

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18513

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患(COPD)に合併する骨粗鬆症の病態メカニズム解明

研究課題名(英文)Elucidation of pathophysiological mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-related osteoporosis

研究代表者

塚本 学 (Tsukamoto, Manabu)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：70778159

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)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)に合併する骨粗鬆症の病態解明のためにモデル動物を用いた調査を実施した。COPDマウスでは、身体活動量が低下しないにもかかわらず、筋骨格系障害(海綿骨量減少、骨形成能低下、ヒラメ筋重量減少、筋線維萎縮、Ⅰ型筋線維からⅡ型筋線維へのタイプ移行)が生じており、生体内では酸化ストレスマーカーが上昇していた。酸化ストレス関連萎縮伝達経路であるp38 MAPKに着目し、抗酸化剤またはp38阻害剤を投与したところ、COPDマウスで認められた骨格筋障害を防止できた。サルコペニアと骨粗鬆症の間には密接な関係があるため、本研究成果がCOPD合併骨粗鬆症の病態を紐解く鍵となるかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

改正高齢者雇用安定法により勤労者は65歳まで継続して働くことが可能となり、高齢の勤労者における健康寿命の維持・増進は今後の重要なテーマであると言える。慢性閉塞性肺疾患(COPD)は男性骨粗鬆症の主な原因であるが、COPD骨粗鬆症の病態メカニズムは未だ明らかではない。COPD骨粗鬆症の病態機序を解明していくことで、COPDを有する勤労者の健康寿命の維持・増進に貢献できるのではないかと考え、本研究を立案した。近年、勤労者の転倒災害が問題となっており、勤労者における転倒や骨折リスクを軽減させることで、労働力の維持・向上に繋がることが期待され、本研究成果による社会への波及効果は高いと考える。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the molecular mechanism of osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), we conducted investigations using an animal model. In COPD mice, despite no decrease in physical activity, musculoskeletal disorders (trabecular bone loss, impaired bone formation, soleus muscle weight loss, each muscle fiber atrophy, type I muscle fiber to type II muscle fiber switching) occurred, and oxidative stress markers were elevated in vivo. Focusing on p38 MAPK signaling pathway, the oxidative stress-related muscle atrophy signaling pathway, administration of antioxidants or p38 inhibitors prevented skeletal muscle disorder observed in COPD mice. Because of the close relationship between sarcopenia and osteoporosis, the results of our study may be the key to unraveling the molecular mechanism of COPD-associated osteoporosis.

研究分野：骨粗鬆症

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 COPD 骨粗鬆症 サルコペニア モデル動物 酸化ストレス p38 MAPK ミトコンドリア

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、肺内病変の他にも肺外病変として骨格筋や骨への障害が指摘されており、骨粗鬆症の危険因子とされている (Rabe KF, et al. AJRCCM 2007, Kjensli A, et al. Bone 2007)。COPD を発症している患者では、その 24~39% が骨粗鬆症と診断されており (Watanabe R, et al. JBMM 2014)、椎体骨折有病率は 24~63% と報告されている (Lehouck A, et al. Chest 2011)。COPD 患者の肺組織の所見は、肺泡隔壁の消失を伴う肺気腫を主体としており、肺の気腫化と胸椎骨密度は負の相関を示す (Ikezoe K, et al. Respir Med 2015)。一方、COPD 患者では、下肢の筋萎縮、筋線維構造の変化、筋線維中のミトコンドリア密度の低下を認め、筋肉の障害に関する報告もある (Bernard S, et al. AJRCCM 1998, Maltais F, et al. AJRCCM 2014, Gosker HR, et al. Eur Respir J 2007)。このように、COPD という病態が筋や骨に悪影響を及ぼすことが示唆されているにもかかわらず、その詳細な病態メカニズムについては未だ不明である。病態メカニズムの解明のためにはモデル動物を用いた研究が必要であるが、適切な COPD 骨粗鬆症モデル動物が無いのが現状であった。
- (2) 我々は、2016 年からモデルマウスを用いた筋肉や骨に関する研究を開始し、2018 年に新たな COPD 骨粗鬆症モデルとして報告した (Tsukamoto M, et al. BONE 2018: 平成 28-29 年度 研究活動スタート支援 16H07390)。このモデルマウスでは、全身性の骨量減少、骨形成障害、筋線維の萎縮、型筋線維 (遅筋) から型筋線維 (速筋) へのタイプ移行を認める。最大の利点は、しばしば COPD に併存する筋・骨に影響を与える因子 (喫煙、薬剤、低活動性、体重減少) がほとんどなく、純粋に肺気腫が筋・骨に与える影響を解析できる点にある。COPD 骨粗鬆症の予防や治療を考える上での重要なポイントは、1) 不可逆性の変化である COPD/肺気腫の増悪・進行を防止すること、2) 骨代謝動態に応じた治療介入、3) 筋代謝動態に応じた治療介入、4) COPD に併発する病態 (例えば、肺炎による COPD 急性増悪や治療による長期臥床) を考慮した予防的な治療介入、以上の 4 点と考えている。COPD/肺気腫の根本的な治療が困難である以上、COPD 骨粗鬆症に対する適切な治療を行うには、その病態メカニズムの正しい解釈が重要であり、未だ理解の乏しい COPD 骨粗鬆症の病態メカニズム解明に向けた取り組みを、本モデルマウスを用いて行いたいと考えた。

## 2. 研究の目的

- (1) 本研究の目的は、我々が独自に確立した COPD 骨粗鬆症モデルマウス (COPD マウス) を用いて、COPD 骨粗鬆症の病態メカニズムを解明していくことであった。病態メカニズムの解明により、その病態に応じた治療介入を検討することが可能となり、最終的にはヒトの COPD 骨粗鬆症に対しても応用できるのではないかと考えた。本研究で得られる成果は、有意義かつ新しい知見となる可能性が高いと考えており、COPD 骨粗鬆症の病態メカニズム解明に貢献することが期待される。

## 3. 研究の方法

- (1) COPD マウスでは、骨形成障害を伴う骨量減少を認めており、骨を作り出す骨芽細胞の機能障害が示唆された。その要因として、全身性炎症や酸化ストレス、低酸素症、低活動性など、数種の要因が挙げられるので、COPD のような病態が複雑な疾患においては、各々の遺伝子を標的とした解析より、まずは網羅的な遺伝子解析を行う計画を立てた。マウスの骨組織から遺伝子を抽出後、CAGE-seq によって発現している遺伝子を網羅的に解析した。解析結果に基づいて COPD が骨に与える影響因子を検討した。
- (2) 一方、サルコペニアと骨粗鬆症の間には密接な関連性があるため、筋肉から病態を紐解くことについても検討した。COPD 患者の筋萎縮の病態には、酸化ストレスが関与していると言われている。COPD マウスでは、生体内の酸化ストレスマーカーが上昇し、酸化ストレス関連筋萎縮シグナルである p38 MAPK シグナル経路が活性化している、と仮説を立てた。また、抗酸化剤や p38 阻害剤の効果を評価することで、COPD マウスにおける筋肉の現象に、酸化ストレスや p38 MAPK シグナル経路が関与しているのか否かを検証した。

#### 4. 研究成果

- (1) 豚膀胱エラストーゼ (PPE) の気管内投与により肺気腫を誘導し、COPD マウスを作成した。肺気腫形成後 3-6 ヶ月で、骨芽細胞数や骨芽細胞面が減少し、下肢骨の海綿骨量が減少していた。PPE 投与後 6 ヶ月間、マウスの身体活動量を観察したが、対照マウスとの明らかな差はなかった。

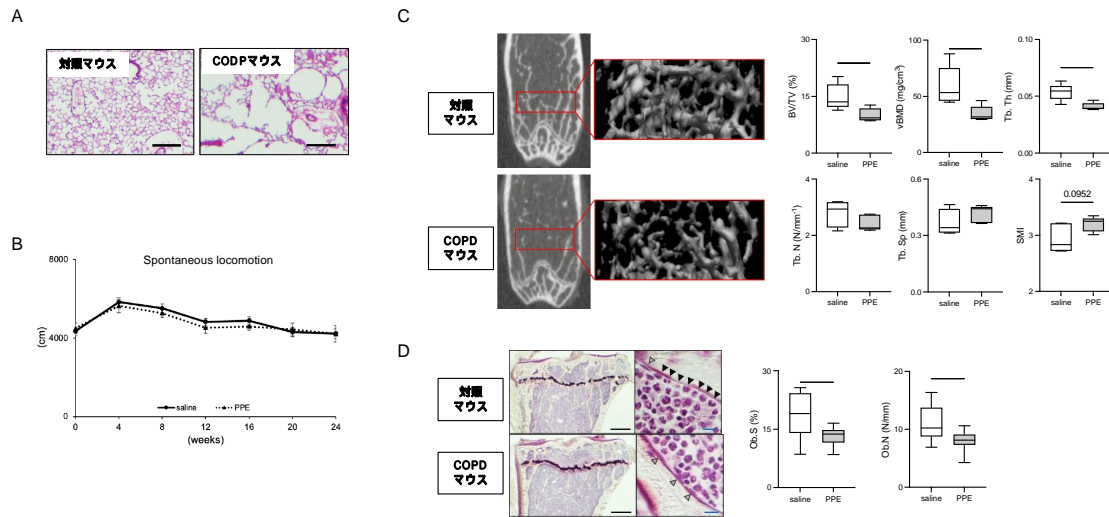


図 1: (A) 豚膀胱エラストーゼ (PPE) の気管内投与により肺気腫が誘導される (Saline: 対照マウス、PPE: COPD マウス)。 (B) 身体活動量は低下しないが、(C-D)骨形成能は低下し、海綿骨量が減少していた。

- (2) COPD マウスでは、筋線維の萎縮、Ⅰ型からⅡ型筋線維へのタイプ移行が生じていた。COPD マウスでは、身体活動量が低下していないにも関わらず、筋線維の萎縮が生じており、Ⅰ型筋線維 (遅筋) からⅡ型筋線維 (速筋) へのタイプ移行という筋線維構造の変化が認められた。

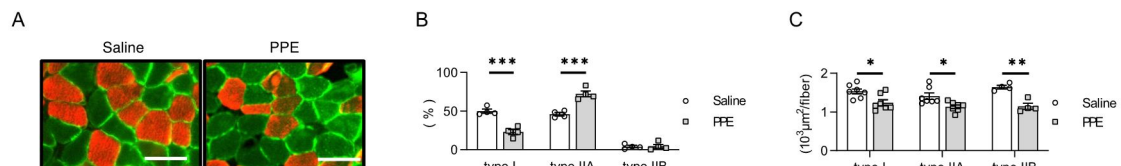


図 2: (A-B) 蛍光免疫染色を行ったヒラメ筋組織標本を示す。赤がⅠ型筋線維、緑がⅡ型筋線維であり、Ⅰ型筋線維が占める割合が低下していた。また、COPD マウスでは、(C) 各筋線維の萎縮が生じていた。

- (3) COPD マウスの生体内では酸化ストレスマーカーである 8-OHdG 濃度が上昇しており、いわゆる酸化ストレス状態にあった。

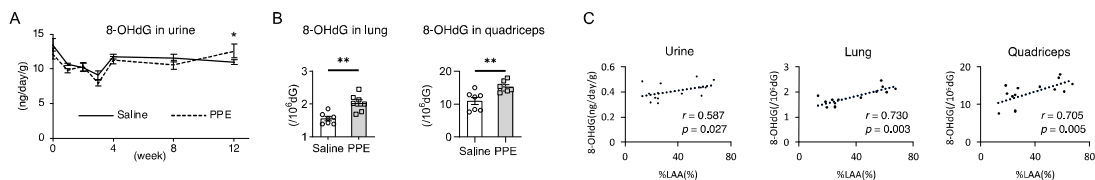


図 3: COPD マウスでは、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG 濃度が (A) 尿中、(B) 肺や筋組織内で上昇していた。また、(C) 肺気腫の程度の指標となる %LAA と 8-OHdG 濃度は相関していた。

- (4) COPD マウスにおける筋線維構造変化は、酸化ストレス関連 p38 MAPK シグナル経路が

関与しており、抗酸化剤(アスタキサンチン, ASX)や p38 阻害剤( p38i)の投与によって、COPD マウスにおける筋線維の萎縮や 型筋線維から 型筋線維へのタイプ移行が抑制された。COPD マウスにおける筋線維構造の変化は、酸化ストレス関連の筋萎縮シグナルである p38 MAPK シグナル経路が関与していることが明らかとなった。

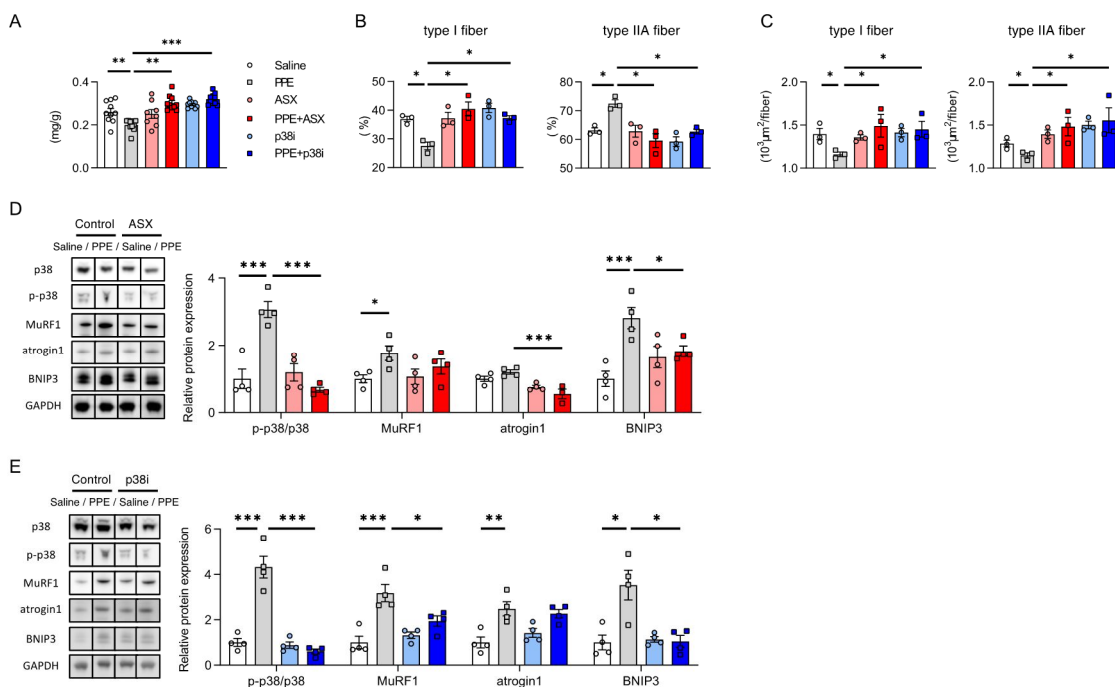


図 4 : COPD マウスに、抗酸化剤 (アスタキサンチン, ASX) または p38 阻害剤 ( p38i) を投与することによって、COPD マウスにおける ( A) ヒラメ筋重量の減少、( B) 型筋線維から 型筋線維へのタイプ移行、( C) 筋線維の萎縮が抑制された。また、( D) ASX や ( E) p38i を投与することによって、p38 MAPK シグナル経路の下流にある筋萎縮マーカーが抑制された。

#### < 引用文献 >

- Rabe KF, et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(12):1222–1232.
- Kjensli A, et al. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Bone.* 2007; 40(2):493–497.
- Watanabe R, et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J Bone Miner Metab.* 2015; 33(4): 392–400.
- Lehouck A, et al. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest.* 2011;139(3):648–657.
- Ikezoe K, et al. Bone mineral density in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2015;109(9):1181–1187.
- Bernard S, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Aug;158(2):629–34.
- Maltais F, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 May 1;189(9):e15–62.
- Gosker HR, et al. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007 Jul;30(1):73–9.
- Tsukamoto M, et al. Systemic bone loss, impaired osteogenic activity and type I muscle fiber atrophy in mice with elastase-induced pulmonary emphysema: Establishment of a COPD-related osteoporosis mouse model. *Bone.* 2019 Mar;120:114–124.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Fujii Norifumi, Okimoto Nobukazu, Tsukamoto Manabu, Fujii Norimitsu, Asano Kei, Ikejiri Yoshiaki, Yoshioka Toru, Tajima Takafumi, Yamanaka Yoshiaki, Zenke Yukichi, Kawasaki Makoto, Ozawa Junya, Umehara Takuya, Takano Shogo, Murata Hideaki, Kito Nobuhiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Daily activity relates to not only femoral bone mineral density, but also hip structural analysis parameters: A cross-sectional observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Osteoporosis and Sarcopenia	6. 最初と最後の頁 127 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.afos.2021.10.001	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 Tsukamoto Manabu, Okimoto Nobukazu, Mori Miyuki, Yoshioka Toru, Asano Kei, Ikejiri Yoshiaki, Uzawa Toyonobu, Yoshimura Takeshi, Suzuki Hiroaki, Yamanaka Yoshiaki, Kawasaki Makoto, Sakai Akinori	4. 巻 -
2. 論文標題 Bone microstructure changes due to once-/twice-weekly teriparatide administration: A report of five cases using high-resolution peripheral quantitative computed tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mrcr/rxab048	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 Fujii Norifumi, Tsukamoto Manabu, Okimoto Nobukazu, Mori Miyuki, Ikejiri Yoshiaki, Yoshioka Toru, Kawasaki Makoto, Kito Nobuhiro, Ozawa Junya, Nakamura Ryoichi, Takano Shogo, Fujiwara Saeko	4. 巻 7
2. 論文標題 Differences in the effects of BMI on bone microstructure between loaded and unloaded bones assessed by HR-pQCT in Japanese postmenopausal women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Osteoporosis and Sarcopenia	6. 最初と最後の頁 54 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.afos.2021.05.002	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 塚本 学、真野洋佑、鍋島貴行、酒井昭典	4. 巻 11
2. 論文標題 慢性閉塞性肺疾患に伴う骨折リスクと骨折治癒への影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Joint Nerve	6. 最初と最後の頁 29 ~ 34
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 Tsukamoto Manabu, Mori Toshiharu, Nakamura Eiichiro, Okada Yasuaki, Fukuda Hokuto, Yamanaka Yoshiaki, Sabanai Ken, Wang Ke-Yong, Hanagiri Takeshi, Kuboi Satoshi, Yatera Kazuhiro, Sakai Akinori	4. 巻 6
2. 論文標題 Chronic obstructive pulmonary disease severity in middle-aged and older men with osteoporosis associates with decreased bone formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Osteoporosis and Sarcopenia	6. 最初と最後の頁 179 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.afos.2020.11.003	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 Kondo Hideomi, Okimoto Nobukazu, Yoshioka Toru, Akahoshi Shojiro, Fuse Yoshifumi, Ogawa Takayuki, Okazaki Yuichi, Katae Yuji, Tsukamoto Manabu, Yamanaka Yoshiaki, Kawasaki Makoto, Sakai Akinori	4. 巻 38
2. 論文標題 Zoledronic acid sequential therapy could avoid disadvantages due to the discontinuation of less than 3-year denosumab treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 894 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01126-w	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 塚本 学、酒井 昭典	4. 巻 78
2. 論文標題 薬物の併用・逐次療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 2110-2114
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 Tsukamoto Manabu, Mori Toshiharu, Wang Ke-Yong, Okada Yasuaki, Fukuda Hokuto, Naito Keisuke, Yamanaka Yoshiaki, Sabanai Ken, Nakamura Eiichiro, Yatera Kazuhiro, Sakai Akinori	4. 巻 120
2. 論文標題 Systemic bone loss, impaired osteogenic activity and type I muscle fiber atrophy in mice with elastase-induced pulmonary emphysema: Establishment of a COPD-related osteoporosis mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 114 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2018.10.017	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 Tsukamoto Manabu, Wang Ke-Yong, Tasaki Takashi, Murata Yoichi, Okada Yasuaki, Yamanaka Yoshiaki, Nakamura Eiichiro, Yamada Sohsuke, Izumi Hiroto, Zhou Qian, Azuma Kagaku, Sasaguri Yasuyuki, Kohno Kimitoshi, Sakai Akinori	4. 巻 120
2. 論文標題 Findings as a starting point to unravel the underlying mechanisms of in vivo interactions involving Wnt10a in bone, fat and muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 75 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2018.10.009	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 塚本 学、酒井昭典	4. 巻 5
2. 論文標題 慢性閉塞性肺疾患に伴う骨粗鬆症の病態メカニズム解明に向けて 新たな骨粗鬆症モデルの確立	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Japan Osteoporosis Society	6. 最初と最後の頁 90 ~ 91
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 無
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 Mano Yosuke, Tsukamoto Manabu, Wang Ke-Yong, Nabeshima Takayuki, Kosugi Kenji, Tajima Takafumi, Yamanaka Yoshiaki, Suzuki Hitoshi, Kawasaki Makoto, Nakamura Eiichiro, Zhou Qian, Azuma Kagaku, Nakashima Tamiji, Tamura Yuki, Kozaki Karina, Nakazato Koichi, Li Yun-shan, Kawai Kazuaki, Yatera Kazuhiro, Sakai Akinori	4. 巻 40
2. 論文標題 Oxidative stress causes muscle structural alterations via p38 MAPK signaling in COPD mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 927 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-022-01371-1	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 Kunihara Takahiro, Tohmori Hidetoshi, Tsukamoto Manabu, Kobayashi Masashi, Okumura Toshiya, Teramoto Hidefumi, Hamasaki Takahiko, Yamasaki Takuma, Nakagawa Tsuyoshi, Okimoto Nobukazu, Fujiwara Saeko	4. 巻 34
2. 論文標題 Incidence and trend of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw from 2016 to 2020 in Kure, Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Osteoporosis International	6. 最初と最後の頁 1101 ~ 1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00198-023-06732-8	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 Nabeshima Takayuki, Tsukamoto Manabu, Wang Ke-Yong, Mano Yosuke, Arakawa Daisuke, Kosugi Kenji, Tajima Takafumi, Yamanaka Yoshiaki, Suzuki Hitoshi, Kawasaki Makoto, Uchida Soshi, Nakamura Eiichiro, Azuma Kagaku, Sakai Akinori	4. 巻 173
2. 論文標題 Delayed cortical bone healing due to impaired nuclear Nrf2 translocation in COPD mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116804 ~ 116804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2023.116804	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 塚本 学、沖本信和	4. 巻 35
2. 論文標題 ビスホスホネート治療薬の強点と弱点	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Monthly Book Orthopaedics	6. 最初と最後の頁 17 ~ 23
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 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 塚本 学、真野洋佑、王 克鏞、鍋島貴行、小杉健二、田島貴文、山中芳亮、鈴木仁士、川崎展、中村英一郎、中島民治、周倩、東 華岳、李 云善、河合一明、矢寺和博、酒井昭典
2. 発表標題 COPDマウスにおける内因性酸化ストレスとp38 MAPK活性化によるI型筋線維萎縮
3. 学会等名 第39回 産業医科大学学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚本 学、田島貴文、山中芳亮、藤井紀文、沖本信和、酒井昭典
2. 発表標題 荷重による骨への機械的刺激と骨微細構造変化
3. 学会等名 第41回 日本骨形態計測学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 塚本 学、中村英一郎、村田洋一、上妻美緒、中川 徹、酒井昭典
2. 発表標題 勤労者における腰痛の発生頻度と危険因子 - 10年縦断調査
3. 学会等名 第94回 日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鍋島貴行、塚本 学、真野洋佑、王 克鏞、田島貴文、山中芳亮、酒井昭典
2. 発表標題 エラストラーゼ誘導性肺気腫マウスでは皮質骨の修復が遅延する
3. 学会等名 第39回 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真野洋佑、塚本 学、鍋島貴行、王 克鏞、山中芳亮、中村英一郎、周倩、東 華岳、李 云善、河合一明、矢寺和博、酒井昭典
2. 発表標題 エラストラーゼ誘導性肺気腫マウスにおけるI型筋線維萎縮の病態解明
3. 学会等名 第36回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Manabu Tsukamoto, Toshiharu Mori, Yosuke Mano, Takayuki Nabeshima, Yoshiaki Yamanaka, Eiichiro Nakamura, Ke-Yong Wang, Kazuhiro Yatera, Akinori Sakai
2. 発表標題 Chronic obstructive pulmonary disease severity in male osteoporosis patients associates with decreased bone formation
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚本 学、田島貴文、山中芳亮、酒井昭典
2. 発表標題 荷重・非荷重と骨のシグナル伝達
3. 学会等名 第40回 日本骨形態計測学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本 学、森 俊陽、王 克鏞、真野洋佑、山中芳亮、中村英一郎、矢寺和博、酒井昭典
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患に伴う筋骨格系疾患モデル動物の確立
3. 学会等名 第40回 日本骨形態計測学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真野洋佑、塚本 学、王 克鏞、小杉健二、山中芳亮、中村英一郎、李 云善、河合一明、矢寺和博、酒井昭典
2. 発表標題 エラストラーゼ誘導性肺気腫モデルマウスにおける酸化ストレスと筋萎縮との関連
3. 学会等名 第40回 日本骨形態計測学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本 学、王 克鏞、山中芳亮、中村英一郎、東 華岳、酒井昭典
2. 発表標題 Wnt10a遺伝子欠損マウスの骨・筋肉・脂肪における組織学的変化
3. 学会等名 第38回 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真野洋佑、塚本 学、王 克鏞、小杉健二、山中芳亮、中村英一郎、酒井昭典
2. 発表標題 エラスターゼ誘導性肺気腫マウスにおける酸化ストレスと筋萎縮との関連
3. 学会等名 第38回 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村田洋一、中村英一郎、塚本 学、上妻美緒、中川 徹、酒井昭典
2. 発表標題 1870名のCT検診データを用いた体幹筋面積の10年間の縦断調査 - 筋面積減少のリスクファクターの検討 -
3. 学会等名 第93回 日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Manabu Tsukamoto, Ke-Yong Wang, Takashi Tasaki, Yoichi Murata, Yasuaki Okada, Yoshiaki Yamanaka, Eiichiro Nakamura, Sohsuke Yamada, Hiroto Izumi, Qian Zhou, Kagaku Azuma, Yasuyuki Sasaguri, Kimitoshi Kohno, Akinori Sakai
2. 発表標題 Findings to unravel the underlying mechanisms of in vivo interactions involving Wnt10a in bone, fat and muscle
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yosuke Mano, Manabu Tsukamoto, Ke-Yong Wang, Kenji Kosugi, Takafumi Tajima, Yoshiaki Yamanaka, Eiichiro Nakamura, Tamiji Nakashima, Qian Zhou, Kagaku Azuma, Yun-shan Li, Kazuaki Kawai, Kazuhiro Yatera, Akinori Sakai
2. 発表標題 Association between endogenous oxidative stress and muscle atrophy in the elastase-induced pulmonary emphysema mouse model
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本 学、目貫邦隆、酒井昭典
2. 発表標題 廃用性骨粗鬆症とカルシトニン
3. 学会等名 第39回 日本骨形態計測学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本 学、王 克鏞、田崎貴嗣、山中芳亮、佐羽内研、中村英一郎、山田壮亮、和泉弘人、東 華岳、河野公俊、酒井昭典
2. 発表標題 Wnt10a遺伝子欠損マウスにおける骨形態学的調査
3. 学会等名 第39回 日本骨形態計測学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本 学
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患に伴う骨粗鬆症の病態メカニズム解明に向けて -新たな骨粗鬆症モデルの確立-
3. 学会等名 臨床研究サマーセミナー2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本 学、森 俊陽、王 克鏞、岡田祥明、福田北斗、内藤圭佑、山中芳亮、佐羽内研、中村英一郎、矢寺和博、酒井昭典
2. 発表標題 エラストラーゼ誘導性肺気腫マウスにおける骨形成障害を伴う全身性骨量減少と型筋線維萎縮：COPDに伴う筋骨格系疾患モデル動物の確立
3. 学会等名 第37回 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabu Tsukamoto, Toshiharu Mori, Ke-Yong Wang, Yasuaki Okada, Hokuto Fukuda, Keisuke Naito, Yoshiaki Yamanaka, Ken Sabanai, Eiichiro Nakamura, Kazuhiro Yatera, Akinori Sakai
2. 発表標題 Systemic Bone loss, Impaired Osteogenic Activity and Type I Muscle Fiber Atrophy in Mice with Elastase-Induced Pulmonary Emphysema: Establishment of a COPD-Related Osteoporosis/Sarcopenia Mouse Model
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本 学、森 俊陽、王 克鏞、岡田祥明、福田北斗、内藤圭佑、山中芳亮、佐羽内研、中村英一郎、矢寺和博、酒井昭典
2. 発表標題 エラスターゼ誘導性肺気腫マウスにおける骨形成障害を伴う全身性骨量減少とI型筋線維萎縮：COPDに伴う筋骨格系疾患モデルの確立
3. 学会等名 第34回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Nabeshima, Manabu Tsukamoto, Yosuke Mano, Daisuke Arakawa, Ke-Yong Wang, Takafumi Tajima, Yoshiaki Yamanaka, Eiichiro Nakamura, Akinori Sakai
2. 発表標題 Delayed cortical bone healing due to inactivated Nrf2 signaling pathway in copd mice
3. 学会等名 The Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Mano, Manabu Tsukamoto, Takayuki Nabeshima, Ke-Yong Wang, Takafumi Tajima, Yoshiaki Yamanaka, Eiichiro Nakamura, Akinori Sakai
2. 発表標題 The effect of astaxanthin on the structural alterations in muscles of elastase-induced emphysema mouse models
3. 学会等名 The Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本 学、真野洋佑、王 克鏞、鍋島貴行、田島貴文、山中芳亮、中村英一郎、東 華岳、李 云善、矢寺和博、酒井昭典
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患合併サルコペニアの病態解明
3. 学会等名 第40回産業医科大学学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本 学、鍋島貴行、真野洋佑、王 克鏞、田島貴文、山中芳亮、中村英一郎、酒井昭典
2. 発表標題 COPDマウスではNrf2シグナル伝達経路障害により皮質骨修復が遅延する
3. 学会等名 第40回産業医科大学学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真野洋佑、塚本 学、王 克鏞、鍋島貴行、田島貴文、山中芳亮、中村英一郎、矢寺和博、酒井昭典
2. 発表標題 エラスターゼ誘導性肺気腫マウスの骨格筋萎縮に対するアスタキサンチンの効果
3. 学会等名 42回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本 学、田島貴文、山中芳亮、藤井紀文、沖本信和、中村英一郎、酒井昭典
2. 発表標題 荷重の増減による四肢骨の構造変化と整形外科医としての役割
3. 学会等名 42回日本骨形態計測学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本 学、沖本信和、酒井昭典
2. 発表標題 骨微細構造を再構築して骨強度を高めるための骨粗鬆症治療
3. 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鍋島貴行、塚本 学、真野洋佑、王 克鏞、田島貴文、山中芳亮、 中村英一郎、酒井昭典
2. 発表標題 COPDマウスではNrf2シグナル伝達経路障害により皮質骨修復が遅延する
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真野洋佑、塚本 学、王 克鏞、鍋島貴行、田島貴文、山中芳亮、中村英一郎、酒井昭典
2. 発表標題 エラストラーゼ誘導性肺気腫マウスの骨格筋萎縮に対するp38阻害剤の効果
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鍋島貴行、塚本 学、真野洋佑、王 克鏞、田島貴文、山中芳亮、酒井昭典
2. 発表標題 エラストラーゼ誘導性肺気腫マウスにおける皮質骨修復遅延にはNrf2応答不良が関与している
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022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
---------	---------