

2018年1月9日-2018年3月30日

Bone Clubs 紹介論文リスト

1. Nat Commun 8:2043, 2017  
Gli1 は骨形成および骨折修復における骨前駆細胞を標識する
2. Cancer Cell 32:654–668, 2017  
がん関連線維芽細胞は主要への PMN-MDSC の浸潤により CSF1 受容体阻害の抗腫瘍効果を中和している
3. J Microbiol Biotechnol 28:357-366, 2018  
Fischer 344 ラットにおける *Boesenbergia pandurata* の加齢性歯周炎および歯槽骨喪失に対する阻害効果
4. J Clin Invest 128:846–860, 2018  
腱が骨に侵入する場所での TGF- $\beta$  の異常な活性化が腱付着部症様の疾患を引き起こす
5. N Engl J Med 376:1141-1146, 2017  
leukocyte adhesion deficiency type 1 における IL-12 および IL-23 の遮断
6. J Bone Miner Res doi:10.1002/jbmr.3397 [Epub ahead of print], 2018  
スクレロスタチンは外傷後の変形性関節症を改善し、外傷後の MMP2/3 の発現を抑制する
7. PLOS ONE 13:e0191611, 2018  
気腫のマウスモデルにおける長期のたばこ煙曝露が骨の代謝、構造および質に及ぼす影響
8. Bone 103:12-19, 2017  
成体哺乳動物の長骨の骨折修復における Sox9 陽性骨膜細胞の役割
9. JCI Insight 3(3).pii: 89624, 2018  
骨芽細胞へパラン硫酸は、オステオプロテゲリン機能および骨量を調節する。
10. Nature 553:96-100, 2018  
細胞老化はストレス反応性の細胞周期停止プログラムで、悪性化細胞の拡大防止に働いている
11. Biomaterials doi:10.1016/j.biomaterials.2017.10.033. [Epub ahead of print], 2017  
CD169<sup>+</sup>マクロファージは骨芽細胞の維持に重要であり、骨修復における膜内骨化および軟骨内骨化を促進する
12. Proc Natl Acad Sci USA 115:E428-E437, 2018

骨格幹細胞における活性型  $G\alpha_s$  変異体の発現は、線維性異形成の開始および維持に必要である

1. 2018年1月12日(金) 溝口利英 抄読

Gli1 identifies osteogenic progenitors for bone formation and fracture repair.

Shi Y, He G, Lee WC, McKenzie JA, Silva MJ, Long F.

Nat Commun 8:2043, 2017

#### Gli1 は骨形成および骨折修復における骨前駆細胞を標識する

骨形成を円滑に進めるには、間葉系前駆細胞からの骨芽細胞の供給が必須である。本論文では、ヘッジホッグシグナル(Hh)の下流に位置する転写因子 Gli1 の陽性細胞が、骨芽細胞の供給源であることを示した。Gli1 陽性細胞は成長板直下に局在するため「骨幹端間葉前駆細胞」(MMPs: metaphyseal mesenchymal progenitors)と名付けられた。MMPs は、骨芽細胞に分化し、成長過程の海綿骨形成に寄与する。それに加え、脂肪細胞およびレプチン受容体(LepR)陽性の間葉系前駆細胞に分化し、骨髄の恒常性維持に働く。MMPs で Hh シグナルを抑制すると、その増殖および骨芽細胞分化能が低下した。また、MMPs で Wnt シグナルの下流分子である $\beta$ -catenin を欠損すると、骨芽細胞分化が低下し、脂肪細胞分化が上昇した。さらに、MMPs は骨外膜にも局在し、骨折後に軟骨細胞と骨芽細胞に分化して、その修復過程に寄与した。以上の結果より、Gli1 は、骨の成長と修復の両方を担う間葉系前駆細胞を標識することが示された。

2. 2018年1月12日(金) 吉田和薫 抄読

Cancer-Associated Fibroblasts Neutralize the Antitumor Effect of CSF1 Receptor Blockade by Inducing PMN-MDSC Infiltration of Tumors.

Kumar V, Donthireddy L, Marvel D, Condamine T, Wang F, Lavilla-Alonso S, Hashimoto A, Vonteddu P, Behera R, Goins MA, Mulligan C, Nam B, Hockstein N, Denstman F, Shakamuri S, Speicher DW, Weeraratna AT, Chao T, Vonderheide RH, Languino LR, Ordentlich P, Liu Q, Xu X, Lo A, Puré E, Zhang C, Loboda A, Sepulveda MA, Snyder LA, Gabrilovich DI.

Cancer Cell 32: 654–668, 2017

#### がん関連線維芽細胞は主要への PMN-MDSC の浸潤により CSF1 受容体阻害の抗腫瘍効果を中和している

腫瘍関連マクロファージ(TAM)は腫瘍の発展のすべての面に寄与する。TAM を標的とした CSF1R 阻害剤に注目が集まっているが、抗腫瘍効果はごく限定的である。我々は CSF1R を標的とした治療の効果が限定的であるメカニズムを検証した。我々は腫瘍関連線維芽細胞(CAF)が顆粒球の腫瘍へのリクルートを促すケモカインの主な分泌源であることを発見した。腫瘍細胞が産生する CSF1 が CAF において顆粒球特異的ケモカインの HDAC2 調節性発現低下を起し、

顆粒球の腫瘍への遊走を抑制している。CSF1R 阻害はその抑制を解除し、顆粒球の腫瘍への遊走を増加させる。CSF1R 阻害と CXCR2 阻害の併用は顆粒球尾腫瘍への浸潤を抑制し、強い抗腫瘍効果を示す。

### 3. 2018 年 2 月 2 日(金) 尾崎友輝 抄読

Inhibitory Effects of *Boesenbergia pandurata* on Age-Related Periodontal Inflammation and Alveolar Bone Loss in Fischer 344 Rats.

Kim H, Kim C, Kim DU, Chung HC, Hwang JK.

J Microbiol Biotechnol 28:357-366, 2018

#### Fischer 344 ラットにおける *Boesenbergia pandurata* の加齢性歯周炎および歯槽骨喪失に対する阻害効果

歯周炎は、口腔の病原体および老化によって引き起こされる感染性疾患であり、歯周組織の破壊や歯槽骨の喪失をもたらす。この研究は、パンデュラチン A を含む *Boesenbergia pandurata* 抽出物(BPE)が、老化により歯周炎を惹起したラットに対して抗歯周炎効果を発揮するかどうかを調べた。老化ラットに対して BPE (200mg / kg / day) を 8 週間経口投与すると、歯肉組織の IL-1 $\beta$ 、NF- $\kappa$ B、MMP-2、MMP-8 が有意に減少した。歯槽骨では、染色およびマイクロ CT を用いた組織学的分析により、BPE を投与した老化ラットの歯槽骨吸収の減衰が明らかになり、NFATc1、c-Fos、TRAP、カテプシン K の mRNA およびタンパク質発現が有意に低下した。BPE 投与は、ALP や COL1A1 などの骨芽細胞分化マーカーの発現を増加させただけでなく、OPG/RANKL 比も増加した。まとめると、BPE が歯周病の予防または治療のための天然資源であることを強く示唆している。

### 4. 2018 年 2 月 2 日村上康平 抄読

Aberrant TGF- $\beta$  activation in bone tendon insertion induces enthesopathy-like disease.

Wang X, Xie L, Crane J, Zhen G, Li F, Yang P, Gao M, Deng R, Wang Y, Jia X, Fan C, Wan M, Cao X.

J Clin Invest 128:846–860, 2018

#### 腱が骨に侵入する場所での TGF- $\beta$ の異常な活性化が腱付着部症様の疾患を引き起こす

腱付着部症は、骨と腱または靭帯の侵入部位の障害である。腱付着部症はすべての腱-靭帯疾患の 4 分の 1 を占め、治療するのが最も困難な疾患の 1 つである。その高い罹患率にもかかわらず、この正確な病因は未知のままである。ここで、著者らはアキレス腱部分切断(SMTS)の腱付

着部症モデルマウスおよび背屈固定(Dorsiflexion Immobilization)の腱附着部症モデルマウスの両方で TGF- $\beta$  が活性化されたことを示す。高濃度の活性型 TGF- $\beta$  は、間葉系間質幹細胞(MSC)を集簇させ、過剰な血管形成、骨量の低下、線維軟骨の石灰化を引き起こした。また、骨における活性型 TGF- $\beta$  1 のトランスジェニック発現は、SMTS および DI マウスで観察された表現型に類似した表現型を有する慢性関節症を誘発した。TGF- $\beta$  中和抗体 1D11 の注射によって TGF- $\beta$  活性を阻害すると、過剰な血管形成は減弱し、SMTS マウスの骨リモデリングは回復した。1D11 が投与された SMTS モデルマウスの線維軟骨は、対照処置と比較して、プロテオグリカンが増加し、コラーゲン X およびマトリックスメタロプロテイナーゼ 13 発現が減少した。注目すべきことに、マウス MSC における TGF- $\beta$  II 型受容体をノックアウトすることで、野生型同腹仔と比較して SMTS 後の骨微細構造および線維軟骨を保存することができた。以上の結果から、骨髄における活性型 TGF- $\beta$  レベルの上昇は、腱附着部症の初期病理学的変化を誘発することが示され、TGF- $\beta$  の阻害は潜在的な治療戦略であり得る。

5. 2018 年 2 月 9 日(金) 堀部寛治 抄読

Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1.

Moutsopoulos NM, Zerbe CS, Wild T, Dutzan N, Brenchley L, DiPasquale G, Uzel G, Axelrod KC, Lisco A, Notarangelo LD, Hajishengallis G, Notarangelo LD, Holland SM.

N Engl J Med 376:1141-1146, 2017

[leukocyte adhesion deficiency type 1 における IL-12 および IL-23 の遮断](#)

今回の報告で、協力者である leukocyte adhesion deficiency type 1(LAD1)の患者は、重度の歯周炎および難治性で深刻な仙骨創傷を有していた。筆者らは、以前に LAD1 患者および、LAD1 のモデルマウスの炎症部位において、IL-23 および IL-17 が多量に存在し、LAD1 モデルマウスにおける IL-23-IL-17 経路の遮断は炎症を抑制することを報告した。ustekinumab は、IL-23 と IL-12 に共通するサブユニットである p40 に結合する抗体であり、IL-23 依存性の IL-17 産生を低下させる。筆者らは、この ustekinumab を LAD1 患者に投与する治療計画を作成した。治療 1 年後、重篤な感染や有害反応なしに患者の炎症性病変を解消した。IL-23 および IL-17 の阻害は、LAD1 患者の健康管理において有用である可能性がある。

6. 2018 年 2 月 9 日(金)小出雅則 抄読

SOST/Sclerostin improves post traumatic osteoarthritis and inhibits MMP2/3 expression after Injury.

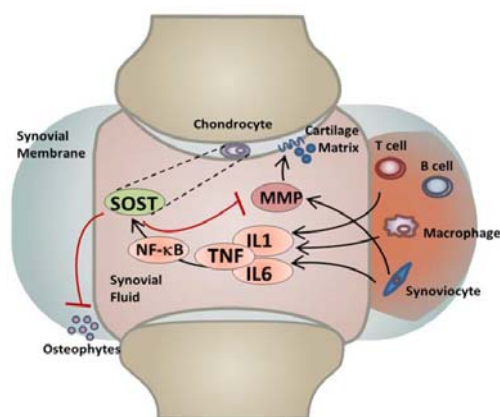
Chang JC, Christiansen BA, Murugesu DK, Sebastian A, Hum NR, Collette NM, Hatsell S, Economides AN, Blanchette CD, Loots GG.

J Bone Miner Res doi:10.1002/jbmr.3397 [Epub ahead of print], 2018

### スクレロスチンは外傷後の変形性関節症を改善し、外傷後の MMP2/3 の発現を抑制する

前十字靭帯 (ACL) 断裂を有する患者は、外傷後の変形性関節症 (OA) を発症する可能性が 2 倍高い。毎年、米国には 900,000 人以上の関節疾患があり、OA は症例全体の 12% を占める。PTOA は身体活動の減少、筋骨格系の反応低下をもたらし、重症例では機能回復のため関節置

#### 外傷後の変形性関節症におけるスクレロスチンの役割



換が必要となる。したがって、外傷後の軟骨の劣化を防止する処置は重要である。Wnt アンタゴニストであり、骨形成の強力な負の制御因子であるスクレロスチン (Sost) は、OA における軟骨細胞機能を調節することが示された。著者らは、Sost の高発現が外傷後の OA に対して防御的に作用するか検討するために、Sost トランスジェニック (SostTG) およびノックアウト (Sost<sup>-/-</sup>) マウスにおける非侵襲的脛骨圧迫負荷モデルを用いて OA の進行を評価した。野生型および Sost<sup>-/-</sup>と比較して、SostTG マウスは傷害後 16 週の PTOA 症状の著しい減少を呈した。更に、SostTG は骨棘の形成が減少した。SostTG は MMP 活性化の低下を呈した。また、傷害直後に rSost の関節内投与は MMP 活性を有意に低下させた。傷害に対する Sost 活性化は、TNF $\alpha$  および NF- $\kappa$ B 依存的であった。これらの結果は、傷害後に関節軟骨が Sost を誘導して軟骨損傷を防御するという、興味深い知見である。

7. 2018 年 2 月 16 日 荒井 敦抄読

Effects of long-term cigarette smoke exposure on bone metabolism, structure, and quality in a mouse model of emphysema.

Sasaki M, Chubachi S, Kameyama N, Sato M, Haraguchi M, Miyazaki M, Takahashi S, Nakano T, Kuroda Y, Betsuyaku T, Matsuo K.

PLoS One 13:e0191611, 2018

#### 気腫のマウスモデルにおける長期のたばこ煙曝露が骨の代謝、構造および質に及ぼす影響

喫煙は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および骨粗鬆症の共通の危険因子である。COPD 患者では、重度の気腫が椎骨骨折の危険因子である。しかし、喫煙や肺気腫の骨の健康への影響は不明な点が多い。本解析では、たばこ煙 (CS) 曝露によって誘発された気腫のマウスモデルにおける骨の劣化について解析をおこなった。4 週間の短期間の曝露は、マウスの骨代謝回転の減少および骨量の増加が認められた。しかし、20 週間および 40 週間の長期曝露は、破骨細胞数を増加させ、骨量を増加させたが、骨成長を損なう。さらに、長期 CS 曝露は、コラーゲン繊維および生物学的アパタイト c 軸の方向転換により腰椎の骨質を悪化させた。この動物モデルは、喫煙によって引き起こされる肺気腫と骨質の劣化との関連メカニズムを解明する一助となる。

8. 2018 年 3 月 2 日(金) 楊 孟雨 抄読

Sox9 positive periosteal cells in fracture repair of the adult mammalian long bone.

He X, Bougioukli S, Ortega B, Arevalo E, Lieberman JR, McMahon AP.

Bone 103:12-19, 2017

#### 成体哺乳動物の長骨の骨折修復における Sox9 陽性骨膜細胞の役割

骨折治癒過程はよく特徴づけられている。しかし骨修復に関与する前駆細胞の正確な供給源および遺伝子プロファイルは、不明である。Sox9 の発現は骨および軟骨形成に先行することが知られる。著者らは、Sox9 陽性骨膜細胞は骨折修復に関与する前駆細胞であるかを解析した。方法:我々は、Sox9CreErt2: Td-Tomato マウスにタモキシフェンを投与し、Sox9 陽性細胞をラベルし、その子孫細胞を追跡した。インタクトな大腿骨を免疫染色および RNA シークエンシングを用い、Td-Tomato 陽性の Sox9 を発現していた子孫細胞の骨内分布および遺伝子発現プロファイルを評価した。骨折治癒過程における Td-Tomato 陽性細胞の役割を評価するために、骨幹端に骨折を施した。骨折後の 3,9 または 56 日目に、骨折部位を X 線、組織学および免疫染色によって評価した。結果:インタクトな成体マウスの大腿骨において、Td-Tomato 陽性細胞は、原発性海綿体、骨膜および内胚葉において観察された。RNA シークエンシングは、Td-Tomato 陽性細胞は、Sox9 および、骨芽細胞と軟骨細胞特異的遺伝子の mRNA を発現していた。骨折モデルでは、Td-Tomato 陽性の軟骨細胞、骨芽細胞および骨細胞が手術後 3 日目に観察され、さらに、軟骨細胞、骨芽細胞および骨細胞に分化することによって、Td-Tomato 陽性細胞は骨折修復プロセス



に寄与することが示された。結論: Sox9 陽性細胞は成体の骨膜に存在していた。Sox9 陽性細胞の追跡より、骨折した大腿骨の修復において、Sox9 陽性細胞の子孫が軟骨細胞、骨芽細胞および骨細胞に分化した。Sox9 陽性細胞は硬組織形成細胞の前駆細胞としての広範な役割が示唆された。

9. 2018 年 3 月 9 日(金) 高橋直之 抄読

Osteoblastic heparan sulfate regulates osteoprotegerin function and bone mass.

Nozawa S, Inubushi T, Irie F, Takigami I, Matsumoto K, Shimizu K, Akiyama H, Yamaguchi Y. JCI Insight 3(3). pii: 89624, 2018

**骨芽細胞ヘパラン硫酸は、オステオプロテゲリン機能および骨量を調節する**

骨のリモデリングは、骨形成および再吸収を含む高度に調整されたプロセスであり、このプロセスの不均衡は骨粗鬆症をもたらす。長期のヘパリン療法が骨粗鬆症を引き起こすことは知られており、ヘパリンの生理学的対応物であるヘパラン硫酸 (heparan sulfate: HS) が骨量調節に関与していることが示唆されている。しかしながら、成人の骨における内因性 HS の役割は不明である。骨ホメオスタシスにおける HS の役割を決定するために、著者らは、HS 生合成のための必須グリコシルトランスフェラーゼをコードする Ext1 を骨芽細胞において条件的に欠損させた。この条件変異マウスは、重篤な骨減少症を発症した。驚くべきことに、この表現型は、骨形成の障害ではなく、骨吸収の増強によるものであった。著者らは、RANKL の可溶性デコイ受容体であるオステオプロテゲリン (OPG) が、RANKL / RANK シグナル伝達を効率的に阻害するために骨芽細胞表面と会合する必要があり、HS が OPG の細胞表面結合パートナーとして働くことを示した。また、Ext1 のヘテロ接合変異によって引き起こされる multiple hereditary exostoses (MHE)、それは遺伝性骨障を示すが、その患者の骨密度は低下していることを見出した。この研究で明らかにされたメカニズムがヒトの骨量低下に関連するという可能性が示唆された。

10. 2018 年 3 月 9 日(金) 吉田和薫 抄読

Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness.

Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, Däbritz JHM, Zhao Z, Yu Y, Dörr JR, Dimitrova L, Lenze D, Monteiro Barbosa IA, Mendoza-Parra MA, Kanashova T, Metzner M, Pardon K, Reimann M, Trumpp A, Dörken B, Zuber J, Gronemeyer H, Hummel M, Dittmar G, Lee S, Schmitt CA. Nature 553: 96-100, 2018

**細胞老化はストレス反応性の細胞周期停止プログラムで、悪性化細胞の拡大防止に働いている**



ヒストン H3 のリジン 9 のトリメチル化 (H3K9me3) と同様に p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>CIP1</sup>, p53 などの老化機序のカギとなるコンポーネントは stemness と総称される幹細胞機能の調節にも重要な役割を負っている。がん細胞において stemness の獲得は腫瘍の活動性と臨床成績にかかわることが強く示唆されている。そこで我々は化学療法誘導性の老化が、悪性腫瘍の幹細胞関連プロパティを変化させるか検証した。Eμ-Mycトランスジェニックマウスの老化 B 細胞と非老化 B 細胞の遺伝子発現と機能解析の比較から、廊下細胞において幹細胞の特徴の発現と、Wnt 経路の活性化、幹細胞マーカーの発現を見出した。H3K9me3 もしくは p53 をターゲットとして停止状態からの回復を模倣することで老化を遺伝子的に調節することができるモデルを用いると、老化を解除されて再びセルサイクルに戻った細胞は同様に化学療法を受けたが老化に至らなかった細胞と比較するとより強く Wnt 依存性のクローン性の細胞増殖能が促進されていた。In vivo ではこれらの老化していた細胞は腫瘍の初期段階の能力がより高かった。注目すべきことに、急性リンパ芽球性白血病と急性骨髄性白血病の p53 調節モデルで一過性に強制的な老化をすると非幹細胞性の bulk leukaemia cell が自己再生と白血病幹細胞へのリプログラミングを起こした。この結果は人の細胞株や血液がんの臨床検体でも一貫して支持されているが、老化関連 stemness は予測しえない細胞自律的な特徴で、セルサイクルのブロックから逃避することで有害で攻撃的な増殖能力を発揮し、再発腫瘍でより多く見られる。これらの所見はがんの治療やがん細胞の適応能力に関するメカニズム理解に大きな示唆をする。

11. 2018 年 3 月 16 日 西田大輔 抄読

CD169<sup>+</sup> macrophages are critical for osteoblast maintenance and promote intramembranous and endochondral ossification during bone repair.

Batoon L, Millard SM, Wullschlegel ME, Preda C, Wu AC, Kaur S, Tseng HW, Hume DA, Levesque JP, Raggatt LJ, Pettit AR.

Biomaterials doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.033. [Epub ahead of print], 2017

**CD169<sup>+</sup>マクロファージは骨芽細胞の維持に重要であり、骨修復における膜内骨化および軟骨内骨化を促進する**

[背景] 以前より骨修復におけるマクロファージの機能を確認するために、様々なマクロファージ枯渇実験が行われてきた。しかし、今までの枯渇モデルでは破骨細胞との共通のマーカーが多いため、直接破骨細胞も枯渇するという問題があった。そこで本論文では、Osteal macrophages (osteomac) に注目した。osteomac は骨に常在するマクロファージで、CD169 を発現していることが特徴として挙げられる。CD169 は、組織常在性の成熟マクロファージに局限して発現し、破骨

細胞前駆細胞には発現しないことが報告されている。[目的] 今回の論文では、CD169<sup>+</sup> マクロファージの枯渇を行い、骨修復における破骨細胞への影響を分離し、どのように影響するかを解析した。[方法] 今回枯渇モデルとして CD169-DTR マウスを用いた。このマウスでは CD169<sup>+</sup> マクロファージにジフテリア毒素受容体(DTR)が発現しており、ジフテリア毒素(DT)を注射することで CD169<sup>+</sup> マクロファージを枯渇させることができる。[結果] CD169<sup>+</sup> マクロファージを枯渇させたところ、破骨細胞には、影響しないことが示された。そして、興味深いことに CD169<sup>+</sup> マクロファージを枯渇させると骨芽細胞の減少が観察された。これはマクロファージが骨芽細胞の維持に関与していることを示唆している。また、CD169<sup>+</sup> マクロファージを枯渇させ、骨損傷を行ったところ、膜内骨化、軟骨内骨化がともに阻害され、骨修復の遅延が認められた。このようにマクロファージが骨修復において重要な役割を果たしていることが示された。[結論] CD169 は骨修復における破骨細胞への影響を分離できるツールとして有用であることが示された。そして、CD169<sup>+</sup> マクロファージは骨芽細胞の維持に重要であり、骨修復における膜内骨化および軟骨内骨化を促進する可能性が示された。

12. 2017 年 3 月 30 日 趙 麗娟, 荒井 敦 抄読

Expression of an active  $G\alpha s$  mutant in skeletal stem cells is sufficient and necessary for fibrous dysplasia initiation and maintenance.

Zhao X, Deng P, Iglesias-Bartolome R, Amornphimoltham P, Steffen DJ, Jin Y, Molinolo AA, de Castro LF, Ovejero D, Yuan Q, Chen Q, Han X, Bai D, Taylor SS, Yang Y, Collins MT, Gutkind JS.

Proc Natl Acad Sci USA 115: E428-E437, 2018

[骨格幹細胞における活性型  \$G\alpha s\$  変異体の発現は、線維性異形成の開始および維持に必要である](#)

線維性異形成(FD)は、Gs 刺激タンパク質の  $\alpha$ -サブユニットをコードする GNAS (R201C および R201H) のポストコンホメーション活性化変異によって引き起こされる疾患である。FD は、骨組織内への異常な線維性骨形成によって特徴付けられ、骨格の変形、骨折、および痛みをもたらす。FD の遺伝学的原因とメカニズムはある程度明らかになったが、分子学的および細胞学的な FD 誘導および GNAS 突然変異による Gs タンパクの活性化メカニズムはほとんど未解明のままであり、FD に現在利用可能な標的治療選択肢はない。本研究では、骨格幹細胞(SSC)系統において  $G\alpha R201C$  を発現するテトラサイクリン(Tet)誘発動物モデルを開発した。ドキシサイクリン(Dox)投与後 2 週間以内に胚および成体マウスの両方において典型的な FD 骨病変を発症する

マウス (Tet- $G\alpha$ SR201C / Prrx1-Cre / LSL-rtTA-IRES-GFP マウス) を作製し解析をおこなった。コンディショナル  $G\alpha$ R201C 発現は、骨形成系統に沿った SSC の PKA 活性化および増殖を促進したが、成熟骨芽細胞への分化を抑制した。むしろ、臨床的に見られるように、繊維組織と混合した骨が形成された。 $G\alpha$ SR201C は、顕著な破骨細胞形成および骨吸収の原因となる Rank1 の発現上昇を引き起こした。Dox 離脱による  $G\alpha$ SR201C 発現停止は、FD 様病変の退縮をもたらし、FD 療法を試みる  $G\alpha$ S 標的薬となり得る。このモデルは、急速に形成され、突然変異  $G\alpha$ s 発現の停止を戻す FD 様病変を発現し、FD 開始および進行の基礎となる分子メカニズムを同定することで新しい治療選択肢の開発を加速する機会を提供する。

