

令和 5 年 4 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18499

研究課題名（和文）ゲノム編集法を用いた関節リウマチ滑膜におけるサバイビンバリエーションの役割の解明

研究課題名（英文）Functional analysis of Survivin splice variants in synovium of rheumatoid arthritis using genome editing

研究代表者

茂久田 翔（Mokuda, Sho）

広島大学・病院（医）・講師

研究者番号：80837162

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）：申請者らは、関節炎における滑膜の増殖能について、アポトーシス（既報の代表例として、アポトーシス抑制因子であるサバイビンが挙げられる）やケモタキシスなどの視点からの解明、及び、炎症との機能的関連性の解明を目指した。特にRNA-seqによる網羅的な遺伝子発現解析を行い、これまで明らかにされていなかった因子の発現を目指した。炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ によって刺激された滑膜線維芽細胞ではアポトーシス促進因子の遺伝子の発現低下が確認された。また、血液凝固第XIII因子によってアポトーシス抑制因子やケモカイン遺伝子の発現亢進することも確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、関節リウマチ（RA）の病態の中心である関節滑膜・滑膜線維芽細胞について、病態の解明を目的とした研究である。RAにおける滑膜線維芽細胞の特徴として、炎症性サイトカインの産生能、及び、旺盛な増殖能が挙げられる。本研究で得られた結果は、その病態を分子生物学的に説明することを可能にしており、炎症に伴う滑膜増殖の分子メカニズムを表現することでRAの病態解明に寄与すると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The applicants aimed to elucidate the proliferative potential of synovium in arthritis from the viewpoint of apoptosis, chemotaxis and its functional relationship with inflammation. They aimed to develop previously unidentified factors by comprehensive gene expression analysis using RNA-seq. In synovial fibroblasts stimulated by the proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$ , they found decreased gene expression of apoptosis-promoting factors. It was also confirmed that blood coagulation Factor XIII increased the expression of apoptosis inhibitory factor and chemokine genes.

研究分野：リウマチ学

キーワード：関節リウマチ 炎症 細胞増殖

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

関節リウマチ(RA)は、骨・軟骨の破壊を伴う関節滑膜炎を特徴とする全身性の自己免疫疾患である。本邦における有病率は0.5~0.8%であり、現在でも治療を必要とする多くの患者が存在している。近年、免疫抑制剤やサイトカイン阻害薬等を用いた有効な治療法が開発され、罹患患者の生命予後や関節機能予後は改善を認めている。一方で、残念ながらこれらの治療では十分な改善を認めない患者も2割程度存在しているため、さらなる病態の解明、及び、新規治療法の開発が望まれる。

RAの病因病態には現在でも未解明な部分が多い。RAにおける関節破壊は、滑膜炎・滑膜増殖・軟骨損傷・関節裂隙狭小化・進行性骨破壊・関節強直の順に生じるとされる。破壊された関節の変形はほぼ不可逆的と考えられるため、より早期の段階(滑膜炎・滑膜増殖・軟骨損傷)で疾患の自然経過を修飾・改善できるよう病態の解明及び治療法の開発が期待される。

RAの滑膜組織において、滑膜線維芽細胞(FLS)は中心的な役割を担うとされ、病的な形質(異常増殖など)を獲得している場合が多い。特にRA由来のFLSでは旺盛な増殖能、サイトカイン・ケモカインなどの炎症に関連する液性因子の産生能、軟骨分解酵素の産生能等を有することが報告されている。

本研究では、FLSにおいてがん原遺伝子の一つであるSurvivinが過剰に発現していることから着想を得て、FLSにおける増殖能について炎症と細胞周期ないしアポトーシスの観点から解析を行った。また、FLSが炎症を増悪させるメカニズム、及び、軟骨損傷に寄与するメカニズムについての解析を行った。

## 2. 研究の目的

### (1) 関節滑膜への遺伝子導入法に関する基礎的検討

RAにおける軟骨障害は、関節内で増殖したFLSから分泌される軟骨基質分解酵素(コラーゲン分解酵素(MMP等)・アグリカン分解酵素(ADAMTS等))によって生じる。また、軟骨細胞自身が軟骨基質分解酵素を過剰に分泌することにより、さらなる軟骨の破壊を引き起こす。したがって、FLS(または滑膜)の増殖を抑制する、もしくは、軟骨細胞における軟骨基質分解酵素の産生を低下させるなどのアプローチにより、軟骨の保護が可能となると想定される。本研究では、WWP2(ADAMTS5を抑制する機能を有する)に代表される軟骨保護因子について、関節内の組織への遺伝子導入法の開発、及び、その問題点などを検討した。

### (2) 滑膜増殖並びにアポトーシスの制御に関する検討

申請者らの研究グループでは滑膜の増殖とアポトーシスや細胞周期の関連性をテーマに研究を行ってきた。例えば、血小板由来成長因子(PDGF)により惹起されるサバイビンはFLSで多量に発現しており、アポトーシスを抑制することで滑膜の増殖を促す。本研究では、強力な炎症性サイトカインであるIL-18を用いて、増殖能との関連性を明らかにすることを目指した。

### (3) 血液凝固第XIII因子・Bサブユニットと滑膜の機能に関する検討

申請者らの研究グループでは炎症性サイトカインの一種であるIL-6についても検討を行ってきた。抗IL-6受容体抗体製剤投与中による血液凝固第XIII因子の活性低下から着想を得て、滑膜組織・FLSにおける血液凝固第XIII因子の発現と機能について解析を行った。

## 3. 研究の方法

(1) 試験管内でmRNAを人工的に合成し、初代培養FLS、その培養株であるMH7A、及び、軟骨細胞の培養株であるATDC5に導入を試みた。また、導入時の培養上清中の炎症性サイトカインの測定を行い、合成mRNAによって副次的に生じる可能性のある免疫応答について検討した。

(2) 滑膜組織内では液性因子によって滑膜の増殖が制御されていると考えられる。申請者らは、次世代シーケンサー(RNA seq)を用いて、炎症に伴うFLSの遺伝子発現変動を網羅的に解析し、細胞周期やアポトーシスと関連する因子の候補の抽出を行った。

(3) FLSの培養上清中に血液凝固第XIII因子が存在するかを検討した。また、初代培養FLSに血液凝固第XIII因子を過剰発現させ、その機能を確認した。

## 4. 研究成果

(1) 蛍光蛋白であるEGFPをコードした合成mRNAをin vitroで滑膜線維芽細胞に導入し

た。合成 mRNA に N<sup>1</sup>-メチルシュードウリジン (m1ψ) が含まれている場合、含まれていない場合と比較して、細胞における EGFP 発現量が多かった (図 1)。また、サイトメトリックビーズアレイを用いて、*in vitro* での mRNA 導入時における免疫応答を検討した。多くの因子は測定感度以下であったが IL-6・TNF・CXCL10 は測定可能であり、N<sup>1</sup>-メチルシュードウリジンが含まれている場合、これらの液性因子の濃度は低下していた (図 2)。(論文掲載あり。Mokuda S, et al. Cytotechnology. 2022)

図 1 EGFP mRNA の細胞への導入

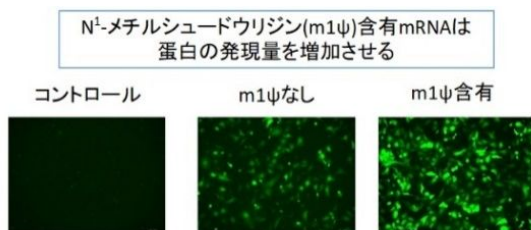
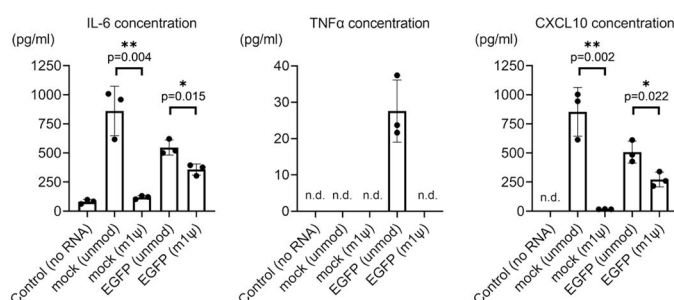


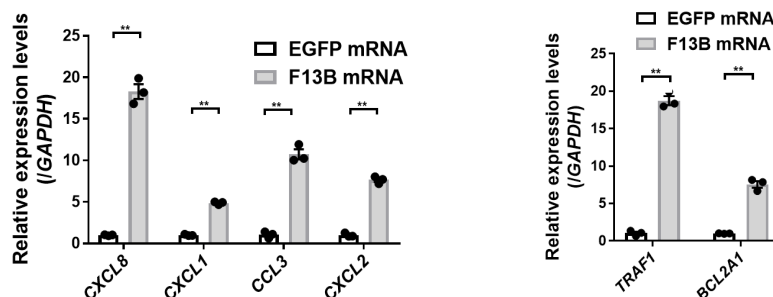
図 2 合成 mRNA 導入による免疫応答



(2) 上記(1)の研究により遺伝子導入法に関する新たな知見を得ることができた。続いて、治療標的となる遺伝子の開発が必要と考えられた。そこで、炎症と滑膜組織増殖の関連性について検討した。IL-1β 刺激によって G0/G1 switch 2 (G0S2、細胞周期促進因子の一種) 遺伝子の発現亢進や、BCL2 Binding Component 3 (BBC3、アポトーシス促進因子の一種) 遺伝子の発現低下が確認された。今後も炎症性サイトカイン存在下での FLS 増殖に重要な因子の検討を続け、新規治療標的の開発につなげたい。(結果未発表)

(3) その他の滑膜増殖に関連する新規治療標的の開発のため、血液凝固第 XIII 因子 (FXIII) に着目した。FXIII は、A サブユニット (FXIII-A) と B サブユニット (FXIII-B) で構成されるタンパクであり、血液凝固カスケードの最終段階においてフィブリン分子間の架橋を促進する。これまで、FXIII-A については血小板や単球/マクロファージから発現していることが報告されているが、FXIII-B の発現している細胞・臓器については不明な点が多い状態であった。これらの問題点を明らかにするために、まず、データベース検索 (プロテオミクス解析) を用いて、FXIII の体内分布の確認を行った。FXIII-A については既報通りであったが、FXIII-B は関節液中でもっとも蛋白量が多いことが判明した。これらの結果から、滑膜組織では FXIII-B が産生されていると想定された。FLS の初代培養の培養上清を回収し Western blotting を行った結果、分泌された FXIII-B が上清中に存在していることも確認することができた。FXIII-B の FLS における機能を明らかにするため、FLS に FXIII-B を過剰発現させ、次世代シーケンシング解析 (RNA-seq) を行った。その結果、FXIII-B は抗アポトーシス分子や IL-8 を含むケモカイン遺伝子の発現を亢進させることが明らかとなった (図 3)。FXIII-B は滑膜の増殖や炎症の促進に関わる因子である可能性が示唆された。(論文掲載あり。Watanabe H & Mokuda S, et al. Inflammation and Regeneration. 2023)

図 3 合成 mRNA を用いて発現させた FXIII-B による標的遺伝子の発現変動 (RT-qPCR)



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21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 Hirofumi Watanabe & Sho Mokuda (equally contributed author), Tadahiro Tokunaga, Hiroki Kohno, Michinori Ishitoku, Kei Araki, Tomohiro Sugimoto, Yusuke Yoshida, Toshihiro Yamamoto, Mayuko Matsumoto, Junya Masumoto, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 43
2. 論文標題 Expression of factor XIII originating from synovial fibroblasts and macrophages induced by interleukin-6 signaling.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-022-00252-4.	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 Michinori Ishitoku, Yusuke Yoshida, Toshiki Matsubara, Kenji Fujii, Ai Yorishima, Naoya Oka, Sho Masuda, Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Takao Masaki, Shintaro Hirata	4. 巻 -
2. 論文標題 Cryoglobulinemic Vasculitis Associated with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Developed after Sustained Virologic Response of Hepatitis C: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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） 10.2169/internalmedicine.9768-22.	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 Sho Mokuda, Hirofumi Watanabe, Hiroki Kohno, Michinori Ishitoku, Kei Araki, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 74
2. 論文標題 N1-methylpseudouridine-incorporated mRNA enhances exogenous protein expression and suppresses immunogenicity in primary human fibroblast-like synoviocytes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cytotechnology	6. 最初と最後の頁 503-514
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10616-022-00540-4	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 Hiroki Kobayashi, Yusuke Yoshida, Tomoki Komoshita, Harumichi Suma, Yohei Hosokawa, Yoshikazu Hirose, Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 61
2. 論文標題 The efficacy of amenamevir for the treatment of disseminated herpes zoster complicated with probable varicella-zoster pneumonia in an immunocompromised patient.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1785-1788
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.8104-21.	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 Yusuke Yoshida, Naoya Oka, Ai Yorishima, Sho Masuda, Michinori Ishitoku, Kei Araki, Hiroki Kohno, Hirofumi Watanabe, Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Shintaro Hirata	4. 巻 -
2. 論文標題 Safe introduction of hydroxychloroquine focusing on early intolerance due to adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.0961-22.	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 Tomohiro Sugimoto, Yusuke Yoshida, Sho Mokuda, Shintaro Hirata	4. 巻 6
2. 論文標題 Comment on: Combination of immunosuppressive therapy and nintedanib improves capillaroscopic changes in systemic sclerosis-interstitial lung disease: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatol Adv Pract .	6. 最初と最後の頁 rkac024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rap/rkac024.	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 Hiroki Kohno, Kazuhisa Ouhara, Sho Mokuda, Tadahiro Tokunaga, Tomohiro Sugimoto, Hirofumi Watanabe, Michinori Ishitoku, Yusuke Yoshida, Noriyoshi Mizuno, Tatsuhiko Ozawa, Masatoshi Kawataka, Shintaro Hirata, Hiroyuki Kishi, Eiji Sugiyama	4. 巻 89
2. 論文標題 The Lipopolysaccharide Mutant Re-LPS Is a Useful Tool for Detecting LPS Contamination in Rheumatoid Synovial Cell Cultures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 92-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000520022.	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 Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Hiroki Kohno, Michinori Ishitoku, Kei Araki, Hirofumi Watanabe, Tadahiro Tokunaga, Yusuke Yoshida, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 61
2. 論文標題 Comment on: Nailfold capillaries and myositis-specific antibodies in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive DM. Reply	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford) .	6. 最初と最後の頁 e122-e124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab822.	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 Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Hiroki Kohno, Michinori Ishitoku, Kei Araki, Hirofumi Watanabe, Tadahiro Tokunaga, Yusuke Yoshida, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 61
2. 論文標題 Nailfold capillaries and myositis-specific antibodies in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford)	6. 最初と最後の頁 2006-2015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab681.	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 Harumichi Suma, Yusuke Yoshida, Tomohiro Sugimoto, Yoshimi Matsuo, Sze-Ming Law, Ran Nakashima, Hiroki Kobayashi, Yohei Hosokawa, Michinori Ishitoku, Hiroki Kohno, Hirofumi Watanabe, Tadahiro Tokunaga, Sho Mokuda, Takaki Nojima, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 48
2. 論文標題 The clinical characteristics and predictors of severe digital ischemia in patients with anti-aminoacyl transfer RNA synthetase antibodies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1044-1051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15884	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 Yusuke Yoshida, Tomohiro Sugimoto, Yohei Hosokawa, Harumichi Suma, Hiroki Kobayashi, Michinori Ishitoku, Hiroki Kohno, Tadahiro Tokunaga, Hirofumi Watanabe, Sho Mokuda, Takaki Nojima, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 32
2. 論文標題 C-reactive protein and ground-glass opacity as predictors for intractable interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis under cyclophosphamide treatment regardless of concomitant glucocorticoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 141-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2021.1907014.	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 Shintaro Hirata, Hiroki Kohno, Hirofumi Watanabe, Tadahiro Tokunaga, Yusuke Yoshida, Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Keisuke Oda, Takaki Nojima, Eiji Sugiyama	4. 巻 31
2. 論文標題 Tapering and discontinuation of oral glucocorticoids without deterioration of disease status in patients with rheumatoid arthritis under a stable treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 803-808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1864914.	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 Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Kakuhiro Yamaguchi, Kei Araki, Hiroki Kohno, Yusuke Yoshida, Shintaro Hirata, Noboru Hattori, Eiji Sugiyama	4. 巻 5
2. 論文標題 Rapid changes of nailfold capillary abnormalities during treatment for a patient with dermatomyositis complicated by lung cancer: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 95-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2020.1826650.	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 Mayu Sato, Yusuke Yoshida, Tomohiro Sugimoto, Shinji Kishimoto, Takuji Omoto, Hirofumi Watanabe, Tadahiro Tokunaga, Kazutoshi Yukawa, Hiroki Kohno, Sho Mokuda, Takaki Nojima, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 5
2. 論文標題 Asymptomatic coronary aneurysms in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis who developed a digital gangrene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 130-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2020.1810404.	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 Yusuke Yoshida, Takuji Omoto, Hiroki Kohno, Tadahiro Tokunaga, Tatsuomi Kuranobu, Kazutoshi Yukawa, Hirofumi Watanabe, Katsuhiko Oi, Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Takaki Nojima, Shintaro Hirata, Eiji Sugiyama	4. 巻 31
2. 論文標題 Lower CH50 as a predictor for intractable or recurrent lupus enteritis: A retrospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 643-648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1812871.	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 Sho Mokuda, Tadahiro Tokunaga, Junya Masumoto, Eiji Sugiyama	4. 巻 47
2. 論文標題 Angiotensin-converting Enzyme 2, a SARS-CoV-2 Receptor, Is Upregulated by Interleukin 6 through STAT3 Signaling in Synovial Tissues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1593-1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.200547.	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 Kuranobu Tatsuomi, Mokuda Sho, Oi Katsuhiro, Tokunaga Tadahiro, Yukawa Kazutoshi, Kohno Hiroki, Yoshida Yusuke, Hirata Shintaro, Sugiyama Eiji	4. 巻 87
2. 論文標題 Activin A Expressed in Rheumatoid Synovial Cells Downregulates TNF -Induced CXCL10 Expression and Osteoclastogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 198-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506260	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 Tokunaga T, Mokuda S, Kohno H, Yukawa K, Kuranobu T, Oi K, Yoshida Y, Hirata S, Sugiyama E.	4. 巻 21
2. 論文標題 TGF 1 Regulates Human RANKL-Induced Osteoclastogenesis via Suppression of NFATc1 Expression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21030800	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 Yukawa K, Mokuda S, Kohno H, Oi K, Kuranobu T, Tokunaga T, Yoshida Y, Yamana J, Iwahashi M, Hirata S, Yamana S, Sugiyama E.	4. 巻 38
2. 論文標題 Serum CXCL10 levels are associated with better responses to abatacept treatment of rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 956-963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yukawa K, Mokuda S, Yoshida Y, Hirata S, Sugiyama E.	4. 巻 77
2. 論文標題 Large-vessel vasculitis associated with PEGylated granulocyte-colony stimulating factor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Netherlands Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 224-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Mokuda S, Nakamichi R, Matsuzaki T, Ito Y, Sato T, Miyata K, Inui M, Olmer M, Sugiyama E, Lotz M, Asahara H,	4. 巻 10
2. 論文標題 Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adamts5.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10177-1.	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

#### 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
---------	---------