komori Hisato, Qin Xin, Amizuka Norio, Komori Toshihisa	4. 巻 16
2. 論文標題 Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 1008586 ~ 1008586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008586	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 Xin Qin, Qing Jiang, Kenichi Nagano, Takeshi Moriishi, Toshihiro Miyazaki, Hisato Komori, Kosei Ito, Klaus von der Mark, Chiharu Sakane, Hitomi Kaneko, Toshihisa Komori	4. 巻 16
2. 論文標題 Runx2 is essential for the transdifferentiation of chondrocytes into osteoblasts.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1009169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Toshihisa Komori	4. 巻 21
2. 論文標題 Functions of Osteocalcin in Bone, Pancreas, Testis, and Muscle.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takeshi Moriishi, Toshihisa Komori	4. 巻 16
2. 論文標題 Lack of reproducibility in osteocalcin-deficient mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS Genet.	6. 最初と最後の頁 e1008939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Toshihisa Komori	4. 巻 62
2. 論文標題 What is the function of osteocalcin?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 223-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kawata-Matsuura V, Yoshida CA, Komori H, Sakane C, Yamana K, Jiang Q, Komori T	4. 巻 21
2. 論文標題 Expression of a constitutively active form of Hck in chondrocytes activates Wnt and hedgehog signaling pathways, and induces chondrocyte proliferation in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Jiang Q, Qin X, Yoshida CA, Komori H, Yamana K, Ohba S, Hojo H, Croix BS, Kawata-Matsuura V, Komori T	4. 巻 21
2. 論文標題 Antxr1, which is a target of Runx2, regulates chondrocyte proliferation and apoptosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Komori Toshihisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Regulation of Proliferation, Differentiation and Functions of Osteoblasts by Runx2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1694 ~ 1694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20071694	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 Qin X, Jiang Q, Miyazaki T, Komori T	4. 巻 28(6)
2. 論文標題 Runx2 regulates cranial suture closure by inducing hedgehog, Fgf, Wnt, and Pthlh signaling pathway gene expression in suture mesenchymal cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 896-911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kawane Tetsuya, Qin Xin, Jiang Qing, Miyazaki Toshihiro, Komori Hisato, Yoshida Carolina Andrea, Matsuura-Kawata Viviane Keiko dos Santos, Sakane Chiharu, Matsuo Yuki, Nagai Kazuhiro, Maeno Takafumi, Date Yuki, Nishimura Riko, Komori Toshihisa	4. 巻 8
2. 論文標題 Runx2 is required for the proliferation of osteoblast progenitors and induces proliferation by regulating Fgfr2 and Fgfr3	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31853-0	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Komori Toshihisa
2. 発表標題 Osteocalcin is required for bone quality but not for glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass.
3. 学会等名 Center for Skeletal Research Inter-Organ Communication Series (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Komori, T
2. 発表標題 What is a real function of osteocalcin?
3. 学会等名 2019 International Symposium, Tokyo Dental college Research Branding (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Komori, T
2. 発表標題 Osteocalcin is required for the alignment of biological apatite crystallites but not for the regulation of bone quantity, glucose metabolism, testosterone synthesis, and muscle mass.
3. 学会等名 The 22nd International RUNX Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小守壽文
2. 発表標題 特別講演「Runx2による骨格形成制御機構」
3. 学会等名 第124回日本日本解剖学会全国学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小守壽文
2. 発表標題 Runx2と歩んだ骨代謝研究
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 Komori Toshihisa
2. 発表標題 Runx2, Past, Current and future
3. 学会等名 2022 Annual Meeting of Korean Association of Oral Science (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小守 壽文
2. 発表標題 転写因子による骨基質タンパク質発現制御
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

〔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	姜 晴 (Jiang Qing) (00790007)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員 (17301)	
研究分担者	宮崎 敏博 (Miyazaki Toshihiro) (10174161)	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	森石 武史 (Moriishi Takeshi) (20380983)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教 (17301)	
研究分担者	松尾 友紀 (Matsuo Yuki) (40792601)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・技術職員 (17301)	
研究分担者	川根 徹也 (Kawane Tetsuya) (00265208)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員 (17301)	

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