様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　５ 月 ３１ 日現在

機関番号：３７１１６
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｋ０９１２６

研究課題名（和文）運動負荷による骨形態変化の分子調整機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular mechanism of bone morphological changes induced by exercise load

研究代表者
目貫　邦隆（Menuki, Kunitaka）

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：００６０９２１６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,500,000円

研究成果の概要（和文）：TRPV1およびTRPV4の二重ノックアウト（DKO）マウスにおける骨形態計測、初代骨髄細胞培養を行い、DKOマウスの骨代謝動態を解析した。DKOマウスの大腿骨では骨密度が上昇し、骨幹部の骨皮質の肥厚を認めた。脛骨でも骨量、類骨面、骨芽細胞面の増加に加えて破骨細胞面の減少を認めた。初代骨髄細胞培養でもALP-positive CFU-fコロニーの割合がDKOは高値な一方、TRACP-positive multinucleated cellsの数はDKOで低値であった。DKOマウスでは破骨細胞系の分化・活動性の抑制に加え、骨芽細胞系の分化・活動性の亢進により骨量が増加している事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
近年骨粗鬆症が健康寿命を障害すると認識され骨粗鬆症の発症機序に基づいた新規治療薬が開発されている。非選択的陽イオンチャネルであるTRPV1およびTRPV4チャネルは破骨細胞と骨芽細胞に発現しこれらの分化に関与するが、TRPV1 KOやTRPV4 KOに加えて二重ノックアウト（DKO）マウスを用いて骨吸収系の抑制と骨形成系の亢進が同時に起こることを明らかにした。既存の治療薬のような骨吸収系の抑制や骨形成系の促進のみの薬剤と比較して、より強力な骨粗鬆症治療が可能となる新規創薬につながる研究で、意義のある研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, the OXT system in the hypothalamo-neurohypophysial and hypothalamo-spinal pathway was surveyed using a rat neuropathic pain model induced by partial sciatic nerve ligation (PSL). In the present study, we used transgenic rats expressing an OXT-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) fusion gene. In a neuropathic pain model, mechanical allodynia was observed, and glial cell activation was also confirmed via immunohistochemistry. In this neuropathic pain model, a significant increase in the OXT-mRFP1 expression was observed in the PP, the SON, mPVN, and pPVN. Furthermore, OXT-mRFP1 granules with positive fluorescent reaction were remarkably increased in laminae I and II of the ipsilateral dorsal horn. Although the plasma concentrations of OXT did not significantly change, a significant increase of the mRNA levels of OXT and mRFP1 in the SON, mPVN, and pPVN were observed.

研究分野：骨形態計測と骨代謝

キーワード：TRPVチャネル　DXA法　マイクロCT　初代骨髄細胞培養

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

TRP ファミリーの一つである TRP vanilloid（TRPV）は、TRPV1-6 までの 6 つのサブタイプが存在する。TRPV1 は破骨細胞と骨芽細胞に発現しており、両者の分化を促進する（Lieben and Carmeliet, 2012)。Nuclear factor of activated T cells 1 遺伝子（*NFATc1*）は破骨細胞の分化に不可欠であるが、TRPV1 を遺伝子欠損させると *NFATc1* の機能を抑制する事で破骨細胞分化を抑制する（He et al., 2017)。先行研究により、TRPV1 ノックアウト（V1KO）マウスは野生型（WT）マウスと比較し有意に骨量が多いと報告されている（Rossi et al., 2014)。一方で、TRPV4 は破骨細胞、骨芽細胞、軟骨芽細胞に発現している。破骨細胞の基底膜に発現している TRPV4 は細胞内 Ca^{2+}シグナル伝達を調節し、破骨細胞分化の後期（破骨細胞の成熟、骨吸収能）に関与している。先行研究により、TRPV4 ノックアウト（V4KO）の破骨細胞では細胞分化が抑制され骨吸収能が低下すると報告されている（Masuyama et al., 2012)。また、V4KO マウスでは野生型（WT）マウスと比較し破骨細胞の発現ならびに骨吸収能が低下し骨量が増加していると報告されている（Masuyama et al., 2008)。

今回我々は、TRPV1 と TRPV4 両者の機能を阻害すると、より顕著に骨量が増加するのではないかと仮説を立て、DKO マウスを用いて研究を行う事とした。

２．研究の目的

本申請課題では、V1KO、V4KO、DKO マウスを使用し、TRPV1 と TRPV4 両者の機能を阻害した際の骨代謝動態ならびにそのメカニズムを解明することで、骨粗鬆症に対する新たな TRPV 関連薬の創薬の可能性を見いだす事を目的とした。

３．研究の方法

10 週齢の雄性 WT、V1KO、V4KO ならびに DKO マウスを使用した（各々の実験で n=4～8 ずつ)。全てのマウスは本学動物センターにて飼育、管理おり、本学の動物倫理基準を遵守し実験を行なった。

(1) WT ならびに DKO マウスの体重、大腿骨長、骨密度の評価

10 週齢の雄性 WT ならびに DKO マウスの体重をデジタル体重計で測定した。その後、屠殺したマウスの右大腿骨を採取し、大腿骨長として大転子頂部から顆部最遠位までの距離をデジタルノギスで測定した。その後、DXA を用いて右大腿骨の骨密度を測定した。

(2) μCT を用いた WT ならびに DKO マウスの骨微細構造の解析

10 週齢の雄性 WT ならびに DKO マウスを屠殺した際に採取した右大腿骨の骨幹部と遠位端をμCT（CosmoScan GX; Rigaku, Tokyo, Japan）を用いて撮影した。その後、Analyze 12.0（AnalyzeDirect, Inc., KS, USA）を用いて骨微細構造の以下のパラメーターを評価した；trabecular bone volume (BV/TV: %), trabecular number (Tb.N: 1/mm), trabecular thickness (Tb.Th: mm), trabecular separation (Tb.Sp: mm), connectivity density (Conn.D: 1/mm3), structure model index (SMI), total crosssectional area inside the periosteal envelope (Tt.Ar: mm2), cortical bone area (Ct.Ar: mm2), cortical area fraction (Ct.Ar/Tt.Ar: %), average cortical thickness (Ct.Th: mm)。

(3) WT ならびに DKO マウスの骨形態計測

10 週齢の雄性 WT ならびに DKO マウスを屠殺し、両脛骨を採取した。骨標識のために屠殺 3、7 日前にカルセイン（20mg/kg）を皮下注射した。左脛骨を Villanueva 染色後にメタクリル酸メチルモノマーに包埋し、厚さ 5μm の冠状断切片を作成し骨形態計測を行った。

右脛骨は冠状断切片を作成した。その切片を用いて酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（TRACP）染色を行い、osteoclast number (Oc.N/BS: N/mm), number of preosteoclasts (POc.N/BS: N/mm), number of TRACP-positive mononucleated cells を計測した。

(4) WT、V1KO、V4KO ならびに DKO マウスを用いた初代骨髄細胞培養

10 週齢の雄性 WT、V1KO、V4KO ならびに DKO マウスを屠殺し、両大腿骨ならびに脛骨の骨髄内から骨髄細胞を回収した。

ALP-positive CFU-f コロニー形成のために、回収した細胞を cell counter で計測し、1×10^5 marrow cells/well となるように 6-well plate 内に撒布した。10 日間の培養期間終了後、ALP-positive CFU-f コロニーを計測した。

TRACP-positive MNCs の培養のために、回収した細胞を、1.5×10^6 marrow cells/well となるように 24-well plate 内に撒布した。7 日間の培養期間終了後、TRACP 染色を行い TRACP-positive MNCs と TRACP-positive mononucleated cell を計測した。

(5) Real-time PCR による遺伝子解析

10 週齢の雄性 WT、V1KO、V4KO ならびに DKO マウスを屠殺し、両大腿骨ならびに脛骨の骨髄内から回収した骨髄細胞を用いて Real-time (RT) PCR による Runx2、osterix、osteocalcin の mRNA 発現を定量評価した。

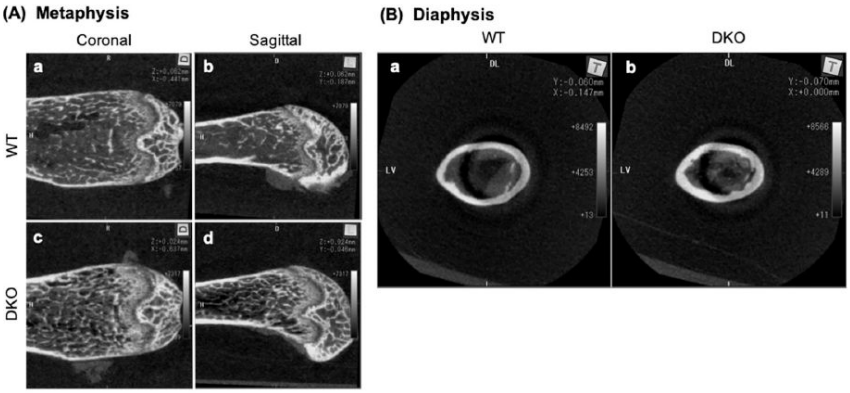
４．研究成果

（1）WT ならびに DKO マウスの体重、大腿骨長、骨密度

体重ならびに大腿骨長は WT、DKO マウス間で有意差を認めなかった。しかし、右大腿骨の骨密度は WT マウスと比較し DKO マウスで有意に高値であった。

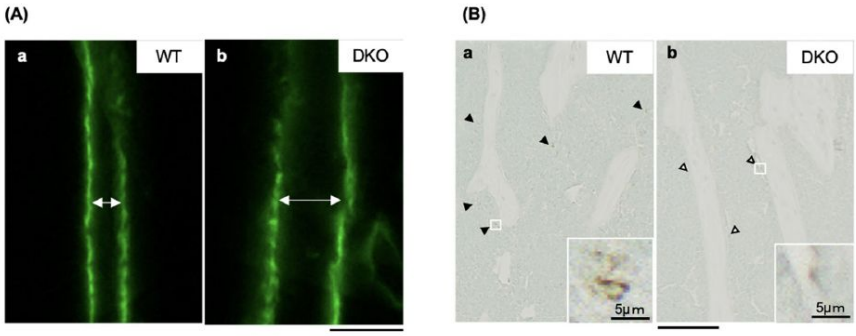
（2）μCT を用いた WT ならびに DKO マウスの骨微細構造

右大腿骨を用いた μCT での骨微細構造の解析の結果、DKO マウスでは画像上も大腿骨遠位の骨梁が密であり、大腿骨骨幹部の皮質骨が肥厚していた。また、大腿骨遠位では BV/TV、Tb．N、Tb．Th、Conn．D が WT マウスと比較し DKO マウスで有意に高値で、Tb．Sp は有意に低値であった。また、大腿骨骨幹部では Ct．Ar/Tt．Ar，Ct．Th が WT マウスと比較し DKO マウスで有意に高値で、Tt．Ar は有意に低値であった。



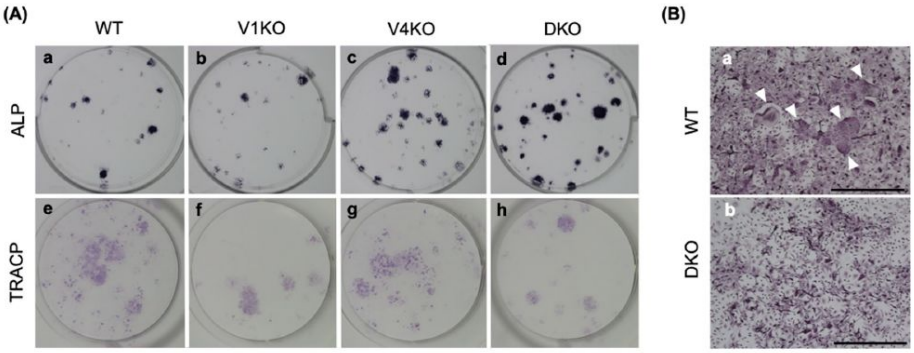
(3) WT ならびに DKO マウスの骨形態計測

両脛骨を用いた骨形態計測の結果、BV/TV、OS/BS、Ob．S/BS、MS/BS、MAR、BFR/BS、POc．N/BS が WT マウスと比較し DKO マウスで有意に高値だった。一方、ES/BS、Oc．S/BS、Oc．N/BS は DKO マウスで有意に低値だった。



（4）WT、V1KO、V4KO ならびに DKO マウスを用いた初代骨髄細胞培養

ALP-positive CFU-f コロニー数は V1KO マウスと比較し V4KO、DKO マウスで有意に高値であり、WT マウスと比較し DKO マウスで有意に高値であった。更に、total CFU-f コロニー中の ALP-positive CFU-f コロニーの割合は、WT マウスならびに V1KO マウスと比較して DKO マウスで有意に高値であった。一方、TRACP-positive multinucleated cells の数は WT マウスと比較し V1KO マウスならびに DKO マウスで低値、V4KO マウスと比較し DKO マウスで有意に低値であった。しかし、TRACP-positive mononucleated cells の数は V4KO マウスと比較し V4KO マウスならびに DKO マウスで高値、WT マウスと比較し DKO マウスで有意に高値であった。



（5）Real-time PCR による遺伝子解析

RT-PCR による Runx2、Osterix、Osteocalcin mRNA の遺伝子解析の結果では、マウスの系統間での有意差は認められなかった。しかし、Osterix mRNA に関しては DKO マウスで WT マウスと比較し高値である傾向を認めた（P = 0.075）(Fig. 5)。

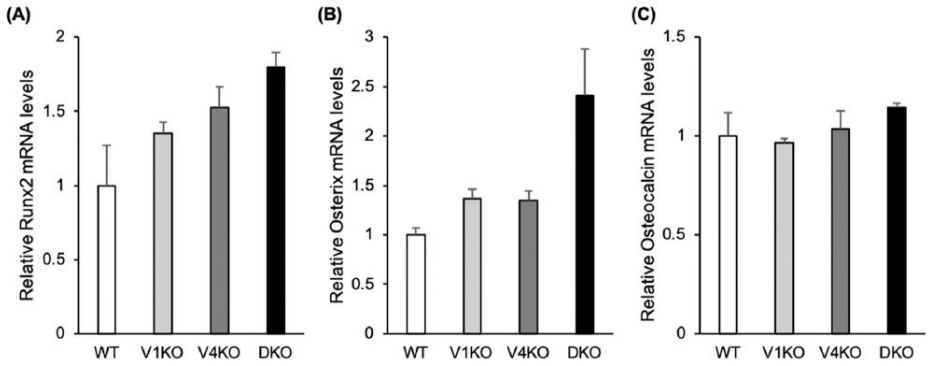
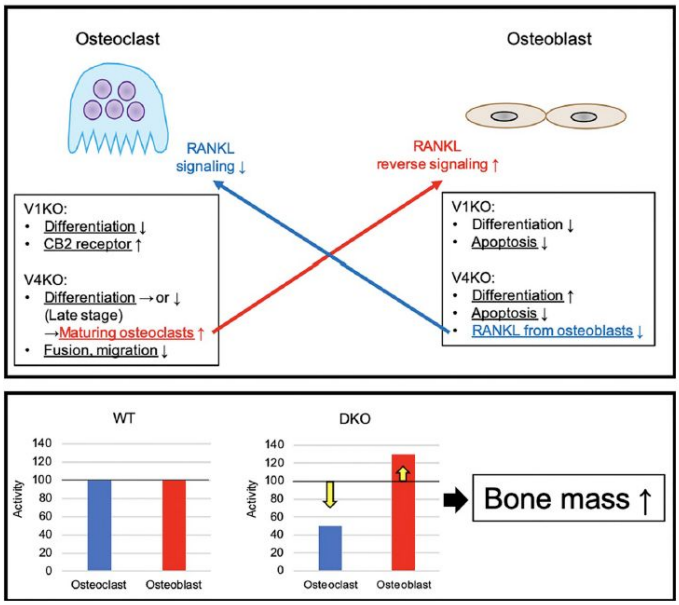


Fig. 5. mRNA expression levels of *Runx2*, *osterix*, and *osteocalcin*.
Quantitative real-time PCR analysis was performed using bone marrow cells flushed from the bilateral femurs and tibias of C57BL/6J (WT), transient receptor vanilloid 1 (*TRPV1*) knockout (V1KO), *TRPV4* knockout (V4KO), and *TRPV1* and *TRPV4* double knockout (DKO) mice. The mRNA levels of *Runx2* (A), *osterix* (B), and *osteocalcin* (C) for each mouse strain are shown. (n = 4 in each group).
The data are presented as mean ± SEM. One-way ANOVA.

以上の研究結果から、DKO マウスでは WT マウスと比較し破骨細胞系の分化・活動性の抑制に加え、骨芽細胞系の分化・活動性の亢進により骨量が増加している事が示唆された。



これらの研究成果をまとめ論文化し、国際的学術誌である Bone Report で発表した。

＜引用文献＞

① Venkatachalam, K., Montell, C., 2007. TRP channels. Annu. Rev. Biochem. 76, 387-417.
② Montell, C., Rubin, G.M., 1989. Molecular characterization of the Drosophila trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. Neuron 2 (4), 1313-1323.
③ Morita, H., Honda, A., Inoue, R., Ito, Y., Abe, K., Nelson, M.T., Brayden, J.E., 2007. Membrane stretch-induced activation of a TRPM4-like nonselective cation channel in cerebral artery myocytes. J. Pharmacol. Sci. 103 (4), 417-426.
④ Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T., Peters, J.A., 2007. Transient receptor potential cation channels in disease. Physiol. Rev. 87 (1), 165-217.
⑤ Lieben, L., Carmeliet, G., 2012. The involvement of TRP channels in bone homeostasis. Front. Endocrinol. 3, 99.
⑥ He, L.-H., Liu, M., He, Y., Xiao, E., Zhao, L., Zhang, T., Yang, H.-Q., Zhang, Y., 2017. TRPV1 deletion impaired fracture healing and inhibited osteoclast and osteoblast differentiation. Sci. Rep. 7, 42385.

⑦ Rossi, F., Bellini, G., Torella, M., Tortora, C., Manzo, I., Giordano, C., Guida, F., Luongo, L., Papale, F., Rosso, F., 2014. The genetic ablation or pharmacological inhibition of TRPV1 signalling is beneficial for the restoration of quiescent osteoclast activity in ovariectomized mice. Br. J. Pharmacol. 171 (10), 2621-2630.
⑧ Masuyama, R., Mizuno, A., Komori, H., Kajiya, H., Uekawa, A., Kitaura, H., Okabe, K., Ohyama, K., Komori, T., 2012. Calcium/calmodulin-signaling supports TRPV4 activation in osteoclasts and regulates bone mass. J. Bone Miner. Res. 27 (8), 1708-1721.
⑨ Masuyama, R., Vriens, J., Voets, T., Karashima, Y., Owsianik, G., Vennekens, R., Lieben, L., Torrekens, S., Moermans, K., Bosch, A.V., 2008. TRPV4-mediated calcium influx regulates terminal differentiation of osteoclasts. Cell Metab. 8 (3), 257-265.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計19件（うち査読付論文　19件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Tajima Takafumi、Menuki Kunitaka、Okuma Kayoko Furukawa、Tsukamoto Manabu、Fukuda Hokuto、Okada Yasuaki、Kosugi Kenji、Yamanaka Yoshiaki、Uchida Soshi、Sakai Akinori	４．巻 110
２．論文標題 Cortical bone loss due to skeletal unloading in aldehyde dehydrogenase 2 gene knockout mice is associated with decreased PTH receptor expression in osteocytes	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Bone	６．最初と最後の頁 254～266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2018.02.020	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 Okimoto Nobukazu、Arita Shinobu、Akahoshi Shojiro、Baba Kenji、Fukuhara Shito、Ishikura Toru、Yoshioka Toru、Fuse Yoshifumi、Okamoto Ken、Menuki Kunitaka、Sakai Akinori	４．巻 4
２．論文標題 Influence on the bone mineral density and bone metabolism marker after the interruption and reinitiation of monthly minodronate therapy in postmenopausal women with osteoporosis	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Osteoporosis and Sarcopenia	６．最初と最後の頁 61～68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.afos.2018.05.001	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 Tajima Takafumi、Zenke Yukichi、Yamanaka Yoshiaki、Menuki Kunitaka、Sakai Akinori	４．巻 23
２．論文標題 Pisiform malalignment associated with distal radius fractures	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	６．最初と最後の頁 511～515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jos.2018.02.010	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 Yamanaka Yoshiaki、Menuki Kunitaka、Tajima Takafumi、Okada Yasuaki、Kosugi Kenji、Zenke Yukichi、Sakai Akinori	４．巻 233
２．論文標題 Effect of estradiol on fibroblasts from postmenopausal idiopathic carpal tunnel syndrome patients	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Journal of Cellular Physiology	６．最初と最後の頁 8723～8730
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcp.26752	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 Fujisaki Akitaka、Aoki Takatoshi、Narimatsu Hidekuni、Kuwahara Chie、Nozaki Atsushi、Menuki Kunitaka、Sakai Akinori、Korogi Yukunori	4．巻 29
2．論文標題 Ultrashort time-to-echo quantitative magnetic resonance imaging of the triangular fibrocartilage: differences in position	5．発行年 2018年
3．雑誌名 European Radiology	6．最初と最後の頁 3219～3223
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00330-018-5693-7	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 Akinori、Zenke Yukichi、Menuki Kunitaka、Yamanaka Yoshiaki、Tajima Takafumi、Tsukamoto Manabu、Uchida Soshi	4．巻 24
2．論文標題 Short-term efficacy and safety of collagenase injection for Dupuytren's contracture: Therapy protocol for successful outcomes in a clinical setting	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6．最初と最後の頁 434～440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jos.2018.10.015	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 Akinori、Zenke Yukichi、Menuki Kunitaka、Yamanaka Yoshiaki、Tajima Takafumi、Uchida Soshi	4．巻 24
2．論文標題 Current Smoking Is Associated with Delayed Wound Healing But Not with Improvement of Contracture after the Open Palm Technique for Dupuytren’s Disease	5．発行年 2019年
3．雑誌名 The Journal of Hand Surgery (Asian-Pacific Volume)	6．最初と最後の頁 65～71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1142/S2424835519500127	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 FUKUDA Hokuto、ZENKE Yukichi、YAMANAKA Yoshiaki、HIRASAWA Hideyuki、MENUKI Kunitaka、SAKAI Akinori	4．巻 41
2．論文標題 An Experience of Using a Distraction Plate for an Elderly Patient with a Highly Communited Intraarticular Distal Radius Fracture	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Journal of UOEH	6．最初と最後の頁 57～61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7888/juoeh.41.57	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 Moridera Kuniaki、Uchida Soshi、Tanaka Shinya、Menuki Kunitaka、Utsunomiya Hajime、Yamaoka Kunihiro、Sonomoto Koshiro、Tanaka Yoshiya、Sakai Akinori	4．巻 25
2．論文標題 Skeletal unloading reduces cluster of differentiation (CD) 38 expression in the bone marrow and osteoblasts of mice	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6．最初と最後の頁 331～337
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jos.2019.03.023	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 ZENKE Yukichi、FURUKAWA Kayoko、FURUKAWA Hideki、MAEKAWA Kazumichi、TAJIMA Takafumi、YAMANAKA Yoshiaki、HIRASAWA Hideyuki、MENUKI Kunitaka、SAKAI Akinori	4．巻 41
2．論文標題 Radiographic Measurements as a Predictor of Correction Loss in Conservative Treatment of Colles’ Fracture	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Journal of UOEH	6．最初と最後の頁 139～144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7888/juoeh.41.139	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 Okimoto Nobukazu、Sakai Akinori、Yoshioka Toru、Kobayashi Tomohiro、Asano Kei、Akahoshi Shojiro、Ishikura Toru、Fukuhara Shito、Fuse Yoshifumi、Mizuno Toshiyuki、Katae Yuji、Matsumoto Hidehiro、Ogawa Takayuki、Nishida Shigeki、Ikeda Satoshi、Menuki Kunitaka、Saito Jun、Okazaki Yuichi、Mizuno Naoyuki、Fujiwara Saeko	4．巻 38
2．論文標題 Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs on zoledronic acid-induced acute-phase reactions: randomized, open-label, Japanese OZ study	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6．最初と最後の頁 230～239
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-019-01050-8	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 Yamanaka Yoshiaki、Menuki Kunitaka、Zenke Yukichi、Ikeda Satoshi、Hatakeyama Eiji、Kawano Kimiaki、Nishida Satoshi、Tanaka Hiroaki、Yumisashi Keiichi、Sakai Akinori	4．巻 5
2．論文標題 Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Japanese postmenopausal women with osteoporotic fractures	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Osteoporosis and Sarcopenia	6．最初と最後の頁 116～121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.afos.2019.11.002	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 Wakabayashi Yuka、Tamura Yuki、Kouzaki Karina、Kikuchi Naoki、Hiranuma Kenji、Menuki Kunitaka、Tajima Takafumi、Yamanaka Yoshiaki、Sakai Akinori、Nakayama Keiichi I.、Kawamoto Toshihiro、Kitagawa Kyoko、Nakazato Koichi	4．巻 318
2．論文標題 Acetaldehyde dehydrogenase 2 deficiency increases mitochondrial reactive oxygen species emission and induces mitochondrial protease Omi/HtrA2 in skeletal muscle	5．発行年 2020年
3．雑誌名 American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology	6．最初と最後の頁 R677～R690
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpregu.00089.2019	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 Kosugi Kenji、Tajima Takafumi、Menuki Kunitaka、Okuma Kayoko Furukawa、Tokuda Kotaro、Fukuda Hokuto、Okada Yasuaki、Tsukamoto Manabu、Yamanaka Yoshiaki、Zenke Yukichi、Sakai Akinori	4．巻 136
2．論文標題 Disruption of the aldehyde dehydrogenase 2 gene increases the bone anabolic response to intermittent PTH treatment in an ovariectomized mouse model	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Bone	6．最初と最後の頁 115370～115370
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2020.115370	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 Nishimura Haruki、Kawasaki Makoto、Tsukamoto Manabu、Menuki Kunitaka、Suzuki Hitoshi、Matsuura Takanori、Baba Kazuhiko、Motojima Yasuhito、Fujitani Teruaki、Ohnishi Hideo、Yamanaka Yoshiaki、Kosugi Kenji、Okada Yasuaki、Tokuda Kotaro、Tajima Takafumi、Yoshioka Toru、Okimoto Nobukazu、Ueta Yoichi、Sakai Akinori	4．巻 12
2．論文標題 Transient receptor potential vanilloid 1 and 4 double knockout leads to increased bone mass in mice	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Bone Reports	6．最初と最後の頁 100268～100268
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bonr.2020.100268	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 Okada Yasuaki、Yamanaka Yoshiaki、Menuki Kunitaka、Zenke Yukichi、Tsukamoto Manabu、Tajima Takafumi、Kosugi Kenji、Kawasaki Makoto、Nakamura Eiichiro、Toyota Naoka、Kawabe Yasuhiro、Sakai Akinori	4．巻 13
2．論文標題 Performance of two bone substitutes of novel cotton-like β-TCP/PDLGA and granular β-TCP on bone regeneration in the femoral bone defect of the Beagle dogs	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Bone Reports	6．最初と最後の頁 100718～100718
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bonr.2020.100718	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 Zenke Yukichi、Oshige Toshihisa、Menuki Kunitaka、Hirasawa Hideyuki、Yamanaka Yoshiaki、Tajima Takafumi、Kosugi Kenji、Sakai Akinori	4．巻 21
2．論文標題 Four-corner fusion method using a bioabsorbable plate for scapholunate advanced collapse and scaphoid nonunion advanced collapse wrists: a case series study	5．発行年 2020年
3．雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6．最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12891-020-03709-0	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 Kosugi Kenji、Zenke Yukichi、Tajima Takafumi、Yamanaka Yoshiaki、Menuki Kunitaka、Sakai Akinori	4．巻 21
2．論文標題 Long-term outcomes of metacarpal fractures surgically treated using bioabsorbable plates: a retrospective study	5．発行年 2020年
3．雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6．最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12891-020-03841-x	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 Hirano Fumitaka、Okuma Kayoko Furukawa、Zenke Yukichi、Menuki Kunitaka、Ohnishi Hideo、Fukuda Fumio、Sakai Akinori、Yamamoto Noriaki、Shimakura Taketoshi、Sano Hiroshige、Tokunaga Yuta、Takahashi Hideaki E.	4．巻 14
2．論文標題 Disturbance of osteonal bone remodeling and high tensile stresses on the lateral cortex in atypical femoral fracture after long-term treatment with Risedronate and Alfacalcidol for osteoporosis	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Bone Reports	6．最初と最後の頁 101091～101091
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bonr.2021.101091	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7件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 西村春来　川﨑展　目貫邦隆　山中芳亮　鈴木仁士　松浦孝紀　塚本学　小杉健二　上田陽一　酒井昭典
2．発表標題 Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV) 1/４両遺伝子欠損マウスでは野生型マウスと比較して骨量が多い
3．学会等名 第39回日本骨形態計測学会
4．発表年 2019年～2020年

１．発表者名 目貫邦隆、山中芳亮、田島貴文、中村英一郎、酒井昭典
２．発表標題 地域住民を対象とした骨密度およびロコモ検診による骨粗鬆症啓発活動の試み
３．学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 田島 貴文、目貫 邦隆、平澤 英幸、村田 洋一 、山中 芳亮、佐羽内 研、川﨑 展、酒井 昭典
２．発表標題 日本人中高齢女性における アルデヒド脱水素酵素2（ALDH2）活性型が 大腿骨形態および海綿骨スコア（TBS）に与える影響
３．学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 岡田祥明、目貫邦隆、山中芳亮、小杉健二、田島貴文、福田北斗、大隈佳世子、高田真一朗、中村英一郎、酒井昭典
２．発表標題 アルデヒド脱水素酵素2（Aldh2）遺伝子欠損マウスは、メカニカルストレスによる変形性関節症モデルで関節軟骨変性が促進する
３．学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 大隈佳世子、目貫邦隆、塚本学、田島貴文、福田北斗、岡田祥明、小杉健二、森俊陽、酒井昭典
２．発表標題 アルデヒド脱水素酵素2（Aldh2）遺伝子欠損マウスは、骨髄細胞のp21を介する細胞周期調節の障害により、成長期のクライミング運動による海綿骨骨量増加が抑制される
３．学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 田島貴文、目貫邦隆、大隈佳世子、塚本学、福田北斗、岡田祥明、酒井昭典
２．発表標題 アルデヒド脱水素酵素2遺伝子欠損マウスの非荷重環境下における皮質骨量減少は、骨細胞のPTH受容体発現低下に関連する
３．学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 小杉健二、目貫邦隆、田島貴文、大隈佳世子、福田北斗、塚本学、酒井昭典
２．発表標題 卵巣摘除による骨粗鬆症マウスにおいてアルデヒド脱水素酵素2 (Aldh2)遺伝子欠損は副甲状腺ホルモン投与による骨量増加効果を増強させる
３．学会等名 第38回日本骨形態計測学会
４．発表年 2018年

〔図書〕　計0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

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