

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01068

研究課題名(和文) 骨形成を促進するRANKL逆シグナルスイッチの最適化から新規骨形成促進薬開発へ

研究課題名(英文) Development of a revolutionary bone anabolic reagent by optimizing the RANKL reverse signaling to stimulate bone formation.

研究代表者

青木 和広 (AOKI, Kazuhiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：40272603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,600,000円

研究成果の概要(和文)：破骨細胞が骨吸収を始めると分泌が増加するRANKを発現した小胞により、骨芽細胞膜上の膜型RANKLを介してRunx2が活性化され、骨芽細胞分化が亢進するシグナルが解明された(Nature 2018)。特許関連情報のため、詳細の記述はできないが、研究協力者の菅裕明教授の協力を得て、種々の局所の骨を造成する薬剤候補が開発された。in vivoモデルを用いて創薬候補のスクリーニングを行い、良い結果を得ている。一方、プロテオリポソーム法を用いてRANKリポソームを作製したが、骨形成促進作用は発揮されず、その理由を原子間力顕微鏡(AFM)によるRANKリポソームの形態計測や接着性の検討により探索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨芽細胞上の膜型RANKLが骨形成促進薬の新たな標的になると2018年のNature誌に掲載されたが、本基盤研究はその提唱された仮説を実証したことになる。代表的な局所の骨形成促進薬としてbone morphogenetic protein (BMP)-2があげられるが、本研究の成果により、BMP-2とは別の経路で局所の骨形成を促進させる薬剤が生まれたことになる。

歯科領域でも整形外科領域でも局所の骨造成は日々の臨床において行われており、本基盤研究の研究成果による新規薬剤の創生は、患者の治療と転帰を改善する可能性を秘めており、社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：A signal was identified in which Runx2 is activated via membrane-bound RANKL on osteoblast membranes. The vesicles expressing RANKL, whose secretion increases when osteoclasts begin resorbing bone, accelerate osteoblast differentiation by binding to membrane RANKL(Ikebuchi et al., Nature 2018). Although a detailed description is not possible due to patent-related information, various local anabolic drug candidates have been discovered with the help of research collaborator Professor Hiroaki Suga; screening of drug candidates using in vivo models has yielded good results.

On the other hand, RANK liposomes were prepared using the proteoliposome method but did not exhibit osteogenic activity. The reasons for this were explored by measuring the morphology of RANK liposomes and investigating their adhesive properties using atomic force microscopy (AFM).

研究分野：硬組織薬理学

キーワード：骨形成促進薬 RANKL逆シグナル RANKL結合ペプチド LassoGraft Technology RaPID法 プロテオリポソーム技術 原子間力顕微鏡

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。

## 1. 研究開始当初の背景

まず、はじめにお断りしてきたいことは、**本基盤研究において、大きな成果が得られた**ため、特許申請に影響を与えない範囲でしばらくの間、図を示すこともできない本報告書をもって成果報告とさせて頂くことをお許しいただきたい。学術振興会に申請した特許に影響がないと判断される時期には、特許に関連する部分までも含めて、改めて報告書を作成することをお約束する。

さて、歯科臨床においては、インプラントや義歯を安定して使用するために、これらの歯科補綴物を支える骨の厚みや顎堤の高さが求められている。矯正歯科でも、歯槽骨にアンカースクリューを打ち込み、歯を動かすための固定源にする治療が行われているが、骨の厚さが足りないところには、スクリューを打つことができず、歯根の間など狭い場所に細いスクリューを打ち込むために、荷重により折れてしまうなど、骨が足りないことによる問題を解決することは、日常臨床の課題となっている。

現在、臨床で使用されている局所の骨造成剤のなかでは bone morphogenetic protein (BMP)-2 が代表的な薬剤として挙げられる。BMP-2 の骨形成促進能は半世紀以上前から Marshall R. Urist により提唱されて以来、多くの研究がなされてきた。日本では、BMP-2 の使用が未だに許可されていないが、第2相試験まで終了している BMP-2 もあり、上市の日は近いと思われる。しかし、BMP-2 をヒトに使用した場合には、炎症惹起という副作用があげられる。足場材料を徐放製剤にして作用用量を減らすなどの工夫もされてきているが、**BMP-2 とは別の経路で局所の骨形成を促進させる新薬が求められている。**

歯科領域においては、1990 年代初頭から開発されてきたエナメルデリバティブや骨再生や軟骨再生の研究で 1980 年代後半から注目されてきた FGF-2 は歯周病治療のための再生療法薬として承認され、臨床で使用されている。しかしながら、どの薬剤も観血処置が必要であり、非侵襲的に局所の骨を増やす方法は存在しない。

我々は、2016 年に非侵襲的に注射で局所の骨を増やす方法を開発し、Journal of Dental Research に発表した (Uehara et al. J Dent Res., 95(6), 665-672, 2016)。顆粒状の足場材料に薬剤を含浸させたものをマウスの上顎に注射すると、局所の骨の厚みが増すという発見であった。用いた薬剤は、BMP-2 に加えて、BMP-2 とは異なる経路で骨芽細胞分化を促進させるペプチドであった。BMP-2 は足場材料の大きさ以上には大きくはならない薬剤であるが、このペプチドを加えると足場材料の大きさ以上に骨が造成され、厚みが増した。

我々が用いたペプチド W9 は、1996 年に Nature Biotechnology に発表された TNF $\alpha$  の阻害作用を持ち、TNF 受容体 1 型と TNF $\alpha$  との接触部位からコンピューター上で設計されたペプチド開発の流れから生み出された新規薬剤である。**2006 年には、TNF $\alpha$  に結合するだけでなく、receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) にも結合することが明らかに**され、RANKL 結合作用により、破骨細胞形成を抑制し、低カルシウム食飼育や卵巣摘出モデルによる骨減少をペプチドの皮下投与で抑制することが明らかとなっていた (Aoki et al., J Clin Invest., 116(6), 1525-1534, 2006)。このペプチド W9 が、2013 年には、**BMP-2 との相乗作用が明らか**となり (J Biol Chem., 288(8), 5562-5571, 2013)、背部皮下の異所性骨石灰化モデル (Khan et al., J Oral Biosci., 55, 47-55, 2013)、その後、W9 と同様に RANKL に結合するペプチド OP3-4 も頭蓋骨欠損モデル (Mamun et al., J Oral Biosci., 55, 217-223, 2013, Sugamori et al., Bioessays 38, 717-725, 2016)、

切歯抜歯モデル (Arai et al., Eur J Pharmacol., 782, 89-97, 2016) においても変わりなく骨形成促進作用が発揮されることを明らかにした。前の段落で述べた、RANKL 結合ペプチドを注射で投薬した際に引き起こされる骨厚の増加作用はプレスリリースされ、同様に上顎骨に注射をした実験では、矯正治療への応用を目指した方向性で研究が進んでいる (Keo et al., Eur J Orthodont., 43(1), 86-93, 2020)。

さて、**RANKL 結合ペプチドがなぜ骨形成活性を発揮するのか、その疑問が解けたのが、2018 年の Nature 誌上**であった。BMP-2 刺激により、骨芽細胞内のシグナルは Runx2 という骨形成活性を上げる転写因子の増幅に繋がることが明らかになっているが、この RANKL に結合する物質は、ある条件が整うと、別の経路で Runx2 の活性を上げることが明らかとなった。

当時、東京大学医学部薬剤部の鈴木 洋史教授、本間 雅博士らが RANKL を介した逆シグナルという概念を細胞内輸送のメカニズムの一つとして研究していることを知り、共同研究を申し込んだのが 2007 年ごろと記憶している。RANKL 結合ペプチドが骨芽細胞分化を促進するメカニズムとして、骨芽細胞をペプチドが直接刺激する経路が最も有力と考えられた。上述の Khan 博士の論文の実験系においては、TNF $\alpha$  欠損マウスや、TNF1 型受容体欠損マウスを用いた場合には、RANKL 結合ペプチドの BMP-2 誘導の異所性骨石灰化を促進することはなかったが、本基盤研究の共同研究者にもなって頂いている宇田川博士との共同研究により、RANKL 欠損マウスを用いて異所性骨石灰化の実験を行うと、驚くことに、RANKL 結合ペプチドの骨形成促進作用が引き起こされなかった。Nature 誌上では、**骨形成を司る骨芽細胞の細胞膜に発現する RANKL 分子を受容体として、骨芽細胞内の Runx2 を上昇させ、骨芽細胞分化を促進させる新たな経路の存在を明らかにした** (Nature, 561 (7722), 195-200, 2018)。通常、RANKL は受容体 RANK (receptor activator of NF- $\kappa$ B) を刺激するリガンドとして骨リモデリングにおける生理的な役割が明らかとなっていた。ところが、破骨細胞が成熟し、骨吸収能が増えると RANK を発現する細胞外小胞 (Small Extracellular Vesicles; SEVs) の分泌が増え、SEVs が骨芽細胞上の RANKL に結合し、骨形成促進シグナルが伝達されるという新たな骨吸収から骨形成へのカップリング因子としての RANK-RANKL 系を発見であった。**リガンドである RANKL が受容体としても働くため、我々はこの細胞膜上のリガンド RANKL から細胞内へ伝わるシグナルを RANKL 逆シグナルと呼んだ。**

一方、osteoprotegerin (OPG) や抗 RANKL 抗体という RANKL に結合するタンパクでは、骨芽細胞分化促進作用や骨形成促進作用の報告はない。このため、RANKL に結合するすべての物質が RANKL 逆シグナルを入れるのではないことがわかる。我々は 2019 年、**RANKL 結合ペプチドが骨芽細胞分化促進する条件**として、以下の 2 つの条件を明らかにした (Sone et al., Biochem Biophys Res Commun., 509, 435-440, 2019)。

**1) RANKL の局在が細胞膜に集まってくる。**

**2) RANKL のクラスター化が引き起こされる。**

RANKL 分子全体の量は変わらないが、RANKL 結合ペプチドの投与により、骨芽細胞分化の初期段階を示す ST2 細胞から骨芽細胞への分化が誘導される場合には、膜 RANKL の量が明らかに増えることから、RANKL が細胞内から膜への輸送が活発化することが示唆される。また、無細胞系で高速原子間力顕微鏡を用いた実験では、RANKL 分子自体がクラスター化をしやすい性質があることが明らかとなったが、RANKL 結合ペプチドは RANKL のクラスター化を阻害せず、一方、RANKL 逆シグナルを入れない OPG は、RANKL の集合化・クラスター化を阻止する挙動を示した。また、RANKL に結合する OPG-Fc も骨芽細胞分化促進作用を示さないが、OPG-Fc を Fc 部分を認識して 5 量体化を誘導する IgM を添

加すると、OPG-Fc であっても、骨芽細胞分化を促進することを示した。このことから、RANKL のクラスター化により、骨芽細胞分化促進のスイッチが入ることが示唆された。

**本基盤研究では、このような研究背景から、RANKL のクラスター化によるシグナル伝達を効果的に誘導できる薬物の創生を目指した。**

## 2. 研究の目的

本基盤研究では、RANKL 逆シグナル刺激による新規骨形成促進薬の実用化に向けた基礎的研究基盤の構築を目指す。特に、RANK を発現する SEVs を模倣して人工的に作製、改編できるプロテオミクス技術により、や RANKL に高い親和性を持つペプチドのスクリーニング技術、あるいは、RANKL 分子の可視化技術を持つ工学系研究者と共同して RANKL 逆シグナルによる局所の骨形成活性化の最適条件を探索し、**新規骨形成促進薬創製の基礎的研究基盤を造成**する。

## 3. 研究の方法

特許申請内容とかぶるため、詳細を述べることができない。

研究協力者の**菅裕明教授のスクリーニング技術とクラスター化誘導技術**により、RANKL 逆シグナルによる新規骨形成促進剤候補が生まれてきている。また、研究分担者の**秋吉教授が開発したプロテオリポソーム法**を用いて、RANKL 結合ペプチド配列を発現させ、破骨細胞から分泌される RANKL 結合膜小胞を模した骨形成促進剤候補の作製し、さらに、林准教授とは**原子間力顕微鏡 (AFM) を用いたタンパクポロジ解析および接着力解析**により RANK リポソームが奏功しない理由を明らかにする探索をおこなった。

SEVs を模倣した RANK リポソームは、細胞内ドメインを欠失させ、細胞外ドメインと膜貫通ドメインを残した RANK (以降、minimal RANK と呼ぶ) をリポソームに再構成したプロテオリポソームを作製した。リポソームには、DOPC (1,2-dioleoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine) リポソームを使用した。マイカの基板には、疑似細胞膜作製のため、ベシクル融合法により支持脂質二重層 (SLB: Supported Lipid Bilayer) を形成させた。ベシクル融合法とは、サンプル表面と基板との相互作用により、ベシクルすなわちリポソームの基板への吸着、融合、開裂、展開を経て、脂質二重層を形成する方法である。AFM は MFP-3D Infinity (Oxford Instruments, Abingdon, UK) を使用し、サンプル表面のイメージングを行った。**Fast Force Mapping の測定モードにより、フォーカスカーブを獲得することで、サンプルの形態像を得ると同時に、接着力などの物理的特性も測定した。**

## 4. 研究成果

**RANKL に親和性の高いペプチドのスクリーニングは終了**している。ヒトとマウスと両方に親和性のある RANKL 結合物質が採れてきており、詳細には述べられないが、大きな成果につながった。

一方、**RANK リポソームは作製**できたが、生理的活性を示さなかった。AFM を用いた RANK リポソーム解析では、2重脂質膜の形成は、コントロールとなる DOPC リポソームの解析結果から RANK リポソームの試料からも 2重脂質膜が基板上に形成されたと判断した。DOPC リポソームで見られた高さ 3 nm で接着力がある部分が RANK リポソームに

も存在した。したがって、RANK リポソームにおいても DOPC リポソームと同様に支持脂質二重膜を形成したと考えられる。RANK リポソームの解析結果で見られた粒子の平均サイズは 112 nm、RANK リポソームに含有される minimal RANK のサイズは、生理的活性を持つポジティブコントロールとして計測した RANK-Fc のサイズよりも小さいと考えられることから、平均サイズ 112 nm の粒子は RANK 分子が凝集したものと推測された。本実験により、RANK 凝集体を防ぐ方法が確立すれば、機能的な RANK を持つリポソームの作出に希望が見いだすことができ、RANK リポソームの創薬シーズとしての可能性を開くことができると考えられた。

**今後は、本基盤研究により創出された局所の新規骨形成促進薬は、RANKL 逆シグナルを伝える最適な剤型として実用化されることが期待される。**

謝辞：

本基盤研究を実施するにあたり、4人の研究分担者の先生方はじめ、研究協力者の東京大学 菅 裕明教授、Lu Wei さん、京都大学 安藤 満先生、東京大学 池淵 祐樹先生、東京工業大学の林研究室 Zhentao Zhao さん、田原 寛之さん、Navin Rajapriya Inbaraj さん、東京医科歯科大学 奈良 咲さん、久保（清水）優里さん、東京大学薬剤部と理学部、京都大学工学部、東京工業大学、東京医科歯科大学5つの研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kawai Mariko Yamamoto, Yoshida Takeshi, Kato Tomoki, Watanabe Takuma, Kashiwagi Marina, Yamanaka Shigeki, Yamamoto Hiromitsu, Nagahiro Shigeki, Iwamoto Tsutomu, Masud Khan, Aoki Kazuhiro, Ohura Kiyoshi, Nakao Kazumasa	4. 巻 17
2. 論文標題 bmp-2 Gene-Transferred Skeletal Muscles with Needle-Type Electrodes as Efficient and Reliable Biomaterials for Bone Regeneration	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma17040880	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 Xie Cangyou, Rashed Fatma, Sasaki Yosuke, Khan Masud, Qi Jia, Kubo Yuri, Matsumoto Yoshiro, Sawada Shinichi, Sasaki Yoshihiro, Ono Takashi, Ikeda Tohru, Akiyoshi Kazunari, Aoki Kazuhiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Comparison of Osteoconductive Ability of Two Types of Cholesterol-Bearing Pullulan (CHP) Nanogel-Hydrogels Impregnated with BMP-2 and RANKL-Binding Peptide: Bone Histomorphometric Study in a Murine Calvarial Defect Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9751~9751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24119751	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 Takeuchi Shunsuke, Fukuba Shunsuke, Okada Munehiro, Nohara Kohei, Sato Ryo, Yamaki Daichi, Matsuura Takanori, Hoshi Shu, Aoki Kazuhiro, Iwata Takanori	4. 巻 22
2. 論文標題 Preclinical evaluation of the effect of periodontal regeneration by carbonate apatite in a canine one-wall intrabony defect model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 128~135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2023.01.002	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 Takahashi Katsuhiko, Amano Hitoshi, Urano Tomohiko, Li Minqi, Oki Meiko, Aoki Kazuhiro, Amizuka Norio, Nakayama Keiichi I., Nakayama Keiko, Udagawa Nobuyuki, Higashi Nobuaki	4. 巻 18
2. 論文標題 p57Kip2 is an essential regulator of vitamin D receptor-dependent mechanisms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0276838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0276838	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 Matsuno Hitomi, Li Bin, Okawara Hisami, Toyoshima Yusuke, Xie Cangyou, Khan Masud, Murakami Natsuko, Aoki Kazuhiro, Wakabayashi Noriyuki	4. 巻 138
2. 論文標題 Effect of tension and compression on dynamic alveolar histomorphometry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 105666 ~ 105666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmbbm.2023.105666	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 Xie Cangyou, Satake-Ozawa Michiko, Rashed Fatma, Khan Masud, Ikeda Masaomi, Hayashi Shunya, Sawada Shinichi, Sasaki Yoshihiro, Ikeda Tohru, Mori Yoshiyuki, Akiyoshi Kazunari, Aoki Kazuhiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Perforated Hydrogels Consisting of Cholesterol-Bearing Pullulan (CHP) Nanogels: A Newly Designed Scaffold for Bone Regeneration Induced by RANKL-Binding Peptides and BMP-2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7768 ~ 7768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23147768	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 Hirohashi Yuna, Kamijo Shingo, Khan Masud, Ikeda Masaomi, Oki Meiko, Matin Khairul, Rashed Fatma, Aoki Kazuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Tetracycline, an Appropriate Reagent for Measuring Bone-Formation Activity in the Murine Model of the Streptococcus mutans-Induced Bone Loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.714366	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 Gao Jing, Muroya Ryusuke, Huang Fei, Nagata Kengo, Shin Masashi, Nagano Ryoko, Tajiri Yudai, Fujii Shinsuke, Yamaza Takayoshi, Aoki Kazuhiro, Tamura Yukihiko, Inoue Mayuko, Chishaki Sakura, Kukita Toshio, Okabe Koji, Matsuda Miho, Mori Yoshihide, Kiyoshima Tamotsu, Jimi Eijiro	4. 巻 101
2. 論文標題 Bone morphogenetic protein induces bone invasion of melanoma by epithelial?mesenchymal transition via the Smad1/5 signaling pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1475 ~ 1483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-021-00661-y	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 Okawara Hisami, Arai Yuki, Matsuno Hitomi, Marcian Petr, Borak Libor, Aoki Kazuhiro, Wakabayashi Noriyuki	4. 巻 116
2. 論文標題 Effect of load-induced local mechanical strain on peri-implant bone cell activity related to bone resorption and formation in mice: An analysis of histology and strain distributions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 104370 ~ 104370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmbbm.2021.104370	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 Rashed Fatma, Kamijyo Shingo, Shimizu Yuri, Hirohashi Yuna, Khan Masud, Sugamori Yasutaka, Murali Ramachandran, Aoki Kazuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 The Effects of Receptor Activator of NF- B Ligand-Binding Peptides on Bone Resorption and Bone Formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.648084	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 Takakura Nana, Matsuda Miho, Khan Masud, Hiura Fumitaka, Aoki Kazuhiro, Hirohashi Yuna, Mori Kayo, Yasuda Hisataka, Hirata Masato, Kitamura Chiaki, Jimi Eijiro	4. 巻 135
2. 論文標題 A novel inhibitor of NF- B-inducing kinase prevents bone loss by inhibiting osteoclastic bone resorption in ovariectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115316 ~ 115316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115316	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 Keo Preksa, Matsumoto Yoshiro, Shimizu Yasuhiro, Nagahiro Shigeki, Ikeda Masaomi, Aoki Kazuhiro, Ono Takashi	4. 巻 43
2. 論文標題 A pilot study to investigate the histomorphometric changes of murine maxillary bone around the site of mini-screw insertion in regenerated bone induced by anabolic reagents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Orthodontics	6. 最初と最後の頁 86 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejo/cjaa018	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 Takakura Nana, Matsuda Miho, Khan Masud, Hiura Fumitaka, Aoki Kazuhiro, Hirohashi Yuna, Mori Kayo, Yasuda Hisataka, Hirata Masato, Kitamura Chiaki, Jimi Eijiro	4. 巻 135
2. 論文標題 A novel inhibitor of NF- B-inducing kinase prevents bone loss by inhibiting osteoclastic bone resorption in ovariectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115316 ~ 115316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115316	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 Nagahiro Shigeki, Uehara Tomoki, Yamamoto Kawai Mariko, Keo Preksa, Sato Toshimi, Ochi Hiroki, Sato Shingo, Kuroda Shinji, Ono Takashi, Miyashin Michiyo, Aoki Kazuhiro	4. 巻 6
2. 論文標題 RANKL-binding peptide promotes ectopic bone formation induced by BMP-2 gene transfer in murine gastrocnemius muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dental, Oral and Maxillofacial Research	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) 10.15761/DOMR.1000327	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 Sone Eri, Noshiro Daisuke, Ikebuchi Yuki, Nakagawa Mami, Khan Masud, Tamura Yukihiko, Ikeda Masaomi, Oki Meiko, Murali Ramachandran, Fujimori Toshihiko, Yoda Tetsuya, Honma Masashi, Suzuki Hiroshi, Ando Toshio, Aoki Kazuhiro	4. 巻 509
2. 論文標題 The induction of RANKL molecule clustering could stimulate early osteoblast differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 435-440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.12.093	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 Touyama Kenya, Khan Masud, Aoki Kazuhiro, Matsuda Miho, Hiura Fumitaka, Takakura Nana, Matsubara Takuma, Harada Yui, Hirohashi Yuna, Tamura Yukihiko, Gao Jing, Mori Kayo, Kokabu Shoichiro, Yasuda Hisataka, Fujita Yuko, Watanabe Koji, Takahashi Yoshinori, Maki Kenshi, Jimi Eijiro	4. 巻 120
2. 論文標題 Bif 1/Endophilin B1/SH3GLB1 regulates bone homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 18793 ~ 18804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.29193	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 Amano Hitoshi、Iwaki Futoshi、Oki Meiko、Aoki Kazuhiro、Ohba Shinsuke	4. 巻 11
2. 論文標題 An osteogenic helioxanthin derivative suppresses the formation of bone-resorbing osteoclasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 290 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.08.007	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17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yuri Kubo, Qi Jia, Cangyou Xie, Yoshiro Matsumoto, Takashi Ono, Tohru Ikeda, and Kazuhiro Aoki.
2. 発表標題 Development of novel anabolic reagents for local bone formation.
3. 学会等名 International Summer Program 2023 2023.08.01 Tokyo, Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安藤大貴、瀧澤智美、青木和広、泉福英信.
2. 発表標題 尾静脈投与したStreptococcus mutans のラムノースーグルコース多糖類合成能がマウスの臓器へ及ぼす影響.
3. 学会等名 歯科基礎医学会2023.09.16 千代田区、東京
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jia Qi, Yoshiro Matsumoto, Cangyou Xie, Fatma Rashed, Takashi Ono, Kazuhiro Aoki.
2. 発表標題 Local delivery of bone anabolic agents protects the thin alveolar bone in the murine mechanical orthodontic force model..
3. 学会等名 第41 回日本骨代謝学会学術集会2023.07.27 Tokyo, JAPAN
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 謝 倉右、池田 通、青木 和広.
2. 発表標題 2 種のコレステロール含有ブルラン (CHP) ナノゲルを足場材料とした骨伝導能の骨形態計測学的解析.
3. 学会等名 第43 回日本骨形態計測学会2023.06.29 札幌
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青木和広
2. 発表標題 注射による顎骨造成 骨形成促進剤開発は生物学と工学と の融合研究.
3. 学会等名 兵庫県歯科医師会講演 歯界月報 2023.02.01
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王里奈, 高橋優太, 藤野ゆうな, Kahn Masud, 天野均, 青木和広, 高橋勝彦, 東伸昭
2. 発表標題 マウス大腿骨におけるヘパラーゼの発現
3. 学会等名 日本薬学会第142 回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木和広, 松本芳郎, Khan Masud, 長弘茂樹, 岩本勉, 小野卓史, 田村 幸彦
2. 発表標題 顎骨再建の骨形態計測学的評価 RANKL 結合ペプチドを用いた顎骨造成
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野 均, 大庭 伸介, 青木 和広
2. 発表標題 天野 均, 大庭 伸介, 青木 和広. ヘリオキサンチン誘導体による破骨細胞分化誘導系に及ぼす影響に関する研究
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木 和広, 清水 優里, Lu Wei, 廣橋 優奈, 曾根 絵梨, 池淵 祐樹, Masud Khan, Fatma Rashed, 田村 幸彦, 菅森 泰隆, 寺坂 尚紘, 宇田川 信之, 依田 哲也, 本間 雅, 菅 裕明.
2. 発表標題 RANKL-RANK-OPGシグナル研究の最前線 膜型RANKLを標的にした骨形成促進薬の開発.
3. 学会等名 歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木 和広, 池淵 祐樹, Masud Khan, 菅森 泰隆, 田村 幸彦, 本間 雅.
2. 発表標題 石灰化組織評価の実践とネットワーキング 骨形態計測法からシグナル伝達研究への発展.
3. 学会等名 歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiro Aoki
2. 発表標題 The peptide drug delivery for bone regeneration.
3. 学会等名 Cutting Edge of Bone and Mineral Research at 2019.12.05 Kyusyu University, Fukuoka, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Aoki
2. 発表標題 The effects of RANKL-binding peptides on osteoblast differentiation.
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan 2019.12.04 Kitakyusyu, Fukuoka, Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Sasaki, Masud Khan, Kazuhiro Aoki
2. 発表標題 Development of a suitable scaffold for bone formation using the BMP-2 and osteogenic peptide OP3-4 combination therapy.
3. 学会等名 the 2nd Meeting of International Oral Health Engineering Consortium 2019.11.18 Taipei, Taiwan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuna Hirohashi, Yuri Shimizu, Masud Khan, Yukihiko Tamura, Kazuhiro Aoki
2. 発表標題 A new RANKL-binding peptide for the development of the bone anabolic reagent.
3. 学会等名 the 2nd Meeting of International Oral Health Engineering Consortium 2019.11.18 Taipei, Taiwan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長弘 茂樹, 上原 智己, ケオ・プレクサ, 河井 まりこ, 青木 和広
2. 発表標題 RANKL結合ペプチドはBMP-2遺伝子発現非ウイルスベクターによる骨形成を促進する.
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 2019.10.01 千代田区
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木 和広
2. 発表標題 RANKL-RANK-OPGシグナル研究の最前線 RANKLをターゲットとした骨形成促進薬の可能性.
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 2019.10.01 千代田区 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Preksa Keo, Yoshiro Matsumoto, Shigeki Nagahiro, Kazuhrio Aoki, Takashi Ono
2. 発表標題 Time-course study of bones induced by the co-injection of RANKL-binding peptide and BMP-2 and the effects of subsequent screw placement in murine maxilla.
3. 学会等名 The 61st Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology 2019.10.01 Tokyo, Japan
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京医科歯科大学研究情報データベース  <a href="https://reins.tmd.ac.jp/html/100007001_ja.html">https://reins.tmd.ac.jp/html/100007001_ja.html</a>          東京医科歯科大学 大学院歯学総合研究科 口腔基礎工学分野  <a href="https://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/bohe/">https://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/bohe/</a>          東京医科歯科大学研究情報データベース  <a href="https://reins.tmd.ac.jp/html/100007001_ja.html">https://reins.tmd.ac.jp/html/100007001_ja.html</a>          東京医科歯科大学 大学院歯学総合研究科 口腔基礎工学分野  <a href="https://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/bohe/">https://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/bohe/</a>          東京医科歯科大学研究情報データベース青木和広  <a href="https://reins.tmd.ac.jp/html/100007001_ja.html">https://reins.tmd.ac.jp/html/100007001_ja.html</a>          東京医科歯科大学歯学総合研究科口腔基礎工学分野ホームページ  <a href="http://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/bohe/index.html">http://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/bohe/index.html</a></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	林 智広  (Hayashi Tomohiro)  (30401574)	東京工業大学・物質理工学院・准教授        (12608)	

6. 研究組織（つづき）

	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	本間 雅  (Honma Masashi)  (60401072)	東京大学・医学部附属病院・講師    (12601)	
研究分担者	秋吉 一成  (Akiyoshi Kazunari)  (90201285)	京都大学・医学研究科・研究員    (14301)	
研究分担者	宇田川 信之  (Udagawa Nobuyuki)  (70245801)	松本歯科大学・歯学部・教授    (33602)	

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	Ramachandran Murali	Comprehensive Cancer Institute	Cedars-Sinai Medical Center