

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09641

研究課題名(和文) Prg4 を標的とした変形性関節症治療薬開発のための基盤研究

研究課題名(英文) Basic research for the development of osteoarthritis treatment targeting Prg4

研究代表者

矢野 文子 (Yano, Fumiko)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：80529040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではPrg4の発現と機能解析を軸に、胎生期の発現から関節形成、変形性関節症発症に関わるメカニズムまで関節軟骨最表層におけるPrg4の制御機構の全体像をin vivo, in vitroの最新技術を駆使して解明した。関節形成期において、Prg4発現細胞は関節軟骨の基質形成には影響しないが、関節軟骨層のカラム構造やその下の軟骨下骨の形成にも影響することが示唆された。また、Prg4発現細胞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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節軟骨組織の最表層(Superficial Zone; SFZ)の破綻がOA発症のトリガーであること、SFZ細胞はルブリシン(Prg4)など潤滑成分を多く分泌して関節の滑動性を担保し、その深層の関節軟骨全体を保護する作用があることなどが明らかとなってきた。本研究において、Prg4陽性細胞の関節形成期の役割やPrg4発現を促進するメカニズムが明らかとなり、また、軟骨分化関連するシグナルとの関係をいくつか解明することができた。Prg4発現を維持できるようなシグナル化合物、タンパクを投与することは、OA予防や初期OA発症段階における治療候補薬となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this research, we focused on the Prg4 expression in the joint formation and the mechanism of osteoarthritis progression, and investigated the contributing of Prg4 for joint homeostasis using in vitro/in vivo analysis. Prg4 expressing cells are not involved in the cartilage matrix in the period of joint formation. However, Prg4 expressing cells may serve as a progenitor population for all cartilage layer and subchondral bone. Also, Prg4 expressing cells would be characterized as progenitor cells and anti-inflammation effects. Lubricin encoded by the proteoglycan 4 (Prg4) gene contributes to homeostasis of articular cartilage by suppressing differentiation of SFZ (Superficial Zone) cells, and the nuclear factor-kappa B-Mmp9-TGF- β pathway.

研究分野：骨・軟骨代謝学、関節学

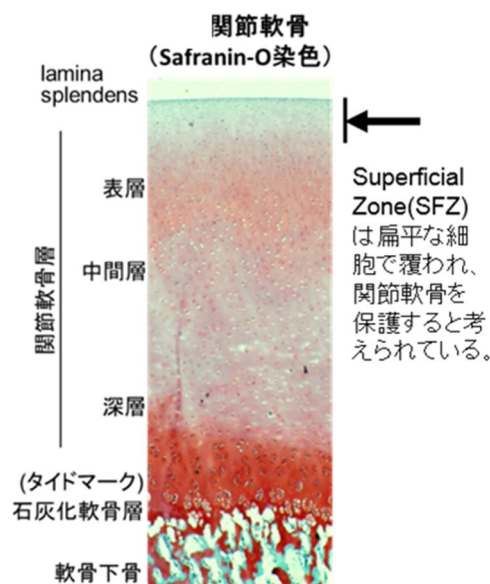
キーワード：ルブリシン Prg4 変形性関節症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的「問い」

変形性関節症(OA)は高齢者の生活の質を脅かす代表的な運動器疾患であり、申請者らが属する東京大学医学部整形外科で実施している国内最大のコホート研究(ROAD study)によると膝関節だけでも国内に780万人が痛みを苦しんでいる(Osteoarthritis Cartilage 17:1137,2009)。その患者数は高齢人口の増加とともに増え続けている。我々は従来からOAの基礎研究を展開しており、膝OAのin vivoでの解析を可能にすべく世界に先駆けてマウスを用いた膝OAモデルを樹立し(Osteoarthritis Cartilage 13:632,2005)、そのモデルを用いてRunx2やC/EBP、Carminerin、HIF2Aなどの軟骨内骨化を制御する転写因子群がOAの発症・進行をも強力に制御していることを明らかにした(Arthritis Rheum 54:2462,2006, Nature Med 12:665,2006, PLoS One 4:543,2009, Nature Med 16:678,2010)。臨床では、軽度から中等度の膝OAに対する根本的な治療法は未だなく、運動療法、ヒアルロン酸注射や鎮痛剤投与といった対症療法が行われており、原因療法となる軟骨組織再生を誘導する治療薬はこれまでにない。しかしながら、最近では、関節軟骨組織の最表層(Superficial Zone; SFZ)(右上図に示す)の破綻がOA発症のトリガー



であること、SFZ細胞はルプリシン(Prg4)など潤滑成分を多く分泌して関節の滑動性を担保し、その深層の関節軟骨全体を保護する作用があることなどが明らかとなってきた。Prg4の全貌解明と関節最表層から起こる初期OA発症のメカニズムを解明することで、OAを初期段階から治療できる画期的な原因治療だけでなく、OA予防治療薬の開発にも繋がると期待できる。

2. 研究の目的

本研究ではPrg4の発現と機能解析を軸に、胎生期の発現から関節形成、OA発症に関わるメカニズムまで関節軟骨最表層におけるPrg4の制御機構の全体像をin vivo, in vitroの最新技術を駆使して解明する。さらに得られた知見を生かして創薬標的候補分子やOAに対する新規治療候補薬を同定することを目的とし、マウスモデル上での治療効果検討もを行い、関節軟骨最表層の再構築により、初期変形性関節症の新規治療法の実現化を総合的に加速する。具体的には以下のサブテーマに分けて研究を遂行する。

(1) 関節形成期におけるPrg4発現細胞の役割の解析

(2) Prg4発現を制御する上流遺伝子の探索

(3) Prg4の初期OA発症に関わるメカニズム

(4) 関節軟骨最表層の保護、変性予防を目指し、Prg4をターゲットとした創薬候補分子または低分子化合物の同定

(5) (4)で同定された候補治療薬によるOAモデルを用いた治療効果の検討

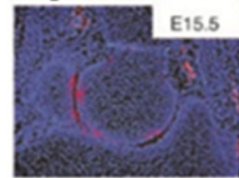
3. 研究の方法

(1) 関節形成期におけるPrg4発現細胞の役割の解析

関節形成におけるPrg4の根本的な作用を解明するために、タモキシフェンによって誘導的にCreを活性化できるPrg4CreERT2を持つトランスジェニックマウスとDTA floxマウス(ジフテリア

トキシシン)と掛け合わせることで、タモキシフェン投与により、Prg4 発現細胞は DTA の作用によって死滅する。さらに mTmG マウスと掛け合わせることで、Prg4 発現細胞は DTA によって死滅し、その効果は GFP 標識される (Prg4CreERt2; DTA^{flox/+}:mTmG^{flox/+})。

Prg4 mRNA発現



Prg4 は胎生期の 15 日齢くらいより肘関節をメインに関節形成時の表層に発現している(右図)。そこで、Prg4 発現する前に E13.5 日齢のマウスにタモキシフェンを投与することで、Prg4 発現細胞の構成的欠失を試みる。この系より、マウスの関節表層形成の Prg4 の役割が明確にできる。解析方法としては時系列に 2 次骨化中心形成の前後 (3 週齢) 関節形成成熟期 (7 週齢) 中年齢期 (16 週齢) Aging 期 (半年から 1 年齢) で組織学的解析だけでなく、上記に述べた 3D コンフォーカルを用いた定量的解析技術で関節表層全体における Prg4 構成的欠失細胞の運命を可視化した解析を行う。

(2) Prg4 発現を制御する上流遺伝子の探索

関節軟骨組織の最表層の破たんが OA の初期であることから、Prg4 発現を制御することができれば、OA 初期治療の創薬候補分子の手がかりに繋がると考え、Prg4 の上流遺伝子を探索する。方法は上記の Prg4 プロモーターと一エンハンサー遺伝子 (7 Enhancers + 4X101 bp promoter) の SFZ 細胞を用いて、LacZ 抗体による ChIP シーケンスを行い、網羅的解析を行う。

(3) Prg4 の初期 OA 発症に関わるメカニズム

タモキシフェン投与によって、Prg4 陽性細胞が Tomato カラーで標識される Prg4CreERt2;Ai14^{flox/+} マウスとこれまでに我々のラボで同定してきた、軟骨内骨化の初期段階に関わる分子の flox マウス、Rosa26-tdTomato (Ai14)マウスを掛け合わせ、マウス膝 OA モデル (DMM モデル) を用い (Osteoarthritis Cartilage 15:1061, 2007)、解析を行った。解析方法は、(1) と同様に組織学的解析と 3D コンフォーカルを用いた定量的解析技術で関節表層全体における Prg4 発現細胞の OA モデルにおける Prg4 の発現変化を解析することができる。

(4) 関節軟骨最表層の保護、変性予防を目指し、Prg4 をターゲットとした創薬候補分子または低分子化合物の同定

(2) の ChIP シーケンス解析により、Prg4 上流遺伝子を修飾する分子に関連するタンパク、アゴニスト、低分子化合物として入手できるものを In vitro で検討する。関節軟骨最表層を再生・保護作用のある、初期 OA に対する新規治療候補薬を同定することを目的とする。具体的な方法として、初代培養関節軟骨最表層細胞または大腿骨頭の器官培養を行い、関節軟骨最表層マーカー (Prg4, 型コラーゲン、Tenascin C など) の発現解析をリアルタイム RT-PCR で行い、最大の効果が得られる濃度を最適化し、(5) の In vivo での効果の検討を準備する。

(5) (4) で同定された候補治療薬による OA モデルを用いた治療効果の検討

Prg4CreERt2;Ai14^{flox/+}マウスの OA モデルに (4) で同定された候補治療薬を投与し、Prg4 発現細胞を Tomato カラーで標識することで、治療効果を評価できる。評価方法はこれまでに述べた、組織学的解析と 3D コンフォーカルを用いた定量的解析技術で解析する。

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

研究方法に述べた如く、タモキシフェン投与により、Prg4 発現細胞は DTA の作用によって死滅する Prg4CreERt2; DTA^{flox/+}:mTmG^{flox/+}マウスを作成した。Prg4 が発現する前の E13.5 日齢、15.5 日齢、17.5 日齢や生後 1 週以内のマウスにタモキシフェンを投与することで、Prg4 発現細胞の構成的欠失を試みた。成長後、時系列に 2 次骨化中心形成の前後 (3 週齢) 関節形成成熟期 (7

週齢)、中年齢期(16週齢)、Aging期(半年から1年齢)で組織学的解析を行った。DTAにより胎生期、生後1週以内でPrg4の発現細胞を死滅することで、関節最表層の細胞が欠失し、軟骨層の異常が起こるだけでなく、その影響は軟骨下骨の形成にも影響することがわかった。

(2) Prg4発現を制御する上流遺伝子の探索

Prg4プロモーターと一エンハンサー遺伝子を組み合わせたノックインマウスはGermlineにのらず、F1世代が得られなかった。そこで、Prg4CreERT2を様々な遺伝子のFloxマウスと掛け合わせ、変形性膝関節症モデル(DMMモデル)を作成することに変更した。骨・軟骨分化に必須であり、接着分子のひとつである、catenin floxマウスや軟骨内骨化に必須転写因子であるRunx3floxマウス、メカノセンサーの一つであるTRPV2floxマウス、骨・軟骨分化必須因子のなど様々な関節組織に重要な働きをしている分子のfloxマウスを掛け合わせた。その中でも、TRPV2は正常軟骨組織に発現しており、軟骨の変性ととも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の発現は消失していた。TRPV2はメカニカルストレスに応答し、CREBの活性化を介し、Prg4の発現を増強させ、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)。

(3) Prg4の初期OA発症に関わるメカニズム

(2)で掛け合わせたPrg4CreERT2;Runx3flox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。ChIPseqやプロモーター解析でそのメカニズムを解析したところ、Runx3が軟骨保護因子のAcan/Prg4の発現を誘導することで、軟骨保護的に働くことが示唆された。

(4) 関節軟骨最表層の保護、変性予防を目指し、Prg4をターゲットとした創薬候補分子または低分子化合物の同定

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、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)。

(5)(4)で同定された候補治療薬によるOAモデルを用いた治療効果の検討

上記に述べた、Runx3を発現するアデノウイルスベクター溶液をOAモデルマウスの膝関節に注射したところ、Runx3を過剰発現させた膝において、OAの進行が有意に抑制されたことを確認した(Nat Commun. 13:6187, 2022)。これまでの研究結果より、Wntのリガンドタンパク、Runx2,3を調節するタンパクや化合物、ほか、現在進行中であるPrg4の発現を上げる分子のタンパクや化合物がOA治療候補薬になりうると示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 12件）

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 Tachibana Naohiro, Yano Fumiko, 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 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 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 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 Tachibana Naohiro, Doi Toru, Nakajima Koji, Nakamoto Hideki, Miyahara Junya, Nagata Kosei, Nakarai Hiroyuki, Tozawa Keiichiro, Ohtomo Nozomu, Sakamoto Ryuji, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Does Surgical Treatment Affect the Degree of Anxiety or Depression in Patients With Degenerative Cervical Myelopathy?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Global Spine Journal	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) 10.1177/21925682221088549	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 Doi Toru, Ohashi Satoru, Ohtomo Nozomu, Tozawa Keiichiro, Nakarai Hiroyuki, Yoshida Yuichi, Ito Yusuke, Sakamoto Ryuji, Nakajima Koji, Nagata Kosei, Okamoto Naoki, Nakamoto Hideki, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of bone strength using finite-element analysis in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Spine Journal	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) 10.1016/j.spinee.2022.02.018	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 Miyahara Junya, Taniguchi Yuki, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi et al.,	4. 巻 -
2. 論文標題 Treatment of restenosis after lumbar decompression surgery: decompression versus decompression and fusion	5. 発行年 2022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) 10.3171/2021.10.SPINE21728	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 Taniguchi Yuki, Takeda Norifumi, Inuzuka Ryo, Matsubayashi Yoshitaka, Kato So, Doi Toru, Yagi Hiroki, Yamauchi Haruo, Ando Masahiko, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of pathogenic FBN1 variant types on the development of severe scoliosis in patients with Marfan syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	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) 10.1136/jmedgenet-2021-108186	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 Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Kato So, Doi Toru, Takeda Norifumi, Yagi Hiroki, Inuzuka Ryo, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae	4. 巻 46
2. 論文標題 Predictive Physical Manifestations for Progression of Scoliosis in Marfan Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 1020~1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.0000000000003939	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 Nagata Kosei, Nakamoto Hideki, Taniguchi Yuki, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi et al.,	4. 巻 11
2. 論文標題 Diabetes is associated with greater leg pain and worse patient-reported outcomes at 1 year after lumbar spine surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-021-87615-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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 Kobayashi Masato, Chijimatsu Ryota, Hart David A., Hamamoto Shuichi, Jacob George, Yano Fumiko, Saito Taku, Shimomura Kazunori, Ando Wataru, Chung Ung il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki, Nakamura Norimasa	4. 巻 15
2. 論文標題 Evidence that TD 198946 enhances the chondrogenic potential of human synovium derived stem cells through the NOTCH3 signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 103 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.3149	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 Uto Sakura, Hikita Atsuhiko, Sakamoto Tomoaki, Mori Daisuke, Yano Fumiko, Ohba Shinsuke, Saito Taku, Takato Tsuyoshi, Hoshi Kazuto	4. 巻 epub
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 epub
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 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- κ 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Masato, Chijimatsu Ryota, Hart David A., Hamamoto Shuichi, Jacob George, Yano Fumiko, Saito Taku, Shimomura Kazunori, Ando Wataru, Chung Ung il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki, Nakamura Norimasa	4. 巻 15
2. 論文標題 Evidence that TD 198946 enhances the chondrogenic potential of human synovium derived stem cells through the NOTCH3 signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 103 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.3149	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 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 1038
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 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 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 T, Taniguchi Y, Soma K, Oshima Y, Yano F, Mori Y, Chijimatsu R, Kim-Kaneyama JR, Tanaka S, Saito T	4. 巻 76
2. 論文標題 Adamts17 is involved in skeletogenesis through modulation of BMP-Smad1/5/8 pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Mol Life Sci	6. 最初と最後の頁 4811-4814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-019-03325-9	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 -

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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 矢野文子, 齋藤琢, 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 日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野文子, 齋藤琢, 他
2. 発表標題 ヒト脂肪幹細胞由来培養上清のヒト線維芽細胞とヒト表皮角化細胞に対する効果の検討
3. 学会等名 第40回日本ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 ヒト脂肪幹細胞由来培養上清のヒト線維芽細胞とヒト表皮角化細胞に対する効果の検討
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tachibana N, Yano F, Oshima Y, 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, Yano F, 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, Yano F, 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、矢野文子、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、大島寧、矢野文子、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、矢野文子、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、矢野文子、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 2022年

1. 発表者名 石倉久年、矢野文子、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 2022年

1. 発表者名 河田学、矢野文子、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、矢野文子、齋藤琢、他
2. 発表標題 TRPV2は関節軟骨においてルプ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 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 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35回日本整形外科基礎学術集会
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 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38回日本骨代謝学会学術集会
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, 小俣康徳, 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所見の検討
3. 学会等名 第19回再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立花 直寛, 千々松 良太, 谷口 優樹, 尾市 健, 加藤 壯, 松林 嘉孝, 大島 寧, 矢野 文子, 前田 真吾, 田中 栄, 齋藤 琢
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第35回 日本整形外科学会基礎学術集
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosei Nagata, Taku Saito, Fumiko Yano, Hirnori Hojo, Yasuhide Iwanaga, and Sakae Tanaka
2. 発表標題 Runx3 protects articular cartilage by direct induction of Prg4
3. 学会等名 ASBMR 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaneko T, Yano F, Chijimatsu R, Tanaka S, Saito T
2. 発表標題 ADAM17/TACE accerates osteoarthritis developepment through EGFR signaling and TNF pathways
3. 学会等名 2021 Auunal Meeting of the Orthopaedic Resarch Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iwanaga Y, Nagata K, Yano F, Tanaka S, Saito T
2. 発表標題 Notch signaling contributes to articular cartilage homeostasis by suppressing differentiation of superficial zone cells
3. 学会等名 ASBMR 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 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 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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>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/ 東京大学整形外科学教室 第一研究室&骨・軟骨再生医療講座 http://www.u-tokyo-ortho.jp/examination/endowed-course/</p>
--

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	大島 寧 (Oshima Yasushi) (50570016)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	谷口 優樹 (Taniguchi Yuki) (80722165)	東京大学・医学部附属病院・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
---------	---------