

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：82710

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09447

研究課題名（和文）線溶活性の亢進と疼痛発現に着目した変形性関節症の滑膜病変の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the synovial pathology in osteoarthritis by focusing on the involvement of fibrinolytic activity and development of pain.

研究代表者

福井 尚志（Fukui, Naoshi）

独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・外科系リウマチ研究室・客員研究員

研究者番号：10251258

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）：膝関節の変形性関節症（膝OA）の症例の中で、滑膜病変がとくに悪化した状態である滑膜炎性フレアの症例に着目し、OA軟骨の解析およびフレアの時期とフレア収束後に採取された関節液の解析を行った。本研究ではフレアの際に生じる滑膜組織でのウロキナーゼの産生亢進にOA軟骨から遊離する活性型のTGF- β が関与している可能性を見出した。さらにフレアの時期には関節液中に存在するMMP-1, 2, 3のうち、MMP-1の酵素活性のみが亢進していることを明らかにした。本研究の結果から、滑膜炎性フレアに伴うOAの急速な進行にはMMP-1の活性亢進が関与するものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膝OAは患者数の極めて多い疾患であるにもかかわらず、疾患の進行を抑制する治療法は確立されていない。本研究の結果から、滑膜炎に伴う関節軟骨の変性消失には、関節液中のMMP-1の活性亢進が関与する可能性が示された。もしMMP-1の活性亢進が滑膜炎性フレアの症例だけでなく膝OAの症例全般について認められる現象であるとすれば、MMP-1の活性抑制によってOAの進行が抑制される可能性も考えられる。OAの効果的な進行抑制法の確立は高齢者の自立喪失の予防の観点からも、また医療経済学的な観点からも重要である。本研究の成果はOAの進行抑制法の確立に繋がりうる点で社会的にも意義の高いものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, synovial fluid samples obtained from osteoarthritic (OA) knees that underwent synovial flare were analyzed in order to determine the link between synovial pathology and cartilage degeneration. In the results, we found that the enzymic activity of MMP-1, but not that of MMP-2 or MMP-3, was enhanced during flare compared with the samples collected after resolution of flare. This result might explain why rapid cartilage degeneration occurs during flare, at least in a subset of patients. If the enhancement in MMP-1 activity in synovial fluid is a prevalent event across various OA knees, that could account for, at least in part, progression of the disease related to the synovial pathology. This finding might be crucial in understanding the pathology of OA. During this study period, we also found that the enhanced expression of urokinase which occurs in the synovium during flare could be induced by active TGF- β released from OA cartilage.

研究分野：整形外科

キーワード：変形性関節症 滑膜 膝関節 MMP-1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症(OA)の最大の愁訴は痛みである。OAの痛みの時間経過は症例によって異なる。ほぼ一定の痛みが長期間続く症例もある一方、ほとんど痛みがなかった症例において急激に出現することもあり、後者は急性増悪、あるいはフレアなどと呼ばれる。フレアの重要性は単に症状の強さにとどまらない。フレアが生じた関節では数か月程度の経過で関節裂隙が急激に狭小化することがあり、フレアは痛みとOAの進行が同時に生じた状態と考えられる。疫学研究においては痛みがOA進行のリスク・ファクターであることが知られている(Bastick AN, *Clin Orthop Relat Res* 2015)。それを考えれば、フレアはOAの病態が凝集して現れた状態とも考えられる。このため研究代表者(以下、代表者)らは以前からフレアについて様々な検討を行ってきた。その結果、現在までに、フレアの症例には軟骨下骨の病変によるものと滑膜病変によるものの2つのタイプがあると考えに至った。本研究ではこのうち滑膜病変によるもの(以下、滑膜性フレア)に着目した。滑膜性フレアは滑膜に明確な圧痛を認めるのが特徴で、MRIでは原則、軟骨下骨に明らかな異常を認めない。数日から数週の経過で痛みが自然に軽減することが多いが、時に痛みが遷延することもあり、そのような症例ではやはり短期間に関節裂隙の狭小化が進行することがある。

滑膜性フレアについて、代表者らは主に関節液の解析を行ってきた。滑膜性フレアの症例からフレアの時期(FL)とフレアが収束して痛みも軽減した時期に採取した関節液(AFT-FL)をペアとして扱い、2時点間で様々な因子の濃度を比較した。はじめに種々の炎症性サイトカインやケモカインについて解析を行ったが、FLとAFT-FLの間で関節液中の濃度が有意に異なる因子は見いだせなかった。引き続いて行った解析において、意外にもほぼ全ての検体ペアにおいてウロキナーゼ(uPA)の濃度がAFT-FLに比してFLで上昇しており、またプラスミン活性の指標となる plasmin-2 antiplasmin complex (PIC)、さらにプラスミンによるフィブリンの分解産物であるD-dimerの濃度もFLにおいてフレアの時期には関節内でプラスミン活性が誘導されていることを示す結果を得た。

滑膜性フレアの時期に関節内でプラスミン活性が誘導されたとすれば、それはその時期に軟骨変性が急速に進む直接の原因となりうる。なぜならプラスミンはそれ自体が強力なタンパク分解酵素であって軟骨中のアグリカンを直接分解するほか(Poe M, *Arch Biochem Biophys* 1992)、種々のmatrix metalloproteinase (MMP)の活性化を引き起こすことによっても軟骨基質の変性を誘導しうるからである(Ra HJ, *Matrix Biol* 2007)。しかし本研究を行うまではフレアの時期に実際にMMPの活性化が生じているのかは不明であった。またなぜ滑膜性フレアの時期に関節内の線溶活性が亢進するのか、また線溶活性の亢進と滑膜における痛みの発現がどのように結びつくのかも不明であった。本研究ではこのような背景から、次項で述べる研究目的を明らかにするために研究を行った。

2. 研究の目的

本研究の当初の研究目的は、第一に滑膜性フレアの際にOA関節において線溶活性が亢進する機序、および軟骨変性が進む機序を明らかにすることであり、第二に滑膜性フレアの際に滑膜組織において疼痛が生じる機序を明らかにすることであった。

3. 研究の方法

(1) 滑膜においてuPAの発現が亢進する機序の解明

本研究では、初めに滑膜性フレアの症例でフレアの際に関節液中のuPAの濃度が上昇する機序を探った。代表者はuPAの発現を亢進させる因子について既知の情報に基づき関節液の解析を行った

が、文献上 uPA の発現を亢進させることが報告されているサイトカイン類の中にフレアの時期に関節液中で濃度が上昇する因子を見出すことができなかった。

ちょうどこの時期に代表者が所属する研究室において本研究と並行して進められていたプロジェクトにおいて、OA 軟骨に荷重を加えることで TGF- β が比較的多量に遊離することが見いだされた。TGF-

β は多彩な生理活性を持つが、ヒト滑膜細胞において uPA の遺伝子発現を誘導することも報告されている (Hamilton JA, *Proc Natl Acad Sci* 1991)。ただし TGF- β は生体内で通常生理活性のない潜在型として存在し、活性を示すためにはさらに活性化を受ける必要がある (Jenkins G, *Int J Biochem Cell Biol* 2008)。このため本研究では先に OA 軟骨から遊離した TGF- β が生理活性を持つかを検討した。この検討では TGF- β の活性に応じて secreted embryonic alkaline phosphatase (SEAP) を産生するよう遺伝子改変された HEK 細胞 (HEK-Blue TGF- β cells, InvivoGen) を用いて TGF- β の生理活性を評価した。その結果、荷重

によって OA 軟骨の変性部からは対照軟骨に比して有意に多量の活性型の TGF- β が遊離することが明確に示された (図 1)。

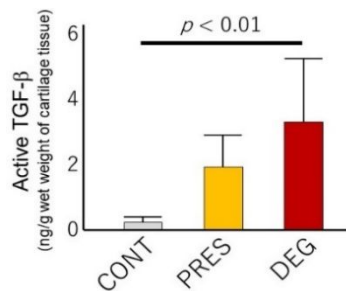


図 1. 対照軟骨 (CONT)、OA軟骨非変性部 (PRES) および変性部から採取した軟骨組織 (DEG) に 1MPa の荷重を 60 回繰り返し加え、遊離した活性型の TGF- β を HEK-Blue TGF- β Cells を用いて定量した結果を示す。対照軟骨からの活性型の TGF- β の遊離量は極めて少なかったのに対し、OA軟骨、とくに変性部から採取された軟骨組織からは、生理活性を示すのに十分な量の活性型 TGF- β が遊離した。

つぎに荷重によって OA 軟骨から遊離したタンパクが実際にヒト滑膜細胞において uPA の遺伝子発現を上昇させるかを一次培養滑膜細胞を用いて検討した。OA 関節から滑膜組織を採取して酵素消化によって滑膜細胞を単離し、これを単層培養で維持して OA 軟骨から荷重によって遊離したタンパクを加えて遺伝子発現の変化を検討したところ、uPA のほか、同じく TGF- β により滑膜細胞において発現が誘導されることが報告されている PAI-1 の発現も亢進し (Hamilton JA, *J Immunol* 93)、uPA、PAI-1 の

発現亢進は TGF- β の I 型受容体に対する特異的な阻害剤である SB431542 (Sigma-Aldrich 社) により強く抑制されるという結果が得られた (図 2A、B)。

これらの結果から、OA 関節の滑膜組織における uPA の発現上昇には、OA 軟骨から荷重によって遊離する活性型の TGF- β が関与している可能性があると考えられた。

(2) フレアの時期に生じる急速な軟骨基質の変性消失の機序の解明

滑膜性フレアの症例で時に生じる軟骨基質の急速な変性消失の機序を明らかにするため、本研究では滑膜性フレアの症例からフレアの時期とフレア収束後に採取された関節液検体について、MMP-1、2、3 の酵素活性を調べた。なお、以前の検討によりこれらの MMP の濃度はいずれもフレアの時期に上昇することが明らかになっていた。

本研究では MMP-1 の活性計測には R&D Systems 社の Human Active MMP-1 Fluorokine E Kit が、MMP-2、3 の計測にはそれぞれ QquickZyme Biosciences 社の Human MMP-2 Activity Assay v2.0

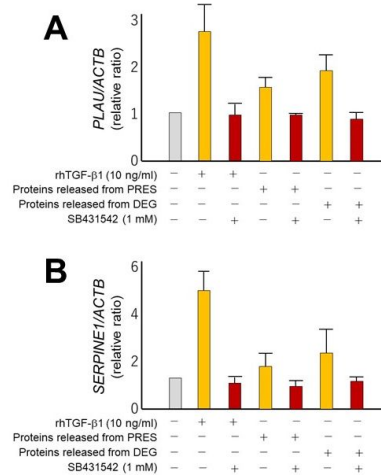


図 2. OA 関節の滑膜組織から酵素消化により単離したヒト一次培養滑膜組織を単層培養で維持し、それにヒトリコンビナント TGF- β あるいは OA 軟骨非変性部 (PRES) および変性部 (DEG) から採取された軟骨組織に荷重を加えて遊離した因子を添加して 24 時間培養し、uPA (A) と PAI-1 (B) の発現を qPCR で調べた結果を示す。一部の細胞にはリコンビナント TGF- β あるいは軟骨組織から遊離した因子とともに SB431542 を添加して培養した。

および AnaSpec 社の SensoLyte 490 MMP-3 Assay kit が用いられた。実際の計測の結果は図3に示すとおりで、3種のMMPのうち有意の酵素活性が認められたのはMMP-1のみであり、MMP-2、3の酵素活性はいずれも血漿と同レベルで有意の酵素活性があるとは考えにくい結果となった。またMMP-1の活性については、収束後に比してフレアの時期に有意に活性が亢進していることが明らかになった。

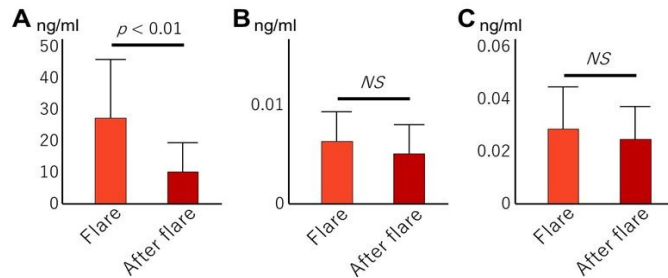


図3.フレアの時期 (Flare) およびフレア収束後 (After flare) に採取された関節液中のMMP活性の計測結果. MMP-1 (A)、MMP-2 (B)、MMP-3 (C)の結果を示した。統計検定はpaired t-testで行った。

(3) 関節液におけるMMP-1の活性化の機序に関する検討

つぎに滑膜炎性フレアの際に関節液中のMMP-1の活性が亢進する機序について検討を行った。この検討ではまずフレアの際に関節液中のuPAの濃度が上昇することから、滑膜炎性フレアの状態ではないことが確認された膝OAの症例10例から採取された関節液にヒト・リコンビナントuPAを加えてincubateし、MMP-1の活性が亢進するかを検討した。この実験ではuPAの添加によりPICの濃度が上昇したことから関節液中でuPAが実際に酵素活性を示し、その結果プラスミンが産生されたと考えられた。しかしこの実験ではMMP-1の活性には有意の変化は生じず、フレアの際に見られるMMP-1の酵素活性の上昇は関節液中のuPAが増加したことによるとは考えにくいことを示す結果が得られた(図4)。

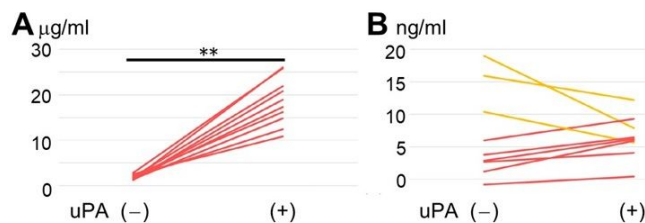


図4. 滑膜炎性疼痛を認めない膝OA例10例から採取された関節液に関節液1mlあたり1µgのリコンビナントuPAを加え、37°Cで4時間incubateしてPICの濃度(A)とMMP-1の活性の変化(B)を調べた結果を示す。MMP-1の活性については計測時に手技上の問題が生じたため9例分のデータのみを示した。

ついで滑膜組織内でuPAによりプラスミンが産生されてMMP-1の活性化が生じる可能性について検討した。滑膜炎性フレアの症例はほとんどの場合症状が時間経過により軽減するため、フレアの時期の滑膜検体の採取は困難である。このため、この検討には末期OAの膝関節から人工関節置換の際に採取された滑膜組織を用いた。16例16膝より滑膜組織を採取し、組織からPBS中のホモジナイズによってタンパクを抽出してプラスミン活性とMMP-1の活性を調べたところ、両者の間に比較的強い有意の正の相関がみられた(図5)。この結果から関節液中のMMP-1の活性は、滑膜においてプラスミンによって活性化を受けたMMP-1が関節液中に遊離した結果ではないかと考えられた。

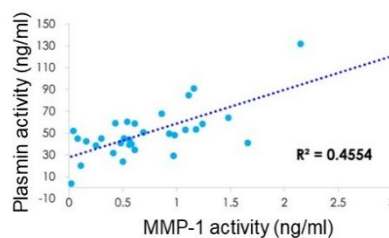


図5. 16例の末期OA膝関節においてそれぞれ2か所から滑膜組織を採取し、各組織からPBS中のホモジナイズによりタンパクを抽出してプラスミンとMMP-1の活性を計測、両者の関連を散布図で示した。

4. 研究の成果

本研究は2018-2021年に行われた先行研究を引き継ぐ形で行われた。先の3年間には滑膜炎性フレアの時期に関節液中でMMP-1、2、3およびuPA、PIC、D-dimerの濃度が上昇すること、それがおそらく滑膜におけるuPAの発現上昇と関連することまでは明らかにできたものの、滑膜においてuPAの発現が上昇する機序は不明であった。本研究では3年の研究期間に、滑膜におけるuPAの発現がOA軟骨から遊離する活性型のTGF-により誘導されている可能性を明らかにした。ただしTGF-は滑膜細胞に対してuPAの発現を誘導する一方、その活性を抑制するPAI-1の発現も誘導するためTGF-の作用だけでは滑膜組織におけるプラスミン活性の発現を説明できない。ガンの浸潤などの過程では

uPA の活性発現にウロキナーゼ受容体も関与していることが知られている。またプラスミンの活性は uPA 以外に組織型プラスミノゲン・アクチベーター (tPA) によっても誘導される。今回の検討では上述のように滑膜組織においてプラスミン活性と MMP-1 の活性の間に相関があることが示されたが、このうちプラスミン活性の発現が本当に uPA の作用によるものなのか、さらにそれが uPA の作用による場合、PAI-1 やウロキナーゼ受容体との関係はどうかなどの点は本研究では明らかにすることができなかった。これらの解明は今後の課題と考えられる。

本研究で残されたもう一つの疑問は MMP-1 と MMP-2, 3 の間の活性の不均衡である。一般に生体内では MMP の活性は TIMP や 2-macroglobulin (2M) による抑制を受けるとされ、これらの因子の作用もあって MMP の酵素活性は時間空間的に極めて限られた状況でのみ発現するのが一般的である。したがって本研究において関節液中に MMP-1 の活性が認められたことは、代表者にとっては一種の驚きであった。もし MMP の活性が関節液において TIMP や 2M の抑制を凌駕して示されるとすれば、MMP-1 の酵素活性だけが計測され、MMP-2 や MMP-3 の酵素活性がほとんど認められなかったことの説明は困難である。TIMP や 2M の阻害作用が酵素間で違う可能性も考えられるが、MMP の間の活性の差がどのような理由で生じたのかは本研究で残されたもう一つの課題である。

本研究では滑膜炎性フレアの際に関節液中の MMP-1 の活性が亢進するという予想外の結果が得られたため、研究期間の後半に MMP-1 の活性化が関節内のどこで生じているのかを明らかにするための研究を行った。この検討では初めに関節液にリコンビナント uPA を加えて incubate する実験を行った。この実験では当初、関節液中に存在する PAI-1 によって uPA が阻害されてプラスミン活性が誘導されない可能性も考えられたが、実際には PIC が上昇したことからプラスミンの産生は誘導されたと考えられる。しかしこの検討では uPA 添加を行っても MMP-1 の活性には有意の変化は生じなかった。この結果から、関節液中ではプラスミン活性が生じて、2-antiplasmin などの作用によりその活性は即座に中和され、MMP-1 の活性化を引き起こすには至らなかったものと考えられた。他方、滑膜組織からのタンパク抽出液の解析ではプラスミンの活性と MMP-1 の活性の間には有意の正の相関があり、滑膜組織において MMP-1 の活性化が生じた可能性が示された。しかし滑膜組織においてプラスミンが産生される真の機序については本研究においては明らかにすることができていない。この点についても今後さらに研究経費を獲得して解明を進められればと考えている。

本研究では当初、研究目的の第二として滑膜炎性フレアの際に滑膜組織で疼痛が生じる機序の解明を目指していた。しかし実際には研究経費の制約から、研究期間内に解明を進めることができなかった。滑膜における疼痛の発現は臨床的には極めて重要であり、実際に滑膜炎性フレアの症例が外来を受診するものもほぼ全例が強い痛みのためである。今後、新たに研究経費を獲得するなどして、滑膜炎性疼痛の発現機序に関する解明をぜひ行いたいと考えている。

以上、本研究課題については先の 3 年間に引き続き、今回の 3 年間においても幸い相応の研究成果を得ることができた。しかしまだ多くの疑問が残るのも事実で、今後の研究において本研究で明らかにできなかった点を解明できればと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oka S, Higuchi T, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Matsui T, Fukui N, Suematsu E, Ohno S, Kono H, Katayama M, Nagaoka	4. 巻 12
2. 論文標題 Predisposition of HLA-DRB1*04:01/*15 heterozygous genotypes to Japanese mixed connective tissue disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9916
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-14116-x.	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 Nishimoto H, Fukuta S, Fukui N, Sairyō K, Yamaguchi T	4. 巻 23
2. 論文標題 Characteristics of gene expression in frozen shoulder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 811
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12891-022-05762-3.	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 該当する
1. 著者名 Kadoguchi T, Shimada K, Fukui N, Tanaka N, Tsuno H, Shiozawa T, Fukao K, Nishitani-Yokoyama M, Isoda K, Matsushita S, Yokoyama N, Daïda H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Accumulation of polyunsaturated fatty acid-derived metabolites in the sarcopenic muscle of aging mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics and Gerontology International	6. 最初と最後の頁 297-303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14561.	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 Oka S, Higuchi T, Furukawa H, Shimada K, Okamoto A, Hashimoto A, Komiya A, Saisho K, Yoshikawa N, Katayama M, Matsui T, Fukui N, Migita K, Tohma S	4. 巻 59
2. 論文標題 Antibodies against serum anti-melanoma differentiation-associated gene 5 in rheumatoid arthritis patients with chronic lung diseases.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicina (Kaunas, Lithuania)	6. 最初と最後の頁 363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/medicina59020363.	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 Kozaki T, Hashizume H, Oka H, Ohashi S, Kumano Y, Yamamoto E, Minamide A, Yukawa Y, Iwasaki H, Tsutsui S, Takami M, Nakata K, Taniguchi T, Fukui D, Nishiyama D, Yamanaka M, Tamai H, Taiji R, Murata S, Murata A, Yamada H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Lumbar Fusion including Sacroiliac Joint Fixation Increases the Stress and Angular Motion at the Hip Joint: A Finite Element Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Spine Surgery and Related Research	6. 最初と最後の頁 681-688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2021-0231.	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 Fukui N, Conaghan PG, Togo K, Ebata N, Abraham L, Jackson J, Berry M, Cappelleri JC, Pandit H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Physician and patient perceptions of surgical procedures for osteoarthritis of the knee in the United States, Europe, and Japan: results of a real-world study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-022-05954-x.	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 Furukawa H, Oka S, Kawasaki A, Hidaka M, Shimada K, Kondo Y, Ihata A, Matsushita T, Matsumoto T, Hashimoto A, Matsumoto I, Komiya A, Kobayashi K, Osada A, Katayama M, Okamoto A, Setoguchi K, Kono H, Hamaguchi Y, Matsui T, Fukui N, Tamura H, Takehara K, Nagaoka S, Sugii S, Sumida T, Tsuchiya N, Tohma S.	4. 巻 30(4)
2. 論文標題 Human leukocyte antigen in Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 696-702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1637593.	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 Furukawa H, Oka S, Shimada K, Okamoto A, Hashimoto A, Komiya A, Saisho K, Yoshikawa N, Katayama M, Matsui T, Fukui N, Migita K, Tohma S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Serum Metabolomic Profiling in Rheumatoid Arthritis Patients With Interstitial Lung Disease: A Case-Control Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Med (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 599794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2020.599794. eCollection 2020.	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 Tanaka N, Tsuno H, Ohashi S, Iwasawa M, Furukawa H, Kato T, Fukui N.	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 The attenuation of insulin-like growth factor signaling may be responsible for relative reduction in matrix synthesis in degenerated areas of osteoarthritic cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord .	6. 最初と最後の頁 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-021-04096-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 津野 宏隆, 田中 信帆, 大橋 暁, 岩澤 三康, 古川 宏, 福井 尚志
2. 発表標題 変形軟骨におけるプラスミン活性化の機序の解明 - 変形性膝関節症における軟骨変性にはプラスミンが関与している -
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福井 尚志, 田中 信帆, 大橋 暁, 田代 俊之, 桂川 陽三
2. 発表標題 変形性関節症において変性軟骨より荷重によって遊離する因子の解析
3. 学会等名 JOSKAS-JOSSM 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 信帆, 大橋 暁, 田代 俊之, 桂川 陽三, 福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症における滑膜性のフレアに着目した関節液の解析
3. 学会等名 JOSKAS-JOSSM 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、内藤 昌志、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症の軟骨変性部ではマトリクスの変化によりプラスミン活性が誘導されている
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、内藤 昌志、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症における滑膜内の血管増生機序の検討
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 田中 信帆、津野 宏隆、内藤 昌志、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症では線溶系の活性亢進によりMMP-1が活性化される
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 岩澤三康、内藤昌志、大橋 暁、安井哲郎、田中 栄
2. 発表標題 人工肘関節置換術の生涯戦略をみすえた使い分け
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田義夫、内藤昌志、大橋 暁、岩澤三康
2. 発表標題 人工股関節全置換術後の反復性前方脱臼に対してCup-in-Cupテクニックで再置換術を行った2例
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福井尚志、田中信帆、津野宏隆、大橋暁、岩澤三康
2. 発表標題 早期OAにおける滑膜病変
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井尚志、田中信帆、津野宏隆、大橋暁、岩澤三康
2. 発表標題 変形性関節症の病態に関する最近の理解 - 痛みと疾患進行のメカニズムを中心に -
3. 学会等名 JOSKAS/JOSSM2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井尚志
2. 発表標題 膝OAにおける滑膜病変の意義
3. 学会等名 運動器疾患関節治療フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中信帆、津野宏隆、大橋暁、岩澤三康、古川宏、福井尚志
2. 発表標題 滑膜性のflareに着目した変形性膝関節症の関節液の解析
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中信帆、津野宏隆、内藤昌志、大橋暁、岩澤三康、田代俊之、桂川陽三、福井尚志
2. 発表標題 変形性関節症における滑膜性flareに着目した関節液の解析
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 福井 尚志、田中 信帆、津野 宏隆、大橋 暁、岩澤 三康、古川 宏
2. 発表標題 変形性関節症における滑膜病変
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 田中 信帆、津野 宏隆、大橋 暁、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 タンパク分解酵素の活性化に着目した変形性膝関節症における軟骨の変性機序の検討
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、大橋 暁、岩澤 三康、松井 利浩、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症および関節リウマチに罹患した軟骨から荷重によって遊離する因子の網羅的解析
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡 笑美,古川 宏,島田 浩太,岡本 享,橋本 篤,小宮 明子,税所 幸一郎,吉川 教恵,片山 雅夫,松井 利浩,福井 尚志,右田 清志,當間 重人
2. 発表標題 関節リウマチ関連間質性肺病変に関連する自己抗体
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoshi Fukui
2. 発表標題 The Role of Synovium in the Onset and Progression of OA
3. 学会等名 OARSI 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津野 宏隆,田中 信帆,大橋 暁,岩澤 三康,福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症に罹患した軟骨によって遊離する因子の網羅的解析
3. 学会等名 第74回国立病院総合医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡 笑美, 古川 宏, 島田 浩太, 岡本 享, 橋本 篤, 小宮 明子, 税所 幸一郎, 吉川 教恵, 片山 雅夫, 松井 利浩, 福井 尚志, 右田 清志, 當間 重人
2. 発表標題 関節リウマチ関連間質性肺病変に関連する自己抗体
3. 学会等名 第74回国立病院総合医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福井尚志、田中信帆、津野宏隆、大橋 暁、岩澤三康
2. 発表標題 変形性関節症の病態に関する最近の理解－痛みと疾患進行のメカニズムを中心に－
3. 学会等名 第35回 日本整形外科基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福井尚志
2. 発表標題 変形性膝関節症の病態に関する新知見 -痛みはなぜ生じるのか
3. 学会等名 第54回日本ペインクリニック学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 信帆、大橋 暁、田代 俊之、桂川 陽三、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症に置ける軟骨の変性機序の検討
3. 学会等名 第12回 JOSKAS - 第46回 JOSSM
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大橋 暁、田中 信帆、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症と関節リウマチ患者に置けるTKA術前後の患者立脚型評価スコア（KOOS・ロコモ25）の変化
3. 学会等名 第12回 JOSKAS - 第46回 JOSSM
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoshi Fukui, Nobuho Tanaka, Ohashi Satoru, Toshiyuki Tashiro, Yozo Katsuragawa
2. 発表標題 Synovial Changes in Early Knee OA
3. 学会等名 第12回 JOSKAS - 第46回 JOSSM (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、大橋 暁、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症に罹患した軟骨より荷重によって遊離する因子の網羅的解析
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 信帆、津野 宏隆、大橋 暁、岩澤 三康、田代 俊之、桂川 陽三、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症における軟骨の変性・消失にはプラスミンが関与している可能性がある
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 津野 宏隆、田中 信帆、大橋 暁、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症に罹患した軟骨より荷重によって遊離する因子の網羅的解析
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 Hirotaka Tsuno, Nobuho Tanaka, Satoru Ohashi, Mitsuyasu Iwasawa, Toshihiro Matsui, Naoshi Fukui
2. 発表標題 Acomprehensive proteomic analysis of the factors released from osteoarthritic cartilage by mechanical loading
3. 学会等名 23rd APLAR (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 福井尚志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 杏林書院	5. 総ページ数 16
3. 書名 身体運動科学アドバンスト 第11章 靱帯と半月の機能と損傷・修復	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 変形性膝関節症および肩関節周囲炎の疼痛改善剤	発明者 福井尚志、津野宏隆、田中信帆	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2023-011513	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大橋 暁 (OHASHI SATORU) (20466767)	独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・外科系臨床研究室・医長 (82710)	
研究分担者	岩澤 三康 (IWASAWA MITSUYASU) (60574093)	独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・診療部・整形外科・部長 (82710)	

	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	田中 信帆 (TANAKA NOBUHO) (60530920)	独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター） (82710)	

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