

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H02923

研究課題名(和文) ヒト軟骨組織分化を制御する新規メカニズムの同定と解析

研究課題名(英文) Analysis of regulatory mechanisms for differentiation of human cartilage tissue

研究代表者

妻木 範行 (Tsumaki, Noriyuki)

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授

研究者番号：50303938

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：軟骨分化研究は国内外ともに遺伝子改変マウスを用いた研究が広く行われてきた。一方、マウスで得た知見がどこまでヒトに当てはまるかについてはよくわかっていない。ヒト軟骨組織で起きている細胞分化制御機構を解明するために、ヒトiPS細胞由来軟骨を用いて、種々の条件下でのヒト軟骨細胞の分化を解析した。ヒトを含めた霊長類のiPS細胞を用いて、関節軟骨移植下、内軟骨性骨化の状況、骨欠損部位に新生骨を誘導する環境下、椎間板髄核の環境下で軟骨細胞分化とその分子レベルの制御機構を解析した。ヒト軟骨で起きている生命現象の分子機序を培養細胞レベルではなく組織レベルで理解することに貢献したと考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ほとんどの骨格組織は、内軟骨性骨化によって発生・成長し、維持される。成長軟骨の異常は骨格の変形と短縮の原因となり、骨系統疾患を引き起こす。また、関節軟骨の異常は運動障害を引き起こす。これらの疾患の病態を理解し、治療方法を開発するには、ヒト軟骨の分化制御機構を組織のレベルで理解する必要がある。本研究ではヒトiPS細胞由来軟骨を種々の条件下で解析しシングルセルRNAシーケンスを用いた網羅的探索を行うことにより、ヒト軟骨細胞の分化を制御する機構の一つを分子レベルで解析した。本成果は、難治性軟骨疾患の病態解析と創薬研究を行う上での基盤的知識になりうると考える。

研究成果の概要(英文)：Research using genetically modified mice has contributed to understanding mechanisms that regulate chondrocyte differentiation. However, the extent to which findings obtained from mouse experiments works in human tissues has not been well known. To understand molecular mechanisms that regulate differentiation of chondrocytes in human tissues, we analyzed differentiation of cells in human iPS cell-derived cartilage that were subjected various conditions. We created cartilage from iPS cells from primates including human. The cartilage was analyzed under the conditions such as transplantation into articular cartilage defects, transplantation into bone defects, transplantation into nucleotomized spaces in intervertebral discs, and endochondral bone formation. The findings obtained in the research contribute to understanding molecular mechanisms that regulate differentiation of human chondrocytes in tissue.

研究分野：骨・軟骨代謝学 再生治療学

キーワード：軟骨 椎間板髄核 iPS細胞 内軟骨性骨化 細胞分化

## 1. 研究開始当初の背景

四肢と脊椎を含めたほとんどの骨格は、軟骨原基が内軟骨性骨化によって発生・成長し、維持される。軟骨の異常は骨格の変形と短縮の原因となり、骨系統疾患を引き起こす。また、軟骨は関節において隣接する骨の表面に存在し、滑らかな関節運動を担っているため、軟骨の異常は著しい運動障害を引き起こす。

国内外の関連する研究により、軟骨分化に重要な働きをする分子の同定と機能解析がなされてきた。しかし、それぞれの分子間の相互作用は系統的に調べられておらず、また未知の軟骨制御分子がまだまだたくさん存在する。軟骨分化の理解を格段に進めるためには、網羅的に探索し、未知の重要分子を見つけ出し、軟骨分化を包括的に理解する必要がある。

軟骨分化研究は国内外ともに遺伝子改変マウスを用いた研究が広く行われてきた。一方、マウスで得た知見がどこまでヒトに当てはまるかについてはよくわかっておらず、有効なヒト軟骨モデルが無い場合、研究成果のヒトへのトランスレーションは進んでいない。また、マウスに無くてヒトにのみ存在するであろう機構については、ヒト軟骨モデルを用いないと発見できない。ヒト生体の軟骨を種々の状況の下で再現するモデルを開発して実験する必要がある。

## 2. 研究の目的

iPS 細胞の開発により、細胞をリプログラム、即ちエピゲノムを変更し、細胞のタイプを変え得ることが明らかとなった。そして、ヒト iPS 細胞を目的の臓器 / 組織細胞に分化誘導することにより、ゲノム編集技術の進歩と相まって、生命現象をヒト細胞において分子レベルで解析することが可能になった。しかし、iPS 細胞技術の本当の目標の一つは、iPS 細胞からの分化誘導を細胞レベルに留めず、3 次元的な臓器 / 組織を作り、生命現象をヒト組織 / 臓器レベルで解析することにある。

このように研究の技術革新が進む一方で、軟骨研究においては、1) 軟骨分化制御機構を真に理解する、2) ヒト軟骨組織モデルの不在を解消する、3) ヒト iPS 細胞技術を利用して生命現象を理解する、といった課題が残されている。かような背景の下、本研究課題の目的は、ヒト軟骨で起きている生命現象の分子機序を培養細胞レベルではなく組織レベルで解明することである。

## 3. 研究の方法

ヒト軟骨で起きている細胞分化機序を組織レベルで解明するために以下の研究を行った。

- 1) ヒト iPS 細胞を軟骨細胞に分化させ、さらに細胞外マトリックスを蓄積させて軟骨組織を作製した。このヒト iPS 細胞由来軟骨組織を免疫不全マウスの皮下に移植した後、経時的に回収して解析した。
- 2) 軟骨細胞分化を制御する SIK3 が、代謝に及ぼす影響を調べるために SIK3 ノックアウトマウスのメタボローム解析を行った。変化を認めた代謝物について、その酵素の活性を操作して、細胞分化に与える影響を解析した。
- 3) ヒト iPS 細胞軟骨を 2 個接触させて培養し、融合する過程を解析した。軟骨の融合過程は、移植軟骨とホスト軟骨の治癒の理解に貢献する。
- 4) 骨欠損は粉碎骨折などにより生じ、主に自家骨移植での治療が行われているが、採取部位合併症や採取量の制限など欠点があり、新しい治療法の確立が望まれている。ヒト iPS 細胞由来軟骨を骨欠損部に移植することで骨化を誘導するとの仮説を立て、検証した。10 週齢免疫不全マウス的大腿骨に 3.5mm の骨欠損を作成し、hiPS-Cart を移植し、継時的にレントゲン評価を行った。
- 5) 遺伝子改変モデルマウスなどを用いて明らかにされてきた軟骨や椎間板髄核における細胞分化制御機構を、ヒトにどのように外挿するとよいかを調べることを目的に研究を行った。ヒトの正常な状態の良いサンプルを得ることは困難なため、同じ霊長類であるカニクイザルを用いて、シングルセル RNA シークエンス解析を行った。
- 6) ヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核を免疫不全ラットの尾椎髄核切除部に移植し、髄核再生を解析した。
- 7) 霊長類であるカニクイザルモデルを用いて、同種 iPS 細胞由来軟骨を膝関節軟骨欠損部に移植し、同種軟骨移植の有効性を解析した。

## 4. 研究成果

上記の研究の方法の 1) ~ 7) を行い、それぞれ以下の成果を得た。

- 1) ヒト iPS 細胞由来軟骨組織を免疫不全マウスの皮下に移植したところ、内軟骨性骨化を起こすことが判明した。組織学的に、ヒト成長軟骨板でみられる静止軟骨細胞層、増殖軟骨細胞層、前肥大軟骨細胞層、肥大軟骨細胞層の重層構造が再現していた。各層の確認はマーカー遺伝子の発現で行い、軟骨細胞であることは COL2A1 の発現、前肥大軟骨細胞であることは IHH の発現、肥大軟骨細胞であることは COL10A1 の発現を免疫組織染色で認めた。増殖軟骨細胞であることは、Ki67 の発現がこの層の細胞で高いことで判定した。また、こ

これらの細胞はヒト細胞であることを確認した。すなわち、生体の内軟骨性骨化組織の発生を再現するヒト iPS 細胞由来軟骨組織 xenograft モデルを確立することに成功した。

- 2) Sik3 KO マウスから軟骨を採取してメタボローム解析を行った結果、アセチル CoA が有意に低濃度であった。胎仔の前肢中足骨軟骨原基においてリン酸化ピルビン酸脱水素酵素 (Pdh) (p-Pdh) およびピルビン酸脱水素酵素リン酸化酵素 (Pdk) の発現が Sik3 KO マウスで高かった。ワイルドタイプ (WT) マウス胎仔の前肢中足骨軟骨原基の器官培養に Pdh 阻害剤 (CPI613) を投与したところ軟骨細胞の肥大化と軟骨の石灰化が阻害された。また、電子伝達系阻害剤 (ロテノン) を WT マウス胎仔の前肢中足骨軟骨原基の器官培養に投与したところ軟骨細胞の肥大化と軟骨の石灰化が阻害され、CPI613 投与時と同様の变化を示した。以上の結果は Sik3 KO マウス軟骨においてアセチル CoA の減少が、軟骨成熟遅延の産物でなく原因であることを示唆する。そして、TCA 回路の基質としてのアセチル CoA の減少が、電子伝達系の働きを低下させて軟骨細胞成熟を抑制することが示唆された。
- 3) ヒト iPS 細胞由来軟骨は培養において合体する過程が観察できた。これは移植軟骨と宿主軟骨の癒合のモデルになり得る。この合体過程を制御する機構を明らかにする目的で、軟骨実質と軟骨周膜部分を手動的に分離し、手動的な分離が妥当に行われたことを確認するために、それぞれのサンプルの *COL2A1* と *COL1A1* の遺伝子発現を real-time RT-PCR で調べたところ、軟骨実質で *COL2A1* 発現が高く、軟骨周膜で *COL1A1* 発現が高いことを認め、分離が妥当に行われたことが示唆された。次いで RNA sequence 解析を行い、両者の間で発現レベルに差がある遺伝子を網羅的にしらべたところ、その一つに *FGF18* があった。軟骨周膜は軟骨実質にくらべて *FGF18* の発現量が高かった。そこで iPS 細胞由来軟骨が合体する培養系に *FGF18* を添加すると合体が促進した。一方、*FGF* 受容体阻害剤である BGJ398 を添加すると合体が阻害された。これらの結果から、軟骨周膜に由来する *FGF* シグナルが合体を制御していると考えた。
- 4) 移植した群では移植しなかった群に比べて有意に大きな新生骨を認めた。分化培養期間 10 週の軟骨を移植した場合は 12 週と 17 週の軟骨と比較して早期に骨化を開始し、骨化サイズも大きかった。次に、分化培養期間 10 週と 17 週の hiPS-Cart を移植し、レントゲン、CT、組織染色にて経時的に骨形成過程を評価した。分化培養期間 10 週と 17 週の移植軟骨内部では共に、細胞浸潤が生じた後に軟骨の肥大化と石灰化、続いて骨化が生じ、二次骨化中心における内軟骨性骨化の過程に類似していた。これらの結果は、マウス骨欠損に移植した hiPS-Cart は、二次骨化中心における内軟骨性骨化の過程を経て、骨欠損に新生骨を形成することを示唆する。この研究結果は、難治性骨欠損の再生治療開発に貢献する。
- 5) シングルセル RNA シークエンスデータから、次元削減を行い UMAP を用いて 2 次元のグラフに各細胞をプロットした。関節軟骨の一部の細胞と髄核の一部の細胞は同じクラスターに分類され、似た遺伝子発現プロファイルを持つことが判明した。FindMarker 関数を用いてマーカー遺伝子を調べたところ、このクラスターには軟骨細胞様髄核細胞と関節軟骨の中間層の細胞が含まれることが判明した。一方、髄核サンプルの細胞のみが分布するクラスターは *KRT19* が高発現しており、脊索様髄核細胞に相当すると考えられた。関節軟骨サンプルの細胞のみが分布するクラスターは *PRG4* が高発現しており、関節軟骨の表層の細胞が含まれることが判明した。以上の結果により、霊長類の軟骨および髄核細胞の詳細な分類が可能となった。
- 6) ノードラット尾椎椎間板の髄核を切除したあとに移植したヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核は 6 ヶ月間残存し、椎間板高を保持しつつ、終板変性を抑制することが示された。残存した移植物の細胞はヒトのビメンチンを認識し、ラットのビメンチンを認識しない抗体を用いた免疫組織染色で染まったことからヒト iPS 細胞由来細胞であることが示され、ヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核が髄核腔に生着することが示された。レントゲン撮像、CT 撮像、組織学的解析により、髄核切除を行い移植しなかった群では椎間板の線維輪と軟骨終板の構造が破綻し、その上下の椎体骨組織が破壊されていた。一方、髄核切除した後にヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核を移植した群では、椎間板の線維輪と軟骨終板の構造は保たれ、その上下の椎体骨組織は正常の構造をしめた。この結果は、移植したヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核は髄核の機能を果たして椎間板変性を抑制する作用を持つことを示す。移植前後で、ヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核がどのように変化するかを調べるために、移植後のヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核を回収し、シングルセル RNA シークエンス解析を行った。移植前のヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核は、軟骨細胞様髄核細胞の一部の細胞と似た transcriptome profile を示した。一方、移植後 6 週経過したヒト iPS 細胞由来軟骨細胞様髄核の細胞の中には、軟骨細胞様髄核細胞の中の別の種の細胞に似た transcriptome profile を持つものも存在した。移植前後に発現変化した遺伝子を用いてパスウェイ解析を行ったところ、*VEGF* と *HIF1A* の関連が示唆され、椎間板内の低酸素環境が移植後の細胞分化に影響を与えたことを推測した。
- 7) 動的粘弾性は Sham 群と同等の結果であり、hiPS-Cart は髄核を置換してその機能を長期的に代替することが示唆された。
- 8) 軟骨内欠損に同種 iPS 細胞由来軟骨を移植した場合は、免疫反応を惹起せず、少なくとも 4 か月生着し、関節軟骨として機能することが判明した。移植物を回収してシングルセル RNA シークエンス解析をして、移植物が関節軟骨様にリモデルされる機序に *Sik3* シグナルが

かわっていることが判明した。

以上のように、ヒトを含めた霊長類 iPS 細胞由来軟骨、関節軟骨の環境、内軟骨性骨化、骨欠損部での二次骨化中心を再現した内軟骨性骨化、椎間板髄核の環境、の条件のもとで分化するときの分子レベルでの機序を解析した。これらの成果により、ヒト軟骨で起きている生命現象の分子機序を培養細胞レベルではなく組織レベルで理解することに貢献したと考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 T. Kamatani, H. Hagizawa, S. Yarimitsu, M. Morioka, S. Koyamatsu, M. Sugimoto, J. Kodama, J. Yamane, H. Ishiguro, S. Shichino, K. Abe, W. Fujibuchi, H. Fujie, T. Kaito, N. Tsumaki.	4. 巻 284
2. 論文標題 Human iPS cell-derived cartilaginous tissue spatially and functionally replaces nucleus pulposus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 121491-121505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2022.121491	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 K.Abe,A.Yamashita,M. Morioka, N.Horike,Y.Takei,S. Koyamatsu, K.Okita,S.Matsuda,N. Tsumaki.	4. 巻 14,(1),804
2. 論文標題 "Engraftment of allogeneic iPS cell-derived cartilage organoid in a primate model of articular cartilage defect.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications.	6. 最初と最後の頁 804-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-36408-0	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 Yuki Okutani, Kengo Abe, Akihiro Yamashita, Miho Morioka, Shuichi Matsuda, and Noriyuki Tsumaki	4. 巻 28
2. 論文標題 Generation of monkey iPS cell-derived cartilage lacking MHC class I molecules on the cell surface	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 94-106
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 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 A. Yamashita, N. Tsumaki	4. 巻 63
2. 論文標題 Recent progress of animal transplantation studies for treating articular cartilage damage using pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dev. Growth Differ.	6. 最初と最後の頁 72-81
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 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 Yamashita Akihiro, Yoshitomi Hiroyuki, Kihara Shunsuke, Toguchida Junya, Tsumaki Noriyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Culture substrate associated YAP inactivation underlies chondrogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 STEM CELLS Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 115-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sctm.20-0058	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 Takei Yoshiaki, Morioka Miho, Yamashita Akihiro, Kobayashi Tomohito, Shima Nobuyuki, Tsumaki Noriyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Quality assessment tests for tumorigenicity of human iPS cell-derived cartilage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12794-12805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69641-4	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 Ozaki Tomonori, Kawamoto Tatsuya, Imori Yuki, Takeshita Nobuaki, Yamagishi Yukiko, Nakamura Hiroaki, Kamohara Masazumi, Fujita Kaori, Tanahashi Masayuki, Tsumaki Noriyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Evaluation of FGFR inhibitor ASP5878 as a drug candidate for achondroplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20915-20926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77345-y	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 Imori Yuki, Morioka Miho, Koyamatsu Saeko, Tsumaki Noriyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Implantation of human iPS cell-derived cartilage in bone defects of mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	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) 10.1089/ten.TEA.2020.0346	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 妻木範行	4. 巻 273巻
2. 論文標題 同種iPS細胞由来軟骨を用いた関節軟骨損傷に対する再生医療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 週刊 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1177-1181
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 妻木範行	4. 巻 71
2. 論文標題 軟骨無形成症-iPS細胞を活用して	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床雑誌 整形外科	6. 最初と最後の頁 1401-1406
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 妻木範行	4. 巻 10
2. 論文標題 iPS細胞を使用した創薬研究：軟骨疾患への応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 87-93
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 Azuma Kosai, Nanao Horike, Yoshiaki Takei, Akihiro Yamashita, Kaori Fujita, Takashi Kamatani, Noriyuki Tsumaki	4. 巻 516
2. 論文標題 Changes in acetyl-CoA mediate Sik3-induced maturation of chondrocytes in endochondral bone formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1097-1102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.06.139	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 Kimura T, Ozaki T, Fujita K, Yamashita A, Morioka M, Ozono K, Tsumaki NTsumaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Proposal of patient-specific growth plate cartilage xenograft model for FGFR3 chondrodysplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Osteoarthritis and Cartilage	6. 最初と最後の頁 1551-1561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joca.2018.07.015	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 Xike Chen, Akihiro Yamashita, Miho Morioka, Toshika Senba, Takashi Kamatani, Akira Watanabe, Azuma Kosai, and Noriyuki Tsumaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Integration capacity of human iPS cell-derived cartilage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 437-445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.tea.2018.0133	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 Akihiro Yamashita, Yoshihiro Tamamura, Miho Morioka, Peter Karagiannis, Nobuyuki Shima and Noriyuki Tsumaki	4. 巻 38
2. 論文標題 Considerations in hiPSC-derived cartilage for articular cartilage repair	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	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) 10.1186/s41232-018-0075-8	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 -

〔学会発表〕 計49件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 Application of iPS Cell-derived Cartilage to Regenerate Articular Cartilage Damage
3. 学会等名 The Chinese Society for Stem Cell and Research (CSSCR) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 Application of iPS cell-derived cartilage to regenerate articular cartilage damage
3. 学会等名 JOSKAS/JOSSM meeting 2021 第13回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会学術集会・第47回日本整形外科スポーツ医学会学術集会 シンポジウム「軟骨再生医療の evolution」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 軟骨発生の基礎研究から再生治療実現への挑戦
3. 学会等名 内分泌・代謝内科学Global Meeting (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 軟骨無形成症の疾患モデル開発と治療薬探索
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 iPS細胞を用いた関節軟骨損傷の再生
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 軟骨発生の基礎研究から関節軟骨損傷の再生治療開発へ
3. 学会等名 第36回なにわリウマチフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 軟骨発生の基礎研究から軟骨再生 治療の実現への挑戦
3. 学会等名 第10回大阪大学 健康・医療クロスイノベーションフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 Application of iPS cell-derived cartilage to regenerate articular cartilage damage.
3. 学会等名 the 6th world congress of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 軟骨発生の基礎研究から関節軟骨損傷の再生治療開発へ
3. 学会等名 日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 健吾、奥谷 祐希、山下 晃弘、森岡 美帆、松田 秀一、妻木 範行
2. 発表標題 動物モデルを用いた膝関節軟骨損傷に対する同種 iPS 細胞由来軟骨移植
3. 学会等名 第12回 Orthopaedic Research Club
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生
3. 学会等名 日本再生医療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 iPS細胞由来軟骨を用いた関節軟骨損傷治療法の開発
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 同種iPS細胞由来軟骨による関節軟骨損傷治療法の開発
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 軟骨破壊機序と治療戦略
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 細胞リプログラミング技術と軟骨再生研究
3. 学会等名 第135回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下晃弘、妻木範行
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来軟骨による限局した関節軟骨治療法の開発
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯森由紀、妻木範行
2. 発表標題 iPS細胞由来軟骨を用いた骨欠損修復
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾崎友則、妻木範行
2. 発表標題 内軟骨性骨化におけるYes-associated protein(Yap)の役割の解析
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武井義明、妻木範行
2. 発表標題 塩誘導性キナーゼ3 (SIK3) は関節軟骨表層へのせん断力負荷により不活性化されルプリシン発現を促進する
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 軟骨の基礎研究と細胞リプログラミング技術
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 同種iPS細胞由来軟骨による関節軟骨損傷再生治療法の開発
3. 学会等名 第39回日本運動器移植・再生医学研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Noriyuki Tsumaki
2. 発表標題 Endochondral bone formation and cell reprogramming
3. 学会等名 The 8th Seoul Symposium on Bone Health(SSBH) & the 32nd Fall Scientific Congress of the Korean Society for Bone and Mineral Research(KSBMR). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 関節軟骨損傷 / 破壊に対する新しい治療方法の開発研究
3. 学会等名 第11回北摂リウマチ倶楽部（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 妻木 範行
2. 発表標題 iPS細胞など再生医療について
3. 学会等名 金蘭千里高校出前授業（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯森由紀、妻木範行
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来軟骨を用いた骨欠損治療
3. 学会等名 第11回Orthopedic Research Club
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 関節軟骨変性に対する治療方法の開発：iPS細胞由来軟骨による再生とSIK3阻害剤による創薬
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriyuki Tsumaki
2. 発表標題 Application of iPS cell-derived cartilage to treatment of articular cartilage damage
3. 学会等名 Global Bio Conference2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 軟骨リプログラミング技術と軟骨疾患治療方法の開発
3. 学会等名 産業医科大学医学部 大学院講義 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 iPS細胞技術を用いた関節軟骨疾患の新しい治療方法開発
3. 学会等名 大阪府臨床麻酔科医会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriyuki Tsumaki
2. 発表標題 Application of iPS cell-derived cartilage to regenerate articular cartilage damage
3. 学会等名 2019 Zhangjiang International Summit on Cell Therapy
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯森由紀、妻木範行
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来軟骨を用いた骨欠損治療
3. 学会等名 第4回Skeletal Science Retreat
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎友則、妻木範行
2. 発表標題 内軟骨性骨化におけるYes-associated protein (Yap)の役割の解明
3. 学会等名 第4回Skeletal Science Retreat
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 釜谷崇志、妻木範行
2. 発表標題 椎間板変性の治療方法の開発
3. 学会等名 第4回Skeletal Science Retreat
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 FGFR3軟骨形成異常症の疾患iPS細胞モデルと創薬研究
3. 学会等名 30回日本小児整形外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田香里、妻木範行
2. 発表標題 抗老化因子 133p53による軟骨細胞への分化誘導と増殖の分子機構解明とその応用
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯森由紀、妻木範行
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来軟骨を用いた骨欠損治療
3. 学会等名 第10回 Orthopedic Research Club
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井義明、妻木範行
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来軟骨移植後の関節軟骨様層構造形成の機序解明
3. 学会等名 第10回 Orthopedic Research Club
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 iPS細胞を用いた再生医療と疾患モデル研究
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 iPS細胞を使った骨系統疾患モデルと関節軟骨再生研究
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihiro Yamashita, Noriyuki Tsumaki
2. 発表標題 Repair of focal articular cartilage defect with human iPSC-derived cartilage in a mini-pig model treated with immunosuppressor
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress - 2018 Kyoto, Japan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriyuki Tsumaki
2. 発表標題 Application of iPSC technology to disease modeling for chondrodysplasia
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress - 2018 Kyoto, Japan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林与人、妻木範行
2. 発表標題 関節軟骨欠損に対するiPS細胞由来軟骨を用いた治療について
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriyuki Tsumaki
2. 発表標題 Application of iPS cells to regenerate articular cartilage damage and model skeletal dysplasia
3. 学会等名 The NYSCF Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陳 哲可、妻木範行
2. 発表標題 Integration capacity of human iPS cell-derived cartilage
3. 学会等名 第5回 ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 iPS細胞由来軟骨による再生医療最前線
3. 学会等名 第23回日本基礎理学療法学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥谷祐希、妻木範行
2. 発表標題 細胞膜表面MHC class I発現を欠失したサルiPS細胞由来軟骨の作製の試み
3. 学会等名 第32回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 iPS細胞を使った関節軟骨再生と骨系統疾患モデル研究
3. 学会等名 第32回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 妻木範行
2. 発表標題 整形外科領域の再生医療の現状と展望
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 妻木 範行	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 5
3. 書名 別冊「医学のあゆみ」 再生医療はどこまで進んだか	

1. 著者名 妻木 範行	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 3
3. 書名 今日の整形外科治療指針	

1. 著者名 妻木 範行	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本骨代謝学会 刊行雑誌	5. 総ページ数 1
3. 書名 骨軟骨筋科学Update2021	

1. 著者名 妻木 範行	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本薬学会	5. 総ページ数 1
3. 書名 ファルマシア	

1. 著者名 妻木範行	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 5
3. 書名 THE BONE Vol.33 No.1	

1. 著者名 妻木範行	4. 発行年 2019年
2. 出版社 公益社団法人日本整形外科学会	5. 総ページ数 8
3. 書名 日本整形外科学会雑誌第93巻第12号	

1. 著者名 妻木範行	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 4
3. 書名 臨床整形外科Vol.54 No.10	

1. 著者名 妻木範行	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 5
3. 書名 THE BONE Vol.32 No.1	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ルブリシン局在軟骨様組織、その製造方法及びそれを含む関節軟骨損傷治療用組成物	発明者 妻木範行	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-239197	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

大阪大学大学院医学系研究科 組織生化学  
[https://www.med.osaka-u.ac.jp/introduction/research/biochemistry/tissue\\_biochemistry](https://www.med.osaka-u.ac.jp/introduction/research/biochemistry/tissue_biochemistry)  
大阪大学大学院生命機能研究科 組織生化学  
[https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research\\_group/detail/27](https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_group/detail/27)

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------