

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03103

研究課題名（和文）骨特異的血管および骨血管連関に対するPTH/PTHrP作用

研究課題名（英文）Biological action of PTH/PTHrP on bone-specific blood vessels and osteo-vascular interaction

研究代表者

網塚 憲生（Amizuka, Norio）

北海道大学・歯学研究院・教授

研究者番号：30242431

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究において、PTH/PTHrPが長管骨の成熟骨芽細胞、骨芽細胞前駆細胞、血管内皮細胞・平滑筋細胞、あるいは、未分化間葉系細胞にどのように作用するのか、動物モデルを用いて解析を行った結果、PTH/PTHrPは、胎生期から成獣期にかけて長管骨骨幹端部の未分化間葉系細胞を増加させたあと、胎生期では骨幹端の骨梁形成にかかわる骨芽細胞系細胞に、成獣期では骨芽細胞系細胞と血管系細胞の両方に分化させることが明らかとなった。一方で、皮質骨の骨芽細胞分化には寄与しない可能性が推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PTH/PTHrPは、従来、骨芽細胞系細胞へのanabolic作用のみが注目されてきた。本研究から、PTH/PTHrPが骨芽細胞系細胞のみならず骨特異的血管にも作用すること、また、骨幹端部の未分化間葉系細胞の増殖・分化にも寄与することが明らかとされた。一方、未分化間葉系細胞の分化については時期によって異なること、また、このような作用は皮質骨では見られない可能性が示唆された。これらの結果は、PTHが骨幹端では骨梁増加を、皮質骨では多孔化を誘導するといった相反作用の解明につながると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we analyzed how PTH/PTHrP affects mature osteoblasts, osteoblast progenitor cells, vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells, or undifferentiated mesenchymal cells in long bones using animal models. As a result, PTH/PTHrP increased the number of undifferentiated mesenchymal cells in the metaphyseal trabeculae from the embryonic to the adult stage. The increased undifferentiated mesenchymal cells differentiated into osteoblast lineage cells on the metaphyseal trabeculae at the embryonic stage, while they differentiated into both osteoblast lineage cells and vascular lineage cells at the adult stage. However, PTH/PTHrP may not contribute to increase the undifferentiated mesenchymal cells and their differentiation into osteoblast in the cortical bone.

研究分野：組織学、骨代謝学、微細構造学

キーワード：骨芽細胞 骨特異的血管 PTH PTHrP 骨血管連関

## 1. 研究開始当初の背景

副甲状腺ホルモン(PTH)や副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)は、これまで骨粗鬆症に対するテリパラチドおよびアバロパラチド製剤として骨芽細胞系細胞への anabolic 作用が注目されてきた。本研究では、PTH/PTHrP が、CD31 強陽性/endomucin 強陽性骨特異的血管(血管内皮細胞)や血管周囲細胞、成熟骨芽細胞、骨芽細胞前駆細胞、あるいは、未分化間葉系細胞にどのように作用するのか明らかにすることを目的として検索を行った。

本研究で着目した CD31 強陽性/endomucin 強陽性骨特異的血管は、近年になってその存在が報告され(Nature 2014)、骨特異的血管の Notch/Hif1 システムが骨血管連関を維持すること(Stem Cell Int, 2017; Nature Commun, 2017)や endomucin を介して CD34-/c-Kit+/Sca-1+/Lin- 造血幹細胞を維持すること(J Exp Med, 2005)が示されている。また、骨特異的血管が EphB4 陽性静脈系内皮(Cell 1998; Tsuchiya, Amizuka et al., Microscopy, 2020)を示すことから、骨芽細胞系細胞と CD31 強陽性/endomucin 強陽性骨特異的血管の「骨血管連関 osteo-vascular interaction」に注目が集まっている。一方、PTH/PTHrP による骨粗鬆症治療は、単に骨量増加だけを考えればよいのではなく、血管を含めた組織全体として骨形成を促進する anabolic 環境を整える必要があると考えられる。従って、骨芽細胞の前駆細胞(前骨芽細胞)のリクルート、さらにその前駆細胞(骨原生細胞)の増殖や供給、ひいては、それらが存在する部位や骨特異的血管との関連性を明らかにする必要がある。また、PTH による骨粗鬆症治療では、海綿骨量が増加する一方、しばしば皮質骨多孔化(cortical porosity)が生じる現象が問題となっている。皮質骨多孔化のメカニズムとして、単なる骨代謝回転の上昇だけでは説明がつかず、破骨細胞と骨特異的血管と骨基質内の骨細胞や皮質骨表面の骨芽細胞系細胞との協働作用の可能性について検索する必要があると考えられる。

## 2. 研究の目的

研究代表者らは、副甲状腺ホルモン(PTH)や副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)が骨形成促進作用を有する一方、PTH/PTHrP が骨の血管にも作用し、血管周囲に alpha smooth muscle actin(SMA)陽性・alkaline phosphatase(ALP)陽性・c-kit 陽性が増加することを報告してきた(Zhao, Amizuka et al., Calcif Tissue Int, 2020)。このことは、PTH/PTHrP は骨芽細胞と血管への両極性の作用を有する可能性を示唆する。これらを踏まえて、本研究では、1) PTH/PTHrP が、成熟骨芽細胞、骨芽細胞前駆細胞、血管内皮細胞・平滑筋細胞、あるいは、未分化間葉系細胞にどのように作用するのか、特に、未分化間葉系細胞がどのように骨芽細胞や血管系細胞に分化してゆくのか、2) PTH による皮質骨多孔化において、破骨細胞・骨特異的血管と骨基質内の骨細胞や皮質骨表面の骨芽細胞系細胞との協働作用として、骨基質内の骨細胞や皮質骨表面の骨芽細胞系細胞が骨特異的血管の血管新生・皮質骨への遊走や移動・骨基質侵入を誘導させるか、を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、以下の3つの実験系を構築した。

### 【実験1】

実験1では、PTH が、成熟骨芽細胞、骨芽細胞前駆細胞、血管内皮細胞・平滑筋細胞、あるいは、未分化間葉系細胞にどのように作用するのか、特に、未分化間葉系細胞がどのように骨芽細胞や血管系細胞に分化してゆくのか明らかにする目的で、Gli1-CreErt2:Rosa26-tdTomato マウスを用いた解析を行った。Gli1-CreErt2:Rosa26-tdTomato マウスは、Gli1-CreErt2 マウスと Rosa26-loxP-stop-loxP-tdTomato マウスを交配させて作出した(図1)。これにより、同マウスでは、タモキシフェン投与依存的に Gli1 陽性細胞が tdTomato 蛍光蛋白質を発現するため、Runx2/Osterix 陽性骨芽細胞前駆細胞よりも分化初期の Gli1/tdTomato 陽性未分化間葉系細胞を同定・系譜追跡を行うことが可能である。

具体的には、生後8週齢 Gli1-CreErt2:Rosa26-tdTomato マウスに、タモキシフェン(1mg/kg)を2日間にわたって投与したのち、hPTH(1-34)(40µg/kg/day)、または、溶媒(生理食塩水)を1日2回の投与頻度で2, 5, 7, 10, 14日間にわたって腹腔内投与した。これらのマウスを麻酔下でパラホルムアルデヒド固定した後、大腿骨・脛骨を採取した。摘出したサンプルはEDTA溶液にて脱灰した後OCTコンパウンド包埋またはパラフィン包埋を行い、凍結/パラフィン切片作成後、各種組織化学などの組織学的・微細構造学的解析を行った。

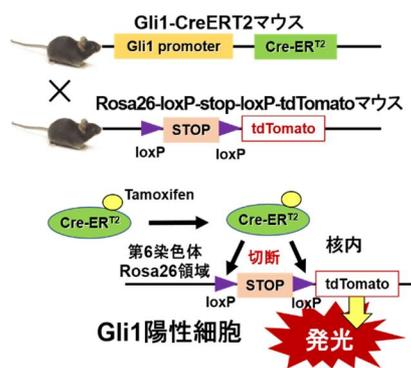


図1: Gli1-CreErt2:Rosa26-tdTomato マウスによる細胞系譜の模式図

## 【実験 2】

PTHrP は胎生期に重要な役割を担うことから、骨特異的血管および骨血管連関に対する PTHrP 作用については、骨芽細胞特異的 PTHrP 過剰発現マウスの胎仔を用いて検索を行った。

具体的な方法として、type I collagen promoter 下流に full length rat/mouse PTHrP cDNA を組み込んだ vector を構築し、骨芽細胞特異的 PTHrP 過剰発現マウスを作成した。胎生 18 日齢の同マウス胎仔をから大腿骨・脛骨を採取し、パラホルムアルデヒド溶液にて固定した。摘出したサンプルは実験 1 と同様に各種組織学的・微細構造学的解析に供した。

## 【実験 3】

実験 3 では、PTH の皮質骨多孔化における骨細胞と骨特異的血管の協働作用の可能性を検索するため、生後 8 週齢 C57BL/6J マウスに hPTH(1-34) (40 $\mu$ g/kg/day) を 1 日 4 回の投与頻度で、3, 7, 14, 21 日間にわたって腹腔内投与した。これらマウス的大腿骨・脛骨を採取し、実験 1 と同様に各種解析に供した。さらに、一部のサンプルから total RNA を抽出し、RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析および real-time PCR による遺伝子発現解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 成獣期マウスの成熟骨芽細胞、骨芽細胞前駆細胞、血管内皮細胞・平滑筋細胞、未分化間葉系細胞に対する PTH 作用

生後 8 週齢タモキシフェン投与 Gli1-CreErt2:Rosa26-tdTomato マウス的大腿骨を観察すると、正常状態では、Gli1/tdTomato 陽性未分化間葉系細胞は成長板直下の骨幹端部にわずかに観察され、特に、成長板直下の骨梁間に存在することが明らかとなった。一方、PTH を投与すると、骨幹端の骨梁増加に一致して、endomucin 陽性骨特異的血管が増加するとともに、Gli1/tdTomato 陽性反応が骨梁間に広がり、経時的にその数を増加させていた(図 2)。骨幹端部の Gli1/tdTomato 陽性反応は、SMA 陽性血管周囲細胞・血管平滑筋細胞に観察されたほか、骨芽細胞前駆細胞層内の $\alpha$ SMA 陽性細胞や、ALP 陽性骨芽細胞、podoplanin 陽性骨芽細胞/骨細胞にも認められた。しかし、Gli1/tdTomato 陽性細胞は皮質骨および骨髄には存在していなかった。

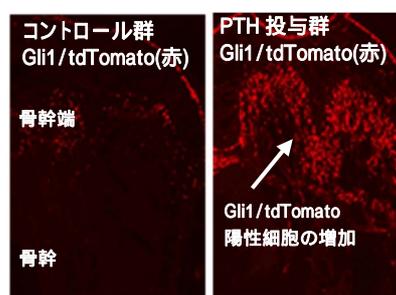


図 2: PTH 投与 Gli1-CreErt2:Rosa26-tdTomato マウスでは、骨幹端部で Gli1/tdTomato 陽性細胞(赤色)が増加する。

このことから、PTH は、endomucin 陽性骨特異的血管のみならず、Gli1 陽性を示す未分化間葉系細胞に作用し、細胞増殖を亢進させるとともに、血管周囲細胞ならびに骨芽細胞系細胞の両方への分化経路を促すことが推察された。一方で、成獣期で見られる PTHPTHrP シグナルによる未分化間葉系細胞の増殖・分化には部位特異性があり、骨梁の骨芽細胞には分化するものの、皮質骨の骨芽細胞には分化しない可能性が示唆された。また、PTH が骨組織以外にも血管数、ならびに、SMA 陽性血管平滑筋細胞の増加を誘導するか確認したところ、少なくとも腎臓、肝臓、大動脈ではそのような現象は観察されなかった。従って、他の組織ではなく、骨組織に存在する Gli1 陽性未分化間葉系細胞が PTH に反応して血管周囲細胞あるいは骨芽細胞系細胞へ分化する潜在性を有していると考えられた。

### (2) 胎生期マウスの成熟骨芽細胞、骨芽細胞前駆細胞、血管内皮細胞・平滑筋細胞、未分化間葉系細胞に対する PTHrP 作用

胎生 18 日齢骨芽細胞特異的 PTHrP 過剰発現マウス的大腿骨を組織学的に検索すると、典型的な皮質骨の形成は認められず、endomucin 陽性骨特異的血管や TRAP 陽性破骨細胞はわずかにしか観察されなかった。一方で、骨端軟骨直下には c-Kit 陽性/ALP 陽性/ $\alpha$ SMA 陽性骨芽細胞前駆細胞の線維層が発達していた。このことから、胎生期において、PTHrP シグナルは、血管系細胞よりも未分化間葉系細胞の増殖および骨芽細胞系細胞の分化に有意に作用すること、また、成獣期における PTH シグナルと同様に、これらの影響は骨幹端部に限局しており、皮質骨の骨芽細胞分化には大きく作用しない可能性が推察された。

### (3) 皮質骨多孔化における PTH 作用

PTH 間歇投与マウスの皮質骨では、骨幹端から骨幹側に向かって経時的に多孔化が進展していた(次頁図 3 左)。また、多孔化は、皮質骨の内膜側から生じており、endomucin 陽性骨特異的血管と TRAP 陽性/PDGF-bb 陽性破骨細胞が骨基質表面に移動・密接し、これらが骨基質内に侵入していた(次頁図 3 右)。多孔化部位の皮質骨内膜側では ALP/ $\alpha$ SMA/VCAM1 (血管細胞接着分子)RANKL 陽性骨芽細胞層が認められ、同細胞層の内部に PDGFbb 陽性破骨細胞と endomucin 陽性血管が近接して局在していた。よって、骨内膜側の骨芽細胞層が血管や破骨細胞侵入の足掛かりになると推測された。さらに、PTH 投与マウスの皮質骨では、血管新生作用を有する Dkk1 とその受容体である Ckap4、Dkk1-Ckap4 シグナル下流の PLVAP 発現が上昇しており、骨細胞が Dkk1 強陽性反応を、また、皮質骨内部への侵入血管が PLVAP 陽性反応を示していた。従って、

PTH 投与マウスで誘導された皮質骨多孔化の初期段階では、ALP/ SMA/VCAM1 陽性骨芽細胞層に引き寄せられた血管が破骨細胞とともに皮質骨内部へ侵入することで多孔化が進展する可能性、また、血管が皮質骨内部に侵入する一因として Dkk1 など骨細胞由来の血管新生因子が関与する可能性が示唆された。

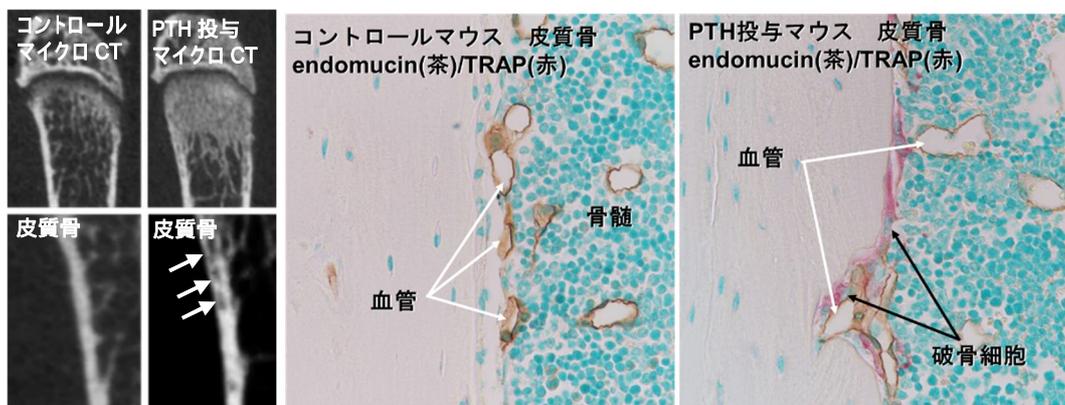


図3：(左) PTH 間歇投与マウス・コントロールマウス大腿骨のマイクロ CT 像。PTH 投与により骨幹端部から骨幹部に向かって、多孔化(矢印)が進展する。(右) 同マウス皮質骨における endomucin(茶)/TRAP(赤)二重染色像。PTH 投与マウスでは皮質骨内膜側に endomucin 陽性血管と TRAP 陽性破骨細胞が近接し、両者が連なって皮質骨内部に侵入する。

#### (4) まとめと考察

今回の結果から、胎生期から成獣期にかけて、PTH/PTHrP は Gli1 陽性未分化間葉系細胞を増加させたあと、胎生期では骨幹端の骨梁形成にかかわる骨芽細胞系細胞に、一方、成獣期では骨芽細胞系細胞と血管系細胞の両方に分化させる可能性が示唆された。しかし、このような PTH/PTHrP 作用は、骨梁の Gli1 陽性未分化間葉系細胞に局限しており、皮質骨には Gli1 陽性未分化間葉系細胞が認められず骨芽細胞への分化は生じないことが示唆された。また、PTH/PTHrP の骨特異的血管への作用は、胎生期では認められず、成獣期の骨組織のみで認められる現象である可能性が推測された。一方で、PTH 誘導性皮質骨多孔化の検索から、PTH 投与による多孔化は皮質骨内膜面に骨特異的血管及び破骨細胞が引き寄せられることで進展すること、また、血管や破骨細胞を皮質骨側に誘導する因子として、骨内膜側の ALP/ $\alpha$ SMA/VCAM1/RANKL 陽性骨芽細胞層や骨細胞由来の血管新生因子(Dkk1 など)の関与が推測され、骨特異的血管と骨芽細胞・骨細胞の協働作用が強く示唆された。また、これらの結果から、今後、骨組織における未分化間葉系細胞および PTH/PTHrP 作用の部位特異性について検索を進める必要があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamamoto Tsuneyuki, Takahashi Shigeru, Hasegawa Tomoka, Hongo Hiromi, Amizuka Norio	4. 巻 64
2. 論文標題 Morphological variety of capillary ends invading the epiphyseal plate in rat femora using scanning electron microscopy with osmium maceration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 346 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.04.006	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 Maruoka Haruhi, Zhao Shen, Yoshino Hirona, Abe Miki, Yamamoto Tomomaya, Hongo Hiromi, Haraguchi-Kitakamae Mai, Nasoori Alireza, Ishizu Hotaka, Nakajima Yuhi, Omaki Masayuki, Shimizu Tomohiro, Iwasaki Norimasa, Luiz de Freitas Paulo Henrique, Li Minqi, Hasegawa Tomoka	4. 巻 64
2. 論文標題 Histochemical examination of blood vessels in murine femora with intermittent PTH administration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 329 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.05.003	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, Yokoyama Ayako, Yamada-Sekiguchi Tamaki, Yamamoto Tomomaya, Yoshino Hirona, Abe Miki, Haraguchi-Kitakamae Mai, Luiz de Freitas Paulo Henrique, Hasegawa Tomoka, Li Minqi	4. 巻 64
2. 論文標題 Histochemical assessment on osteocytic osteolysis in lactating mice fed with a calcium-insufficient diet	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 422 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.09.003	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 長谷川智香, 山本知真也, 本郷裕美, 阿部未来, 網塚憲生	4. 巻 -
2. 論文標題 骨組織に対する副甲状腺ホルモン作用の組織学的知見	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 第41回日本骨形態計測学会記録集	6. 最初と最後の頁 40 ~ 41
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 Hashimoto K., Hasegawa T., Yamamoto T., Hongo H., Yimin, Abe M., Nasoori A., Nakanishi K., Maruoka H., Morimoto Y., Kubota K., Shimizu T., Haraguchi M., Takahata M., Iwasaki N., Li M., Fujisawa T., Amizuka N.	4. 巻 42巻4号
2. 論文標題 Histological observation on the initial stage of vascular invasion into the secondary ossification of murine femoral epiphyseal cartilage.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 139-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.42.139	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 Yamamoto T., Hasegawa T., Hongo H., Amizuka N.	4. 巻 156巻
2. 論文標題 Three-dimensional reconstruction of the Golgi apparatus in osteoclasts by a combination of NADPase cytochemistry and serial section scanning electron microscopy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 503-508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-021-02024-6	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 Maruoka Haruhi, Hasegawa Tomoka, Yoshino Hirona, Abe Miki, Haraguchi-Kitakamae Mai, Yamamoto Tomomaya, Hongo Hiromi, Nakanishi Ko, Nasoori Alireza, Nakajima Yuhi, Omaki Masayuki, Sato Yoshiaki, Luiz de Freitas Paulo Henrique, Li Minqi	4. 巻 64
2. 論文標題 Immunolocalization of endomucin-reactive blood vessels and -smooth muscle actin-positive cells in murine nasal conchae	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 337 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.05.001	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 Moritani Yasuhito, Hasegawa Tomoka, Yamamoto Tomomaya, Hongo Hiromi, Yimin, Abe Miki, Yoshino Hirona, Nakanishi Ko, Maruoka Haruhi, Ishizu Hotaka, Shimizu Tomohiro, Takahata Masahiko, Iwasaki Norimasa, Li Minqi, Tei Kanchu, Ohiro Yoichi, Amizuka Norio	4. 巻 64
2. 論文標題 Histochemical assessment of accelerated bone remodeling and reduced mineralization in Il-6 deficient mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 410 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.10.001	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 Hasegawa Tomoka, Tokunaga Shin, Yamamoto Tomomaya, Sakai Mariko, Hongo Hiromi, Kawata Takehisa, Amizuka Norio	4. 巻 164
2. 論文標題 Evocalcet Rescues Secondary Hyperparathyroidism-driven Cortical Porosity in CKD Male Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqad022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqad022	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 Muneyama Takafumi, Hasegawa Tomoka, Yimin, Yamamoto Tomomaya, Hongo Hiromi, Haraguchi-Kitakamae Mai, Abe Miki, Maruoka Haruhi, Ishizu Hotaka, Shimizu Tomohiro, Sasano Yasuyuki, Li Minqi, Amizuka Norio	4. 巻 65
2. 論文標題 Histochemical assessment on osteoclasts in long bones of toll-like receptor 2 (TLR2) deficient mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 163 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2023.04.002	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 該当する

1. 著者名 Miyamoto Yukina, Hasegawa Tomoka, Hongo Hiromi, Yamamoto Tomomaya, Haraguchi-Kitakamae Mai, Abe Miki, Maruoka Haruhi, Ishizu Hotaka, Shimizu Tomohiro, Sasano Yasuyuki, Udagawa Nobuyuki, Li Minqi, Amizuka Norio	4. 巻 65
2. 論文標題 Histochemical assessment of osteoclast-like giant cells in Rankl <sup>-/-</sup> mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 175 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2023.04.003	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 Mae Takahito, Hasegawa Tomoka, Hongo Hiromi, Yamamoto Tomomaya, Zhao Shen, Li Minqi, Yamazaki Yutaka, Amizuka Norio	4. 巻 59
2. 論文標題 Immunolocalization of Enzymes/Membrane Transporters Related to Bone Mineralization in the Metaphyses of the Long Bones of Parathyroid-Hormone-Administered Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 1179 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina59061179	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 Yamamoto Tomomaya, Abe Miki, Hongo Hiromi, Maruoka Haruhi, Yoshino Hirona, Haraguchi-Kitakamae Mai, Udagawa Nobuyuki, Li Minqi, Amizuka Norio, Hasegawa Tomoka	4. 巻 65
2. 論文標題 Differential osteoblastic activity in primary metaphyseal trabecular and secondary trabeculae of c-fos deficient mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 265 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2023.08.002	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 該当する

1. 著者名 Yamamoto Tomomaya, Maruoka Haruhi, Hongo Hiromi, Yoshino Hirona, Haraguchi-Kitakamae Mai, Liu Xuanyu, Yao Qi, Li Minqi, Amizuka Norio, Hasegawa Tomoka	4. 巻 65
2. 論文標題 Early gene expression profiles of anabolic and catabolic molecules in murine bone after a single PTH injection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 395 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2023.08.003	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

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 網塚憲生、阿部未来、榎野彰人、長谷川智香
2. 発表標題 PTH/PTHrP 製剤の骨形成における組織学的作用機序 動物モデルを用いた基礎研究
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 網塚憲生、長谷川智香
2. 発表標題 骨芽細胞における形態学知見 - 過去から近年までの研究
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本知真也、阿部未来、吉野弘菜、原口真衣、網塚憲生、長谷川智香
2. 発表標題 骨芽細胞特異的に副甲状腺ホルモン関連ペプチドを過剰発現させたマウスの長管骨の組織化学的解析及び遺伝子解析
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 阿部未来、山本知真也、本郷裕美、吉野弘菜、網塚憲生、長谷川智香
2. 発表標題 PTH 製剤投与の皮質骨多孔化を誘導する破骨細胞・血管連関の微細構造学的解明
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 阿部未来、山本知真也、本郷裕美、吉野弘菜、網塚憲生、長谷川智香
2. 発表標題 副甲状腺ホルモン製剤投与による皮質骨多孔化の微細構造学的解明
3. 学会等名 日本解剖学会第68回東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北構 - 原口真衣、長谷川智香、網塚憲生、笹野泰之
2. 発表標題 副甲状腺ホルモン投与による骨芽細胞の基質石灰化と骨細胞分化の組織化学的解析
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川智香
2. 発表標題 骨組織に対する副甲状腺ホルモン作用の多様性
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 長谷川智香
2. 発表標題 微小環境変化による組織転換：血管および骨の転換メカニズム
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Maruoka H., Hasegawa T., Makanishi K., Inoue K., Yamamoto T., Sato Y., Amizuka N.
2. 発表標題 Histochemical assessment of perivascular SMA/c-kit immunoreactive cells in periodontal ligaments.
3. 学会等名 The 99th General Session & Exhibition of The IADR/ The 50th Annual Meeting of The AADR/ The 45th Annual Meeting of The CADR
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshino H., Hasegawa T., Amizuka N.
2. 発表標題 Histological alteration of bone-specific blood vessels by alendronate administration.
3. 学会等名 The 99th General Session & Exhibition of The IADR/ The 50th Annual Meeting of The AADR/ The 45th Annual Meeting of The CADR
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部未来、山本知真也、本郷裕美、網塚憲生、長谷川智香
2. 発表標題 副甲状腺ホルモン投与で誘導される皮質骨多孔化について
3. 学会等名 日本解剖学会第67回東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部未来、山本知真也、本郷裕美、Nasoori Alireza、網塚憲生、長谷川智香
2. 発表標題 副甲状腺ホルモン製剤投与による皮質骨多孔化のメカニズムについて
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川智香
2. 発表標題 骨の細胞群に対するPTH作用～動物モデルを用いた形態学的知見を中心に～
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 長谷川智香、山本知真也、槇野彰人、網塚憲生
2. 発表標題 動物モデルで観るテリパラチド/アバロパラチド投与による骨の組織学的変化.
3. 学会等名 第43回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap 網塚憲生  
<https://researchmap.jp/read0009367>  
北海道大学 大学院歯学研究院 / 大学院歯学院 / 歯学部  
<https://www.den.hokudai.ac.jp/>  
北海道大学大学院歯学研究院口腔健康科学分野硬組織発生物学教室  
[https://www.den.hokudai.ac.jp/anatomy2/hokudai\\_d/index.html](https://www.den.hokudai.ac.jp/anatomy2/hokudai_d/index.html)

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	長谷川 智香  (Hasegawa Tomoka)  (50739349)	北海道大学・歯学研究院・准教授    (10101)	

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
---------	---------