

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03817

研究課題名(和文) CCNsの細胞内新機能～細胞外新情報伝達系の解明と共通分子基盤の確立及びその応用

研究課題名(英文) Intracellular function and new extracellular signaling pathways of CCN proteins and their common molecular base

研究代表者

滝川 正春 (Takigawa, Masaharu)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：20112063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：CCNタンパク質(CCNs)は多彩な作用を有し、特に”調和ある再生を促す作用”は他の因子にはない特異な作用であり、再生医療の標的分子として期待されている。本研究では、従来報告されていた細胞外局所因子としての機能と対象組織・細胞種をさらに広げつつ、CCNsが、分泌小胞の輸送および核-細胞質移行の2つの細胞内プロセスで新機能を果たすこと、CCNsが従来のタンパク質分泌機構のみならず細胞外小胞に搭載されて細胞外に分泌、遠隔組織・細胞へ輸送され、標的細胞で協働作用するという新分泌-作用機構が存在することを明らかにした。また、その多彩な作用は様々な結合因子との協働作用であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CCNタンパク質は細胞外に分泌されて細胞外マトリクス中で、細胞間を飛び交う様々な情報伝達物質に結合してそれらを貯留したり受容体への結合を介助することによりその多彩な作用を発揮するものと考えられ、いわば”シグナルコンダクター(指揮者)”であると定義されてきた。しかし、今回、その局在が細胞外ベジクルや細胞内にも広がりその多彩な作用の範囲もさらに広がり、CCNタンパク質自体を新たな分子群として再定義する必要がでてきたことの学術的意義は極めて大きい。また、このような従来なかった作用機構を有する新分子群は、新たな発想に基づき革新的な医学応用に繋がる可能性を秘めておりその社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found the followings. (1) CCNs regulate differentiation of more various types of cells than the cell types previous known as CCN targets. In addition to the expanded repertoire of target cell types, CCN2 has, surprisingly, intracellular functions. CCN2 is associated with Rab14 on proteoglycan-containing vesicles during their transport from the Golgi apparatus to endosomes in chondrocytes. CCN2 is also transported into nuclei and acts as a transcriptional factor of alphaSMA gene, a maker of myofibroblasts. (2) In addition to autocrine/paracrine fashion, CCN proteins act through new signaling pathway: they are included into extracellular vesicles with various binding partners and transported to distant organs/tissues/cells, and then act together on target cells there. (3) To exert these new functions, CCNs also need to cooperate with specific binding factors. Determination of 3-dimensional structure of CCN-binding factor complex is ongoing toward medical application.

研究分野：常態系口腔科学

キーワード：CCNタンパク質 CCNファミリー 軟骨細胞 結合分子 細胞外情報ネットワーク 細胞外ベジクル 細胞内機能 イントラクリン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

CCN ファミリーは、当初、Cystein-rich 61(Cyr61:CCN1), Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2), Nephroblastoma Overexpressed (Nov:CCN3)の3つのタンパク質からなるファミリーとしてその頭文字をとって命名されたが、その後 Wnt-induced secreted protein 1-3 (WISP1-3:CCN4-6)が加わり、現在6種のタンパク質から構成されている。このタンパク質群は、システインに富む36-38KDaの分泌タンパク質でN末からIGF binding protein-like、von Willebrand factor type C、thrombospondin type 1 repeat、C-terminalドメインの4つのドメインからなる構造上の特徴を有している(引用文献①、②参照)。申請者らは、自ら樹立したヒト軟骨様細胞株HCS-2/8よりクローニングした肥大軟骨細胞特異的遺伝子*hcs24*がCCN2/CTGFをコードすること、このCCN2が傍分泌・自己分泌的に働いて内軟骨性骨形成を全過程で促進すること、膜性骨化や、関節軟骨の再生・修復も調和を維持しつつ促進することを報告してきた。このような“組織の調和を保ったまま再生させる作用”すなわち“組織をチューニングする作用”は他の成長因子類には見られない作用である。申請者らは、このCCN2に代表されるCCNファミリータンパク質(以後複数の場合CCNsと略す)の“多彩な作用”や“調和ある再生作用”等の特異な作用は、CCNsが4本の手(ドメイン)で細胞間微小環境を飛び交う種々の成長因子類の作用を制御することにより発揮されているという仮説の下、CCN2結合タンパク質の同定を試みてきた。その結果、種々の成長因子・サイトカインとその受容体関連タンパク質のみならずフィブロネクチンやアグリカン等の細胞外マトリックスや、さらにはCCN2自身やCCN3などの他のCCNタンパク質と同一あるいは異なるドメインを介して結合することを明らかにしてきた。即ち、このCCN2の特異な作用は、各ドメインが種々の結合分子を介してそれぞれ役割分担をしつつその機能を発揮し、それらの総和が最終的・総合的機能となることによることが強く示唆されていた。しかし、CCNsもこれらの結合因子もほとんどすべては分泌タンパク質でCCNsの機能する“場”は細胞間微小環境であると考えられていた。

ところが、2010年代終盤近くになって、この分泌タンパク質であるCCN2が細胞内タンパク質と共局在することや分泌小胞にも存在することを示唆する知見が得られるようになり、CCNsは細胞内外いずれにおいてもその結合因子と協働して多彩な機能を発揮しているのではないかと、即ちCCNsの機能はさらに多彩で、その結合因子の局在ももっと広く、その機能発現の場はさらに拡大するのではないかと考えるようになってきていた。

2. 研究の目的

本研究では、1)分泌タンパク質であるため細胞外で種々の分子と結合してその機能を発揮することを今まで明らかにしてきたCCNタンパク質の新規機能を、その対象組織・細胞種、さらにその結合因子と共に明らかにする。また、CCNsが、細胞外に留まらず、細胞内・核内にも結合因子を有し、それらと結合して機能するというCCNsが意外な新規機能を有することを証明する。2)CCNタンパク質が従来の分泌機構に加えて、細胞外小胞(ベジクル)によりCCN結合性の膜タンパク、成長因子やECM分子とともに分泌・輸送され、細胞間コミュニケーションに関わっていることを明らかにし、その意義を解明する。3)CCNファミリーに関わる多様な生理機能の分子基盤を確立すべく、CCN2に加えCCN1,3,4等の他のCCNsの新たな機能を解明し、その責任ドメインを同定する。これらの構造-機能連関の解析の一環として、同ファミリーの代表として、CCN2の単体、あるいはCCN2と高親和性で結合することを明らかにした成長因子類やその受容体との複合体の立体構造解析も試みる。

3. 研究の方法

軟骨培養細胞としては、ヒト軟骨細胞様細胞株HCS-2/8を用い、DMEM+10%FBSにて培養した。前破骨細胞前駆細胞RAW264.7と骨芽細胞株MC3T3-E1細胞は α MEM+10%FBS、骨細胞前駆細胞MLO-Y4(インディアナ大、Lynda F. Bonewald教授より供与)は α MEM+5%FBS、Cos7細胞、NIH3T3細胞はDMEM+10%FBSで、また、好転移性がん細胞LuM1、低転移性大腸がん細胞Colon26はRPMI 1640+10%FBSで培養した。マウス未分化間葉系幹細胞としてはC3H10T1/2及び3T3-L1細胞を用い、それぞれ α MEM+10%FBS及びDMEM+10%FBSにて、ヒト口腔癌細胞HSC2およびHSC3細胞はDMEM+10%FBSにて、5%CO₂, 37C下で培養した。

CCN2と結合因子との結合は、96穴プレートを用いた固相法、IP-Western Blot及びsurface plasmon resonance(ビアコア)を用いて調べた。また、細胞レベルではGFP-CCN2発現ベクター等蛍光ラベルしたCCN2とtagを付与したRab14cDNA等とを培養細胞で強発現させて共局在を、さらにはProximity ligation assay(PLA)法により結合を確認した。

細胞外ベジクル(EV)は、polymer-based precipitation methodの変法を用いて、培養細胞の培養上清から調製し、LC-MS/MSにてプロテオーム解析を行って含有CCNタンパク質の種類と量を決定した。

遺伝子発現レベルは、細胞あるいは組織よりtotal RNAを抽出し、RT-PCR法で調べた。プロテオグリカン蓄積量および脂肪細胞分化は、それぞれトルイジンブルーとアルシアンブルー染

色およびオイルレッド-O 染色にて判定した。

その他、通法に従って実験を行った。

4. 研究成果

(1) CCN タンパク質の意外な新機能

- ① CCN2 結合因子として分泌小胞の細胞内輸送に関与するタンパク質 Rab14 を yeast two-hybrid 法で同定し、両者が CCN2 の IGFBP ドメインを介して結合することを解明した。また、Cos7 細胞に両タンパク質を強制発現して、両者が細胞内で共局在することを免疫蛍光染色法で確認した。また、共局在だけでなく Proximity ligation assay (PLA) 法により、軟骨細胞内で CCN2 と Rab14 が結合していることを明らかにした。さらに、軟骨細胞において Rab14 あるいは CCN2 の発現を阻害すると小胞体ストレスマーカーの発現が上昇すること、Rab14 と CCN2 の相互作用が軟骨細胞のアグリカン分泌に重要であることも解明した。このことは、単に CCN2 が Rab14 GTPase (Rab14) と結合して細胞内小胞輸送に関与するという新機能を有することを明らかにしただけでなく、そもそも、分泌タンパク質である CCN2 が細胞内でも機能するという意外、かつ、驚くべき新事実を明らかにしたことになり、その意義は極めて大きい。
- ② CCN2 が iPS 細胞由来の神経細胞前駆細胞に対して神経栄養因子様作用を発揮することを新たに見いだした。また、C3H10T1/2 及び 3T3-L1 細胞を用いて、CCN2 が脂肪細胞分化を抑制することや、骨細胞 MLO-Y4 をコラーゲンゲル中に埋入して培養し、ゲル上に破骨細胞前駆細胞 RAW264.7 や骨芽細胞 MC3T3E1 細胞を播種して培養することにより、骨細胞から産生された CCN2 が破骨細胞形成や骨芽細胞分化を促進するなど、骨のリモデリングに重要な coupling factor としての役割を果たすことを見いだした。
- ③ Regulatory factor binding to the X-box 1 (RFX1) を介する軟骨細胞の飢餓状態での CCN3 の誘導が同細胞の survival を支持すること、CCN3 が軟骨細胞の senescence のマーカーになることを見いだした。また、軟骨細胞における FGF-1 による FGF-1 の誘導と CCN2 の抑制は、転写因子 FOXA1 が CCN2 と FGF1 の両 locus に結合することによることを明らかにした。CCN2 と CCN3 はその生理機能も調節機構も“陰と陽”の関係にあると言われており、これらの結果は、CCN2 と CCN3 の転写制御における新調節機構とその新規の生理的意義を解明したものであり、興味深い。なお、CCN2 の高発現が乳癌の浸潤や転移に決定的な役割を果たすことを明らかにした。
- ④ CCN2 は N 末にシグナルペプチド(SP)を有する分泌性タンパク質であるが、その分子内に塩基性アミノ酸に富んだ核移行シグナル様の配列を持ち、核内タンパク質として機能する可能性が考えられる。そこで、SP を除いた *Ccn2* および全長 *Ccn2* を組み込んだ CCN2 発現プラスミドを NIH3T3 細胞に遺伝子導入し、CCN2 の核移行を調べたところ、SP の有無に関わらず、CCN2 が線維芽細胞の核内に移行することを見いだした。また、核内に移行した CCN2 は、YAP と結合し、CCN2 のプロモーター上、あるいは線維症に関連する PU.1 のプロモーター上に結合し、CCN2 や PU.1 の発現を亢進させ、筋線維芽細胞のマーカーである α SMA の遺伝子発現レベルを亢進させた。これらの結果は、従来、線維症発症における CCN2 の作用は、オートクリン・パラクリン作用とされてきたが、イントラクリン作用も関与していることを示唆している。
- ⑤ 今日まで CCN タンパク質の中で、CCN1,2 および 3 に関する研究は多くなされているが、CCN6 についての報告は少ない。本研究では CCN6 についても検討し、CCN6 が上皮系細胞の表現型を示すヒト口腔癌細胞 HSC2 で上皮系と間葉系の表現系を示す HSC3 細胞よりも高発現していること、Smad1/5/8 のリン酸化を阻害して BMP 促進性の口腔癌細胞の上皮間葉転換を抑制すること、破骨細胞形成を抑制することを見いだした。また、IP-Western Blot で CCN6 と BMP2 とが結合することを見いだした。
- ⑥ CCN2 が多くの成長因子、細胞外マトリックスに結合して多彩な作用を発揮することは多くの研究者が認めるところであるが、今回、細菌表層リポポリサッカライド (LPS) に CCN2 が結合するという意外な事実も見いだした。本知見は侵入生体外生物と宿主との相互作用に CCN2 が関わっている可能性を示唆しており興味深い。

(2) CCN タンパク質の細胞外新情報ネットワーク

- ① 低転移性大腸がん細胞 Colon26 とその subline である好転移性がん細胞 LuM1 の産生する細胞外ベジクル (EV) を比較すると後者の方が matrix metalloproteinase (MMP3) と CCN2 を多量に含有すること、この EV が血流を介して、遠隔組織の癌(皮下移植した Colon26 癌)の増殖を強く増強することを見いだした。また、同 EV (オンコゾーム) 由来の MMP3 が標的細胞中で CCN2 を誘導することを見いだした。この結果は、代表者らが以前に培養軟骨細胞を用いて MMP3 が同細胞内に取り込まれ核内移行して CCN2 の遺伝子発現を誘導するという発見を再確認し、さらに生体内情報ネットワークにまで上げたもので細胞外新情報ネットワークという観点から極めて興味深い。
- ② CCN1, CCN2, CCN3 が前立腺がん細胞株 PC-3 細胞の培養上清から分離した細胞外ベジクル (EV) にこの量的順序で存在すること、CCN4-6 は存在しないことを、LC-MS/MS を使ったプロテオーム解析で明らかにした。また、ヒト軟骨細胞株 HCS-2/8 の培養上清を

用いて、全長 CCN2 が EV に搭載されて遠隔組織に運ばれ、MMP により切断され、EV から CCN2 フラグメントが遊離して作用するという新情報ネットワークの存在も示唆した。

- ③ さらに、前立腺癌細胞株を用いて CCN タンパク質が細胞外ベジクルを介して細胞外情報ネットワーク因子として機能している可能性を明らかにしたが、この情報伝達機構が癌の際にのみ働くのか否かを明らかにするため、ヒト軟骨細胞株を用いて軟骨細胞の分化にともない、各種 CCN タンパク質産生量が増加するか否かを RNA-seq とそれに続くバイオインフォマティクス解析を行ったところ、CCN1-3 に加え CCN4 が HCS-2/8 細胞の分化に伴い高発現する新知見を見いだした。

(3) 構造-機能連関の解析とその展開

- ① ヒト CCN2 全長タンパク質の立体構造を決めるため、ヒト CCN2 組換えタンパク質を用いて、BINDS(創薬等先端技術支援基盤プラットホーム) の支援のもと、約 800 条件で結晶化を試みたが微細な沈澱は生じたが結晶は確認できなかった。そこで、CCN2 と高親和性で結合する FGF2 との複合体の結晶化を進めるべく、同複合体の分離を試みたが、FGF2 が塩基性蛋白質のため、溶媒が中性側に傾くと沈澱しやすい CCN2 が沈澱してしまい立体構造解析まで進めなかった。そこで、酸性条件で溶解する結合因子として BMP-2 を選択し、両者を混和したところ沈澱は生じないことまで確認出来た。現在、単体と複合体の分離条件を検討中である。
- ② 個別ドメインの機能解析の一環として、CCN2 の CT ドメインが LRP4 の 3 番目のプロペラドメインと結合して、神経-筋接合部の運動神経終末でのアセチルコリンレセプターのクラスター形成における LRP4 の作用を増強すること、シナプス形成と成熟を促進することを見いだした。
- ③ CCN2 が CDMP1/GDF5 に結合するのみならず、BMPRII、よび BMP1a および b とともに結合することがわかった。また、その結合により Smad1/5/8 のリン酸化が抑制されるが p38 のリン酸化は影響を受けなかった。これらの結果は CCN2 が GDF5 およびその受容体と結合し GDF5 の作用を制御していることを示している。

以上、本研究では、CCNs の従来の細胞外局所因子としての範疇での新規の生理機能と標的組織・細胞を数例見だし、その多彩な作用の範囲をさらに拡張しただけでなく、従来の概念では捉えきれない CCNs の意外な新機能、即ち、細胞内タンパク Rab14 に結合して小胞輸送に関与し、また、核移行して転写因子様作用を発揮するなど細胞内でも機能することを明らかにした。また、従来の細胞外で情報伝達を担う場合でも単にオートクリン・パラクリン因子として働くだけでなく、結合因子と共に EV に搭載されて遠隔組織・細胞に運ばれて機能するという細胞外新情報ネットワークが存在することを示唆する結果を得た。さらに、これらの新機能の発現には常に特異な結合因子の存在が必要であり、CCNs-結合因子の複合体の立体構造決定が、この CCN タンパク質群の医学応用に益々重要となることが明らかとなった。

<引用文献>

- ① Takigawa M(ed): CCN Proteins: Methods and Protocols, Springer-Nature, 2017. pp. 1-576.
- ② Perbal & Takigawa (ed): CCN Proteins, A New Family of Cell Growth and Differentiation Regulators, Imperial College Press, 2005, pp. 1-311.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 36件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Hirose, K., Kuwahara, M., Nakata, E., Tetsunaga, T., Yamada, K., Saiga, K., Takigawa, M., Ozaki, T., Kubota, S., Hattori, T	4. 巻 23
2. 論文標題 Elevated expression of CCN3 in articular cartilage induces osteoarthritis in hip joints irrespective of age and weight Bearing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 15311-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232315311	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 Takigawa M.	4. 巻 2582
2. 論文標題 CCN Proteins (Cellular Communication Network Factors): Expanding their repertoire toward a new concept.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_1	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 Kawaki, H., Kubota, S., Takigawa, M.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Cellular fluorescence imaging for the evaluation of bioactivity of CCN family proteins.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 23-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_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 Hoshijima M, Aoyama E, Kamioka H, Takigawa M.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Imaging of molecular interaction between CCN protein and its binding partners: An in situ proximity ligation assay of interaction between CCN2 and Rab14 in chondrocytes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 31-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_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 Aoyama E, Takigawa M.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Evaluation of the molecular interaction between CCN protein and its binding partners: A solid-phase binding assay and surface plasmon resonance.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 77-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_7	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 Kubota, S, Kawaki, H., Takigawa, M	4. 巻 2582
2. 論文標題 Protocols for screening peptides binding to CCN family proteins and their extended utility.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 87-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_8	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 Kondo S, Kubota S, Takigawa M.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Analyses of the posttranscriptional regulation of CCN genes: approach to multiple steps of CCN2 gene expression.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 127-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_10.	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 Kubota, S.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Utilizing public molecular biological databases for CCN family research.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 169-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_12	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 Kamatsuki Y, Aoyama E, Furumatsu T, Ozaki T, Takigawa M.	4. 巻 2582
2. 論文標題 The Evaluation of Meniscus Regenerative Effects of LIPUS-Induced CCN Proteins: Induction by LIPUS of CCN2 and Meniscus-Related Genes in Cultured Meniscus Cells and Meniscus Tissues.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 223-235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_15.	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 Nishida T, Kubota S, Takigawa M.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Novel cell biological assays for measuring bone remodeling activities of CCN proteins.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 255-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawata K, Kubota S.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Gene expression analysis of CCNs along with odontoblastic differentiation in vivo.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 281-291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_19.	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 Shimo T, Okui T, Horie N, Yokozeki K, Takigawa M, Sasaki A.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Mouse Models of Tumor Bone Metastasis and Invasion for Studying CCN Proteins.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 343-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_24.	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 Shimo T, Shimatani M, Tanimura A, Takigawa M.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Mouse Models of Tumor Bone Metastasis and Invasion for Studying CCN Proteins.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 295-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_20	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 Okusha Y, Eguchi T.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Protocol for CRISPR/Cas Genome Editing for Investigating Cell Communication Network.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 157-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_11	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 Eguchi T, Lu Y, Taha EA, Okusha Y.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Transfection, Spinfection, Exofection, and Luciferase Assays for Analysis of CCN Genes Expression Mechanism.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 103-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_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 Eguchi T, Okusha Y, Lu Y, Ono K, Taha EA, Fukuoka S.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Comprehensive Method for Exosome Isolation and Proteome Analysis for Detection of CCN Factors in/on Exosomes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 59-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_6	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 Ono K, Okusha Y, Tran MT, Umemori K, Eguchi T.	4. 巻 2582
2. 論文標題 Western Blot Protocols for Analysis of CCN Proteins and Fragments in Exosomes, Vesicle-Free Fractions, and Cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 39-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_5	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 Kubota S, Kawaki H, Perbal B, Takigawa M, Kawata K, Hattori T, Nishida T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Do not overwork: cellular communication network factor 3 for life in cartilage.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Cell Commun Signal.	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) 10.1007/s12079-023-00723-4	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 該当する

1. 著者名 Satoshi Kubota, Harumi Kawaki, Bernard Perbal, Kazumi Kawata, Takako Hattori, Takashi Nishida	4. 巻 15
2. 論文標題 Cellular communication network factor 3 in cartilage development and maintenance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 533 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-021-00629-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 該当する

1. 著者名 Hiroko Takeuchi-Igarashi, Toshiaki Tachibana, Etsuko Murakashi, Satoshi Kubota, Yukihiro Numabe	4. 巻 132
2. 論文標題 Effect of cellular communication network factor 2/connective tissue growth factor on tube formation by endothelial cells derived from human periodontal ligaments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105279 ~ 105279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2021.105279	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 Tomomi Mizukawa, Takashi Nishida, Sho Akashi, Kazumi Kawata, Sumire Kikuchi, Harumi Kawaki, Masaharu Takigawa, Hiroshi Kamioka, Satoshi Kubota	4. 巻 236
2. 論文標題 RFX1 mediated CCN3 induction that may support chondrocyte survival under starved conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 6884 ~ 6896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30348	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 Takashi Nishida, Sho Akashi, Masaharu Takigawa, Satoshi Kubota	4. 巻 22
2. 論文標題 Effect of Angiotensin II on Chondrocyte Degeneration and Protection via Differential Usage of Angiotensin II Receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9204 ~ 9204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22179204	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 Okusha Yuka, Eguchi Takanori, Tran Manh T., Sogawa Chiharu, Yoshida Kaya, Itagaki Mami, Taha Eman A., Ono Kisho, Aoyama Eriko, Okamura Hirohiko, Kozaki Ken-ichi, Calderwood Stuart K., Takigawa Masaharu, Okamoto Kuniaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Extracellular Vesicles Enriched with Moonlighting Metalloproteinase Are Highly Transmissive, Pro-Tumorigenic, and Trans-Activates Cellular Communication Network Factor (CCN2/CTGF): CRISPR against Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12040881	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 Hoshijima Mitsuhiro, Hattori Takako, Aoyama Eriko, Nishida Takashi, Kubota Satoshi, Kamioka Hiroshi, Takigawa Masaharu	4. 巻 21
2. 論文標題 Roles of Interaction between CCN2 and Rab14 in Aggrecan Production by Chondrocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2769 ~ 2769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21082769	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 Ono Kisho, Sogawa Chiharu, Kawai Hotaka, Tran Manh Tien, Taha Eman A., Lu Yanyin, Oo May Wathone, Okusha Yuka, Okamura Hirohiko, Ibaragi Soichiro, Takigawa Masaharu, Kozaki Ken Ichi, Nagatsuka Hitoshi, Sasaki Akira, Okamoto Kuniaki, Calderwood Stuart K., Eguchi Takanori	4. 巻 9
2. 論文標題 Triple knockdown of CDC37, HSP90 alpha and HSP90 beta diminishes extracellular vesicles driven malignancy events and macrophage M2 polarization in oral cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Vesicles	6. 最初と最後の頁 1769373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20013078.2020.1769373	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 Ohkawara Bisei, Kobayakawa Akinori, Kanbara Shunsuke, Hattori Takako, Kubota Satoshi, Ito Mikako, Masuda Aki, Takigawa Masaharu, Lyons Karen M, Ishiguro Naoki, Ohno Kinji	4. 巻 21
2. 論文標題 CTGF/CCN2 facilitates LRP4 mediated formation of the embryonic neuromuscular junction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e48646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948462	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 Akashi Sho, Nishida Takashi, Mizukawa Tomomi, Kawata Kazumi, Takigawa Masaharu, Iida Seiji, Kubota Satoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Regulation of cellular communication network factor 2 (CCN2) in breast cancer cells via the cell-type dependent interplay between CCN2 and glycolysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 280 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.07.001	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 Kawahara Miho, Kadoya Koichi, Kondo Sei, Fu Shanqi, Miyake Yoshiko, Ogo Ayako, Ono Mitsuaki, Furumatsu Takayuki, Nakata Eiji, Sasaki Takako, Minagi Shogo, Takigawa Masaharu, Kubota Satoshi, Hattori Takako	4. 巻 21
2. 論文標題 CCN3 (NOV) Drives Degradative Changes in Aging Articular Cartilage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21207556	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 Elseoudi Abdellatif, Nishida Takashi, Mizukawa Tomomi, Hattori Takako, Kawata Kazumi, Taha Eman A., Takigawa Masaharu, Kubota Satoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Bipartite regulation of cellular communication network factor 2 and fibroblast growth factor 1 genes by fibroblast growth factor 1 through histone deacetylase 1 and fork head box protein A1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 81 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-020-00600-4	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 Mizukawa Tomomi, Nishida Takashi, Akashi Sho, Kawata Kazumi, Kikuchi Sumire, Kawaki Harumi, Takigawa Masaharu, Kamioka Hiroshi, Kubota Satoshi	4. 巻 236
2. 論文標題 RFX1 mediated CCN3 induction that may support chondrocyte survival under starved conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 6884-6896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30348	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 Nishida T, Nagao Y, Hashitani S, Yamanaka N, Takigawa M, Kubota S.	4. 巻 121
2. 論文標題 Suppression of adipocyte differentiation by low-intensity pulsed ultrasound via inhibition of insulin signaling and promotion of CCN family protein 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Cell. Biochem.	6. 最初と最後の頁 4724-4740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.29680.1	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 Shield WP 3rd, Cellini A, Tian H, Wilson K, Dan Y, Abzug JM, Garcia S, Moritani N, Alferiev I, Chorny M, Takigawa M, Ng VY, Iwamoto M, Enomoto-Iwamoto M	4. 巻 38
2. 論文標題 Selective Agonists of Nuclear Retinoic Acid Receptor Gamma Inhibit Growth of HCS 2/8 Chondrosarcoma Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 1045 ~ 1051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24555	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 Shoji M, Ueda M, Nishioka M, Minato H, Seki M, Harada K, Kubo M, Fukuyama Y, Suzuki Y, Aoyama E, Takigawa M, Kuzuhara T	4. 巻 519
2. 論文標題 Jiadifenolide induces the expression of cellular communication network factor (CCN) genes, and CCN2 exhibits neurotrophic activity in neuronal precursor cells derived from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 309 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.003	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 Sogawa C, Eguchi T, Tran MT, Ishige M, Trin K, Okusha Y, Taha EA, Lu Y, Kawai H, Sogawa N, Takigawa M, Calderwood SK, Okamoto K, Kozaki KI	4. 巻 12
2. 論文標題 Antiparkinson Drug Benzotropine Suppresses Tumor Growth, Circulating Tumor Cells, and Metastasis by Acting on SLC6A3/DAT and Reducing STAT3	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 523 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020523	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 Nishida T, Kubota S, Yokoi H, Mukoyama, M, Takigawa M	4. 巻 9
2. 論文標題 Roles of matricellular CCN2 deposited by osteocytes in osteoclastogenesis and osteoblast differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47285-3	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 Sogawa C, Eguchi T, Okusha Y, Ono K, Ohyama K, Iizuka M, Kawasaki R, Hamada Y, Takigawa M, Sogawa N, Okamoto K, Kozaki KI	4. 巻 25
2. 論文標題 A Reporter System Evaluates Tumorigenesis, Metastasis, -catenin/MMP Regulation, and Druggability	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 1413 ~ 1425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.TEA.2018.0348	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 Kamatsuki K, Aoyama E, Furumatsu T, Miyazawa S, Maehara A, Yamanaka N, Nishida T, Kubota S, Ozaki T, Takigawa M	4. 巻 13
2. 論文標題 Possible reparative effect of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) on injured meniscus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Commun Signal	6. 最初と最後の頁 193 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-018-0496-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計81件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡 :
2. 発表標題 CCN6のBMP2とRANKLとの結合を介したEMT及び破骨細胞形成に対する抑制作用
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 廣瀬一樹、服部高子、桑原実穂、滝川正春、中田英二、鉄永智紀、山田和希、佐藤嘉洋、小浦 卓、尾崎敏文、久保田聡
2. 発表標題 変形性関節症とCCN3発現の相関
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 東原直裕、青山絵理子、古松毅之、久保田聡、尾崎敏文、滝川正春
2. 発表標題 GDF5とCCN2との結合が軟骨細胞に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hoang Dinh, L., Aoyama, E., Hiasa, M, Omote, H., Kubota, S., Kuboki, T., Takigawa, M.
2. 発表標題 S-adenosylmethionine can promote polyamine production and growth factor genes expression thereby regulating chondrocytic differentiation
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、薬師寺翔太、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞における long non-coding RNA, UCA1およびCCN2の発現制御と代謝における意義
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、西田 崇、水川朋美、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来環状RNAの発現とその機能の探索
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣瀬一樹、服部高子、桑原実穂、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 廣瀬一樹、服部高子、桑原実穂、滝川正春、久保田聡：CCN3の関節軟骨における発現は、年齢、荷重の有無に関わらず変形性関節症と相関する-股関節を用いた研究-
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 口腔がん細胞の上皮間葉転換に与えるCCN6の抑制作用
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 線維化を制御するPU.1発現に対する核移行したCCN2の作用
3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河田かずみ、青山絵理子、久保田聡
2. 発表標題 Intracellular transport protein 88による象牙芽前駆細胞増殖制御機構
3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN6はSmad1/5/8のリン酸化を阻害してBMP2促進性の口腔がん細胞の上皮間葉転換を抑制する
3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ホアンディン ロック、青山絵理子、久保田聡、窪木拓男、滝川正春
2. 発表標題 S-アデノシルメチオニンはポリアミン産生だけでなく増殖因子の遺伝子発現を促進することによって軟骨細胞分化を促進する
3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、西田 崇、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来環状RNAの発現
3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 線維化を制御するPU.1とCCN2発現に対するCCN2のインタラクリン作用
3. 学会等名 第95回日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青山絵理子、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 C型レクチン受容体CD302による骨芽細胞の接着制御機構の解明
3. 学会等名 第95回日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桑原実穂、近藤 星、Fu Shanqi、大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、服部高子、久保田聡
2. 発表標題 軟骨組織の加齢変性におけるCCN3の機能
3. 学会等名 第95回日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hoang, L., Aoyama, E., Hiasa, M., Omote, H., Kubota, S., Kuboki, T., Takigawa, M.
2. 発表標題 S-アデノシルメチオニンによるポリアミン産生および成長因子発現を介した軟骨細胞分化の制御
3. 学会等名 第95回日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青山絵理子、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 C型レクチン受容体CD302は骨芽細胞の接着および遊走における正も制御因子である
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会 日本生物物理学会 共催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、薬師寺翔太、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるメトホルミンによるlong non-coding RNA, UCA1およびCCN2の発現制御
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会 日本生物物理学会 共催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 口腔がん細胞の上皮間葉転換に与えるCCN6とBMP2の作用
3. 学会等名 第43回岡山歯学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ホアンディン ロック、青山絵理子、日浅未来、表 弘志、久保田聡、窪木拓男、滝川正春
2. 発表標題 S-アデノシルメチオニンは軟骨細胞のポリアミン合成および成長因子遺伝子発現を介して分化を促進する
3. 学会等名 第35回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 東原直裕、青山絵理子、古松毅之、久保田聡、尾崎敏文、滝川正春
2. 発表標題 CCN2とGDF5やそのレセプターとの結合が軟骨細胞へ及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第35回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、水川朋美、西田 崇、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来環状RNAの探索とその機能
3. 学会等名 第35回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 滝川 正春
2. 発表標題 軟骨代謝研究の過去40年と将来展望
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、河田かずみ、菊池重、川木晴美、滝川正春、上岡寛、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞における転写因子RFX 1 を介したCCN3の発現制御機構とその役割
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 廣瀬一樹、中田英二、服部高子、鉄永智紀、山田和希、佐藤嘉洋、桑原実穂、滝川正春、久保田聡、尾崎敏文
2. 発表標題 変形性股関節症とCCN3発現の相関
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 東原直裕、青山絵理子、古松毅之、久保田聡、尾崎敏文、滝川正春
2. 発表標題 軟骨細胞におけるGDF5とCCN2との結合の意義
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 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、薬師寺 翔太、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンによる非コードRNA誘導と軟骨細胞分化促進作用
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 河田かずみ、青山絵理子、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2、CCN3とPDGFRLの生物学的作用におけるHippo pathwayの関与
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞におけるUCA1誘導をともなった分化促進作用
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青山絵理子、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 骨芽細胞におけるCD302の発現と機能
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンのUCA1誘導および軟骨細胞分化促進作用
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、河田かずみ、菊池 董、川木晴美、滝川正春、上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるRFX1を介したCCN3の発現制御機構の解明
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青山絵理子、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 C型レクチン様受容体CD302の骨芽細胞における発現と機能
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣瀬一樹、中田英二、服部高子、鉄永智紀、山田和希、佐藤嘉洋、桑原実穂、滝川正春、久保田聡、尾崎敏文
2. 発表標題 変形性肩関節症とCCN3発現上昇の相関について
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 桑原実穂、武内聡子、近藤 星、Fu Shanqi, 大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 CCN3は関節軟骨の加齢性変性を促進する
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 廣瀬一樹、中田英二、服部高子、鉄永智紀、山田和希、佐藤嘉洋、桑原実穂、滝川正春、久保田聡、尾崎敏文
2. 発表標題 変形性肩関節症モデルとしてのCCN3過剰発現マウス
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 西田 崇、芳地浩彰、青山絵理子、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN6の破骨細胞形成における阻害作用
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 Hoang Dinh, L., Aoyama, E., Kubota, S., Kuboki, T., Takigawa, M.
2. 発表標題 S-adenosylmethionine positively modulates differentiation in chondrocytes via polyamine biosynthesis
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 水川朋美、西田 崇、明石 翔、堀 彩花、高柴正悟、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細解糖阻害剤NaFの線維化抑制効果とCCNファミリー遺伝子の関与
3. 学会等名 第62回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河田かずみ、青山絵理子、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN2、CCN3とPDGFRLの軟骨細胞における生物学的作用へのHippo pathwayの関与
3. 学会等名 第62回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 Cellular Communication Network factor 6 (CCN6)のEMT 及び破骨細胞形成に対する抑制作用
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大河原美静、服部高子、久保田聡、伊藤美佳子、増田章男、滝川正春、Karen M. Lyons、大野欽司
2. 発表標題 成体神経筋接合部でのCCNファミリーの役割
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞分化促進作用におけるUCA1とCCN2の役割
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hoang Dinh, L., Aoyama, E., Kubota, S., Kuboki, T., Takigawa, M.
2. 発表標題 Chondrocyte differentiation is positively regulated by S-adenosyl- methionine via polyamine biosynthesis
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、河田かずみ、菊池 董、川木晴美、滝川正春、上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞でのRFX1によるCCNファミリータンパク質3遺伝子制御メカニズム
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河田かずみ、青山絵理子、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN2、CCN3とPDGFRLの軟骨細胞への作用におけるHippo pathwayの関与
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 non-coding RNAを介したメトホルミンの抗線維化作用の解析
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizukawa, T., Nishida, T., Akashi, S., Kamioka, H., Takigawa, M., Kubota, S.
2. 発表標題 Regulation of CCN3 gene expression by glycolytic activity in chondrocytes
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (9th IOC) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanai, A., Aoyama, E., Kubota, S., Takigawa, M.
2. 発表標題 Mechanism of enhancement by S-adenosylmethionine (SAM) on chondrocyte proliferation and differentiation: possible involvement of polyamine synthesis
3. 学会等名 第61回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、掘 綾花、高柴正悟、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞での解糖活性によるCCN3遺伝子の発現調節
3. 学会等名 第61回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 棚井あいり、青山絵理子、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 S-アデノシルメチオニンによるポリアミン合成促進を介した軟骨細胞の分化促進作用
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fu, S., Kuwahara, M., Uchida, Y., Hyashi, D., Shimomura, Y., Takagaki, A., Nishida, T., Nakata, E., Furumatsu, T., Kondo, S., Maruyama, Y., Hattori, A., Kubota, S., Hattori, T.
2. 発表標題 Effect of melatonin on rhythmic gene expression in human articular chondrocytes
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN2の核移行による線維化の制御
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青山絵理子、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 S-アデノシルメチオニンはポリアミン合成経路を介して軟骨細胞の増殖および基質合成を促進する
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 フッ素イオンによるCCNファミリー遺伝子の制御を介した歯肉線維化抑制効果の検証
3. 学会等名 第79回日本矯正歯科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるエネルギー代謝不全時でのCCN3増産システムの解明
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 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 LIPUSによる脂肪細胞分化の抑制と骨芽細胞分化への影響
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 Fu, S., Kuwahara, M., Uchida, Y., Kondo, S., Hyashi, D., Shimomura, Y., Takagaki, A., Nishida, T., Maruyama, Y., Ikegami, M., Hattori, A., Kubota, S., Hattori, T.
2. 発表標題 Effect of melatonin on rhythmic gene expression in human articular cartilage
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 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 non-coding RNAを介したメトホルミンの抗線維化作用の解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原実穂、近藤 星、Fu Shanqi、大野充昭、古松毅之、中田英二、皆木省吾、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 軟骨組織におけるCCN3の老化促進作用
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原実穂、武内聡子、近藤 星、Fu Shanqi、大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 軟骨細胞老化促進因子としてのCCN3
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞における解糖系によるCCN3遺伝子発現制御メカニズム
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishida, T., Kubota, S., Yokoi, H., Mukoyama, M., Takigawa, M.
2. 発表標題 Role of CCN2 produced by osteocytes in bone remodeling
3. 学会等名 The 10th International Workshop of CCN Family of Genes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubota, S., Ishikawa, T., Mizukawa, T., Kondo, S., El-Seoudi, A., Nishida, T., Hattori, T., Kawata, K., Furumatsu, T., Takarada, T., Ono, M., Takigawa, M.
2. 発表標題 Long noncoding RNAs that regulate CCN2
3. 学会等名 The 10th International Workshop of CCN Family of Genes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 崇、長尾有里香、橋谷智子、山中信康、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 低出力性パルス超音波(LIPUS)による脂肪細胞分化の抑制機構の解明
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河田かずみ、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 癌抑制遺伝子PDGFRLはCCN2、CCN3による軟骨細胞増殖と分化の制御を抑制する
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山絵理子、久保田聡、山中信康、滝川正春
2. 発表標題 破骨細胞に対する低周波超音波パルスの分化抑制作用とその機序の解明
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田訓正、青山絵理子、Shah Adil Ishtiyag Ahmad、Mohammad Badrul Anam、伊藤尚文、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 Tsukushiと脳疾患発症の連関
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山絵理子、久保田聡、山中信康、滝川正春
2. 発表標題 低出力超音波パルス刺激による破骨細胞前駆細胞のアポトーシス誘導とそのメカニズム
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 崇、長尾有里香、橋谷智子、山中信康、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 低出力性パルス超音波(LIPUS)による脂肪細胞分化の多面的抑制機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山絵理子、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 低出力パルス超音波 (LIPUS) の半月板修復効果とその作用機序 -CCN2/CTGFの関与
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋谷智子、西田 崇、長尾有里香、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 脂肪細胞分化に対する低出力パルス超音波(LIPUS)の抑制メカニズムの解明
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河田かずみ、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 癌抑制遺伝子PDGFRLはCCN2、CCN3のデコイ受容体として軟骨細胞増殖と分化を制御する
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 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 Angiotensin IIによる軟骨変性作用とそのCCN2による制御機構
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 Fu, S., Kuwahara, M., Uchida, Y., Kondo, S., Nishida, T., Ikegame, M., Kubota, S., Hattori, T.
2. 発表標題 Circadian production of melatonin in cartilage influences chondrocyte rhythmic gene expression
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 桑原実穂、武内聡子、近藤 星、Fu, S., 大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 軟骨細胞は加齢とともにCCN3を高発現し、その過剰発現は軟骨加齢を促進する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村瀬友里香、青山絵理子、鈴木康弘、佐々木朗、久保田聡、佐藤靖史、滝川正春
2. 発表標題 軟骨細胞の分化過程におけるCCN2の発現変動の意義
3. 学会等名 第42回日本分子生物学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河田かずみ、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 CCN2、CCN3による軟骨細胞増殖と分化の制御を抑制する癌抑制遺伝子PDGFRL
3. 学会等名 第40回岡山歯学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、堀 彩花、高柴正悟、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 フッ素イオンによるCCNファミリー遺伝子の制御
3. 学会等名 第40回岡山歯学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原実穂、武内聡子、近藤 星、Fu Shanqi, 大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 CCN3は軟骨細胞の加齢に伴い発現上昇し、過剰発現は軟骨加齢を促進する
3. 学会等名 第40回岡山歯学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takigawa Masaharu	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Springer-Nature	5. 総ページ数 430
3. 書名 CCN Proteins: Methods and Protocols, 2nd Edition	

〔産業財産権〕

〔その他〕

岡山大学歯学部先端領域研究センター ARCOCS http://www.dent.okayama-u.ac.jp/arcocs/

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	青山 絵理子 (Aoyama Eriko) (10432650)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	
研究分担者	星島 光博 (Hoshijima Mitsuhiro) (30736567)	岡山大学・歯学部・客員研究員 (15301)	
研究分担者	久保田 聡 (Kubota Satoshi) (90221936)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	
研究分担者	西田 崇 (Nishida Takashi) (30322233)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	
研究分担者	江口 傑徳 (Eguchi Takanori) (20457229)	岡山大学・医歯薬学域・講師 (15301)	
研究分担者	大野 充昭 (Ono Mitsuaki) (60613156)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	
研究分担者	鈴木 守 (Suzuki Mamoru) (40280507)	大阪大学・蛋白質研究所・准教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	加藤 龍一 (Kato Ryuichi)		
研究協力者	長岡 紀幸 (Nagaoka Noriyuki)		
研究協力者	村瀬 友里香 (Murase Yurika)		
研究協力者	服部 高子 (Hattori Takako)		
研究協力者	高江洲 かずみ (Takaesu Kazumi)		

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			
フランス	International CCN Society	University of Western Brittany		
エジプト	Ain Shams University			
中国	Peking University			
米国	UCLA			
フランス	International CCN Society			

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	ハーバード大学	UCLA		