

平成 21 年 4 月 28 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390465
 研究課題名（和文） Runx2、Cbfb コンディショナルノックアウトマウスを用いた骨格形成機序の解明
 研究課題名（英文） Elucidation of the mechanism of skeletal development using Runx2 and Cbfb conditional knockout mice
 研究代表者
 小守 壽文 (KOMORI TOSHIHISA)
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
 研究者番号：00252677

研究成果の概要：

転写因子 Runx2 とその共役因子 Cbfb の骨格形成における役割を明らかにするために、それらの遺伝子を改変したマウスの解析を行った。Cbfb は、Runx2 依存性の骨格形成に必要であり、2つのアイソフォームに機能の違いがあること、Runx2 は、骨芽細胞の成熟を抑制し、エストロゲン欠乏時の骨量減少に関与すること、そして歯の象牙芽細胞を骨芽細胞に変化させる能力があることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2007年度 | 7,300,000 | 2,190,000 | 9,490,000 |
| 2008年度 | 7,500,000 | 2,250,000 | 9,750,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 14,800,000 | 4,440,000 | 19,240,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：口腔解剖学（含組織学・発生学）

1. 研究開始当初の背景

我々が Runx2 (runt-related gene 2)/Cbfa1 (core binding factor $\alpha 1$) のノックアウトマウスを作製し、Runx2 が骨形成に必須な転写因子であることを明らかにした (Komori T et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. Cell 89: 755-764. 1997) 以降、Runx2 を転写レベルで調節する因子 (BMP、FGF、レチノイン酸等)、Runx2 と蛋白レベルで相互作用する転写因子 (Smad、Twist、C/EBP β 等) や共

役因子 (Grg5、Rb、TAZ 等)、さらに Runx2 のリン酸化による活性化やユビキチン化による分解機構が明らかになってきた (Komori T. Regulation of skeletal development by the Runx family of transcription factors. J. Cell. Biochem. 95: 445-453, 2005)。しかし、多くの場合、その生理的意義は明らかになっていない。我々はその後、Runx2 が骨芽細胞と軟骨細胞分化の両方で重要な働きをすることを明らかにしてきた。すなわち、骨芽細胞後期分化および骨芽細胞の骨細胞への移行の抑制 (Liu W et al. Overexpression

of Cbfa1 in osteoblasts inhibits osteoblast maturation and causes osteopenia with multiple fractures. J. Cell Biol. 155: 157-166, 2001) (Kanatani N et al. Cbfb regulates Runx2 function isoform-dependently in postnatal bone development. Dev. Biol. 296: 48-61, 2006)、軟骨細胞の後期分化の促進 (Ueta C et al. Skeletal malformations caused by overexpression of Cbfa1 or its dominant negative form in chondrocytes. J. Cell Biol. 153: 87-100, 2001) (Yoshida C et al. Runx2 and Runx3 are essential for chondrocyte maturation, and Runx2 regulates limb growth through induction of Indian hedgehog. Genes Dev. 18: 952-963, 2004)、軟骨への血管侵入の促進 (Himeno M et al. Impaired vascular invasion of Cbfa1-deficient cartilage engrafted in spleen. J. Bone Miner. Res. 17: 1297-1305, 2002)等である。これらの知見は、Runx2 ノックアウトマウス (Runx2 ko) の解析とともに、II 型コラーゲンプロモーターを用いた軟骨細胞特異的 Runx2 あるいはドミナントネガティブ型 (dn) -Runx2 トランスジェニックマウス (Runx2 tg あるいは dn-Runx2 tg)、2.3 kb I 型コラーゲンプロモーターを用いた骨芽細胞特異的 Runx2 の作製により明らかにしてきた。

2. 研究の目的

我々がすでに明らかにしてきたように、Cbfb (core binding factor b) は Runx ファミリー分子の DNA 結合に必須な共役因子である (Sasaki K et al. Absence of fetal liver hematopoiesis in mice deficient in transcriptional coactivator core binding factor b. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 12359-12363, 1996) (Yoshida C et al. Core-binding factor b interacts with Runx2 and is required for skeletal development. Nature Genet. 32: 633-638, 2002)。Runx2 以外の Runx ファミリー分子 Runx1 は、未分化間葉系細胞、前骨芽細胞、軟骨細胞に、Runx3 は軟骨細胞に発現が認められる。したがって、Runx ファミリー分子全体の骨格系細胞の各細胞分化段階での関与を明らかにするため、Cbfb コンディショナルノックアウトマウス (Cbfb cko) を作製・解析する。さらに Cbfb には 2 つのアイソフォームが存在するが、それぞれが骨格形成にどの程度寄与するかは明らかになっていない。そこで、Cbfb のアイソフォーム特異的なノックアウトマウスを解析し、Cbfb のアイソフォームそれぞれの機能を明らかにする。

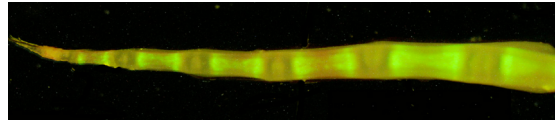
また、2.3 kb Colla1 プロモーターを用い

て dn-Runx2 を未熟骨芽細胞と成熟骨芽細胞に発現させ、骨芽細胞に分化後の Runx2 の機能を明らかにするとともに、2.3 kb Colla1 プロモーター Runx2 tg の歯形成を調べ、象牙芽細胞分化における、Runx2 の機能を解明する。

3. 研究の方法

(1) Cre トランスジェニックマウス (Cre tg) の入手および作製

全身の多能性未分化間葉系細胞に発現する Dermo1-Cre ノックインマウスとは米国より入手した。2.3 kb Colla1 Cre-IRES-GFP tg の系統の樹立は、まず 3 週齢の F₀ マウスの尾の先端を切り取り、皮膚を剥離した後、蛍光実体顕微鏡で観察しスクリーニングした。



骨が GFP 陽性のマウスは、F₁ 以降で胎生 16.5 日胎児、新生仔および生後 2 週、6 週齢マウスのパラフィン切片を作製、抗 GFP 抗体で発現パターンを解析した。

(2) Cbfb コンディショナルノックアウトマウス (Cbfb^{cko/cko} マウス、cko: conditional ko) の作製および解析

- ① Cbfb^{f1/f1} マウスと全身の多能性未分化間葉系細胞に発現する Dermo1-Cre ノックインマウスを交配、Cbfb^{cko/+}Cre マウスを作製、さらにこれを Cbfb^{cko/+} マウスと交配、Cbfb^{cko/cko} マウスを作製した。
- ② 出生直後時に死亡したため、胎生 18.5 日でアリザリンレッドとアルシアンブルー染色で骨格標本作製、膜性骨化、軟骨内骨化を観察した。
- ③ 胎生 18.5 日の組織切片にて、HE 染色の他、骨芽細胞分化マーカー (I 型コラーゲン、オステオポンチン、骨シアロ蛋白、オステオカルシン) および軟骨細胞分化マーカー (II 型コラーゲン、X 型コラーゲン、インディアンヘッジホグ、PTHrP レセプター、オステオポンチン) プロローブを用いた in situ hybridization を行った。
- ④ 胎生 15.5 日で BrdU を投与し組織切片を作製、免疫組織染色により増殖細胞の頻度を算出した。
- ⑤ TUNEL 染色によりアポトーシスを検出、頻度を算出した。

(3) Cbfb アイソフォーム特異的ノックアウトマウスの解析

- ① Cbfb のアイソフォーム Cbfb1 および Cbfb2 のそれぞれのノックアウトマウスを、理研谷内博士より入手した。

- ② 繁殖後、各週例でに体重の測定、マイクロCTを用いた骨量測定を行った。
- ③ 骨芽細胞、軟骨細胞分化を調べるため、胎生15.5日で、骨芽細胞分化マーカーおよび軟骨細胞分化マーカープローブを用いた *in situ hybridization* を行った。
- ④ 10週齢で骨形態計測を行った。

(4) dn-Runx2 tg の解析

- ① 4週、10週、7ヶ月齢で、X線解析、pQCT解析、マイクロCT解析、骨形態計測を行った。
- ② SEMにて超微細構造を解析した。
- ③ *in situ hybridization* および免疫組織染色にて、Runx2発現と骨芽細胞分化マーカーの発現を比較した。
- ④ Runx2 とエストロゲンの関係を卵巣摘出術により検討した。
- ⑤ 骨芽細胞と骨髄細胞の共培養により、Runx2 の破骨細胞分化に対する作用を検討した。
- ⑥ PTHを1日3回18日間投与し、PTHの作用に置けるRunx2の関与を検討した。

(5) Runx2 tg の歯形成の解析

- ① Runx2 tg と野生型マウスの歯牙形成過程をH-E染色、銀染色、SEMにより比較した。
- ② 歯牙形成過程における、Colla1、DSPPの発現を *in situ hybridization* により検討した。
- ③ ネスチン、オステオカルシン、オステオポンチン、DMP1の発現を免疫組織染色で比較した。

4. 研究成果

(1) 2.3 kb Colla1 プロモーター Cre-IRES-EGFP tg の系統を樹立、GFP抗体で免疫組織染色を行い、骨芽細胞特異的発現を確認した。発現レベルも高く、骨芽細胞特異的 Cre tg として有用なマウスを作製できた。

(2) Cbfb^{cko/cko} マウスは、出生直後に死亡した。身体は矮小で、四肢の短縮を認めた。胎生期の骨格標本では、石灰化の遅れが観察され、内軟骨性骨化および膜性骨化の両方で骨化の遅延を認めた。軟骨細胞の後期分化および骨芽細胞分化の遅延が観察された。したがって、Cbfbは、生体内において、Runx2依存性の骨芽細胞分化、軟骨細胞後期分化に必要であることが明らかとなった。これは、Cbfbが骨格形成において、重要な役割を果たしていることを示している。

(3) Cbfb1 アイソフォームノックアウトマウス

スでは、外見も、身体の高さも野生型マウスと差を認めなかった。また、マイクロCTを用いた骨量測定でも野生型マウスと差を認めなかった。一方、Cbfb2 アイソフォームノックアウトマウスは、矮小で、1/4のマウスでは、著明な脊柱の後彎を認めた。マイクロCTを用いた骨量測定では、野生型マウスと比較し、有意な骨量減少を認めた。胎生期15.5日の骨格標本で石灰化の遅れが認められ、骨芽細胞分化、軟骨細胞の成熟の遅延が認められた。したがって、Cbfbのアイソフォームのうち、Cbfb2が骨格形成および骨量維持に重要な働きをしていることが明らかとなった。

(4) dn-Runx2 tg では、海綿骨の骨量が増加した。これは、Runx2を抑制することにより、骨芽細胞の成熟が進み、骨融解が減少したためであった。実際、Runx2の発現は骨芽細胞の成熟とともに低下した。すなわち、Runx2は、骨芽細胞の成熟を抑制し、未熟骨を形成する。そして、Runx2の発現低下とともに、骨芽細胞は成熟し、骨も成熟していくことが明らかとなった。また、エストロゲン欠乏時の骨量減少にRunx2が関与することが明らかとなった。また、PTHによる骨量増加作用も一部Runx2を介することが明らかとなった。

(5) Runx2は、前象牙芽細胞と未熟象牙芽細胞に発現し、象牙芽細胞の成熟とともに発現は低下した。Runx2の強制発現は、象牙芽細胞の成熟を抑制した。また、Runx2の象牙芽細胞での強制発現により、象牙芽細胞はその形質を失い、骨芽細胞の形質を獲得し、象牙質は、骨様の構造を示した。すなわち、Runx2は生理的には象牙芽細胞の成熟を抑制し、象牙芽細胞を骨芽細胞に *transdifferentiation* させる能力があることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計11件)

- ① Takeda Y, He P, Tachibana I, Zhou B, Miyado K, Kaneko H, Suzuki M, Minami S, Iwasaki T, Goya S, Kijima T, Kumagai T, Yoshida M, Osaki T, Komori T, Mekada E, Kawase I. Double deficiency of tetraspanins CD9 and CD81 Alters cell motility and protease production of macrophages and causes chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in mice. *J Biol Chem.* 283:26089-26097, 2008(査読有)

- ②Tanaka T, Sato H, Doi H, Yoshida CA, Shimizu T, Matsui H, Yamazaki M, Akiyama H, Kawai-Kowase K, Iso T, Komori T, Arai M, Kurabayashi M. Runx2 represses myocardin-mediated differentiation and facilitates osteogenic conversion of vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biol.* 28:1147-60, 2008(査読有)
- ③Miyazaki T, Kanatani N, Rokutanda S, Yoshida C, Toyosawa S, Nakamura R, Takada S, Komori T. Inhibition of terminal differentiation of odontoblasts and their transdifferentiation into osteoblasts in *Runx2* transgenic mice. *Arch Histol Cytol.* 71:131-146, 2008(査読有)
- ④Baba TT, Nemoto TK, Miyazaki T, Oida S. Simvastatin Suppresses the Differentiation of C2C12 Myoblast Cells via a Rac Pathway. *J Muscle Res Cell Motil* 29:127-134, 2008(査読有)
- ⑤Komori T. Regulation of bone development and maintenance by Runx2. *Front Biosci* 13:898-903, 2008(査読有)
- ⑥Fukuoka H, Shibata S, Suda N, Yamashita Y, Komori T. Bone morphogenetic protein rescues the lack of secondary cartilage in Runx2-deficient mice. *J Anat.* 211:8-15, 2007(査読有)
- ⑦Maruyama Z, Yoshida CA, Furuichi T, Amizuka N, Ito M, Fukuyama R, Miyazaki T, Kitaura H, Nakamura K, Fujita T, Kanatani N, Moriishi T, Yamana K, Liu W, Kawaguchi H, Nakamura K, Komori T. Runx2 determines bone maturity and turnover rate in postnatal bone development and is involved in bone loss in estrogen deficiency. *Dev Dyn.* 236:1876-1890, 2007(査読有)
- ⑧Iwamoto M, Tamamura Y, Koyama E, Komori T, Takeshita N, Williams JA, Nakamura T, Enomoto-Iwamoto M, Pacifici M. Transcription factor ERG and joint and articular cartilage formation during mouse limb and spine skeletogenesis. *Dev Biol.* 305:40-51, 2007(査読有)
- ⑨Toyosawa S, Yuki M, Kishino M, Ogawa Y, Ueda T, Murakami S, Konishi E, Iida S, Kogo M, Komori T, Tomita Y. Ossifying fibroma vs fibrous dysplasia of the jaw: molecular and immunological characterization. *Mod Pathol.* 20:389-396, 2007 (査読有)
- ⑩Yokomizo T, Takahashi S, Mochizuki N, Kuroha T, Ema M, Wakamatsu A, Shimizu R, Ohneda O, Osato M, Okada H, Komori T, Ogawa M, Nishikawa S, Ito Y, Yamamoto M. Characterization of GATA-1(+) hemangioblastic cells in the mouse embryo. *EMBO J.* 26:184-196, 2007(査読有)
- ⑪Liu T, Gao Y, Sakamoto K, Minamizato T, Furukawa K, Tsukazaki T, Shibata Y, Bessho K, Komori T, Yamaguchi A. BMP-2 promotes differentiation of osteoblasts and chondroblasts in Runx2-deficient cell lines. *J Cell Physiol.* 211:728-735, 2007 (査読有)

[学会発表] (計 36 件)

- ①小守壽文: FGF シグナルと Runx2 (シンポジウム), 第 31 回日本分子生物学会(2008 年 12 月 9-12 日, 神戸)
- ②小守壽文: 骨形成における Runx2 と Osterix の機能の違い (ミニシンポジウム), 第 26 回日本骨代謝学会, 大阪, 2008 年 10 月 29-31 日
- ③Yoshida CA, Maeno T, Kanatani N, Izumi S, Fujita T, Yamana K, Takaoka K, Komori T: Runx2 gain of function in mesenchymal cells enhanced bone formation but inhibited cartilage formation and limb development (ミニシンポジウム), 第 26 回日本骨代謝学会, 大阪, 2008 年 10 月 29-31 日
- ④宮崎 敏博, 金谷 直子, 六反田 賢, 小守壽文: 象牙芽細胞特異的 Runx2 トランスジェニックマウスにおける歯牙形成過程の組織化学的解析, 第 49 回日本組織細胞化学会総会・学術集会, 長崎, 2008 年 10 月 5-6 日
- ⑤小守壽文: 骨芽細胞・象牙芽細胞分化と骨・象牙質形成 (シンポジウム), 第 50 回歯科基礎医学会, 東京, 2008 年 9 月 23-25 日
- ⑥Rokutanda S, Fujita T, Kanatani N, Yoshida CA, Mizuno A, Komori T: Akt Regenerates Skeletal Development Through GSK3, mTOR, and FoxOs. 30th Annual Meeting(American society for Bone and Mineral Research) カナダ(Montreal), 2008 年 9 月 12-16 日
- ⑦小守壽文: 骨細胞による骨量調節、口腔から QOL 向上を目指す連携研究「再生工学」カテゴリーにおける連携校・協力校の研究集会、広島、2008 年 9 月 10 日
- ⑧小守壽文: 骨細胞の生理的役割 (シンポジウム), 第 28 回日本骨形態計測学会, 東京, 2008 年 7 月 25-27 日
- ⑨Komori T: Regulation of osteoblasts and osteoclasts by osteocyte. 2nd Osteoimmunology Conference. ギリシャ (アテネ), 2008 年 6 月 8-13 日

- ⑩ Komori T: Bone mass regulation by osteocyte network, 2008 Annual Meeting of Korean Endocrine Society, 韓国 (Seoul), 2008年5月16-17日
- ⑪ 六反田賢, 水野明夫, 小守壽文: Aktの軟骨内骨化における役割について(ポスター), 第62回NPO法人日本口腔科学会, 2008年4月17-18日, 福岡
- ⑫ 小守壽文: 骨芽細胞分化機構と骨の成熟(シンポジウム), 第113回日本解剖学会, 大分, 2008年3月27-29日
- ⑬ 小守壽文: Runx2による骨形成制御機構、財団法人細胞科学研究財団設立二十周年記念講演会, 東京, 2008年3月13日
- ⑭ Komori T: Runx2, an essential transcription factor for skeletal development, 先端歯学国際教育研究ネットワーク「日英シンポジウム」, 東京, 2008年2月4-5日
- ⑮ 小守壽文: Runx2による骨芽細胞分化と骨格形成の制御, BMB2007(第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会), 横浜, 2007年12月11-15日
- ⑯ 藤田隆司、六反田賢、金谷直子、小守壽文: 内軟骨性骨化におけるAktの役割, BMB2007(第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会), 横浜, 2007年12月11-15日
- ⑰ 藤田隆司、六反田賢、金谷直子、小守壽文: 内軟骨性骨化におけるAktの役割(ポスター), BMB2007(第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会), 横浜, 2007年12月11-15日
- ⑱ Komori T: Regulation of skeletal development and maintenance by Runx2. 先端研究拠点事業ABJS国際シンポジウム・ワークショップ「先端ライフワークショップ“幹細胞の制御と骨”骨と関節の先端的疾患分子医科学」, 東京, 2007年10月28-31日
- ⑲ 小守壽文: Runx2による骨格形成制御, 日本解剖学会第63回九州支部学術集会, 長崎, 2007年10月20日
- ⑳ 六反田賢、藤田隆司、金谷直子、水野明夫、小守壽文: 軟骨内骨化におけるAktの役割について, 日本解剖学会第63回九州支部学術集会, 長崎, 2007年10月20日
- ㉑ 吉田カローラ、宮崎敏博、中村康平、藤田隆司、金谷直子、森石武史、小守壽文: Runx2 functions during postnatal bone development, 日本解剖学会第63回九州支部学術集会, 長崎, 2007年10月20日
- ㉒ 田村暁子、宮崎敏博、三笠昌樹、森石武史、六反田賢、藤田隆司、金谷直子、小守壽文: 骨形成におけるセマフォリン7A (Sema7A)の機能に関するノックアウトマウスを用いた解析, 日本解剖学会第63回九州支部学術集会, 長崎, 2007年10月20日
- ㉓ 森石武史、宮崎敏博、和泉伸一、金谷直子、小守壽文: 骨芽細胞特異的Bcl-2トランスジェニックマウスを用いた、骨細胞による骨量調節の検証。日本解剖学会第63回九州支部学術集会, 長崎, 2007年10月20日
- ㉔ 江口俊子、宮崎敏博、森石武史、金谷直子、北浦英樹、吉田教明、小守壽文: Col1-Bcl-2トランスジェニックマウスにおける歯牙組織の解析。日本解剖学会第63回九州支部学術集会, 長崎, 2007年10月20日
- ㉕ Yoshida CA, Maeno T, Kanatani N, Fujita T, Izumi S, Komori T: Over-expression of Runx2 in mesenchymal cells enhanced bone formation but inhibited cartilage formation and limb development. 29th Annual Meeting(American society for Bone and Mineral Research). Honolulu, (USA) 2007年9月16-19日
- ㉖ Fujita T, Rokutanda S, Kanatani N, Yoshida C, Komori T: The regulation of chondrocyte proliferation, function, and differentiation by AKT signaling pathways. 29th Annual Meeting(American society for Bone and Mineral Research)Honolulu, (USA) 2007年9月16-19日
- ㉗ Fujita T, Rokutanda S, Kanatani N, Yoshida C, Komori T: The regulation of chondrocyte proliferation, function, and differentiation by AKT signaling pathways. (ポスター). 29th Annual Meeting(American society for Bone and Mineral Research). Honolulu, (USA) 2007年9月16-19日
- ㉘ 六反田賢、藤田隆司、金谷直子、小守壽文: 軟骨内骨化におけるAktの役割, 第49回歯科基礎医学会(ポスター), 札幌, 2007年8月29-31日
- ㉙ Komori T: Skeletal development and Runx2. Runx meeting, シンガポール, (Singapore) 2007年8月20-22日
- ㉚ 小守壽文: 骨格形成とRunx2, 第25回日本骨代謝学会, 大阪, 2007年7月19-21日
- ㉛ 小守壽文: 骨細胞とメカニカルストレス, 第25回日本骨代謝学会, 大阪, 2007年7月19-21日
- ㉜ 六反田賢、藤田隆司、金谷直子、小守壽文: 軟骨内骨化におけるAktの役割, 第25回日本骨代謝学会, 大阪, 2007年7月19-21日
- ㉝ 藤田隆司、六反田賢、金谷直子、小守壽文: Lamin A/CはRunx2の共役因子である(ポスター), 第25回日本骨代謝学会, 大阪, 2007年7月19-21日

- ③④小守壽文：骨芽細胞より骨細胞への移行と骨細胞の生存と死，第27回日本骨形態計測学会，長崎，2007年5月31日-6月2日
- ③⑤森石武史、福山亮、伊東昌子、小守壽文：骨芽細胞特異的にBcl-2を強制発現させたマウスでは、骨細胞にアポトーシスをきたし、尾部懸垂による骨量減少が抑制される，第27回日本骨形態計測学会，長崎，2007年5月31日-6月2日
- ③⑥小守壽文：コンディショナルノックアウトマウスの利点と問題点，第1回 Bone Research Seminar，東京，2007年3月23-24日

〔図書〕(計8件)

- ①小守壽文：骨形成研究. THE BONE 2008.
- ②小守壽文：骨形成の制御. 最新医学 63:2164-2169, 2008.
- ③小守壽文：骨軟骨形成と転写カスケード. 転写制御の分子生物学. 161-170, 2008.
- ④小守壽文：Jansen 型骨幹端軟骨異形成症. 分子細胞生物学辞典(第2版). 村松正実 岩渕雅樹 清水孝雄 谷口維紹 広川信隆 御子柴克彦 柳田充弘 矢原一郎 編. 2008.
- ⑤小守壽文：骨芽細胞における Runx2/Cbfa1 の役割. 生体の科学 58:158-161, 2007.
- ⑥小守壽文：転写因子による骨芽細胞分化制御と骨の成熟 -Runx2 は骨形成においてオールマイティな転写因子か?- 医学のあゆみ 221:53-56, 2007.
- ⑦小守壽文：骨芽細胞分化の制御機構. THE BONE 21(6)25(701)-28(704): 2007.
- ⑧丸山善治郎、小守壽文：Osterix の骨芽細胞における機能. 日本臨床. 9:81-83, 2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小守 壽文 (KOMORI TOSHIHISA)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：00252677

(2) 研究分担者

和泉 伸一 (IZUMI SHINICHI)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：40264246

宮崎 敏博 (MIYAZAKI TOSHIHIRO)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：10174161

吉田 カロリナアンドレア
(YOSHIDA CAROLINA ANDREA)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：50437828

森石 武史 (MORIISHI TAKESHI)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科
・技術職員
研究者番号：20380983

(3) 連携研究者

中山 浩次 (NAKAYAMA KOJI)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：80150473

北浦 英樹 (KITAURA HIDEKI)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：60295087

伊東 昌子 (ITO MASAKO)
長崎大学・医学部・歯学部附属病院・准教授
研究者番号：10193517

福山 亮 (FUKUYAMA RYO)
広島国際大学・薬学部・助教
研究者番号：20389117