

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00551

研究課題名（和文）骨恒常性を司る骨リモデリング制御機構の解明と革新的治療戦略の確立

研究課題名（英文）Elucidation of the bone remodeling governing bone homeostasis and establishment of innovative treatment strategies

研究代表者

中島 友紀（Nakashima, Tomoki）

東京医科歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：00346959

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,900,000円

研究成果の概要（和文）：骨は動的な恒常性を保ちながらダイナミックに生まれ変わっており、この再構築は“骨リモデリング”と呼ばれる。骨リモデリングは、健全で強靱な骨を維持する一方で、その破綻が骨疾患へと繋がる。骨リモデリングは、骨表面の“実行細胞”である破骨細胞と骨芽細胞、そして、骨に埋没した“司令細胞”である骨細胞の細胞間クロストークによって制御されているが、その全貌解明には至っていない。本研究では、骨リモデリングを司る制御分子の同定から、生体レベルで骨リモデリングとその破綻メカニズムを理解し、骨恒常性の解明に取り組むことで、骨疾患の新たな制御法の分子基盤を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は動的な骨恒常性を司る世界に先駆けた骨リモデリングの分子メカニズムを解明した。また、骨リモデリングの破綻による骨疾患の病態を、治療標的となる新たな細胞や分子を同定から、その理解を深めた。さらに、生体レベルの疾患モデル動物を用いて、これまでにない革新的な治療・予防戦略の創成に繋げることに実現し、未来の医療現場に直結する基盤技術の分子基盤の確立に貢献した。これら研究成果は、本領域研究の学術的な理解の深化に留まらず、人類の福祉や医療水準の向上に貢献する共有すべき知的財産になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Bone is dynamically reborn while maintaining dynamic homeostasis, and this process is called "bone remodeling." While bone remodeling maintains healthy and strong bones, the insufficiency can lead to bone diseases. Bone remodeling is controlled by intercellular crosstalk between osteoclasts and osteoblasts which are the "executive cells" on the bone surface, and osteocytes which are the "commander cells" embedded in the bone. However, the complete picture has not yet been elucidated.

In this study, we elucidated the control mechanism of bone homeostasis by identifying molecules that understanding the mechanism of bone remodeling and its failure at the biological level. As a result, we established a new molecular basis for controlling bone diseases.

研究分野：骨生物学、運動器科学

キーワード：骨リモデリング 細胞間クロストーク 骨リモデリング制御分子 細胞系譜特異的な遺伝子改変マウス 人為的制御法

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 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では2050年には高齢化率が約40%に達する。現在、要介護原因の第1位は脳血管障害であるが、骨粗鬆症に起因する大腿骨・椎体の骨折や関節疾患もまた、ほぼ同じ割合の要介護率を占める。骨粗鬆症患者は推計1590万人を超え、増加の一途をたどっている。運動機能の脆弱や破綻状態が、自立した生活を障害し寝たきり生活へと繋がり生命予後と健康寿命を決定するため、極めて重大な社会問題になっている。

骨は生体の支持や運動の基軸器官であり、脳や内臓を物理的に護る臓器である。骨組織内では造血や免疫系の細胞が生まれ生体防御を果たす一方で、生命維持に必須なカルシウムなどのミネラルを蓄える重要な貯蔵臓器でもある。多機能な臓器である骨は、コラーゲンや無機質などの細胞外基質(骨基質)と骨構成細胞(破骨細胞、骨芽細胞、骨細胞)から成る。骨は、一見、変化のない硬組織と思われがちだが、動的な恒常性を保ち常にダイナミックに生れ変わっており、この再構築は「骨リモデリング」と呼ばれ、強靱な骨を巧妙に制御している。

骨リモデリングは、骨表面の“実行細胞”である破骨細胞と骨芽細胞による連続的な制御システムであり、破骨細胞が酸とプロテアーゼを分泌し古い骨組織を破壊することで開始され、骨芽細胞が骨基質の分泌と石灰化を促進させ、破壊部分を新生骨で充填する。一方、骨に埋め込まれた骨細胞は、骨を構成する細胞集団の約90%以上の細胞数を占め、神経細胞様の細胞突起によって骨基質内の骨細胞同士だけではなく、骨表面の破骨細胞や骨芽細胞とも密接にコンタクトしている。この特殊な細胞間ネットワークの形成や大多数の細胞数から、骨細胞が外界からの力学的刺激やホルモンなど生理活性物質を感知し、骨表面の破骨細胞や骨芽細胞へ応答反応させる骨リモデリングを制御する“司令細胞”であると考えられている。

骨リモデリングは巧妙に制御されており、新しい骨に転換されると数年は同じ場所で骨リモデリングが開始されることは無い。しかし、何時、どの様に破骨細胞が古い骨を認識し骨破壊を開始し、どの段階で骨破壊を停止するのか？また、骨破壊の終了後、骨芽細胞がどの様に破壊部位を認識し動員されるのか？さらに、欠失した骨の部分に過剰な骨を形成することなく、失った骨と同量の新生骨を補充していくのか？など、多くの謎が解かれておらず、骨恒常性を司る骨リモデリングの制御機構の全貌解明には至っていない。

2. 研究の目的

本研究では、骨リモデリングの解明から、骨の動的な恒常性の学問的な理解と新規骨疾患治療の分子基盤に道をつけるするため、2つのプロジェクトゴールを掲げた。

- ① 骨リモデリングと破綻メカニズムの解明
- ② 新規骨疾患治療戦略の分子基盤の確立

3. 研究の方法

研究戦略として、骨リモデリング分子を同定するために、骨構成細胞の網羅的な発現プロファイリングに加え、力学的刺激や細胞分化・機能のマスター分子の欠損状態、炎症性サイトカインやホルモン作用状態などに伴う網羅的な遺伝発現情報を集積・プロファイリングを実施した。また、運動機能不全・亢進モデルやエストロゲン欠乏骨粗鬆症モデルなどのモデル動物から得られる細胞や組織の発現遺伝子の情報も融合し、世界に類を見ない統合的な“骨構成細胞分化・機能データベース”の構築を目指した。候補遺伝子の同定と細胞レベルで機能解析、細胞系譜特異的な改変マウス作成から生体レベルでの機能を解明に取り組んだ。さらに、標的分子の人為的制御法の分子基盤を確立した。

4. 研究成果

(1) 骨リモデリングの司令細胞、骨細胞の細胞特性と骨リモデリング制御機構の解明

骨細胞は骨リモデリングの司令塔であると想定されていたが、硬組織である骨に埋没したこの細胞の単離培養や分化系実験は難しく、その細胞特性や機能について組織学的な所見から推測される域を脱していなかった。この現状を打破すべく、研究代表者は遺伝子改変技術を用いて、世界に先駆け骨細胞の高純度単離・培養系の開発に成功した(*Nat Med* 2011, *Nature* 2012, *Sci Rep* 2017, *Sci Rep* 2019, *Cell Metab* 2019)。本実験系を基盤に単離骨細胞のゲノムワイドな遺伝子発現と全臓器の発現遺伝子プロファイリングから骨細胞特異的な遺伝子を同定した(仮名:Osteocyte specific gene 1, OSG1)。近年、骨細胞特異的な遺伝子として世界的に汎用いられてきた *Dmp1* 遺伝子の発現が骨細胞特異的ではなく、*Dmp1-Cre* マウスでは後期骨芽細胞や筋細胞、消化管、脳などの広域の細胞・組織でも遺伝子組み換えが起きていることが明らかにされた。現在、新たな研究デバイス、すなわち、真に骨細胞特異的な *Cre* マウスの開発が、グローバルレベルで求められており、本領域研究におけるブレイクスルー・ポイントになると考えられている。

本研究課題において、研究代表者は、OSG1の骨細胞特異性を活用した次世代の *Cre* ノックイ

ンマウスを樹立し、骨細胞特異的な新規遺伝子改変システムの開発に成功した。tdTomato レポーターマウス(組換え反応で赤色蛍光を発現)と次世代骨細胞特異的な Cre 発現マウス(OSG1-Cre マウス)の交配では、従来の Dmp1-Cre マウスで観察されるような筋肉や脳、後期骨芽細胞を含めた非特異的な発現を多臓器・多細胞に認められず、骨細胞特異的な遺伝子組み換えが誘導できることが確認された(図 1: 未発表データ、論文投稿準備中)。本研究における世界に先駆けた新たな骨細胞特異的な遺伝子改変システムの開発の意義は極めて大きく、今後の本領域研究のドライビング・フォースになると考えられる。現在、この新デバイスを活用し、生体から直接、骨細胞をセルソーターにて単離し、次世代シーケンサーを用いて発現する全遺伝子を解析することが可能となった。

骨は力学的刺激を感知し、適切な骨リモデリングによる応答反応で、骨の恒常性を維持している。力学的刺激に伴う様々な骨リモデリング分子とその分子機構を、本研究を通じて研究代表者も概説している(*Encyclopedia of Bone Biology* 2020, *J Bone Mineral Metab* 2021)。また、力学的負荷に伴いインターロイキン(IL)-11 が骨細胞と骨芽細胞から分泌され骨リモデリングを制御する一方で、脂肪細胞に作用し肥満に関係することを明らかにするプロジェクトの一端も担った(*Nature Communication* 2022)。

力学的刺激に伴う骨リモデリング機構を基盤に医療応用した歯科矯正学的治療法では、歯の移動(Orthodontic tooth movement; OTM)において、歯芽に適切な力学的負荷を加えることで、歯槽骨の圧迫側では破骨細胞による骨破壊が生じ、牽引側では骨芽細胞による骨形成が生じる。また、OTM は歯根膜に組織損傷を惹起し、副作用として炎症性疼痛を伴うことが知られている。しかしながら、OTM とそれに関連する疼痛の制御機構については十分に解明されていないのが現状である。本研究では、力学的負荷に伴うヒト歯根膜細胞の遺伝子発現データベース解析から、歯根膜細胞に力学的負荷を加えると IL-6 ファミリーのサイトカインの発現が有意に上昇することを見出した。また、OTM モデルマウスを作成し歯根膜細胞を解析したところ *I16* 遺伝子の発現上昇および IL-6 シグナルの活性化が認められた。さらに、IL-6 シグナルは、OTM に伴う疼痛発生時に三叉神経節における神経炎症を誘発することも見出された。これらの結果から、IL-6 シグナルは歯科矯正治療時の歯の移動と疼痛を同時に制御していることが明らかになった。また、IL-6 シグナルの阻害剤(SC144)による人為的な局所治療法の開発が、骨リモデリングに伴う歯の移動と疼痛の両方を制御する有望で革新的な新規治療戦略となりうる可能性が生体レベルで実証された(図 3; *Biochem Biophys Res Commun* 2023)。

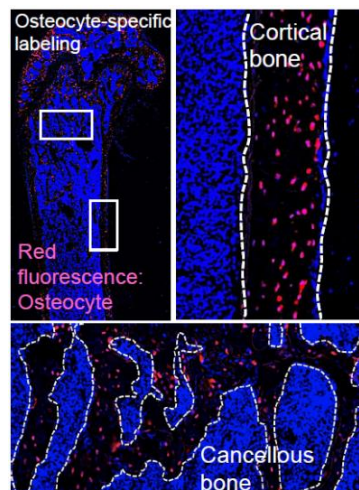


図1: 次世代の骨細胞特異的な遺伝子改変システムの開発

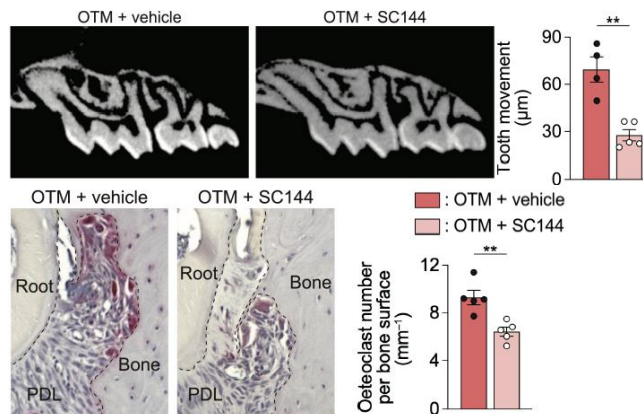


図2: 力学的負荷に伴うIL-6シグナルと骨リモデリング制御

(2) 骨リモデリングの実行細胞、破骨細胞と骨芽細胞の細胞特性と骨リモデリング制御機構の解明

本研究を通じて、骨リモデリングを実行する骨芽細胞の分化系および骨芽細胞分化マスター転写因子 Runx2 欠損細胞、破骨細胞の分化系および破骨細胞マスター転写因子 NFATc1 欠損細胞を用いた網羅的な遺伝子発現プロファイルを構築した。そして、破骨細胞と骨芽細胞の両方を制御する骨リモデリング分子の候補遺伝子の選抜に成功した。選抜された候補遺伝子の細胞レベルでの機能を明らかにするため、遺伝子ノックダウン細胞を樹立することで、骨構成細胞での機能を明らかにすることができた。さらに絞り込まれた候補遺伝子の生体レベルにおける機能を解き明かすため、胚操作技術を必要としない最新のゲノム編集技術 *i-GONAD* 法を構築し、候補遺伝子の改変マウスの作成に成功した。本研究から、骨リモデリングにおいて骨形成を促進させる骨リモデリング分子と新たな標的転写因子の解明に繋がった(論文審査中)。

研究代表者は、以前、破骨細胞と抑制し骨芽細胞を活性化するバイポテンシャルな作用を持つ骨リモデリング分子として、Sema3A を同定した(*Nature* 2012)。また、女性ホルモンであるエストロゲンの下流で Sema3A が骨細胞の生存維持に重要な役割を示し、閉経後骨粗鬆症の病因分子であることを、ヒト女性および雌マウスレベルで明らかにした(*Cell Metab* 2019, *Encyclopedia of Bone Biology* 2020)。しかしながら、男性骨粗鬆症の病因に骨リモデリングがどのように関与しているかはいまだ不明な点が多いのが現状である。

本研究では、Sema3A の男性への関与を解析した。雄マウスを用いて骨芽細胞系譜特異的な

Sema3A 遺伝子欠損マウスを作成したところ、雌マウス同様に、顕著な骨粗鬆症を生じた。そして、大変興味深いことに、長管骨と脊椎骨では Sema3A の骨リモデリングへの作用点が異なることが見出された。この結果は骨の部位(頭蓋骨、脊椎骨、長管骨など)によって、骨リモデリングを制御する細胞集団と制御分子が異なる発現・機能していることを実証した重要な知見となった(図 3: *Endocrinology* 2022)。また、男性骨粗鬆症のモデルマウスを作成し、これまで不明であった男性ホルモンと Sema3A の関係を詳細に解析したところ、Sema3A は男性ホルモンの

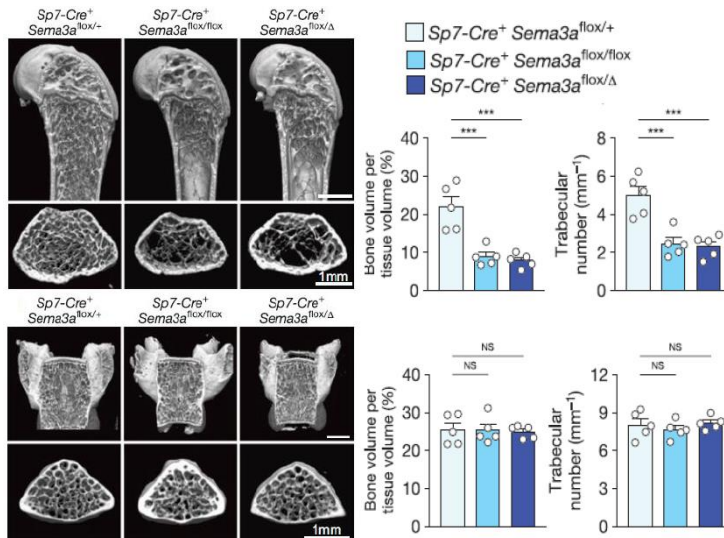


図3: Sema3aによる骨部位特異的な骨リモデリングの制御機構

の制御下にないことが明らかになった。この結果は、骨リモデリング分子の異なるホルモンの制御機構を考える上で重要な知見となった (*Endocrinology* 2022)。

骨折などに代表される外的要因による骨の損傷は、血腫形成、炎症、仮骨形成、骨リモデリングからなる一連のプロセスを経て正確に骨を修復する。しかしながら、多種多様な細胞が関与するこの修復課程に関してはいまだ不明な点が多いのが現状である。本研究では、細胞外マトリックスタンパク質である Emilin2 が、骨損傷に伴う炎症課程でマクロファージによって産生される化学誘引物質であることを発見した。Emilin2 遺伝子欠損マウスでは、間葉系細胞が減少し、骨芽細胞による骨再生が抑制させることが見出された。さらに、リコンビナント Emilin2 の局所投与は骨リモデリングを向上させ、骨再生を促進することが分かった。これらの結果は、骨折治療における新たな治療戦略として、重要な知見を齎したと言える (*Inflammation Regene* 2024)。

(3) 骨リモデリングの解明を基盤とした新規骨疾患治療戦略の分子基盤の確立

骨リモデリング分子である RANKL は破骨細胞の分化を制御し、SOST は骨芽細胞の機能を制御する。これら骨リモデリング分子を標的とした中和抗体の臨床応用は、骨粗鬆症など骨疾患の治療戦略を充実させ人類の健康維持に福音を齎した (*Encyclopedia of Bone Biology* 2020, *J Bone Mineral Metab* 2021)。しかしながら、高額な抗体医療に伴う医療経済的な負担もまた、新たな社会問題として浮き彫りになってきた。本研究では、次世代医療として注目させる環状ペプチドに注目し、網羅的な機能ペプチドスクリーニング系を構築した。その結果、骨芽細胞の活性化を制御する受容体 PlexinB1 の機能的な環状ペプチドによる世界初の骨疾患治療法を開発することに成功した。環状ペプチド (PB1m6A9, PB1d6A9) は、PlexinB1 受容体に結合することで、骨芽細胞の骨形成能と骨芽細胞分化マーカー分子を強力に亢進することが見出された。さらに、閉経後骨粗鬆症モデルマウス (OVX) への投与により、顕著に骨粗鬆症を改善することが見出された。本研究は、骨研究領域において世界初の環状ペプチド療法

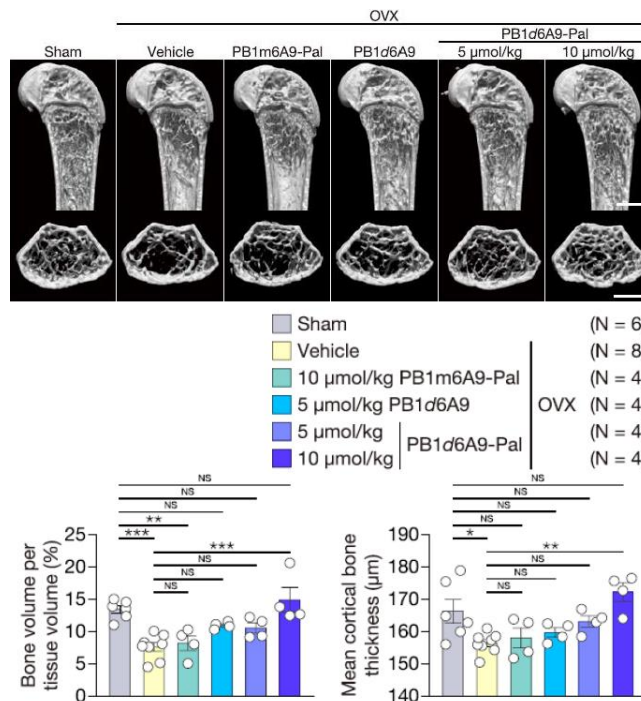


図4: 次世代環状ペプチドによる新規骨疾患治療戦略

を開発することに成功した。環状ペプチド (PB1m6A9, PB1d6A9) は、PlexinB1 受容体に結合することで、骨芽細胞の骨形成能と骨芽細胞分化マーカー分子を強力に亢進することが見出された。さらに、閉経後骨粗鬆症モデルマウス (OVX) への投与により、顕著に骨粗鬆症を改善することが見出された。本研究は、骨研究領域において世界初の環状ペプチド療法

の分子基盤を確立した成果と言える (図 4: *Proc Natl Acad Sci USA* 2020)。

骨疾患の治療戦略と同様に、骨健康の維持や増進は健康寿命を向上させる上で重要な研究テーマである。そして、毎日の食生活がその基盤になっていることは言うまでもない。ローヤルゼリー (Royal Jelly: RJ) は、ミツバチの働き蜂が蜂蜜や花粉を食べ、その体内で合成される物質であり、豊富なたんぱく質、アミノ酸、脂質、ビタミン、ミネラルなど多彩な成分で構成されている。古来よりヒトにおける RJ の摂取は、抗炎症、血圧改善、肥満予防など様々な健康増

進の効果をもたらすことが知られており、RJ に特徴的な様々な機能性分子が含まれていると考えられてきた。骨量の維持や向上にもまた、RJ の摂取が有意な効果をもたらすことが示唆されているが、その機能性分子や作用メカニズムについては不明であった。

本研究では、閉経後骨粗鬆症モデルマウス(OVX)を用いて、RJ の経口投与がエストロゲン欠乏による骨量減少を有意に抑制すること、そして、その効果が破骨細胞の分化や機能の亢進を抑制することを見出した。さらに、RJ を構成する多彩な成分から、破骨細胞の抑制性の機能性分子を同定するため、RJ の成分分画化、質量分析と破骨細胞の分化誘導および骨破壊能の実験系を試みた結果、RJ 構成成分である 10H2DA が、骨破壊抑制性の機能性分子であることが、初めて明らかになった。10H2DA は破骨細胞の分化のマスター転写因子 NFATc1 を発現抑制することが見出された。また、破骨細胞における網羅的な遺伝子発現プロファイリングから、遊離脂肪酸の受容体 FFAR4 の特異的な発現が見出され、リガンド/受容体の結合解析から、10H2DA が FFAR4 を活性化することが実証された。10H2DA を経口で服用させた OVX マウスでは、RJ 服用と同様に、破骨細胞の異常な骨破壊の活性化が抑制されることも生体レベルで認められた。RJ はすでに安全性も確立されサプリメントなど機能性食品として世界中で服用されており、今後は科学的なエビデンスベースな食品として、骨の健康維持や増進、骨疾患の改善へ汎用されることが期待される (*J Biol Chem* 2020) (国内プレスリリース http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20200720_2.pdf)。

骨リモデリングの制御機構を理解する上で、力学的刺激やホルモン制御とならび、炎症・免疫系の制御機構を解明することは、学問領域の深化と臨床応用の観点から大きな意味を持つ(*J Oral Biosci* 2022)。これまでに研究代表者は、炎症性疾患に伴う骨破壊メカニズムを解明してきた(*Nat Med* 2014, *Ann Rheuma Dis* 2015, *Mod Rheumatol* 2020, *J Clin Invest* 2021)。

本研究でも代表的な炎症性疾患である歯周病の発症機構と骨破壊メカニズム解明に取り組んだ。歯周病は、少なくとも世界人口の約19%が罹患しており、歯の喪失に至る最も代表的な疾患である。従来、歯周炎は細菌学の発展に伴い感染性疾患と認識されてきたが、近年「微生物関連の宿主媒介性炎症性疾患」と再定義され、免疫・組織細胞間の過剰な免疫応答が歯周組織の破壊につながると考えられるようになってきた。しかしながら、それら研究の多くはモデル動物としてマウス第2臼歯のみを対象とした結紮歯周炎モデル(Ligature)を使用し病態を模擬しており、技術的な制限から、歯肉組織のみに対する解析しか行っていない現状にあった。元来、歯周組織は歯肉、歯根膜、歯槽骨、セメント質からなる複合組織とされており、歯周炎の病理過程においては連動して破壊される。そのため、それらに対する解析が欠如していた既存研究の多くは病態を部分的にしか反映できておらず、その全容に対する理解が制限されていた。

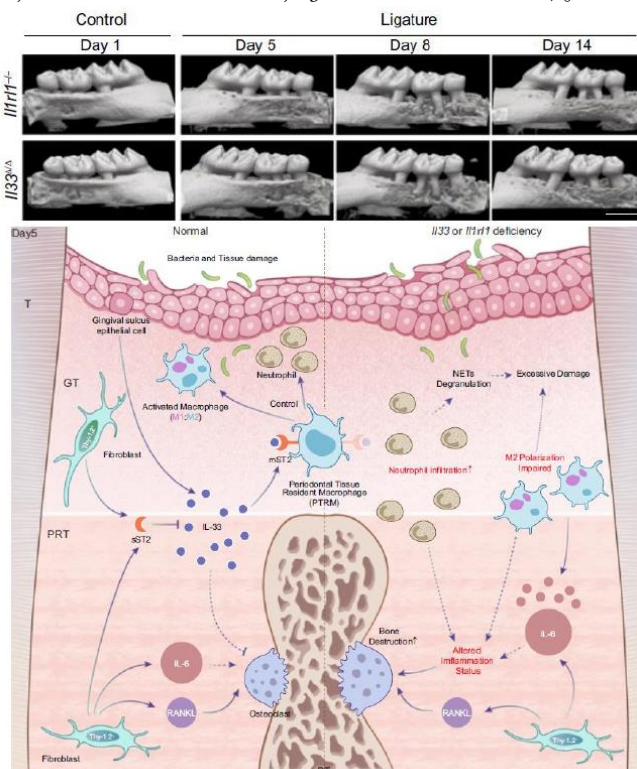


図5: 炎症性骨破壊の新規治療標的細胞と分子の同定

本研究では歯周炎の発病過程にて他組織を同時に解析する必要性から、新たな歯周病疾患モデルの構築を試みた。本病態モデルの構築は炎症を惹起する範囲を広げる事を可能とし、歯周組織を歯肉、歯根周囲(歯根膜)、並びに歯槽骨組織の3部分を安定して分離でき、経時的・組織別に遺伝子発現の解析を実現した。さらに、炎症に伴う骨破壊発症期にて、RNA-Seq法による網羅的解析を行った結果、歯根周囲組織で *I11r11* 遺伝子の発現が顕著に上昇していることを見出した。*I11r11* は ST2 受容体をコードし、IL-33 がリガンドとして機能する。そこで、ST2 と IL-33 両系統の遺伝子欠損マウスで歯周炎を惹起した結果、両系統のマウスにて同様の骨破壊悪化が見られ、IL-33/ST2 経路のもとらずシグナルの方が歯周炎の発病過程でより顕著に機能しており、それが保護的なものだということが明らかになった(図5; *Nature Communication* 2024)。さらに、IL-33/ST2 経路の炎症制御メカニズムをより明確にすべく、ST2 を発現している細胞を解析したところ、それらは主にマクロファージ系の細胞であった。炎症惹起前より歯根周囲組織に存在していることから、それらを歯周組織常在性マクロファージ(Periodontal Tissue-Resident Macrophage, PTRM)と世界に先駆け定義した(図5; *Nature Communication* 2024)。本研究から歯周病の新規治療法開発の分子基盤となる標的細胞と分子経路が明らかになったと言える(国内プレスリリース <https://www.tmd.ac.jp/press-release/20240329-1/>) (海外プレスリリース <https://www.eurekalert.org/news-releases/1045235>)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yifan Qing, Takehito Ono, Yukihiro Kohara, Atsushi Watanabe, Noboru Ogiso, Masako Ito, Tomoki Nakashima, Sunao Takeshita	4. 巻 in press
2. 論文標題 Emilin2 marks the target region for mesenchymal cell accumulation in bone regeneration.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-024-00341-6	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 Liu Anhao, Hayashi Mikihiro, Ohsugi Yujin, Katagiri Sayaka, Akira Shizuo, Iwata Takanori, Nakashima Tomoki	4. 巻 15
2. 論文標題 The IL-33/ST2 axis is protective against acute inflammation during the course of periodontitis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2707
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-024-46746-2	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 Toyama Naomi, Ono Takehito, Ono Takashi, Nakashima Tomoki	4. 巻 684
2. 論文標題 The interleukin-6 signal regulates orthodontic tooth movement and pain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 149068 ~ 149068
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2023.09.096	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 山下祐、斎藤充、中島友紀	4. 巻 20
2. 論文標題 筋骨連関による運動器制御	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 アンチ・エイジング医学	6. 最初と最後の頁 6-10
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 Dong Bingzi, Hiasa Masahiro, Higa Yoshiki, Ohnishi Yukiyo, Endo Itsuro, Kondo Takeshi, Takashi Yuichi, Tsoumpra Maria, Kainuma Risa, Sawatsubashi Shun, Kiyonari Hiroshi, Shioi Go, Sakaue Hiroshi, Nakashima Tomoki, Kato Shigeaki, Abe Masahiro, Fukumoto Seiji, Matsumoto Toshio	4. 巻 13
2. 論文標題 Osteoblast/osteocyte-derived interleukin-11 regulates osteogenesis and systemic adipogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34869-3	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

1. 著者名 Yamashita Yu, Hayashi Mikihiro, Saito Mitsuru, Nakashima Tomoki	4. 巻 163
2. 論文標題 Osteoblast Lineage Cell-derived Sema3A Regulates Bone Homeostasis Independently of Androgens	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqac126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqac126	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 Ono Takehito, Denda Ryosuke, Tsukahara Yuta, Nakamura Takashi, Okamoto Kazuo, Takayanagi Hiroshi, Nakashima Tomoki	4. 巻 10
2. 論文標題 Simultaneous augmentation of muscle and bone by locomimeticism through calcium-PGC-1 signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone Research	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41413-022-00225-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 Tsukasaka Masayuki, Komatsu Noriko, Negishi-Koga Takako, Huynh Nam Cong-Nhat, Muro Ryunosuke, Ando Yutaro, Seki Yuka, Terashima Asuka, Pluemsakunthai Warunee, Nitta Takeshi, Nakamura Takashi, Nakashima Tomoki, Ohba Shinsuke, Akiyama Haruhiko, Okamoto Kazuo, Baron Roland, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Periosteal stem cells control growth plate stem cells during postnatal skeletal growth	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-31592-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 該当する

1. 著者名 Ono Takehito, Nakashima Tomoki	4. 巻 64
2. 論文標題 Oral bone biology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 8~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.01.008	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 小野岳人、中島友紀	4. 巻 38
2. 論文標題 骨のメカノバイオロジー	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 21-25
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 小野岳人、中島友紀	4. 巻 81
2. 論文標題 骨粗鬆症における骨代謝回転	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 58-63
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 Liu Lin, Koike Hiroyuki, Ono Takehito, Hayashi Shinichiro, Kudo Fujimi, Kaneda Atsushi, Kagechika Hiroyuki, Manabe Ichiro, Nakashima Tomoki, Oishi Yumiko	4. 巻 118
2. 論文標題 Identification of a KLF5-dependent program and drug development for skeletal muscle atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2102895118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2102895118	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 Komatsu Noriko, Win Stephanie, Yan Minglu, Huynh Nam Cong-Nhat, Sawa Shinichiro, Tsukasaki Masayuki, Terashima Asuka, Pluemsakunthai Warunee, Kollias George, Nakashima Tomoki, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 131
2. 論文標題 Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e150274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI143060	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 Guo L, Iida A, Bhavani GS, Gowrishankar K, Wang Z, Xue J, Wang J, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T, Iizuka Y, Matsuda M, Nakashima T, Takechi M, Iseki S, Yambe S, Nishimura G, Koseki H, Shukunami C, Girisha KM, Ikegawa S	4. 巻 12
2. 論文標題 Deficiency of TMEM53 causes a previously unknown sclerosing bone disorder by dysregulation of BMP-SMAD signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22340-8	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 該当する

1. 著者名 Ono Takehito, Nakashima Tomoki	4. 巻 64
2. 論文標題 Oral bone biology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 8~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.01.008	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 小野岳人、中島友紀	4. 巻 25
2. 論文標題 骨による心身の健康の維持	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FOOD STYLE21	6. 最初と最後の頁 34~37
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 Sasaki Fumiyuki、Hayashi Mikihiro、Ono Takehito、Nakashima Tomoki	4. 巻 39
2. 論文標題 The regulation of RANKL by mechanical force	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 34 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01145-7	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 Tanaka Sakae、Nakashima Tomoki	4. 巻 39
2. 論文標題 Physiologic and Pathologic role of RANKL : beyond the skeletal system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01183-1	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 Bashiruddin Nasir K.、Hayashi Mikihiro、Nagano Masanobu、Wu Yan、Matsunaga Yukiko、Takagi Junichi、Nakashima Tomoki、Suga Hiroaki	4. 巻 117
2. 論文標題 Development of cyclic peptides with potent in vivo osteogenic activity through RaPID-based affinity maturation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 31070 ~ 31077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2012266117	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 Tsuchiya Yosuke、Hayashi Mikihiro、Nagamatsu Katashi、Ono Takehito、Kamakura Masaki、Iwata Takanori、Nakashima Tomoki	4. 巻 295
2. 論文標題 The key royal jelly component 10-hydroxy-2-decenoic acid protects against bone loss by inhibiting NF- κ B signaling downstream of FFAR4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12224 ~ 12232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013821	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 Hayashi Mikihiro, Ono Takehito, Nakashima Tomoki	4. 巻 1
2. 論文標題 Signaling in osteoblast differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Encyclopedia of Bone Biology	6. 最初と最後の頁 416 ~ 426
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 林幹人、中島友紀	4. 巻 78
2. 論文標題 骨代謝調節機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 1990 ~ 1997
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 中島友紀	4. 巻 1
2. 論文標題 スクレロスチンの遺伝子改変マウス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファーマナビゲーター 抗スクレロスチン抗体編	6. 最初と最後の頁 82 ~ 89
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 中島友紀	4. 巻 1
2. 論文標題 スクレロスチンと力学的負荷	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファーマナビゲーター 抗スクレロスチン抗体編	6. 最初と最後の頁 50 ~ 61
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 中島友紀	4. 巻 51
2. 論文標題 骨恒常性をつかさどる骨リモデリングの制御機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 47～52
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 中島友紀	4. 巻 38
2. 論文標題 骨恒常性とその破綻を司るメカノバイオロジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1120～1128
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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 劉 安豪、林幹人、大杉勇人、片桐さやか、岩田隆紀、中島 友紀
2. 発表標題 新規マウス歯周炎モデルによる歯周炎発病過程の時空間解析
3. 学会等名 第22回運動器科学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 劉 安豪、林幹人、大杉勇人、片桐さやか、岩田隆紀、中島 友紀
2. 発表標題 新規マウス歯周炎モデルによる歯周炎発病過程の時空間解析
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨リモデリングの制御機構の解明
3. 学会等名 第43回日本骨形態計測学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 運動器リモデリングの制御機構
3. 学会等名 第3回SAMURAI研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨リモデリングの制御機構の解明
3. 学会等名 第48回長崎骨粗鬆症研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨リモデリングの制御機構の解明
3. 学会等名 第32回日本リウマチ学会関東支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 筋肉と骨の両方を強くし運動機能を向上させる運動模倣療法の創成
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 動器恒常性と運動ベネフィットの制御法の開発
3. 学会等名 2022年度生理学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨と筋肉の連環制御機構の解明
3. 学会等名 第21回運動器科学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨リモデリングの制御機構の解明
3. 学会等名 第28回城北リウマチ膠原病医会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 劉 安豪、林幹人、土谷洋輔、岩田隆紀、中島 友紀
2. 発表標題 新規マウス歯周炎モデルによる歯周炎発病過程の時空間解析
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松紀子、Stephanie Win、Minglu Yan、Nam Cong-Nhat Huyn、塚崎雅之、寺島明日香、中島友紀、高柳広
2. 発表標題 自己免疫性関節炎における傍関節性骨粗鬆症のメカニズム
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨恒常性の制御機構の解明
3. 学会等名 徳島大学大学院骨・Caクラスター・ミニリトリート（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨リモデリングの制御機構の解明
3. 学会等名 第10回県央骨粗鬆症研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨恒常性の制御機構の解明
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会・第5回国際会議（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨リモデリングの制御機構
3. 学会等名 第36回日本整形外科学基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨細胞が、力を感じて応える仕組み
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 性ホルモン欠乏性骨粗鬆症の発症メカニズムと最先端治療戦略の確立
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会・第39回日本骨代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨恒常性の制御機構の解明
3. 学会等名 東京骨関節フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨恒常性の制御機構
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林幹人、土谷洋輔、中島友紀
2. 発表標題 ロイヤルゼリーに含まれる10H2DAIはFFAR4を介してNF-kB活性化と破骨細胞を抑制することで閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおける骨量を維持する
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨細胞と骨リモデリング
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 山下祐、林幹人、中島友紀
2. 発表標題 骨芽細胞由来Sema3Aはアンドロゲン非依存的に骨恒常性を制御する
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 運動器の基軸である骨と筋肉による臓器連環
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 サイトカインによる骨リモデリングの制御機構
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 Wntシグナルと骨細胞：オーバービュー
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会・第38回日本骨代謝学会 合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島友紀
2. 発表標題 骨恒常性とメカノバイオロジー
3. 学会等名 第59回日本生体医工学学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hayashi Mikihiro, Ono Takehito, Nakashima Tomoki	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier Inc, Editor-in-Chief Mone Zaidi	5. 総ページ数 10
3. 書名 Encyclopedia of Bone Biology	

〔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
---------	---------