

## 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) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成25年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた 額	利息等収入 額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	99,588,581	99,588,581	0	99,588,581	99,588,581	0	5,696
間接経費	29,876,574	29,876,574	0	29,876,574	29,876,574	0	0
合計	129,465,155	129,465,155	0	129,465,155	129,465,155	0	5,696

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	2,763,608	28,097,144	26,767,824	0	57,628,576
旅費	0	35,140	857,740	0	892,880
謝金・人件費等	0	14,173,180	17,161,581	0	31,334,761
その他	0	2,943,496	6,788,868	0	9,732,364
直接経費計	2,763,608	45,248,960	51,576,013	0	99,588,581
間接経費計	0	14,430,000	15,446,574	0	29,876,574
合計	2,763,608	59,678,960	67,022,587	0	129,465,155

4. 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 LS3000	テイラーワートン社製 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, OM-AUTO	1	2,687,115	2,687,115	2011/7/11	慶應義塾大学
遺伝子導入装置	ライフテクノロジー株式会社製 MPK5000	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ズ社製 RM2255	1	2,383,996	2,383,996	2012/3/7	慶應義塾大学
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

5. 研究成果の概要

骨を中心に様々な臓器が互いの代謝を調節することに着目し、その機構の解明を目指した。その結果、ビタミンE過剰摂取により骨量が減少すること、セマフォリン3Aが感覚神経系の伸長を調節し、骨代謝の恒常性維持に関わること、および感覚神経系が骨の恒常性維持に重要な役割を果たすことを見出した。これらの成果により、ビタミンE摂取の際に骨の健康に留意する必要性が明らかとなった。また、神経系を標的とした骨粗鬆症の新規治療法の創出も期待される。

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	骨ネットワーク医学の分子基盤の解明と臨床応用
	Determining the molecular basis of osteo-network medicine and its clinical application
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	慶應義塾大学・医学部・特任准教授
	Keio University, School of Medicine, Project Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	竹田 秀
	Shu Takeda

### 研究成果の概要

(和文)：骨を中心に様々な臓器が互いの代謝を調節することに着目し、その機構の解明を目指した。その結果、ビタミンE 過剰摂取により骨量が減少すること、セマフォリン 3A が感覚神経系の伸長を調節し、骨代謝の恒常性維持に関わること、および感覚神経系が骨の恒常性維持に重要な役割を果たすことを見出した。これらの成果により、ビタミンE 摂取の際に骨の健康に留意する必要性が明らかとなった。また、神経系を標的とした骨粗鬆症の新規治療法の創出も期待される。

(英文)： We focused the fact that many organs, such as brain, fat and gastrointestinal tract affect metabolism with each other, forming a regulatory network, and bone serves as a hub for this network system, named “osteonetwork..” We tried to uncover various aspects of osteo-network. We demonstrated that over intake of vitamin E led to a decrease in bone mass and that Sema3A regulates bone remodeling by affecting sensory nerve innervations and sensory nervous system plays an important role in bone remodeling. These results uncovered that attention should be paid for the amount of vitamin E intake which would not induce osteoporosis. In the future, a new therapeutic for osteoporosis targeting nervous system is expected.

1. 執行金額 129,465,155 円  
(うち、直接経費 99,588,581 円、 間接経費 29,876,574 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成25年3月31日

### 3. 研究目的

高齢化社会を迎えた我が国において、骨粗鬆症をはじめとした運動器疾患の患者数は飛躍的に増大している。世界保健機関(WHO)は BONE AND JOINT DECADE 2000-2010 を提唱し、運動器疾患の克服を目指した研究を推進してきた。また、医療経済的にも骨関連疾患は最も伸び率の高い領域の一つであり、その病態解明と効果的な治療法の創出は急務である。こうした背景のもと、骨形成、骨吸収の分子機構の解明は骨粗鬆症の病態の理解に直結し、また骨粗鬆症の治療という臨床的側面から考えても大きな意義を持つ。最近、「心腎連関」や「脂肪血管連関」などの名称に示されるように、臓器、組織間の機能連関、相互作用による新たな代謝調節機構が注目を集めている。このことは、臓器志向型の研究が一定の成果をあげた一方、単一臓器に注目した研究手法の限界を反映するものであり、多細胞生物である生体を全体として理解し、臓器間ネットワークに着目した研究を推進することにより、未知の高次調節機能を見出しうることを強く示唆している。骨代謝領域もその例外ではなく、我々は、食欲を抑制する脂肪組織由来ホルモンであるレプチンが、脳、交感神経系を介して骨形成や(竹田ら Cell 2000, Cell 2002)、骨吸収を調節すること(竹田ら PNAS 2004, Nature 2005)、さらに、食欲調節ペプチド、ニューロメジン U (NMU)が脳に作用して骨形成を抑制すること(竹田ら Nat Med 2007)などを世界に先駆けて見出し、骨が骨外臓器により代謝調節を受けることを提唱するに至った。

本研究では、骨組織を中心に、脳、糖代謝、エネルギー代謝、消化管などとの多臓器間の代謝コミュニケーションをネットワークとして捉え(ネットワーク医学)、臓器横断的な視点からその統合的理解を目指した。具体的には、1) 骨から脳へのフィードバックシグナルの解明、2) 消化管による骨代謝調節機構の解明、3) 骨・ビタミンによるエネルギー代謝調節の分子機構の解明の3点を計画した。

### 4. 研究計画・方法

#### (1) 骨から脳へのフィードバックシグナルの解明

神経軸索ガイダンス分子 Sema3A の欠損マウスの骨代謝異常の分子機構を解明した。さらに、発生段階および発生後における知覚神経系の骨代謝への影響を判別すべく、組織、時期特異的な神経軸索ガイダンス分子欠損マウスを作成し、その骨代謝を組織学的、分子生物学的に解析した。また、骨から脳へのシグナル伝達経路(脳に作用した後、どのように骨代謝を調節するか)を in situ hybridization 法などにて詳細に検討し、骨から脳へのフィードバック系路の

全体像を解明を試みた。

(2) 消化管による骨代謝調節機構の解明

消化管由来ホルモンのグレリンの作用を組織特異的グレリン受容体欠損マウスを用いて、解析を試みた。

(3) 骨・ビタミンによるエネルギー代謝調節の分子機構の解明

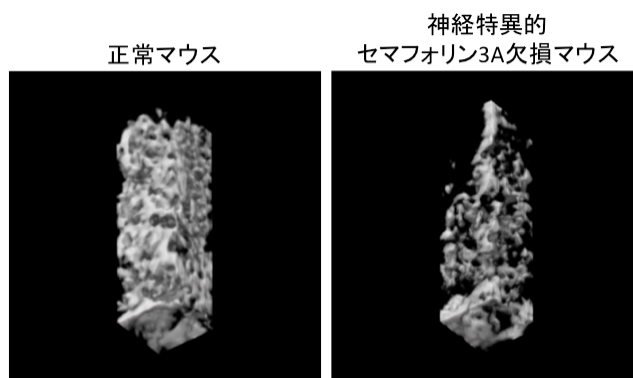
ビタミンEの骨代謝への影響を個体レベルで検討すべく、ビタミンE欠損のマウスモデルである $\alpha$ トコフェノール輸送タンパク質( $\alpha$ TTP)欠損マウスの解析を行った。

5. 研究成果・波及効果

(1) Sema3A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) 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 $\alpha$ トコフェノール輸送タンパク質( $\alpha$ 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、 $\alpha$ 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、 $\alpha$ 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、 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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(右図)。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)。

これら、我々の見出した「感覚神経系による骨代謝制御」は骨代謝研究におけるこれまでの概念を一変させ、改めて、神経系による骨代謝制御の重要性を明らかにした。我々の得た研究成果をもとに、これまで、骨代謝領域で不明であった荷重による骨代謝制御機構においても、神経系の意義が検討されている。また、我々の見出した「ビタミン E による骨粗鬆症発症の可能性」についても、骨代謝学の範疇を超え、栄養学的側面においても、ヒトのビタミン E 摂取の至適量の策定に影響を与えるなど、幅広い研究分野に影響を与えた。

普通の餌を与えたラット      ビタミンEを過剰に含んだ餌を与えたラット

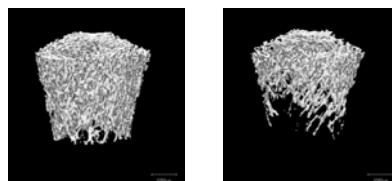


図 ラット海綿骨のマイクロCT画像

## 6. 研究発表等

雑誌論文  計 10 件	<p>(掲載済み—査読有り) 計 9 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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. <b>Int J Endocrinol</b> 2011:362981, 2011</li> <li>2. Ogata, N., Shinoda, Y., Wettschureck, N., Offermanns, S., Takeda, S., Nakamura, K., Segre, G.V., Chung, U.-i., and Kawaguchi, H. Gaq Signal in Osteoblasts Is Inhibitory to the Osteoanabolic Action of Parathyroid Hormone. <b>Journal of Biological Chemistry</b> 286:13733-13740, 2011</li> <li>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., Vilaradaga, J.P., and Noda, M. Sympathetic control of bone mass regulated by osteopontin. <b>Proc Natl Acad Sci U S A</b> 108:17767-72, 2011</li> <li>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. <b>J Bone Miner Res</b> DOI 10.1002/jbmr.1538, 2011</li> <li>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. <b>Nat Med</b> DOI 10.1038/nm.2659, 2012</li> <li>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., Vilaradaga, J.-P., and Noda, M. Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the b2-adrenergic receptor. <b>Proceedings of the National Academy of Sciences</b> 109:7433-7438, 2012</li> <li>7. 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>8. 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>9. 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—査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件 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>
--------------------	---

会議発表	専門家向け 計 55 件
計 57 件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 竹田 秀、骨代謝調節機構の新たな展開、宮崎、2011/2/25-2/27、宮崎サイエンスキャンプ(招待講演)</li> <li>2. 竹田 秀、骨粗鬆症治療の新たな展開 –骨と他臓器のクロストーク–、北九州、2011/3/8、臨床骨代謝疾患研究会(特別講演)</li> <li>3. 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</li> <li>4. 竹田 秀、骨粗鬆症の分子病態とその治療 –骨代謝を調節する新規分子からのアプローチ–、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</li> <li>5. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分け –骨質を考慮に入れた治療戦略–、旭川、2011/5/19 旭川三木会(招待講演)</li> <li>6. 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–、札幌、2011/6/25、北海道 HIV セミナー(特別講演)</li> <li>7. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分け –骨質を考慮に入れた治療戦略–、北見、2011/5/26、第 21 回 オホーツク骨粗鬆症研究会(特別講演)</li> <li>8. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分け –骨折を予防する新しいビタミン D 誘導体の展望–、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)</li> <li>9. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分け –骨折を予防する新しいビタミン D 誘導体の展望–、2011/7/21 第 96 回 盛岡臨床整形外科医会 (特別講演)</li> <li>10. 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)</li> <li>11. 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</li> <li>12. 竹田 秀、臓器間相互作用における骨の意義 –骨腎連関に着目して–、福島、2011/8/6、第 14 回 福島ホルモカンファレンス(特別講演)</li> <li>13. 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</li> <li>14. 竹田 秀、骨粗鬆症治療の新たな展開–骨と全身の関わりに着目して–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)</li> <li>15. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の使い分け–骨折を予防する新しいビタミン D 誘導体の展望–町田、2011/10/19、第 14 回町田医師会学術講演会(特別講演)</li> <li>16. 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</li> <li>17. 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ク–、神戸、2011/11/5、第 13 回 日本骨粗鬆症学会 Current Topics (招待講演)</li> <li>18. 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)</li> <li>19. 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)</li> <li>20. 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)</li> <li>21. 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)</li> <li>22. 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)</li> <li>23. 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)</li> <li>24. 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)</li> <li>25. 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</li> </ol>



	<p>センター 特別セミナー(招待講演)</p> <p>26. 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>27. 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>28. 竹田 秀、骨粗鬆症薬の薬物療法の使い分けー骨形成促進薬への期待ー、東京、2012/2/17、文京骨粗鬆症セミナー(特別講演)</p> <p>29. 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>30. 竹田 秀、骨代謝のあらたな調節機構ーオステオネットワークからみた骨粗鬆症の病態と治療ー、大阪、2012/3/17、骨粗鬆症フォーラム 2011(特別講演)</p> <p>31. 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>32. S. Takeda: Bone: Japan (2012.10 ソウル) 2012 Korean Osteoporosis Society annual meeting</p> <p>33. S Takeda: Role of Vitamin E in bone remodeling (2012.8 裾野)Bone Biology Forum</p> <p>34. S Takeda: Leptin and Bone (2012.5 フィレンツェ) ICE ECE 2012 symposium 36 Bone and Metabolism 5/7/2012</p> <p>35. 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</p> <p>36. 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</p> <p>37. 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</p> <p>38. 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</p> <p>39. 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</p> <p>40. 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</p> <p>41. 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</p> <p>42. 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</p> <p>43. 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</p> <p>44. 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</p> <p>45. 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</p> <p>46. 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</p> <p>47. 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</p> <p>48. 竹田秀 骨とストレスービタミン E の骨における生理作用ー 12/12/2012 第 35 回日本分子生物学会年会 ワークショップ 2W 111</p> <p>49. 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</p> <p>50. 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</p> <p>51. 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</p> <p>52. 竹田秀、骨粗鬆症治療の Updateー治療薬の使い分けー 医療研究会 2/19/2013</p> <p>53. 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</p>
--	---

	<p>学の前フロンティア」～骨代謝研究の観点から～ 2/21/2013</p> <p>54. 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</p> <p>55. 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</p> <p>一般向け 計2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>2. 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33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.li.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> <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>18. 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</p>

	<p>19. 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</p> <p>20. 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</p> <p>21. 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> 2011:174-178, 2013</p> <p>22. 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> 34:65-69, 2012</p> <p>23. 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> 26:173-177, 2012</p> <p>24. 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> 44:286-289, 2012</p> <p>25. 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> 20:458-461, 2012</p> <p>26. 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> 59:359-364, 2012</p> <p>27. 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> 22:1315-1322, 2012</p> <p>28. 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> 8:938-941, 2012</p> <p>29. 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> 100:835-840, 2012</p> <p>30. 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> 71:269-274, 2012</p> <p>31. 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>32. 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>33. 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. <i>Osteoporosis Japan</i> 2012; 20: 458.</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p><a href="http://www.keio-emn.jp/donation/05.html">http://www.keio-emn.jp/donation/05.html</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>①2012 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>②東京大学・五月祭の期間中、2012 年 5 月 20 日 13:00～15:00 に、東京大学・吉川雅英、</p>

	<p>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。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計4件</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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」</li> <li>▪ 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」</li> <li>▪ 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」</li> <li>▪ 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。」</li> </ul> <p>※「7. その他特記事項」参照</p>
<p>その他</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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」</li> <li>2. 2012 3/5 Deutschlandfunk (ドイツ公共ラジオ放送) Gefährliches Vitamin E-Zusätzliche Aufnahme führt im Tierversuch zum Knochenabbau-</li> </ol>

7. 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。