

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02926

研究課題名（和文）低酸素下での破骨細胞分化促進機構の解明と関節リウマチの新たな骨破壊治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of mechanism for the enhancement of osteoclast differentiation under hypoxia and development of new therapeutic approach for bone resorption in rheumatoid arthritis

研究代表者

村田 浩一（Murata, Koichi）

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：60806793

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では低酸素下破骨細胞分化促進の機序を包括的に解明し、関節リウマチ特異的な骨破壊の治療法を探索することを目的とした。我々はKDM1aが、siRNAならびに阻害剤を使った実験で、重要であることを発見した。KDM1aは破骨細胞分化においてmTOR依存性にRANKL刺激で誘導される。KDM1aは、低酸素下のみならず常酸素下でもHIF1を介した破骨細胞分化における代謝制御を行っていた。さらに、細胞周期に関わるE2F1の発現を制御し、破骨細胞分化における代謝制御も行っていた。KDM1aのHIFを介した破骨細胞分化パスウェイは関節リウマチを始めとする炎症性骨吸収において重要であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチは炎症性疾患で、骨軟骨破壊を来して、機能障害を引き起こす。近年様々な薬剤が開発されたものの、骨破壊は完全には制御できておらず、既存の治療は副作用や長期使用に問題がある。今回、骨を破壊する細胞の主軸である破骨細胞の分化において、KDM1aが重要であることが分かった。KDM1aを介した炎症部位特異的な骨破壊の機序が明らかになり、今後関節リウマチの新たな骨破壊の治療法になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to comprehensively elucidate the mechanism of promoting osteoclast differentiation under hypoxia and to search for a therapeutic method for bone destruction specific to rheumatoid arthritis. We found that KDM1a is important using specific siRNAs and inhibitors. KDM1a is mTOR-dependently induced by RANKL stimulation during osteoclastogenesis. KDM1a regulated metabolism in HIF1-mediated osteoclast differentiation not only under hypoxia but also under normoxia. Furthermore, it regulated the expression of E2F1 regulating the cell cycle and metabolism in osteoclast differentiation. The HIF-mediated osteoclast differentiation pathway of KDM1a was found to be important in inflammatory bone resorption, including rheumatoid arthritis.

研究分野：関節リウマチ

キーワード：破骨細胞 低酸素 関節リウマチ 骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは滑膜炎を主体に関節破壊を惹き起こす慢性の炎症疾患であり、全身の骨量減少を来すとともに、初期には傍関節性骨萎縮、末期には骨びらんを生じる。全身の骨量減少や骨びらんの形成において破骨細胞は重要な役割を担っている。これらの病態は関節リウマチ患者に疼痛、生活障害をもたらすとともに、骨量減少は整形外科の再建手術を難しくする。

関節リウマチは近年の生物学的製剤を始めとする治療法の進歩により、厳密な疾患コントロールが可能となったが、骨破壊を完全に押さえることはできない。

関節リウマチ患者の滑膜組織では、滑膜細胞の細胞増殖、T細胞や単球などの細胞浸潤に伴い、低酸素状態にあり酸素濃度は2-4%とされている。低酸素状態において破骨細胞分化が促進することが知られているが、低酸素下破骨細胞分化機構については、HIF(hypoxia inducible factor)のみ関与が疑われているが、詳細な機序は未解明である。

2. 研究の目的

低酸素下破骨細胞分化促進の機序を包括的に解明することで関節リウマチ特異的な治療法を探索することである。具体的には、1.低酸素下破骨細胞分化促進に関わる転写因子の同定、2.COMMD1の発現制御SNPによる制御機構の解析、3.COMMD familyに属するCOMMD2~COMMD10の低酸素下破骨細胞分化における役割の解明を行う。

3. 研究の方法

(1)低酸素下で破骨細胞分化促進に関わる転写因子の同定

ヒトCD14陽性細胞に対して、RANKL刺激と低酸素刺激において発現が亢進した遺伝子に対して、制御をしていると予測される転写因子において、機能が未解明な転写因子が実際に破骨細胞分化に関与しているか解明する。具体的にはヒト末梢血より磁気抗体ビーズを使用して選別したCD14陽性細胞より破骨前駆細胞を作成した後、RANKLを加えることで破骨細胞分化を誘導する。特異的阻害薬の使用可能な転写因子には阻害薬を使用する。阻害薬の使用不可能な転写因子に対してはsiRNAにてノックダウンを行い、in vitroでそれぞれの破骨細胞分化への寄与を調べる。

(2). COMMD2~COMMD10について低酸素下破骨細胞分化にかかわる分子を新たに同定

COMMD1を、ヒトCD14陽性細胞を用いたRNAシーケンスの結果より低酸素下破骨細胞分化に重要であると見いだした。COMMD familyには他にCOMMD2~COMMD10が存在する。これらは他の細胞系においてCOMMD1同様NF- κ Bとの相互作用が示唆されており、NF- κ Bが重要な役割を果たす破骨細胞分化においても何らかの役割を果たしていることが推察される。siRNAを用いてCOMMD2~COMMD10のsilencingを行い、これらの破骨細胞分化への寄与を通常大気中と低酸素下で検討する。

4. 研究成果

(1) KDM1a阻害の破骨細胞分化に対する影響

低酸素下破骨細胞分化促進に関わる転写因子の同定として、ゲノムワイド解析の結果から予想された転写因子をsiRNAにてサイレンシングを行ったが、破骨細胞形成に差を認めず、低酸素で活性化されてさらに破骨細胞分化における役割が未知の転写因子は同定できなかったが、これらとともに働く因子KDM1aが、siRNAならびに阻害剤を使った実験で、重要であることを発見した。KDM1aの阻害やsiRNAによるノックダウンにてヒト由来単球による破骨細胞分化が阻害された。

(2)KDM1aの破骨細胞分化における発現誘導

破骨細胞分化においてRANKL刺激によるKDM1aの発現の増加はわずかであった。一方タンパクレベルでRANKL刺激により誘導され、転写後の関与が示唆された。阻害剤を用いた実験でmTOR依存性にKDM1aはタンパクレベルで誘導されることがわかった。さらに免疫化学染色にて関節リウマチ患者の滑膜では変形性関節症の患者による滑膜に比し発現が亢進していることがわかった。これはIL6というよりはTNF依存性であった。

(3)破骨細胞分化におけるKDM1aの役割

破骨細胞分化におけるKDM1aの役割の解析を行った。siRNAおよび阻害薬を使用して破骨細胞分化を誘導したところ、KDM1aの標的としてこれまで他の細胞系で報告されており、本来RANKLで

発現が誘導される MYC、E2F1 の発現上昇が抑制されていた。その他の標的を同定するため genome wide の解析を RNA-seq を用いて行った。その結果 KDM1a は細胞分裂・代謝、炎症、低酸素のパスウェイを制御していることが予想された。

(4)破骨細胞分化における HIF の関与

KDM1a が低酸素のパスウェイを制御することが予想されたため、HIF1 の破骨細胞分化における制御を解析した。HIF1 タンパクは常酸素低酸素下で絶えず分解されており、低酸素下ではその分解が抑制される。このため通常、常酸素下で HIF1 タンパクを検出することができない。ところが RANKL 刺激にて常酸素下でも HIF1 が発現していることが分かった。また siRNA を用いて HIF1 をノックダウンしたところ、常酸素においても破骨細胞分化が抑制された。したがって、破骨細胞分化では常酸素下でも低酸素応答パスウェイが重要であることが判明した。破骨細胞分化では HIF1 を介した代謝制御を常酸素下でも行っていた。これらのことから KDM1a は HIF1 や E2F1, MYC を通して破骨細胞分化における細胞代謝を統合的に制御していることが予測された。

(5)低酸素破骨分化における KDM1a の役割

KDM1a が低酸素応答パスウェイを介して、破骨細胞分化を調整していることがわかったため、低酸素破骨細胞分化調節において重要な役割をめていることが予測された。KDM1a の特異的な阻害薬を用いたところ、低酸素下破骨細胞分化促進が効果的に抑制された。したがって、関節リウマチをはじめとする炎症性関節炎で、酸素需要の亢進していた骨吸収において KDM1a は治療標的になることが示唆された。

(6)KDM1a と関節リウマチ骨破壊との関係

公的データベースに預託されたデータより KDM1a と HIF1 の発現に相関する SNP を同定した。京都大学の KURAMA コホートデータベースよりその SNP のハプロタイプと関節リウマチ患者の骨破壊の程度の相関を調べたところ、HIF1 の発現に関与する SNP がリウマチの骨破壊と相関を示すことが分かった。この結果は KDM1a が統合する低酸素応答パスウェイが関節リウマチの骨破壊と相関することを示す結果であり、今後の炎症性関節炎における骨吸収において新たな標的となる可能性があることをさらに支持するものである。

(7)COMMD ファミリーの破骨細胞分化における関与の同定

まず破骨前駆細胞で発現の多い COMMD7 と COMMD9 の破骨細胞分化における役割を調べた。siRNA を用いてヒト CD14 陽性細胞でノックダウンを行い、破骨細胞分化を誘導したところ、COMMD7 ノックダウンではとくに破骨細胞分化に差を認めなかったものの、COMMD9 ノックダウンでは破骨細胞分化の促進を認めた。従って、COMMD9 は破骨細胞分化の negative regulator であることが分かった。

(8)COMMD9 の破骨細胞分化における発現制御

破骨前駆細胞に対する RANKL 刺激でとくに COMMD7 や COMMD9 の発現誘導は認めなかった。RANKL 刺激によるタンパク局在の変化は認めなかった。次に、COMMD9 は RANKL で発現が誘導されるものの、TNF や IL6 での誘導は認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Murata Koichi, Otsuki Bungo, Fujibayashi Shunsuke, Shimizu Takayoshi, Matsuda Shuichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Letter to the Editor concerning " Impact of spinal alignment and stiffness on impingement after total hip arthroplasty: a radiographic study of pre? and post?operative spinopelvic alignment " by Hagiwara S, et al.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Spine Journal	6. 最初と最後の頁 3245 ~ 3246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00586-020-06633-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 Murata Koichi, Ito Hiromu, Hashimoto Motomu, Murakami Kosaku, Watanabe Ryu, Tanaka Masao, Yamamoto Wataru, Matsuda Shuichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Fluctuation in anti-cyclic citrullinated protein antibody level predicts relapse from remission in rheumatoid arthritis: KURAMA cohort	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-02366-x	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 Tomizawa Takuya, Nishitani Kohei, Ito Hiromu, Okae Yu, Morita Yugo, Doi Kohei, Saito Motoo, Ishie Shinichiro, Yoshida Shigeo, Murata Koichi, Yoshitomi Hiroyuki, Kuroda Yutaka, Matsuda Shuichi	4. 巻 39
2. 論文標題 The limitations of mono and combination antibiotic therapies on immature biofilms in a murine model of implant associated osteomyelitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 449 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24956	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 Ono Kosei, Shimizu Takayoshi, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Murata Koichi, Sakamoto Akio, Matsuda Shuichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Predictive Value of Heterogeneously Enhanced Magnetic Resonance Imaging Findings With Computed Tomography Evidence of Calcification for Severe Motor Deficits in Spinal Meningioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurospine	6. 最初と最後の頁 163 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14245/ns.2040494.247	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 Motoo, Nishitani Kohei, Ikeda Hanako O., Yoshida Shigeo, Iwai Sachiko, Ji Xiang, Nakahata Akihiro, Ito Akira, Nakamura Shinichiro, Kuriyama Shinichi, Yoshitomi Hiroyuki, Murata Koichi, Aoyama Tomoki, Ito Hiromu, Kuroki Hiroshi, Kakizuka Akira, Matsuda Shuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 A VCP modulator, KUS121, as a promising therapeutic agent for post-traumatic osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77735-2	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 Shimizu Takayoshi, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Takemoto Mitsuru, Murata Koichi, Matsuda Shuichi	4. 巻 46
2. 論文標題 Long-term Radiographic Outcome of Occipitocervical Fixation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 152 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.0000000000003757	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 Nakashima Takaki, Otsuki Bungo, Shimizu Takayoshi, Fujibayashi Shunsuke, Murata Koichi, Matsuda Shuichi	4. 巻 4
2. 論文標題 Cervical Myelopathy Caused by Invagination of Floating Anomalous C2 and C3 Laminae in the Spinal Canal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine Surgery and Related Research	6. 最初と最後の頁 274 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2019-0073	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 Jinno Sadao, Onishi Akira, Dubreuil Maureen, Akashi Kengo, Hashimoto Motomu, Yamamoto Wataru, Murata Koichi, Takeuchi Tohru, Kotani Takuya, Maeda Yuichi, Ebina Kosuke, Son Yonsu, Amuro Hideki, Hara Ryota, Katayama Masaki, Saegusa Jun, Morinobu Akio	4. 巻 40
2. 論文標題 Comparison of the efficacy and safety of biologic agents between elderly-onset and young-onset RA patients: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology International	6. 最初と最後の頁 1987 ~ 1995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-020-04660-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 Otsuki Bungo, Fujibayashi Shunsuke, Takemoto Mitsuru, Kimura Hiroaki, Shimizu Takayoshi, Murata Koichi, Matsuda Shuichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Analysis of the Factors Affecting Lumbar Segmental Lordosis After Lateral Lumbar Interbody Fusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 E839 ~ E846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.00000000000003432	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 Ebina Kosuke, Hirano Toru, Maeda Yuichi, Yamamoto Wataru, Hashimoto Motomu, Murata Koichi, Takeuchi Tohru, Shiba Hideyuki, Son Yonsu, Amuro Hideki, Onishi Akira, Akashi Kengo, Hara Ryota, Katayama Masaki, Yamamoto Keiichi, Kumanogoh Atsushi, Hirao Makoto	4. 巻 22
2. 論文標題 Drug retention of 7 biologics and tofacitinib in biologics-naïve and biologics-switched patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-02232-w	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 Shimizu Takayoshi, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Murata Koichi, Matsuda Shuichi	4. 巻 141
2. 論文標題 Indirect Decompression Through Oblique Lateral Interbody Fusion for Revision Surgery After Lumbar Decompression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e389 ~ e399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.05.151	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 Murata Koichi, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Shimizu Takayoshi, Matsuda Shuichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Repair of Iliac Crest Defects with a Hydroxyapatite/Collagen Composite	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Spine Journal	6. 最初と最後の頁 808 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31616/asj.2019.0310	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 Masamoto Kazutaka, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Fukushima Yasuhiro, Koizumi Koji, Shimizu Takayoshi, Shimizu Yu, Murata Koichi, Ikeda Norimasa, Matsuda Shuichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Cervical spinal computed tomography utilizing model-based iterative reconstruction reduces radiation to an equivalent of three cervical X-rays	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Spine Journal	6. 最初と最後の頁 2804 ~ 2813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00586-020-06426-3	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 Minamino Hiroto, Katsushima Masao, Yoshida Tamami, Hashimoto Motomu, Fujita Yoshihito, Shirakashi Mirei, Yamamoto Wataru, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Inagaki Nobuya, Matsuda Shuichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Increased circulating adiponectin is an independent disease activity marker in patients with rheumatoid arthritis: A?cross-sectional study using the KURAMA database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0229998 ~ 0229998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229998	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 Murata Koichi, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Shimizu Takayoshi, Masamoto Kazutaka, Matsuda Shuichi	4. 巻 1
2. 論文標題 Accuracy of fluoroscopic guidance with the coaxial view of the pedicle for percutaneous insertion of lumbar pedicle screws and risk factors for pedicle breach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Spine	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) 10.3171/2020.5.SPINE20291	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 Minamino Hiroto, Katsushima Masao, Yoshida Tamami, Hashimoto Motomu, Fujita Yoshihito, Shirakashi Mirei, Yamamoto Wataru, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Inagaki Nobuya, Matsuda Shuichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Increased circulating adiponectin is an independent disease activity marker in patients with rheumatoid arthritis: A?cross-sectional study using the KURAMA database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0229998 ~ 0229998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229998	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 Ebina Kosuke, Hashimoto Motomu, Yamamoto Wataru, Hirano Toru, Hara Ryota, Katayama Masaki, Onishi Akira, Nagai Koji, Son Yonsu, Amuro Hideki, Yamamoto Keiichi, Maeda Yuichi, Murata Koichi, Jinno Sadao, Takeuchi Tohru, Hirao Makoto, Kumanogoh Atsushi, Yoshikawa Hideki	4. 巻 14
2. 論文標題 Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0216624 ~ 0216624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0216624	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 Ebina Kosuke, Hashimoto Motomu, Yamamoto Wataru, Hirano Toru, Hara Ryota, Katayama Masaki, Onishi Akira, Nagai Koji, Son Yonsu, Amuro Hideki, Yamamoto Keiichi, Maeda Yuichi, Murata Koichi, Jinno Sadao, Takeuchi Tohru, Hirao Makoto, Kumanogoh Atsushi, Yoshikawa Hideki	4. 巻 21
2. 論文標題 Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in 4466 treatment courses of rheumatoid arthritis?the ANSWER cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-1880-4	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 Yoshitomi Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Regulation of Immune Responses and Chronic Inflammation by Fibroblast-Like Synoviocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01395	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 Murakami Isao, Murakami Kosaku, Hashimoto Motomu, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Fujii Takao, Torii Mie, Ikeda Kaori, Kuwabara Akiko, Tanaka Kiyoshi, Yoshida Akiko, Akizuki Shuji, Nakashima Ran, Yoshifuji Hajime, Ohmura Koichiro, Usui Takashi, Morita Satoshi, Mimori Tsuneyo	4. 巻 15
2. 論文標題 Intake frequency of vegetables or seafoods negatively correlates with disease activity of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0228852 ~ 0228852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228852	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 Ishikawa Yuki, Ikari Katsunori, Hashimoto Motomu, Ohmura Koichiro, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Taniguchi Atsuo, Yamanaka Hisashi, Mimori Tsuneyo, Terao Chikashi	4. 巻 78
2. 論文標題 Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1480 ~ 1487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-215463	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 Ito Hiromu, Tsuji Shigeyoshi, Nakayama Masanori, Mochida Yuichi, Nishida Keiichiro, Ishikawa Hajime, Kojima Toshihisa, Matsumoto Takumi, Kubota Ayako, Mochizuki Takeshi, Sakuraba Koji, et al., the JOSRA Consortium	4. 巻 47
2. 論文標題 Does Abatacept Increase Postoperative Adverse Events in Rheumatoid Arthritis Compared with Conventional Synthetic Disease-modifying Drugs?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 502 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.181100	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 Yamamoto Hiroko, Nakajima Toshiki, Kawahara Rie, Nakabo Shuichiro, Hashimoto Motomu, Yamamoto Wataru, Masuda Izuru, Ito Hiromu, Mimori Tsuneyo, Fujii Yasutomo	4. 巻 22
2. 論文標題 Evaluation of risk factors for atherosclerosis using carotid ultrasonography in Japanese patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1312 ~ 1318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.13591	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 Matsuo Takashi, Hashimoto Motomu, Sakaguchi Shimon, Sakaguchi Noriko, Ito Yoshinaga, Hikida Masaki, Tsuruyama Tatsuaki, Sakai Kaoru, Yokoi Hideki, Shirakashi Mirei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Yoshifuji Hajime, Ohmura Koichiro, Fujii Takao, Mimori Tsuneyo	4. 巻 202
2. 論文標題 Strain-Specific Manifestation of Lupus-like Systemic Autoimmunity Caused by Zap70 Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3161 ~ 3172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1801159	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 Murata K, Ito H, Hashimoto M, Nishitani K, Murakami K, Tanaka M, Yamamoto W, Mimori T, Matsuda S	4. 巻 -
2. 論文標題 Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Rheum Dis.	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) なし	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 Yoshitomi Hiroyuki, Kobayashi Shio, Miyagawa-Hayashino Aya, Okahata Akinori, Doi Kohei, Nishitani Kohei, Murata Koichi, Ito Hiromu, Tsuruyama Tatsuaki, Haga Hironori, Matsuda Shuichi, Toguchida Junya	4. 巻 9
2. 論文標題 Human Sox4 facilitates the development of CXCL13-producing helper T cells in inflammatory environments	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-018-06187-0	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 -

1. 著者名 Nakamura Shinichiro, Kuriyama Shinichi, Nishitani Kohei, Ito Hiromu, Murata Koichi, Matsuda Shuichi	4. 巻 33
2. 論文標題 Correlation Between Intraoperative Anterior Stability and Flexion Gap in Total Knee Arthroplasty	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Arthroplasty	6. 最初と最後の頁 2480 ~ 2484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arth.2018.03.030	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 Nakagawa Shunsaku, Nakaishi Mayumi, Hashimoto Motomu, Ito Hiromu, Yamamoto Wataru, Nakashima Ran, Tanaka Masao, Fujii Takao, Omura Tomohiro, Imai Satoshi, Nakagawa Takayuki, Yonezawa Atsushi, Imai Hirohisa, Mimori Tsuneyo, Matsubara Kazuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of medication adherence on disease activity among Japanese patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0206943	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 Hashimoto Motomu, Furu Moritoshi, Yamamoto Wararu, Fujimura Takanori, Hara Ryota, Katayama Masaki, Ohnishi Akira, Akashi Kengo, Yoshida Shuzo, Nagai Koji, Son Yonsu, Amuro Hideki, Hirano Toru, Ebina Kosuke, Uozumi Ryuji, Ito Hiromu, Tanaka Masao, Ohmura Koichiro, Fujii Takao, Mimori Tsuneyo	4. 巻 20
2. 論文標題 Factors associated with the achievement of biological disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	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) 10.1186/s13075-018-1673-1	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 -

1. 著者名 Terao Chikashi, Yoshifuji Hajime, Matsumura Takayoshi, Naruse Taeko K., Ishii Tomonori, et al.	4. 巻 115
2. 論文標題 Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 13045 ~ 13050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1808850115	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 Tsuji Hideaki, Ikari Katsunori, Ohmura Koichiro, Yano Koichiro, Furu Moritoshi, Hashimoto Motomu, Ito Hiromu, Fujii Takao, Yamamoto Wataru, Taniguchi Atsuo, Yamanaka Hisashi, Mimori Tsuneyo, Terao Chikashi	4. 巻 78
2. 論文標題 Significant joint-destructive association of HLA-DRB1*04:05 independent of DAS28 in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 284 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2018-214022	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17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Koichi Murata, Motomu Hashimoto, Kosuke Ebina, Kengo Akashi, Akira Onishi, Koji Nagai, Ayaka Yoshikawa, Masaki Katayama, Yonsu Son, Hideki Amuro, Ryota Hara, Wataru Yamamoto, Kosaku Murakami, Masao Tanaka, Hiromu Ito, and Shuichi Matsuda
2. 発表標題 Real-world effectiveness of denosumab on clinical fracture reduction in patients with rheumatoid arthritis-ANSWER cohort study
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 村田 浩一、伊藤 宣、西谷 江平、橋本 求、村上 孝作、田中 真生、松田 秀一
2. 発表標題 デノスマブの使用は関節温存足趾形成術において骨癒合を遷延させる
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 村田 浩一、橋本 求、蛭名 耕介、明石 健吾、大西 輝、永井 孝治、吉川 紋佳、片山 昌紀、孫 瑛洙、安室 秀樹、原 良太、山本 渉、村上 孝作、田中 真生、伊藤 宣、松田 秀一
2. 発表標題 関節リウマチ患者に対するデノスマブ使用による 骨折低減効果 -ANSWER Cohortデータでの検討
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村田 浩一、布留 守敏、伊藤 宣、橋本 求、田中 真生、西谷 江平、村上 孝作、三森 経世、松田 秀一
2. 発表標題 光超音波イメージングによる関節リウマチ手指関節滑膜の可視化
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 浩一、橋本 求、孫 瑛洙、安室 秀樹、永井 孝治、武内 徹、片山 昌紀、前田 悠一、蛭名 耕介、原 良太、神野 定男、大西 輝、山本 渉、村上 孝作、田中 真生、伊藤 宣、三森 経世、松田 秀一
2. 発表標題 関節リウマチの家族歴は病初期の疾患活動性や治療の反応性に影響するか -ANSWER Cohortデータでの検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 浩一
2. 発表標題 COMMD1は低酸素依存性に破骨細胞分化に関与し、関節リウマチの骨破壊を制御する
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 村田 浩一、伊藤 宣、橋本 求、田中 真生、西谷 江平、村上 孝作、三森 経世、松田 秀一
2. 発表標題 高齢発症の関節リウマチの病初期において臨床的寛解でも骨破壊を完全には抑制できない
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 村田 浩一、橋本 求、孫 瑛洙、安室 秀樹、永井 孝治、武内 徹、片山 昌紀、前田 悠一、蛭名 耕介、原 良太、神野 定男、大西 輝、山本 渉、村上 孝作、田中 真生、伊藤 宣、三森 経世、松田 秀一
2. 発表標題 関節リウマチの家族歴は病初期の疾患活動性や治療の反応性に影響するか -ANSWER Cohortデータでの検討
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 Koichi Murata, Chikashi Terao, Hiromu Ito, Koichiro Ohmura, Tsuneyo Mimori, Shuichi Matsuda, Kyung-Hyun Park-Min, and Lionel B. Ivashkiv
2. 発表標題 Hypoxia-sensitive COMMD1 Integrates Signaling and Cellular Metabolism in Human Osteoclast Precursors and Suppresses Osteoclastogenesis
3. 学会等名 第16回bone biology forum
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Murata, Hiromu Ito, Kohei Nishitani, Shuichi Matsuda
2. 発表標題 Denosumab may delay bone healing in joint-preserving foot arthroplasty in rheumatoid arthritis
3. 学会等名 RCOST2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 浩一、伊藤 宣、橋本 求、田中 真生、西谷 江平、村上 孝作、三森 経世、松田 秀一
2. 発表標題 関節リウマチの発症年齢は病初期の疾患活動性やTNF阻害剤の反応性に影響する
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田 浩一、寺尾 知可史、伊藤 宣、大村 浩一郎、松田 秀一、三森 経世、松田 文彦、Park-min Kyung-hyung、Lionel B. Ivashkiv
2. 発表標題 COMMD1は低酸素依存性に破骨細胞分化に関与し、関節リウマチの骨破壊を制御する
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田 浩一、伊藤 宣、橋本 求、田中 真生、西谷 江平、村上 孝作、三森 経世、松田 秀一
2. 発表標題 関節リウマチの発症年齢は病初期の疾患活動性や薬剤の反応性に影響する
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichi Murata, Chikashi Terao, Hiromu Ito, Koichiro Ohmura, Tsuneyo Mimori, Shuichi Matsuda, Kyung-Hyun Park-Min, and Lionel B. Ivashkiv
2. 発表標題 Hypoxia-sensitive COMMD1 Integrates Signaling and Cellular Metabolism in Human Osteoclast Precursors and Suppresses Osteoclastogenesis
3. 学会等名 7th international conference on osteoimmunology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田 浩一、伊藤 宣、橋本 求、田中 真生、西谷 江平、村上 孝作、三森 経世、松田 秀一
2. 発表標題 高齢発症の関節リウマチは薬剤の良好な反応性にも関わらず骨破壊の危険因子である
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 村田 浩一、寺尾 知可史、伊藤 宣、大村 浩一郎、松田 秀一、三森 経世、松田 文彦、Park-min Kyung-hyung、Lionel B. Ivashkiv
2. 発表標題 COMMD1は低酸素依存性に破骨細胞分化に関与し、関節リウマチの骨破壊を制御する
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田 浩一、寺尾 知可史、伊藤 宣、大村 浩一郎、松田 秀一、三森 経世、松田 文彦、Park-min Kyung-hyung、Lionel B. Ivashkiv
2. 発表標題 COMMD1は低酸素依存性に破骨細胞分化に関与し、関節リウマチの骨破壊を制御する
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

〔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	吉富 啓之 (Yoshitomi Hiroyuki) (50402920)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	寺尾 知可史 (Terao Chikashi) (60610459)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	
研究分担者	伊藤 宣 (Ito Hiromu) (70397537)	京都大学・医学研究科・特定教授 (14301)	

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