

令和 5 年 6 月 20 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：20K09470

研究課題名(和文) 軟骨変性部における軟骨細胞の機能変化に着目した変形性関節症の進行機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism(s) underlying the progression of osteoarthritis by focusing on the phenotypic change of chondrocytes in degenerated cartilage.

研究代表者

田中 信帆 (Tanaka, Nobuho)

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・研究員

研究者番号：60530920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：変形性関節症(OA)の軟骨変性にはMMPやADAMTS-4、5などのタンパク分解酵素が関与するとされ、その発現や産生については様々に研究されてきた。しかしこれらの酵素が実際に軟骨基質を変性させる上で必須な酵素の活性化についてはごく限られた知見しか得られていない。本研究はこの点を明らかにするためOA軟骨の肉眼的な変性部と非変性部からタンパクを抽出して解析した結果、変性部において二種のプラスミノーゲン・アクチベーターの発現が亢進し、プラスミンの活性も亢進していることを見出した。本研究の知見はOAにおける軟骨の変性消失の機序を考える上で重要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症の罹患者数は社会の高齢化に伴い増加の一途をたどっているが、病態にはなお不明な点が多く、このため疾患の進行を抑止できる治療法は確立されていない。本研究の結果からOAの軟骨変性部においてプラスミンの活性が亢進していることが明らかになったが、もしプラスミン活性がOAの軟骨変性に大きく関与しているとするれば、本研究の知見からOAの進行を抑止する治療法が確立される可能性も考えられる。OAの進行を効果的に抑制できる治療法の確立は、高齢者の自立喪失を抑止する観点からも極めて重要であり、その点で本研究は社会的にも意義の高い研究と言える。

研究成果の概要(英文)：In osteoarthritis (OA), cartilage degeneration is induced by various metalloproteinases including several MMPs and ADAMTSs. These enzymes are initially expressed in inactive proforms, and have to undergo activation to be enzymatically active. Therefore, their activation is critical in cartilage degeneration in OA. However, at present, little is known about the mechanism(s) underlying their activation in OA cartilage. In this study, we performed analyses of OA cartilage and found that the expression of two plasminogen activators and plasmin activity were enhanced in degenerated areas of OA cartilage compared to preserved areas. Between the two activators, tPA was more abundant in quantity than uPA, and tPA was considered more responsible for the enhanced plasmin activity in degenerated areas. Since plasmin is known to be a potent activator of various MMPs, the finding of this study may be crucial in understanding the mechanism of cartilage degeneration in OA.

研究分野：関節リウマチ、変形性関節症

キーワード：変形性関節症 軟骨 タンパク分解酵素 膝関節

## 1. 研究開始当初の背景

変形性関節症(OA)は軟骨の変性・消失を本態とする疾患である。近年、軟骨下骨や滑膜も病態において重要な役割を果たすことが知られてきたが、軟骨変性がOAの病態で中核をなす変化であることは異論のないところと思われる。

軟骨の変性には種々のタンパク分解酵素が重要な働きをしていると考えられている。なかでも中性のpH領域で強い活性を示すメタロプロテアーゼ類は重要とされ、とくにMMP-13やADAMTS-4,5についてはOAの軟骨変性について多くの知見が報告されている。これらのタンパク分解酵素は一般に潜在型として産生され、活性化を受けなければ酵素としての活性を示さない。MMPについても当初は酵素活性を持たない潜在型として産生され、propeptide領域が切断されることで初めて酵素活性を示すようになることが知られている(Nagase H, *Biol Chem*1997; Ra HJ, *Matrix Biol* 2007)。しかし従来の研究は、タンパク分解酵素の発現や産生に着目したものが大半であり、酵素の活性化について検討した研究は極めて少なかった。一方、OAについては活性化の関与を考えなければ理解できない事実も多い。例えばOA関節から採取された関節液にはMMP-1,3が例外なく相当に高い濃度で含まれているが(Ishiguro N, *Arthritis Rheum* 1999; Yoshihara Y, *Ann Rheum Dis* 2000)、水腫が持続しても数年にわたり軟骨の変性がほとんど進まない症例も稀ではない。そのような症例においても水腫中には高濃度のMMPが存在するのであるから、それらの酵素が活性化を受けずに経過したと考えなければ、その経過の理解が困難に思われる。

本研究の研究代表者(以下、代表者)はOA軟骨の解析を様々な方向から行っていく中で、軟骨の肉眼的な変性部において非変性部に比してurokinase(uPA)およびOAの痛みに関与するnerve growth factor(NGF)の発現が亢進していることを見出した。uPAはプラスミノゲンをプラスミンに変換する酵素である。このためこの結果をもとにOA軟骨からホモジナイズによってタンパクを抽出して調べたところ、解析を行った6例すべてにおいてプラスミンの活性が肉眼的な変性部において非変性部よりも上昇していることを見出した。

プラスミンはそれ自体が様々なタンパクを分解することができるタンパク分解酵素で、軟骨についても構成要素のうちアグリカンを分解できることが知られている(Poe M, *Arch Biochem Biophys* 1992)。プラスミンはさらに種々のMMPを潜在型から活性型に変換する作用も有する(Ra HJ, *Matrix Biol* 2007)(図2)。したがって変性部の軟骨組織においてプラスミン活性が上昇していれば、それによって軟骨の変性が強力に進みうる。

今まで行われた疫学研究の結果から、痛みは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)。NGFは強力な発痛物質であるから、軟骨変性部においてプラスミン活性が高くNGFも豊富に存在することは、OAにおいて痛みと軟骨変性のリンクを説明する機序なのかもしれない。本研究ではこのような予備的な検討の結果に基づき、軟骨変性部においてプラスミン活性が亢進する機序とNGFの発現が誘導される機序を明らかにすることを目指して研究を行った。

## 2. 研究の目的

本研究では当初、3つの目的を設定した。その第一は軟骨変性部においてプラスミン活性が誘導される機序の詳細を明らかにすることであり、第二は軟骨変性部において産生されるプラスミンの軟骨変性への関与の程度を知ること、第三は軟骨変性部においてuPAおよびNGFの発現が誘導される機序を明らかにすることであった。

### 3. 研究の方法

#### (1) OA 軟骨からの抽出タンパクの解析

本研究でははじめに 10 例の OA 軟骨の変性部、非変性部から軟骨組織を採取し、予備検討と同様に PBS 中のホモジナイズによってタンパクを抽出して種々のタンパクの濃度を Luminex により計測した。この結果、OA 軟骨変性部からは非変性部の軟骨組織に比して uPA 以外に PAI-1、NGF、および uPA と同様にプラスミン活性の発現に關与する tissue-type plasminogen activator (tPA) の抽出量も増加していることを見出した(図1)。tPA の抽出量は uPA の 10 倍以上であり、この結果から OA 軟骨変性部におけるプラスミン活性の亢進に tPA が大きく關与している可能性が考えられた。

代表者はさらに OA 軟骨から PBS 中のホモジナイズによって得られたタンパク抽出液(以下、OA 軟骨抽出液)の中に軟骨細胞に対して uPA、PAI-1、NGF の発現をすべて亢進させる因子が存在すること、特異的阻害剤およびリコンビナントタンパクを用いた検討から、その因子は TGF- $\beta$  と思われることを明らかにした。ちなみに tPA の発現は OA 軟骨抽出液の添加による変化がほとんど見られず、また特異的阻害剤やリコンビナントタンパクに対する反応からも軟骨変性部における発現の亢進は TGF- $\beta$  の關与なしに生じたと考えられた。

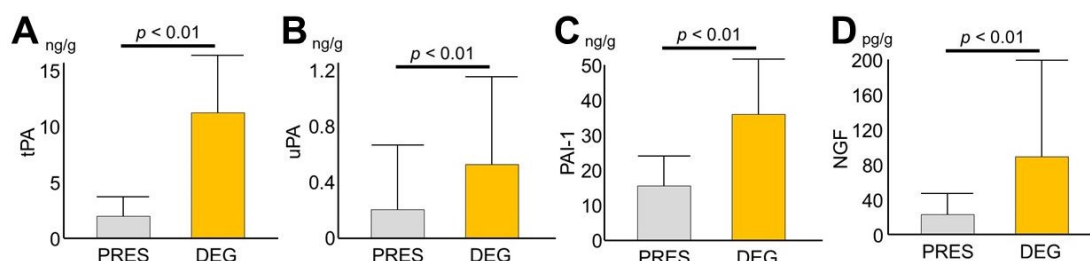


図1. 内側型の末期OA膝関節において軟骨の肉眼的な非変性部(PRES)と変性部(DEG)から軟骨組織を採取し、PBS、0.1% Triton X-100 含有PBS、6M グアニジン水溶液を用いて3段階でタンパクを抽出、Luminexによる定量を行って抽出されたtPA(A)、uPA(B)、PAI-1(C)、NGF(D)の総量を求めた。グラフは組織の湿重量1gあたりの抽出量を示す。統計学的検定には対応のある t 検定を用いた。

#### (2) OA 軟骨変性部における tPA の発現亢進機序の解明

次いで本研究では OA 軟骨変性部において tPA の発現が亢進する機序について検討を進めた。当初検討したのは種々の成長因子の關与の可能性である。今までの研究によって tPA の発現は数種のサイトカインのほか、VEGF-A や EGF、FGF-1、FGF-2、TGF- $\beta$  などの成長因子によっても誘導されることが知られている(Cheng SL, *Calcif Tissue Int* 1991; Cavallaro U, *J Cell Biochem* 2001)。このうち関節液の解析から炎症性サイトカインが OA 軟骨変性部においてのみ発現して tPA の発現を誘導することは考えにかったため、OA 軟骨から採取した一次培養軟骨細胞を用いて上述の成長因子によって tPA の発現が変化するかを検討したが、いずれの因子も tPA の発現に有意の変化を引き起こさないことが明らかになった。

つぎに検討したのが力学的ストレスによる発現亢進の可能性である。tPA は血管内皮細胞において旺盛に産生されるが、内皮細胞においては機械的なストレスに応じて tPA の発現が亢進することが知られている(Reinhart WH, *Experientia* 1994)。OA 軟骨変性部には強い力学的な負荷がかかることを考えると、OA 軟骨における tPA の発現にも力学的なストレスが關与している可能性が考えられた。このため OA 軟骨から一次培養軟骨細胞を採取してこれをコラーゲンゲル中に包埋して 3 次元培養で維持し、これに力学的試験機を用いて compression loading を繰り返し加えて tPA の発現の変化を調べたが、

tPA の発現レベルには有意の変化が見られず、OA 軟骨変性部における tPA の発現亢進が力学的ストレスによるものとは考えにくい結果が得られた。

代表者が次に検討したのが軟骨細胞が周囲のマトリクスの変化によって tPA を産生するようになる可能性である。OA 軟骨変性部では軟骨のマトリクスは当然大きく変化している。軟骨細胞は代謝活性が周囲のマトリクスによって大きく変わる性質を持っていることを考えると、軟骨変性部において軟骨細胞がマトリクスの変化に応じて tPA を発現している可能性が考えられた。この検討では初めに軟骨細胞を軟骨の正常なマトリクス環境に近いアルジネート・ビーズで維持した場合と変性部のマトリクス環境に近い単層培養で維持した場合とで tPA の発現レベルに違いがあるかを検討したが、その結果、tPA の発現は単層培養で維持された軟骨細胞において明らかに亢進しており、軟骨変性部における tPA の発現亢進がマトリクスの変化によるものである可能性が示された。

この結果を得て、代表者はさらに tPA の発現亢進がどのインテグリンの作用によるのかを明らかにするための検討を行った。軟骨細胞には種々のインテグリンが発現しており、軟骨細胞のマトリクス環境による代謝活性の変化にはインテグリンが大きく関与する (Fukui N, *Arthritis Rheum* 2011、Tanaka N, *Arthritis Res Ther* 2013)。このためアルジネート・ビーズで維持された軟骨細胞に対して軟骨細胞に発現する  $\alpha 5 \beta 1$  および  $\alpha v \beta 5$  インテグリン・ヘテロダイマーに対するリガンドであるファイブロネクチン、ピトロネクチンを添加したところ、ファイブロネクチンおよびピトロネクチンの添加によって tPA の発現が誘導されること、またファイブロネクチンの添加によって uPA の発現が強く誘導されることが明らかになった(図 2)。これらの結果から、OA 軟骨変性部における tPA の発現亢進はマトリクスの変化によるものであり、また uPA の発現亢進には先述の TGF- $\beta$  のほか、マトリクスの変化も関与する可能性が示された。

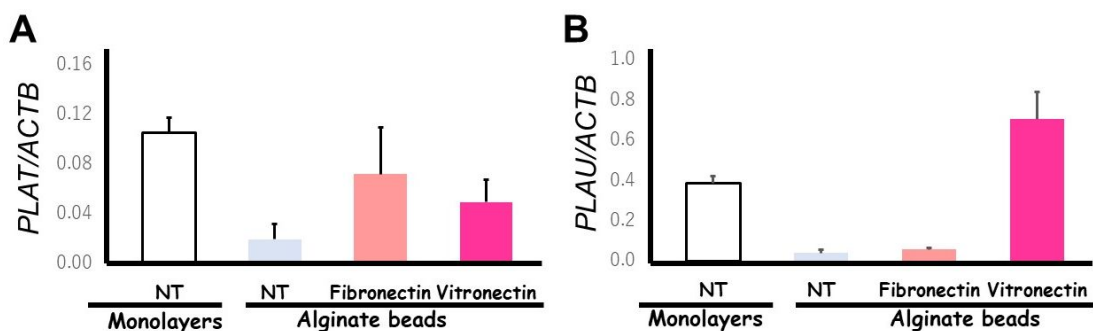


図2. OA関節から採取した軟骨組織より酵素消化により軟骨細胞を単離して単層培養(Monolayers)とアルジネート・ビーズを用いた三次元培養(Alginate beads)により維持した。単層培養された細胞にはITSを用いた無血清培地を用い(NT)、三次元培養された細胞は同じ無血清培地(NT)のほかそれにファイブロネクチン(Fibronectin)、あるいはファイブロネクチン(Vitronectin)を添加した培地を用いて培養を行った。培養開始から24時間で細胞を回収してRNAを抽出しcDNAを合成、qPCRを用いて $\beta$ -actinを内部標準としてtPA(A)およびuPA(B)の遺伝子発現レベルを調べ、各培養条件間で比較した。

#### 4, 研究成果

本研究では3年間の研究期間に 軟骨変位部におけるプラスミン活性の発現には当初予想した uPA ではなく tPA が大きく関与していると思われること、 OA 軟骨には活性型 TGF- $\beta$  が生理学的に有意な量で含まれており、これが軟骨変性部において uPA と PAI-1、さらに NGF の発現を引き起こしていると考えられること、 軟骨変性部における tPA、uPA の発現亢進には軟骨細胞周囲のマトリクスの変化がインテグリンを介して関与していると考えられること、 の3つを主な知見として得ることができた。

これらの結果と OA では関節内にフィブリンが析出するという以前からの知見 (Ostergaard M, *Arthritis Rheum* 1997) から、OA 軟骨変性部ではマトリクスの変化によって誘導された tPA がフィブリンと結合する結果、PAI-1 による抑制を受けなくなってプラスミノゲン・アクチベーターとしての活性を発揮し、そ

の作用により関節液中のプラスミノゲンが軟骨変性部においてプラスミンに変換される可能性が考えられる。実際、研究代表者が所属する研究室において本研究と並行して行われている別のプロジェクトでは、OA 軟骨変性部にはフィブリノーゲンを構成する3つのポリペプチド鎖すべてが豊富に存在することを示す結果が得られており、代表者はその結果も上述の可能性を支持するものと考えている。ちなみに代表者らの研究室で行われた OA 関節から採取した関節液の解析では、関節液中には tPA は血中の 1/100 程度の濃度でしか存在しない一方、PAI-1 は血中濃度に近い濃度で存在することが示されている。代表者らは OA 関節においてフィブリンの析出が生じるのは、このような tPA と PAI-1 の濃度の偏りが原因かもしれないと考えている。

本研究ではまた OA 軟骨変性部における uPA、PAI-1、NGF の発現亢進が TGF- $\beta$  の活性によるものである可能性を明らかにした。PAI-1 については多くの細胞において TGF- $\beta$  によって発現が誘導されることが報告されているが、uPA についてはその発現が TGF- $\beta$  によって誘導されるとする報告はほとんど見当たらず、代表者が渉猟し得た中では唯一、ヒト一次培養滑膜細胞において TGF- $\beta$  が uPA の発現を誘導するとする報告があったのみであった (Hamilton JA, *Proc Natl Acad Sci USA* 1991)。軟骨細胞において TGF- $\beta$  が uPA の発現を誘導するという報告は見当たらず、代表者はこれが本研究で得られた新知見の一つと考えている。

本研究ではまた OA 軟骨変性部において活性型の TGF- $\beta$  が産生されている可能性が示された。TGF- $\beta$  はプロテオグリカンと結合する性質があり、軟骨基質中にプロテオグリカンと結合して多量に蓄えられていることが知られている (Morales TI, *Arch Biochem Biophys* 1991)。ただし組織中の TGF- $\beta$  の大半は生理活性のない潜在型であって、生理活性を示すにはタンパク分解酵素などによる活性化を受ける必要がある (Jenkins G, *Int J Biochem Cell Biol* 2008)。OA 軟骨変性部ではタンパク分解酵素によるマトリクスの分解が生じていることから、TGF- $\beta$  がマトリクスから遊離すると同時にタンパク分解酵素によって活性化を受けたとしても不思議ではない。代表者は OA 軟骨変性部において活性型の TGF- $\beta$  が産生されることが OA の病態において一定の意義を持つのではないかと考えている。

本研究においては細胞外マトリクスの変化によって軟骨細胞が tPA を産生するようになる可能性が示された。この結果から、OA における軟骨変性について以下のような仮説が考えられる。OA では荷重部に限局して軟骨変性が生じるのが特徴である。高齢者の軟骨は軟骨基質を構成するタンパク分子の変化によって特に荷重部においてマトリクスの変化が生じやすくなっている。もし関節水腫が生じて軽度の変性が生じた軟骨が血漿に由来するフィブロネクチンやビトロネクチンに曝されれば、今回の結果からそれによって tPA、uPA の発現が軟骨荷重部で誘導されることになる。関節液の流入に伴って関節内にはフィブリンも析出し、またプラスミノゲンも流入するから、変性部では tPA がフィブリンに結合してプラスミン活性が誘導されることになる。代表者は OA における軟骨変性について、本研究の結果からこのような仮説を考えている。

ただし現時点では上記は仮説にすぎず、その妥当性を今後さらに検証する必要がある。また本研究では当初予定した3つの研究の目的のうち、軟骨変性部において産生されるプラスミンの軟骨変性への関与の程度の解明については研究費の枯渇から行うことができなかった。今後も何らかの方策により研究費を獲得して未解明の点を明らかにできればと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5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 S, Migita K, Tohma S	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, Sairyo 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, Daida 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 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 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19件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

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 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 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, 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 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 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 津野宏隆、田中信帆、大橋暁、岩澤三康、福井尚志
2. 発表標題 変形軟骨におけるプラスミン活性化の機序の解明 - 変形性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34回日本軟骨代謝学会
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 変形性膝関節症の軟骨変性には軟骨細胞が産生するフィブロネクチンが関与するかもしれない
3. 学会等名 JOSKAS/JOSSM2021
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、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63回日本リウマチ学会総会・学術集会
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63回日本リウマチ学会総会・学術集会
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ー痛みと疾患進行のメカニズムを中心にー
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 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 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 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 Hiroataka Tsuno, Nobuho Tanaka, Satoru Ohashi, Mitsuyasu Iwasawa, Toshihiro Matsui, Naoshi Fukui
2. 発表標題 A comprehensive 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 2022年

〔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
研究分担者	福井 尚志  (FUKUI NAOSHI)  (10251258)	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）・政策医療企画部・特別研究員    (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