

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H02560

研究課題名(和文) Mlxを介した腱・靭帯の再生と維持機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of tendon and ligament regeneration and maintenance mechanism

研究代表者

浅原 弘嗣 (ASAHARA, Hiroshi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：70294460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、我々の同定した腱・靭帯に特異的な転写因子Mlxの腱・靭帯組織の発生と維持に必須の機能とそのメカニズムを解明し、Mlxを用いた幹細胞からの腱・靭帯再生研究を行った。本研究の遂行においては、疾患研究・医療応用を目標に、ヒト組織と組織幹細胞・iPS技術を用いた研究を行い、細胞ベースでのゲノムワイドな研究を有機的に組み合わせることで、Mlxを起点とした、腱・靭帯の分子ネットワークを解明した。また、Mlx遺伝子改変ラットの作成を行い、これを利用することで腱・靭帯の維持・再生シグナルを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の運動能力は、筋と骨・軟骨が腱・靭帯によって正確かつ強靭に結ばれることで機能を発揮するが、その要の腱・靭帯の発生研究、再生医療は十分に進展していない。本研究では、腱・靭帯の再生医療や修復に重要な遺伝子Mlxの機能を解明し、その医療応用の可能性を検討した。本研究を基盤に、今後、Mlxの医学応用が更に進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we elucidated the function and mechanism of the transcription factor Mlx, which is specific to the tendons and ligaments, for the development and maintenance of tendon and ligament tissues. Toward this purpose, we created Mlx gene-modified rats and used them to elucidate the maintenance and regeneration signals of tendons and ligaments via Mlx, clarifying the molecular network of tendons and ligaments.

研究分野：分子生物学、発生学、整形外科学

キーワード：Mlx 腱・靭帯 運動器 GTF2IRD1

## 1. 研究開始当初の背景

運動器は四肢の機能を通じて生物をして動物たらしめる重要なシステムであり、その傷害や疾病による損傷は患者に著しい苦痛と日常生活の制限を強いる。小児における先天性の運動器疾患は、生涯にわたって(キャリアオーバー)症状を被る可能性があり、また、外見上の問題から受ける精神的苦痛も測りしれない。

また、日本が高齢社会に突入するにあたり、加齢とともに激増する骨粗鬆症、変形性関節症、ルコペニア(筋肉量の減少)など運動器疾患は、“寝たきり”などによる日常生活の低下と2次的な疾病の原因となり、社会的な損失も甚大である。

腱・靭帯組織は運動器を構成する組織の一つであり、コラーゲン繊維、腱鞘から構成され、コラーゲン線維は主に1型コラーゲンで構成されている。腱組織は筋肉と骨をつなぐことでその力の伝達に重要な役割を果たし、靭帯組織は骨と骨をつなぎ、関節に可動性と安定性をもたらし役割を持つ。

これらの組織が外傷や変性に伴いその本来の機能を失うと、変形性関節症などの種々の疾患を引き起こし生活の質の低下につながることから、これら組織の恒常性が維持されることは重要な意味をもつ。

しかしながら実際のところ、これら組織は外傷や変性といった事象に対する自己修復能力が低いため、一旦障害を受けると機械的強度の再獲得は不十分である。ところが、腱・靭帯の発生研究、再生医療は十分に進展していない。

## 2. 研究の目的

我々は、発生期における全ての転写因子の4次元的な発現をホールマウント *in situ* ハイブリダイゼーション(WISH)によって解析し、分類した世界で唯一のデータベース EMBRY5 を公開した。この EMBRY5 はマイクロアレイに比べ、より空間解像度の高い WISH 解析を用いているため、軟骨組織をはじめとした、全身の組織分化および極性決定に関わる可能性のある遺伝子群を抽出することができた。

このデータに基づき、我々は、腱・靭帯に特異的な転写抑制因子 Mxk を同定し、Mxk の機能が腱・靭帯細胞の分化に必須であることを証明している。さらに我々は、この Mxk は生後のヒトやマウス腱・靭帯細胞においても発現が維持され、その発現の減少と関節炎などの疾患が関係していることを明らかにすることができ、Mxk が整形外科疾患の医療応用において重要であることが世界的に注目されている。

本研究では、我々の同定した腱・靭帯に特異的な転写因子 Mxk の腱・靭帯組織の発生と維持に必須の機能とそのメカニズムを解明し、Mxk を用いた幹細胞からの腱・靭帯再生研究を行う。

本研究の遂行においては、疾患研究を目標に、ヒト組織と組織幹細胞を用いた研究を行い、細胞ベースでの遺伝子機能解析システムや ChIP(クロマチン免疫沈降)-シーケンスなどのゲノムワイドな研究を有機的に組み合わせることで、Mxk を起点とした、腱・靭帯の分子ネットワークを解明する。

また、TALEN・CRISPR 技術により複数の遺伝子改変マウスの利用の他、腱・靭帯研究に必須のラットにおける遺伝子改変を行い、これを利用することで腱・靭帯の維持・再生シグナルを解明する。

## 3. 研究の方法

### (1) Mxk 導入における腱細胞への分化誘導の検討

ヒトおよびマウス間葉系幹細胞において、Mxk を過剰発現させ、腱細胞への分化誘導メカニズムを検証する。

### (2) Mxk のノックアウトマウス・ラットの作成と解析

Mxk が生後においてどのような機能を有しているか検討するために必要な遺伝子改変マウスを作成、改正する。さらに、腱・靭帯の解析を個体で行う上で、マウスより大型のラットをモデルに、CRISPR/Cas9 を用いて、Mxk ノックアウトラットを作成、フェノタイプを解析する。これらを用いることで、Mxk のもつ腱組織の恒常性維持および修復における機能が明らかにする。

### (3) Mxk の下流遺伝子の解析

Mxk の下流遺伝子として、ChIP-seq によって候補遺伝子が同定されており、Mxk の直接の制御を受けるかどうか、遺伝子発現やクロマチン修飾などを合わせて検討する。

### (4) Mxkの上流をを制御する分子群の解析

Mxkを制御する転写因子および上流シグナルを探索する目的で、エンハンサーをLucにつないだレポーターを用いて、ほぼ全てのヒト遺伝子を網羅した2万のcDNA発現ベクターを293T細胞にコトラスフェクションする細胞ベースのノンバイアスハイスループットアッセイを行い、それら候補遺伝子の発現や機能を探索することで、Mxkを制御する分子群の同定を試みる。

## 4. 研究成果

### (1) Mxk 導入における腱細胞への分化誘導の検討

Mxk による間葉系幹細胞からの腱細胞の誘導手法の確立を行い、これによる腱組織の再生医療への応用を試み、力学的特性の解析や動物実験における検証を行った。まず、転写因子 Mxk がマウスの椎間板の繊維輪外輪やヒトの椎間板においても線維輪外輪に強く発現することを見出した。

次に、Mxk ノックアウトマウスを用いた解析では、ノックアウトマウスの椎間板線維輪外輪のコラーゲン細線維径が小さいことが確認された。また、野生型と比べてノックアウトマウスは加齢に伴い徐々に椎間板変性が進行することを見出し、力学的に脆弱な線維輪組織が形成されていることを確認した。

さらに、Mxk の細胞分化における役割を解析したところ、マウス胚由来の間葉系幹細胞である C3H10T1/2 に Mxk を導入した細胞は形態が紡錘形に変化し、種々の腱・靭帯関連遺伝子の発現の上昇が認められ、 $\alpha 1$  型コラーゲンを生成することを確認、Mxk は間葉系幹細胞を、線維輪外輪組織を形成する能力をもった細胞へと誘導する力があることを見出した。

また、この細胞はマウス椎間板変性モデルの椎間板線維輪内に移植すると、そこに豊富な型コラーゲン線維を形成し、健全組織に近い物性をもつことも確認された。砂割、Mxk で誘導された細胞を用いることで、傷んだ線維輪組織を修復できる可能性を示唆することができた。

### (2) Mxk のノックアウトマウス・ラットの作成と解析

Mxk ノックアウトラットを CRISPR/Cas9 を用いて作成し、そのフェノタイプを解析したところ、アキレス腱が異所性骨化を起こすことを見出した。Mxk ノックアウトラットにおいて、歩行解析を行ったところ、足関節の可動域に異常を認めた。Mxk ノックアウトラットを用いて、Mxk の腱・靭帯の加齢変化における機能を解析し、腱だけでなく靭帯においても、Mxk の重要性が示された。

マウス成体腱組織においては運動負荷にตอบสนองして Mxk 発現が亢進し、その際のマウスアキレス腱コラーゲン線維束の直径が増大し、また Mxk KO マウスにおいてはこの運動負荷時のアキレス腱コラーゲン線維束の直径が増大が観察されないことを見出した。以上より、Mxk はメカニカルストレスにตอบสนองして腱組織の恒常性を維持する因子である可能性を示した。

以上、Mxk の発現が腱の発生段階のみならず、マウス成体腱組織においても重要な役割を果たしていることを示した。

### (3) Mxk の下流遺伝子の解析

Mxk ノックアウトラットにおけるアキレス腱が異所性骨化のメカニズムとして、マイクロアレイおよび ChIP(クロマチン免疫沈降)-シーケンスを組み合わせた実験結果の解析より、Mxk が腱に必要な遺伝子発現を促すだけでなく、骨化に関わる遺伝子の抑制制御を同時におこなっている可能性が示唆された。また、in vitro でのメカニカルストレスの実験系により、野生型の腱細胞は、メカニカルストレスにตอบสนองして、腱に必要な遺伝子群の促進のみが起こるが、Mxk を欠損した腱細胞では、腱関連遺伝子の促進は起こらず、代わりに、Sox9 など骨・軟骨関連遺伝子の発現が促進することが示された。

以上により、Mxk には腱を保持し、腱以外の組織への間違った分化を抑制する2面があり、これによって、腱・靭帯の恒常性が保たれることが示唆された。

### (4) Mxkの上流をを制御する分子群の解析

上流7kにLucをつないだレポーターを用いて、5000遺伝子のスクリーニングを行ったところ、ETS2, GTF2IRD1, 等がMxkの上流シグナルの候補遺伝子として同定された。Mxkを制御する上流遺

伝子として、スクリーニングにおいて候補に挙げた遺伝子群を中心に、それらの機能を解析し、Mkxの発現がどのように調節されるかを明らかにした。

Mkx ノックアウトマウスの歯根膜を解析したところ、加齢に伴って、歯根膜組織の破壊と骨化が起きていることが明らかとなった。その遺伝子発現プロファイルを解析したところ、Mkx ノックアウトマウスおよび Mkx ノックアウトラットを用いた腱・靭帯の解析で明らかとなった分子ネットワークが、歯根膜においても基本的に保存されていることが明らかとなった。これらの Mkx を起点とした遺伝子ネットワークは、ヒト歯根膜細胞を用いた解析においても、同様な結果をえた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 16件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yamashita Satoshi, Kataoka Kensuke, Yamamoto Hiroto, Kato Tomoko, Hara Satoshi, Yamaguchi Katsushi, Renard-Guillet Claire, Katou Yuki, Shirahige Katsuhiko, Ochi Haruki, Ogino Hajime, Uchida Tokujiro, Inui Masafumi, Takada Shuji, Shigenobu Shuji, Asahara Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparative analysis demonstrates cell type-specific conservation of SOX9 targets between mouse and chicken	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48979-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Mokuda Sho, Nakamichi Ryo, Matsuzaki Tokio, Ito Yoshiaki, Sato Tempei, Miyata Kohei, Inui Masafumi, Olmer Merissa, Sugiyama Eiji, Lotz Martin, Asahara Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adams5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10177-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Uchida Yutaro, Chiba Tomoki, Kurimoto Ryota, Asahara Hiroshi	4. 巻 166
2. 論文標題 Post-transcriptional regulation of inflammation by RNA-binding proteins via cis-elements of mRNAs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 375 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 片岡健輔、浅原弘嗣	4. 巻 51
2. 論文標題 腱/靭帯におけるメカノバイオロジー	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月間細胞The CELL	6. 最初と最後の頁 649-653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮田康平、浅原弘嗣	4. 巻 33
2. 論文標題 特集 運動器を構成する骨・軟骨・関節・筋肉・靭帯・腱のトピックー骨格筋分化の分子制御機構ー	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 THE BONE	6. 最初と最後の頁 93-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中道亮、片岡健輔、浅原弘嗣	4. 巻 63
2. 論文標題 腱・靭帯組織の恒常性維持と再生を制御する分子メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 315-319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mitsumura Takahiro, Ito Yoshiaki, Chiba Tomoki, Matsushima Takahide, Kurimoto Ryota, Tanaka Yoko, Kato Tomomi, Uchida Keisuke, Ito Takashi, Yamamoto Kouhei, Eishi Yoshinobu, Kitagawa Masanobu, Miyazaki Yasunari, Inase Naohiko, Asahara Hiroshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Ablation of miR-146b in mice causes hematopoietic malignancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 3483 ~ 3491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018017954	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mochizuki Yusuke, Chiba Tomoki, Kataoka Kensuke, Yamashita Satoshi, Sato Tempei, Kato Tomomi, Takahashi Kenji, Miyamoto Takeshi, Kitazawa Masashi, Hatta Tomohisa, Natsume Tohru, Takai Shinro, Asahara Hiroshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Combinatorial CRISPR/Cas9 Approach to Elucidate a Far-Upstream Enhancer Complex for Tissue-Specific Sox9 Expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 794 ~ 806.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2018.07.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamichi Ryo, Kataoka Kensuke, Asahara Hiroshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Essential role of Mohawk for tenogenic tissue homeostasis including spinal disc and periodontal ligament	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 933 ~ 940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1466644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Inui Masafumi, Mokuda Sho, Sato Tempei, Tamano Moe, Takada Shuji, Asahara Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Dissecting the roles of miR-140 and its host gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 516 ~ 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-018-0077-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 浅原弘嗣	4. 巻 28
2. 論文標題 ~運動器から健康と加齢を俯瞰する~	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊誌 CLINICAL CALCIUM	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中道亮、片岡健輔、浅原弘嗣	4. 巻 6
2. 論文標題 靭帯再生医療の現状と展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊誌 CLINICAL CALCIUM	6. 最初と最後の頁 809-816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松島 隆英, 浅原 弘嗣	4. 巻 61
2. 論文標題 ゲノム編集のヒトへの応用の展望と問題点	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 191-196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Yoshiaki, Inoue Atsushi, Seers Timothy, Hato Yukari, Igarashi Arisa, Toyama Tatsuya, Taganov Konstantin D., Boldin Mark P., Asahara Hiroshi	4. 巻 114
2. 論文標題 Identification of targets of tumor suppressor microRNA-34a using a reporter library system	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 3927 ~ 3932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1620019114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yokoyama Shigetoshi, Furukawa Soichi, Kitada Shoya, Mori Masaki, Saito Takeshi, Kawakami Koichi, Belmonte Juan Carlos Izpisua, Kawakami Yasuhiko, Ito Yoshiaki, Sato Tempei, Asahara Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Analysis of transcription factors expressed at the anterior mouse limb bud	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0175673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0175673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Asahara Hiroshi, Inui Masafumi, Lotz Martin K	4. 巻 32
2. 論文標題 Tendons and Ligaments: Connecting Developmental Biology to Musculoskeletal Disease Pathogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1773 ~ 1782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する



1. 著者名 Kataoka Kensuke, Matsushima Takahide, Ito Yoshiaki, Sato Tempei, Yokoyama Shigetoshi, Asahara Hiroshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Bhlha9 regulates apical ectodermal ridge formation during limb development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 64 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-017-0820-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Inui Masafumi, Mokuda Sho, Sato Tempei, Tamano Moe, Takada Shuji, Asahara Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Dissecting the roles of miR-140 and its host gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 516 ~ 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-018-0077-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasei Joe, Teramura Takeshi, Takehara Toshiyuki, Onodera Yuta, Horii Takuro, Olmer Merissa, Hatada Izuho, Fukuda Kanji, Ozaki Toshifumi, Lotz Martin K., Asahara Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 TWIST1 induces MMP3 expression through up-regulating DNA hydroxymethylation and promotes catabolic responses in human chondrocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 42990 ~ 42990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep42990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakasuji Takashi, Ogonuki Narumi, Chiba Tomoki, Kato Tomomi, Shiozawa Kumiko, Yamatoya Kenji, Tanaka Hiromitsu, Kondo Tadashi, Miyado Kenji, Miyasaka Naoyuki, Kubota Toshiro, Ogura Atsuo, Asahara Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Complementary Critical Functions of Zfy1 and Zfy2 in Mouse Spermatogenesis and Reproduction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1006578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1006578	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koda Naoki, Sato Tempei, Shinohara Masahiro, Ichinose Shizuko, Ito Yoshiaki, Nakamichi Ryo, Kayama Tomohiro, Kataoka Kensuke, Suzuki Hidetsugu, Moriyama Keiji, Asahara Hiroshi	4. 巻 144
2. 論文標題 The transcription factor mohawk homeobox regulates homeostasis of the periodontal ligament	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 313 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.135798	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naito Masashi, Mori Masaki, Inagawa Masayo, Miyata Kohei, Hashimoto Naohiro, Tanaka Sakae, Asahara Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Dnmt3a Regulates Proliferation of Muscle Satellite Cells via p57Kip2	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1006167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1006167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamichi Ryo, Ito Yoshiaki, Inui Masafumi, Onizuka Naoko, Kayama Tomohiro, Kataoka Kensuke, Suzuki Hidetsugu, Mori Masaki, Inagawa Masayo, Ichinose Shizuko, Lotz Martin K., Sakai Daisuke, Masuda Koichi, Ozaki Toshifumi, Asahara Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 12503 ~ 12503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms12503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Hidetsugu, Ito Yoshiaki, Shinohara Masahiro, Yamashita Satoshi, Ichinose Shizuko, Kishida Akio, Oyaizu Takuya, Kayama Tomohiro, Nakamichi Ryo, Koda Naoki, Yagishita Kazuyoshi, Lotz Martin K., Okawa Atsushi, Asahara Hiroshi	4. 巻 113
2. 論文標題 Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 7840 ~ 7845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1522054113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsubara Y, Kato T, Kashimada K, Tanaka H, Zhi Z, Ichinose S, Mizutani S, Morio T, Chiba T, Ito Y, Saga Y, Takada S*, Asahara H*.	4. 巻 24
2. 論文標題 TALEN-Mediated Gene Disruption on Y Chromosome Reveals Critical Role of EIF2S3Y in Mouse Spermatogenesis.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Stem Cells Dev.	6. 最初と最後の頁 1164-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2014.0466	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyata K, Miyata T, Nakabayashi K, Okamura K, Naito M, Kawai T, Takada S, Kato K, Miyamoto S, Hata K, Asahara H*.	4. 巻 24
2. 論文標題 DNA methylation analysis of human myoblasts during in vitro myogenic differentiation: de novo methylation of promoters of muscle-related genes and its involvement in transcriptional down-regulation.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 410-23.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddu457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otabe K, Nakahara H, Hasegawa A, Matsukawa T, Ayabe F, Onizuka N, Inui M, Takada S, Ito Y, Sekiya I, Muneta T, Lotz M, Asahara H*.	4. 巻 33
2. 論文標題 Transcription factor Mohawk controls tenogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and in vivo.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Orthop Res.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.22750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計57件 (うち招待講演 34件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Transcription Factor Mlx Regulates Tendon Development, Homeostasis and Regeneration
3. 学会等名 Collagen Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 miRNAs in arthritis pathogenesis and therapy
3. 学会等名 2019 Keystone Symposia Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 システムアプローチによる関節疾患・先天性骨系統疾患の診断と治療法の開発
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原弘嗣、茂久田翔、伊藤義晃、中道亮、杉山英二、松崎時夫
2. 発表標題 Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adamts5
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 システムアプローチによる関節疾患・先天性骨系統疾患の診断と治療法の開発
3. 学会等名 第23回小児分子内分泌研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 Lecture I “ Cartilage homeostasis and arthritis pathogenesis via RNA regulation ”
3. 学会等名 16th Meeting of Bone Biology Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Characterization of a novel Sox9 enhancer and down-stream targets with implications in Arthritis parthenogenesis and therapeutics
3. 学会等名 SOX meeting2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 腱マスター転写因子 Mxx とメカニカルストレスによる人工腱様組織形成
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 リウマチ・関節炎を制御するmiRNA
3. 学会等名 第6回ベーシックリサーチカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 RNA結合タンパクのシステムティックな機能解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Homeostasis of tendons and ligaments connecting musculoskeletal systems
3. 学会等名 Japan Bone Academy2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Mechano-signal on tendon and ligament homeostasis via Mxx
3. 学会等名 International Symposium on AMED “Mechanobiology” Project（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 ゲノム編集技術によって初めて露わにされる生命科学
3. 学会等名 日本オミックス医療学会シンポジウム「ゲノム編集に基づく医療の到来」（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 遺伝子の織り成す旋律を採譜するには
3. 学会等名 東京医科歯科大学ピアノの会 第21回市民フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 RNA階層における炎症とがんの病態制御
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣、伊藤義晃
2. 発表標題 マイクロRNAによる変形性関節症の病態解明と医療応用
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 千葉朋希、浅原弘嗣
2. 発表標題 長鎖非コードRNAによる炎症性サイトカインの発現制御
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 骨と軟骨と腱・靭帯の織りなす生理と病理
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡健輔、千葉朋希、伊藤義晃、中道亮、鈴木英嗣、嘉山智大、浅原弘嗣
2. 発表標題 腱マスター転写因子Mkxとメカニカルストレスに依存した人工腱様組織の作製
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 腱・靭帯の分子ネットワークの解明と再生医療への応用
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Transcriptional and translational regulation of musculoskeletal development and arthritis pathogenesis.
3. 学会等名 Marc Montminy's 62nd Birthday Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 miRNAs in arthritis pathogenesis and therapy
3. 学会等名 JAJ RNA 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Mechano-signal pathway regulating tendon and ligament via Mxk
3. 学会等名 ORS Tendon Section 2018 Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 骨と骨にまつわる組織の発生と保護と再生
3. 学会等名 第25回徳島骨代謝研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡健輔、千葉朋希、伊藤義晃、加藤真理子、河村峻太郎、中道亮、浅原弘嗣
2. 発表標題 腱マスター転写因子Mxkとメカニカルストレスによる人口腱様組織の作製
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 miRNAs in arthritis pathogenesis and therapy
3. 学会等名 The 20th Takeda Science Foundation Symposium on BioSciences
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Genome dynamics for chondrogenesis and miRNAs for cartilage homeostasis via Sox9
3. 学会等名 Cartilage GRC 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Mechano-property of tendon/ligament and its application to regenerative medicine
3. 学会等名 FAOPS2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 腱特異的転写因子Mkxを介した腱の発生と再生
3. 学会等名 第56回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 腱特異的転写因子Mkxの機能解析とバイオ靱帯の創出
3. 学会等名 第5回えひめ骨につくする会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡健輔、千葉朋希、伊藤義晃、中道亮、鈴木英嗣、嘉山智大、浅原弘嗣
2. 発表標題 腱マスター転写因子Mkx はメカノストレスに応答し腱組織の恒常性を維持する
3. 学会等名 第3 回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Transcription Factor Mx Regulates Tendon Development, Homeostasis and Regeneration
3. 学会等名 Collagen Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 寛人、片岡 健輔、山下 聡、伊藤 義晃、加藤 朋子、原 聡史、山口 勝司、高田 修治、重信 秀治、浅原 弘嗣
2. 発表標題 SOX9の標的は細胞種によって進化的保存性に差がある
3. 学会等名 第31回 日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 光司、伊藤 義晃、宮崎 貴行、内田 佳介、伊藤 崇、浅原 弘嗣
2. 発表標題 ノックアウトラットを用いたMkxの関節恒常性維持機構の解析
3. 学会等名 第31回 日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 Mkxを介した腱・靭帯のメカノシグナルの調整機構
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松島隆英
2. 発表標題 ハイスルットスクリーニング解析顕微鏡システムの開発と応用
3. 学会等名 ライフイノベーションマテリアル公開討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Transcription Factor Mkx Regulates Tendon Development
3. 学会等名 Homeostasis and Regeneration（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 The completely automated ChIP system performed by LabDroid "Maholo"
3. 学会等名 Robotics and Semantic Systems for Biology (RSSB) 2 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 遺伝子編集技術を応用したリウマチ研究
3. 学会等名 千葉大学筑波大学カンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浅原弘嗣、片岡健輔、中道亮、鈴木英嗣、内藤昌志、望月祐輔、幸田直己、森雅樹、篠原正弘、伊藤義晃、嘉山智大
2. 発表標題 腱組織の恒常性維持と再生の分子メカニズムの解析
3. 学会等名 第2回日本骨免疫学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浅原弘嗣、伊藤義晃、千葉朋希、松島隆英、佐藤天平、片岡健輔
2. 発表標題 Mxxを介した腱・靭帯の分子ネットワークの解析と応用
3. 学会等名 学際・国際的高度人材育成 ライフイノベーションマテリアル創製共同研究プロジェクト
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis
3. 学会等名 Stem Cell, Growth Factor Signaling and Bone Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 ゲノム編集技術と医学研究・難病治療への応用
3. 学会等名 第44回日本臨床免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 ゲノム編集技術と医学研究・難病治療への応用
3. 学会等名 日本線維筋痛症学会第8回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 Sox9の発言制御機構
3. 学会等名 第31回日本整形外科学会基礎学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 DNA methylationと筋分化
3. 学会等名 第31回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshiaki Ito, Atsushi Inoue, Timothy Seers, Yukari Hato, Arisa Igarashi, Tatsuya Toyama, Hiroshi Asahara
2. 発表標題 Identification of targets of tumor suppressor microRNA-34a using a reporter library system
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 転写因子Mkxによる腱・靭帯の恒常性の制御と再生医学への応用
3. 学会等名 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法の開発」武田班 班会議（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara, Yoshiaki Ito
2. 発表標題 The role of microRNA-455 in cartilage
3. 学会等名 第19回武田科学振興財団生命科学シンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 Tendon development and regeneration analyzed by Mx KO Rat
3. 学会等名 The 291st IMEG Seminar Tokyo Medical and Dental University- IMEG Joint Seminar
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 Regulation of Hox-code at RNA level during skeletal development.
3. 学会等名 The ICMRS Conference and Xiangya Osteoporosis Forum, Xiangya (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Tempei Sato
2. 発表標題 Functional analysis of microRNA/target gene interaction and its requirement of the axial body patterning
3. 学会等名 第17回日本RNA学会年会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 Rp58とMxによる筋・腱・靭帯の形成機構
3. 学会等名 第1回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2015年



1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 Skeletal development regulated at the level of RNA
3. 学会等名 第12回Bone Biology Forum
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 RNA 階層における慢性炎症の分子機序の解析
3. 学会等名 第16回運動器科学研究会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 浅原弘嗣
2. 発表標題 ヒト型量産ロボットによる整形外科の基礎研究
3. 学会等名 第18回整形外科アップデートセミナー（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Hiroshi Asahara
2. 発表標題 nflammatory signal regulation at RNA level
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 システム発生・再生医学分野  
<https://www.tmdusystemsbiomedicine.com/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	森 雅樹  (MORI Masaki)  (10602625)	滋賀医科大学・神経難病研究センター・特任准教授   (14202)	
研究 分 担 者	乾 雅史  (INUI Masafumi)  (20643498)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・システム発生・再生医学研究部・室長   (82612)	
研究 協 力 者	千葉 朋希  (CHIBA Tomoki)  (00645830)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教   (12602)	
研究 協 力 者	松島 隆英  (MATSUSHIMA Takahide)  (40636560)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教   (12602)	
研究 協 力 者	栗本 遼太  (KURIMOTO Ryota)  (10753957)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教   (12602)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	伊藤 義晃 (ITO Yoshiaki) (50511044)	東京医科歯科大学・統合研究機構・助教  (12602)	
研究協力者	田中 陽子 (TANAKA Yoko) (40647434)	がん研究会・細胞老化プロジェクト・研究員  (72602)	
研究協力者	佐藤 天平 (SATO Tempei) (00571944)	理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員  (82401)	
研究協力者	片岡 健輔 (KATAOKA Kensuke) (30844922)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・日本学術振興会特別研究員  (12602)	
研究協力者	矢野 雄暉 (YANO Yuki)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生  (12602)	
研究協力者	内田 雄太郎 (UCHIDA Yutaro)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生  (12602)	
研究協力者	堤 大樹 (TSUTSUMI Hiroki)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生  (12602)	
研究協力者	猪爪 舞子 (INOTSUME Maiko)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生  (12602)	

## 6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	劉 琳  (LIU Lin)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生  (12602)	
連携研究者	丸毛 啓史  (MARUMO Keishi)  (70199925)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授  (32651)	
連携研究者	尾崎 敏文  (OZAKI Toshifumi)  (40294459)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授  (15301)	
連携研究者	大川 淳  (OKAWA Atsushi)  (30251507)	東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授  (12602)	
連携研究者	高井 信朗  (TAKAI Shinro)  (10226730)	日本医科大学・医学研究科・教授  (32666)	
連携研究者	高橋 謙治  (TAKAHASHI Kenji)  (30347447)	日本医科大学・医学部・准教授  (32666)	
連携研究者	斎藤 充  (SAITO Mitsuru)  (50301528)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授  (32651)	