

長寿医療研究開発費 平成24年度 総括研究報告

骨代謝制御メカニズムの解明と骨粗鬆症への応用 (23-12)

主任研究者 池田 恭治 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部長

研究要旨

骨吸収から骨形成への連携に働き加齢とともに産生が低下する骨カップリング因子 *Cthrc1* のシグナル伝達に関わる膜タンパクを同定し (J Clin Invest 2013 in press)、*Cthrc1* の作用機構の一部を解明した。並行して、破骨細胞の培養液中に骨芽細胞の分化を促進する生物活性を生化学的手法でタンパク精製し、補体成分 C3a を同定した。C3a は骨芽細胞上の C3a 受容体を介して分化を促進すること、骨吸収とともに骨形成も亢進したエストロゲン欠乏状態では骨髄液中の C3a 濃度が上昇し、C3a 作用をブロックすると骨形成が抑制されることから、C3a も吸収から形成へのカップリングに働いていることが *in vivo* で明らかになった。

骨代謝の司令塔役として注目される骨細胞 (osteocyte) が発現するインテグリン分子が通常の荷重状態での骨 turnover とともに、非荷重による骨萎縮に関与していることが示され、機械受容・伝達におけるインテグリンの生理機能が明らかになった。さらに、インテグリン分子の下流で働く機械刺激伝導のシグナル経路の一部が明らかになった。

主任研究者

池田 恭治 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部 部長

分担研究者

竹下 淳 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部 室長

渡辺 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部 室長

伊東 昌子 長崎大学病院メディカルワークライフバランスセンター 教授

A. 研究目的

骨折の予防としてビスフォスフォネート薬が主流であり、骨の破壊を止めるには有効であるが、積極的に骨を増やす作用はなく、古い骨を新しい骨に造りかえる自己再生も強力に抑制してしまうために、長期での有用性が疑問視される。食道炎などの副作用も

ありコンプライアンスが悪い。副甲状腺ホルモン（PTH）は強力なアナボリック作用が知られているが、注射薬で1ヵ月分の費用が5万円以上と高価であり、重症の患者が適応で投与期間も18ヶ月と限定的されている。ビスフォスフォネートとPTHに代表されるように、従来は破骨細胞と骨芽細胞をターゲットした研究・治療薬の開発が中心であった。しかしながら、骨代謝はこれら細胞間の緊密な連携の上に成り立っており、また近年、第三の細胞である骨細胞（osteocyte）の司令塔としての役割にも注目が集まっている。

主任研究者らは、骨細胞のないマウスを独自に開発し、骨細胞が骨代謝の制御に重要な機能を果たしていること、とりわけ、非荷重などの力学的・機械的環境の変化を感知して、骨代謝の適応に必須の役割を担っていることを世界に先駆けて実証してきた（Cell Metabolism 2007）。また分担研究者の竹下は、骨吸収から骨形成へのカップリングに注目して、骨の自己再生の原動力となる分子の探索を行う系を開発してきた実績がある。

本研究では、破骨細胞あるいは骨芽細胞単独を対象とした研究ではなく、両者を連携するシグナル分子の探索、さらには両細胞の機能を骨の内部から制御する骨細胞に重点を置いて、骨代謝の新しい制御機構・調節因子の探索を行い、骨折予防への応用に資するような知見を得ることを目的として行っている。

B. 研究方法

分担研究者の竹下は、遺伝子発現解析と生化学的手法を駆使して、破骨細胞が分泌して骨芽細胞への分化を促進する因子の探索とそのin vivoでの機能、作用機序の解析を行っている。今年度は、すでに同定しカップリング因子としての機能を実証しているCthrc1の作用機序を解明する目的で、受容体分子の同定を試みた。リコンビナントCthrc1タンパクが結合することが確認されているマウスストローマ細胞株ST2の細胞膜画分からリコンビナントCthrc1とその抗体を用いて受容体分子を精製し、マススペクトル解析により膜分子である5T4を同定した。Cthrc1が5T4と直接結合するかどうかを免疫沈降法で、またCthrc1の骨形成促進活性に5T4がどのように関与するかを分子生物学、細胞生物学、及び生化学的手法を用いて解析した。

同じく、破骨細胞が産生するカップリング因子候補のC3aが骨芽細胞分化を促進するメカニズムを解明するために、骨芽細胞におけるC3aの強制発現やC3a受容体アゴニストとアンタゴニストを用いて骨芽細胞分化促進活性について評価した。また、卵巣摘出による骨量減少モデルマウスを用いてC3の発現量の解析と骨髄におけるC3a量の測定を行い、骨量減少とC3aの関連性を調べた。このモデルマウスにC3a受容体アンタゴニストを投与して骨解析を行うことで骨形成に及ぼす影響を解析し、骨吸収から骨形成へのカップリング機構におけるC3aの役割を解析した。

主任研究者は、骨細胞をなくしたマウスの解析から、骨細胞が骨代謝において果たす

役割を提唱している (Cell Metabolism 2007)。とりわけ、骨細胞がないと非荷重という力学的・機械的刺激に対する骨の応答が破綻することから、骨細胞は機械刺激の受容・伝導に中心的な役割を果たすと考えられる。そこで、骨細胞が果たすメカノ受容機構の解明をめざして、今年度は骨細胞でインテグリン分子をなくしたモデルの作製とその解析を行った。骨細胞でのみ標的分子を欠損させる系としてすでに、骨細胞で選択的に発現するDMP1 (dentin matrix protein 1) 遺伝子のプロモータを利用したトランスジェニックマウスを樹立しており、MITから導入した αv floxマウスと交配させることにより、骨細胞で αv インテグリンを欠失したマウスを作出した。ベースラインと尾部懸垂によって後肢を非荷重状態にした場合の骨解析を、生化学、マイクロCT、骨形態計測法によって行った。

骨細胞は石灰化した組織に1個ずつ埋まって存在するため単離はきわめて困難で、*in vitro*で研究する細胞株もほとんどない。分担研究者の渡辺は、骨細胞を標的とした診断・治療のスクリーニング系の開発をめざして、*in vitro*で骨芽細胞から骨細胞への最終分化に伴う遺伝子発現データを取得して、転写ネットワークの候補因子を絞り込んだ。今年度は、新たな骨細胞発現遺伝子として検出した機能未知のDmp4/Fam20cが、最近、カドヘリンのリン酸化酵素として同定されたFJX1と一部相同性があることから、分泌蛋白質のリン酸化酵素である可能性が示唆された。DMP1やMEPEなどsmall integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins (SIBLINGs) は細胞外基質タンパクであるが高度にリン酸化の修飾を受けていることから、これらのリン調節機能とリン酸化について検討を行った。

主任および分担研究者が開発したモデルマウスの骨量測定および骨構造・力学特性の解析はすべて、分担研究者の伊東がマイクロCT装置を使って行った。

(倫理面への配慮)

ヒトDNAやES細胞を用いた研究は含まれない。動物実験は、所属機関の動物飼育設備利用者委員会と動物実験倫理委員会において動物数、麻酔の方法、安楽死の方法、ストレスを和らげる方法など倫理的な側面からの審査を受けた。実験は、動物愛護の精神に則って実施した。

C. 研究結果

竹下らは、骨カップリング因子としてCthrc1を同定しており、その作用機序を解明して創薬への応用の可能性を探るために、生化学の手法を用いて受容体分子を探索しているがその過程でCthrc1の結合タンパクとして5T4を同定した。5T4は細胞外領域に7回のleucine-rich repeat domainを有し、細胞内領域にPDZ-binding domainを持つI型膜貫通型タンパクである。Cthrc1は5T4と細胞表面上で結合することが免疫沈降により判明した。標的細胞で5T4をノックダウンすると、骨芽細胞への分化指標であるALP活性が低下し、Cthrc1の濃度依存的ALP促進活性も消失した。以上から、5T4は

受容体複合体の一部としてシグナル伝達に寄与することが示唆された。**Cthrc1** を **ST2** 細胞に作用させると β カテニンの上昇と核内への移行は認められた。また、**Cthrc1** により **PKC δ** の基質であるリン酸化 **MARKS** の増強が認められた。これらのことから、**Cthrc1** は、骨芽細胞の分化において古典的 **Wnt** シグナル経路と **PCP** に代表される非古典的 **Wnt** シグナル経路の両方のシグナル伝達を刺激する分子であることが示唆された。

Cthrc1 と並行して、骨カップリング因子として破骨細胞の培養上清中から精製・同定した **C3a** も、骨芽細胞分化を促進することが明らかになった。すなわち、**C3a** の受容体は骨芽細胞で発現しており、骨芽細胞で **C3a** を強制発現すると分化が促進すること、**C3a** 受容体特異的アゴニストは単独で骨芽細胞分化を促進すること、一方、**C3a** 受容体アンタゴニストは破骨細胞培養上清の添加による骨芽細胞分化促進活性を濃度依存的に阻害した。マウス卵巣摘出による骨代謝回転亢進モデルにおいて、骨での **C3** の発現が上昇すること、骨髄中の **C3a** 濃度も上昇していることが分かった。このモデルマウスに **C3a** 受容体アンタゴニストを投与し、 μ CT 解析と骨形態計測による骨解析をおこなったところ、卵巣摘出によるエストロゲン欠乏によって誘導された骨吸収に続発する骨形成の促進が抑制され、さらなる骨量減少の増悪を引き起こすことが判明した。すなわち、エストロゲン欠乏状態で上昇する **C3a** は、破骨細胞から骨芽細胞へのカップリングに作用して、骨吸収にカップルして刺激される骨形成に寄与しているものと考えられる。

主任研究者らは、骨に埋まる骨細胞が骨代謝の制御において、とりわけ非荷重などの物理的刺激の受容・伝達に重要な生理機能を担うことを個体レベルで明らかにし、診断・治療のターゲットであることを提唱した (*Cell Metabolism* 2007)。そこで機械受容に働く可能性があるインテグリンファミリーメンバーに注目して、まず **α v flox** マウスを **osterix-cre** マウスと交配することによって骨細胞を含む骨芽細胞系列で欠失したモデルマウスを樹立したところ、ベースラインでの低骨量と **turnover** の抑制、さらには非荷重による骨萎縮の緩和が見られた。そこで、**DMP1-cre** マウスとの交配によって骨細胞特異的に **α v** を欠失したモデルを作成したところ、同様にベースでの低骨代謝回転と非荷重に対する応答の低下が見られた。その原因として、通常非荷重状態で見られる骨形成の抑制反応が低下していることが組織計測の結果判明した。すなわち、骨細胞が発現する接着分子 **α v** は非荷重状態を感知することで、骨形成の抑制と骨萎縮に関与していることが示唆された。

分担研究者の渡辺は、長期培養による骨細胞分化系で発現上昇するものとして注目した **DMP1/Fam20c** の機能について解析した。**Fam20c** は、ショウジョウバエ **Four-jointed** と領域に限定した弱い相同性があり、**Four-jointed** はショウジョウバエ **Cadherin** の **Fat** の細胞外ドメインリン酸化酵素として報告されていたことから、**Fam20c** についてリン酸化酵素活性が示唆された。一方で、骨細胞に高発現する **SIBLING** の細胞外タンパク質ファミリーは高度にリン酸化されていることが知られていたため、**Fam20c** の基質が **SIBLING** タンパクである可能性について検討を行った。その結果、**Fam20c** が **DMP1** および **MEPE** をリン

酸化すること、Fam20c をノックダウンした細胞では、Fgf23mRNA が 2~2.5 倍に上昇することが判明した。

以上本研究で開発したマウスモデルの、マイクロ CT による 3 次元骨解析は分担研究者の伊東が行った。

D. 考察と結論

骨吸収から骨形成へのカップリングは、骨代謝の基本原則である。まず骨破壊が起こらないと、次の骨形成は刺激されない仕組みになっており、この仕組みによって骨の代謝が正常に進行し骨の質と量が維持される。我々は、骨の老化は、吸収から形成へのカップリング機構が衰退する結果であるとの作業仮説をもっており、カップリングに関わる因子の探索と作用メカニズムの解明は、骨粗鬆症の病因を理解し有効な予防・治療手段を創生する上で重要であると考えている。

分担研究者の竹下が同定した Cthrc1 は、破骨細胞が分泌することが証明されている数少ないタンパクの一つである (J Clin Invest 2013 in press)。しかも Cthrc1 は、破骨細胞が酸やカテプシン K の分泌により骨を吸収しはじめてはじめて産生誘導されるタンパクであり、破骨細胞の吸収活性と密接にリンクしている。Cthrc1 の骨での発現は、加齢によって段階的に低下し、ビスフォスフォネート投与によって抑制、逆に、PTH のように骨の turnover を上げアナボリックに働く状況では産生が高まり、骨の代謝状況と Cthrc1 の産生がきわめてよく相関するとの結果が得られている。さらに、骨での Cthrc1 の産生を高めるような化合物を投与すると、エストロゲン欠乏による骨量減少が抑制されるとの予備実験の結果も得ていることから、Cthrc1 のようなカップリング因子の作用を増強することで骨の老化が制御可能であるとの基本原理が成り立つ。Cthrc1 は加齢によって減衰するカップリング機能を強化・維持する上で合理的な標的分子と考えられる。

竹下らは Cthrc1 の作用メカニズムを解明するために、その受容体分子の探索を開始した。標的細胞と考えられる骨髄ストローマ細胞の細胞膜画分において、Cthrc1 と結合する分子を生化学的に解析することにより、新たな分子 5T4 を同定した。5T4 は Cthrc1 の作用に必須であり、骨において強力なアナボリック分子として働く Wnt タンパクの β -catenin 依存のおよび非依存のシグナル経路の両方を活性化するとの予備結果も得られている。5T4 の作用と Cthrc1 の作用メカニズムを解明することにより、新しいアナボリック薬の開発の道が開かれる可能性がある。

骨の代謝は、破骨細胞と骨芽細胞の間だけでなく、骨に埋まった第三の細胞と言われる骨細胞による骨吸収・形成の制御が最近ますます注目されるようになってきた。主任研究者のグループでは、骨細胞を生体において破壊することによって骨細胞の重要な生理機能を世界にさきがけて報告している (cell metabolism 2007)。骨細胞の機能分子とその生理機能を明らかにする目的で、本事業において骨細胞で特異的に遺伝子改変を行うためのト

ランスジェニックマウスを樹立し、細胞膜でのシグナル伝達や機械応答に重要な役割を果たすと考えられる αv インテグリン分子の欠失モデルを作成した。その結果、非荷重による骨応答が阻害されることが明らかとなった。したがって、 αv は骨細胞において少なくとも非荷重状態を感知する機構の一部となっているものと推察される。さらに、 αv インテグリンをなくした細胞モデルを利用することにより、機械的刺激に反応してその下流で活性化される細胞内シグナルと核内の転写因子についても新たな情報が得られつつある。今後はこれらメカノシグナル経路の解明と *in vivo* における機能の実証を進めていく予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Takeshita S, Fumoto T, Matsuoka K, Park K, Aburatani H, Kato S, Ito M, Ikeda K: Osteoclast-secreted Cthrc1 in the coupling of bone resorption to formation. **J Clin Invest** 2013 in press

Indo Y, Takeshita S, Ishii K, Hoshii T, Aburatani H, Hirao A, Ikeda K: Metabolic regulation of osteoclast differentiation and function. **J Bone Miner Res** 2013 (DOI 10.1002/jbmr.1976)

Li M, Hasegawa T, Hogo H, Tatsumi S, Liu Z, Guo Y, Sasaki M, Tabata C, Yamamoto T, Ikeda K, Amizuka N: Histological examination on osteoblastic activities in the alveolar bone of transgenic mice with induced ablation of osteocytes. **Histol Histopathol** 28:327-335, 2013

Eguchi T, Watanabe K, Hara ES, Ino M, Kuboki R, & Calderwood SK: OstemiR: a novel panel of microRNA biomarkers in osteoblastic and osteocytic differentiation from mesenchymal stem cell. **PLoS ONE** 8, e58796, 2013.

Wang Y, Liu W, Masuyama R, Fukuyama R, Ito M, Zhang Q, Komori H, Murakami T, Moriishi T, Miyazaki T, Kitazawa R, Yoshida CA, Kawai Y, Izumi S, Komori T: Pyruvate dehydrogenase kinase 4 induces bone loss at unloading by promoting osteoclastogenesis. **Bone** 50(1): 409-419, 2012

K. Chiba, M. Uetani, Y. Kido, M. Ito, N. Okazaki, K. Taguchi, H. Shindo: Osteoporotic changes of subchondral trabecular bone in osteoarthritis of the knee: a 3-T MRI study. **Osteoporos Int** 23(2): 589-597, 2012

Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Yoshikawa H, Nishizawa Y, Fujita T, Shiraki M: Randomized teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (tower) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. **J Clin Endocrinol Metab** 97(9): 3097-3106, 2012

Moriishi T, Fukuyama R, Ito M, Miyazaki T, Maeno T, Kawai Y, Komori H, Komori T: Osteocyte Network; a Negative Regulatory System for Bone Mass Augmented by the Induction of Rankl in Osteoblasts and Sost in Osteocytes at Unloading. **Plos ONE** 7, e40143, 2012

R. Okazaki, H. Hagino, M. Ito, T. Sone, T. Nakamura, H. Mizunuma, M. Fukunaga, M. Shiraiishi, Y. Nishizawa, Y. Ohashi, T. Matsumoto: Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis. **Osteoporos Int** 23(6): 1737-1745, 2012

2. 学会発表

池田恭治 : Signaling between osteoclasts and osteoblasts 4th International Conference on Osteoimmunology. 6月20日 Corfu, Greece

池田恭治 : 骨の代謝と老化 第54回日本老年医学会学術集会 若手企画シンポジウム “筋骨格系の老化とその制御について” 6月29日 東京

池田恭治 : リモデリングと骨質 シンポジウム “骨質” 第30回日本骨代謝学会学術集会 7月19日 東京

池田恭治 : 骨粗鬆症の動物モデル 第27回日本整形外科学会基礎学術集会シンポジウム 10月27日 名古屋

Takehita S, Fumoto T, Ikeda K: Pre-adipocytes support osteoclastogenesis through RANKL expression. The 34th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 10月15日 Minneapolis, Minnesota

Sato M, Asada N, Minagawa K, Kawano Y, Kawano H, Wakahashi K, Sada A, Ikeda K, Matui T, Katayama Y: Osteocytes in the Homeostasis of Remote Organs. The 34th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 10月13日 Minneapolis, Minnesota

松岡和彦、池田恭治、竹下淳 : 破骨細胞が分泌する骨芽細胞分化促進因子の精製 第85回日本生化学会大会 12月16日 福岡

Fumoto T, Takeshita S, Ito M, Ikeda K : Osteoblast- and T cell-derived RANKL in osteoclastogenesis. International Symposium on genetic and epigenetic control of cell fate, Nov 6, Kyoto

Indo Y, Takeshita S, Aburatani H, Ikeda K : Metabolic regulation of osteoclast differentiation and bone resorption. International Symposium on genetic and epigenetic control of cell fate, Nov 6, Kyoto

渡辺 研 : 骨芽細胞系に発現する細胞外タンパク質リン酸化酵素 FAM20C/DMP4 の同定 第 85 回日本生化学会大会 平成 24 年 12 月 15 日 福岡

Nishida A, Ito M, Uetani M: Clinical abdominal CT can effectively predict the risk for osteoporotic vertebral fracture. ASBMR Annual Meeting, 2012.10.12, Minneapolis

Chiba K, Nango N, Kubota S, Okazaki N, Taguchi K, Osaki M, Ito M: Relationship between microstructure and degree of mineralization of subchondral bone in osteoarthritis: synchrotron radiation micro CT study. ASBMR Annual Meeting, 2012.10.14, Minneapolis

Okazaki N, Chiba K, Taguchi K, Nango N, Ito M, Osaki M: Microfractures in the femoral head of patients with osteoporosis: analysis of microcallus by synchrotron radiation micro-CT. ASBMR Annual Meeting, 2012.10.15, Minneapolis

Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Nakano T, Ito M, Sone T, Yoneda T, Matsui S, Takami H, Fukunaga M: Effects of denosumab on fracture risk in Japanese patients with osteoporosis- Restuts of 2-year data from the denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). ASBMR Annual Meeting, 2012.10.14, Minneapolis

Matsuzaki K, Ito M, Kaneko H, Kato M, Hikata T, Nango N, Matsumoto M, Toyama Y: Efficacy of osteoporotic agents in trabecular microstructure. ASBMR Annual Meeting, 2012.10.14, Minneapolis

伊東昌子 : かかりつけ医がみる骨粗鬆症～ガイドライン改訂を踏まえて～ (基調講演)。Recalbon Executive Practitioner Leaders Meeting、2012. 2. 18、東京

伊東昌子 : 実臨床における骨粗鬆症治療ガイドライン (パネルディスカッション)。骨とビタミンD 講演会、2012. 4. 5、長崎

伊東昌子 : テリパラチドの骨質への作用。大阪骨粗鬆症治療セミナー 骨粗鬆症治療最前線、2012. 4. 14、大阪

伊東昌子 : 椎体X線写真に基づく椎体骨折の評価方法について。第 41 回日本脊椎脊髄病

学会（シンポジウム）、2012. 4. 20、久留米

伊東昌子：画像に基づく骨評価の臨床応用。第 85 回日本内分泌学術総会（シンポジウム）、2012. 4. 20、名古屋

伊東昌子：骨粗鬆症性既存および新規椎体骨折に対する単純 X 線の有用性とその限界。第 85 回日本整形外科学会学術総会（シンポジウム）、2012. 5. 18、京都

伊東昌子：CT を用いた骨構造解析と臨床における有用性。第 11 回松本ボーンフォーラム、2012. 5. 25、松本

伊東昌子：エルデカルシトールの構造特性と骨強度特性への効果。第 3 2 回日本骨形態計測学会（イブニングセミナー）、2012. 6. 7、大阪

伊東昌子：臨床用 CT による骨構造解析。第 3 2 回日本骨形態計測学会（ワークショップ）、2012. 6. 8、大阪

伊東昌子：PTH 投与による骨質への効果。第 3 2 回日本骨形態計測学会（シンポジウム）、2012. 6. 8、大阪

松崎健一郎、伊東昌子、金子博徳、加藤雅敬、南郷侑史、松本守雄、戸山芳昭：椎体骨梁微細構造に対する骨粗鬆症治療薬の効果—二重盲検法無作為割り付けによる介入試験の結果—。第 3 2 回日本骨形態計測学会、2012. 6. 8、大阪

西田暁史、伊東昌子、中田朋子、上谷雅孝：腹部 CT 画像による骨密度評価の有用性に関する研究。第 3 2 回日本骨形態計測学会、2012. 6. 9、大阪

池田 聡、酒井昭典、大西英生、竹内慶法、田中秀敏、村上秀孝、齋藤 充、伊東昌子：非定型大腿骨骨幹部骨折は骨質障害と大腿骨彎曲変形に依存している可能性が高い—ビスフォスフォネート製剤 5 年間で内服患者に生じた非定型大腿骨骨幹部不全骨折症例での検討—。第 3 2 回日本骨形態計測学会、2012. 6. 9、大阪

伊東昌子：新規ビタミン D3 製剤の骨質への効果。愛知県骨粗鬆症学術講演会、2012. 7. 7、名古屋

伊東昌子：骨粗鬆症治療薬による骨構造・骨強度改善効果について。第 1 回佐賀アンチエイジング研究会、2012. 7. 11、佐賀

伊東昌子：骨粗鬆症治療薬の骨構造特性への効果。第 30 回日本骨代謝学会学術集会（シンポジウム）、2012. 7. 19、東京

伊東昌子：エルデカルシトール—骨構造改善による骨強度増強効果の考察—。第 30 回日本骨代謝学会学術集会（シンポジウム）、2012. 7. 20、東京

佐藤 潔、李 智媛、飯村忠浩、保田尚孝、伊東昌子、小村 健、山口 朗：口腔癌による骨破壊では間質細胞と癌細胞の両者が産生する RANKL が重要である。第 30 回日本骨代謝学会学術集会、2012. 7. 21、東京

伊東昌子：加齢・骨粗鬆症化、薬物療法における大腿骨ジオメトリーの変化。第 9 回群馬リハビリテーション医学フォーラム、2012. 8. 23、前橋

伊東昌子：ラロキシフェンの骨質改善効果から骨折防止効果を考える。第 14 回日本骨粗鬆症学会（ランチョンセミナー）、2012. 9. 27、新潟

伊東昌子：テリパラチドの骨質への効果と臨床における有用性。第 14 回日本骨粗鬆症学会（ランチョンセミナー）、2012. 9. 28、新潟

伊東昌子：画像を用いた骨折とそのリスクの評価。第 48 回日本医学放射線学会秋季臨床大会（シンポジウム）、2012. 9. 28、長崎

伊東昌子：女性の Well-Aging を実現するために～骨の果たす役割～（総合討論パネリスト）。なでしこフォーラム in 九州、2012. 10. 21、福岡

伊東昌子：海綿骨・皮質骨微細構造評価と骨力学特性。第 6 回骨・軟骨フロンティア、2012. 11. 17、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし