

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09114

研究課題名(和文) 滑膜細胞を用いた関節破壊に関与するグリオスタチンとテネイシンCの分子相関の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanism of gliostatin and tenascin C in rheumatoid synoviocytes

研究代表者

小栗 雄介 (Yusuke, Oguri)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：80528969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年、関節リウマチ(RA)に対する新規薬剤(生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害剤)が次々上市されているが、未だ関節破壊の制圧は達成されていない。関節機能障害をきたし生活の質の低下をもたらすRA制御のために、さらなる治療ターゲットの探索が必要である。グリオスタチン(GLS)は、様々な細胞に対して多彩な生理活性を有するタンパク質であり、滑膜に対しては起炎症作用とパヌス形成作用を示す。またテネイシンC(TNC)は、Toll様受容体4を活性化する。これまでのGLSに関する研究とTNCの作用機序から、TNCとGLSの分子相関機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

“RAの病態、関節破壊にグリオスタチンの過剰産生が関与する”という考え方は、申請者らの独創的な研究成果に基づくものである。また従来の薬物治療により臨床的寛解を得ている患者でも、少数の関節腫脹が残存し、完全寛解目標に到達できない症例が存在することが、実臨床ではよくみられる。少数の関節腫脹に対しては、外科的に滑膜切除を行なうことも有用であるが、新規治療ターゲットを探索し、薬物治療の発展によるRAの制圧は、非侵襲性治療であり、社会的ニーズが高い。本研究では、RAの病態にGLSが関与するという着想に加えて、TNCの関与を明らかにすることにより、RA完全制圧を目指せることとなる。

研究成果の概要(英文)：The treatment of rheumatoid arthritis (RA) is in the era of remission, due to biological DMARDs and JAK inhibitors. However, some patients have sustained synovitis despite systemic inflammation has subsided. Further therapeutic targets need to be explored for RA, which leads to joint dysfunction and poor quality of life. Griostatin (GLS) is a protein with various physiological activities on various cells, and has inflammatory and pannus-forming effects on the synovium. Tenascin C (TNC) activates Toll-like receptor 4. We have clarified the mechanism between the molecular phases of TNC and GLS from our studies on GLS and the mechanism of action of TNC.

研究分野：関節リウマチ

キーワード：関節リウマチ 滑膜細胞 グリオスタチン テネイシンC

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

グリオスタチン (GLS) が関節リウマチ (RA) における滑膜炎、軟骨破壊に関与していることを、申請者は、臨床症例および滑膜細胞レベルで分子生物学的手法を用いて明らかにしてきた。滑膜細胞においては転写因子 Sp1 の阻害剤の一つであるミスラマイシンが、GLS の産生阻害作用を有することを近年報告した [Tatematsu N, Mod Rheumatol, published online: 25 Jul 2017]。しかし生体での使用には細胞毒性があり、現在アナログの開発などが行われている最中である。本研究では、GLS と挙動を共にするテネイシン C (TNC) に着目して、新しい治療のターゲットを探索することとした。このタンパク質との関連性を解明することにより GLS の作用機序や抑制に関わる糸口が得られると考えた。申請者は炎症、血管新生、関節軟骨の損傷の促進に関わるタンパク質として GLS について研究を継続している。これまで GLS が関節破壊作用、炎症促進作用の一端を担っていることを明らかにしてきた。これにより GLS の産生を抑制することは、RA 治療のターゲットとなることが示唆される。また、培養線維芽細胞様滑膜細胞 (FLSs) を用いた実験系において TNF 刺激にて GLS が誘導されることを報告している (図 1) [Ikuta K, et al. Arthritis Res Ther. 14:R87, 2012. Yamagami T, et al. Rheumatol Int 37:903-909, 2011]。

TNC は、Toll 様受容体 4 (TLR4) のシグナル伝達の活性化をもたらすタンパク質として報告され、炎症の促進、滑膜の増生、軟骨損傷を引き起こす。また TLR4 を活性化することにより炎症性サイトカインである TNF、IL-6 が誘導される [Midwood K, et al. Nat Med 15:774-80, 2009] (図 1)。

以上より GLS と TNC の間に RA における炎症の促進と遷延の相乗効果をきたすシグナル伝達サイクルがあれば、このサイクルを断ち切ることが RA の新しい治療につながるものと考え、GLS-TNC 分子相関機構を明らかにする。

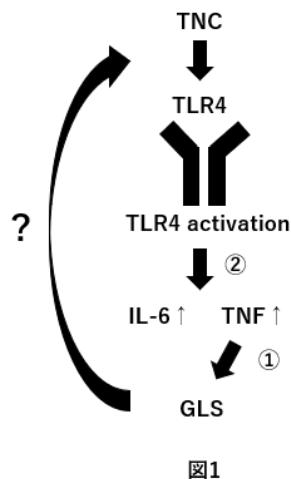


図1

### 2. 研究の目的

本研究の目的は GLS が TNC の発現に関わっていることを明らかにすることである。相互関係の環を断つことできれば将来的に現行の治療で改善しない RA 患者の対する新しい治療のターゲットとなると考える。TNC と GLS の相互作用を明らかにし炎症促進のループを断ち切ることができれば有効な RA 治療となり得る。

### 3. 研究の方法

#### 組み換え型グリオスタチンの精製

グリオスタチン cDNA を組み込んだ発現ベクター (pET-His) を E.Coli にトランスフェクトし、グリオスタチン組換え体を調整する。精製した組み換え体は Affi-Prep Polymyxin B にて lipopolysaccharide を除去する。

#### 滑膜培養細胞の継代培養

リウマチ患者の人工膝関節置換術の際に患者の承諾を得て採取した滑膜を初代培養し、3代から8代継代して in vitro の実験系に使用する。

#### 滑膜細胞における TNC 産生に対するグリオスタチンの影響

RA 由来の線維芽細胞様滑膜細胞での TNC の発現が TNC により誘導されることを real time PCR で検討する。RA 患者の膝関節液中の GLS 濃度である 300 ng/ml で刺激した。

#### 滑膜細胞における TNC 刺激による GLS、TNF、TNC (オートクリン作用) 産生の検討。

RA 由来の線維芽細胞様滑膜細胞において TNC の刺激により GLS、TNF、TNC が誘導されることを real time PCR で検討する。

### 4. 研究成果

#### 滑膜細胞における TNC 産生に対するグリオスタチンの影響 (time course)

GLS 300ng/ml の刺激において、TNC の産生は real time PCR では GLS 投与後、12 時間で発現増強のピークをとっていた。

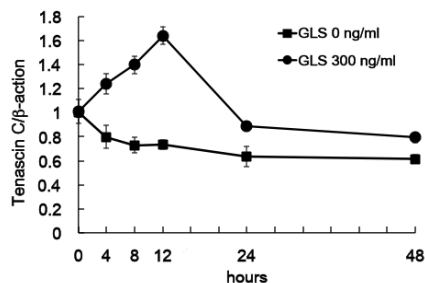


図2

滑膜細胞における TNC 産生に対するグリオスタチンの影響 (dose test) 症例によって、TNC の発現増強は差が認められた。関節内濃度である GLS300ng/ml の刺激で、有意差をもって TNC の発現が増強している症例もあったが、PCR で control の 1.4 倍ほどであった。

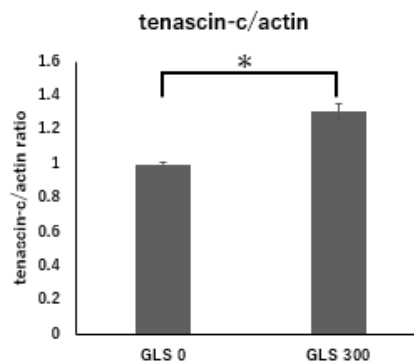


図 3

滑膜細胞における TNC 刺激による ) GLS、 ) TNF 、 ) TNC (オートクリン作用) 産生の検討。

) TNC10 μg/ml 刺激における GLS 産生は real time PCR での検討では control に比し、2.5 倍の発現量であった (図 4)。

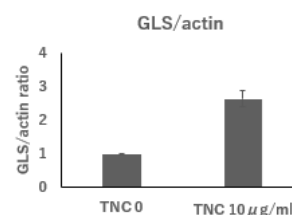


図 4

) TNC10 μg/ml 刺激における TNF の産生は real time PCR での検討では Control に比し、増加傾向は認められなかった (図 5)。

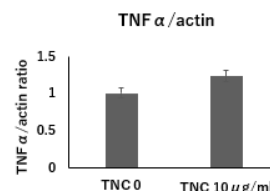


図 5

) TNC10 μg/ml 刺激における TNC の産生 (オートクリン作用) の real time PCR の検討では control と比較し、著明に発現が増強しているとは言い難い結果となった (図 6)。

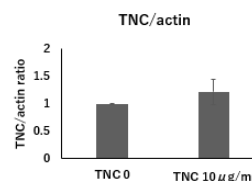


図 6

以上の結果より GLS の刺激では軽度 TNC の増強を認めた症例があったが、GLS が直接的、または間接的に TNC を誘導することは実証できなかった。TNC の刺激では軽度の GLS 発現増強が認められ、TNF の増強は確認できなかったため、TNF 以外のサイトカインがその second mediator として働いている可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 岡本 秀貴、川口 洋平、上用 祐士、村上 英樹	4. 巻 50
2. 論文標題 2. 本邦における人工神経開発の歴史と本邦で使用可能な人工神経	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 67~71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11392/jsao.50.67	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 岡本 秀貴、川口 洋平、上用 祐士、服部 勇介、村上 英樹、千田 博也	4. 巻 56
2. 論文標題 特集 末梢神経の再建2021 人工神経の現状	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床整形外科	6. 最初と最後の頁 1335~1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1408202178	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 野田 陽平、小栗 雄介、千田 博也、水野 祐一郎、白神 宗男、永谷 祐子	4. 巻 64
2. 論文標題 軽微な外傷で生じ観血的整復を要した第5趾MTP関節脱臼の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 中部日本整形外科災害外科学会誌	6. 最初と最後の頁 361-362
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 Yusuke Oguri, Yohei Kawaguchi, Naoe Tatematsu, Yuji Joyo, Ken Mizuguchi, Hiroki Yonezu, Hideki Okamoto, Masahiro Nozaki, Makoto Kobayashi, Gen Kuroyanagi, Hisaki Aiba, Kiyofumi Asai, Koichi Inoue, Hideki Murakami, Yuko Waguri-Nagaya	4. 巻 5
2. 論文標題 N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: A new potential serum biomarker of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 28-37
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 Yagi Kiyoshi, Goto Yuta, Kato Kenji, Suzuki Nobuyuki, Kondo Akira, Waseda Yuya, Mizutani Jun, Kawaguchi Yohei, Joyo Yuji, Waguri-Nagaya Yuko, Murakami Hideki	4. 巻 15
2. 論文標題 p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Is Involved in Interleukin-6 Secretion from Human Ligamentum Flavum-Derived Cells Stimulated by Tumor Necrosis Factor-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Spine Journal	6. 最初と最後の頁 713 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31616/asj.2020.0425	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 Mizuguchi Ken, Aoki Hiromasa, Aoyama Mineyoshi, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Ohte Nobuyuki, Asai Kiyofumi	4. 巻 404
2. 論文標題 Three-dimensional spheroid culture induces apical-basal polarity and the original characteristics of immortalized human renal proximal tubule epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112630 ~ 112630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2021.112630	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 Aiba Hisaki, Kimura Hiroaki, Yamada Satoshi, Okamoto Hideki, Hayashi Katsuhiko, Miwa Shinji, Kawaguchi Yohei, Saito Shiro, Sakai Takao, Tatematsu Tsutomu, Nakanishi Ryoichi, Murakami Hideki	4. 巻 16
2. 論文標題 Different patterns of pneumothorax in patients with soft tissue tumors treated with pazopanib: A case series analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254866	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 Kawanishi Yusuke, Kobayashi Makoto, Yasuma Sanshiro, Fukushima Hiroaki, Kato Jiro, Murase Atsunori, Takenaga Tetsuya, Yoshida Masahito, Kuroyanagi Gen, Kawaguchi Yohei, Nagaya Yuko, Murakami Hideki, Nozaki Masahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Anterolateral ligament reconstruction in addition to primary double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction for grade 3 pivot shift improves residual knee instability during surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Orthopaedics	6. 最初と最後の頁 5 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40634-021-00369-4	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 Iwata Hidetoshi, Okamoto Hideki, Kawaguchi Yohei, Endo Kojiro, Joyo Yuji, Aiba Hisaki, Murakami Satona, Murakami Hideki	4. 巻 26
2. 論文標題 Insidious Onset Compartment Syndrome of the Forearm in a Teenager: A Case Report and Review of the Literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Hand Surgery (Asian-Pacific Volume)	6. 最初と最後の頁 481 ~ 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S2424835521720218	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 Yasuma Sanshiro, Kobayashi Makoto, Kawanishi Yusuke, Fukushima Hiroaki, Kato Jiro, Takenaga Tetsuya, Yoshida Masahito, Kuroyanagi Gen, kawaguchi Yohei, Nagaya Yuko, Murakami Hideki, Nozaki Masahiro	4. 巻 2 1
2. 論文標題 Diagnosis of medial meniscal ramp lesion is difficult by pre-operative magnetic resonance imaging evaluation and needs a methodical arthroscopic exploration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 00239-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2021.07.020	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 Kondo T, Otsuka Y, Aoki H, Goto Y, Kawaguchi Y, Waguri-Nagaya Y, Miyazawa K, Goto S, Aoyama M.	4. 巻 191
2. 論文標題 The Inducible Nitric Oxide Synthase Pathway Promotes Osteoclastogenesis under Hypoxic Culture Conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 2072-2079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2021.08.014	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 佐野 嘉紀, 永谷 祐子, 小栗 雄介	4. 巻 12
2. 論文標題 臼蓋巨大骨欠損に対するBuerch-Schneider anti-protrusio cageの治療経験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 東海関節	6. 最初と最後の頁 47-53
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 小栗 雄介, 川口 洋平, 黒柳 元, 上用 祐士, 野崎 正浩, 小林 真, 永谷 祐子	4. 巻 50
2. 論文標題 気胸、細菌性肺炎を繰り返し治療に難渋した間質性肺疾患合併RAの1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 中部リウマチ	6. 最初と最後の頁 9-12
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 加藤 明裕, 福田 誠, 川口 洋平, 五島 隆宏, 松嶋 麻子	4. 巻 32
2. 論文標題 バイク事故による橈骨遠位端骨折に合併した月状骨脱臼の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本救急医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 73-79
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 早川 和男, 遠藤 浩二郎, 川口 洋平, 岡本 秀貴	4. 巻 37
2. 論文標題 重度不安定性を呈する肘関節脱臼骨折における, 尺骨鉤状突起骨折・前方軟部組織再建の意義	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本手外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 113-117
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 Kojima Masayo, Kojima Toshihisa, Waguri-Nagaya Yuko, Takahashi Nobunori, Asai Shuji, Sobue Yasumori, Nishiura Tsuyoshi, Suzuki Mochihito, Mitsui Hiroto, Kawaguchi Yohei, Kuroyanagi Gen, Yasuoka Mikako, Watanabe Miki, Suzuki Sadao, Arai Hidenori	4. 巻 2
2. 論文標題 Depression, physical function, and disease activity associated with frailty in patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	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) 10.1080/14397595.2020.1838402	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 Y, Okamoto H, Endo K, Iwata H, Joyo Y, Nozaki, M, Tamechika S, Waguri-Nagaya Y, Murakami H.	4. 巻 99
2. 論文標題 Pyogenic tenosynovitis of the wrist due to Corynebacterium striatum in a patient with dermatomyositis. A case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e1876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018761.	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 Kawabata T, Tokuda H, Kuroyanagi G, Fujita K, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Yata KI, Wang S, Mizoguchi A, Otsuka T, Kozawa O.	4. 巻 10
2. 論文標題 Incretin accelerates platelet-derived growth factor-BB-induced osteoblast migration via protein kinase A: The upregulation of p38 MAP kinase.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59392-7.	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 Kim W, Tokuda H, Kawabata T, Fujita K, Sakai G, Nakashima D, Tachi J, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Otsuka T, Iida H, Kozawa O.	4. 巻 143
2. 論文標題 Enhancement by HSP90 inhibitor of PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts: Suppression of SAPK/JNK and p38 MAP kinase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prostaglandins Other Lipid Mediat	6. 最初と最後の頁 106327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2019.03.002.	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 Kamiya N, Kuroyanagi G, Aruwajoye O, Kim HKW.	4. 巻 27
2. 論文標題 IL6 receptor blockade preserves articular cartilage and increases bone volume following ischemic osteonecrosis in immature mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Osteoarthritis Cartilage	6. 最初と最後の頁 326-335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joca.2018.10.010.	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 Yasuma S, Nozaki M, Murase A, Kobayashi M, Kawanishi Y, Fukushima H, Takenaga T, Yoshida M, Kuroyanagi G, Kawaguchi Y, Nagaya Y, Murakami H.	4. 巻 S0968-0160
2. 論文標題 Anterolateral ligament reconstruction as an augmented procedure for double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction restores rotational stability: Quantitative evaluation of the pivot shift test using an inertial sensor.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Knee	6. 最初と最後の頁 30053-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2020.02.015.	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 Aiba H, Kobayashi M, Waguri-Nagaya Y, Goto H, Mizutani J, Yamada S, Okamoto H, Nozaki M, Mitsui H, Miwa S, Kobayashi M, Endo K, Saito S, Goto T, Otsuka T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Treatment of aneurysmal bone cysts using endoscopic curettage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord	6. 最初と最後の頁 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-018-2176-6	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 Aiba H, Kobayashi M, Waguri-Nagaya Y, Goto H, Mizutani J, Yamada S, Okamoto H, Nozaki M, Mitsui H, Miwa S, Kobayashi M, Endo K, Saito S, Goto T, Otsuka T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Treatment of simple bone cysts using endoscopic curettage: a case series analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Orthop Surg Res	6. 最初と最後の頁 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13018-018-0869-z	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 Kawaguchi Y, Waguri-Nagaya Y, Tatematsu N, Oguri Y, Kobayashi M, Nozaki M, Asai K, Aoyama M, Otsuka T	4. 巻 36
2. 論文標題 The Janus kinase inhibitor tofacitinib inhibits TNF- $\alpha$ -induced gliostatin expression in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Rheumatol	6. 最初と最後の頁 559-567
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 Tatematsu N, Waguri-Nagaya Y, Kawaguchi Y, Oguri Y, Ikuta K, Kobayashi M, Nozaki M, Asai K, Aoyama M, Otsuka T	4. 巻 28
2. 論文標題 Mithramycin has inhibitory effects on gliostatin and matrix metalloproteinase expression induced by gliostatin in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 495-505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2017.1350332	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 米津 大貴, 川口 洋平, 上用 祐土, 野崎 正浩, 小林 真, 浅井 清文, 村上 英樹, 永谷 祐子
2. 発表標題 関節リウマチ線維芽細胞様滑膜細胞においてIL-6によるグリオスタチン発現はトシリズマブにより抑制される
3. 学会等名 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 米津 大貴, 川口 洋平, 上用 祐土, 浅井 清文, 永谷 祐子
2. 発表標題 IL-6はRA由来線維芽細胞様滑膜細胞においてグリオスタチンを誘導する
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上用 祐土, 川口 洋平, 黒柳 元, 浅井 清文, 永谷 祐子
2. 発表標題 グリオスタチン産生からみた滑膜細胞に対するパリシチニブの新規作用
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上用 祐士, 川口 洋平, 黒柳 元, 小林 真, 野崎 正浩, 浅井 清文, 永谷 祐子, 村上 英樹
2. 発表標題 リウマチ滑膜細胞においてバリシチニブはSTAT1のリン酸化阻害でGLS産生を抑制する
3. 学会等名 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 Kawaguchi Y, Oguri Y, Nozaki M, Asai K, Waguri-Nagaya Y.
2. 発表標題 Novel anti-angiogenic effects of tofacitinib in fibroblast-like synoviocytes derived from patients with RA.
3. 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Joyo Y, Kawaguchi Y, Oguri Y, Nozaki M, Asai K, Waguri-Nagaya Y.
2. 発表標題 The JAK inhibitor (baricitinib) inhibits IFN $\gamma$ -induced gliostatin expression in human fibroblast-like synoviocytes.
3. 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上用祐士, 川口洋平, 小栗雄介, 三井裕人, 黒柳元, 永谷祐子.
2. 発表標題 生物学的製剤導入時の胸部CT検査で悪性腫瘍が発見された関節リウマチの2例
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安間三四郎, 野崎正浩, 小林真, 川西佑典, 永谷祐子, 吉田雅人, 三井裕人, 黒柳元, 井口普敬.
2. 発表標題 Inertial sensorを用いたpivot shift test の定量評価.ACL再建術前、time zero, 抜釘時の比較-
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oguri Y, Kawaguchi Y, Nozaki M, Asai K, Waguri-Nagaya Y
2. 発表標題 Circulating gliostatin correlates with serological feature and response to IL-6 inhibitor therapy in patients with RA.
3. 学会等名 39th SICOT Orthopaedic World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawaguchi Y, Oguri Y, Nozaki M, Asai K, Waguri-Nagaya Y
2. 発表標題 Serum GLS levels were significantly decreased in patients with RA who were treated with tofacitinib
3. 学会等名 39th SICOT Orthopaedic World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小栗雄介, 永谷祐子, 川口洋平, 立松尚衛, 小林正明, 浅井清文, 大塚隆信.
2. 発表標題 トシリズマブを使用した関節リウマチ患者血清中グリオスタチン濃度と疾患活動性の推移.
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

〔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	永谷 祐子 (Nagaya Yuko)  (90291583)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授  (23903)	
研究分担者	川口 洋平 (Kawaguchi Yohei)  (90766734)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教  (23903)	
研究分担者	黒柳 元 (Kuroyanagi Gen)  (80790831)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師  (23903)	

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