

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09473

研究課題名（和文）変形性関節症におけるケモカインシグナル・フロントに着目した新規治療法の開発

研究課題名（英文）A possible and novel treatment for osteoporosis by controlling the Front signal pathway.

研究代表者

山神 良太（Yamagami, Ryota）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00722191

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）：近年のシングルセル解析結果などから、変形性関節症の病態においてマクロファージの大きな関与が示唆されていること、破骨細胞がマクロファージ系の細胞であり、フロント阻害剤がin vitroにおいて破骨細胞の分化を阻害するという既報の存在を踏まえ、マクロファージ機能制御機構のひとつであるケモカインシグナル、その一部の下流に共通して存在するシグナル伝達因子のフロントに着目し、阻害剤を用いることで変形性関節症や骨粗鬆症の病態改善が可能か否かの検証を行った。変形性関節症においても一定の改善を得、骨粗鬆症についても病態改善が可能であった。現在機序の解析中だが、骨粗鬆症においては破骨細胞への作用が主と思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症、変形性関節症は国内患者数が1280万人、2530万人と多く、骨粗鬆症は圧迫骨折や大腿骨近位部骨折などのリスクを上昇させることを介して、変形性関節症は直接関節機能の低下を介して、健常高齢者が要介護状態に至る前段階とされる「フレイル」とも密接な関係があるとされている。骨粗鬆症については既存の治療法が存在するが、投与期間に制限があることや否定形骨折などの合併症の問題もあり、変形性関節症については確固たる治療薬が存在しない。以上から、骨粗鬆症や変形性関節症に対する新たな治療法の確立は社会的に非常に意義が高いといえる。

研究成果の概要（英文）：Based on the data from recent sc RNA-seq and other findings, it has been suggested that macrophages play a significant role in the pathogenesis of osteoarthritis. It has also been reported that osteoclasts are the macrophage lineage cells, and that front inhibitors impede the differentiation of osteoclasts in vitro. Taking these into consideration, we focused on the front, a signal transduction factor that is common downstream of a part of chemokine signaling, which is one of the regulatory mechanisms of the macrophage function. We conducted verification to determine whether the use of inhibitors could improve the pathogenesis of osteoarthritis or osteoporosis. Both osteoarthritis and osteoporosis changes were improved. The detailed mechanism remains to be elucidated, though, the effect on osteoclasts is thought to be primary in osteoporosis.

研究分野：整形外科

キーワード：Front Disulfiram osteoporosis osteoclast osteoarthritis

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: Osteoarthritis)は高齢者の生活の質を脅かす運動器変性疾患の代表であり、国内の患者数は2,530万人とされるが、現在も病態を制御できる治療薬は存在しない。また、関節近傍の骨の状態がOAに影響を与えることも知られており、骨の代表的疾患である骨粗鬆症は様々な治療法が存在するが、ビスホスホネート長期投与後の非定形骨折や、PTH製剤やRomosozumabは投与期間に制限があるなど、既存の治療法にも克服すべき課題があり、国内患者数は約1,280万人とされている。変形性関節症も骨粗鬆症も整形外科分野において克服すべき疾患である。

近年のシングルセル解析の結果などから、OAの病態においてマクロファージの大きな関与が示唆されている。また、破骨細胞はマクロファージ系の細胞であり、マクロファージ機能の制御機構のひとつ、化学走性に関与する物質であるフロントの阻害剤が*in vitro*において破骨細胞の分化を阻害するという報告(PLoS One. 10: e0125696. 2015)がある。

マクロファージの活性化や病巣部への遊走(化学走性)を制御する機構の一つが化学物質ケモカインであり、ケモカインシグナル阻害はマクロファージ遊走の抑制を介してOAの発症抑制・病態軽減に繋がることが報告されている(Proc Natl Acad Sci USA. 109: 20602. 2012; Osteoarthritis Cartilage. 23: 454. 2015; Osteoarthritis Cartilage. 25: 406. 2017; Ann Rheum Dis. 76: 914. 2017.)。

研究分担者の寺島裕也らは、ケモカイン受容体CCR2やCCR5の細胞内ドメインに結合してケモカインシグナルを伝達する因子としてフロントを同定し、さらにはフロントが単球/マクロファージに強く発現すること、フロント抑制により単球/マクロファージの細胞走性が抑制されることを発見した(Nat Immunol. 6: 827. 2005; J Immunol. 183: 6387. 2009.)。さらに薬剤スクリーニング試験からフロント阻害薬としてジスルフィラム(DSF: Disulfiram)を見出し、マクロファージ関与が強い腫瘍モデルにおいてDSFの経口投与が腫瘍の成長・転移を強力に抑制することを報告している(Nat Commun. 11: 609. 2020)。

以上から、フロント阻害剤DSFは変形性関節症および骨粗鬆症の病態に大きく関与するマクロファージの機能を制御することを介して、両者の病態改善を得ることができると示唆される。

2. 研究の目的

フロント阻害剤DSFにはマクロファージの機能制御および破骨細胞分化抑制作用を介して変形性関節症ならびに骨粗鬆症に対する治療薬としての可能性があることが示唆される。この仮説をもとに、DSFの変形性関節症および骨粗鬆症に対する作用、並びにその機序を検証することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

本研究ではフロント阻害剤DSFの有する変形性関節症および骨粗鬆症に対する治療効果を軟骨変性や骨代謝へのDSFの作用の側面を中心に解析を行った。骨代謝については、まず骨粗鬆症モデルに対するDSF投与の影響を評価し、その影響の背後にある機序についての解析を進めた。骨代謝は主に骨芽細胞が関与する骨形成反応と、主に破骨細胞が関与する骨吸収反応の balan

スにより調整されるため、DSF が骨芽細胞（骨形成）破骨細胞（骨吸収）にどのように作用するのか、を解析した。そして、破骨細胞の分化に関連してその前駆細胞の分化についても解析を進める予定としている。具体的な研究方法は下記のとおりである。

(1) DSF の変形性関節症への作用の解析

(2) DSF の骨粗鬆症・骨代謝への作用の解析

TRAP 染色によるモデルマウスの骨における破骨細胞の定量化

骨形態計測による骨形成への DSF の作用の解析

骨芽細胞初代培養を用いた DSF の骨芽細胞分化への直接作用の解析

4 . 研究成果

(1) フロント阻害剤 DSF の変形性関節症への作用の解析

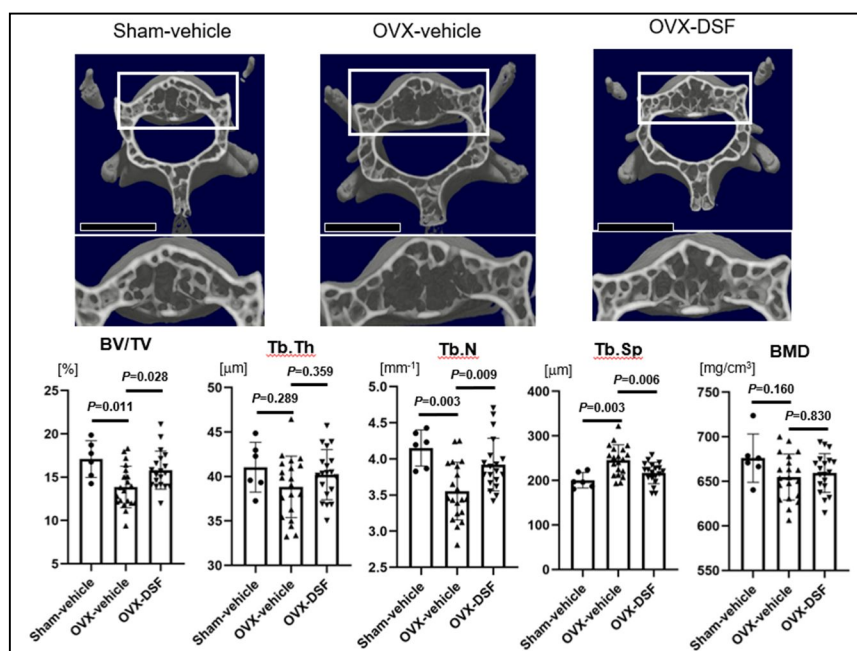
フロント阻害剤（DSF）を用いてケモカインシグナルの制御を介してマクロファージ機能に介入し、変形性関節症の病態改善が可能か否かの検証を行った。

DSF の投与経路として腹腔内投与、食餌からの摂取、DSF を溶かした水の自由飲水による摂取、関節内投与などを検証し、自由飲水による投与によって変形性関節症モデルの軟骨損傷を改善する傾向が見られた。

(2) DSF の骨粗鬆症・骨代謝への作用の解析

DSF の変形性関節症の病態改善作用が示唆された一方で、DSF は *in vitro* において破骨細胞分化を抑制したという報告もある。整形外科領域で変形性関節症と同様に多くの患者数を擁し高齢者疾患である骨粗鬆症の動物モデルに対しても DSF の作用を検証したところ、DSF は骨粗鬆症動物モデルにおける骨量低下を改善することが明らかになった（図 1）。

図 1



TRAP 染色によるモデルマウスの骨における破骨細胞の定量化

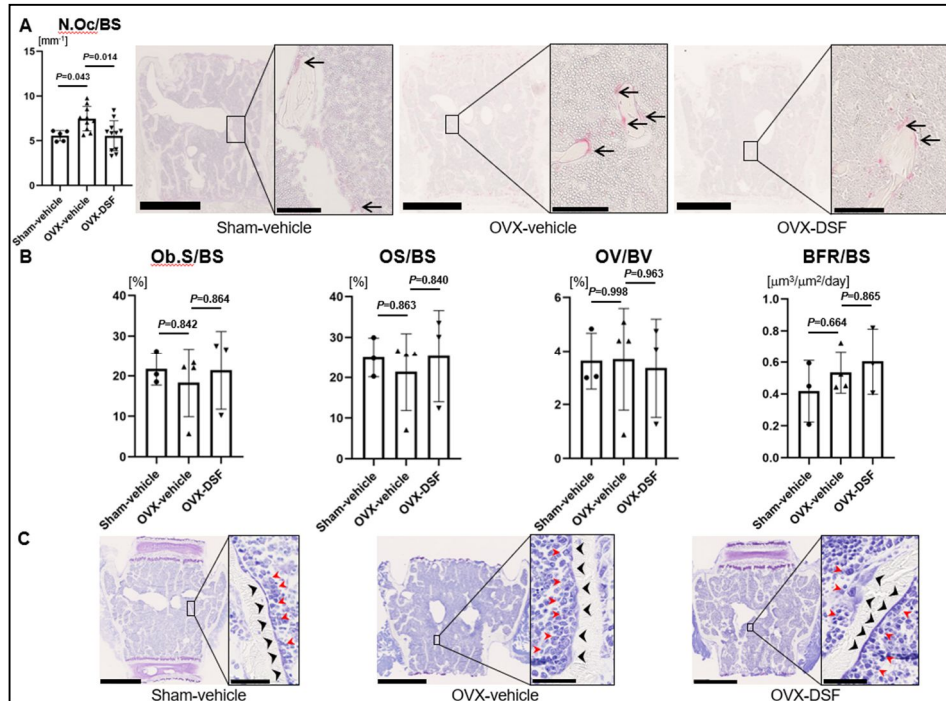
続いて、骨吸収に対する DSF の作用を評価するため、micro-CT による骨構造解析を行った。卵巣摘出術（OVX: Ovariectomy）後 8 週間のモデルにおいて検証したところ、OVX モデルマウスにおいて破骨細胞数が増加し、DSF 投与により改善する傾向が得られ

た。さらに、より短期間の1週間時点で解析を行ったところ、DSFによってOVXによる骨量減少が抑制された(図2A)。

骨形態計測による骨形成へのDSFの作用の解析

骨形成に対するDSFの作用を評価するため、破骨細胞で差が見られたOVX1週モデルを用いて評価を行った。その結果、DSFは骨芽細胞系に対して有意な変化をもたらさないことが確認された(図2B、C)。

図2



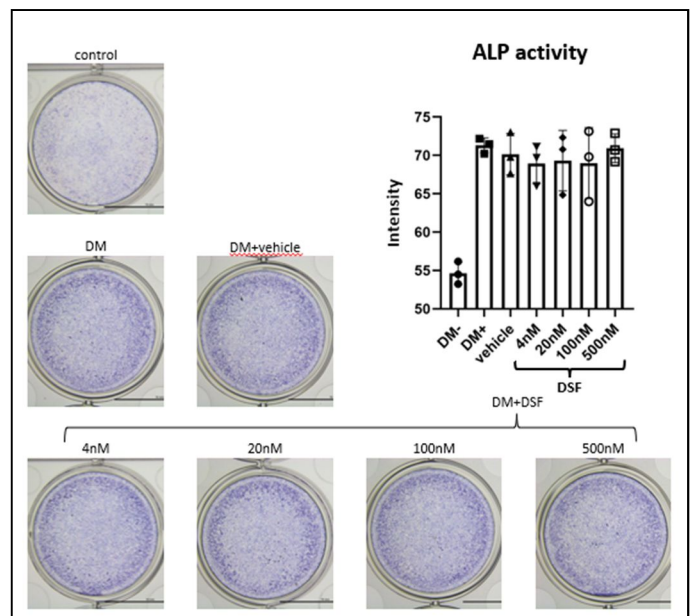
骨芽細胞初代培養を用いたDSFの骨芽細胞分化への直接作用の解析

マウス新生児頭蓋冠を用いた骨芽細胞初代 図3

培養を用いた骨芽細胞誘導系において、DSFを添加しても骨芽細胞分化には影響がなかった(図3)。

破骨細胞前駆細胞においてはより未分化なものにおいてフロントの上流にあたるCCR2、CCR5の発現が見られることが、deposit dataを用いた解析から判明しており、DSFはこれらのケモカインシグナルを阻害し、前駆細胞の遊走を阻害することが想定される。

また、前述の通り、DSFは破骨細胞分化を抑制することも知られており、前駆細胞の局所への遊走阻害および、その分化阻害を介して局所における破骨細胞形成を阻害し、骨粗鬆症モデルにおける骨量減少を改善することが示唆される。



以上、本研究によってDSFが変形性関節症に対して治療的な効果をもたらすこと、および骨代謝において骨芽細胞系には作用せず、破骨細胞の分化抑制を介して破骨細胞数の増加を抑制す

ることで閉経後骨粗鬆症に対して骨量減少抑制作用を有することが示された。より詳細な作用機序の解明は今後の課題であるが、本研究での *in vivo* での投与量はヒトにおける投与量を体重換算でマウスに投与したものであり、DSF 自体はアルコール依存症の治療薬としてすでに認可されている薬剤でもあることから臨床応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nagata K, Hojo H, Chang SH, Okada H, Yano F, Chijimatsu R, Omata Y, Mori D, Makii Y, Kawata M, Kaneko T, Iwanaga Y, Nakamoto H, Maenohara Y, Tachibana N, Ishikura H, Higuchi J, Taniguchi Y, Ohba S, Chung UI, Tanaka S, Saito T	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 Kaneko T, Horiuchi K, Chijimatsu R, Mori D, Nagata K, Omata Y, Yano F, Inui H, Moro T, Tanaka S, Saito T	4. 巻 40
2. 論文標題 Regulation of osteoarthritis development by ADAM17/Tace in articular cartilage.	5. 発行年 2022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 Omata Y, Frech M, Saito T, Schett G, Zaiss MM and Tanaka S	4. 巻 23
2. 論文標題 Inflammatory Arthritis and Bone Metabolism Regulated by Type 2 Innate and Adaptive Immunity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	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) 10.3390/ijms23031104	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 Nakamoto H, Katanosaka Y, Chijimatsu R, Mori D, Xuan F, Yano F, Omata Y, Maenohara Y, Murahashi Y, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Taniguchi Y, Kanagawa M, Naruse K, Tanaka S, Saito T	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 Chijimatsu R, Miwa S, Okamura G, Miyahara J, Tachibana N, Ishikura H, Higuchi J, Maenohara Y, Tsuji S, Sameshima S, Takagi K, Nakazato K, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Tanaka S, Saito T	4. 巻 12
2. 論文標題 Divergence in chondrogenic potential between in vitro and in vivo of adipose- and synovial-stem cells from mouse and human.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-021-02485-5	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 Y, Chijimatsu R, Tachibana N, Uehara K, Xuan F, Mori D, Murahashi Y, Nakamoto H, Oichi T, Chang SH, Matsumoto T, Omata Y, Yano F, Tanaka S, Saito T	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 2021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 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 -
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, Yoshikawa Hideki, Yoshida Kiyoshi	4. 巻 530
2. 論文標題 Extracorporeal shock wave therapy accelerates endochondral ossification and fracture healing in a rat femur delayed-union model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 632 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.084	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 -
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, Okada Rintaro, Ishiguro Hiroyuki, Bal Zeynep, Kodama Joe, Chijimatsu Ryota, Pye Melanie, Narimatsu Masahiro, Wrana Jeffrey L., Inoue Yasumichi, Ninomiya Hiroko, Yamamoto Shin, Saitou Takashi, Yoshikawa Hideki, Imamura Takeshi	4. 巻 8
2. 論文標題 A novel negative regulatory mechanism of Smurf2 in BMP/Smad signaling in bone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Research	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/s41413-020-00115-z	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 -

1. 著者名 Okamura Gensuke, Ebina Kosuke, Hirao Makoto, Chijimatsu Ryota, Yonetani Yasukazu, Etani Yuki, Miyama Akira, Takami Kenji, Goshima Atsushi, Yoshikawa Hideki, Ishimoto Takuya, Nakano Takayoshi, Hamada Masayuki, Kanamoto Takashi, Nakata Ken	4. 巻 22
2. 論文標題 Promoting Effect of Basic Fibroblast Growth Factor in Synovial Mesenchymal Stem Cell-Based Cartilage Regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 300 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010300	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21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 立花 直寛、齋藤 琢、他
2. 発表標題 Rspo2/Prg4陽性細胞は異所性軟骨内骨化を抑制して腱・靭帯の恒常性に寄与する
3. 学会等名 第51回日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 渡邊 寿人、田中 栄、他
2. 発表標題 破骨細胞分化を抑制的に制御するホメオボックス遺伝子Hhexの機能
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 ~ 2023年

1. 発表者名 Miyahara J, Yano F, Saito T, et al.
2. 発表標題 Gene expression-based types of human osteoarthritis synovium are associated with clinical manifestations and functionally distinct synovial cell subsets
3. 学会等名 ASBMR 2021 Annual Meeting. Austin, USA
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 立花 直寛、齋藤 琢、他
2. 発表標題 Rspo2は腱・靭帯の未分化な前駆細胞を定義し 異所性軟骨内骨化を抑制する
3. 学会等名 第12回Orthopedic Research Club
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 渡邊寿人、田中栄、他
2. 発表標題 破骨細胞分化を抑制的に制御するホメオボックス遺伝子Hhexの機能
3. 学会等名 第12回Orthopedic Research Club
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 石倉久年、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19回Osteoimmunology Forum
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 河田学、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 2021年～2022年

1. 発表者名 立花直寛、齋藤琢、他
2. 発表標題 Rspo2/Prg4陽性細胞は異所性軟骨内骨化を抑制して腱・靭帯の恒常性に寄与する
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 中元秀樹、齋藤琢、他
2. 発表標題 Transient Receptor Potential Vanilloid Channel 2は関節軟骨においてルブ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 2021年～2022年

1. 発表者名 樋口淳也、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 2021年～2022年

1. 発表者名 Ishikura H, 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 ANZBMS 2021 Annual Meeting, Melbourne, Australia
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 石倉久年、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～2022年

1. 発表者名 立花直寛、千々松良太、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～2022年

1. 発表者名 Ishikura H, 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, San Diego
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Tachibana N, Chijimatsu R, 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, San Diego
4. 発表年 2021年～2022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 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 development 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 2021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 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 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

〔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/ 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 http://www.u-tokyo-ortho.jp/</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	千々松 良太 (Chijimatsu Ryota) (60803210)	東京大学・医学部附属病院・特任助教 (12601)	

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
研究分担者	矢野 文子 (Yano Fumiko) (80529040)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (12601)	
研究分担者	寺島 裕也 (Terashima Yuya) (90538729)	東京大学・医学部附属病院・客員研究員 (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