

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03104

研究課題名（和文）骨組織の発生・維持・破壊を司る新規メカニズムの解明

研究課題名（英文）Novel mechanisms governing the development, maintenance, and destruction of the bony skeleton

研究代表者

塚崎 雅之（Tsukasaki, Masayuki）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・特任助教

研究者番号：20829527

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）：骨組織の恒常性は、骨吸収と骨形成のバランスによって厳密に維持されており、そのバランス破綻は様々な骨疾患の病態に深く関与する。本課題では、骨形成を担う骨格幹細胞の新たな機能の解明（Nature Com 2022）、骨吸収を担う破骨細胞の分化過程の解明と新規制御因子の同定（Nature Metab 2020）、破骨細胞支持細胞におけるRANKL発現制御機構の解明（Nature Immunol 2022, Bone Res 2023, IJOS 2024）をつうじて、骨組織の生理と病理を司る新たな細胞分子メカニズムを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、骨膜の幹細胞が骨成長に寄与することが明らかとなり、骨膜が低身長症を含む様々な骨疾患の治療標的となりうる可能性が示唆された。さらに、破骨細胞分化経路の1細胞レベルでの解明、破骨細胞の新規制御因子の同定、破骨細胞支持細胞におけるRANKL発現機構の解明により、破骨細胞が関与するあらゆる骨吸収性疾患（骨粗鬆症、歯周病、関節リウマチなど）に対する新たな予防・治療法開発へ向けた基盤が構築された。

研究成果の概要（英文）：Bone functions as a locomotor organ and a mineral reservoir as well as a primary lymphoid organ where hematopoietic stem cells are maintained. Bone homeostasis is maintained by the balance between bone resorption and formation, and disruption of this balance is involved in the pathogenesis of various bone diseases. In this project, we identified novel functions of skeletal stem cells (Tsukasaki, Nature Com 2022), unveiled the molecular mechanisms of osteoclastogenesis (Tsukasaki, Nature Metab 2020), and clarified the cell type- and context-dependent machinery underlying RANKL regulation in osteoclast-supporting cells (Yan, Nature Immunol 2022, Yan, Bone Res 2023, Ando, IJOS 2024). These studies have uncovered the regulatory mechanisms underlying bone homeostasis at unprecedented resolution and shed light on the complex intercellular interactions in bone health and diseases.

研究分野：骨免疫学

キーワード：骨免疫学 骨代謝学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨は生体を支持し運動を可能とするのみならず、カルシウムやリンなどのミネラル貯蔵庫としての役割や、造血幹細胞・免疫系前駆細胞を維持し必要に応じて生体に動員する「一次リンパ組織」としての免疫機能も果たしており、脊椎動物の恒常性維持に必須の役割を担っている (Tsukasaki et al. *Nat Rev Immunol* 2019)。骨の恒常性は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスによって厳密に維持されており、そのバランス破綻は歯周病や関節リウマチなどの炎症性骨疾患、骨粗鬆症などの代謝性疾患、がん骨転移、骨肉腫などの腫瘍性疾患の病態に深く関与する。

骨組織の形成において、「骨格幹細胞」と呼ばれる間葉系幹細胞の集団が必須の役割を果たすことが知られており、解剖学的に局在の異なる3種類の骨格幹細胞が、それぞれ異なる様式の骨形成を仲介することで、複雑な骨組織を構築すると考えられている。すなわち、成長板軟骨と骨髄中に存在する骨格幹細胞は、軟骨細胞及び骨髄中の骨芽細胞を供給することで内軟骨性骨化(はじめに軟骨組織を作成し、これを骨へと置換してゆく骨化様式)による骨形成に寄与する一方で、皮質骨外側の骨膜に存在する骨格幹細胞(骨膜幹細胞)は、骨外膜の骨芽細胞を供給し、膜性骨化(軟骨組織を作らず、直接的に骨組織を形成する骨化様式)のみに寄与すると考えられている (Mizunashi et al., *Nature* 2019, Newton et al., *Nature* 2019, Debnath et al., *Nature* 2018)。しかしながら、これらの知見は主にレポーターマウスとフェイトマッピングマウスを用いた lineage trace 実験により示されてきたため、局在の異なる骨格幹細胞同士が可溶性因子を産生することにより相互作用する可能性に関しては見落とされてきた。

骨組織の維持および破壊においては、造血系細胞である「破骨細胞」が中心的な役割を演じる。破骨細胞は、骨髄腔を形成することで造血の場を提供するのみならず、古くなった骨を吸収することで骨の新陳代謝を担う。また、歯周炎や口腔がん骨浸潤などにおける病的骨破壊の責任細胞でもあることから、破骨細胞形成機構の理解は歯学領域における極めて重要な課題である。これまでの研究から、破骨細胞分化に重要な多くの遺伝子が同定されてきた (Tsukasaki et al. *Nat Rev Immunol* 2019)。しかしながら、造血系前駆細胞が破骨細胞へと分化していく過程で、時間軸に沿ってどのような生物学的イベントが生じるのかに関しては不明な点が多く、破骨細胞運命決定機構の全容は不明であった。

2. 研究の目的

本課題では、骨形成を担う骨格幹細胞およびその子孫細胞である骨芽細胞と骨細胞、そして骨破壊を担う破骨細胞の機能と分化機構の解明をつうじて、骨組織の形成、維持、破壊に関わる新たな細胞分子メカニズムの解明を目指す。

3. 研究の方法

骨格幹細胞で発現の高い機能因子を探索し、ノックアウトマウスを作成し表現型を解析する。破骨細胞の分化過程を scRNAseq により解析し、新たな分化制御因子の候補を探索する。種々の細胞腫における破骨細胞分化因子 RANKL のエンハンサー領域を同定し、RANKL 発現制御機構を解明することで、生理的・病的な骨吸収のメカニズムを理解する。

4. 研究成果

(1) 幹細胞クロストークによる骨形成制御機構の解明

骨膜幹細胞を特異的に欠損するユニークなマウスモデルを樹立し、当該マウスでは膜性骨化のみならず内軟骨性骨化も著しく障害されることを見出した。そこで骨膜幹細胞が可溶性因子を産生することで内軟骨性骨化を制御するという仮説を立て、骨膜幹細胞に発現する可溶性因子を探索し、古くから知られる骨成長制御因子である *Ihh* が骨膜幹細胞で高発現していることを同定した。骨膜幹細胞で *Ihh* を欠損したマウスを作成したところ、成長板幹細胞の頻度および数が著減することを見出し、骨膜幹細胞と成長板幹細胞に機能的なクロストークが存在することを明らかにした (Tsukasaki et al., *Nature Communications* 2022)。

(2) 破骨細胞の多段階的運命決定プロセスの解明

破骨細胞分化誘導系の時系列に沿って single cell RNA-seq (scRNA-seq) を行い、機械学習アルゴリズムを用いた擬似時間 (pseudotime) 解析を行うことで、破骨細胞分化は多段階の分化ステップに分類でき、各ステージで分化経過が遺伝子レベルで精密に制御を受けていることを見出した (Tsukasaki et al., *Nature Metabolism* 2020)。さらに、scRNAseq のデータから破骨細胞の分化過程で発現が上昇する転写調節因子 *Cited2* を同定し、これが破骨細胞前駆細胞の細胞周期の停止に関わることを見出した。

(3) 生理的骨代謝に関わる骨細胞 RANKL エンハンサーの同定

骨組織は、破骨細胞が「古い骨」「傷ついた骨」を吸収することで新陳代謝を繰り返すとされるが、破骨細胞がどのように「古い骨」「傷ついた骨」を認識するのかは不明であった。生理的な骨リモデリングにおいては骨に埋もれた「骨細胞」が主な RANKL の供給源であり、これが骨リモデリングの引き金を引くと考えられている。我々は、骨細胞特異的 RANKL エンハンサーを RANKL 遺伝子のイントロン領域に同定し、骨細胞における老化シグナルと細胞死シグナルがイントロンエンハンサーを活性化して RANKL 発現を高めることを明らかにした。以上より、骨の中で最も長寿命である骨細胞の老化や細胞死に伴い RANKL 局所濃度が上昇することで、「古い骨」や「傷ついた骨」の位置を破骨細胞に伝える可能性が示唆された (Yan, Tsukasaki* et al., *Bone Research* 2023)。

(4) リウマチ骨破壊を担う滑膜線維芽細胞 RANKL エンハンサーと転写因子 ETS1 の同定

関節リウマチでは、滑膜線維芽細胞の発現する RANKL が病的な破骨細胞形成の原因となる。本研究では、滑膜線維芽細胞で特異的な RANKL エンハンサー領域を同定し、そこに ETS1 という転写因子が結合して RANKL 発現を高めることを見出した。さらに、ETS1 は RANKL 以外にも組織破壊・リモデリングに関与する多くの遺伝子の発現を制御しており、腸炎やがんといった他の病態においても組織破壊型の線維芽細胞で高発現することから、線維芽細胞の極性化制御を介して様々な疾患の病態形成に関与する鍵因子である可能性が示唆された (Yan, et al., *Nature Immunology* 2022)。

(5) 歯周病骨破壊を担う RANKL エンハンサーと好中球 骨芽細胞クロストークの解明
歯周病では、歯根膜線維芽細胞と骨芽細胞の発現する RANKL が病的な破骨細胞形成の原因となる。ここでは歯根膜線維芽細胞と骨芽細胞において炎症応答性の RANKL エンハンサーを同定し、好中球由来の OSM が STAT 経路を介して当該エンハンサーを活性化させることが歯周炎骨破壊に寄与することを明らかにした (Ando, Tsukasaki* et al., *IJOS* 2024)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Ando Yutaro, Tsukasaki Masayuki, Huynh Nam Cong-Nhat, Zang Shizao, Yan Minglu, Muro Ryunosuke, Nakamura Kazutaka, Komagamine Masatsugu, Komatsu Noriko, Okamoto Kazuo, Nakano Kenta, Okamura Tadashi, Yamaguchi Akira, Ishihara Kazuyuki, Takayanagi Hiroshi | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 The neutrophil-osteogenic cell axis promotes bone destruction in periodontitis | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Oral Science | 6. 最初と最後の頁 1-10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41368-023-00275-8 | 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 Yan Minglu, Tsukasaki Masayuki, Muro Ryunosuke, Ando Yutaro, Nakamura Kazutaka, Komatsu Noriko, Nitta Takeshi, Okamura Tadashi, Okamoto Kazuo, Takayanagi Hiroshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Identification of an intronic enhancer regulating RANKL expression in osteocytic cells | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Bone Research | 6. 最初と最後の頁 1-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41413-023-00277-6 | 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 Tsukasaki Masayuki, Takayanagi Hiroshi | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Osteoclast biology in the single-cell era | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration | 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) 10.1186/s41232-022-00213-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 - |
| 1. 著者名 Yan M, Komatsu N, Muro R, Huynh NC, Tomofuji Y, Okada Y, Suzuki HI, Takaba H, Kitazawa R, Kitazawa S, Pluemsakunthai W, Mitsui Y, Satoh T, Okamura T, Nitta T, Im SH, Kim CJ, Kollias G, Tanaka S, Okamoto K, Tsukasaki M & Takayanagi H | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nature Immunology | 6. 最初と最後の頁 1330 ~ 1341 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-022-01285-0 | 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 Tsukasaki 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 - |
| 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 Kostik Mikhail M., Makhova Maria A., Maletin Alexei S., Magomedova Shamai M., Sorokina Lybov S., Tsukasaki Masayuki, Okamoto Kazuo, Takayanagi Hiroshi, Vasiliev Dmitriy S., Kozlova Darya I., Mushkin Alexander Yu. | 4. 巻 143 |
| 2. 論文標題 Cytokine profile in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis, juvenile idiopathic arthritis, and insulin-dependent diabetes mellitus | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cytokine | 6. 最初と最後の頁 155521 ~ 155521 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2021.155521 | 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 Tian Jingwen, Chung Hyo Kyun, Moon Ji Sun, Nga Ha Thi, Lee Ho Yeop, Kim Jung Tae, Chang Joon Young, Kang Seul Gi, Ryu Dongryeol, Che Xiangguo, Choi Je Yong, Tsukasaki Masayuki, Sasako Takayoshi, Lee Sang Hee, Shong Minho, Yi Hyon Seung | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Skeletal muscle mitoribosomal defects are linked to low bone mass caused by bone marrow inflammation in male mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle | 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/jcsm.12975 | 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67件 (うち招待講演 62件 / うち国際学会 8件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsukasaki |
| 2. 発表標題 Osteoimmunology for clinical dentistry |
| 3. 学会等名 Angle Society regular meeting (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsukasaki |
| 2. 発表標題 The Amazing Periosteum |
| 3. 学会等名 Japan-Sweden Workshop on Cartilage, Bone and Bone marrow (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯学系大学院生のための骨免疫研究最前線 |
| 3. 学会等名 長崎大学大学院セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 浅草歯科医師会 学術講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫と歯科臨床 |
| 3. 学会等名 東京医科歯科大学 歯科東京同窓会 学術講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsukasaki |
| 2. 発表標題 The Amazing Periosteum |
| 3. 学会等名 International Conference on Neuroscience and Osteoimmunology (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科疾患を対象とした骨免疫学研究の最前線 |
| 3. 学会等名 松本歯科大学大学院セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯周病ではなぜ骨破壊が起こるのか |
| 3. 学会等名 Dentistry Quo Vadis? (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨膜による腫瘍制御 |
| 3. 学会等名 骨免疫ワークショップ (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsukasaki |
| 2. 発表標題 New Insights into the Molecular Mechanisms Underlying Bone Destruction and Formation |
| 3. 学会等名 The 71th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 The Amazing Periosteum |
| 3. 学会等名 第5回オーラルサイエンス研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 東京歯科大学 理工懇談会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯周病の骨破壊 |
| 3. 学会等名 Doctorbook主催 ペリオコンgres (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 九州歯科臨床研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 武蔵野市歯科医師会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsukasaki |
| 2. 発表標題 The Amazing Periosteum |
| 3. 学会等名 2023 Rising Star/Guiding Star Symposium of IADR APR（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯周病の骨破壊 |
| 3. 学会等名 第9回 日本国際歯科大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 「骨免疫」を知ると歯周治療がわかる |
| 3. 学会等名 1D ウェブセミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨膜による生体防御 |
| 3. 学会等名 運動器科学研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 名古屋岡崎市歯科医師会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学から学ぶ! 歯周組織の破壊・再生メカニズムと全身との関わり |
| 3. 学会等名 GC友の会 学術講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 破骨細胞制御機構の最前線 |
| 3. 学会等名 日本骨免疫学会シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 医歯薬連携のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 国分寺市三師会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsukasaki |
| 2. 発表標題 New Insights into the Molecular Mechanisms Underlying Bone Destruction and Formation |
| 3. 学会等名 35th Spring Scientific Congress of the Korean Society for Bone and Mineral Research (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨組織の形成・破壊機構の新知見 |
| 3. 学会等名 東京大学腎臓内分泌内科リサーチセミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学の最前線 |
| 3. 学会等名 2023年度 東京大学大学院 医学系研究科 病因・病理学専攻 博士課程説明会および若手講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学から学ぶ！「感染とチカラ」のコントロール |
| 3. 学会等名 GC友の会 学術講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨膜幹細胞による骨成長制御 |
| 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～2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学の新時代へ向けて |
| 3. 学会等名 第40回 日本骨代謝学会学術集会 奨励賞受賞講演（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 シングルセル解析による破骨細胞制御機構の解明 |
| 3. 学会等名 第35回 日本動物細胞工学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 幹細胞クロストークによる骨成長制御 |
| 3. 学会等名 第21回 運動器科学研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯学と骨免疫学 |
| 3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会アップデートシンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨膜幹細胞の新たな機能「呪われたマウス」が教えてくれたこと |
| 3. 学会等名 第81回 日本矯正歯科学会学術大会 シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯周病と骨免疫 |
| 3. 学会等名 東京歯科大学リカレント教育セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|---------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学から考える歯科臨床 |
| 3. 学会等名 CDC特別講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 慶応義塾大学病院歯科口腔外科学教室共催 令和4年度 第2回麻布赤坂歯科医師会 学術講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床と骨免疫学 |
| 3. 学会等名 日本臨床矯正歯科医師会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 大森歯科医師会 学術講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 メカニカルストレス と歯科臨床 |
| 3. 学会等名 Dentistry, Quo Vadis?（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学アップデート2022 |
| 3. 学会等名 ITDNインプラントフォーラム（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯学系大学院生のための骨生物学最前線 |
| 3. 学会等名 松本歯科大学 大学院セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|--------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 ISCT勉強会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 渋谷区歯科医師会学術講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨組織の形成・破壊機構の新知見 |
| 3. 学会等名 第20回 Osteoimmunology Forum（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨吸収メカニズムの最前線 |
| 3. 学会等名 御茶ノ水口腔科学研究会 特別講演（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|-------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 歯周病研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨破壊メカニズムの最前線 |
| 3. 学会等名 日本医学会連合 Rising Starリトリート（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 歯科臨床のための骨免疫学 |
| 3. 学会等名 Nagoya Dental Study Club 特別講演（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 ストロマ細胞による組織破壊誘導機構 |
| 3. 学会等名 第31回東京免疫フォーラム（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年～2023年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学の新時代へ向けて |
| 3. 学会等名 岩垂育英会賞 受賞講演（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 RANKL分子と歯周病 |
| 3. 学会等名 第95回 日本薬理学会 シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之、高柳広 |
| 2. 発表標題 骨膜幹細胞の新機能 |
| 3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会ウィンタースクール |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学の展開 |
| 3. 学会等名 Implant Tissue engineering Dental Network-Tokyo（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 組織破壊に関わる免疫 滑膜 骨の相互作用 |
| 3. 学会等名 第36回日本臨床リウマチ学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨組織の形成と破壊を担う多細胞ダイナミクス |
| 3. 学会等名 Oral Medicine Research Center Symposium 2021 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsukasaki |
| 2. 発表標題 Single-cell landscape of osteoclastogenesis |
| 3. 学会等名 Japan Bone Academy (Amgen) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学から考える歯科臨床 |
| 3. 学会等名 COKI.Tokyo 特別講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨構成細胞における温度感受性遺伝子群の発現 |
| 3. 学会等名 第1回日本サウナ学会 学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsukasaki |
| 2. 発表標題 Molecular Switches Regulating Osteoclastogenesis |
| 3. 学会等名 ACR (American College of Rheumatology) Convergence 2021（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨組織の形成と破壊を司る多細胞ダイナミクス |
| 3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨膜幹細胞の新機能 |
| 3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会 Rising Starシンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 シングルセル解析による破骨細胞制御機構の解明 |
| 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～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution |
| 3. 学会等名 日本骨代謝学会 Young Investigator Committee主催 第1回オンライン抄読会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎雅之 |
| 2. 発表標題 骨免疫学から考える歯科臨床 |
| 3. 学会等名 CTGセミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚崎 雅之，小松 紀子 ，岡本 一男，高柳 広 |
| 2. 発表標題 シングルセル解析による 破骨細胞運命決定機構の解明 |
| 3. 学会等名 第42回 日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masayuki Tsuasaki and Hiroshi Takayanagi |
| 2. 発表標題 Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution |
| 3. 学会等名 MNCB 2020+1 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚崎 雅之, Nam Cong-Nhat Huynh, 小松 紀子, 寺島 明日香, Warunee Pluemsakunthai, 岡本 一男, 小林 泰浩, 高柳 広 |
| 2. 発表標題 シングルセル解析による破骨細胞分化経路の解明 |
| 3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 塚崎雅之 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 96 |
| 3. 書名 歯学生・歯科医療従事者のための骨免疫学 | |

〔出願〕 計1件

| | | |
|--|--|---------------|
| 産業財産権の名称 ETS1阻害剤を有効成分として含有する、医薬創成および骨・軟骨破壊抑制剤のスクリーニング系の構築 | 発明者 高柳広, 小松紀子, 塚崎雅之, Yan Minglu | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願11B227001-1 | 出願年 2022年 | 国内・外国の別 外国 |

〔取得〕 計0件

〔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 |
|---------|---------|
|---------|---------|