

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10955

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞による半月板再生医療を目指した分化誘導・組織化技術の開発

研究課題名(英文) Establishment of the protocol for induction and maturation of human induced pluripotent stem cells into meniscus

研究代表者

山神 良太 (Yamagami, Ryota)

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号：00722191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、膝関節手術より得られた半月板及び関節軟骨の切除検体を患者の同意を得た上で採集してmRNAを回収、こうして得られたmRNAサンプルを用いてリアルタイムPCR等による各種発現遺伝子の定量的評価を行った。

また当研究室で独自に開発した、2種類の低分子化合物の組み合わせによる簡便かつ高効率なヒト多能性幹細胞の軟骨細胞への分化誘導法をベースとして、種々の追加のfactorを加えることにより、半月板細胞に近い性質を持った細胞への分化誘導を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特に中高年者に多い加齢変性をベースとした半月板損傷においては、本邦においては多くの症例で損傷部を切除するしか有効な治療法が存在せず、確立された再生医療は現時点でもないため、多能性幹細胞を用いた半月板損傷に対する再生医療の開発を試みていくことは非常に意義のあることである。

研究成果の概要(英文)：We collected mRNA from cartilage and meniscus which were obtained from consenting individuals undergoing knee surgery. Then, we performed quantitative analysis, such as RT-PCR, on various genes in these tissues.

On the basis of the induction protocol to differentiate chondrocytes from pluripotent stem cells (PSCs) using two small-molecule compounds, which was invented in our laboratory, we have tried to differentiate human PSCs toward meniscal cells with some additional factors.

研究分野：整形外科学

キーワード：半月板

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

半月板は膝関節において、大腿骨顆部と脛骨プラトーの間の内外側に1つずつある線維軟骨組織であり、荷重時等に関節軟骨や軟骨下骨に加わる応力を分散させる shock absorber として重要な機能を担っている。しかしヒトの半月板では外周の10-25%しか毛細血管網がなく、それより内側の多くの部分は乏血性の組織であり (Am J Sports Med 10:90, 1982)、一度損傷すると自己治癒能力も極めて乏しい。

半月板損傷は若年者のスポーツや外傷による損傷と、中高年者の加齢変性による損傷に大別される。特に後者は50歳以上の一般集団の30%弱に認められるとの報告 (N Engl J Med 359:1108, 2008)があるなど、非常に一般的な加齢に伴う変性疾患であり、また損傷の形態によっては変形性膝関節症の進行を招くことも知られている (Am J Sports Med 41:1238, 2013)。

半月板損傷に対する治療法としては、若年例では損傷部位によっては縫合が試みられることが多いものの癒合不全となり結果的に損傷部位の切除に至る症例も少なくなく、また中高年者の変性断裂においては多くの症例で損傷部位の切除を行うしか方法がないのが現状である。しかし、半月板全切除を行なった症例では20年後の変形性膝関節症の罹患リスクが14倍に増加したとの報告 (Arthritis Rheum 41:687, 1998)や、40年後に人工膝関節全置換術を要するリスクが132倍に増加したとする調査 (J Bone Joint Surg Br 94:1649, 2012)がある等、半月板の切除は中長期的には却って変形性膝関節症の発症リスクを増加させる要因となってしまうというジレンマが、臨床上の大きな課題となっている。

近年、米国を中心に半月板同種移植が行われ一定の成績を収めているが、感染症やサイズのミスマッチ等の欠点があり、またそもそも本邦においては倫理上の問題等から困難と考えられている。

iPS細胞を始めとしたヒト多能性幹細胞は、培養増幅に制限が無く、細胞量もほぼ無制限に得られるという大きな利点がある。また一般に、多能性幹細胞から分化誘導した細胞および組織は、再生能力が非常に高い胎児の細胞・組織に近いものとみなすことができる。以上のことから、多能性幹細胞は半月板等の様々な分野の再生医療にとって、非常に有用なセルソースとなるポテンシャルを有しているものである。

以上のような背景から、iPS細胞由来の半月板組織が臨床現場で使用できるようになれば、現状では確立された再生医療がなく多くの場合は切除しか有効な方法が存在しない本邦の半月板損傷の治療において、切除後に新たな半月板組織を移植あるいは再生するという治療選択肢が生まれ、半月板の機能不全により生じる膝関節軟骨損傷や変形性膝関節症の発症予防へと繋げることが可能となる。

さらに膝半月板に類似した組織は、股関節や肩関節の関節唇など膝関節以外の多くの関節にも存在するため、本研究の成果は運動器医療の様々な分野に多大な波及効果をもたらすことが期待される。

2. 研究の目的

前項で記載した背景を踏まえ、ヒト半月板細胞の遺伝子発現パターンを指標にして、半月板細胞に近い性質を持った細胞へと分化誘導する手法を確立することを、本研究課題の当初の主目標とした。

3. 研究の方法

まず我々は、東京大学医学部附属病院整形外科において行われた膝関節手術より得られた半月板及び関節軟骨の切除検体を、患者の同意を得た上で採集して mRNA を回収、こうして得られた mRNA サンプルを用いてリアルタイム PCR やマイクロアレイ・RNA-seq 等による発現遺伝子の定量的評価を進めることとした。

また当研究室では、2種類の低分子化合物の組み合わせによる簡便かつ高効率なヒト多能性幹細胞の軟骨細胞への分化誘導法 (以下、本誘導法を 2 Compounds 法 = 2C 法と呼称する) を開発した (Stem Cell Reports 13:530, 2019)。前述のヒト検体の解析によって得られた知見を手掛かりにして、この 2C 法に様々な追加の factor を加えることにより、半月板細胞に近い性質を持った細胞への分化誘導を試みることにした。

4. 研究成果

ヒト手術検体を用いた発現解析では、各部位・症例ごとにリアルタイム PCR・RNA-seq 等による発現遺伝子の詳細な定量的評価を行った。このような検討を通して、ヒト半月板における発現遺伝子プロファイルに関する知見を得ると共に、半月板細胞により特異的に発現している分化誘導の指標となり得る遺伝子マーカーの探索を行った。

続いて、多能性幹細胞から半月板細胞に近い性質を持った細胞への分化誘導する手法の開発に現在取り組んでいるところであるが、こちらに関しては未だプロトコルを確立するまでには至っておらず、化合物ライブラリー等を用いた網羅的なスクリーニングを行うことも検討するなど、今後更なる検証を行っていく予定である。

また最終的には、何らかの3次元培養法を用いて半月板組織を in vitro で作成し、実験動物に移植して評価することを目標としているが、そちらについてもまずは in vitro での分化誘導

系を確立した後に取り組んでいく計画である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 37件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Kono Kenichi, Kawata Manabu, Nakagawa Takumi, Tanaka Sakae, Taketomi Shuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Length of the Tendon within the Tibial Tunnel Affects Tibial Tunnel Widening following Anatomic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using a Bone-Patellar Tendon-Bone Graft	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Knee Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1681064	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 Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Tanaka Sakae	4. 巻 33
2. 論文標題 Necessary Factors to Achieve Deep Flexion for Asian Populations after Oxford Unicompartmental Knee Arthroplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Knee Surgery	6. 最初と最後の頁 294 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1678539	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 Kawaguchi Kohei, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kono Kenichi, Nakazato Keiu, Kawata Manabu, Tanaka Sakae	4. 巻 26
2. 論文標題 Meniscal bearing dislocation while rolling over in sleep following Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 267 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2018.10.015	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 Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Tanaka Sakae	4. 巻 25
2. 論文標題 The relationship between anteroposterior stability and medial-lateral stability of the bi-cruciate stabilized total knee arthroplasty	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 1247 ~ 1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2018.08.002	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 Kawaguchi Kohei, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Nakazato Keiu, Shirakawa Nobuyuki, Tanaka Sakae	4. 巻 27
2. 論文標題 Intraoperative mobile-bearing movement in Oxford unicompartmental knee arthroplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	6. 最初と最後の頁 2211 ~ 2217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00167-018-5064-6	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 Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Shirakawa Nobuyuki, Kawaguchi Kouhei, Tanaka Sakae, Inui Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 The Relationship between Soft-Tissue Balance and Intraoperative Kinematics of Guided Motion Total Knee Arthroplasty	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Knee Surgery	6. 最初と最後の頁 091 ~ 096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0038-1636545	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 Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Kono Kenichi, Kawata Manabu, Nakagawa Takumi, Tanaka Sakae	4. 巻 23
2. 論文標題 Surgical timing of anterior cruciate ligament reconstruction to prevent associated meniscal and cartilage lesions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 546 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.02.006	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 Kawata Manabu, Sasabuchi Yusuke, Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo, Tanaka Sakae	4. 巻 26
2. 論文標題 Atopic dermatitis is a novel demographic risk factor for surgical site infection after anterior cruciate ligament reconstruction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	6. 最初と最後の頁 3699 ~ 3705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00167-018-4958-7	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 Masuda Hironari, Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Shimazaki Naoya, Nishihara Nobuhiro, Toyooka Seikai, Kawano Hirota, Nakagawa Takumi	4. 巻 26
2. 論文標題 Bone-to-bone integrations were complete within 5-months after anatomical rectangular tunnel anterior cruciate ligament reconstruction using a bone-patellar tendon-bone graft	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	6. 最初と最後の頁 3660 ~ 3666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00167-018-4938-y	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 Kawata Manabu, Sasabuchi Yusuke, Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Chikuda Hirota, Yasunaga Hideo, Tanaka Sakae	4. 巻 13
2. 論文標題 Annual trends in arthroscopic meniscus surgery: Analysis of a national database in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0194854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0194854	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 Chang Song Ho, Mori Daisuke, Kobayashi Hiroshi, Mori Yoshifumi, Nakamoto Hideki, Okada Keita, Taniguchi Yuki, Sugita Shurei, Yano Fumiko, Chung Ung-il, Kim-Kaneyama Joo-ri, Yanagita Motoko, Economides Aris, Canalis Ernesto, Chen Di, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- B pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09491-5	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 Izawa Naohiro, Kurotaki Daisuke, Nomura Seitaro, Fujita Takanori, Omata Yasunori, Yasui Tetsuro, Hirose Jun, Matsumoto Takumi, Saito Taku, Kadono Yuho, Okada Hiroyuki, Miyamoto Takeshi, Tamura Tomohiko, Aburatani Hiroyuki, Tanaka Sakae	4. 巻 34
2. 論文標題 Cooperation of PU.1 with IRF8 and NFATc1 defines chromatin landscapes during RANKL induced osteoclastogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3689	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 Chijimatsu Ryota, Yano Fumiko, Saito Taku, Kobayashi Masato, Hamamoto Shuichi, Kaito Takashi, Kushioka Junichi, Hart David A., Chung Ung il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki, Nakamura Norimasa	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of the small compound TD 198946 on glycosaminoglycan synthesis and transforming growth factor 3 associated chondrogenesis of human synovium derived stem cells in vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 446 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.2795	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 Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Nakamoto Hideki, Maenohara Yuji, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Ishihara Kazuhiko, Okamura Yosuke, Moro Toru, Saito Taku	4. 巻 85
2. 論文標題 Multi-layered PLLA-nanosheets loaded with FGF-2 induce robust bone regeneration with controlled release in critical-sized mouse femoral defects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 172 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2018.12.031	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 Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Kobayashi Hiroshi, Makii Yuma, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 8
2. 論文標題 Intra-articular administration of I B kinase inhibitor suppresses mouse knee osteoarthritis via downregulation of the NF- B/HIF-2 axis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34830-9	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 Oichi Takeshi, Taniguchi Yuki, Soma Kazuhito, Chang Song Ho, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 43
2. 論文標題 A Mouse Intervertebral Disc Degeneration Model by Surgically Induced Instability	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SPINE	6. 最初と最後の頁 E557 ~ E564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.0000000000002427	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 Inui Hiroshi, Yamagami Ryota, Shirakawa Nobuyuki, Kawaguchi Kohei, Nakagawa Takumi, Tanaka Sakae, Taketomi Shuji	4. 巻 31
2. 論文標題 Bone-Patellar Tendon-Bone Autograft versus Hamstring Tendon Autograft for Anatomical Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with Three-Dimensional Validation of Femoral and Tibial Tunnel Positions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Knee Surgery	6. 最初と最後の頁 866 ~ 874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1615813	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 Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Kono Kenichi, Kawata Manabu, Nakagawa Takumi, Tanaka Sakae	4. 巻 23
2. 論文標題 Surgical timing of anterior cruciate ligament reconstruction to prevent associated meniscal and cartilage lesions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 546 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.02.006	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 Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Shirakawa Nobuyuki, Kawaguchi Kouhei, Tanaka Sakae, Inui Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 The Relationship between Soft-Tissue Balance and Intraoperative Kinematics of Guided Motion Total Knee Arthroplasty	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Knee Surgery	6. 最初と最後の頁 091 ~ 096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0038-1636545	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 Takagi Kentaro, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kono Kenichi, Nakazato Keiu, Kawaguchi Kohei, Kage Tomofumi, Tanaka Sakae	4. 巻 27
2. 論文標題 Iliotibial band friction syndrome after knee arthroplasty	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 263 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2019.09.004	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 Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kono Kenichi, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Takagi Kentarou, Kage Tomofumi, Tanaka Sakae	4. 巻 -
2. 論文標題 Appropriate Timing for Evaluation of the Short-Term Effectiveness of Unicompartmental Knee Arthroplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Knee Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-3402480	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 Kawaguchi Kohei, Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Yamagami Ryota, Nakazato Keiu, Takagi Kentaro, Kage Tomofumi, Kawata Manabu, Tanaka Sakae	4. 巻 -
2. 論文標題 Chronological Changes in Anterior Knee Stability after Anatomical Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Bone-Patellar Tendon-Bone and Hamstring Grafts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Knee Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1700809	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 Sanada Takaki, Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Yamagami Ryota, Tanaka Sakae	4. 巻 9
2. 論文標題 Hypermobility Medial Meniscus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JBJS Case Connector	6. 最初と最後の頁 e0216 ~ e0216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2106/JBJS.CC.18.00216	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 Kawaguchi Kohei, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Nakazato Keiu, Tanaka Sakae	4. 巻 34
2. 論文標題 Intraoperative Tibial Anteroposterior Axis Could Not Be Replicated After Tibial Osteotomy in Total Knee Arthroplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Arthroplasty	6. 最初と最後の頁 2371 ~ 2375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arth.2019.05.058	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 Omata Yasunori, Frech Michael, Lucas Sebastien, Primbs Tatjana, Knipfer Lisa, Wirtz Stefan, Kadono Yuhō, Saito Taku, Tanaka Sakae, Sarter Kerstin, Schett Georg, Zaiss Mario M.	4. 巻 136
2. 論文標題 Type 2 innate lymphoid cells inhibit the differentiation of osteoclasts and protect from ovariectomy-induced bone loss	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115335 ~ 115335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115335	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 Okada Keita, Mori Daisuke, Makii Yuma, Nakamoto Hideki, Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Chang Song Ho, Taniguchi Yuki, Kobayashi Hiroshi, Semba Hiroaki, Takeda Norihiko, Piao Wen, Hanaoka Kenjiro, Nagano Tetsuo, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor-1 alpha maintains mouse articular cartilage through suppression of NF- κ B signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62463-4	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 -

1. 著者名 Hamamoto Shuichi, Chijimatsu Ryota, Shimomura Kazunori, Kobayashi Masato, Jacob George, Yano Fumiko, Saito Taku, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Nakamura Norimasa	4. 巻 7
2. 論文標題 Enhancement of chondrogenic differentiation supplemented by a novel small compound for chondrocyte-based tissue engineering	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Orthopaedics	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40634-020-00228-8	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 Zujur Denise, Kanke Kosuke, Onodera Shoko, Tani Shoichiro, Lai Jenny, Azuma Toshifumi, Xin Xiaonan, Lichtler Alexander C., Rowe David W., Saito Taku, Tanaka Sakae, Masaki Hideki, Nakauchi Hiromitsu, Chung Ung-il, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Stepwise strategy for generating osteoblasts from human pluripotent stem cells under fully defined xeno-free conditions with small-molecule inducers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 19 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.12.010	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 Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Chijimatsu Ryota, Nakamoto Hideki, Maenohara Yuji, Amakawa Masahiro, Miyake Yoshihide, Yamanaka Hiroyuki, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 9
2. 論文標題 Oral administration of EP4-selective agonist KAG-308 suppresses mouse knee osteoarthritis development through reduction of chondrocyte hypertrophy and TNF secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56861-6	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 Oichi Takeshi, Taniguchi Yuki, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 3
2. 論文標題 Pathomechanism of intervertebral disc degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOR SPINE	6. 最初と最後の頁 e1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jsp2.1076	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 SUGIMOTO Hikaru, MURAHASHI Yasutaka, CHIJIMATSU Ryota, MIWA Satoshi, YANO Fumiko, TANAKA Sakae, SAITO Taku	4. 巻 41
2. 論文標題 Primary culture of mouse adipose and fibrous synovial fibroblasts under normoxic and hypoxic conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 43 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.43	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 Inagawa Yuta, Komeno Yukiko, Saito Satoshi, Maenohara Yuji, Yamagishi Tetsuro, Kawashima Hiroyuki, Saito Taku, Abe Keiko, Iihara Kuniko, Hatada Yasumasa, Ryu Tomiko	4. 巻 2019
2. 論文標題 Prolonged Myelosuppression due to Progressive Bone Marrow Fibrosis in a Patient with Acute Promyelocytic Leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Hematology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/1616237	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 Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Mori Daisuke, Chijimatsu Ryota, Maenohara Yuji, Nakamoto Hideki, Mori Yoshifumi, Makii Yuma, Oichi Takeshi, Taketo Makoto Mark, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 21
2. 論文標題 Wnt/ -catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2041-5	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 Miyuchi Aya, Kim-Kaneyama Joo-ri, Lei Xiao-Feng, Chang Song Ho, Saito Taku, Haraguchi Shogo, Miyazaki Takuro, Miyazaki Akira	4. 巻 9
2. 論文標題 Alleviation of murine osteoarthritis by deletion of the focal adhesion mechanosensitive adapter, Hic-5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52301-7	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 Kawata Manabu, Mori Daisuke, Kanke Kosuke, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Yano Fumiko, Masaki Hideki, Otsu Makoto, Nakauchi Hiromitsu, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 13
2. 論文標題 Simple and Robust Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells toward Chondrocytes by Two Small-Molecule Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 530 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.07.012	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 Yano Fumiko, Ohba Shinsuke, Murahashi Yasutaka, Tanaka Sakae, Saito Taku, Chung Ung-il	4. 巻 9
2. 論文標題 Runx1 contributes to articular cartilage maintenance by enhancement of cartilage matrix production and suppression of hypertrophic differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43948-3	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 Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Tanaka Sakae	4. 巻 4
2. 論文標題 Combined patellofemoral arthroplasty and medial patellofemoral ligament reconstruction for chronic patellar instability with trochlear dysplasia: a report of two cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 135 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2019.1638048	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山神良太、乾洋、白川展之、川口航平、武富修治、田中栄
2. 発表標題 人工関節単価置換術後J-KOOSに対する対側膝関節痛の影響
3. 学会等名 第9回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryota Yamagami, Hiroshi Inui, Shuji Taketomi, Kenichi Kohno, Kohei Kawaguchi, Keiu Nakazato, Manabu Kawata, Sakae Tanaka
2. 発表標題 Combined patellofemoral arthroplasty and medial patellofemoral ligament reconstruction for patellofemoral instability with trochlear dysplasia: A report of 2 cases.
3. 学会等名 Asia-Pacific Knee, Arthroscopy and Sports Medicine Society Summit 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山神良太、乾洋、武富修治、河野賢一、中里啓佑、川口航平、河田学、田中栄
2. 発表標題 Oxford UKAにおけるインプラント設置角度と術後脛骨側radiolucent lineの検討
3. 学会等名 第10回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山神良太、武富修治、乾洋、高木健太郎、鹿毛智文、川口航平、中里啓佑、河野賢一、田中栄
2. 発表標題 脛骨粗面内方移行術における骨切り角度と術後の内方移行量との関係
3. 学会等名 第29回日本臨床スポーツ医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山神良太、乾洋、武富修治、河野賢一、中里啓佑、川口航平、鹿毛智文、河田学、高木健太郎、田中栄
2. 発表標題 BCS-TKAにおける術中コンポーネントギャップとインプラント設置後の内外反 laxity との関係
3. 学会等名 第45回日本臨床バイオメカニクス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山神良太、乾洋、武富修治、河野賢一、中里啓佑、川口航平、鹿毛智文、河田学、高木健太郎、田中栄
2. 発表標題 BCR-TKAとBCS-TKAにおける深屈曲位でのコンポーネントギャップおよび内外反、前後方向動揺性の比較
3. 学会等名 第49回日本人工関節学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山神良太、乾洋、武富修治、河野賢一、中里啓佑、川口航平、鹿毛智文、河田学、高木健太郎、田中栄
2. 発表標題 両十字靭帯温存型人工膝関節全置換術において脛骨形状が脛骨骨切りラインに与える影響 CTベース3次元術前計画ソフトを用いた解析
3. 学会等名 第49回日本人工関節学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Yamagami, Hiroshi Inui, Shuji Taketomi, Kentaro Takagi, Tomofumi Kage, Kohei Kawaguchi, Keiu Nakazato, Kenichi Kono, Sakae Tanaka
2. 発表標題 Effect of proximal tibial morphology on a tibial cut line in bicruciate-retaining total knee arthroplasty: An analysis using a computed tomography-based 3-demensional preoperative planning system.
3. 学会等名 2019 ISAKOS Biennial Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山神良太、武富修治、乾洋、河野賢一、中里啓佑、川口航平、高木健太郎、鹿毛智文、河田学、田中栄
2. 発表標題 骨付き膝蓋腱を用いた前十字靭帯再建術における術後2年の膝関節前方過制動と患者立脚型評価の関係
3. 学会等名 第11回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山神良太、武富修治、乾洋、河野賢一、中里啓佑、川口航平、高木健太郎、鹿毛智文、河田学、田中栄
2. 発表標題 両十字靭帯温存型人工膝関節全置換術における脛骨インプラント設置角度と術中膝関節安定性との関係
3. 学会等名 第11回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Yamagami, Hiroshi Inui, Shuji Taketomi, Kohei Kawaguchi, Kentaro Takagi, Shin Sameshima, Tomofumi Kage, Sakae Tanaka
2. 発表標題 Implant alignment and patient factors affecting the short-term patient-reported clinical outcomes after Oxford unicompartmental knee arthroplasty.
3. 学会等名 2019 annual meeting of the Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山神良太、乾洋、武富修治、川口航平、鹿毛智文、鮫島慎、高木健太郎、田中栄
2. 発表標題 両十字靭帯機能温存型人工膝関節全置換術における術中内外反動揺角度と術後1年の患者立脚型評価および患者満足度との関係
3. 学会等名 第46回日本臨床バイオメカニクス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山神良太、乾洋、武富修治、河田学、川口航平、鹿毛智文、鮫島慎、高木健太郎、田中栄
2. 発表標題 人工膝関節術後の創部感染の危険因子：DPCデータを用いた解析
3. 学会等名 第50回日本人工関節学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山神良太、乾洋、武富修治、川口航平、鹿毛智文、鮫島慎、高木健太郎、田中栄
2. 発表標題 Medial Pivot型人工膝関節全置換術における術中動態と関節安定性
3. 学会等名 第50回日本人工関節学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	齋藤 琢 (Saito Taku) (30456107)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	

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 分 担 者	武富 修治 (Taketomi Shuji) (70570018)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	