

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：33602
 研究種目：挑戦的研究（萌芽）
 研究期間：2020～2022
 課題番号：20K21689
 研究課題名（和文）骨・循環器・消化器におけるオステオプロテゲリンの知られざるネットワーク機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of unknown network mechanism of osteoprotegerin in bone, cardiovascular and digestive system

研究代表者
 宇田川 信之（UDAGAWA, NOBUYUKI）
 松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：70245801
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：オステオプロテゲリン（OPG）がアンジオテンシンII（Ang II）誘発性高血圧症の大動脈構造に影響を与えるかどうかを解析した。Ang IIを28日間皮下投与したOPG遺伝子欠損マウスにおいて致命的な大動脈破裂と大動脈解離が認められた。OPGの欠如は、心筋厚さの減少およびエラスチン切断数の増加、ならびにペリオスチン発現の増加と関連していた。リコンビナントOPG投与は、致命的な大動脈破裂と大動脈解離を減少させた。以上の実験結果は、OPGが、RANKLおよびペリオスチン発現を阻害することにより、AngII誘発性高血圧における大動脈破裂および解離を保護することを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OPG遺伝子欠損マウスは、骨吸収が著しく亢進するが、骨形成も亢進する骨代謝共役モデルマウスであり、歯槽骨吸収が亢進する歯周病モデルである。一方、心不全患者は骨粗鬆症による腰椎骨折のリスクが高く、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患などの合併症はさらに予後を悪化させる。本研究成果により、骨組織と循環器におけるオステオプロテゲリンの知られざるネットワーク機構を解明することができた。今後の更なる研究の進展により、骨代謝研究が、循環器のみならず内分泌器や消化器などの各種疾患の発症メカニズムの解明や治療薬の開発に寄与する可能性を秘めており、高い社会的意義を有するものと考えている。

研究成果の概要（英文）：We analyzed whether osteoprotegerin (OPG) affects aortic architecture in angiotensin II (Ang II)-induced hypertension. Fatal aortic rupture and aortic dissection were observed in OPG gene-deficient mice subcutaneously administered Ang II for 28 days. Lack of OPG was associated with decreased myocardial thickness and increased number of elastin breaks, as well as increased periostin expression. Recombinant OPG administration reduced fatal aortic rupture and aortic dissection. These experimental results suggest that OPG protects aortic rupture and dissection in AngII-induced hypertension by inhibiting RANKL and periostin expression.

研究分野：口腔生化学、骨細胞生物学

キーワード：破骨細胞 骨芽細胞 骨代謝カップリング 骨粗鬆症 オステオプロテゲリン RANKL ペリオスチン 心不全

1. 研究開始当初の背景

骨のリモデリングとは、骨吸収と骨形成が絶え間なく繰り返されることにより、古い骨が新しい骨に置換されていくことである。我々は、破骨細胞の分化と骨吸収機能を制御する骨芽細胞に発現する RANKL 分子を発見した。また、RANKL のデコイ受容体であるオステオプロテゲリン (OPG) は、骨吸収をネガティブに制御する因子であるが、実は骨代謝カップリングにおいて重要な役割を果たしている分子であることを証明した。我々のこれまでの研究により、OPG 遺伝子欠損マウスは、骨吸収が著しく亢進するが、骨形成も亢進する骨代謝共役モデルマウスであり、歯槽骨吸収が亢進する歯周病モデルであることを見出した。RANKL の発現は骨や胸腺に限局するが、OPG は心臓をはじめ様々な臓器で産生され、加齢によりその血中レベルが上昇する。抹消血中の OPG 濃度は心不全患者の重症度に応じて増加する。血中 OPG 濃度が高値である心不全患者の予後は悪いことが報告されている。

我々は、OPG 遺伝子欠損マウスは高血圧を呈し、加齢と共に心肥大となることを発見した。(Hypertention 67:848, 2016)(図1)。この動物実験結果を支持する臨床知見として、OPG のヒト遺伝子変異は、若年性パジェット病としての骨量減少や骨変形を示す他、高血圧・心不全・血管石灰化さらには聴覚障害をきたすことが報告されている(図2)。

そのような中、我々は世界に先駆けて、消化管分泌ホルモンであるインクレチンの一種である GIP の受容体遺伝子欠損マウスは、破骨細胞の分化が亢進し、骨粗鬆症を呈することを報告した(図3)(Mol Endocrinol 20:1644, 2006)。インクレチンを分解する酵素である DPP-4 の阻害薬は、現在画期的な糖尿病治療薬として使用されている。ごく最近、破骨細胞が DPP-4 を分泌し、RANKL 阻害剤投与患者の DPP-4 血清レベルが減少するという驚くべき実験結果が報告された(米国骨代謝学会 ASBMR 2019)。この知見は、消化管分泌ホルモンであるインクレチンと骨代謝カップリングとの密接な関連を示している。以上のように、今まで独立した臓器として考えられてきた骨組織は、心臓、十二指腸、膵臓、筋肉といった全身臓器から分泌されるホルモンと連関して機能していることが明らかとなってきた。

2. 研究の目的

OPG 遺伝子欠損マウスは、骨吸収が著しく亢進するが、骨形成も亢進する骨代謝共役モデルマウスであり、歯槽骨吸収が亢進する歯周病モデルであることを見出した。そして、骨粗鬆症治療薬である RANKL 中和抗体投与は、歯槽骨吸収を阻害することを報告した。一方、心不全患者は骨粗鬆症による腰椎骨折のリスクが高く、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患などの合併症はさらに予後を悪化させる。

インクレチンの一種である GIP の受容体遺伝子欠損マウスは、破骨細胞の分化が亢進し、骨粗鬆症を呈することも報告した。本研究構想は、骨組織・循環器・消化器におけるオステオプロテゲリンの知られざるネットワーク機構を解明しようとする新規性を有する挑戦的研究であり、OPG 欠損マウスにおいて認められる骨粗鬆化、歯槽骨破壊、血管石灰化、心臓肥大、糖尿病と

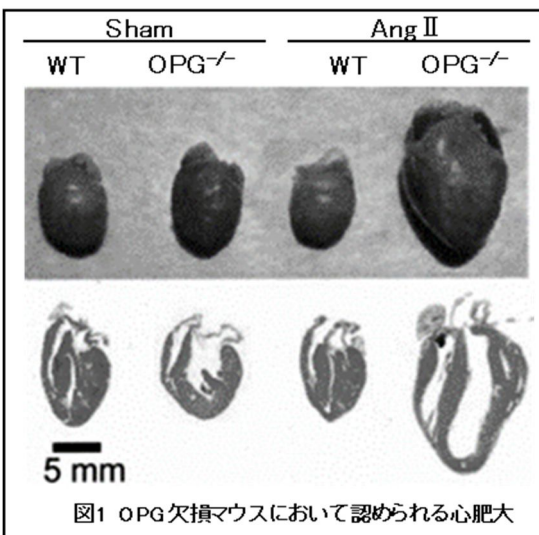


図1 OPG欠損マウスにおいて認められる心肥大

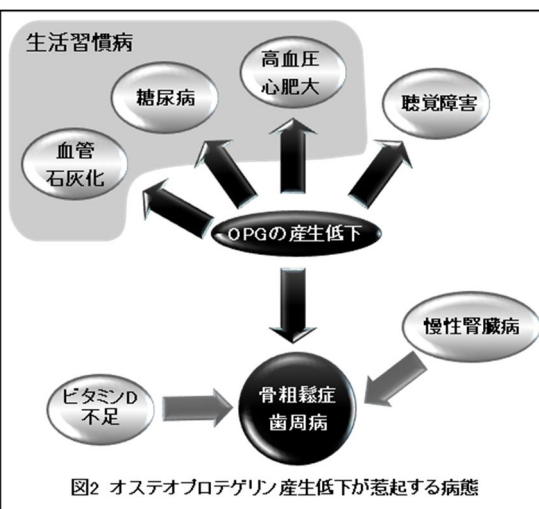


図2 オステオプロテゲリン産生低下が惹起する病態

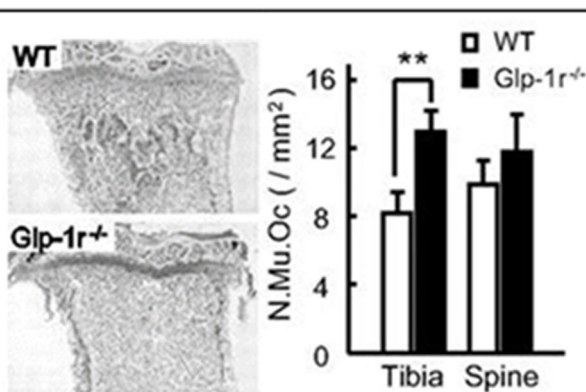


図3 インクレチン受容体欠損マウスは骨粗鬆症を呈する

いった OPG が関与する全く異なる病態の発症メカニズムを解明することを目的としている。この研究の成功は、骨代謝研究が、循環器、内分泌器、消化器などの疾患の発症メカニズムの解明や治療薬の開発に寄与する可能性を秘めており、挑戦的萌芽研究として重要な意義を有する。

3. 研究の方法

(1) OPG 欠損マウスに対する Siglec-15 抗体の投与実験

破骨細胞では、ITAM モチーフ含有分子の中では DAP12 と FcR の発現が高く、ダブル欠損マウスは大理石骨病を呈する。津田らは、DAP12 と会合して、破骨細胞の分化に伴って特異的に発現が上昇する免疫グロブリンスーパーファミリー分子として、シアル酸受容体タンパク質 Siglec-15 を同定した。OPG 欠損マウスに対する Siglec-15 中和抗体の効果について検討した。

(2) OPG 欠損マウスに対する心不全治療薬の投与実験

OPG 欠損マウスに対して、アンジオテンシン 受容体拮抗薬の投与による骨病変、心肥大、血管石灰化および血糖値などに対する効果について、RANKL 中和抗体など骨粗鬆症治療薬の投与との比較実験を行った。

4. 研究成果

(1) OPG 欠損マウスに対する Siglec-15 抗体の投与実験

ITAM は、T 細胞や B 細胞の受容体と会合する細胞膜アダプター分子の細胞内ドメインに共通して見られるモチーフとして発見された。破骨細胞では、DAP12 と FcR の発現が高く、ダブル欠損マウスは大理石骨病を呈する。津田らは、DAP12 と会合する免疫グロブリンスーパーファミリー分子として、シアル酸受容体タンパク質 Siglec-15 を同定した。Siglec-15 遺伝子欠損マウスは、骨吸収が抑制され骨量が増加するが、破骨細胞数は減少しない。この実験結果は、破骨細胞の存在が骨芽細胞の活性を支えていることを示唆している。我々は、Siglec-15 中和抗体の効果について骨粗鬆症モデル動物を用いて検討した。まず、Siglec-15 抗体を正常マウスおよび骨粗鬆症を呈するオステオプロテゲリン (OPG) 遺伝子欠損マウスに毎週 1 回投与した。30 日目の骨組織を観察したところ、正常マウスにおける骨量増加作用および OPG 欠損マウスにおける骨粗鬆化の改善傾向が認められた。さらに、骨粗鬆症モデルラット (OVX) を用いて、Siglec-15 中和抗体の効果について検討した。副甲状腺ホルモン (PTH) による治療後のフォローアップ薬としての Siglec-15 中和抗体 (32A1) の有効性をアレンドロネート (ALN) の有効性と比較した。骨代謝回転に対する PTH の有益な効果は、治療中止から 8 週間後に消失した。Siglec-15 中和抗体を 4 週間に 1 回、8 週間投与すると、PTH から Siglec-15 中和抗体に治療を切り替えた際の骨吸収と骨形成は抑制され、BMD と骨強度を維持した。アレンドロネートとは異なり、Siglec-15 中和抗体による骨吸収抑制の開始は急速だったが、骨形成の抑制は穏やかだった。以上の実験結果から、骨粗鬆症モデル動物において、抗 Siglec-15 抗体の効果が有用であることが明らかとなった。

(2) OPG 欠損マウスに対する心不全治療薬の投与実験

OPG タンパク質の血管における発現は、平滑筋細胞であるが、動脈硬化における大動脈瘤においては、平滑筋細胞が消失し動脈硬化プラークのマクロファージに OPG の発現が認められた。そこで、動脈硬化プラークを呈さない大動脈瘤モデルを用いて動脈瘤形成における OPG の役割解明を目指した。OPG がアンジオテンシン II 誘発性高血圧症の大動脈構造に影響を与えるかどうかを解析した。Ang II を 28 日間皮下投与した OPG 遺伝子欠損マウス (8 週齢雄) において致命的な大動脈破裂と大動脈解離が認められた。

石灰沈着が血圧上昇におけるエラスチン断裂を助長する可能性を検討したが、血管壁の石灰化は認められなかった。

RANKL はペリオスチン発現を促進することから、OPG が欠損すると RANKL 活性がペリオスチンを介して細胞外マトリックスに影響を与える可能性が示される。一方、アンジオテンシン II を投与した OPG 欠損マウスへのリコンビナント OPG の投与は、死亡率および致命的な大動脈破裂と大動脈解離を減少させた。さらに、可溶性 RANKL 濃度やペリオスチン発現が低下し、エラスチン線維断裂も減少した。以上の実験結果は、OPG が、RANKL およびペリオスチン発現を阻害することにより、アンジオテンシン II 誘発性高血圧における大動脈破裂および解離を保護することを示唆している。

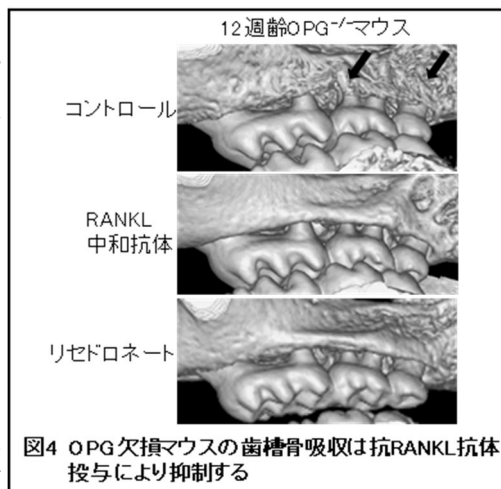


図4 OPG欠損マウスの歯槽骨吸収は抗RANKL抗体投与により抑制する

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Tsuruda T, Yamashita A, Otsu M, Koide M, Nakamichi Y, Sekita-Hatakeyama Y, Hatakeyama K, Funamoto T, Chosa E, Asada Y, Udagawa N, Kato J, Kitamura K	4. 巻 11
2. 論文標題 Angiotensin II induces aortic rupture and dissection in osteoprotegerin-deficient mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e025336
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.122.025336	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 Koide M, Yamashita T, Nakamura K, Yasuda H, Udagawa N, Kobayashi Y	4. 巻 160
2. 論文標題 Evidence for the major contribution of remodeling-based bone formation in sclerostin-deficient mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2022.116401	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 Tsuda E, Fukuda C, Okada A, Karibe T, Hiruma Y, Takagi N, Isumi Y, Yamamoto T, Hasegawa T, Uehara S, Koide M, Udagawa N, Amizuka N, Kumakura S	4. 巻 155
2. 論文標題 Characterization, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of anti-Siglec-15 antibody and its potency for treating osteoporosis and as follow-up treatment after parathyroid hormone use.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2021.116241	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 Iwamoto R, Koide M, Udagawa N, Kobayashi Y	4. 巻 23
2. 論文標題 Positive and Negative Regulators of Sclerostin Expression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 4895
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23094895 10.33904895	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 Ono-Ohmachi A, Yamada S, Uno S, Tamai M, Soga K, Nakamura S, Udagawa N, Nakamichi Y, Koide M, Morita Y, Takano T, Itoh T, Kakuta S, Morimoto C, Matsuoka S, Iwakura Y, Tomura M, Kiyono H, Hachimura S, Nakajima-Adachi H	4. 巻 14
2. 論文標題 Effector memory CD4+T cells in mesenteric lymph nodes mediate bone loss in food-allergic enteropathy model mice, creating IL-4 dominance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mucosal Immunol	6. 最初と最後の頁 1335-1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-021-00434-2	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 Nishida D, Arai A, Zhao L, Yang M, Nakamichi Y, Horibe K, Hosoya A, Kobayashi Y, Udagawa N, Mizoguchi T	4. 巻 11
2. 論文標題 RANKL/OPG ratio regulates odontoclastogenesis in damaged dental pulp.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84354-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 Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, Kobayashi Y, Furuya Y, Yasuda H, Fukuda C, Tsuda E	4. 巻 39
2. 論文標題 Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab.	6. 最初と最後の頁 19-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01162-6	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 Koide Masanori, Yamashita Teruhito, Murakami Kohei, Uehara Shunsuke, Nakamura Keigo, Nakamura Midori, Matsushita Mai, Ara Toshiaki, Yasuda Hisataka, Penninger Josef M., Takahashi Naoyuki, Udagawa Nobuyuki, Kobayashi Yasuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Sclerostin expression in trabecular bone is downregulated by osteoclasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70817-1	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 -

1. 著者名 Mori Tomoki, Horibe Kanji, Koide Masanori, Uehara Shunsuke, Yamamoto Yoko, Kato Shigeaki, Yasuda Hisataka, Takahashi Naoyuki, Udagawa Nobuyuki, Nakamichi Yuko	4. 巻 161
2. 論文標題 The Vitamin D Receptor in Osteoblast-Lineage Cells Is Essential for the Proresorptive Activity of 1,25(OH) ₂ D ₃ In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqaa178	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 Kimura Shunsuke, Nakamura Yutaka, Kobayashi Nobuhide, Shiroguchi Katsuyuki, Kawakami Eiryō, Mutoh Mami, Takahashi-Iwanaga Hiromi, Yamada Takahiro, Hisamoto Meri, Nakamura Midori, Udagawa Nobuyuki, Sato Shintaro, Kaisho Tsuneyasu, Iwanaga Toshihiko, Hase Koji	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteoprotegerin-dependent M cell self-regulation balances gut infection and immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13883-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 Konishi Hiroyuki, Okamoto Takayuki, Hara Yuichiro, Komine Okiru, Tamada Hiromi, Maeda Mitsuyo, Osako Fumika, Kobayashi Masaaki, Nishiyama Akira, Kataoka Yosky, Takai Toshiyuki, Udagawa Nobuyuki, Jung Steffen, Ozato Keiko, Tamura Tomohiko, Tsuda Makoto, Yamanaka Koji, Ogi Tomoo, Sato Katsuaki, Kiyama Hiroshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e104464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020104464	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 Tsuchiya Erika, Hasegawa Tomoka, Hongo Hiromi, Yamamoto Tomomaya, Abe Miki, Yoshida Taiji, Zhao Shen, Tsuboi Kanako, Udagawa Nobuyuki, Henrique Luiz de Freitas Paulo, Li Minqi, Kitagawa Yoshimasa, Amizuka Norio	4. 巻 70
2. 論文標題 Histochemical assessment on the cellular interplay of vascular endothelial cells and septoclasts during endochondral ossification in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 201 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfaa047	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 Hongo Hiromi, Hasegawa Tomoka, Saito Masami, Tsuboi Kanako, Yamamoto Tomomaya, Sasaki Muneteru, Abe Miki, Henrique Luiz de Freitas Paulo, Yurimoto Hisayoshi, Udagawa Nobuyuki, Li Minqi, Amizuka Norio	4. 巻 68
2. 論文標題 Osteocytic Osteolysis in PTH-treated Wild-type and Rankl ^{+/+} Mice Examined by Transmission Electron Microscopy, Atomic Force Microscopy, and Isotope Microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 651 ~ 668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155420961375	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 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 宇田川信之
2. 発表標題 ビタミンDの骨組織における役割とは?
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会ウインタースクール (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 何治鋒, 溝口 利英, 平賀徹, 村上康平, 中道裕子, 山下照仁, 小出雅則, 宇田川信之, 小林泰浩
2. 発表標題 マクロファージはLepR陽性細胞を活性化し骨再生を促進する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会 (第39回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田大輔, 荒井敦, 堀部寛治, 中道裕子, 細矢明宏, 中村浩彰, 小林泰浩, 宇田川信之, 溝口利英
2. 発表標題 RANKL/OPG比は損傷した歯髄における破歯細胞形成を調節する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会 (第39回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴田敏博, 小出雅則, 中道裕子, 中村美どり, 宇田川信之, 北村和雄
2. 発表標題 RANKL-RANK-OPG シグナル研究の最前線」 心血管保護因子としてのオステオプロテゲリン
3. 学会等名 歯科基礎学会学術大会 (第62回) (招待講演)
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 膜型RANKLを標的にした骨形成促進薬の開発
3. 学会等名 歯科基礎学会学術大会 (第62回) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇田川信之
2. 発表標題 骨は生きている 骨粗鬆症の予防と治療
3. 学会等名 第1回日本基礎老化学会市民フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇田川信之, 中村勝文, 赤司征大, 横瀬敏志
2. 発表標題 人生100歳時代を迎え、次世代型の保存治療学を求める
3. 学会等名 日本歯科保存学会 (第153回) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村美どり, 中村浩志, 大須賀直人, 宇田川信之
2. 発表標題 Siglec-15は破骨細胞による骨吸収活性と骨芽細胞の分化に重要な役割を果たす
3. 学会等名 日本小児歯科学会大会 (第58回)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松下雅衣, 小出雅則, 芳澤享子, 堀部寛治, 小林泰浩, 山下照仁, 中道裕子, 上原俊介, 宇田川信之
2. 発表標題 BMP 誘導性の異所性骨における骨形成抑制因子スクレロスチン陽性細胞の経時的観察
3. 学会等名 歯科基礎学会学術大会 (第62回)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上原俊介, 山下照仁, 村上康平, 小出雅則, 宇田川信之, 小林泰浩
2. 発表標題 プロテインキナーゼN3 (Pkn3) 阻害剤は、卵巣切除に伴う骨量減少を骨吸収抑制により軽減する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会 (第38回)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部未来, 長谷川智香, 宇田川信之, 網塚憲生
2. 発表標題 モデリングおよび骨リモデリング領域の骨芽細胞の活性化における組織細胞学的検索
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会 (第38回)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井龍一, 上原俊介, 宇田川信之, 吉成伸夫, 小林泰浩
2. 発表標題 間葉系幹細胞の骨芽細胞分化に及ぼす細胞老化の影響
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会 (第38回)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口利英, 趙麗娟, 荒井敦, 堀部寛治, 細矢明宏, 岡部幸司, 進正史, 小林泰浩, 宇田川信之, 高橋直之
2. 発表標題 象牙芽細胞の枯渇は象牙芽細胞の分化と石灰化を誘導する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会 (第38回)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Takahashi N, Nakamichi Y, Udagawa N	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 2374
3. 書名 Encyclopedia of Bone Biology	

1. 著者名 Takahashi N, Kobayashi Y, Udagawa N	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier Inc.	5. 総ページ数 2024
3. 書名 Principles 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
研究分担者	小出 雅則 (KOIDE MASANORI) (10367617)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・准教授 (33602)	
研究分担者	中道 裕子 (NAKAMICHI YUKO) (20350829)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・准教授 (33602)	
研究分担者	中村 美どり (NAKAMURA MIDORI) (90278177)	松本歯科大学・歯学部・准教授 (33602)	
研究分担者	山下 照仁 (YAMASHITA TERUHITO) (90302893)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・准教授 (33602)	
研究分担者	上原 俊介 (UEHARA SHUNSUKE) (90434480)	松本歯科大学・歯学部・講師 (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