

課題番号	LS110
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	骨ネットワーク医学の分子基盤の解明と臨床応用
研究機関・ 部局・職名	慶應義塾大学・医学部・特任准教授
氏名	竹田 秀

1. 当該年度の研究目的

本年度は前年度から継続して、①骨に対する脂溶性ビタミンの作用を明らかにすること、②骨で発現する遺伝子の変異マウスを用いて、摂食、エネルギー産生を検討し、骨によるエネルギー代謝調節機構を解明すること、③神経系特異的遺伝子欠損マウスの骨組織をマイクロCTを用いた三次元構築による骨量定量法および組織学的骨形態計測法にて詳細に解析し、骨と脳間のシグナルを解明すること、④消化管由来ホルモン欠損マウスの骨組織を詳細に解析し、消化管による骨代謝調節機構の理解を深めることを目的とし、研究を行った。

2. 研究の実施状況

①ビタミン E の骨代謝への影響を個体レベルで検討した。まず、ビタミン E 欠損のマウスモデルである α トコフェノール輸送タンパク質 (α TTP) 欠損マウスが、骨吸収の減少により高骨量を示すことを発見した。培養細胞での検討から、 α トコフェノールが、その抗酸化作用とは独立した機構で、破骨細胞の融合を促進することを示した。これは、 α トコフェノールが MAP キナーゼ 14(p38) のリン酸化を介して、小眼球症関連転写因子 (mitf) を活性化し、続いて活性化された mitf が破骨細胞融合に必須である DC-STAMP をコードする遺伝子のプロモーター領域に直接結合することによるものであった。実際に、 α TTP 欠損マウスで見られる高骨量は、DC-STAMP トランスジェニックマウスと交配することで改善された。さらに、一般的に摂取されているサプリメントに相当する量の α トコフェノールを添加した飼料を野生型マウスやラットに与えると、骨量が減少した(図 1)。以上の結果から、ビタミン E は破骨細胞融合の制御を介した骨量の規定因子のひとつであることが明らかとなった(Nature Medicine 2012)。

②本年度までに組織特異的遺伝子欠損マウスの作出を行い、骨によるエネルギー代謝調節機構に関して検討した。

③神経軸索の伸長に関わる分子が神経系の発生を調節して、骨量の維持に関わることを見出し、その分子機構の解析を行った。

④消化管由来ホルモンの受容体欠損マウスでは骨量が低下していたが、本年度の検討によりその骨形成が低下し、骨吸収は変化がないことを見出した。

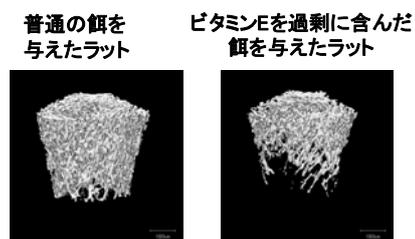


図1 ラット海綿骨のマイクロCT画像

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 6 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Meguro, S., Tomita, M., Katsuki, T., Kato, K., Oh, H., Ainai, A., Ito, R., Takeda, S., Kawai, T., Atsumi, Y., Itoh, H., and Hasegawa, H. Plasma 25-hydroxyvitamin d is independently associated with hemoglobin concentration in male subjects with type 2 diabetes mellitus. <i>Int J Endocrinol</i> 2011:362981, 2011 2. Ogata, N., Shinoda, Y., Wettschureck, N., Offermanns, S., Takeda, S., Nakamura, K., Segre, G.V., Chung, U.-i., and Kawaguchi, H. Gαq Signal in Osteoblasts Is Inhibitory to the Osteoanabolic Action of Parathyroid Hormone. <i>Journal of Biological Chemistry</i> 286:13733-13740, 2011 3. Nagao, M., Feinstein, T.N., Ezura, Y., Hayata, T., Notomi, T., Saita, Y., Hanyu, R., Hemmi, H., Izu, Y., Takeda, S., Wang, K., Rittling, S., Nakamoto, T., Kaneko, K., Kurosawa, H., Karsenty, G., Denhardt, D.T., Vilardaga, J.P., and Noda, M. Sympathetic control of bone mass regulated by osteopontin. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 108:17767-72, 2011 4. Hinoi, E., Ochi, H., Takarada, T., Nakatani, E., Iezaki, T., Nakajima, H., Fujita, H., Takahata, Y., Hidano, S., Kobayashi, T., Takeda, S., and Yoneda, Y. Positive regulation of osteoclastic differentiation by growth differentiation factor-15 up-regulated in osteocytic cells under hypoxia. <i>J Bone Miner Res</i> DOI 10.1002/jbmr.1538, 2011 5. Fujita, K., Iwasaki, M., Ochi, H., Fukuda, T., Ma, C., Miyamoto, T., Takitani, K., Negishi-Koga, T., Sunamura, S., Kodama, T., Takayanagi, H., Tamai, H., Kato, S., Arai, H., Shinomiya, K., Itoh, H., Okawa, A., and Takeda, S. Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. <i>Nat Med</i> DOI 10.1038/nm.2659, 2012 6. Hanyu, R., Wehbi, V.L., Hayata, T., Moriya, S., Feinstein, T.N., Ezura, Y., Nagao, M., Saita, Y., Hemmi, H., Notomi, T., Nakamoto, T., Schipani, E., Takeda, S., Kaneko, K., Kurosawa, H., Karsenty, G., Kronenberg, H.M., Vilardaga, J.-P., and Noda, M. Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the b2-adrenergic receptor. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i> 109:7433-7438, 2012 <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表</p> <p>計 30 件 (本人が発表したもののみ)</p>	<p>専門家向け 計 29 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 竹田 秀、ビタミン E は破骨細胞の多核化を促進し、骨粗鬆症を惹起する、神戸、2011/4/22、第 84 回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム 2. 竹田 秀、骨粗鬆症の分子病態とその治療 ー骨代謝を調節する新規分子からのアプローチー、神戸、2011/4/23、第 84 回日本内分泌学会学術総会 ランチョンセミナー 3. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分けー骨質を考慮に入れた治療戦略ー、旭川、2011/5/19 旭川三木会(招待講演) 4. 竹田 秀、HIV 治療における新たな視点ー慢性合併症としての骨代謝異常に注目してー、札幌、2011/6/25、北海道 HIV セミナー(特別講演) 5. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分けー骨質を考慮に入れた治療戦略ー、北見、2011/5/26、第 21 回 オホーツク骨粗鬆症研究会(特別講演) 6. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分けー骨折を予防する新しいビタミン D 誘導体の展望ー、2011/7/14、高崎市医師会 平成 23 年度第 6 回学術講演会(招待講演) 7. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分けー骨折を予防する新しいビタミン D 誘導体の展望ー、2011/7/21 第 96 回 盛岡臨床整形外科医会 (特別講演) 8. 竹田 秀、骨における miRNA の機能と病気、大阪、2011/7/29、日本骨代謝学会学術集会 カレントコンセプト(シンポジウム) 9. 竹田秀: The role of Vitamin E in Bone Metabolism、大阪、2011/7/30、日本骨代謝学会学術集会 日韓合同シンポジウム 10. 竹田 秀、臓器間相互作用における骨の意義 ー骨腎連関に着目してー福島、2011/8/6、第 14 回 福島ホルモカンファレンス(特別講演) 11. 竹田 秀、Determining the molecular basis of osteo-network medicine and its clinical application、東京、2011/10/29、第 8 回日独先端科学シンポジウム 12. 竹田 秀、骨粗鬆症治療の新たな展開ー骨と全身の関わりに着目してー函館、2011/10/7、日本医師会生涯教育講座学術講演会(特別講演) 13. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分けー骨折を予防する新しいビタミン D 誘導体の展望ー町田、

	<p>2011/10/19、第14回町田医師会学術講演会(特別講演)</p> <p>14. 竹田 秀、The pleiotropic effects of vitamin D—myth or truth?— 神戸、2011/11/4 Asian Federation of Osteoporosis Societies annual meeting Luncheon seminar</p> <p>15. 竹田 秀、骨代謝の新たなパラダイム—骨と全身のクロストーカー、神戸、2011/11/5、第13回日本骨粗鬆症学会 Current Topics (招待講演)</p> <p>16. 竹田 秀、HIV 治療における新たな視点—慢性合併症としての骨代謝異常に注目して—、東京、2011/11/12、第4回 HIV Long Term Management 研究会(特別講演)</p> <p>17. 竹田 秀、HIV 感染症と骨代謝異常について、東京、2011/11/17、平成23年度第1回 HIV/AIDS 症例懇話会(招待講演)</p> <p>18. 竹田 秀、骨代謝の新たな調節機構—オステオネットワークからみた骨粗鬆症の病態と治療—、甲府、2011/11/24、山梨骨粗鬆症治療セミナー(特別講演)</p> <p>19. 竹田 秀、骨粗鬆症の分子病態と治療、東京、2011/12/2、第32回日本臨床薬理学会年会ランチョンセミナー(招待講演)</p> <p>20. 竹田 秀、骨粗鬆症の診断と治療—病態に応じた薬物の使い分け—、富山、2011/12/7、骨粗鬆症治療学術講演会(特別講演)</p> <p>21. 竹田 秀、骨代謝の新たな調節機構、神戸、2011/12/22、神戸薬科大学大学院セミナー(招待講演)</p> <p>22. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の薬物療法—病態に応じた使い分け—、東京、2012/1/19、神奈川県病院薬剤師会1月薬学研修会(特別講演)</p> <p>23. 竹田 秀、骨代謝の新たな調節機構、東京、2012/1/20、東京大学先端科学技術研究センター特別セミナー(招待講演)</p> <p>24. 竹田 秀、Novel regulatory mechanisms of bone remodeling、東京、2012/1/23、Tokyo Medical and Dental University GCOE International Symposium (招待講演)</p> <p>25. 竹田 秀、骨代謝の新たな調節機構、東京、2012/2/2 東京医科歯科大学大学院特別講義</p> <p>26. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の薬物療法の使い分け—骨形成促進薬への期待—、東京、2012/2/17、文京骨粗鬆症セミナー(特別講演)</p> <p>27. 竹田 秀、骨・糖代謝連関と新たなビタミンDの役割、東京、2012/3/15、郡山市学術講演会(特別講演)</p> <p>28. 竹田 秀、骨代謝のあらたな調節機構—オステオネットワークからみた骨粗鬆症の病態と治療—、大阪、2012/3/17、骨粗鬆症フォーラム 2011(特別講演)</p> <p>29. 竹田 秀、骨代謝の新たな調節機構、大阪、2012/3/31、第64回関西カルシウム懇話会(特別講演)</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1. 竹田 秀、脳が骨を調節する、東京、2012/3/12、慶應義塾ライフ・イノベーションオープンセミナー</p>
<p>図書 計17件</p>	<p>1. Takeda, S. Haga, N., and Moriyama, K., Osteoblasts: Cleidocranial dysplasia in Mineralized Tissues in Oral and Craniofacial Science: Biological Principles and Clinical Correlates, Laurie K. McCauley, Editor., Wiley, 2012 in press</p> <p>2. Takeda, S. The Central Control of Bone Mass in The Novel Endocrinology of Bone: Bone, Fat, and the Central Nervous System Gerard Karsenty Editor., Elsevier, 2012 in press</p> <p>3. Takeda, S. and Baldock, P. Central Neuronal Control of Bone Remodeling in Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism Clifford Rosen, Editor, Wiley, 2012 in press</p> <p>4. 越智広樹 and 竹田秀, 腸管由来セロトニン合成の薬理的阻害が骨粗鬆症の骨同化治療に使用できる可能性. O.i.v.e., 1(1): 2011</p> <p>5. 越智広樹, 竹田秀. 骨粗鬆症 骨粗鬆症研究のための遺伝子改変マウス. Clinical Calcium. 2011 2011.01;21(2):226-32.</p> <p>6. 竹田秀. 骨代謝に関与する miRNA の同定と機能解析. 臨床検査. 2011 2011.09;55(9):911-5.</p> <p>7. 竹田秀. 骨粗鬆症の成因と骨代謝研究の進歩 新しい骨代謝調節機構. 日本臨床. 2011 2011.07;69(7):1209-14.</p>

様式19 別紙1

	<p>8. 竹田秀. 中枢神経系と骨代謝. Clinical Calcium. 2011 2011.04;21(5):691-6.</p> <p>9. 竹田秀. 生理活性ペプチドと疾患・臨床応用 代謝調節における末梢・中枢の組織連関 脳による骨の調節. 実験医学. 2011 2011.03;29(5):784-8.</p> <p>10. 竹田秀. メタボリックシンドロームに起因もしくは関連する病態とその管理 骨粗鬆症. 日本臨床. 2011 2011.01;69(増刊1 メタボリックシンドローム):426-31.</p> <p>11. 竹田秀, 伊藤裕. 臓器間クロストークにおける骨代謝. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌. 2011 2011.01;2011:171-7.</p> <p>12. 田中正巳, 竹田秀, 伊藤裕. WHO 骨折リスク評価ツール(FRAX)を用いた糖尿病患者骨折予防の試み. 日本未病システム学会雑誌. 2011 2011.03;16(2):380-2.</p> <p>13. 福田亨, 竹田秀. microRNA で骨代謝を制御する. 細胞工学. 2011 2011.02;30(3):243-7.</p> <p>14. 木村文子, 竹田秀. アンチエイジングと骨. アンチ・エイジング医学. 2011 2011.04;7(2):219-24.</p> <p>15. 竹田秀. 生活習慣病と骨粗鬆症を結ぶネットワーク. THE BONE. 2011 2011.10;25(4):377-81</p> <p>16. 木村文子, 竹田秀. タバコによる摂食抑制作用. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2012;34(1):65-69.</p> <p>17. 坂東和香, 竹田秀. 交感神経系と骨ミネラル代謝 循環器内科 71(3):269-274</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.keio-emn.jp/donation/05.html</p>
<p>国民との科 学・技術対 話の実施状 況</p>	<p>「国民との科学・技術対話」の推進の為に、2012年3月13日(火)に慶應義塾大学信濃町キャンパスにおいて3名の若手研究者(いずれの最先端・次世代研究開発支援プログラムの研究代表)が合同で、「慶應義塾 ライフ・イノベーション オープンセミナー 次世代を担う若手研究者たち」を開催した。研究代表者の研究について、その目的・手法、また、研究成果が将来の私たちの生活にどのように役立つことが期待されるのかなどについて一般向けに解説した。大学生・社会人など約80名の出席者と質疑応答の時間を設け、理解度や反響を知ることができ、アンケートの結果も非常に好評であった。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計4件</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 朝日新聞(2012/3/5, 夕刊, 14頁)「ビタミンEの取りすぎ注意 骨密度が下がる可能性 慶大報告」 ▪ 読売新聞(2012/3/7, 朝刊, 37頁)「ビタミンE取りすぎ 骨粗しょう症の恐れ 慶大など確認」 ▪ 毎日新聞(2012/3/5, 朝刊, 26頁)「ビタミンE:取りすぎ注意 骨粗しょう症リスク高まるー慶大チーム」 ▪ 日本経済新聞(2012/3/5, 朝刊, 38頁)「ビタミンE、取りすぎで骨粗しょう症に、慶大など、ネズミ使い実験。」 <p>※「4. その他特記事項」参照</p>
<p>その他</p>	<p>1. 2012/3/5 NHK ニュース「おはよう日本」、フジテレビニュース「FNN スピーク」、 「ビタミン E 過剰摂取ー骨粗鬆症の一因にー」</p> <p>2. 2012 3/5 Deutschlandfunk (ドイツ公共ラジオ放送)</p>

様式19 別紙1

	Gefährliches Vitamin E-Zusätzliche Aufnahme führt im Tierversuch zum Knochenabbau-
--	--

4. その他特記事項

ビタミン E の過剰摂取が骨粗鬆症の一因となり得るとの発表に関しては、上記日刊紙に加え、2012/3/5 から 3/7 にかけて国内新聞各紙 20 紙以上、The Guardian(英国)、The Telegraph(英国)をはじめとする各国日刊紙およびウェブサイトにて幅広く報道された。

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	132,000,000	48,100,000	0	83,900,000	0
間接経費	39,600,000	14,430,000	0	25,170,000	0
合計	171,600,000	62,530,000	0	109,070,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	45,336,392	0	0	45,336,392	45,248,960	87,432	5,696
間接経費	14,430,000	0	0	14,430,000	14,430,000	0	0
合計	59,766,392	0	0	59,766,392	59,678,960	87,432	5,696

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	28,097,144	実験機器・器具、実験試薬等
旅費	35,140	研究成果発表旅費等
謝金・人件費等	14,173,180	博士研究員人件費等
その他	2,943,496	学会参加費、英文校正、設備等修理費等
直接経費計	45,248,960	
間接経費計	14,430,000	
合計	59,678,960	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
液体窒素保存容器 ラックシステム	テラワートン社製 LS3000	1	535,500	535,500	2011/6/13	慶應義塾大学
HSオールインワン 蛍光顕微鏡	キーエンス社製 BZ- 9000	1	10,183,425	10,183,425	2011/6/10	慶應義塾大学
骨形態計測システ ム	Osteometrics社 製 OM-HRDVS	1	2,687,115	2,687,115	2011/7/11	慶應義塾大学
遺伝子導入装置	ライテクロノス ジャパン社製	1	992,250	992,250	2011/7/15	慶應義塾大学
回転式マイクローム	ライカマイクロシステム 社製 RM2255	1	2,383,996	2,383,996	2012/3/7	慶應義塾大学