

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24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

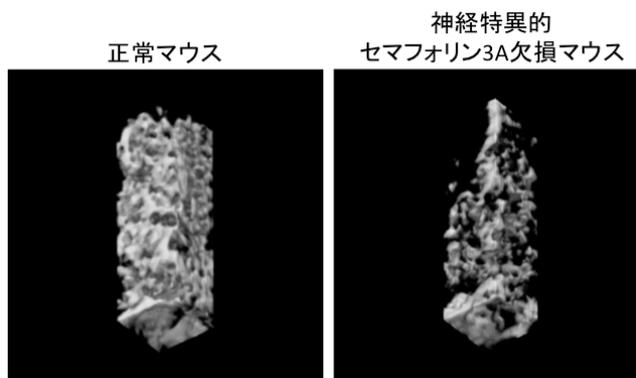
1. 当該年度の研究目的

本年度は、前年度から継続して、①神経軸索ガイダンス分子である Sema3A を神経系において特異的に欠損したマウスを作成し、そ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、特に知覚神経系の骨への意義について解明すること、②消化管由来ホルモンであるグレリンの受容体欠損マウスの骨組織を詳細に解析し、グレリンを通じた消化管による骨代謝調節機構の理解を深めること③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を目的とし、研究を行った。

2. 研究の実施状況

①Sema3A を神経特異的に欠損したマウス(神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウス)の骨組織を解析したところ、骨芽細胞自体には異常がないにもかかわらず、骨形成が低下し、骨粗鬆症様の病態を呈していることが明らかとなった。さらに解析を進めると、正常のマウスでは骨に数多くの感覚神経が侵入しているが、神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウス)ではその侵入が低下しており、そのために骨粗鬆症を発症したことが明らかとなった。さらに神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウス)、骨の障害に対する再生能力が大きく低下していることが示された(右図)。また、出生後の神経系においてのみ Sema3A を欠損するマウスを作成したところ、そのマウスでは骨や感覚神経の異常が認められなかったことから、発生段階での正常な感覚神経系の構築が、出生後の骨代謝恒常性維持に重要であることを見出した。これらの検討から、骨が出来るときに感覚神経系が骨に侵入してくることが、骨の発達や、怪我の後の骨の再生、治癒に重要であることが明らかとなった(Nature 2013)。

②グレリン受容体欠損マウスでは骨形成の低下により骨量が減少していたが、骨芽細胞においてのみグレリン受容体の発現を回復させることで、骨量が正常化したことから、グレリンの骨代謝調節作用は骨芽細胞を介することが明らかとなった。



③脂溶性ビタミンのエネルギー代謝調節作用に注目し、組織特異的な受容体欠損マウスを作成し、そのエネルギー代謝動態を解析した。また、脂溶性ビタミンの投与によりエネルギー消費が増加することを明らかにした。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Iwasaki, M., Piao, J., Kimura, A., Sato, S., Inose, H., Ochi, H., Asou, Y., Shinomiya, K., Okawa, A., and Takeda, S. Runx2 Haploinsufficiency Ameliorates the Development of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. <b>PLoS ONE</b> 7:e43372, 2012</li> <li>2. Itoh S, Sekino Y, Shinomiya K, Takeda S. The effects of risedronate administered in combination with a proton pump inhibitor for the treatment of osteoporosis. <b>J Bone Miner Metab.</b> 31(2):206-11 2013</li> <li>3. Takarada T, Hinoi E, Nakazato R, Ochi H, Xu C, Tsuchikane A, Takeda S, Karsenty G, Abe T, Kiyonari H, Yoneda Y. An analysis of skeletal development in osteoblast- and chondrocyte-specific Runx2 knockout mice. <b>J Bone Miner Res.</b> doi: 10.1002/jbmr.1945 2013</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>Fukuda, T., Takeda, S., Xu, R., Ochi, H., Sunamura, S., Sato, T., Shibata, S., Yoshida, Y., Gu, Z., Kimura, A., Ma, C., Xu, C., Bando, W., Fujita, K., Shinomiya, K., Hirai, T., Asou, Y., Enomoto, M., Okano, H., Okawa, A., and Itoh, H. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. <b>Nature</b> in press</p>
<p>会議発表 計 25 件</p>	<p>専門家向け 計 24 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. S. Takeda: Bone: Japan (2012.10 ソウル) 2012 Korean Osteoporosis Society annual meeting</li> <li>2. S Takeda: Role of Vitamin E in bone remodeling (2012.8 裾野) Bone Biology Forum</li> <li>3. S Takeda: Leptin and Bone (2012.5 フレレンツェ) ICE ECE 2012 symposium 36 Bone and Metabolism 5/7/2012</li> <li>4. 竹田 秀 臓器間クロストークによる恒常性の維持と破綻 骨と他臓器間のネットワークによる代謝調節機構. 第 49 回日本臨床分子医学会学術集会 4/13/2012 神戸</li> <li>5. 竹田秀 骨粗鬆症の病態と治療ー骨ネットワークの視点からー 第 85 回日本内分泌学会学術総会 ランチョンセミナー3 4/21/2012</li> <li>6. 竹田秀 ビタミンEは破骨細胞の融合を促進し骨量を減少させる 第 66 回 日本栄養・食糧学会 特別サテライトシンポジウム「ビタミンEと骨代謝について」5/19/2012</li> <li>7. 竹田秀 骨代謝調節 Update～新しい視点から臨床を読み解く～Nordiscience forum 2012 6/2/2012</li> <li>8. 竹田秀 ビタミンEと骨の老化 第 5 回東京アンチエイジングアカデミー 6/21/2012</li> <li>9. 竹田秀 骨粗鬆症の病態と治療 骨ネットワークの視点から. 2012 年日本老年医学会 イブニングセミナー 6/29/2012</li> <li>10. 竹田秀 骨代謝調節の新たな分子機構 第 16 回 小児分子内分泌研究会 7/7/2012</li> <li>11. 竹田秀 骨代謝調節の分子機構ー新たな視点からのアプローチー 12回東京骨関節フォーラム 7/14/2012</li> <li>12. 越智広樹、竹田秀、伊藤裕. 第 30 回日本骨代謝学会 カレントコンセプト. ビタミンEは破骨細胞融合を促進し骨量減少を引き起こす. 7/20/2012</li> <li>13. 竹田秀 ビタミンEによる骨代謝調節 第 336 回 脂溶性ビタミン総合研究委員会 9/28/2012</li> </ol>

様式19 別紙1

	<ol style="list-style-type: none"> <li>14. 竹田秀 骨と臓器のネットワークによる新たな代謝調節機構 第31回 腎と骨代謝研究会 10/6/2012</li> <li>15. 竹田秀 骨代謝調節の新たな視点 昭和大学歯学部 セミナー 10/29/2012</li> <li>16. 竹田秀 HIV 患者の骨代謝異常 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 共催セミナー5 11/25/2012</li> <li>17. 竹田秀 骨とストレス-ビタミンEの骨における生理作用- 12/12/2012 第35回日本分子生物学会年会 ワークショップ 2W 11I</li> <li>18. 竹田秀、骨代謝の新たな調節機構 北海道大学歯学部セミナー 1/10/2013</li> <li>19. 竹田秀、骨代謝の新たな調節機構 東京農業大学セミナー 1/21/2013</li> <li>20. 竹田秀、骨から見た臓器連関 新潟大学 第1回 臓器連関研究シンポジウム 2/9/2013</li> <li>21. 竹田秀、骨粗鬆症治療の Update-治療薬の使い分け- 医療研究会 2/19/2013</li> <li>22. 竹田秀、ビタミンEによる骨代謝調節第20回母子医療センターシンポジウム「病態栄養学のフロンティア」～骨代謝研究の観点から～ 2/21/2013</li> <li>23. 竹田秀、骨代謝の新規調節機構 第11回 日本歯科骨粗鬆症研究会 教育講演 II 3/2/2013</li> <li>24. 竹田秀、ビタミンEによる骨代謝調節 第5回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム 3/8/2013</li> </ol> <p>一般向け 計1件 竹田 秀、脳が骨を調節する、東京、2012/5/20、東京大学五月祭 若手による駅伝講演会</p>
<p>図書 計16件</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Takeda, S., <i>Central Neuronal Control of Bone Remodeling</i>, in <b>Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism</b>, C.J. Rosen, Editor., John Wiley &amp; Sons. p. 27-38. 2013</li> <li>2. Takeda, S., Haga, N., and Moriyama, K., <i>Osteoblasts of Craniofacial Bone: Clinical Correlate: Cleidocranial Dysplasia</i>, in <b>Mineralized Tissues in Oral and Craniofacial Science</b>, L.K. McCauley and M.J. Somerman, Editors., Wiley-Blackwell. p. 59-63. 2012</li> <li>3. Takeda, S., <i>The Central Control of Bone Mass</i>, in <b>Translational Endocrinology of Bone</b>, G. Karsenty, Editor., Elsevier. p. 27-38. 2012</li> <li>4. 竹田秀 内分泌 基礎分野での進歩 ビタミンEと骨代謝. <b>Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌</b> <b>2011</b>:174-178, 2013</li> <li>5. 木村文子 and 竹田秀 タバコによる摂食抑制作用. <b>内分泌・糖尿病・代謝内科</b> <b>34</b>:65-69, 2012</li> <li>6. 柏真紀 and 竹田秀 【骨代謝研究の最近のトピックス-基礎と臨床-】 神経と骨代謝. <b>THE BONE</b> <b>26</b>:173-177, 2012</li> <li>7. 藤田浩二 and 竹田秀 【骨代謝研究の最前線】 Vitaminと骨代謝. <b>細胞</b> <b>44</b>:286-289, 2012</li> <li>8. 田中正巳, 竹田秀, and 伊藤裕 2型糖尿病患者における尿中ペントシジン濃度と細小血管障害・大血管障害との関連について. <b>Osteoporosis Japan</b> <b>20</b>:458-461, 2012</li> <li>9. 竹田秀 【続発性骨粗鬆症 UPDATE-内分泌疾患との関連-】 神経内分泌と骨. <b>ホルモンと臨床</b> <b>59</b>:359-364, 2012</li> <li>10. 竹田秀 【糖尿病と骨粗鬆症～最近の進歩～】 生活習慣病からみた骨と他臓器のクロストーク. <b>Clinical Calcium</b> <b>22</b>:1315-1322, 2012</li> <li>11. 竹田秀 誌上ディベート ビタミンEを摂る?摂らない? ビタミンEは(過剰には)摂らない. <b>アンチ・エイジング医学</b> <b>8</b>:938-941, 2012</li> <li>12. 坂東和香 and 竹田秀 【明日に生かす健康診断】 骨粗鬆症検査 健診の解釈と限界、治療の必要性. <b>診断と治療</b> <b>100</b>:835-840, 2012</li> <li>13. 坂東和香 and 竹田秀 交感神経系と骨ミネラル代謝. <b>循環器内科</b> <b>71</b>:269-274, 2012</li> </ol>

様式19 別紙1

	<p>14. 越智広樹 and 竹田秀【骨粗鬆症とアンチエイジング】ビタミン E による骨制御. <b>アンチ・エイジング医学</b> 8:713-718, 2012</p> <p>15. 越智広樹 and 竹田秀【骨粗鬆症の実地診療 up to date みんなで診よう生活習慣病としての骨粗鬆症】トピックス 骨によるエネルギー代謝調節. <b>Medical Practice</b> 29:1921-1924, 2012</p> <p>16. 田中正巳, 竹田秀 &amp; 伊藤裕. 2 型糖尿病患者における尿中ペントシジン濃度と細小血管障害・大血管障害との関連について. <b>Osteoporosis Japan</b> 2012; 20: 458.</p>
産業財産権 出願・取得状 況  計 0 件	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
Webページ (URL)	<a href="http://www.keio-emn.jp/donation/05.html">http://www.keio-emn.jp/donation/05.html</a>
国民との科 学・技術対 話の実施状 況	「国民との科学・技術対話」の推進の為に、東京大学・五月祭の期間中、H24 年 5 月 20 日 13:00～15:00 に、東京大学・吉川雅英、高橋倫子、山内敏正、及び、慶應義塾大学・竹田秀（いずれも最先端・次世代研究開発支援プログラムの研究代表）が合同で一般向けの講演会を行った。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。74 名の小・中学生・高校生・大学生・社会人など、幅広い層の聴衆が来場し、活発な質疑応答がなされ、理解度や反響を知ることができた。また、アンケートの結果も非常に好評であった。
新聞・一般 雑誌等掲載 計 0 件	
その他	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

## 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	51,800,000	32,100,000	5,696
間接経費	39,600,000	14,430,000	15,540,000	9,630,000	0
合計	171,600,000	62,530,000	67,340,000	41,730,000	5,696

## 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	87,432	51,800,000	0	51,887,432	51,576,013	311,419	0
間接経費	0	15,540,000	0	15,540,000	15,446,574	93,426	0
合計	87,432	67,340,000	0	67,427,432	67,022,587	404,845	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	26,767,824	小動物用麻酔器、生物顕微鏡用対物レンズ、卓上 微量高速遠心機、蛍光実体顕微鏡、実験用動 物・器具・試薬等
旅費	857,740	国内/国際学会参加等
謝金・人件費等	17,161,581	博士研究員等人件費
その他	6,788,868	論文投稿料、変異マウス開発試験、実験用資材 輸送 他
直接経費計	51,576,013	
間接経費計	15,446,574	
合計	67,022,587	

## 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
蛍光実体顕微鏡	Leica社 MZ10F	1	1,567,650	1,567,650	2013/3/28	慶應義塾大学
				0		