

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16626

研究課題名(和文)破骨細胞のRNA結合タンパクMusashi2を標的とする骨粗鬆症治療の解明

研究課題名(英文)The elucidation of osteoporosis treatment targeting RNA-binding protein Musashi2 in osteoclast

研究代表者

藤原 稔史(Fujiwara, Toshifumi)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：20644800

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):破骨細胞は分化においてRNA結合タンパクMusashi(Msi)発現が増加し、NotchシグナルのNotch2とHes1を介して細胞生存を制御されている。Msiは1と2のアイソフォームがあり、破骨細胞においてMsi1とMsi2双方の機能を評価する必要がある。単球系細胞より選択的にノックアウト(cKO)するマウス(LysM-Cre)とMsi1と2のFloxedマウスを交配させMsi1と2ノックアウトするマウスを作成した。コントロール(Con)とcKOマウスそれぞれ雄雌を5頭の2か月齢で腰椎と大腿骨の骨量をマイクロCTで解析したが、オスとメス両方とも腰椎と大腿骨で骨量に二群間で有意差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会に伴い、骨粗鬆症患者は急増している。骨粗鬆性骨折は患者の日常生活動作を著しく低下させ、医療費・介護費の上昇で医療経済を圧迫している。そのため、骨吸収を行う破骨細胞を制御する薬剤開発は急務であり、破骨細胞を中心とする骨代謝機構を詳細に解明する必要がある。本研究ではその一端を担うMusashi遺伝子の役割について解析を行った。

研究成果の概要(英文):During osteoclast differentiation, expression of the RNA-binding protein Musashi (Msi) is increased, and cell survival is regulated by Notch signaling, Notch2 and Hes1. Msi has 1 and 2 isoforms, and it is necessary to evaluate the function of both Msi1 and Msi2 in osteoclasts. Msi1 and 2 knockout mice were generated by LysM-Cre mice that selectively knockout (cKO) from monocytic cells with Msi1 and 2 Floxed mice. Bone mass in the lumbar spine and femur was analyzed by micro-CT at 2 months age in 5 male and female control (Con) and 5 cKO mice, each. There was no significant difference.

研究分野：整形外科

キーワード：Musashi 破骨細胞 骨粗鬆症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会に伴い、骨粗鬆症患者は急増している。骨は骨吸収を行う破骨細胞、骨形成を行う骨芽細胞、骨組織を担う骨細胞より構成されている。破骨細胞の骨吸収が骨芽細胞の骨形成を上回り、骨量が低下して骨粗鬆症を生じる。骨粗鬆症は骨折を容易に引き起こし、患者の日常生活動作を著しく低下させるために、有効な治療法が必要である。骨粗鬆症治療の第一選択は、破骨細胞の細胞死を誘導するビスホスホネート製剤であるが、顎骨壊死と非定型骨折という合併症が増加しており、大きな課題となっている。そのため、破骨細胞の分化・機能に対する詳細な研究が必要である。

破骨細胞は、血液中の単球がサイトカイン (RANKL と M-CSF) 刺激で、細胞同士が癒合し分化する (Boyle, 2003)。分化の過程で転写因子 NFATc1 など多くの遺伝子が発現しているが、役割が不明な遺伝子が多数ある。これらの不明な遺伝子の破骨細胞分化・機能に関わる詳細な役割を調べることで、骨粗鬆症の病態解明と、破骨細胞を標的とする治療開発に繋がる。

そこで、破骨細胞分化に関わる遺伝子の 1 つ RNA 結合タンパクの Musashi (Msi) に着目した。Msi は 2 つのアイソフォーム (Msi1 と Msi2) を有し、破骨細胞において Msi2 が、Notch シグナルを介して生存と分化を促進していた。Msi2 は、細胞の分化・増殖に関わる Notch シグナルをはじめ、様々な遺伝子発現を制御し、特に癌の分野で注目されている (Kudinov, 2017)。Notch シグナルは、隣接細胞からの刺激が Notch 受容体を介し、転写因子 Hes1 を発現させ、細胞分化・増殖を制御している (Kopan, 2009)。Msi1 と Msi2 が破骨細胞分化にどのように関与しているかを *in vitro* と *in vivo* で詳細に調べ、新たな治療開発に繋げる必要がある。

2. 研究の目的

Msi2 の機能を調べるために、破骨細胞より Msi2 遺伝子をコンディショナルノックアウト (cKO) したマウスを *in vitro* と *in vivo* で解析する。Cre-loxP システムで特定の細胞より Msi2 遺伝子を cKO することが可能である。破骨細胞は単球系細胞から分化するために、LysM-cre マウスと Msi2-flox マウスを交配して、単球系細胞より Msi2 を cKO できる。米国ペンシルベニア大学からの Msi1/2-flox マウス (Yousefi, 2016) 受精卵より cKO マウスを作成し、cKO マウスを作成後、*in vitro* でコントロールと Msi1/2 cKO マウス骨より骨髓細胞を回収して分化させて、Msi1/2 cKO マクロファージや破骨細胞の形態・機能の解析を行う。

加えて C57BL/6 マウスの成年である 2 ヶ月齢を使用する。骨微細構造は、マイクロ CT でコントロールと Msi2 cKO マウスの大腿骨と脊椎を解析する。

また、閉経に關与するエストロゲンと Msi の關与を調べる。

これらにより Msi の破骨細胞への關与を調べ、新規骨粗鬆症治療へ繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

Cre-loxP システムで単球系細胞より特異的な遺伝子を cKO できる LysM-cre マウス (Clausen, 1999) を入手している。そして、Msi1/2 を cKO するために Msi1/2-flox マウス (Yousefi, 2016) を使用し、それぞれのマウスを交配させて単球系細胞より Msi1/2 を選択的に cKO するマウスを作成した。

In vivo 解析で成年マウス (2 か月齢) の LysM-Cre Msi1/2 cKO マウスとコントロール (Con) マウスの骨量 (海綿骨量・骨数・骨幅・骨間距離) を評価した。

In vitro では、マウスの骨髓細胞よりマクロファージと破骨細胞分化を誘導するため、サイトカインの M-CSF と RANKL が必須である。破骨細胞分化には適度な細胞数・適切な培養血清・プレート・M-CSF と RANKL 濃度という細胞培養条件を詳細に設定する必要があり、条件を決定した。Msi2 cKO マウス作成後、マウスの骨より骨髓細胞を回収し、M-CSF と RANKL で破骨細胞へ分化を誘導する。Msi2 cKO による破骨細胞について *in vitro* で評価した。さらに関節リウマチによる炎症環境や閉経におけるエストロゲン有無の環境における破骨細胞分化能を評価した。

4. 研究成果

単球系細胞より選択的に Msi1/2 cKO マウスと Con マウスでそれぞれ雄雌を 5 頭の 2 か月齢で腰椎と大腿骨の骨量をマイクロ CT で解析行った。しかし、オスとメス両方とも腰椎と大腿骨で骨量・骨梁の厚み・骨梁数・骨梁間距離に二群間で明らかな有意差はなかった。

Msi の病的状況での破骨細胞への影響を調べるため、関節リウマチのような炎症性環境と閉経後骨粗鬆症のようなエストロゲンとの関連性を調べた。炎症性環境として IL6 単独刺激、IL6/IL6 受容体刺激と TNF 刺激を RANKL 刺激に加えて行った。Con に比して Msi1/2 cKO 細胞は TRAP 陽性細胞数において特に有意差がなかった。

エストロゲンと破骨細胞における Msi1/2 の効果を調べるために、エストラジオールを破骨細胞分化に併用して投与したが、破骨細胞分化に影響を及ぼさず、Msi1/2 cKO 細胞に対しても特記すべき影響はなかった。

Msi1/2 は破骨細胞分化に従って発現が増加するために機能に作用している可能性があり、今後はカテプシン K-cre のような破骨細胞特異的に遺伝子を cKO するマウスによる解析を行えば、

Msi の制御する破骨細胞の機能が詳細に分かる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ishihara Shin, Iwasaki Takeshi, Kohashi Kenichi, Yamada Yuichi, Toda Yu, Ito Yoshihiro, Susuki Yousuke, Kawaguchi Kengo, Takamatsu Dai, Kawatoko Shinichiro, Kiyozawa Daisuke, Mori Taro, Kinoshita Izumi, Yamamoto Hidetaka, Fujiwara Toshifumi, Endo Makoto, Matsumoto Yoshihiro, Nakashima Yasuharu, Oda Yoshinao	4. 巻 147
2. 論文標題 The association between the expression of PD-L1 and CMTM6 in undifferentiated pleomorphic sarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2003～2011
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00432-021-03616-4	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 Shimada Eijiro, Matsumoto Yoshihiro, Endo Makoto, Setsu Nokitaka, Fujiwara Toshifumi, Yahiro Kenichiro, Kimura Atsushi, Nakashima Yasuharu	4. 巻 51
2. 論文標題 Clinical benefits of vessel sealing system (LigaSure?) during surgery for soft tissue sarcoma: a propensity score matching analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1242～1247
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyab083	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 Momii Kenta, Fujiwara Toshifumi, Mae Takao, Tokunaga Masami, Iwasaki Takeshi, Shiimoto Kyohei, Kubota Kensuke, Onizuka Toshihiro, Miura Tatsuhiko, Hamada Takahiro, Nakamura Tetsuro, Itokawa Takashi, Iguchi Takahiro, Yamashita Akihisa, Kikuchi Naoshi, Nakaie Kazutoshi, Matsumoto Yoshihiro, Nakashima Yasuharu	4. 巻 52
2. 論文標題 Risk factors for excessive postoperative sliding of femoral trochanteric fracture in elderly patients: A retrospective multicenter study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Injury	6. 最初と最後の頁 3369～3376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.injury.2021.07.039	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 Kanaori Masaya, Matsumoto Yoshihiro, Fujiwara Toshifumi, Kimura Atsushi, Oyamada Akiko, Ohishi Masanobu, Ikuta Ko, Tsuchiya Kuniyoshi, Miyahara Hisaaki, Mae Takao, Hara Toshihiko, Saito Taichi, Arizono Takeshi, Kaji Kozo, Mawatari Taro, Fujiwara Masami, Takasaki Minoru, Iwamoto Yukihide, Nakashima Yasuharu	4. 巻 16
2. 論文標題 Predictive factors of non-treatment and non-persistence to osteoporosis medication after fragility hip fractures at 3?years after discharge: a multicentre, prospective cohort study in the northern Kyushu district of Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Osteoporosis	6. 最初と最後の頁 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11657-021-00988-5	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 Shimada Eijiro, Endo Makoto, Matsumoto Yoshihiro, Tsuchihashi Kenji, Ito Mamoru, Kusaba Hitoshi, Nabeshima Akira, Nawata Tomoya, Fujiwara Toshifumi, Iida Keiichiro, Isobe Taichi, Ariyama Hiroshi, Kohashi Kenichi, Yamamoto Hidetaka, Oda Yoshinao, Iwamoto Yukihide, Akashi Koichi, Baba Eishi, Nakashima Yasuharu	4. 巻 10
2. 論文標題 Does the Use of Peripheral Immune-Related Markers Indicate Whether to Administer Pazopanib, Trabectedin, or Eribulin to Advanced Soft Tissue Sarcoma Patients?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4972 ~ 4972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10214972	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 Satoshi Ikemura, Satoshi Hagio, Yukio Akasaki, Toshifumi Fujiwara, Hidetoshi Tsushima, Yasuharu Nakashima	4. 巻 46
2. 論文標題 Frequency and risk factor analyses of bone erosion of the distal interphalangeal joint in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Reumatologica portuguesa	6. 最初と最後の頁 239-245
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 Toda Yu, Yamada Yuichi, Kohashi Kenichi, Ishihara Shin, Ito Yoshihiro, Susuki Yosuke, Kawaguchi Kengo, Kinoshita Izumi, Kiyozawa Daisuke, Mori Taro, Kuboyama Yusuke, Tateishi Yuki, Yamamoto Hidetaka, Fujiwara Toshifumi, Setsu Nokitaka, Endo Makoto, Matsumoto Yoshihiro, Nakashima Yasuharu, Mawatari Masaaki, Oda Yoshinao	4. 巻 228
2. 論文標題 Prognostic implication of desmoplastic stroma in synovial sarcoma: A histological review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 153668 ~ 153668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153668	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 Ishihara Shin, Yamamoto Hidetaka, Iwasaki Takeshi, Toda Yu, Yamamoto Takeo, Yoshimoto Masato, Ito Yoshihiro, Susuki Yousuke, Kawaguchi Kengo, Kinoshita Izumi, Yamada Yuichi, Kohashi Kenichi, Fujiwara Toshifumi, Setsu Nokitaka, Endo Makoto, Matsumoto Yoshihiro, Kakuda Yuko, Nakashima Yasuharu, Oda Yoshinao	4. 巻 online ahead
2. 論文標題 Histological and immunohistochemical features and genetic alterations in the malignant progression of giant cell tumor of bone: a possible association with TP53 mutation and loss of H3K27 trimethylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 online ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-021-00972-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 Negishi Takahito, Matsunobu Akira, Endo Makoto, Yokoyama Ryouhei, Kusano Shuhei, Furubayashi Nobuki, Taguchi Kenichi, Shioyama Yoshiyuki, Iida Keiichiro, Fujiwara Toshifumi, Setsu Nokitaka, Matsumoto Yoshihiro, Nakashima Yasuharu, Kohashi Kenichi, Yamamoto Hidetaka, Oda Yoshinao, Nakamura Motonobu	4. 巻 100
2. 論文標題 An Analysis of 20 Cases of Radiation-Associated Sarcoma, Including 4 Cases Treated by Carbon Ion Radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 148 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521504	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 Shimada Eijiro, Matsumoto Yoshihiro, Nakagawa Makoto, Susuki Yosuke, Endo Makoto, Setsu Nokitaka, Fujiwara Toshifumi, Iida Keiichiro, Nabeshima Akira, Yahiro Kenichiro, Kimura Atsushi, Hirose Takeshi, Kanahori Masaya, Oyama Ryunosuke, Oda Yoshinao, Nakashima Yasuharu	4. 巻 online ahead
2. 論文標題 Methylation-mediated silencing of protein kinase C zeta induces apoptosis avoidance through ATM/CHK2 inactivation in dedifferentiated chondrosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 online ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-021-01695-1	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 Fujiwara Toshifumi, Kondo Masakazu, Yamada Hisakata, Fukushi Jun-ichi, Inoue Yasushi, Tsuru Tomomi, Shuto Toshihide, Yoshizawa Seiji, Miyamura Tomoya, Ayano Masahiro, Mitoma Hiroki, Arinobu Yojiro, Niino Hiroaki, Hirata Akie, Hara Daisuke, Tsushima Hidetoshi, Akasaki Yukio, Ikemura Satoshi, Nakashima Yasuharu	4. 巻 24
2. 論文標題 Factors affecting patient satisfaction related to cost and treatment effectiveness in rheumatoid arthritis: results from the multicenter observational cohort study, FRANK Registry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-022-02746-5	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 Sakuragi Takahide, Yamada Hisakata, Haraguchi Akihisa, Kai Kazuhiro, Fukushi Jun-ichi, Ikemura Satoshi, Akasaki Yukio, Fujiwara Toshifumi, Tsushima Hidetoshi, Tsutsui Tomoko, Kondo Masakazu, Yoshikai Yasunobu, Okada Seiji, Nakashima Yasuharu	4. 巻 4
2. 論文標題 Autoreactivity of Peripheral Helper T Cells in the Joints of Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2000783 ~ 2000783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000783	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 該当する

1. 著者名 Matsumoto Yoshihiro, Saiwai Hirokazu, Iida Keiichiro, Okada Seiji, Endo Makoto, Setsu Nokitaka, Fujiwara Toshifumi, Kawaguchi Kenichi, Nakashima Yasuharu	4. 巻 1
2. 論文標題 Shape Factor of the Spinal Cord: A Possible Predictor of Surgical Outcome for Intradural Extramedullary Spinal Tumors in the Thoracic Spine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Global Spine Journal	6. 最初と最後の頁 98257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2192568220982571	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 該当する

1. 著者名 Fujiwara Toshifumi, Ebihara Toshihiro, Kitade Kazuki, Setsu Nokitaka, Endo Makoto, Iida Keiichiro, Matsumoto Yoshihiro, Matsunobu Tomoya, Oda Yoshinao, Iwamoto Yukihide, Nakashima Yasuharu	4. 巻 9
2. 論文標題 Risk Factors of Periprosthetic Infection in Patients with Tumor Prostheses Following Resection for Musculoskeletal Tumor of the Lower Limb	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3133 ~ 3133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9103133	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 Yahiro Kenichiro, Matsumoto Yoshihiro, Yamada Hisakata, Endo Makoto, Setsu Nokitaka, Fujiwara Toshifumi, Nakagawa Makoto, Kimura Atsushi, Shimada Eijiro, Okada Seiji, Oda Yoshinao, Nakashima Yasuharu	4. 巻 69
2. 論文標題 Activation of TLR4 signaling inhibits progression of osteosarcoma by stimulating CD8-positive cytotoxic lymphocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 745 ~ 758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02508-9	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 該当する

1. 著者名 Fujiwara Toshifumi, Tokuda Kentaro, Momii Kenta, Shiomoto Kyohei, Tsushima Hidetoshi, Akasaki Yukio, Ikemura Satoshi, Fukushi Jun-ichi, Maki Jun, Kaku Noriyuki, Akahoshi Tomohiko, Taguchi Tomoaki, Nakashima Yasuharu	4. 巻 4
2. 論文標題 Prognostic factors for the short-term mortality of patients with rheumatoid arthritis admitted to intensive care units	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Rheumatology	6. 最初と最後の頁 3133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41927-020-00164-1	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 該当する

1. 著者名 Kimura Atsushi, Matsumoto Yoshihiro, Wakata Yoshifumi, Oyamada Akiko, Ohishi Masanobu, Fujiwara Toshifumi, et. al	4. 巻 27
2. 論文標題 Predictive factors of mortality of patients with fragility hip fractures at 1 year after discharge: A multicenter, retrospective study in the northern Kyushu district of Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2309499019866965	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 Nakagawa M, Nakatani F, Matsunaga H, Seki T, Endo M, Ogawara Y, Machida Y, Katsumoto T, Yamagata K, Hattori A, Fujita S, Aikawa Y, Ishikawa T, Soga T, Kawai A, Chuman H, Yokoyama N, Fukushima S, Yahiro K, Kimura A, Shimada E, Hirose T, Fujiwara T, et. al	4. 巻 38
2. 論文標題 Selective inhibition of mutant IDH1 by DS-1001b ameliorates aberrant histone modifications and impairs tumor activity in chondrosarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6835 ~ 6849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0929-9	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 Fujiwara T, Fujimura K, Hamai S, Kamura S, Nakashima Y, Miyahara H	4. 巻 未定
2. 論文標題 Mid-term clinical outcome of constrained condylar knee prosthesis for patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1486954.	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 Franks LN, Ford BM, Fujiwara T, Zhao H, Prather PL	4. 巻 353
2. 論文標題 The Tamoxifen Derivative Ridaifen-B is a High Affinity Selective CB2 Receptor Inverse Agonist Exhibiting Anti-Inflammatory and Anti-Osteoclastogenic Effects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicol Appl Pharmacol	6. 最初と最後の頁 31-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.taap.2018.06.009. Epub 2018 Jun 12.	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 該当する

1. 著者名 Wang L, Fang B, Fujiwara T (Co-First), Gorantla KKA, Li C, Feng JQ, Jennings ML, Zhou J, Aykin-Burns N, Zhao H	4. 巻 293
2. 論文標題 Deletion of ferroportin in murine myeloid cells increases iron accumulation and stimulates osteoclastogenesis in vitro and in vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 9248-9264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA117.000834. Epub 2018 May 3.	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 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 藤原 稔史, Lei Wang, Bin Fang, 中島 康晴, Zhao Haibo
2. 発表標題 骨髄性細胞におけるFerroportin欠失は細胞内鉄貯蔵を増加させ、破骨細胞分化を誘導する
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原 稔史, Ye Shiqiao, 中島 康晴, Zhao Haibo
2. 発表標題 LIS1はM-CSF・RANKLシグナルとCDC42を介して破骨細胞分化を制御する
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
4. 発表年 2019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
---------	---------