

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03057

研究課題名(和文)カルシウム・リン代謝制御からの骨恒常性および老化制御

研究課題名(英文)Regulation of bone homeostasis and aging from calcium and phosphorus metabolism

研究代表者

宮本 健史 (Miyamoto, Takeshi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：70383768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は異所性のカルシウム沈着が骨密度の低下をきたす原因になることを明らかにした。我々は1回膜貫通型分子であるectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1)が骨へのカルシウム沈着に必須の役割を担うこと、その機能不全によっては異所性のカルシウム沈着をきたし、骨量は減少することを、Enpp1欠損マウス(Enpp1 KO)を用いて見出した。さらに、Enpp1は主に関節軟骨細胞に発現し、関節軟骨から全身的な老化や異所性石灰化を制御することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症の患者数ならびに脆弱性骨折の発生数は増大の一途を辿っている。すでに多くの骨粗鬆症治療薬が開発・上市されているにも関わらず、このような傾向が持続している事実から、新たな骨粗鬆症の発症機序の解明に基づく治療法の開発が必要と考えられた。今回、Enpp1欠損マウスを用いた解析により、異所性の石灰沈着が骨密度低下の直接の原因となり得ること、全身的な老化を含めた骨密度制御が、関節軟骨に発現するEnpp1によって担われているという新しい概念を見出した点で学術的意義がある。また、今後の新たな骨粗鬆症治療薬を開発するための機序を解明した点で、社会的にも意義があると考えている。

研究成果の概要(英文)：We clarified that ectopic calcium deposition is a cause of reduced bone mineral density in mice. We found that ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1), a single transmembrane molecule, plays an essential role in calcium deposition in bone, and that its dysfunction causes ectopic ossification and bone loss by using Enpp1-deficient (Enpp1 KO) mice. Furthermore, we found that Enpp1 is expressed primarily in articular chondrocytes and regulates systemic aging and ectopic calcification from articular cartilage.

研究分野：整形外科学

キーワード：整形外科

1. 研究開始当初の背景

本研究課題の申請当初、骨粗鬆症の患者数ならびに骨粗鬆症による代表的な脆弱性骨折の1つである大腿骨近位部骨折の発生数は増大の一途を辿っており、その傾向は今もなお継続されている。すでに多くの骨粗鬆症治療薬が開発・上市されているにもかかわらず、このような傾向が持続している事実は、新たな骨粗鬆症の発症機序の解明に基づく治療法の開発が必要と考えられていた。申請者は骨粗鬆症患者では骨密度の低下をきたしているにもかかわらず、動脈などには異所性の石灰化をきたしている症例が多くあることに注目し、骨にカルシウムの沈着を促し、血管などへのカルシウム沈着を阻害する機構が存在すること、骨粗鬆症ではその機構が破綻し、結果として異所性にカルシウムが沈着してしまい、骨のカルシウム量が減少している病態があると考えた。申請者は1回膜貫通型分子である ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1)に着目し、Enpp1 欠損マウス (Enpp1 KO) を用いて Enpp1 が骨という本来カルシウムを貯蔵すべき組織への正所性のカルシウム沈着に必須の役割を担うこと、その欠損によっては大血管や腎臓などに異所性の石灰化を引き起こしてしまうことで骨のカルシウム量は減少することで骨粗鬆症となり、動脈硬化や寿命の短縮等の様々な老化現象を引き起こすことを見出していた (Sci Rep 2017)。Enpp1 の機能や発現制御機構を解明することで、骨粗鬆症の新たな発症機構を明らかにすることが可能になると考えられた。

2. 研究の目的

申請者は、Enpp1 欠損マウス (Enpp1 KO) は様々な組織への異所性のカルシウム沈着や骨量の減少、寿命の短縮、正常下限程度の低リン血症をきたすことを明らかにしていたが、Enpp1 がどの組織に発現し、これら多様な機能を担っているのかは明らかではなかった。そこで、本研究では Enpp1 の発現組織や細胞を同定し、全身的な骨粗鬆症や老化を制御するコントロールセンターとなっている組織や細胞を決定することを目的とした。

3. 研究の方法

Enpp1 はマイクロアレイ等を用いた解析により、様々な組織に発現していることが報告されていたが、発現レベルの比較や、機能的な発現組織の同定には至っていなかった。そこで、まず Enpp1 の発現組織を同定すべく、Enpp1 のゲノム上の locus の ATG スタートコドンに in-frame で knock in する形で EGFP-luciferase レポーター遺伝子を挿入したモニターマウス (Enpp1 KI マウス) を新規に樹立し、Enpp1 の発現組織の同定や、発現の高い組織を決定することとした。次いで、同定された組織において組織特異的に Enpp1 を欠損させるために Enpp1 flox マウスを樹立することとした。Enpp1 KO マウスは Enpp1 遺伝子の自然変異マウスで exon18 に点変異が入ることで frame shift を起こし stop codon が出現し、Enpp1 の機能が喪失する。そこで、Exon18 を loxP sequence で挟み、Cre recombinase の作用で loxP sequence で挟まれた領域が pop

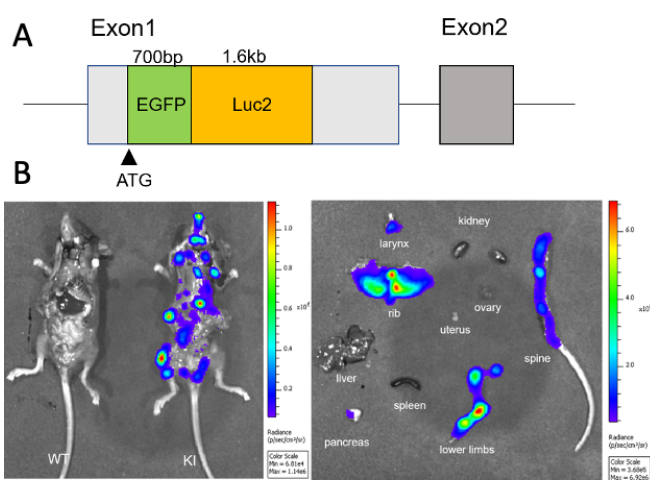


図1：Enpp1 KIマウスの樹立と in vivo imaging
(A) Enpp1遺伝子のATGスタートコドンに in frame でEGFP-luciferaseキメラ遺伝子を挿入したEnpp1 knock in (Enpp1 KI) マウスを新規に樹立した。(B) 野生型マウス (WT) とEnpp1 KI マウス (KI) にD-luciferinを投与し、in vivo imagingで発光を確認すると、KIに特異的に発光が確認された(左)。KIマウスから組織を摘出して発光を確認すると、肋骨 (rib) や脊椎 (spine)、下肢 (lower limb) などに発光が検出された。

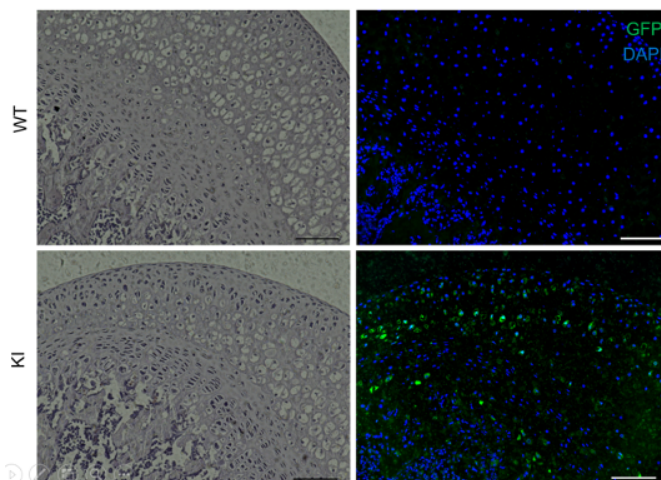


図2：Enpp1 KIマウスにおける関節軟骨の組織染色
Enpp1 KIマウスにおいて、in vivo imagingで発光が確認された関節部において組織標本を作成し、抗EGFP抗体で免疫染色をおこなったところ、関節軟骨にEGFPの発現が検出された。

outすることでframe shiftを起こすEnpp1 floxを新規に樹立することとした。Enpp1はリン代謝を制御することを明らかにしていたことから、組織特異的にCreを発現するマウスとしては、リン代謝制御に関連する組織特異的Creマウスを並行して用意することとした。具体的にはリンの吸収に関与する小腸(Villin Cre)、リン濃度の上昇を感知して血中リンレベルを下げる作用のあるFGF23を分泌する骨細胞(DMT1 Cre)および骨芽細胞(Sp1 Cre)、FGF23の共受容体

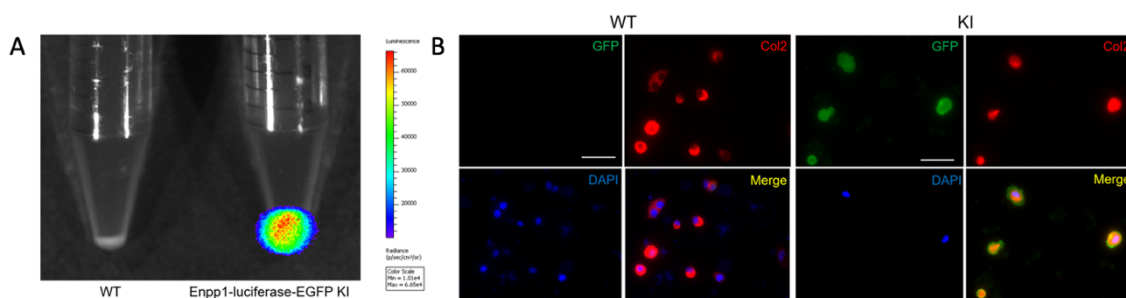


図3：Enpp1 KIマウス由来肋軟骨細胞培養
Enpp1 KIマウスから肋軟骨細胞を採取し、in vitroで培養をおこなったところ、Enpp1 KIマウス由来の細胞ではluciferaseの発光が確認され(A)、組織染色で関節軟骨細胞マーカーであるCol2とEGFPの共発現が検出された。

である FGF receptor/Klotho を発現する腎臓(Ndrgl Cre)を用意した。Enpp1 KOマウスでは低リン血症を呈するにも関わらず、高リン食投与によるリン補充では、異所性石灰化の増悪と寿命の短縮を認めていることから、組織特異的Enpp1欠損マウスにおいても通常食に加えて高リン食を投与条件下に、骨密度はdual-energy X-ray absorptiometry(DXA)を用いた定量評価で、異所性骨化はマイクロCTを用いた評価で、大動脈や腎臓の石灰化はvon Kossaによる組織染色で評価することとした。

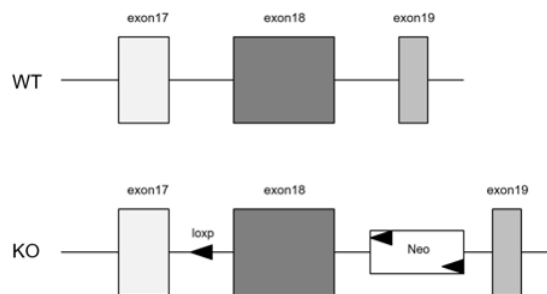


図4：Enpp1 floxマウスの樹立
Enpp1遺伝子のexon18を挟むようにloxP sequenceをおき、neo遺伝子はflpで除去した。

4. 研究成果

まず、Enpp1の発現をモニターするEnpp1 KIマウスを樹立することとした。Enpp1のATGスタートコドンにin-frameでknock inする形でEGFP-luciferaseレポーター遺伝子を挿入したマウスを作成し、発光基質であるD-luciferinを投与したところ、in vivo imagingによって様々な組織にluciferaseの発光を確認することができた(図1)。さらに、発光が確認された部分において組織標本を作成し、抗EGFP抗体により免疫染色を実施したところ、興味深いことに関節軟骨においてEGFPの発現を検出した(図2)。軟骨細胞におけるEnpp1の発現を確認するため、Enpp1 KIマウスから肋軟骨細胞を採取し、in vitroで培養を行ったところ、Enpp1 KIマウス由来の肋軟骨細胞ではluciferaseの発光を認め(図3A)、培養細胞の免疫染色では、Enpp1 KIマウス由来の肋軟骨細胞は関節軟骨のマーカーであるCol2とEGFPにより二重に染色された(図3B)。以上のことから、Enpp1は主に軟骨細胞に発現し、その他の組織における発現は

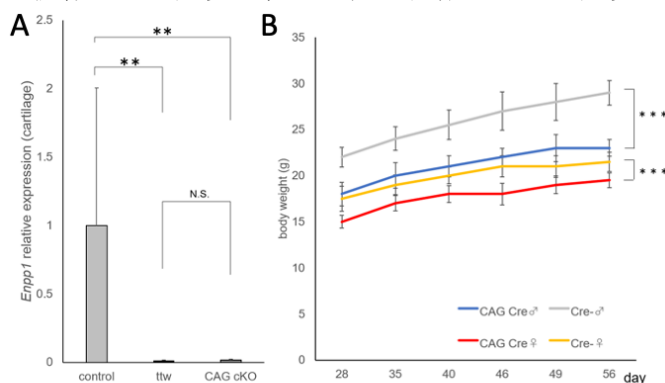


図5：CAG Cre/Enpp1 floxマウスの樹立
CAG CreマウスとEnpp1 floxマウスを交配することで、CAG Cre/Enpp1 floxマウスを作成した。関節軟骨におけるEnpp1の発現をrealtime PCRで解析し、ttwマウスと同程度に発現が抑制されていることを確認した(A)。CAG Cre/Enpp1 floxマウス(CAG Cre)はオス・メスともコントロールマウス(Cre-)に比べて体重が有意に低かった(B)。

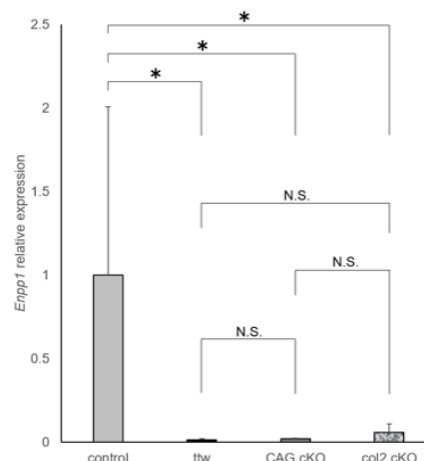


図6：Col2 Cre/Enpp1 floxマウスの樹立
Col2 CreマウスとEnpp1 floxマウスを交配することで、Col2 Cre/Enpp1 floxマウスを作成した。関節軟骨におけるEnpp1の発現をrealtime PCRで解析し、ttwマウスやCAG Cre/Enpp1 floxマウスと同程度に発現が抑制されていることを確認した。

luciferase による in vivo imaging や抗 EGFP 抗体による免疫染色の検出限界以下であると考えられた。

そこで、Enpp1 を軟骨細胞において組織特異的にノックアウトすることとした。Enpp1 遺伝子の自然変異マウスである ttw マウス (Enpp1 KO) は exon18 の自然点変異マウスであることから、今回は exon18 を loxP で挟み、Cre recombinase による pop out により frame shift を起こして Enpp1 欠損となるよう Enpp1 flox マウスを設計した (図 4)。Enpp1 flox マウスが予定通りできているかを確認するために、まずは全身的に Cre を発現する CAG Cre マウスと Enpp1 flox マウスを交配し、全身 Enpp1 欠損マウス (CAG Cre/Enpp1 flox) を作成することとした。CAG Cre マウスと Enpp1 flox マウスを交配して作成された CAG Cre/Enpp1 flox マウス由来の軟骨細胞では、ttw マウスと同様に Enpp1 の発現が検出限界以下となっていることが確認された (図 5 A)。体重をモニターした成長曲線では、オスメスともコントロールに比べて成長が抑制されており (図 5 B)、ttw マウスと同様の所見であったことから Enpp1 flox マウスが予定通り作出されたことが確認された。

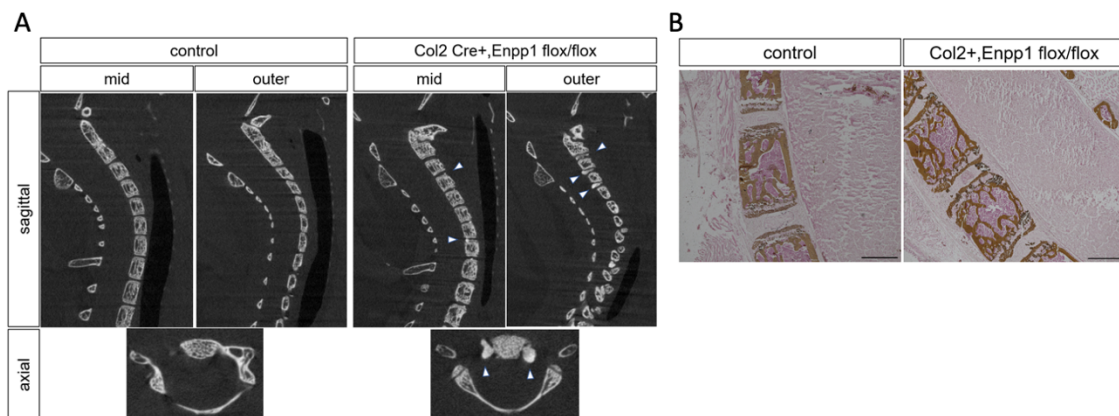


図 7 : Col2 Cre/Enpp1 flox マウスは脊柱靭帯に異所性骨化を呈す
Col2 Cre/Enpp1 flox マウスを用いて、脊柱靭帯における異所性骨化をマイクロ CT (A) 並びに組織学的な von Kossa 染色 (B) で確認した。異所性骨化は正中部 (mid) からやや外側 (outer) より確認された。

続いて、Enpp1 flox マウスと軟骨特異的 Cre マウスである Col2 Cre マウスと交配することで、軟骨特異的 Enpp1 欠損マウスを作成することとした。上述のように、リン代謝制御は小腸—骨細胞—腎臓細胞により制御されており、それぞれの組織特異的 Cre マウスを用意していたが、軟骨細胞に Enpp1 が発現することが明らかとなったため、軟骨特異的 Cre マウスである Col2 Cre マウスの準備することとした。Col2 Cre マウスと Enpp1 flox マウスとを交配し、軟骨特異的 Enpp1 欠損マウスである Col2 Cre/Enpp1 flox マウスを作出した。Col2 Cre/Enpp1 flox マウスから関節軟骨細胞を採取し、ttw マウスや CAG Cre/Enpp1 flox マウス由来の軟骨細胞と Enpp1 の発現を比較したところ、同程度に発現が抑制されていることを確認したことから (図 6)、Col2 Cre/Enpp1 flox マウスも予定通り作出されたことが確認された。そこで、Col2 Cre/Enpp1 flox マウスにおいて、ttw マウスに見られるような異所性石灰化が見られるか、解析を行うこととした。まず micro CT にて脊椎の解析を行うと、ttw マウスに見られたような脊柱靭帯の異所性骨化や椎間板の異所性石灰化などが確認された (図 7 A)。同部を採取し、組織において von Kossa 染色でカルシウム沈着を確認すると、micro CT で確認された部位に異所性のカルシ

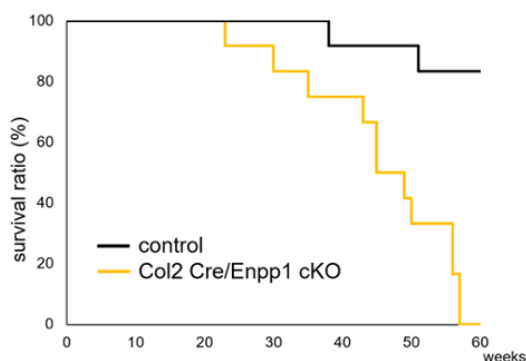


図 8 : Col2 Cre/Enpp1 flox マウスは短命である
Col2 Cre/Enpp1 flox マウスと control マウスの生存曲線を解析したところ、Col2 Cre/Enpp1 flox マウスが短命であることが確認された。

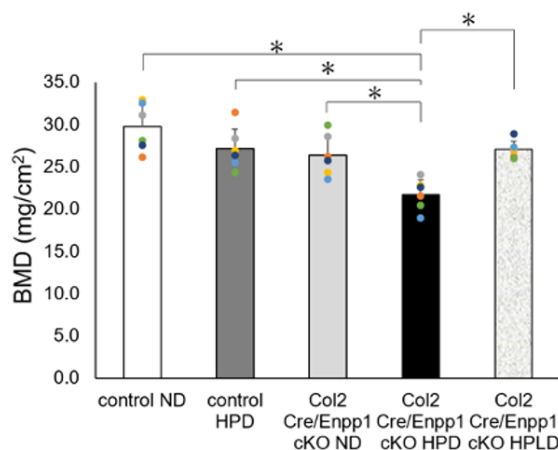


図 8 : Col2 Cre/Enpp1 flox マウスは高リン食投与で骨密度が有意に低下する
Col2 Cre/Enpp1 flox マウスと control マウスそれぞれに通常色 (normal diet, ND) もしくは高リン食 (high phosphate diet, HPF) を投与し、骨密度 (bone mineral density, BMD) を計測したところ、Col2 Cre/Enpp1 flox マウスは高リン食投与により有意に BMD が低下すること、また、高リン食投与による BMD 低下は高リン食・低ビタミン D 食 (high phosphate low vitamin D diet, HPLD) でレスキューされることが明らかになった。

ウム沈着が確認された (図 7B)。さらに、Col2 Cre/Enpp1 flox マウスは ttw マウスに見られたように、コントロールマウスに比べて有意に短命であり (図 8)、また DXA で計測した大腿骨の骨密度 (BMD) は低く、高リン食 (HPD) 投与によりさらに BMD は低下した (図 9)。これらのデータから Col2 Cre/Enpp1 flox マウスは、マイルドではあるものの ttw マウスの表現型を再現しており、関節軟骨細胞が Enpp1 の発現を介して全身的なリン代謝や老化、異所性骨化を制御することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ito Eri, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Soma Tomoya, Matsumoto Tatsuaki, Kimura Atushi, Miyamoto Kana, Matsumoto Hideo, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Sato Kazuki, Miyamoto Takeshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Low energy availability reduces bone mass and gonadal function in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 182 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-023-01413-2	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 Hata Ryosuke, Miyamoto Kana, Abe Yukiko, Sasaki Takashi, Oguma Yuko, Tajima Takayuki, Arai Yasumichi, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Kanaji Arihiko, Miyamoto Takeshi	4. 巻 166
2. 論文標題 Osteoporosis and sarcopenia are associated with each other and reduced IGF1 levels are a risk for both diseases in the very old elderly	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116570 ~ 116570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2022.116570	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 Furukawa Mitsuru, Okuyama Kunimasa, Ninomiya Ken, Miyamoto Takeshi, Yato Yoshiyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Assessment of the Necessity of Osteoporosis Treatment for Patients with Low Bone Density in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Spine Surgery and Related Research	6. 最初と最後の頁 526 ~ 532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2021-0149	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 Kodama Satoru, Togami Wakana, Miyamoto Takeshi	4. 巻 54
2. 論文標題 Psoas Major Skeletal Muscle Mass Is a Predictive Factor for Independent Walking After Living Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 2285 ~ 2294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2022.08.002	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 Watanabe Hisato, Okada Hiroyuki, Hirose Jun, Omata Yasunori, Matsumoto Takumi, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Saito Taku, Miyamoto Takeshi, Tanaka Sakae	4. 巻 6
2. 論文標題 Transcription Factor Hematopoietically Expressed Homeobox Protein (Hhex) Negatively Regulates Osteoclast Differentiation by Controlling Cyclin Dependent Kinase Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JBMR Plus	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) 10.1002/jbm4.10608	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 Soma Tomoya, Iwasaki Ryotaro, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Ito Eri, Matsumoto Tatsuaki, Kimura Atsushi, Homma Fuka, Saiki Keitarou, Takahashi Yukihiko, Miyamoto Kana, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Morita Mayu, Ishii Ken, Asoda Seiji, Kawana Hiromasa, Xingyu Zhu, Aizawa Mamoru, Nakagawa Taneaki, Miyamoto Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 An ionic silver coating prevents implant-associated infection by anaerobic bacteria in vitro and in vivo in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-022-23322-6	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 Kaneko Yosuke, Ozawa Shin-ichiro, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Matsumoto Tatsuaki, Miyamoto Kana, Kobayashi Shu, Harato Kengo, Hirono Shuichi, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Niki Yasuo, Miyamoto Takeshi	4. 巻 636
2. 論文標題 The Stat3 inhibitor F0648-0027 is a potential therapeutic against rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 133 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.10.106	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 Yin Xianyong, Kim Kwangwoo, Suetsugu Hiroyuki, et al.	4. 巻 81
2. 論文標題 Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1273 ~ 1280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2022-222345	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 Kimura Atsushi, Hirayama Akiyoshi, Matsumoto Tatsuaki, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Ikeda Satsuki, Maruyama Midori, Kaneko Mari, Shigeta Mayo, Ito Eri, Soma Tomoya, Miyamoto Kana, Soga Tomoyoshi, Tomita Masaru, Oya Akihito, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Kanaji Arihiko, Miyamoto Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Hao1 Is Not a Pathogenic Factor for Ectopic Ossifications but Functions to Regulate the TCA Cycle In Vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 82 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12010082	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 Fukada Keisuke, Tachibana Koji, Kurashina Yuta, Kaneko Yosuke, Matsumoto Tatsuaki, Miyamoto Takeshi, Niki Yasuo, Nakamura Masaya, Onoe Hiroaki	4. 巻 119
2. 論文標題 A novel fabrication process of up scalable microfiber shaped tendon like tissue with high cell density for uniformed macroscale assembly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 1327 ~ 1336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.28039	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 Kimura Atsushi, Hirayama Akiyoshi, Matsumoto Tatsuaki, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Ikeda Satsuki, Maruyama Midori, Kaneko Mari, Shigeta Mayo, Ito Eri, Soma Tomoya, Miyamoto Kana, Soga Tomoyoshi, Tomita Masaru, Oya Akihito, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Kanaji Arihiko, Miyamoto Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Hao1 Is Not a Pathogenic Factor for Ectopic Ossifications but Functions to Regulate the TCA Cycle In Vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 82 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12010082	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 Fukada Keisuke, Tachibana Koji, Kurashina Yuta, Kaneko Yosuke, Matsumoto Tatsuaki, Miyamoto Takeshi, Niki Yasuo, Nakamura Masaya, Onoe Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel fabrication process of up scalable microfiber shaped tendon like tissue with high cell density for uniformed macroscale assembly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	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) 10.1002/bit.28039	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 Soma Tomoya, Iwasaki Ryotaro, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Ito Eri, Matsumoto Tatsuaki, Kimura Atsushi, Miyamoto Kana, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Morita Mayu, Asoda Seiji, Kawana Hiromasa, Nakagawa Taneaki, Miyamoto Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Osteonecrosis development by tooth extraction in zoledronate treated mice is inhibited by active vitamin D analogues, anti-inflammatory agents or antibiotics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-021-03966-6	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 Furukawa Mitsuru, Okuyama Kunimasa, Ninomiya Ken, Yato Yoshiyuki, Miyamoto Takeshi, Nakamura Masaya, Matsumoto Morio	4. 巻 40
2. 論文標題 Maximum number of bone cross-linked vertebrae: an index for BMD in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 308 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-021-01282-7	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 Suetsugu Hiroyuki, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	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/hmg/ddab306	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 Umezaki Taro, Nakamura Satoshi, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Ito Eri, Abe Takaya, Kaneko Mari, Nomura Masatoshi, Yoshimura Akihiko, Oya Akihito, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Kanaji Arihiko, Miyamoto Takeshi	4. 巻 582
2. 論文標題 Smad2 and Smad3 expressed in skeletal muscle promote immobilization-induced bone atrophy in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 111 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.10.043	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 Matsumoto Tatsuaki, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Suzuki Kunika, Kimura Atsushi, Soma Tomoya, Ito Eri, Kikuchi Toshiyuki, Kobayashi Shu, Harato Kengo, Niki Yasuo, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Miyamoto Takeshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Adipose-Derived Stem Cell Sheets Improve Early Biomechanical Graft Strength in Rabbits After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 3508 ~ 3518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/03635465211041582	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 Ito Eri, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Soma Tomoya, Matsumoto Tatsuaki, Kimura Atsushi, Miyamoto Kana, Matsumoto Hideo, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Sato Kazuki, Miyamoto Takeshi	4. 巻 153
2. 論文標題 Transient alendronate administration to pregnant or lactating mothers prevents bone loss in mice without adverse effects on offspring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116133 ~ 116133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.116133	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 Shiba Shunsuke, Nakamoto Nobuhiro, Chu Po-Sung, Ojiro Keisuke, Taniki Nobuhito, Yamaguchi Akihiro, Morikawa Rei, Katayama Tadashi, Yoshida Aya, Aoki Ryo, Teratani Toshiaki, Suzuki Takahiro, Miyamoto Takeshi, Hara Sachiko, Yokoyama Akira, Kanai Takanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Acetaldehyde exposure underlies functional defects in monocytes induced by excessive alcohol consumption	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-021-93086-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 Tasaki Masayoshi, Lavatelli Francesca, Obici Laura, Obayashi Konen, Miyamoto Takeshi, Merlini Giampaolo, Palladini Giovanni, Ando Yukio, Ueda Mitsuharu	4. 巻 70
2. 論文標題 Age-related amyloidosis outside the brain: A state-of-the-art review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ageing Research Reviews	6. 最初と最後の頁 101388 ~ 101388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arr.2021.101388	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 Miyamoto Kana, Hirayama Akiyoshi, Sato Yuiko, Ikeda Satsuki, Maruyama Midori, Soga Tomoyoshi, Tomita Masaru, Nakamura Masaya, Matsumoto Morio, Yoshimura Noriko, Miyamoto Takeshi	4. 巻 11
2. 論文標題 A Metabolomic Profile Predictive of New Osteoporosis or Sarcopenia Development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 278 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11050278	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 Matsumoto Tatsuaki, Sato Yuiko, Kobayashi Tami, Ito Eri, Soma Tomoya, Kimura Atsushi, Miyamoto Kana, Kobayashi Shu, Harato Kengo, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Niki Yasuo, Miyamoto Takeshi	4. 巻 558
2. 論文標題 Synoviolin is not a pathogenic factor for auto-inflammatory diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 183 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.093	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 Furukawa Mitsuru, Okuyama Kunimasa, Ninomiya Ken, Yato Yoshiyuki, Miyamoto Takeshi, Nakamura Masaya, Matsumoto Morio	4. 巻 16
2. 論文標題 Association of Continuous Vertebral Bone Bridges and Bone Mineral Density with the Fracture Risk in Patients with Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Spine Journal	6. 最初と最後の頁 75 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31616/asj.2020.0352	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 Udagawa Kazuhiko, Niki Yasuo, Kikuchi Toshiyuki, Fukuhara Yusuke, Takeda Yuki, Miyamoto Takeshi, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya	4. 巻 69
2. 論文標題 Overexpression of Interleukin-1 Suppresses Liver Metastasis of Lymphoma: Implications for Antitumor Effects of CD8+ T-cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 245 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155421991634	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19件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 IL-6-STAT3を介した関節炎・関節破壊の慢性化機構
3. 学会等名 第65回九州リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨粗鬆症の病態と治療
3. 学会等名 第399回日本内科学会九州地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 病態の理解に基づいた骨粗鬆症治療 大腿骨近位部骨折二次骨折予防に関する診療報酬改定を含めて
3. 学会等名 第144回西日本整形・災害外科学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 関節リウマチの病態の解明と治療標的の同定 フィルゴチニブのポテンシャル
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 性ホルモンと骨粗鬆症
3. 学会等名 第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 宮本健史
2. 発表標題 最近の骨粗鬆症治療と骨粗鬆症のリスク
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 IL-6と骨免疫
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeshi Miyamoto
2. 発表標題 Osteoporosis: From Bench to Bedside
3. 学会等名 The 10th Seoul Symposium on Bone Health & The 34th Spring Scientific Congress of the Korean Society for Bone and Mineral Research（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeshi Miyamoto
2. 発表標題 Osteoporosis: Bench to Bedside
3. 学会等名 9.The 95th Annual Meeting of the Japanese Orthopaedic Association (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 サルコペニアと筋萎縮 (骨粗鬆症を交えて)
3. 学会等名 第51回日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨リモデリング作用による脆弱性骨折予防を目的とした骨粗鬆症治療
3. 学会等名 第51回日本脊椎脊髄病学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 慢性炎症と関節破壊とIL-6
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 超高齢社会における腰痛診療 腰痛と超高齢社会における骨粗鬆症治療
3. 学会等名 第29回日本腰痛学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 骨粗鬆症の検査と治療
3. 学会等名 第49回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 関節リウマチの関節破壊メカニズムと治療アプローチ
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 宮本健史
2. 発表標題 関節リウマチにおける関節破壊機序とその制御
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 サルコペニアと骨粗鬆症の発症を予測するバイオマーカー同定の試み
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 簡易脳波測定器を用いた疼痛の評価と機械学習による識別
3. 学会等名 第50回日本リハビリテーション医学会・九州地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本健史
2. 発表標題 運動と骨 疲労骨折を中心に
3. 学会等名 第41回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2021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
---------	---------