

令和元年6月7日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05454

研究課題名(和文) 早期変形性関節症の関節軟骨破壊機構解析とそれに基づく診断・治療法開発の基礎研究

研究課題名(英文) Mechanism of articular cartilage destruction in early-stage osteoarthritis and preclinical study on the development of diagnosis and treatment for early-stage osteoarthritis.

研究代表者

岡田 保典 (Yasunori, Okada)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・客員教授

研究者番号：00115221

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：変形性関節症(OA)の関節軟骨破壊は、関節軟骨のヒアルロン酸、アグリカンネットワーク分解で始まり、コラーゲン線維の分解・消失で完了する。本研究により以下のデータが得られた。ヒアルロン酸分解に重要なHYBID遺伝子欠損マウスを開発し、長管骨の発育遅延を認めた。早期OAの関節軟骨と滑膜組織でHYBIDが高発現しヒアルロン酸分解に関わることを示した。OA滑膜組織で高発現するADAMTS4が関節軟骨アグリカン分解に中心的に働くことを示し、ヒト型中和抗体を開発した。早期膝OAのT2マッピングMRI解析により、骨棘と半月板の特徴的関係を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OAは運動器疾患の中でも最も頻度が高く、健康寿命延伸阻害の主因であるが、その診断・治療法開発は遅れており、早期OAの病態解明や診断・治療法開発は喫緊の課題である。本研究で得られたOA関節軟骨におけるHYBIDの発現データや遺伝子欠損マウスの開発は、早期OAの進展機構の解明につながる可能性があり、ADAMTS4に対するヒト型中和抗体は、将来的に早期OA関節軟骨でのアグリカン分解抑制治療に応用することが期待される。早期膝OAのT2マッピングMRI解析により骨棘が早期より高頻度で観察され、骨棘が半月板の変性・破壊と関節軟骨破壊に関与することが示され、早期膝OAの有用な診断となる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have carried out the studies on the destruction mechanisms of articular cartilage and development of diagnosis and treatments of early-stage knee osteoarthritis (OA), and obtained the following data: 1) HYBID (hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization) knock-out mice show shortening of the long bones due to the inhibition of angiogenesis in the growth plate by accumulated high-molecular-weight hyaluronan. 2) HYBID is overexpressed in OA cartilage and synovial tissue, and involved in hyaluronan degradations in the cartilage and synovial fluid. 3) ADAMTS4 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) overexpressed by synovial tissue plays a central role in aggrecan degradation in OA cartilage. We have also developed human anti-ADAMTS4 neutralizing antibody. 4) Analysis of early-stage knee OA patients by T2 mapping MRI discloses a close relationship between osteophyte and changes in medial meniscus.

研究分野：病理学

キーワード：変形性関節症 細胞外マトリックス ヒアルロン酸分解 アグリカン分解 HYBID ADAMTS4 早期変形性膝関節症

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢者における身体不活動の最大の原因は運動器疾患の罹患にあり、特に変形性関節症(OA)の罹患率はきわめて高く、膝関節OA(膝OA)患者だけでも約2400万人と推定されている。OAによる慢性疼痛と運動障害は、サルコペニア、肥満・メタボリック症候群、生活習慣病、認知症・うつ病、骨粗鬆症などの病態を誘導し、生活習慣病の促進、組織再生力の低下、悪性腫瘍の増悪・進展などで全身臓器障害を助長し、超高齢社会の我が国における健康寿命延伸の大きな妨げとなっている。OAは加齢や肥満などの全体的要因を背景として、関節への荷重負荷により関節軟骨の変性・破壊と骨軟骨棘形成や滑膜炎をきたす疾患である。関節軟骨は軟骨細胞と細胞外マトリックス(ECM)からなるシンプルな組織であり、関節軟骨細胞死、ECM合成低下、ECM分解亢進が組み合わさって軟骨破壊が進展する。最近の研究から、関節軟骨表層部には幹細胞様細胞が存在しており、加齢に伴う本細胞の減少とECM分解がOA発症の初期変化として重要視されている。関節軟骨ECM成分はヒアルロン酸(HA)にアグリカンが結合したHA-アグリカンネットワークとII型コラーゲン線維が主要成分であり、OA関節軟骨破壊は、HA-アグリカンネットワークの分解・消失に始まりコラーゲン線維分解により進行する。軟骨コラーゲン線維分解にはコラゲナーゼ活性を有するMMP(matrix metalloproteinase)分子が主体をなし、アグリカン分解にはADAMTS4(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4;アグリカナーゼ-1)やADAMTS5(アグリナーゼ-2)が中心的役割を担っている。また、HA分解には、最近我々が報告したHYAL2(hyaluronidase2)/CD44やHYAL1とは異なる新規分子HYBID(hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization)が注目されている。HYBIDは、家族性難聴遺伝子(KIAA1199)として同定され、がん研究分野ではCEMIP(cell migration-inducing protein=CEMIP)とも呼ばれている。国民病とも言えるOAではあるが、OAに関する病態研究や予防・治療法には大きな遅れがあり、早期OAに対する病態解明とそれに基づく早期診断・治療法確立に向けた取り組みが、我が国のみならず世界的な重要課題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、OA関節軟骨破壊の早期病態の中心をなすHA-アグリカンネットワーク分解に着目し、特にHYBIDに関してOA関節組織での発現、発現調節機構、遺伝子ノックアウトマウスでの研究などによりHA分解における役割解析を飛躍的に推進するとともに、学問的に先行しているアグリカン分解酵素であるADAMTS4/5の役割解析を進める。また、これらのデータに連動して早期膝OAのバイオマーカーや画像による新規診断法の開発を進め、HYBIDとADAMTS4/5を標的にした新規治療法開発に向けた基礎研究を実施することを目指す。これらの研究目的遂行のため、以下の2つの研究項目を設けて、両者を有効に連動させて解析した。

(研究項目I). HA-アグリカンネットワーク分解に着目したOA関節軟骨破壊機構解析

(研究項目II). 早期OAの診断・治療法開発の基礎研究

3. 研究の方法

(1) HYBIDノックアウトマウスの開発と表現型解析: Cre-loxPシステムによりHYBID遺伝子Exon1をloxPで挟み込んだFloxマウスをCAG-Creマウスと交配することで、HYBIDノックアウトマウスを作製した。本ノックアウトマウスは野生型マウスに比較して長管骨の有意な短縮がみられ、生後1-2週時の長管骨骨端板肥大軟骨層延長とHA貯留を認めたので、骨端板軟骨細胞の増殖・分化・アポトーシス、石灰化軟骨層の吸収、血管侵入などをPCNA、VEGF、TUNEL、X型コラーゲン、TRAP、CD31の各染色により検討した。また、培養血管内皮細胞を用いて、VEGF誘導性増殖・遊走・管腔形成に対する高分子HAの作用を検討した。

(2) HYBIDのOA関節軟骨における発現と機能解析: 正常関節軟骨と膝OA関節軟骨組織よりmRNAとタンパク質を抽出して定量PCRとイムノプロット法により解析し、OA関節軟骨でのHYBIDの発現亢進を認めたので、免疫染色によるHYBID陽性軟骨細胞とHA消失や軟骨破壊指標(Mankin score)との関係を検討した。また、培養OA関節軟骨細胞でHYBID遺伝子のsiRNAによるノックダウンにより高分子HA分解活性抑制をゲル濾過法で検証した。対照実験として、HYAL2/CD44とHYAL1の発現検討とsiRNAによるノックダウンにより、これら分子のHA分解への関与の有無を調べた。また、OA関節軟骨細胞に種々のサイトカインを添加して、HYBID発現亢進する因子を同定した。

(3) OA滑膜組織におけるHYBIDとTMEM2(Transmembrane protein2)の発現と関節液・血中HA解析: 最近、HYBIDに高いホモロジーを有するTMEM2がマウスでHA分解に関わることが報告された。そこで、膝OA患者の滑膜組織におけるHYBIDとTMEM2の発現を定量PCRで検討した。また、同時に測定した関節液と血中のHA濃度とHYBIDとTMEM2の発現レベルとの相関を検討した。なお、関節液中のHYBIDタンパク質量はイムノプロット法を用いて検討した。

(4) OA滑膜組織におけるアグリカナーゼ型ADAMTS分子の発現機構解析: OA滑膜組織におけるアグリカン分解活性を有する9種類のADAMTS分子(ADAMTS1、4、5、8、9、15、16、18、20)の発現をRT-PCRと定量PCRで解析した。また、培養OA滑膜線維芽細胞にIL-1 α 、TNF- α 、TGF- β 、VEGF、HB-EGFを添加し、上記のADAMTS分子の発現変化を定量PCRで測定した。ADAMTS4がIL-1 α 、TNF- α 、TGF- β で著しく発現亢進したので、これらサイトカイン

による相加的および相乗的 ADAMTS4 発現亢進を定量 PCR とイムノプロット法で調べるとともに、それらの下流シグナル分子 (TAK1、NF- κ B、ALK1、ALK5) の働きを阻害剤を用いて検討した。また、サイトカイン刺激下における抗関節炎薬 (高分子 HA、抗 TNF- α 抗体、抗 IL-6 受容体抗体) の ADAMTS4 発現抑制効果を検討した。

(5) 早期 OA の画像診断法開発: 50 症例の早期膝 OA 患者 (Kellgren Lawrence Grade=KLG 1/2) を対象として、内側半月板逸脱 (medial meniscal extrusion=MME) と骨軟骨棘 (osteophyte) との関係について、レントゲン、conventional MRI、T2 マッピング MRI により比較・検討した。また、これらの変化と関節軟骨破壊との相関を調べ、早期膝 OA の発症や進展における MME と骨軟骨棘形成の役割について検討した。さらに、これらの解析を通して、早期膝 OA の MRI 診断法の有用性について検証した。

(6) 光老化皮膚での HYBID の役割と HYBID 活性阻害物質開発: OA 関節軟骨と光老化皮膚での ECM 分解には共通点があることから、露光部皮膚での HA 分解における HYBID の役割を解析した。10 名の日本人女性の非露光部前腕と露光部顔面の皮膚組織での HA 量と分子量、HYBID mRNA 発現量、組織学的検討を行うとともに、臨床症状 (シワの最大深さとたるみ値) との相関を検討した。また、17 種類の植物抽出エキスを HYBID 発現培養細胞に添加して HA 分解活性の抑制効果を検討し、ゲンノショウコ抽出液の抑制作用を見出した。そこで、21 名の健常日本人女性において、片側顔面皮膚にゲンノショウコ抽出液、他側にプラセボ試薬を含むローションを 1 日 2 回、8 週間塗布して、皮膚弾力性とシワの改善効果を測定した。なお、本研究に参加した日本人女性検者からはインフォームドコンセントを得た上で生検や自験は東京都内の病院で実施した。

(7) ADAMTS4/5 活性阻害性ヒト型抗体の開発: リコンビナント ADAMTS4 と ADAMTS5 を用いてヒト型抗体ライブラリーをスクリーニングし、両方の分子と反応する完全ヒト型抗体を開発した。本抗体の ADAMTS4/5 に対する反応の特異性、アグリカン分解活性阻害、IL-1 刺激下ヒト軟骨細胞でのアグリカン分解抑制を検討し、本抗体の 50% 阻害濃度 (IC50) と解離定数 (KD 値)、IL-1 刺激した軟骨細胞での 50% 阻害濃度 (EC50) を決定した。

4. 研究成果

各研究項目において得られた主な研究成果は、以下の通りである。

(研究項目 I). HA-アグリカンネットワーク分解に着目した OA 関節軟骨破壊機構解析: Cre/loxP システムを用いて HYBID 遺伝子を全身で欠損するノックアウトマウスを作製し、同遺伝子の生体内での機能解析を行った。野生型マウスでは HYBID 遺伝子は長管骨と脳で高発現しており、in situ hybridization では骨端板の軟骨-骨結合部位の肥大軟骨細胞で発現していた。HYBID ノックアウトマウスでは、四肢の長管骨に短縮がみられ、組織学的には生後 1-4 週の時点において骨端板の肥大軟骨層の延長、同部における高分子 HA の貯留、肥大軟骨層の軟骨-骨結合部位での血管新生と破骨細胞数の減少が認められた。高分子 HA は破骨細胞分化を抑制することが報告されており、本実験では VEGF で刺激された血管内皮細胞の増殖とチューブ形成を抑制することが証明された。これらの実験データから、HYBID は発育時に骨端部肥大軟骨細胞で発現し、高分子 HA 分解により血管新生と破骨細胞動員を促進して内軟骨性骨化に働いていることが示された。関節軟骨には著変がないことから、本ノックアウトマウスは OA における HYBID の機能や HA 代謝の解析に有用と期待され、現在 OA モデルを作製して OA 進展における役割を解析中である。

ヒト OA 関節軟骨組織における HYBID の発現、HA 分解への関与、遺伝子発現調節因子について検討した。その結果、HYBID は正常関節軟骨ではほとんど発現せず、OA 関節軟骨の HA 消失部位に位置する軟骨細胞で強く発現し、関節軟骨における HYBID の免疫染色陽性細胞率は Mankin スコアと正の相関を示した。イムノプロット法では、HYBID タンパク質発現が OA 関節軟骨組織で確認された。定量 PCR による解析で、HYBID の発現は OA 関節軟骨組織において正常関節軟骨組織より約 4 倍高値を示した。培養 OA 関節軟骨細胞においては、HYBID に加えて、HYAL-1、HYAL-2、CD44 も有意な発現上昇を認めたが、siRNA でのノックダウン実験では、HYBID のノックダウンでのみ HA 分解活性が完全に消失した。OA 関節軟骨細胞での HYBID とクラスリン重鎖タンパク質二重免疫染色では、HYBID は関節軟骨細胞のクラスリン被覆小胞に局在し、投与された高分子 HA は軟骨細胞のクラスリン被覆小胞に取り込まれて分解されることが示された。OA 関節組織で産生が知られている 8 種類のサイトカインや増殖因子で OA 関節軟骨細胞を刺激した結果、TNF- α のみが HYBID の発現を亢進し、HA 分解活性の上昇を示した。以上より、OA 関節軟骨細胞において HYBID 遺伝子発現が亢進しており、HYBID は OA 関節軟骨組織での HA 分解・消失に関わる可能性が示された。また、TNF- α を標的とした生物学的製剤は HYBID 発現抑制を通して OA 関節軟骨破壊抑制に有用な作用をもつ可能性が示唆された。

OA 滑膜組織での HYBID と TMEM2 の発現と関節液中 HA 低分子化との関係及び HYBID 発現調節因子について解析した。その結果、OA 滑膜組織における HYBID mRNA 発現は、対照とした正常滑膜組織に比べて有意に亢進していたが、TMEM2 の発現は OA 滑膜組織で有意に低下していた。HYBID は主に OA 滑膜組織の CD68 陰性滑膜表層細胞と表層細胞下層の線維芽細胞

胞に免疫組織学的に局在していた。OA 滑膜組織における HYBID mRNA 発現レベルと関節液中 HYBID タンパク濃度は、OA 関節液中の HA 低分子化と正の相関を示したが、関節液中 HA 濃度とは相関しなかった。OA 滑膜線維芽細胞を 12 種類のサイトカインなどで刺激したところ、HYBID 発現は IL-6 刺激により有意に亢進した。IL-6 は OA 滑膜組織の滑膜表層細胞や下層のマクロファージと線維芽細胞で産生されており、OA 滑膜組織での IL-6 タンパク濃度と HYBID mRNA 発現レベルは正の相関を示した。OA 滑膜組織では、IL-6 により刺激された滑膜線維芽細胞が HYBID を発現亢進し、関節液中の HA 低分子化に関わっている可能性が示唆された。

アグリカン分解にはアグリカン分解能を有する ADAMTS1、4、5、8、9、15、16、18、20 が関わる可能性が指摘されてきたが、OA において作用する分子や発現調節に関する情報は限られている。そこで、OA 滑膜組織における ADAMTS 分子発現を解析し、OA 滑膜線維芽細胞をサイトカイン刺激するとともに下流シグナル経路と抗関節炎製剤の発現抑制効果を検討した。その結果、ADAMTS1、4、5、9、16 は OA 滑膜組織および滑膜線維芽細胞において発現しており、IL-1 α 、TNF- α 、TGF- β は ADAMTS4 発現を著しく亢進した。ADAMTS1、5、9、16 発現はこれら因子では顕著な変化を示さず、ADAMTS8、15、18、20 の発現は観察されなかった。ADAMTS4 発現は、IL-1 α +TNF- α 、IL-1 α +TGF- β 、IL-1 α +TNF- α +TGF- β で相乗的に亢進した。阻害実験により、IL-1 α で発現誘導した ADAMTS4 は主として TAK1 を介しており、TNF- α 誘導性 ADAMTS4 発現は TAK1 と NF- κ B を介することを証明した。TGF- β 刺激性 ADAMTS4 発現は、ALK5/Smad2/3 と TAK1 経路を介しており、抗 TNF- α 抗体は TNF- α 誘導性発現を完全に阻害した。IL-1 α +TNF- α +TGF- β 刺激下での ADAMTS4 発現は、抗 TNF- α 抗体と TAK1 阻害剤または ALK5/Smad2/3 阻害剤の組み合わせでほぼ完全に阻害された。本研究結果は、ADAMTS4 が OA 滑膜組織の主要アグリカナーゼであり、IL-1 α 、TNF- α 、TGF- β が OA 滑膜線維芽細胞での ADAMTS4 発現を相乗的に亢進することを示すとともに、抗 TNF- α 抗体薬と細胞内シグナル分子阻害剤の併用が新規 OA 治療薬になる可能性を示唆している。

(研究項目 II). 早期 OA の診断・治療法開発の基礎研究：

50 症例の早期膝 OA 患者で検討した結果、脛骨内側骨軟骨棘の出現頻度は、T2 マッピング MRI では 98%であったのに対し、conventional MRI では 48%、レントゲンでは 40%であった。OA 変化のうち、脛骨内側骨軟骨棘距離は MME と最も強く相関し、内側半月板 T2 値は 3 mm 以上の MME を持つ早期膝 OA 患者において正の相関をもって増加した。また、進行期膝 OA 患者より膝関節置換術時に切除された骨軟骨棘について組織学的に検討した結果、T2 マッピング MRI によって検出された骨軟骨棘の所見とよく一致した。これらのデータから、骨軟骨棘は T2 マッピング MRI により早期膝 OA 患者で高頻度に検出され、骨軟骨棘距離は MME と強く相関し、MME は半月板の変性と正の相関を示すことが明らかになった。骨軟骨棘形成と MME との因果関係については不明ではあるが、内側半月板は冠状靭帯によって内側脛骨プラトーに強く固定されていることから、骨軟骨棘が MME の発症に関わる可能性が示唆された。

露光部顔面皮膚の生化学的および組織学的検討により、HYBID の発現亢進が真皮乳頭層での HA 量低下と相関することが明らかとなった。また、17 種類の植物抽出エキスのうち HYBID 発現培養細胞に添加して HA 分解活性を検討した結果、ゲンノショウコ (*Geranium thunbergii*) 抽出エキスが特異的に HA 分解活性を完全に抑制し、HYBID mRNA とタンパク質発現は約 40% まで低下していた。また、ゲンノショウコ抽出エキス添加により、線維芽細胞で産生された HA は高分子 HA から構成されていた。片側顔面皮膚にゲンノショウコ抽出液、他側にプラセボ試薬を含むローションを塗布した結果、ゲンノショウコ抽出エキス塗布群で皮膚弾力性とシワの改善が認められた。以上の結果より、HYBID は HA 分解を介して光老化皮膚症状に関わり、HYBID 抑制作用を持つゲンノショウコ抽出エキスは光皮膚老化症状の改善に役立つ可能性が示唆された。

ヒト型抗体ライブラリーから得られた抗体は、ADAMTS4 活性を完全に阻害し、ADAMTS5 活性を部分的に阻害し、これら酵素に対する KD 値は 11.7 nM と 1.46 nM であった。本抗体は IL-1 刺激した OA 関節軟骨細胞由来アグリカナーゼ活性を濃度依存的に阻害し、EC50 は 5.4 nM であり、OA 関節軟骨破壊抑制剤として有用と期待される。

膝 OA の臨床管理の現状、病的状態 (disease) としての OA と症状を伴った病気 (illness) としての OA、進行期 (末期)・早期—中期・超早期に OA を分類し各病期での問題点について整理した。症状として最も重要な膝関節痛に関しては、滑膜炎発症の重要性が指摘され、バイオマーカーとしてコラーゲンや HA の分解物や IL-6 などの関連が明らかとなった。一方、disease としての OA が illness としての OA に至る一連の経緯には、超早期の状態から何年間にわたって進行する際に一定の閾値が存在すると推定され、その進行過程を T2 mapping MRI によりモニターすることが可能と考えられた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 23 件)

Shiraishi A., Mochizuki S., Miyakoshi A., Kojoh K. and Okada Y.: Development of human antibody to ADAMTS4 (aggrecanase-1) and ADAMTS5 (aggrecanase-2). *Biochem Biophys Res Commun* 469:62-69, 2016. Doi: 10.1016/j.bbrc.2015.11.072

Shimoda M., Yoshida H., Mizuno S., Hirozane T., Horiuchi K., Yoshino Y., Hara H., Kanai Y., Inoue

S., Ishijima M. and Okada Y.: Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endothelial ossification through hyaluronan metabolism. *Am J Pathol* 187:1162-1176, 2017. Doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.005

Hada S., Ishijima M., Kaneko H., Kinoshita M., Liu L., Sadatusuki R., Futami I., Yusup A., Takamura T., Arita H., Shiozawa J., Aoki T., Takazawa Y., Ikeda H., Aoki S., Kurosawa H., Okada Y. and Kaneko K.: Association of medial meniscal extrusion with medial tibial osteophyte distance detected by T2 mapping MRI in the patients with early-stage knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 19(1):201, 2017. DOI 10.1186/s13075-017-1411-0

Shimizu H., Shimoda M., Mochizuki S., Miyamae Y., Abe H., Chijiiwa M., Yoshida H., Shiozawa J., Ishijima M., Kaneko K., Kanaji A., Nakamura M., Toyama Y. and Okada Y.: Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization is up-regulated and involved in hyaluronan degradation in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol* 188:2109-2119, 2018. Doi: 10.1016/j.ajpath.2018.05.012

Yoshida H., Nagaoka A., Komiya A., Aoki M., Nakamura S., Morikawa T., Ohtsuki R., Sayo T., Okada Y. and Takahashi Y.: Reduction of hyaluronan and increased expression of HYBID (KIAA1199) correlate with clinical symptoms in photoaged skin. *Br J Dermatol* 179:136-144, 2018. Doi: 10.1111/bjd.16335

Sadatsuki R., Ishijima M., Kaneko H., Liu L., Futami I., Hada S., Kinoshita M., Kubota M., Aoki T., Takazawa Y., Ikeda H., Okada Y. and Kaneko K.: Bone marrow lesion is associated with disability for activities of daily living in patients with early stage knee osteoarthritis. *J Bone Miner Metabol* 2018, Sep 5. doi: 10.1007/s00774-018-0950-z. [Epub ahead of print].

〔学会発表〕(計 24 件)

岡田保典：関節軟骨破壊早期に働くヒアルロン酸—アグリカンネットワーク分解システム。第 30 回日本軟骨代謝学会。ランチョンセミナー。2017 年 3 月 4 日。京都。

岡田保典：変形性関節症の病態解析と診断法開発研究 —現状と今後の展望—。第 58 回 関東整形災害外科学会。ランチョンセミナー。2018 年 3 月 16 日。東京。

岡田保典：ヒアルロン酸 (HA) の作用と各種疾患における HA 分解酵素 HYBID (Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization) の役割。第 50 回日本結合組織学会学術大会。アフターヌーンセミナー。2018 年 6 月 30 日。福岡。

Okada Y., Shimizu H., Shimoda M., Mochizuki S., Miyamae Y., Abe H., Chijiiwa M., Yoshida H., Shiozawa J., Ishijima M., Kaneko K., Kanaji A., Nakamura M. and Toyama Y.: Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization (HYBID, alias KIAA1199 or CEMIP) is up-regulated and involved in hyaluronan (HA) degradation in human osteoarthritic cartilage. *Matrix Biology Europe* 2018. July 21-24, 2018. Manchester, UK.

〔図書〕(計 1 件)

Okada Y.: Proteinases and matrix degradation. In Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Ed. by Firestein G. S., Budd R. C., Gabriel S. E., McInnes I. B. and O'Dell J. R. 10th Edition, Elsevier Inc. Philadelphia. pp106-125, 2017.

〔産業財産権〕

取得状況 (計 2 件)

名称：ANTI-ADAM28 ANTIBODY FOR TREATING CANCER.

発明者：Akira Miyakoshi, Rena Matsumoto, Shizue Katoh, Yuki Hayami, Satsuki Mochizuki, Masayuki Shimoda and Yasunori Okada

権利者：ジーンフロンテフィア、慶應義塾大学

種類：特許

番号：PCT/JP2013/076745

取得年：2017 年 12 月 19 日(米国 9,845,364 号)、2018 年 3 月 30 日(中国 ZL201380058516.5)、2018 年 7 月 6 日(日本 6,361,003 号)

国内外の別：国内外

名称：HUMAN ANTIBODY AGAINST AGGRECANASE-TYPE ADAMTS SPECIES FOR THERAPEUTICS OF AGGRECANASE-RELATED DISEASES.

発明者：Akira Miyakoshi, Mikiko Nakamura, Kanehisa Kojoh, Satsuki Mochizuki and Yasunori Okada

権利者：ジーンフロンテフィア、慶應義塾大学

種類：特許

番号：PCT/JP2014/077767

取得年：2018 年 12 月 28 日(日本 6,454,893 号)

国内外の別：国内

6 . 研究組織

研究分担者

研究分担者氏名：石島 旨章

ローマ字氏名：ISHIJIMA, muneaki

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学研究科

職名：准教授

研究者番号 (8 桁): 70365576

研究分担者

研究分担者氏名：平澤 恵理

ローマ字氏名：HIRASAWA, eri

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学研究科

職名：教授

研究者番号 (8 桁): 50245718

研究分担者

研究分担者氏名：デベガ スサーナ

ローマ字氏名：DE VEGA, susana

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学部

職名：非常勤助教

研究者番号 (8 桁): 30623590

研究分担者

研究分担者氏名：チレッキ メフメット ゼイネル

ローマ字氏名：CILEK, mehmet zeynel

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学部

職名：博士研究員

研究者番号 (8 桁): 10827538

研究分担者

研究分担者氏名：下田 将之

ローマ字氏名：SHIMODA, masayuki

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁): 70383734