

令和 3 年 10 月 19 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：17K10997

研究課題名(和文)メカニカルストレスセンサーTRPV2による関節軟骨細胞の制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechano-sensor TRPV2 is involved in lubricin induction and suppression of ectopic endochondral ossification in articular joints

研究代表者

川口 航平 (Kawaguchi, Kohei)

東京大学・大学院総合文化研究科・特任研究員

研究者番号：40794227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：様々な刺激に対するセンサーとされるTRPファミリーの関節軟骨における発現とその作用メカニズムを解析した。in vivo/ in vitroの実験より、Trpv2は力学的刺激依存性に細胞内カルシウム流入を制御し、calmodulin / CREB経路を介してlubricinを誘導し軟骨保護に寄与していると考えられた。また、Trpv2はCalcineurin/Nfatc1経路を介して軟骨細胞の肥大分化を抑制し、変形性関節症進行における異所性骨化を抑制している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症は遺伝的要因、代謝疾患要因、環境的要因、そして力学的負荷など様々な要因からなる多因子疾患であるが、中でも過度の体重増加もしくは過度の運動などが高いリスクであることから、過剰な力学的負荷は変形性関節症の最大の誘因と考えられている。そこで、関節軟骨に発現している、メカノセンシティブイオンチャネルの候補分子としてTRPV2に着目した。Trpv2は機械的刺激依存性に軟骨細胞の肥大分化を抑制し、変形性関節症進行における異所性骨化を抑制している可能性が示唆されたことより、Trpv2の機能解析が進めば変形性関節症の治療の有力なターゲットとしての可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：TRPV2 plays a role in mediating intracellular Ca²⁺ current via mechanical stimuli in several organs. Here, we investigated the involvement of TRPV2 in mouse articular chondrocytes. The Trpv2 protein was detected in the superficial zone of the articular cartilage in adult mice. OA development and heterotopic ossification were accelerated in chondrocyte specific Trpv2 knockout mice. The link between TRPV2-mediated Ca²⁺ influx and FFSS-dependent lubricin induction was further supported by experiments with cultured chondrocyte isolated from Trpv2 knockout mice. The activity of CREB was increased by TRPV2 agonist 2APB treatment. In contrast, KN93-mediated inhibition of calmodulin reduced the enhanced activity of CREB by 2APB treatment. Thus, TRPV2 contributes to protection on articular cartilage by inducing lubricin via the CaM/CREB pathway. In addition, Trpv2 may suppress osteophyte formation during OA development by suppressing hypertrophic differentiation via Calcineurin/Nfatc1 pathway.

研究分野：整形外科学

キーワード：変形性膝関節症 メカノセンシティブイオンチャネル Trpv2

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年は過度のメカニカルストレスが関節軟骨を変性させる分子メカニズムを解明するため、細胞伸展装置を導入するとともに、周期的静水圧負荷装置をオーダーメイドで作成、研究を行ってきた。大規模なスクリーニングの結果、過剰なメカニカルストレスによって分泌タンパク Gremlin1 が誘導され、NF- κ B シグナルの活性化を介して軟骨を変性させることを明らかにした (投稿準備中)。このようなスタイルの研究は古くから世界中で行われており、**軟骨細胞がメカニカルストレスによって厳密に制御されていることは明らかである**。しかしながら、**軟骨細胞がそのストレスをどのようにして細胞内シグナルに変換しているか、その感受機構については現在もほとんど解明されていない**。我々は、上述のスクリーニングで行ったメカニカルストレス負荷による遺伝子発現変動のデータを upstream 解析する中で、Transient receptor potential (TRP) cation channel family が関与する可能性に注目した。TRP チャネルは膜 6 回貫通型の非選択的陽イオンチャネルであり、熱、伸展、流量、体積変化などに反応するメカニカルレセプターの候補と考えられている (*Eur. J. Physiol.* 456:529,2008)。中でも TRPV2 は低浸透圧や伸展刺激などに関与しており (*J. Cell Biol.* 161: 957,2003, *Cir. Res.* 93:829,2003)、ストレスに応答した Ca²⁺の細胞内流入を担うことも知られているが、流入する Ca²⁺が増すと PTHrP シグナルの下流は Gs/cAMP パスウェイから Gq/ Ca²⁺パスウェイ主体にシフトし、その結果軟骨の変性関連分子が誘導されることは我々が以前報告した通りである (*Arthritis Rheum.* 65:429,2013)。我々の基礎検討では、TRPV2 は軟骨細胞でも高発現しており、周期的静水圧負荷によってその発現がさらに増強することも分かった。また他の研究室からは、agonist を用いた TRPV2 の活性化によって関節炎、関節損傷、および滑膜線維芽細胞浸潤が抑制されることも報告された (*Clin Immunol.* 158:183,2015)。このように、TRPV2 は軟骨細胞のメカニカルストレスの主要なセンサーとして働き、関節軟骨の維持や変形性関節症の発症に関与する可能性が強く疑われる。

2. 研究の目的

Transient receptor potential vanilloid type 2 (TRPV2) は 6 回膜貫通型イオンチャネルの一つであり、神経や心筋細胞において伸展刺激に対するメカノトランスダクションに重要な役割を果たしていることが知られている。TRPV2 は軟骨細胞でも発現が確認されており、さらに申請者らは関節軟骨の器官培養系において周期的静水圧負荷による TRPV2 の発現増加を示すデータを得た。本研究では、in vivo、in vitro で TRPV2 の関節軟骨における作用、特に軟骨細胞におけるメカノトランスダクションについて詳細に分析し、変形性関節症発症において TRPV2 が果たす役割を明らかにする。さらに TRPV2 を取り巻くシグナル群を分子生物学的手法で網羅的に解析し、安全かつ有効な治療標的を探索する。

3. 研究の方法

本研究ではまず関節軟骨における TRPV2 の発現を解析するとともに、様々な強度のメカニカルストレス負荷のセンシングにおける TRPV2 の役割を培養細胞レベルで解析する。その結果から関節軟骨の維持、変形性関節症の発症における役割を予想した上で、Trpv2 ノックアウトマウスを用いた解析を行う。生体レベルでもその作用が確認されれば、TRPV2 とその関連分子のアゴニスト、アンタゴニスト、阻害剤、中和抗体などを駆使して軟骨の変性を予防する手段の開発に挑戦する。

具体的には以下の 4 つのサブテーマについて検討した。

- (1) 関節軟骨の変性過程における TRPV2 の発現と下流シグナル活性の評価
- (2) 培養軟骨細胞を用いた TRPV2 の in vitro 機能解析

(3) 組織・時期特異的ノックアウトマウスを用いた TRPV2 の *in vivo* 機能解析

(4) TRPV2 とその関連分子を標的とした軟骨保護薬の開発

4. 研究成果

(1) 関節軟骨の変性過程における TRPV2 の発現と下流シグナル活性の評価

正常膝軟骨組織における *Trpv2* の発現を解析すべく

野生型マウス膝軟骨での *Trpv2* 発現を免疫組織化学

染色で評価したところ、*Trpv2* は関節軟骨の表層及び

深層、また、関節軟骨周囲の靭帯・軟部組織の付

着する部位に強く発現していた (図 A)。さらに変形

性関節症における *Trpv2* の発現を解析すべく、12 週

の wild type マウス変形性関節症モデルの作出を行

い術後 1、2、4、8、12 週と経時的に変性が進む関節

軟骨における *Trpv2* の発現を同様に解析した。結

果、マウス変形性関節症モデルにおいて軟骨変性が

進むに連れて軟骨表層における *Trpv2* の発現が減弱

することが確認され、靭帯・軟部組織の付着する部

位や骨棘における *Trpv2* 発現が増加していた (図 B)。

また東京大学医学部附属病院整形外科にて人工膝

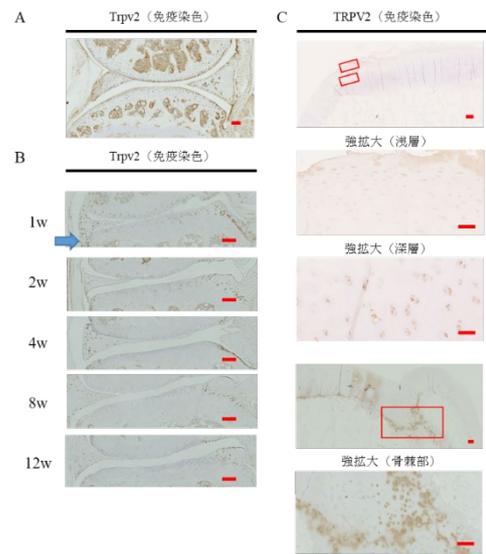
関節置換術を受けた変形性膝関節症患者より提供され

た関節軟骨組織切片において比較的軟骨変性の弱い部

位で同様に免疫組織化学染色を行ったところ、TRPV2

は軟骨浅層及び、深層に発現が見られ、また骨棘での

発現も確認された。(図 C)



(2) 培養軟骨細胞を用いた TRPV2 の *in vitro* 機能解析

軟骨細胞における *Trpv2* の活性を評価すべく、

基礎検討として野生型マウス軟骨細胞を培養し、

カルシウムインジケータである Fura-2 でカルシウム

動態を測定した。低浸透圧負荷によって軟骨細胞

において細胞内カルシウム流入が確認され、さら

に TRPV2 阻害剤である tranilast を投与すると低

浸透圧負荷依存性のカルシウム流入が抑制された

(下図 A)。以上より軟骨細胞で低浸透圧負荷によ

って惹起される細胞内カルシウム流入は *Trpv2* を

介していることが示唆された。低浸透圧負荷依

存性の細胞内カルシウム流入が *Trpv2* を介して

いることを示すため、*Col2a1-Cre;Trpv2^{fl/fl}* マウス

と *Trpv2^{fl/fl}* マウス由来の軟骨細胞を用いて、低

浸透圧負荷、伸展刺激負荷、shear stress 負荷に

対する応答を評価した。*Col2a1-Cre;Trpv2^{fl/fl}* マウ

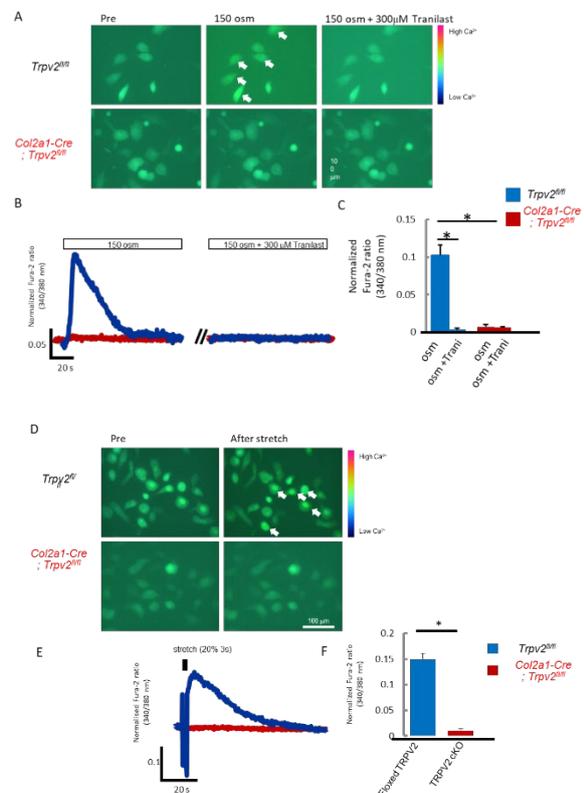
スの軟骨細胞では、各刺激に対する細胞内カルシ

ウム流入が有意に減弱していた (下図 A-E) 従っ

て、これらの力学的刺激に対する細胞内カルシウム

流入は少なくとも一部は *Trpv2* を介しているこ

とが示された。

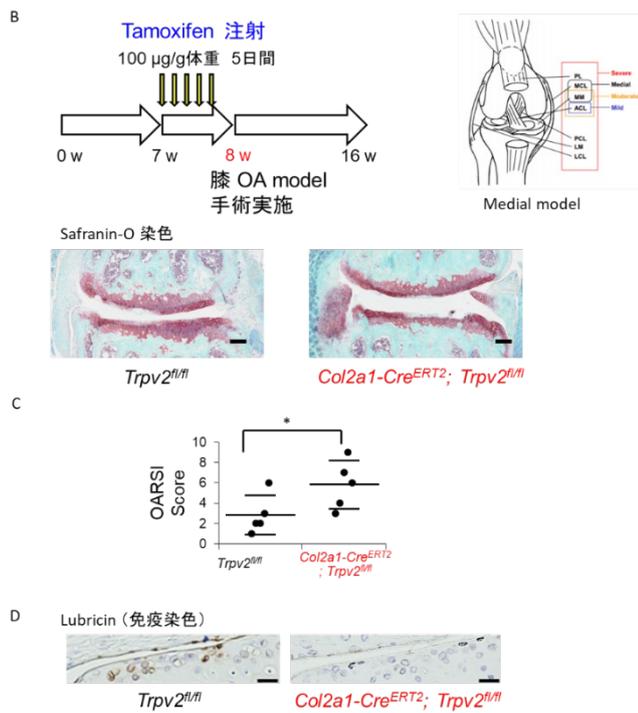


(3) 組織・時期特異的ノックアウトマウスを用いた TRPV2 の *in vivo* 機能解析

Col2a1-CreERT2 マウスと Trpv2f1/f1 マウスを交配し、得られた Col2a1-CreERT2; Trpv2f1/f1 マウスを用いて、7 週齢のマウスに tamoxifen を投与して Cre を作動させた後、8 週齢で変形性関節症モデルを作製し、術後 8 週 (16 週齢) で sacrifice して組織学的な検討を行った。16 週の時点で、Trpv2f1/f1 マウスと Col2a1-CreERT2; Trpv2f1/f1 マウスの骨格を X 線で比較すると両者の体長に差はなかった (図 A)。

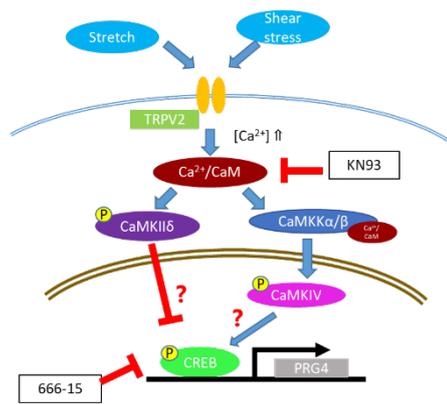


Safranin-O と Fast Green の二重染色を行い脛骨内側関節面を観察すると、Col2a1-CreERT2; Trpv2f1/f1 マウスでは Trpv2f1/f1 マウスに比べて軟骨表層の不整が進行し、Safranin-O の染色性が減弱し、軟骨の変性が進行していた。OARSI スコアにおいても有意差をもって変形性関節症が進行していた (下図 B, C)。また関節軟骨周辺部などの異所性骨化が著明であった。それぞれのマウスの sham 側の膝関節軟骨表層において、関節軟骨の潤滑性に重要であり、軟骨表層のマーカーとして知られている lubricin の発現を免疫組織化学染色で検討したところ、Col2a1-CreERT2; Trpv2f1/f1 マウスでは lubricin の発現が低下していた (図 D)。



(4) TRPV2 とその関連分子を標的とした軟骨保護薬の開発

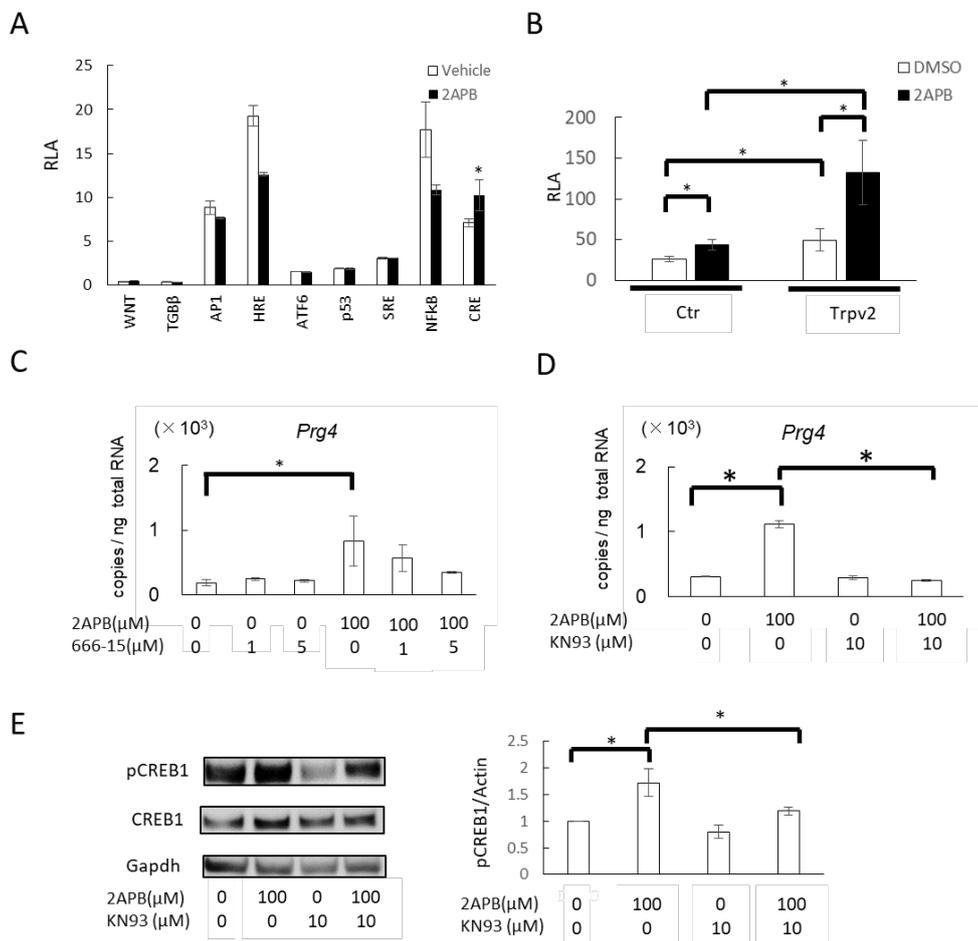
ここまでの結果から、*in vivo* で Trpv2 は関節軟骨に保護的に作用すること、*in vitro* では Trpv2 が適度な力学的負荷に応答し細胞内カルシウム流入を惹起することが示され、さらに Trpv2 が関節軟骨の潤滑性に重要な lubricin を誘導することが *in vitro*、*in vivo* で示された。これらの作用がどのようなシグナル経路によって及ぼされるかを検討した。先行論文では Trpv2 が細胞内カルシウムシグナリングを介して、カルモジュリンカスケードに作用することが示されている。また lubricin の発現は転写因子 CREB を介していることが知られているが、神経組織では CREB が Calmodulin 依存性キナーゼ (CaMK) を介して制御されることが報告されている。以下では Trpv2 が適度なせん断応力負荷に応じて lubricin を誘導する作用が、CREB 及びその上流のカルシウムシグナリングを介しているかを検証した。



まず、luciferase assay を用いた Trpv2 の下流検索を行った。Lubricin の転写因子とされる CREB シグナルの他に NFκB シグナル、TGFβ シグナルや Wnt シグナルなどの代表的シグナル応答エレメントを含むレポーターコンストラクトを用いた luciferase assay による Trpv2 のシグナ

ル経路の検索を行った。Trpv2 の agonist とされる 2APB の投与有無で解析を行なった結果、2APB 投与で CRE シグナルが有意に活性化することが示された (図 A)。さらに、Trpv2 の強制発現ベクターを用いた Trpv2 の過剰発現により、2APB 投与による CRE の活性化が増強した (図 B)。次に、軟骨系 cell line である ATDC5 を用いて、2APB の作用を検討した。2APB の投与により、qRT-PCR で Prg4 の発現が増加し (図 C)、ウェスタンブロット解析では CREB のリン酸化が亢進した (図 E)。さらに、CREB のリン酸化阻害剤である 666-15 を用いた検討では、2APB 依存性の Prg4 発現増加が 666-15 により濃度依存性に抑制されており (図 C)、2APB による Prg4 発現増加が CREB を介していることが示された。

最後に細胞内カルシウムシグナリングの重要な経路であるカルモジュリン依存性プロテインキナーゼの阻害剤を用いた検討を行った。カルモジュリンに作用し CaMKII 及び CaMKIV を阻害するとされる KN-93 [47, 48] を用いて同様の検討を行った所、KN-93 投与により 2APB 依存性の Prg4 発現増加、CREB のリン酸化が抑制された。以上より Trpv2 のせん断応力負荷依存性の lubricin 誘導は、一部は Calmodulin / CREB 経路を介していることが示された。



これらの結果より、luciferase assay にて Trpv2 agonist 2APB 投与により CRE シグナルが活性化されることがわかり、ATDC5 細胞において 2APB 投与による Prg4 発現増加、及び CREB のリン酸化亢進は、CREB 阻害剤 666-15、カルシウムシグナリング経路であるカルモジュリン阻害剤である、KN-93 を用いると抑制された。Trpv2 の軟骨細胞における lubricin の誘導は、Calmodulin / CREB シグナルを介していることが示された。また、in vitro で Trpv2 は軟骨肥大分化を抑制することが示された。将来的には TRPV2 を修飾する化合物を用いた関節軟骨の保護薬や変形性関節症の治療薬の開発につながることを期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakamoto Hideki, Katanosaka Yuki, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Omata Yasunori, Maenohara Yuji, Murahashi Yasutaka, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Taniguchi Yuki, Kanagawa Motoi, Naruse Keiji, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 73
2. 論文標題 Involvement of Transient Receptor Potential Vanilloid Channel 2 in the Induction of Lubricin and Suppression of Ectopic Endochondral Ossification in Mouse Articular Cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1441~1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41684	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 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- κ 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 なし
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 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 20329
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 Makii Yuma, Asaka Meiko, Setogawa Susumu, Fujiki Soichiro, Hosaka Yoko, Yano Fumiko, Oka Hiroyuki, Tanaka Sakae, Fukui Naoshi, Yanagihara Dai, Saito Taku	4. 巻 26
2. 論文標題 Alteration of gait parameters in a mouse model of surgically induced knee osteoarthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	6. 最初と最後の頁 ePub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2309499018768017	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 33
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 445 ~ 451
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 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 Kwon Hee Su, Kawaguchi Kouhei, Kikuma Takashi, Takegawa Kaoru, Kitamoto Katsuhiko, Higuchi Yujiro	4. 巻 493
2. 論文標題 Analysis of an acyl-CoA binding protein in <i>Aspergillus oryzae</i> that undergoes unconventional secretion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 481 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.08.166	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 Makii Yuma, Asaka Meiko, Setogawa Susumu, Fujiki Soichiro, Hosaka Yoko, Yano Fumiko, Oka Hiroyuki, Tanaka Sakae, Fukui Naoshi, Yanagihara Dai, Saito Taku	4. 巻 26
2. 論文標題 Alteration of gait parameters in a mouse model of surgically induced knee osteoarthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	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) 10.1177/2309499018768017	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 Saito Taku, Tanaka Sakae	4. 巻 19
2. 論文標題 Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF- B	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-017-1296-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 Taniguchi Yuki, Kawata Manabu, Ho Chang Song, Mori Daisuke, Okada Keita, Kobayashi Hiroshi, Sugita Shurei, Hosaka Yoko, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yano Fumiko, Ikeda Toshiyuki, Akiyama Haruhiko, Mills Alea A., Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Kawaguchi Hiroshi, Saito Taku	4. 巻 69
2. 論文標題 Regulation of Chondrocyte Survival in Mouse Articular Cartilage by p63	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 598 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.39976	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 Hirotaka, 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 Hirotaka, 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 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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nakamoto H, Saito T, et al.
2. 発表標題 TRPV2 protects articular cartilage via lubricin induction
3. 学会等名 ORS 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中元秀樹、齋藤琢、他
2. 発表標題 メカノセンサーTrpv2 はLubricin の誘導を介して関節軟骨を保護する
3. 学会等名 第10回 Orthopedic Research Club
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中元秀樹、齋藤琢、他
2. 発表標題 メカノセンサーTrpv2 はLubricin の誘導を介して関節軟骨を保護する
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中元秀樹、齋藤琢、他
2. 発表標題 メカノセンサーTrpv2 はLubricin の誘導を介して関節軟骨を保護する
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

〔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)	
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)	
研究分担者	張 成虎 (Chang Song Ho) (80780551)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------