

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07310

研究課題名(和文)筋と骨のネットワーク機構におけるWnt- カテニン経路阻害因子の役割の解明

研究課題名(英文) Roles of Wnt/beta-catenin signaling inhibitors in interactions between muscle and bone

研究代表者

河尾 直之 (Kawao, Naoyuki)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：70388510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、メカニカルストレスの変化によって骨格筋で発現が変動する体液性因子として、古典的Wnt- カテニン経路の阻害因子であるDickkopf (DKK)2に着目し、メカニカルストレスによって誘導される筋と骨の相互連関におけるDKK2の役割と作用機序を検討した。これまでの研究成果として、メカニカルストレス低下およびアンドロゲン欠乏によって筋でのDKK2発現が増加することが明らかになった。さらに、DKK2はマイオカインとして、メカニカルストレス低下およびアンドロゲン欠乏による骨量の減少に寄与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、メカニカルストレスにตอบสนองして骨格筋で発現が変化する新しいマイオカインとして、古典的Wnt- カテニン経路阻害因子であるDKK2に着目し、筋と骨のネットワークの視点から、DKK2が非荷重およびアンドロゲン欠乏によるサルコペニアと骨粗鬆症に寄与することを初めて報告した。さらに、本研究結果から、DKK2は骨粗鬆症とサルコペニアに共通した病態機序に寄与することが示唆され、骨粗鬆症とサルコペニアの診断に有用な血中マーカーや治療標的となる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Myokines, humoral factors secreted from the skeletal muscles, have recently been getting attention as the key factors related to the interactions between muscle and bone.

Dickkopf (DKK) 2 is known as an inhibitor of canonical Wnt/ -catenin signaling, and Wnt/ -catenin signaling is crucial for the maintenance of muscle and bone. The present study was performed to investigate the roles of DKK2 in the interactions between muscle and bone in response to mechanical stress in mice. In the present study, we showed that unloading and androgen deficiency enhance DKK2 expression and secretion in the muscles of mice. Dkk2 might be involved in unloading- and androgen deficiency-induced muscle wasting and osteopenia as a myokine linking muscle to bone.

研究分野：生理学

キーワード：筋骨連関 DKK2 骨粗鬆症 サルコペニア

1. 研究開始当初の背景

Wnt シグナルは発生、細胞分化・増殖、アポトーシス、幹細胞の機能維持など、多彩な作用を有しており、 β カテニンを介して細胞内情報を伝える古典的 Wnt- β カテニン経路と β カテニンを介さない非古典的経路に大別される。Wnt シグナルは骨代謝においても生理的および病態に重要な役割を果たしている。古典的 Wnt- β カテニン経路は骨形成に重要なシグナルであり、その阻害因子であるスクレロスチンは、強力な骨粗鬆症治療薬の標的として期待され開発が進んでいる。また、Wnt- β カテニン経路阻害因子である Dickkopf (DKK)1 は、癌骨転移の病態に関わること、secreted frizzled-related proteins (SFRPs) は、Wnt リガンドと直接結合して古典的、非古典的シグナルの両者を阻害することで、骨代謝調節に寄与する。DKK2 はその欠損により骨量が減少することがマウスで示されているが、骨粗鬆症やサルコペニア病態での役割は全く不明である。さらに DKK2 は、骨芽細胞の後期分化と石灰化に寄与することが示唆されているが、そのメカニズムは詳細に検討されていない。一方で、骨格筋における Wnt シグナルの重要性も近年明らかになっており、古典的 Wnt- β カテニン経路は筋の再生や初期分化を促進することから、筋の病態にも寄与する可能性があることが推測されている。

超高齢社会を迎えた我が国において、健康寿命を著しく損なう骨粗鬆症や筋量と筋機能の両方が低下するサルコペニアへの対応が喫緊の問題となっている。さらに、サルコペニア患者では、骨粗鬆症による骨折リスクが高いことが示されてきた。これより、骨粗鬆症とサルコペニアの病因には共通したメカニズムの存在が推定されており、これには筋と骨の両者に同時に影響を及ぼすメカニカルストレスなどの関与が示唆されている (Kawao and Kaji, J Cell Biochem 2015)。

骨格筋は運動機能のほか、近年は生理活性を有する体液性因子 (マイオカイン) を産生することで、骨や脂肪などの他の組織に影響を及ぼす内分泌器官としても注目されている。最近、サルコペニアと骨粗鬆症の病態の共通性から筋組織と骨代謝のネットワークに関する研究が国内外で活発に行われている。運動により産生が低下するマイオカインであるマイオスタチンは、筋に作用して筋量を減少させると同時に、骨にも作用して骨量を減少させることから、その受容体に対する阻害抗体がサルコペニアと骨粗鬆症の両者に対する治療薬として期待されている。私共は以前より筋と骨のネットワークに関する研究を進めており、これまでに、局所で筋骨化を誘導する因子として Tmem176b、MMP-10 (Yano, Kawao et al., Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013; Mao, Kawao et al., Endocr J 2013) を、メカニカルストレスにより誘導される筋と骨のネットワークに寄与する因子として、フォリスタチンとアイリシンの役割を明らかにしてきた (Kawao et al., J Cell Physiol 2018; Kawao et al., Calcif Tissue Int 2018)。

これらの知見から、骨格筋と骨代謝の調節に重要な役割を果たす古典的 Wnt- β カテニン経路が、メカニカルストレスによって誘導される筋と骨のネットワーク機構で中心的な役割を果たす可能性が考えられる。しかし、これまでに筋と骨のネットワーク機構における古典的 Wnt- β カテニン経路の役割については全く検討されていない。

2. 研究の目的

サルコペニアと骨粗鬆症を同時に引き起こす病態として、長期臥床による不動状態などメカニカルストレスの減少は重要である。そこで本研究課題では、メカニカルストレスに応答して骨格筋で発現が変化する古典的 Wnt- β カテニン経路阻害因子を同定し、筋と骨のネットワークの視点から、サルコペニアと骨粗鬆症に共通する病態機序における役割を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) メカニカルストレスがマウス骨格筋における DKK2 発現におよぼす影響

メカニカルストレスを変化させるマウスモデルとして、3 週間後肢懸垂したマウス、4 週間 3g 過重力負荷をかけたマウスモデルを使用し、抗重力筋であるヒラメ筋において、網羅的遺伝子発現解析 (DNA マイクロアレイ) を行なった。各モデルマウスから、遅筋線維が豊富な筋としてヒラメ筋を、速筋線維が豊富な筋として腓腹筋を摘出し、DKK2 とその他の Wnt シグナル阻害因子として DKK1, 3 および SFRP1, 2, 3, 4, 5 の発現量および各種 Wnt の発現をリアルタイム PCR 法およびウェスタンブロット法によって解析した。さらに、各モデルマウスにて ELISA 法により血中 DKK2 濃度を測定した。

(2) メカニカルストレスによって誘導される筋と骨のネットワークにおける DKK2 の役割

後肢懸垂マウスにおいて、骨格筋指標として、定量 CT 装置による筋量測定、筋機能指標として四肢握力を測定した。さらに、脛骨において、定量 CT 装置による骨密度 (BMD) 測定、分子生物学的手法による骨分化関連因子 RANKL、オステオプロテジェリン (OPG) 発現量の測定を行った。DKK2 血中濃度と骨代謝関連指標との関連を単相関分析によって解析した。

(3) メカニカルストレスによる筋での DKK2 発現制御機構の解析

マウス筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いて、剪断ストレスが DKK2 の発現に及ぼす影響をリアルタイム PCR 法によって解析した。さらに、メカニカルストレスにより活性化されるプロスタグランジン合成経路の阻害剤を用いて、メカニカルストレスによる DKK2 の発現制御のメカニズムを検討した。

(4) DKK2 の筋と骨への作用とそのメカニズムの解析

① 筋細胞の解析: C2C12 細胞を用いて、DKK2 が筋分化関連因子 (MyoD, Myogenin, Myosin heavy chain) 発現、筋蛋白合成に関連する mTOR 経路、筋蛋白分解関連因子 (Atrogin1) 発現に及ぼす影響をリアルタイム PCR 法およびウェスタンブロット法によって解析した。

② 骨形成系の解析: マウスの初代培養骨芽細胞を用いて、骨芽細胞分化関連因子 (Runx2, Osterix, ALP, オステオカルシン) 発現、ALP 活性、古典的 Wnt-β カテニン経路活性化 (β カテニンレベル、β カテニンリン酸化) を検討した。さらに、アリザリンレッド染色法により石灰化能を検討した。

③ 骨吸収系の解析: マウス単球様 RAW264.7 細胞からの破骨細胞形成系により、TRAP 染色法による破骨細胞形成能を検討した。

(5) 骨粗鬆症およびサルコペニア病態における DKK2 の役割

精巢摘出によるアンドロゲン欠乏マウスを用いて、研究方法 2) と同様に、骨格筋と骨代謝の指標を検討し、血中 DKK2 濃度との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) メカニカルストレスがマウス骨格筋における DKK2 発現におよぼす影響

抗重力筋であるヒラメ筋において、非荷重および過重力に応答する体液性因子を探索するために DNA マイクロアレイ解析を行った。その結果、発現量が非荷重によって 2 倍以上に増加し、過重力によって 0.5 倍以下に減少する体液性因子として、DKK2 が抽出された。この解析において、他の Wnt シグナル関連分子 (DKK, Sfrp, Wnt リガンド) にこの様な変化はなかった。後肢懸垂はヒラメ筋 DKK2 mRNA とタンパク発現を増加させた。さらに、後肢懸垂はヒラメ筋の DKK3 mRNA 発現を増加させたが、DKK1, Sfrp1, 2, 3, 4, 5 mRNA 発現に影響をおよぼさなかった (図 1)。一方、後肢懸垂は腓腹筋の DKK1, 2, 3, 4 mRNA 発現に影響をおよぼさなかった。また、過重力はヒラメ筋 DKK2 mRNA 発現を減少させたが、DKK1, 3 および Sfrp1, 2, 3, 4, 5 mRNA 発現に影響をおよぼさなかった。後肢懸垂および過重力は脛骨 DKK2 発現に影響をおよぼさなかった。血中 DKK2 濃度は後肢懸垂によって増加し、過重力によって減少した (図 2)。これらの結果より、マウスにおいて、メカニカルストレスの低下により抗重力筋における DKK2 産生と血中への分泌が増加することが示唆された。

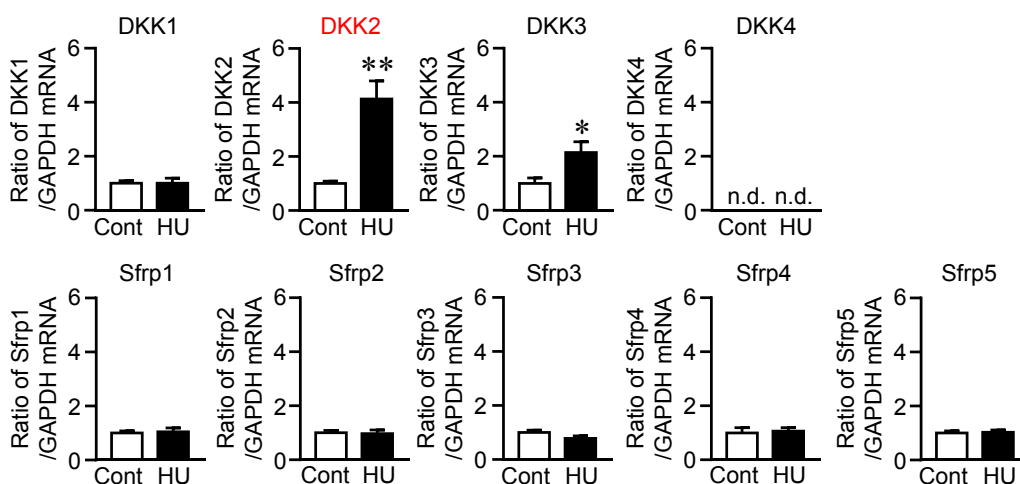


図 1. 後肢懸垂 (HU) がヒラメ筋 DKK および Sfrp 発現におよぼす影響

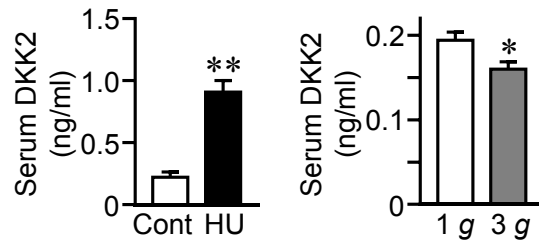


図2. 後肢懸垂(HU)と過重力(3 g)が血中 DKK2 濃度におよぼす影響

(2) メカニカルストレスによって誘導される筋と骨のネットワークにおける DKK2 の役割

後肢懸垂は下腿筋量、腓腹筋およびヒラメ筋重量、四肢握力を減少させた。さらに、後肢懸垂は脛骨の海綿骨 BMD を低下させたが、皮質骨 BMD に影響をおよぼさなかった。また、後肢懸垂は RANKL 発現と RANKL/OPG 発現比を増加させたが、OPG mRNA 発現には影響をおよぼさなかった。実験に用いたマウス検体を用いて、単相関分析を行ったところ、血中 DKK2 濃度やヒラメ筋 DKK2 発現は、海綿骨 BMD と有意な負相関を示した(図3)。さらに、血中 DKK2 濃度は脛骨 RANKL/OPG 発現比と有意な正相関を示した。また、血中 DKK2 濃度やヒラメ筋 DKK2 発現は、下腿筋量、ヒラメ筋および腓腹筋重量と有意な負相関を示した。これらの結果から、メカニカルストレスの低下によって抗重力筋から血中への DKK2 の分泌増加が、骨密度減少に寄与することが示唆された。

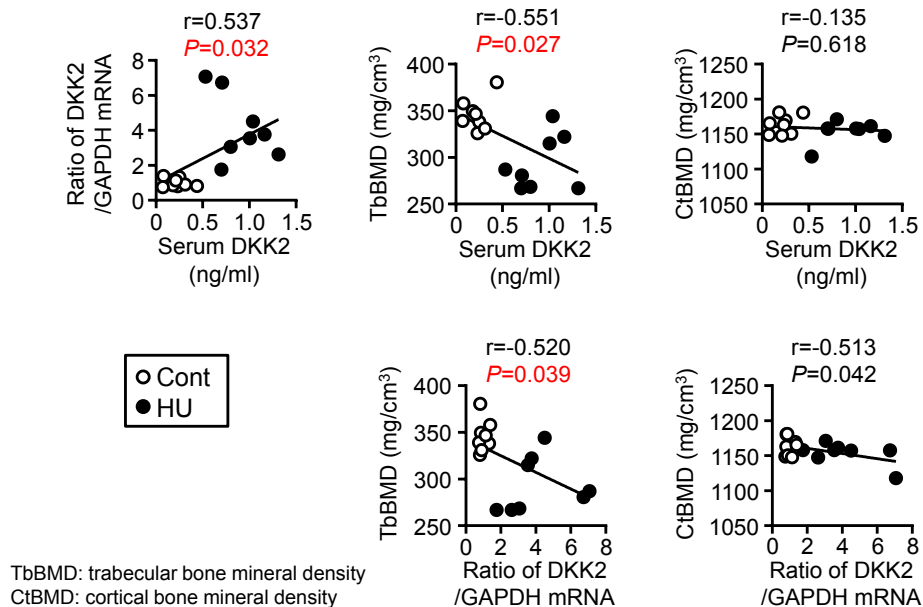


図3. 血中 DKK2 濃度およびヒラメ筋 DKK2 発現と骨密度の相関分析

(3) メカニカルストレスによる筋での DKK2 発現制御機構の解析

マウス筋芽細胞株 C2C12 細胞および馬血清により筋管細胞に分化させた C2C12 細胞において、剪断ストレスは DKK2 発現を有意に減少させた。この剪断ストレスによる DKK2 発現減少は、非選択的シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害剤インドメタシンおよび COX-2 選択的阻害剤 NS-398 によって回復した。さらに、プロスタグランジン E₂ は C2C12 筋芽細胞および筋管細胞において DKK2 発現を減少させた。これらの結果より、筋芽細胞および筋管細胞において、剪断ストレスはプロスタグランジン E₂ 産生を介して DKK2 発現を減少させることが示唆された。

(4) DKK2 の筋と骨への作用とそのメカニズムの解析

① 筋細胞機能におよぼす作用

馬血清による筋管に分化させた C2C12 細胞において、DKK2 は MyoD, Myogenin, Myosin heavy chain-I 発現を減少させた。さらに、DKK2 は筋蛋白合成に関連する Akt と p70 S6 キナーゼのリン酸化を抑制し、筋蛋白分解に関連する Atrogin-1 発現を増加させた。これより、DKK2 は非荷重による筋萎縮に寄与することが示唆された。

② 骨芽細胞におよぼす作用

マウスの初代培養骨芽細胞において、DKK2 は骨芽細胞分化関連因子である Runx2, Osterix, ALP, オステオカルシン発現を有意に減少させた (図4)。さらに、DKK2 はマウス骨芽細胞における ALP 活性および石灰化を有意に抑制した (図4)。一方、DKK2 はマウス骨芽細胞において RANKL 発現および RANKL/OPG 発現比を増加させ、OPG 発現を減少させた。これより、DKK2 は骨芽細胞の分化、ALP 活性、石灰化能を抑制することが示唆された。

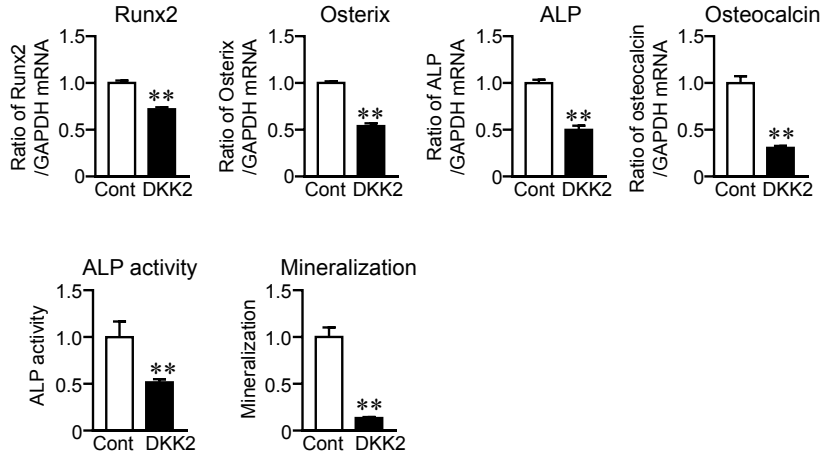


図4. DKK2 が骨芽細胞機能におよぼす影響

③ 破骨細胞におよぼす作用

マウス単球様 RAW264.7 細胞において、DKK2 は RANKL によって誘導される破骨細胞形成に影響をおよぼさなかった。

(5) 骨粗鬆症およびサルコペニア病態における DKK2 の役割

マウスにおいて、精巣摘出は四肢握力、全身筋量、ヒラメ筋および前脛骨筋の重量を有意に減少させた。さらに、精巣摘出は脛骨の海綿骨 BMD を低下させたが、皮質骨 BMD に影響をおよぼさなかった。精巣摘出はヒラメ筋 DKK2 mRNA とタンパク発現を増加させた (図5)。一方、精巣摘出は DKK1, 3 および Sfrp1, 2, 3, 4, 5 発現に影響をおよぼさなかった。さらに、精巣摘出は血中 DKK2 濃度を有意に増加させた (図5)。実験に用いたマウス検体を用いて、単相関分析を行ったところ、血中 DKK2 濃度は、海綿骨 BMD と有意な負相関を示した (図5)。C2C12 細胞での検討において、テストステロンは DKK2 mRNA 発現を有意に減少させた。これらの結果から、マウスにおいて、アンドロゲン欠乏による抗重力筋からの DKK2 産生増加が、骨密度減少に寄与することが示唆された。

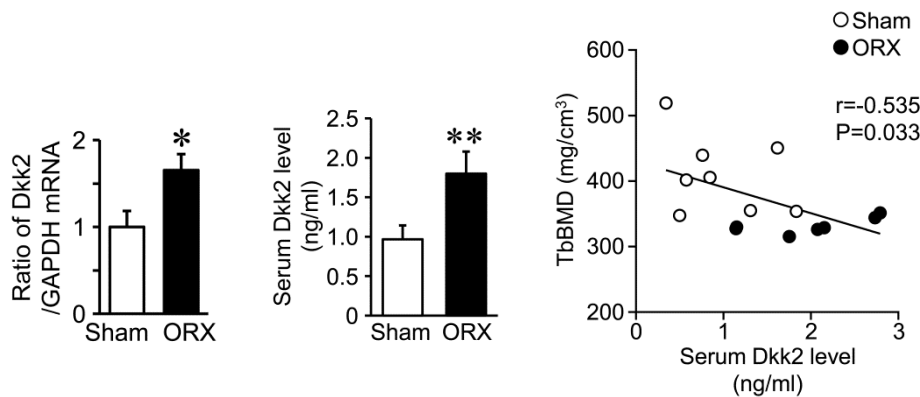


図5. 精巣摘出(ORX)がヒラメ筋 DKK2 発現、血中 DKK2 濃度におよぼす影響と血中 DKK2 濃度と脛骨海綿骨骨密度との相関分析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kawaguchi M, Kawao N, Muratani M, Takafuji Y, Ishida M, Kinoshita Y, Takada Y, Mizukami Y, Ohira T, Kaji H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Role of peripheral myelin protein 22 in chronic exercise induced interactions of muscle and bone in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cell Physiol	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/jcp.30706	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 Okada, Kawao N, Nakai D, Wakabayashi R, Horiuchi Y, Okumoto K, Kurashimo S, Takafuji Y, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Role of Macrophages and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Delayed Bone Repair Induced by Glucocorticoids in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010478	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 Kawao N, Kawaguchi M, Ohira T, Ehara H, Mizukami Y, Takafuji Y, Kaji H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Renal failure suppresses muscle irisin expression, and irisin blunts cortical bone loss in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle	6. 最初と最後の頁 758 ~ 771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12892	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 Ehara H, Tatsumi K, Takafuji Y, Kawao N, Ishida M, Okada K, Mackman N, Kaji H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Role of tissue factor in delayed bone repair induced by diabetic state in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0260754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0260754	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 Ehara H, Takafuji Y, Tatsumi K, Okada K, Mizukami Y, Kawao N, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 68
2. 論文標題 Role of plasminogen activator inhibitor-1 in muscle wasting induced by a diabetic state in female mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 1421 ~ 1428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0142	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 Ishida M, Kawao N, Mizukami Y, Takafuji Y, Kaji H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Serpinb1a suppresses osteoclast formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 101004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101004	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 Takafuji Y, Tatsumi K, Kawao N, Okada K, Muratani M, Kaji H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of fluid flow shear stress to mouse muscle cells on the bone actions of muscle cell-derived extracellular vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0250741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0250741	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 Ishida M, Kawao N, Mizukami Y, Takafuji Y, Kaji H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Influence of Angptl1 on osteoclast formation and osteoblastic phenotype in mouse cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord	6. 最初と最後の頁 398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-021-04278-6	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 Kawao N, Iemura S, Kawaguchi M, Mizukami Y, Takafuji Y, Kaji H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Role of irisin in effects of chronic exercise on muscle and bone in ovariectomized mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 547 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01201-2	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 Iemura S, Kawao N, Akagi M, Kaji H.	4. 巻 129
2. 論文標題 Role of Dkk2 in the Muscle/bone Interaction of Androgen-Deficient Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Clin Endocrinol Diabetes	6. 最初と最後の頁 770 ~ 775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1331-7021	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 Kawao N, Morita H, Iemura S, Ishida M, Kaji H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Roles of Dkk2 in the Linkage from Muscle to Bone during Mechanical Unloading in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072547	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 Shimoide T, Kawao N, Morita H, Ishida M, Takafuji Y, Kaji H.	4. 巻 107
2. 論文標題 Roles of Olfactomedin 1 in Muscle and Bone Alterations Induced by Gravity Change in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Calcif Tissue Int	6. 最初と最後の頁 180-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-020-00710-6	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 Kawaguchi M, Kawao N, Takafuji Y, Ishida M, Kaji H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Myonectin inhibits the differentiation of osteoblasts and osteoclasts in mouse cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon.	6. 最初と最後の頁 e03967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03967	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 Takafuji Y, Tatsumi K, Kawao N, Okada K, Muratani M, Kaji H.	4. 巻 108
2. 論文標題 MicroRNA-196a-5p in Extracellular Vesicles Secreted from Myoblasts Suppresses Osteoclast-like Cell Formation in Mouse Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Calcif Tissue Int	6. 最初と最後の頁 364-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-020-00772-6	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 Okada K, Okamoto T, Okumoto K, Takafuji Y, Ishida M, Kawao N, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 134
2. 論文標題 PAI-1 is involved in delayed bone repair induced by glucocorticoids in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115310.	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 Takafuji Y, Tatsumi K, Ishida M, Kawao N, Okada K, Kaji H.	4. 巻 134
2. 論文標題 Extracellular vesicles secreted from mouse muscle cells suppress osteoclast formation: Roles of mitochondrial energy metabolism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115298.	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 Kawao N, Takafuji Y, Ishida M, Okumoto K, Morita H, Muratani M, Kaji H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Roles of the vestibular system in obesity and impaired glucose metabolism in high-fat diet-fed mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0228685.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228685.	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 Kawao N, Ishida M, Kaji H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Roles of leptin in the recovery of muscle and bone by reloading after mechanical unloading in high fat diet-fed obese mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0224403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0224403.	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 Iemura S, Kawao N, Okumoto K, Akagi M, Kaji H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Role of irisin in androgen-deficient muscle wasting and osteopenia in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 161-171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-01043-7.	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 Takafuji Y, Tatsumi K, Ishida M, Kawao N, Okada K, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 234
2. 論文標題 Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency suppresses osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Physiol	6. 最初と最後の頁 9687-9697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.27655.	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 河尾直之、川口美紅、水上優哉、高藤義正、大平宇志、梶 博史.
2. 発表標題 マウス慢性腎不全による骨量減少におけるアイリシンの役割
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河尾直之、川口美紅、水上優哉、高藤義正、梶 博史.
2. 発表標題 マウス慢性腎不全が筋と骨に及ぼす影響におけるアイリシンの役割
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

1. 発表者名 Kawao N, Shimoide T, Morita H, Mizukami Y, Takafuji Y, Ishida M, Kaji H.
2. 発表標題 Roles of olfactomedin 1 in the alterations of muscle and bone induced by hypergravity in mice.
3. 学会等名 The 126th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists & The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan Joint Meeting.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河尾直之、下出孟史、森田啓之、石田昌義、高藤義正、梶 博史.
2. 発表標題 重力変化が筋・骨連関に及ぼす影響におけるオルファクトメジン1の役割.
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoyuki Kawao, Hironobu Morita, Hiroshi Kaji
2. 発表標題 Roles of Dkk2 in the effects of gravity change on the interactions between muscle and bone in mice
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河尾直之、森田啓之、石田昌義、高藤義正、梶 博史
2. 発表標題 非荷重が筋・骨連関に及ぼす影響におけるDkk2の役割
3. 学会等名 第29回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河尾直之、森田啓之、石田昌義、高藤義正、梶 博史
2. 発表標題 メカニカルストレス低下が筋・骨連関に及ぼす影響におけるDKK2の役割
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

近畿大学 医学部 再生機能医学講座
<https://www.med.kindai.ac.jp/physio2/>

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