

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293326

研究課題名(和文) 骨格筋の調和を保つ新たな細胞間コミュニケーションの解明

研究課題名(英文) Elucidation of novel cell communications in skeletal muscle tissue

研究代表者

片桐 岳信 (KATAGIRI, TAKENOBU)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：80245802

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva; FOP)は、遺伝的なBMP受容体の機能獲得型変異により骨格筋組織内で異所性骨化が起こる。BMP受容体の基質の中で、Smad9がSmad1やSmad5と異なる新しいタイプのシグナル制御因子であることを明らかにした。炎症反応で惹起されるNFκBシグナルは、BMPシグナルを直接阻害した。FOPの変異BMP受容体は、BMPのII型受容体によってリン酸化依存的に活性化された。炎症反応によって惹起されるFOPの異所性骨化は、炎症反応によって二次的に誘導されるリガンドによって誘導される可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In some pathological conditions, skeletal muscle tissues show heterotopic ossification. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare genetic disorder characterized by progressive heterotopic ossification in skeletal muscle due to a genetic mutation of ALK2, a BMP type I receptor. We found that Smad9 has unique functions among substrates of BMP receptors, such as Smad1 and Smad5. A component of NFκB signaling, p65, suppressed the Smad-dependent BMP activity by direct interaction with Smad4. Mutant ALK2 identified in patients with FOP were synergistically activated by BMP type II receptors in a kinase activity-dependent manner. These results suggest that the heterotopic ossification caused by muscle trauma in FOP might be induced by ligands activated indirectly by inflammatory reactions in the skeletal muscle.

研究分野：病態生理学

キーワード：骨格筋 異所性骨化 炎症 細胞内シグナル

### 1. 研究開始当初の背景

骨格筋組織は運動器を構成する主要組織で、成長や損傷により肥大や再生が起こる。また、病的条件下では、骨格筋組織で異所性の脂肪組織や軟骨・骨組織の形成も認められる。これは、骨格筋組織に多分化能を有した前駆細胞が存在し、筋、脂肪、軟骨、骨の細胞や組織間に未同定の情報伝達が存在すること示唆するが、その実態は明らかでない。

我々は、筋再生の過程でサテライト細胞の分化を抑制しながら、増殖を促進するシグナルの1つが Bone Morphogenetic Protein (BMP)であることを明らかにしてきた。さらに、進行性骨化性線維形成症 (FOP) では、BMP の受容体 ALK2 の遺伝的変異により機能が亢進し、骨格筋組織内に異所性骨化が起こることを見出した。FOP では、骨格筋組織の損傷・再生により異所性骨化が誘導されることが知られているが、その機序や異所性骨化の前駆細胞は不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

本研究では、骨格筋組織の正常な機能を保つ細胞間コミュニケーションを分子レベルで解明することを目的とした。そこで、情報伝達経路や標的細胞の異常が原因で発症すると予想される FOP に着目し、骨格筋組織における異所性骨化の発症機序の解明と、BMP や NFkB シグナルの相互作用の解明を中心として解析した。

### 3. 研究の方法

発現プラスミドは、pcDEF3 ベクターを用いて通常の PCR 法で構築した。In vivo における BMP の作用や ALK2 シグナルは、マウス筋芽細胞 C2C12 細胞を用いて解析した。C2C12 細胞における BMP シグナルは、骨芽細胞様細胞への分化能の指標となる ALP 活性、BMP シグナル特異的なルシフェラーゼレポーターである Id1WT4F-luc 活性、または Smad1/5/9 のリン酸化可能で検討した。

### 4. 研究成果

BMP の細胞内シグナルは、受容体によってリン酸化される Smad1/5/9 によって伝達されると考えられてきたが、それぞれの生物活性の違いは不明な点が多かった。既に我々は、Smad1 の BMP 受容体によるリン酸化部位である C 末端のバリリン残基を挟む 2 カ所のセリン残基をアスパラギン酸に置換した DVD 変異体が、構成的活性型 Smad1 となることを報告している。そこで、Smad5 と Smad9 についても DVD 変異体を作製し、それぞれの活性を比較した。

その結果、Smad1 と Smad5 は同等の BMP 活性を示すのに対し、Smad9 は極めて活性が低いことが判明した。Smad は、相同性が高い N 末端と C 末端の MH1 と MH2 ドメインと、両者をつなぐリンカー領域からなる。Smad9 の各ドメインと Smad1/5 の各ドメインを置換した

変異体の解析から、Smad9 のリンカー領域が低活性の原因であることが明らかとなった。さらに、Smad9 は BMP シグナルを抑制する活性を有し、Smad1/5 とは異なり、BMP シグナルで発現が誘導される標的遺伝子の1つであることが判明した。したがって、Smad9 は Smad6/7 と同様な抑制型 Smad であるものの、その効果は BMP 受容体に対する阻害ではなく、Smad1/5 に対するドミナントネガティブ効果であると考えられた。

NFkB の p65 は、BMP シグナルを抑制する。我々は、この抑制作用は、p65 が Smad の転写活性を抑制するためであることを明らかにした。さらにその機序を解析した結果、p65<sup>-/-</sup>マウス由来の細胞では、Smad1/4 複合体が長時間標的 DNA に結合することが明らかとなった。これは、p65 の C 末端に位置する TA2 ドメインが Smad4 の DNA 結合ドメインである MH1 に結合し、DNA 結合を阻害するためであった。したがって、Smad1/5 を活性化する BMP シグナルと、NFkB を活性化する炎症性サイトカインなどのシグナルが同一細胞で活性化された場合、BMP シグナルの抑制が起こるものと予想される。

FOP では、筋損傷によって惹起される炎症反応が異所性骨化を誘導することが知られている。我々の結果は、BMP シグナルに寄って分化が誘導される軟骨細胞や骨芽細胞の前駆細胞と、炎症反応によって NFkB が活性化される細胞は異なる可能性を示唆する。炎症反応によって惹起された二次的なシグナルが、軟骨細胞や骨芽細胞における BMP シグナルを活性化する様な相互作用の存在が予想される。

従来、FOP の変異 ALK2 は構成的活性型変異体と考えられていた。しかし、我々は炎症反応によって異所性骨化が誘発されることから、変異 ALK2 がさらに活性化される機構があると予想した。解析の結果、BMP の II 型受容体として知られる BMPR-II と ActR-II B を共発現すると、変異受容体の活性が相乗的に亢進することが判明した。筋損傷後も異所性骨化を生じなかった FOP 症例から同定された ALK2 の G325A 変異体は、BMPR-II では活性化されず、ActR-II B によってのみ活性化された。この結果から、筋損傷は BMPR-II を介したシグナルを活性化し、G325A 症例で異所性骨化を誘発したと予想されるウイルス感染は ActR-II B シグナルを活性化する可能性が考えられた。

さらに我々は、BMP の II 型受容体による FOP の変異 ALK2 の活性化は、キナーゼ活性依存的で、ALK2 の 203 番目のスレオニン残基 (T203) が ALK2 全体のリン酸化を制御していることを明らかにした。T203 自身は、リン酸化を受けて活性化される可能性が低いことが明らかとなり、別のアミノ酸残基のリン酸化が ALK2 の活性化に重要と考えられた。これらの結果は、FOP における異所性骨化が BMP の II 型受容体依存的であることを示し、

局所的に分泌されるリガンド依存的な ALK2-II 型受容体の複合体形成が変異 ALK2 の活性化に重要な可能性を示唆する。

FOP の異所性骨化はヒトのみで認められる症状で、マウスに同じ ALK2 の変異を導入すると、出生直後に死亡することが報告された。このため、FOP の異所性骨化を解析できる新しい病態モデルの確立が望まれていた。

そこで我々は、Tet-Off システムで目的遺伝子の発現を誘導できるマウス ES 細胞を用いて、典型的 FOP の ALK2 変異体である R206H を発現する細胞株を複数樹立した。同時に樹立した野生型 ALK2 を発現する細胞株は、ドキシサイクリンを培地から除去しても BMP 活性の誘導は認められなかったが、R206H 変異体を発現する細胞株では、いずれも Smad1/5 のリン酸化や BMP 特異的ルシフェラーゼ活性の誘導が認められた。そこで、これらの細胞を用いて in vitro での軟骨細胞への分化能を検討した。細胞株を BMP と TGF- $\beta$  存在下に試験管内でペレット培養すると、ドキシサイクリン非添加条で ALK2 の発現誘導依存的に軟骨細胞特異的な Col2a1 や Col10a1 の発現が誘導された。したがって、このヒト ALK2(R206H)を発現するマウス ES 細胞株は、新 FOP の病態モデルとして発症機序の解析や、治療法の開発に応用が可能と考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

1. Katagiri T (2016) A door opens for fibrodysplasia ossificans progressiva. Trends in Biochemical Sciences 41:119-121. 査読有 doi: 10.1016/j.tibs.- 2015.11.010
2. Katagiri T and Watabe T (2016) Bone Morphogenetic Proteins. Cold Spring Harb Perspect Biol 8:a021899. 査読有 doi: 10.1101/cshperspect.a021899
3. 片桐岳信 (2016). 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) と骨免疫学. Clinical Calcium 26: 39-46. 査読無 doi: CliCa121116771683
4. Fujimoto M, Ohte S, Osawa K, Miyamoto A, Tsukamoto S, Mizuta T, Kokabu S, Suda N, Katagiri T (2015) Mutant activin receptor-like kinase 2 in fibrodysplasia ossificans progressiva are activated via T203 by BMP type II receptors. Mol Endocrinol 29: 140-152. 査読有 doi: doi: 10.1210/me.2014-1301
5. Katagiri T, Osawa K, Tsukamoto, Fujimoto M, Miyamoto A, Mizuta T. (2015) Bone morphogenetic protein-induced heterotopic bone formation: What have we learned from the history of a half century? Jpn Dent

Sci Rev 51: 42-50. 査読有 doi: 10.1016/j.jdsr.2014.09.004

6. 片桐岳信、大手聡、塚本翔、倉谷麻衣、町谷亜位子 (2015). 進行性骨化性線維異形成症. The BONE 29: 309-316. 査読無 [http://www.m-review.co.jp/files/tachiyomi\\_J0002\\_2903\\_0099-0106.pdf](http://www.m-review.co.jp/files/tachiyomi_J0002_2903_0099-0106.pdf)
7. 片桐岳信、塚本翔、大澤賢次 (2014). TGF- $\beta$ ファミリーから見える骨と筋の新しい接点. 実験医学別冊 32: 1010-1016. 査読無 <https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/book/9784758103381/index.html>
8. Tsukamoto S, Mizuta T, Fujimoto M, Ohte S, Osawa K, Miyamoto A, Yoneyama K, Murata E, Machiya A, Jimi E, Kokabu S, Katagiri T (2014) Smad9 is a new type of transcriptional regulator in bone morphogenetic protein signaling. Sci Rep 4: 7596. 査読有 doi: 10.1038/srep07596.
9. Fujimoto M, Ohte S, Shin M, Yoneyama K, Osawa K, Miyamoto A, Tsukamoto S, Mizuta T, Kokabu S, Machiya A, Okuda A, Suda N, Katagiri T (2014) Establishment of a novel model of chondrogenesis using murine embryonic stem cells carrying fibrodysplasia ossificans progressiva-associated mutant ALK2. Biochem Biophys Res Commun 455:347-352. 査読有 doi: 10.1016/j.bbrc.2014.11.012.
10. Katagiri T and Tsukamoto S (2013) The unique activity of bone morphogenetic proteins in bone: a critical role of the Smad signaling pathway. Biol Chem 394: 703-714. 査読有 doi:10.1515/hsz-2012-0310
11. 片桐岳信 (2013) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP). Bone Joint Nerve 3: 53-60. 査読無 <https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ao1bjnee&ye=2013&v=3&issue=1>

[学会発表](計 44 件)

1. Machiya A, Fujimoto M, Ohte S, Tsukamoto S, Osawa K, Kuratani M, Bullock AN, Suda N, Katagiri T. A role of FKBP12 in signal transduction of mutant ALK2 responsible for fibrodysplasia ossificans progressiva and diffuse intrinsic pontine glioma. BMP Signaling in Cancer. St. Catharine's College ケンブリッジ、イギリス(2016年3月15-17日)
2. Tsukamoto S, Ohte S, Sekine N, Kuratani M, Machiya A, Katagiri T. TGF- $\beta$  signaling suppresses

- chondrocyte differentiation. Gordon Research Conference on Bones & Teeth. Hotel Galves, ガルベストーン、テキサス州、アメリカ (2016年2月17-18日)
3. Katagiri T, Ohte S, Tsukamoto S, Yoneyama K, Kuratani M, Machiya A. Establishment and characterization of Tet-On C2C12 cell lines that express mutant ALK2 responsible for fibrodysplasia ossificans progressiva. Gordon Research Conference on Bones & Teeth. Hotel Galves, ガルベストーン、テキサス州、アメリカ (2016年2月15-16日)
  4. 片桐岳信. 骨格筋組織における異所性骨形成. 九州大学口腔細胞工学セミナー (2015年12月9日、福岡県福岡市)
  5. 倉谷麻衣、町谷亜位子、藤本舞、大澤賢次、塚本翔、大手聡、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における筋損傷後の骨化の誘発. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」班班会議 (2015年12月8-9日、国立精神・神経医療研究センター 神経研究所教育研究棟ユニバーサルホール、東京都小平市)
  6. 倉谷麻衣、町谷亜位子、藤本舞、塚本翔、大手聡、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症における変異 ALK2 の活性化機序. 第3回若手による骨格筋細胞研究会 (2015年11月24-25日、九州大学、福岡県福岡市)
  7. 町谷亜位子、藤本舞、須田直人、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症における FKBP12 の役割. 第74回日本矯正歯科学会大会 (2015年11月18-20日、福岡国際会議場、福岡県福岡市)
  8. Ohte S, Yoneyama K, Tsukamoto S, Kuratani M, Machiya A, Katagiri T. Establishment and characterization of C2C12 cells expressing human ALK2 under control of Tet-On system. Australian New Zealand Bone & Mineral Society (ANZBMS) Annual Meeting 2015 (2015年11月1-4日、Hotel Grand Chancellor, タスマニア、オーストラリア)
  9. Machiya A, Fujimoto M, Ohte S, Tsukamoto S, Suda N, Katagiri T. A role of FKBP12 in activation of mutant ALK2 responsible for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Australian New Zealand Bone & Mineral Society (ANZBMS) Annual Meeting 2015 (2015年11月1-4日、Hotel Grand Chancellor, タスマニア、オーストラリア)
  10. 片桐岳信. TGF- $\beta$ ファミリーによる運動器の制御. 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム、(2015年10月31日、埼玉医科大学創立 30 周年記念講堂、埼玉県日高市)
  11. 倉谷麻衣、町谷亜位子、塚本翔、大手聡、片桐岳信. 筋分化における TGF- $\beta$ ファミリーシグナル分子の発現. 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム (2015年10月30-31日、埼玉医科大学創立 30 周年記念講堂、埼玉県日高市)
  12. 町谷亜位子、藤本舞、大手聡、塚本翔、倉谷麻衣、須田直人、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の骨化シグナル活性化機構における FKBP12 と II 型 BMP 受容体の役割. 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム (2015年10月30-31日、埼玉医科大学創立 30 周年記念講堂、埼玉県日高市)
  13. 塚本翔、大手聡、関根典子、倉谷麻衣、町谷亜位子、片桐岳信. TGF- $\beta$ シグナルによる軟骨細胞の分化調節機構の解析. 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム (2015年10月30-31日、埼玉医科大学創立 30 周年記念講堂、埼玉県日高市)
  14. Machiya A, Fujimoto M, Tsukamoto S, Kuratani M, Ohte S, Suda N, Katagiri T. Role of FKBP12 in signal transduction by mutant ALK2 responsible for fibrodysplasia ossificans progressiva. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2015 Annual Meeting, 2015年10月9-10日、シアトル、ワシントン州、アメリカ)
  15. 町谷亜位子、藤本舞、須田直人、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の ALK2 変異体の活性化機構における FKBP12 と BMP II 型受容体の役割. 第57回歯科基礎医学会学術大会 (2015年9月12日、朱鷺メッセ、新潟県新潟市)
  16. 片桐岳信. FOP の最前線. J-FOP 患者家族会交流会 (2015年9月5日、ホテルグランドヒル市ヶ谷、東京都新宿区)
  17. 片桐岳信. 生理的および病的骨形成のメカニズム. 第33回日本骨代謝学会学術集会 Meet the Expert 6 (2015年7月25日、京王プラザホテル、東京都新宿区)
  18. 片桐岳信. BMPと骨形成. 第33回日本骨代謝学会学術集会 学術賞受賞講演 (2015年7月24日、京王プラザホテル、東京都新宿区)
  19. 町谷亜位子、藤本舞、塚本翔、大澤賢次、大手聡、須田直人、片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の ALK2 変異体活性化における FKBP12 の役割. 第33回日本骨代謝学会学術集会 (2015年7月23-25日、京王プラザホテル、東京都新宿区)
  20. Katagiri T, Tsukamoto S, Ohte S, Machiya A, Kuratani M. Establishment of a novel model of heterotopic ossification in skeletal muscle in

- fibrodysplasia ossificans  
progressiva. Gordon Research  
Conference on Myogenesis. (2015年6  
月21日-26日、Renaissance Tuscany II  
Ciocco、ルッカ、イタリア)
21. Katagiri T. Recent topics on  
fibrodysplasia ossificans  
progressiva. Seminar (Sapienza  
University of Rome) (2015年6月19日、  
Sapienza University of Rome、ローマ、  
イタリア)
  22. Katagiri T. Molecular mechanisms of  
the activation of mutant ALK2. 9th  
International Meeting on FOP (2015年  
3月20日、ローマ、イタリア)
  23. 藤本舞、大手聡、塚本翔、水田誉人、宮  
本阿礼、大澤賢次、片桐岳信. 進行性骨  
化性線維異形成症 (FOP) におけるBMPシ  
グナルの活性化機序. 筋ジストロ  
フィーモデル動物を用いた新たな治療  
法の開発 平成26年度研究班会議 (2014  
年12月3日、慶応大学医学部付属病院、  
東京都新宿区)
  24. Katagiri T. Establishment of a novel  
model of chondrogenesis using murine  
ES cells carrying FOP-associated ALK2.  
1st FOP Drug Development Forum. (2014  
年11月20日、ボストン、マサチューセッ  
ツ州、アメリカ)
  25. Katagiri T. Musculoskeletal system  
and the TGF- $\beta$  family. 12th RCGM  
International Symposium of Academic  
Frontier (2014年11月、埼玉医科大学  
創立30周年記念講堂、埼玉県日高市)
  26. 片桐岳信、藤本舞、大澤賢次、自見英治  
郎、古株彰一郎. Smad8はBMPシグナルの  
新しいタイプの制御因子である. 第56  
回歯科基礎医学会学術大会・総会 (2014  
年9月27日、福岡国際会議場、福岡県福  
岡市)
  27. 藤本舞、大澤賢次、宮本阿礼、古株彰一  
郎、須田直人、片桐岳信. Tet-offシス  
テムを用いたBMP受容体ALK2発現ES細胞  
の樹立と機能解析. 第56回歯科基礎医  
学会学術大会・総会 (2014年9月27日、  
福岡国際会議場、福岡県福岡市)
  28. Katagiri T. Establishment of a novel  
model of chondrogenesis using murine  
ES cells carrying mutant ALK2 and  
more... 10th International Conference  
on BMPs. (2014年9月19日、ベルリン、  
ドイツ)
  29. Tsukamoto S, Mizuta T, Fujimoto M,  
Ohte S, Osawa K, Miyamoto A, Yoneyama  
K, Murata E, Jimi E, Kokabu S, Katagiri  
T. Smad8 is a novel regulator of BMP  
signaling. 10th International  
Conference on BMPs (2014年9月16-20  
日、ベルリン、ドイツ)
  30. Tsukamoto S, Mizuta T, Fujimoto M,  
Ohte S, Osawa K, Miyamoto A, Yoneyama  
K, Murata E, Jimi E, Kokabu S, Katagiri  
T. Smad8 negatively regulates BMP  
signaling in a dominant negative  
fashion. 2014 ASBMR Annual Meeting  
(2014年9月13日、ヒューストン、アメリ  
カ)
  31. Fujimoto M, Ohte S, Shin M, Yoneyama  
K, Osawa K, Tsukamoto S, Miyamoto A,  
Mizuta T, Kokabu S, Okuda A, Suda N,  
Katagiri T. Establishment and  
characterization of a novel Tet-Off  
embryonic stem cell lines carrying  
ALK2. 2014 ASBMR Annual Meeting (2014  
年9月13日、ヒューストン、アメリカ)
  32. Tsukamoto S, Mizuta T, Fujimoto M,  
Ohte S, Osawa K, Miyamoto A, Yoneyama  
K, Murata E, Jimi E, Kokabu S, Katagiri  
T. A novel regulation of BMP signaling  
by Smad8. FASEB Science Research  
Conferences on Skeletal Muscle  
Satellite and Stem Cells (2014年7月  
20-25日、スティームボート・スプリン  
グズ、アメリカ)
  33. Fujimoto M, Ohte S, Shin M, Yoneyama  
K, Osawa K, Tsukamoto S, Miyamoto A,  
Mizuta T, Kokabu S, Okuda A, Suda N,  
Katagiri T. Establishment of a novel  
model for chondrogenic  
differentiation using murine  
embryonic stem cells carrying mutant  
ALK2. FASEB Science Research  
Conferences on Skeletal Muscle  
Satellite and Stem Cells (2014年7月  
20-25日、スティームボート・スプリン  
グズ、アメリカ)
  34. 塚本翔、水田誉人、藤本舞、大手聡、大  
澤賢次、宮本阿礼、米山克美、村田栄子、  
自見英治郎、古株彰一郎、片桐岳信.  
Smad8による新たなBMPシグナルの制御  
機構. 第21回BMP研究会 (2014年7月26  
日、大阪大学中之島センター、大阪府大  
阪市)
  35. Katagiri T. Molecular mechanisms of  
activation of mutant ALK2. 8th  
International Meeting on FOP (2014  
年4月4日、ジェノア、イタリア)
  36. 藤本舞、大手聡、塚本翔、宮本阿礼、古  
株彰一郎、須田直人、片桐岳信. 進行性  
骨化性線維異形成症の典型症例および  
亜型症例から同定されたALK2受容体は  
II型受容体に対する感受性が異なる.  
第31回日本骨代謝学会学術集会 (2013  
年5月28日-6月1日、神戸国際会議場、  
兵庫県神戸市)
  37. Fujimoto M, Ohte S, Tsukamoto S,  
Miyamoto A, Suda N, Katagiri T. Mutant  
ALK2 receptors identified in patients  
with a typical and a variant

- fibrodysplasia ossificans  
progressiva show different  
sensitivities to type II receptors.  
2nd Joint Meeting of the International  
Bone and Mineral Society and The  
Japanese Society for Bone and Mineral  
Research (2013年5月28日-6月1日、神  
戸国際会議場、兵庫県神戸市)
38. 藤本舞、大手聡、塚本翔、宮本阿礼、古  
株彰一郎、大澤賢次、須田直人、片桐岳  
信：非典型的な進行性骨化性線維異形  
成症で見出されたALK2変異体の解析。  
第20回BMP研究会（2013年7月5日、浜  
松市、静岡県）
39. 片桐岳信、藤本舞、古株彰一郎、自見英  
治郎、大澤賢次：Smad8はBMPシグナルを  
抑制的に調節する。第55回歯科基礎医  
学会学術大会・総会（2013年9月21日、  
岡山コンベンションセンター、岡山県岡  
山市）
40. 藤本舞、大澤賢次、古株彰一郎、須田直  
人、片桐岳信：進行性骨化性線維異形  
成症から同定された2種類のALK2変異  
体はII型受容体に対する感受性が異  
なる。第55回歯科基礎医学会学術大会・  
総会（2013年9月22日、岡山コンベン  
ションセンター、岡山県岡山市）
41. Tsukamoto S, Ohte S, Fujimoto M,  
Mizuta T, Miyamoto A, Osawa K, Kokabu  
S, Murata E, Jimi E, Katagiri T: Smad8  
is a Novel Type Regulator of BMP  
Signaling. 2013 ASBMR Symposium :  
Cutting Edge Discoveries in Muscle  
Biology, Disease and Therapeutics  
(2013年10月3日、ボルチモア、アメリ  
カ)
42. Tsukamoto S, Ohte S, Fujimoto M,  
Mizuta T, Miyamoto A, Osawa K, Kokabu  
S, Murata E, Jimi E, Katagiri T: Smad8  
is a Novel Type Regulator of BMP  
Signaling. 2013 ASBMR Annual Meeting  
(2013年10月7日、ボルチモア、アメリカ)
43. Fujimoto M, Ohte S, Miyamoto A,  
Tsukamoto S, Osawa K, Mizuta T, Kokabu  
S, Suda N, Katagiri T: Mutant ALK2  
receptors identified in patients with  
typical and variant cases of  
fibrodysplasia ossificans  
progressiva are activated through  
phosphorylation at Thr203 by  
different BMP type II receptors. 2013  
ASBMR Annual Meeting (2013年10月7日、  
ボルチモア、アメリカ)
44. 藤本舞、片桐岳信、須田直人：典型的お  
よび非典型的な進行性骨化性線維異形  
成症例から同定された変異ALK2の機能  
解析。第72回日本矯正歯科学会大会  
(2013年10月9日、長野県松本文化会館、  
長野県松本市)

〔図書〕(計1件)

1. Katagiri T, Tsukamoto S, Osawa K, and  
Kokabu S (2015) Ligand-Receptor  
Interactions and Their Implications  
in Delivering Certain Signaling for  
Bone Regeneration. In A Tissue  
Regeneration Approach to Bone and  
Cartilage Repair, Mechanical  
Engineering Series, Zreiqat H, Rosen  
V and Dunstan C, editors. Springer,  
London, pp1-15. 査読有 doi  
10.1007/978-3-319-13266-2\_1

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
埼玉医科大学ゲノム医学研究センターHP  
[http://www.saitama-med.ac.jp/genome/Div  
04\\_PPhysiol/index.html](http://www.saitama-med.ac.jp/genome/Div04_PPhysiol/index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片桐 岳信 (Katagiri Takenobu)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号：80245802

(2) 研究分担者

自見 英治郎 (Jimi Eijiro)  
九州歯科大学・歯学部・教授  
研究者番号：40276598