

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2018～2022

課題番号：18KK0254

研究課題名（和文）Prg4に立脚した、細胞・分子の多層的アプローチによる関節形成・維持機構の解明

研究課題名（英文）The role of Prg4 in joint development and homeostasis

研究代表者

齋藤 琢 (Saito, Taku)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30456107

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,000,000円

研究成果の概要（和文）：国際共同研究先で開発されたPrg4CreERT2マウスを用い、関節形成におけるPrg4発現細胞は軟骨基質の形成に影響しないが、関節軟骨層の軟骨細胞の成熟に関与すること、腱・靭帯に発現するPrg4陽性細胞は軟骨や骨に分化するのを防ぎ、適切に腱・靭帯に分化するよう誘導していることを明らかにした。Prg4CreERT2マウスと軟骨分化に必須のシグナルや遺伝子floxマウスと掛け合わせ、変形性関節症モデルマウスを作成し解析すると、WntシグナルはCreb1を介しPrg4の発現を上昇させること、転写因子Runx3は軟骨保護因子のAcanやPrg4の発現を誘導することで軟骨保護的に働くこと示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節表面の潤滑性維持の役割があるPrg4に着目し、国際共同研究先で開発されたPrg4発現細胞特異的に遺伝子を欠損できるマウスを用い、解析した。関節形成におけるPrg4発現陽性細胞は関節軟骨層の軟骨細胞の配列と成熟に関与する、関節軟骨に発現する遺伝子と相互作用し、変形性関節症(OA)の病態進行を抑制する、腱・靭帯に発現するPrg4陽性細胞は、軟骨や骨に分化するのを防ぎ、腱・靭帯に分化するよう誘導する、Prg4タンパクは未分化幹細胞の分化成熟を抑制し、幹細胞の特性を保持する作用がある、の4点を明らかにした。これらの結果より、OAの予防や治療、腱損傷治療にも応用できる実用的な知見が得られた。

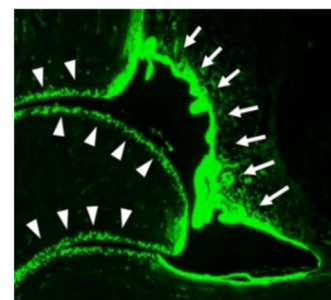
研究成果の概要（英文）：Using Prg4CreERT2 mice which were developed in the Harvard Medical school, Prg4-expressing cells in the period of joint formation are not involved in the cartilage matrix synthesis. However, Prg4 expressing cells can give rise to all adult articular cartilage chondrocytes. Also, Prg4 expressing cells may contribute to tendon/ligament homeostasis under pathogenic conditions. The results of osteoarthritis (OA) model from Prg4-CreERT2; catenin floxed mice suggested CREB1 is associated with Prg4 induction by Wnt/ -catenin signaling. Another OA model of Prg4-CreERT2; Runx3 floxed mice suggested Runx3 contributes to cartilage homeostasis through the induction of Prg4 and Aggrecan (Acan) which is one of the proteoglycans in the cartilage.

研究分野：骨・軟骨代謝学、関節学、整形外科学

キーワード：ルブリシン Prg4 変形性関節症 運動器疾患

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症(Osteoarthritis: OA)は軟骨の変性を主体とした退行性疾患であり、痛みや関節機能の低下を来して生活の質を著しく低下させる。申請者らが属する東京大学整形外科で実施しているコホート研究 ROAD スタディによると、膝関節だけでも国内で780万人が痛みを苦しんでいる(*J Bone Miner Metab* 27:620, 2009)が、病態を制御しうる治療法は未だ存在しない。我々はマウス OA モデルを確立して以来、NF- κ B シグナル-転写因子 HIF-2 経路などの OA 発症メカニズムを解明してきたほか、軟骨再生研究でも成果を挙げた。その中で我々が最近注目してきたのがルブリシン(Proteoglycan 4: Prg4)である(右図)。Prg4 は関節軟骨最表層(Superficial zone: SFZ)や滑膜で豊富に分泌される基質タンパクであり、膨大な数のムチン様ドメインを有し、関節表面に滑らかさをもたらす潤滑性維持の役割が知られている。ヒト、マウスともに、Prg4 遺伝子の異常は関節の形態異常のほか若年期に関節変形や拘縮をもたらすことから、Prg4 が関節形成から維持まで広く重要な役割を果たしていることは間違いない。Prg4-KO マウスでは SFZ 細胞が早期に消失することが知られているが、Prg4 タンパクが SFZ 細胞の維持にどのように関わっているか、詳細は分かっていない。また OA 初期において SFZ の破綻が頻繁に見られ、SFZ が関節軟骨の維持に重要な役割を果たすことも示唆されているが、SFZ の破綻やその後の OA の進行において Prg4 タンパクがどのように関与しているかも分かっていない。



足関節におけるPrg4の発現を示す(申請者らの基礎検討データ)。Prg4は関節軟骨最表層(矢頭)と滑膜(矢印)に発現しており、連続的に関節腔を取り囲んでいる

関節における Prg4 タンパクの重要性は疑いのないものであるが、それとは別に、Prg4 発現細胞の役割についても注目が集まっている。本申請の共同研究者である Warman 教授らのグループは、Prg4 を発現する関節の SFZ 細胞が関節軟骨細胞のプロジェニターとしての特性を持ち、成長期・若年期の関節軟骨のターンオーバーにおいて細胞供給のソースとなっていることを報告した(*Arthritis Rheumatol* 67:1261, 2015)。別のグループからは、滑膜の lining layer に組織幹細胞が存在し、軟骨の修復を担うことが報告された(*Dev Biol* 426:56, 2017)。Prg4 は滑膜 lining layer でも強く発現していることを考えると、Prg4 発現細胞が関節軟骨の形成・維持に重要な役割を果たしていると言えよう。しかし、Prg4 発現細胞自体の特性については十分に証明されておらず、Prg4 発現細胞が関節形成期にどのような役割を果たしているか、Prg4 発現細胞が OA 進行とどのように関係するかは、いずれも分かっていない。

申請者らのグループはこれまで、軟骨細胞において過度な力学的負荷により活性化された炎症性シグナルが軟骨を変性させることを解明してきたが(*Nat Commun* 10:1442, 2019)、最近の基礎検討において、Prg4 発現細胞には組織幹細胞の特性があり抗炎症作用を有すること、Prg4 タンパクには未分化幹細胞の分化を抑制するとともに、このような幹細胞の特性を保持する作用があることを突き止めた。これは、Prg4 発現細胞が関節全体の恒常性維持を担っている可能性や、Prg4 タンパクが潤滑性維持以外の役割を有する可能性を示唆しており、上記のリサーチクエストを解明する鍵にもなる知見である。申請者らは前回の国際共同研究強化(A)(2016-2018.3)において、SFZ 細胞に高発現する転写因子 Runx1 が Prg4 の発現を制御する機構を研究してきたが、その過程で転写因子 HIF-2 や WNT シグナル、Notch シグナルが Prg4 の発現を制御し、さらに Prg4 発現細胞の組織幹細胞としての特性を担保している可能性を突き止めた。そこで申請者らは、Warman らと共同で、関節形成から維持・変性まで Prg4 発現細胞が果たす役割を詳細に解明するとともに、Prg4 遺伝子発現制御に関わるシグナル・分子群をヒントに Prg4 発

現細胞自体を制御する分子メカニズムを明らかにし、同時に Prg4 タンパクが持つ細胞制御機能についても広く解析を行う計画を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Prg4 発現細胞が関節形成期から維持・変性において果たす役割、Prg4 発現細胞を制御するシグナル・分子群、Prg4 タンパクが持つ細胞制御機能、を解明することであり、関節を一つのシステムとして捉え、関節を構成する組織・細胞間の相互関係から関節が形成・維持される仕組みを紐解き、その制御機構を分子・シグナルの観点から解明していくという、全く新しいスタイルをとっている。

3. 研究の方法

研究方法は、以下の(1)-(4)のサブテーマに分けて研究を遂行した。

(1) 関節形成期における Prg4 発現細胞の役割の解析

タモキシフェン(TM)誘導性に Cre を活性化できる Prg4CreERt2 マウスと、Cre 依存性に蛍光標識が赤から緑へ切り替わる Rosa26-mTmG マウス、Cre 依存性にジフテリア(DTA)を発現して細胞死を誘導できる Rosa26-DTA マウスを掛け合わせ、実験に供する。Prg4CreERt2; mTmG は Prg4 の発現細胞のトラッキングに使用し、Prg4CreERt2; mTmG; DTA は Prg4 発現細胞の機能解析に用いた。関節形成期の解析として、Prg4 は胎生 15 日齢頃より関節表層に発現し始めるため、Prg4CreERt2; mTmG マウスに胎生 13.5 日齢から段階的に TM を投与して Prg4 発現細胞とその系譜細胞の広がりを解析するとともに、Prg4CreERt2; mTmG; DTA マウスに各段階で TM を投与して Prg4 発現細胞を死滅させ、関節形成に与える影響を解析した。具体的には、Prg4CreERt2; mTmG マウスと DTAflox マウスを掛け合わせた妊娠マウスを用いる。プラグチェック後、胎生期 13 日齢、15 日齢、17 日齢とタモキシフェンを投与、19 日齢で帝王切開、代理母 ICR マウスに預け、さらに、3、5、7 日齢でタモキシフェン投与した。胎生期のみ、胎生期と生後 7 日齢以内の両方で計 5-6 回投与、または、生後 7 日齢以内の 3 回投与の 3 種類のタモキシフェン投与群間の比較、成長後の関節形成期、成体期の解析を行った。

(2) 関節維持・変性における Prg4 発現細胞の役割の解析

この研究課題が主に遂行された東京大学整形外科では、Prg4CreERt2; dtTomato マウス(タモキシフェン投与により、Prg4 陽性細胞が Tomato カラーで標識される)を保有していたことより、Prg4CreERt2; dtTomato マウスと Prg4 発現細胞で活性の高いシグナル経路や関節軟骨組織に発現する遺伝子やタンパクの flox マウスと掛け合わせ、成体における解析を行った。具体的には catenin flox や catenin 恒常活性型 flox マウス、または Notch シグナルの flox マウス、Hif2 flox マウス、Runx3flox、Rspo2flox などである。11 週齢の雄マウスにタモキシフェンを投与し、12 週齢で外科的 OA モデル、外科的 OA モデル 16 週間の観察期間後に組織学的解析、CT 画像解析を行った。

(3) Prg4 発現細胞を制御するシグナルネットワークの解明

(2) の OA モデルマウスや腱骨化モデルで得られた結果をもとに、そのメカニズムやシグナル相互作用を解析するために In vitro で解析した。軟骨内骨化に必須とされる、Wnt/ catenin シグナル、Runx ファミリーやメカノセンシングに関与する Trpv2 と Prg4 発現への影響をみるためにマウス膝関節から単離した初代軟骨細胞を用い、ChIP 解析、プロモーター解析、RT-PCR 解析などを行った。さらに、腱・靭帯細胞における Prg4 発現細胞の役割をみるために、アキレス腱損傷骨化モデルを用いて、シングルセル解析、組織 BulkRNAseq 解析を行った。マウスアキレス腱骨化モデルはアキレス腱を穿刺し、炎症を起こすと、その修復過程で本来出来てはならない

軟骨や骨が腱の一部に生じる現象がみられる。

(4) Prg4 タンパクの細胞制御機能の解析

Prg4 陽性細胞は組織幹細胞として、どのような役割があるのか解析するために、Prg4Cre マウス (ノックインマウス) をホモ交配させることで、Prg4 ノックアウトマウス (Prg4KO) を作出し、野生型と Prg4KO マウスの膝関節組織内の違い、また、Prg4 をトラッキングすることで、経時的に関節軟骨組織の構造が変わるのかを組織学的に解析した。また、関節軟骨組織の最表層の細胞を単離し、野生型もしくは Prg4KO 別にペレット 3 次元培養を行い、分化段階における Prg4 発現細胞の機能解析を行った。

4. 研究成果

(1) 関節形成期における Prg4 発現細胞の役割の解析

Prg4CreERT2; mTmG; DTA 妊娠マウスへのタモキシフェン投与後、関節形成期でまずは、組織学的解析を行ったところ、DTA の効果により、関節軟骨最表層において、細胞は疎になっているものの、驚くべきことに関節の形成や軟骨基質形成に異常はみられなかった。2 か月齢、6 か月齢の成熟期では、関節軟骨表層細胞が疎になっているが、形成期と同じく、基質形成に大きな変化は見られなかった。しかしながら、肘関節において、関節全体の大きさがやや小さく、細胞同士が数個で塊を成すなどの異常がみられ、DTA で Prg4 発現細胞を殺すことで軟骨細胞が分化できずに、未分化のままであることが示唆された。また、共焦点顕微鏡解析で、関節表層の Prg4 発現細胞の細胞数を解析したところ、胎生期でのタモキシフェン効果が薄いことが分かり、生後 7 日齢以内のタモキシフェン投与群での関節形成期の解析を行った。

* 上記のマウス作出と解析は主に、国際共同研究相手先である Harvard Medical School/Boston Children's Hospital で行った。現在、論文化の段階である。

(2) 関節維持・変性における Prg4 発現細胞の役割の解析

Prg4CreERT2; Runx3 flox マウスではコントロールに比べて、OA の進行が進んでいた。Prg4CreERT2; catenin flox では OA の進行が促進され、Prg4CreERT2; catenin 恒常活性型ヘテロ flox マウスでは OA の進行が抑制された。また、マウスアキレス腱骨化モデルの腱組織のシングルセル解析を行うと、Prg4 発現陽性細胞集団の中に RSP02 を発現する一群がいることを発見した。RSP02 は四肢の形成に重要な役割を果たすことが知られており、後縦靭帯骨化症のゲノムワイド関連解析によってその発症に関わる可能性のある候補遺伝子としても報告されている。Prg4 発現陽性、Rspo2 分泌細胞は周囲の細胞に作用し、軟骨や骨に分化するのを防ぎ、適切に腱・靭帯に分化するよう誘導していることを確認した (*Science Advances*, 8: eabn2138, 2022)

(3) Prg4 発現細胞を制御するシグナルネットワークの解明

(2) の解析で、Prg4CreERT2; Runx3 flox マウスで OA の進行が進んでいたことから、Runx3 が関節最表層で同化的に働いていることが示唆され、ChIPseq 解析やプロモーター解析を行ったところ、そのメカニズムは、Runx3 が軟骨保護因子の Acan/Prg4 の発現を誘導することで、軟骨保護的に働くと示唆された。

次に Prg4 プロモーターの近位プロモーターベクターを用いた、ルシフェラーゼ解析を行ったところ、骨・軟骨代謝関連遺伝子群より Wnt シグナルが有望であることがわかった。Prg4 の発現を上昇させ、関節軟骨最表層を保護する作用のある変形性膝関節症治療候補薬として、安価で簡便な投与方法として、シグナルのアゴニスト、もしくは、リガンドの化合物を探索することとしたところ、In vitro/Ex vivo の解析において、3 種の Wnt リガンド投与と Wnt シグ

ナルのアゴニストは顕著に Prg4 の発現をあげることがリアルタイム RT-PCR、免疫組織学的解析で示された。そのメカニズムを解析したところ、Wnt シグナルは Creb を介し、かつメカニカルストレスに反応し、Prg4 の発現を上昇させることが示唆された (*Arthritis Res Ther.* 21:247, 2019)。メカノセンサーの一つである TRPV2 は正常軟骨組織に発現しており、軟骨の変性とともにその発現は減弱することから、軟骨表層における Prg4 の発現を確認したところ、TRPV2 が関節軟骨でノックアウトされたマウスでは Prg4 の発現がなく、初代軟骨細胞を用いた解析より、TRPV2 は CREB-Prg4 の発現を介して、関節軟骨の維持と異所性骨化を抑制していることが示唆された (*Arthritis Rheumatol.* 73:1441, 2021)。

(4) Prg4 タンパクの細胞制御機能の解析

Prg4 ノックアウトマウス (Prg4KO) を用いて、Prg4 タンパクの loss of function を確認したところ、Prg4 タンパクは NF- κ B-Mmp9-TGF- β 経路を介して未分化幹細胞の分化成熟を抑制するとともに、幹細胞の特性を保持する作用があることを報告した (*J Bone Miner Res.* 36:792-802, 2021)。今後も引き続き、滑膜、軟骨細胞に発現するシグナルと Prg4 の相互作用を解析するために、滑膜や関節軟骨に発現するタンパクや遺伝子の flox マウスと掛け合わせ、関節恒常性維持機構の解明を続けていく予定である。膝関節だけに限らず、脊椎や顎関節など疫学的にも患者数の多い慢性疾患にターゲットとし、Prg4 に立脚した、治療候補薬の開発などを行っていく予定である。

* 国際共同研究先の相手先である、Harvard Medical School/Boston Children's Hospital の PI との共同研究は引き続き進行しており、論文化、顎関節症の疾患モデルの開発、その動物モデルを用いた Prg4 の発現機能解析を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計42件（うち査読付論文 40件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Taniguchi Yuki, Akune Toru, Nishida Nao, Omori Go, HA Kim, Ueno Kazuko, Saito Taku, Oichi Takeshi, Koike Asako, Mabuchi Akihiko, Oka Hiroyuki, Muraki Shigeyuki, Oshima Yasushi, Kawaguchi Hiroshi, Nakamura Kozo, Tokunaga Katsushi, Tanaka Sakae, Yoshimura Noriko	4. 巻 13
2. 論文標題 A common variant rs2054564 in ADAMTS17 is associated with susceptibility to lumbar spondylosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-32155-w	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 Tani Shoichiro, Okada Hiroyuki, Onodera Shoko, Chijimatsu Ryota, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Xin Xiaonan, Rowe David W., Saito Taku, Tanaka Sakae, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke, Hojo Hironori	4. 巻 42
2. 論文標題 Stem cell-based modeling and single-cell multiomics reveal gene-regulatory mechanisms underlying human skeletal development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112276 ~ 112276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112276	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 Nagata Kosei, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Runx2 and Runx3 differentially regulate articular chondrocytes during surgically induced osteoarthritis development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33744-5	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 Hojo Hironori, Saito Taku, He Xinjun, Guo Qiuyu, Onodera Shoko, Azuma Toshifumi, Koebis Michinori, Nakao Kazuki, Aiba Atsu, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Okada Hiroyuki, Tanaka Sakae, Chung Ung-il, McMahon Andrew P., Ohba Shinsuke	4. 巻 40
2. 論文標題 Runx2 regulates chromatin accessibility to direct the osteoblast program at neonatal stages	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111315 ~ 111315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111315	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 Tachibana Naohiro, Tanaka Sakae, Saito Taku, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 RSP02 defines a distinct undifferentiated progenitor in the tendon/ligament and suppresses ectopic ossification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabn2138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abn2138	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 Omata Yasunori, Okada Hiroyuki, Uebe Steffen, Izawa Naohiro, Ekici Arif B., Sarter Kerstin, Saito Taku, Schett Georg, Tanaka Sakae, Zaiss Mario M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Interspecies Single Cell RNA Seq Analysis Reveals the Novel Trajectory of Osteoclast Differentiation and Therapeutic Targets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JBMR Plus	6. 最初と最後の頁 e10631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm4.10631	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 Chijimatsu Ryota, Takeda Taiga, Tsuji Shinsaku, Sasaki Kohei, Kato Koichi, Kojima Rie, Michihata Noriko, Tsubaki Toshiya, Matui Aya, Watanabe Miharuru, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 21
2. 論文標題 Development of hydroxyapatite-coated nonwovens for efficient isolation of somatic stem cells from adipose tissues	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 52 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2022.05.009	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 Yano Fumiko, Takeda Taiga, Kurokawa Takafumi, Tsubaki Toshiya, Chijimatsu Ryota, Inoue Keita, Tsuji Shinsaku, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of conditioned medium obtained from human adipose-derived stem cells on skin inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 72 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2022.03.009	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 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 Chijimatsu Ryota, Miwa Satoshi, Okamura Gensuke, Miyahara Junya, Tachibana Naohiro, Ishikura Hisatoshi, Higuchi Junya, Maenohara Yuji, Tsuji Shinsaku, Sameshima Shin, Takagi Kentaro, Nakazato Keiu, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 12
2. 論文標題 Divergence in chondrogenic potential between in vitro and in vivo of adipose- and synovial-stem cells from mouse and human	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-021-02485-5	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 Kaneko Taizo, Horiuchi Keisuke, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Nagata Kosei, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Inui Hiroshi, Moro Toru, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 40
2. 論文標題 Regulation of osteoarthritis development by ADAM17/Tace in articular cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-021-01278-3	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 Omata Yasunori, Frech Michael, Saito Taku, Schett Georg, Zaiss Mario M., Tanaka Sakae	4. 巻 23
2. 論文標題 Inflammatory Arthritis and Bone Metabolism Regulated by Type 2 Innate and Adaptive Immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031104	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 Watanabe Hisato, Okada Hiroyuki, Hirose Jun, Omata Yasunori, Matsumoto Takumi, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Saito Taku, Miyamoto Takeshi, Tanaka Sakae	4. 巻 6
2. 論文標題 Transcription Factor Hematopoietically Expressed Homeobox Protein (Hhex) Negatively Regulates Osteoclast Differentiation by Controlling Cyclin Dependent Kinase Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JBMR Plus	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) 10.1002/jbm4.10608	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 Ikegami Masachika, Kohsaka Shinji, Hirose Takeshi, Ueno Toshihide, Inoue Satoshi, Kanomata Naoki, Yamauchi Hideko, Mori Taisuke, Sekine Shigeki, Inamoto Yoshihiro, Yatabe Yasushi, Kobayashi Hiroshi, Tanaka Sakae, Mano Hiroyuki	4. 巻 4
2. 論文標題 MicroSEC filters sequence errors for formalin-fixed and paraffin-embedded samples	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02930-4	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 Kato Hajime, Ansh Ananya J, Lester Ethan R, Kinoshita Yuka, Hidaka Naoko, Hoshino Yoshitomo, Koga Minae, Taniguchi Yuki, Uchida Taisuke, Yamaguchi Hideki, Niida Yo, Nakazato Masamitsu, Nangaku Masaomi, Makita Noriko, Takamura Toshinari, Saito Taku, Braddock Demetrios T, Ito Nobuaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of ENPP1 Haploinsufficiency in Patients With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis and Early Onset Osteoporosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	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) 10.1002/jbmr.4550	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 Omata Yasunori, Frech Michael, Saito Taku, Schett Georg, Zaiss Mario M., Tanaka Sakae	4. 巻 23
2. 論文標題 Inflammatory Arthritis and Bone Metabolism Regulated by Type 2 Innate and Adaptive Immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031104	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 Mori Yoshifumi, Oichi Takeshi, Enomoto-Iwamoto Motomi, Saito Taku	4. 巻 13
2. 論文標題 Automatic Detection of Medial and Lateral Compartments from Histological Sections of Mouse Knee Joints Using the Single-Shot Multibox Detector Algorithm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CARTILAGE	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) 10.1177/19476035221074009	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 Kobayashi Masato, Chijimatsu Ryota, Yoshikawa Hideki, Yoshida Kiyoshi	4. 巻 530
2. 論文標題 Extracorporeal shock wave therapy accelerates endochondral ossification and fracture healing in a rat femur delayed-union model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 632 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.084	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 Kushioka Junichi, Kaito Takashi, Chijimatsu Ryota, Okada Rintaro, Ishiguro Hiroyuki, Bal Zeynep, Kodama Joe, Yano Fumiko, Saito Taku, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki	4. 巻 10
2. 論文標題 The small compound, TD-198946, protects against intervertebral degeneration by enhancing glycosaminoglycan synthesis in nucleus pulposus cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71193-6	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 Maenohara Yuji, Chijimatsu Ryota, Tachibana Naohiro, Uehara Kosuke, Xuan Fengjun, Mori Daisuke, Murahashi Yasutaka, Nakamoto Hideki, Oichi Takeshi, Chang Song Ho, Matsumoto Takumi, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 36
2. 論文標題 Lubricin Contributes to Homeostasis of Articular Cartilage by Modulating Differentiation of Superficial Zone Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 792 ~ 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4226	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 Uto Sakura, Hikita Atsuhiko, Sakamoto Tomoaki, Mori Daisuke, Yano Fumiko, Ohba Shinsuke, Saito Taku, Takato Tsuyoshi, Hoshi Kazuto	4. 巻 -
2. 論文標題 Ear Cartilage Reconstruction Combining Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cartilage and Three-Dimensional Shape-Memory Scaffold	5. 発行年 2020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.2020.0106	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 Higuchi Junya, Yamagami Ryota, Matsumoto Takumi, Terao Tomohiro, Inoue Keita, Tsuji Shinsaku, Maenohara Yuji, Matsuzaki Tokio, Chijimatsu Ryota, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 14
2. 論文標題 Associations of clinical outcomes and MRI findings in intra-articular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 332 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.04.003	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 Omata Yasunori, Frech Michael, Lucas Sebastien, Primbs Tatjana, Knipfer Lisa, Wirtz Stefan, Kadono Yuho, 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 -

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-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 -

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 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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyachi 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 -

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 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 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 -

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 -

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 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 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 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 -
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 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 Goto Hiroki, Nishio Miki, To Yoko, Oishi Tatsuya, Miyachi Yosuke, Maehama Tomohiko, Nishina Hiroshi, Akiyama Haruhiko, Mak Tak Wah, Makii Yuma, Saito Taku, Yasoda Akihiro, Tsumaki Noriyuki, Suzuki Akira	4. 巻 145
2. 論文標題 Loss of Mob1a/b in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEAD-dependent repression of SOX9	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 159244 ~ 159244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.159244	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 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 -
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 e3689
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 該当する

〔学会発表〕 計56件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kenta Makabe, Yasunori Omata, Hiroyuki Okada, Ryota Chijimatsu, Asuka Terashima, Fumiko Yano, Sakae Tanaka and Taku Saito
2. 発表標題 Baricitinib Ameliorates Residual Neuropathic Pain in Collagen Antibody-Induced Arthritis Mice by Suppressing Inflammation of the Dorsal Root Ganglion
3. 学会等名 ACR Convergence 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野文子, 斎藤琢, Matthew Warman, 田中栄
2. 発表標題 関節形成・維持機構におけるPrg4の役割の解明
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮原潤也, 小俣康徳, 千々松良太, 岡田寛之, 寺島明日香, 矢野文子, 田中栄, 齋藤琢
2. 発表標題 変形性膝関節症の病態は滑膜の特異的サブセットにより制御される
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真壁健太, 小俣康徳, 岡田寛之, 千々松良太, 寺島明日香, 矢野文子, 田中栄, 齋藤琢
2. 発表標題 抗コラーゲン抗体関節炎マウスに生じる慢性疼痛に対するBaricitinibの抑制作用の解析
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷彰一郎, 齋藤琢, 田中栄, 鄭雄一, 北條宏徳, 大庭伸介
2. 発表標題 1細胞多層解析を用いたヒト骨発生における遺伝子制御ネットワークの解明
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田寛之, 谷彰一郎, 小野寺晶子, 小俣康徳, 寺島明日香, 矢野文子, 齋藤琢, 東俊文, BARON Roland, 田中栄, 鄭雄一, 北條宏徳
2. 発表標題 1細胞骨アトラス作成とその利活用
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Iwanaga Y, Saito T, et al.
2. 発表標題 Notch signaling contributes to articular cartilage homeostasis by suppressing differentiation of superficial zone cells.
3. 学会等名 The European Calcified Tissue Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊寿人、齋藤琢、田中栄、他
2. 発表標題 ホメオボックスファミリー転写因子Hhexは破骨細胞分化のネガティブレギュレーターである
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋口淳也、齋藤琢、他
2. 発表標題 脂肪幹細胞による変形性関節症の病態制御機構
3. 学会等名 東京骨関節フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tachibana N, Saito T, et al.
2. 発表標題 Rspo2/Prg4-positive cells contribute ligament/tendon homeostasis through suppression of ectopic endochondral ossification.
3. 学会等名 ASBMR 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishikura H, Saito T, et al
2. 発表標題 Motion is essential to maintain the synovial condition and joint homeostasis.
3. 学会等名 ASBMR 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Higuchi J, Saito T, et al
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying adipose-derived stem cell therapy for osteoarthritis.
3. 学会等名 ASBMR 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋口淳也、齋藤琢、他
2. 発表標題 脂肪幹細胞による変形性関節症の病態制御機構
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 立花直寛、齋藤琢、他
2. 発表標題 scRNA-seqを用いた頸椎後縦靭帯骨化症の発症における疾患感受性遺伝子RSP02の役割の検証
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 石倉久年、齋藤琢、他
2. 発表標題 関節運動は滑膜を介した関節恒常性維持機構に必須である
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 樋口淳也、齋藤琢、他
2. 発表標題 脂肪幹細胞による変形性関節症の病態制御機構
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石倉久年、齋藤琢、他
2. 発表標題 廃用関節では滑膜マクロファージおよび滑膜線維芽細胞の特異的クラスターが軟骨変性に寄与する
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河田学、齋藤琢、他
2. 発表標題 2種類の低分子化合物による、簡便で高効率なヒト多能性幹細胞の軟骨細胞への分化誘導法
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中元秀樹、齋藤琢、他
2. 発表標題 TRPV2は関節軟骨においてルブリシンを誘導し異所性骨化を抑制する
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石倉久年、齋藤琢、他
2. 発表標題 廃用関節では滑膜マクロファージおよび滑膜線維芽細胞の特異的クラスターが軟骨変性に寄与する
3. 学会等名 第19回Osteoimmunology Forum
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊寿人、齋藤琢、田中栄、他
2. 発表標題 破骨細胞分化を抑制的に制御するホメオボックス遺伝子Hhexの機能
3. 学会等名 第12回Orthopedic Research Club
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 立花直寛、齋藤琢、他
2. 発表標題 Rspo2は腱・靭帯の未分化な前駆細胞を定義し異所性軟骨内骨化を抑制する
3. 学会等名 第12回Orthopedic Research Club
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症のしくみと、今の再生医療に期待できること
3. 学会等名 S+N Orthopaedics Local Webinar (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 脂肪幹細胞を用いた変形性関節症治療 シンポジウム25 運動器疾患における再生医療の最前線
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症に対する脂肪由来幹細胞治療の現状とメカニズム パネルディスカッション3 変形性関節症に対する関節内治療のアップデート
3. 学会等名 第62回関東整形災害外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 血友病性関節症の病態解明への挑戦
3. 学会等名 第16回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム コーポレートセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子機序
3. 学会等名 第49回日本関節病学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態からみたPRP/APSと幹細胞治療
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 骨形成促進薬の特性を理解する
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会/第39回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 骨形成促進作用を有する薬剤の特性
3. 学会等名 第30回日本脊椎インストゥルメンテーション学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 脂肪幹細胞を用いた変形性関節症治療
3. 学会等名 第1回関節再生医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 関節軟骨の維持機構
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 脂肪由来幹細胞を用いた変形性関節症治療
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症における骨・軟骨連関
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会 シンポジウム「早期OAに対する先端的アプローチ」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永田 向生、張 成虎、矢野 文子、田中 栄、齋藤 琢
2. 発表標題 Runx3 は関節軟骨に保護的に作用する
3. 学会等名 11th Orthopedic Research Club
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子泰三、千々松良太、矢野文子、堀内圭輔、田中栄、齋藤琢
2. 発表標題 Taceは変形性関節症を促進的に制御する
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 岩永康秀、永田向生、千々松良太、矢野文子、田中栄、齋藤琢
2. 発表標題 Notchは最表層細胞の維持を介して関節軟骨の恒常性に貢献する
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 樋口淳也、山神良太、松本卓巳、前之原悠司、寺尾友宏、井上啓太、辻晋作、千々松良太、小俣康德、矢野文子、田中栄、齋藤琢
2. 発表標題 脂肪幹細胞を用いた変形性膝関節症治療の臨床成績と、治療効果に関するMRI所見の検
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 OAの病態における軟骨と周囲組織との関連
3. 学会等名 第48回日本関節病学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 関節軟骨層ごとの主要シグナルの役割
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 関節軟骨の維持機構
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamoto H, Yano F, 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 前之原悠司、矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 ルブリシンは関節軟骨最表層細胞の分化を抑制し、関節軟骨の恒常性を維持する
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、矢野文子、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 三輪哲史、矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 膝関節軟骨欠損モデルを用いたマウス滑膜細胞の軟骨再生誘導能の検討
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子泰三、矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 Taceは変形性関節症を促進的に制御する
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

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 過剰な力学的負荷による軟骨変性の分子機構
3. 学会等名 第20回運動器科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態と治療法の開発
3. 学会等名 第68回東日本整形災害外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態と治療法開発
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永田向生、矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 Runx3は関節軟骨に保護的に作用する
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会、第36回日本骨代謝学会、第19回運動器科学研究会、第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村橋靖崇、矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 骨形成促進剤を担持したPLLAナノシートによる広範囲骨欠損治療の検討
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会、第36回日本骨代謝学会、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 村橋靖崇、矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 I kappa B alphaキナーゼ阻害剤の関節内投与はNF-kappa Bの制御を介して変形性関節症モデルマウスの病態進行を抑制する
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 尾市健、矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 Adams17はmicrofibril形成を介してTGF- β シグナルを調整し、骨格成長に関与す
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会、第36回日本骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 関節軟骨の維持・変性を制御するシグナル群
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 骨粗鬆症診療の現状・課題と今後の展望
3. 学会等名 OSAKA Osteoporosis Conference (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態と治療法の研究
3. 学会等名 第32回Bone Research Joint Meeting、第6回軟骨・椎間板研究会、第33回日本整形外科学会基礎学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 4
3. 書名 血友病性関節症	

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 -
3. 書名 整形外科学レビュー	

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 整形外科卒後研修Q&A改訂第8版	

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 -
3. 書名 今日の整形外科治療指針第8版	

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本整形外科学会雑誌	5. 総ページ数 5
3. 書名 変形性関節症の分子病態と治療法開発	

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 実験医学	5. 総ページ数 6
3. 書名 関節軟骨のメカノバイオロジー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科
<http://www.u-tokyo-ortho.jp/>
 東京大学医学部附属病院 第一研究室&骨・軟骨再生医療講座
<http://www.u-tokyo-ortho.jp/examination/endowed-course/>
 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科
<http://www.u-tokyo-ortho.jp/>

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	小林 寛 (Kobayashi Hiroshi) (20407951)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	田中 栄 (Tanaka Sakae) (50282661)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	
研究分担者	矢野 文子 (Yano Fumiko) (80529040)	東京大学・医学部附属病院・特任講師 (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		
米国	Harvard University, Medical School	Boston Children's Hospital	