

令和 5 年 4 月 18 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：20K09495

研究課題名(和文) シングルセル解析技術に立脚した傍脊柱靭帯の構成細胞解析と後縦靭帯骨化症の病態解明

研究課題名(英文) Single cell analyses of paraspinal ligament-resident cells to reveal pathogenesis of OPLL

研究代表者

大島 寧 (Oshima, Yasushi)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50570016

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)：マウスアキレス腱穿刺モデルを用いてシングルセル解析を行い、修復過程に関わる細胞を解析したところ、プロジェニター集団の中にRSP02を発現する未分化な群が同定された。この細胞群はRSP02の分泌を介して周囲を制御することが予想された。RSP02抗体を投与したところ腱修復過程での軟骨・骨が増加し、逆にRSP02を豊富に発現させると減少した。さらに培養細胞を用いた実験によって、このプロジェニターがRSP02を介して周囲の細胞に作用し、適切に腱・靭帯に分化するよう誘導していることが確認された。RSP02は後縦靭帯にも豊富に発現しており、OPLLの病態にも深く関与することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

このRSP02を分泌するプロジェニター細胞は、後縦靭帯骨化症以外にも様々な腱・靭帯の疾患に関わっている可能性がある。変形性関節症や変形性脊椎症は関節の軟骨や椎間板が変性する疾患であるが、その始まりは関節や脊椎を支持している靭帯の緩みであることが一部で推定されており、本研究で同定したRSP02を分泌するプロジェニター細胞が関節や脊椎の疾患に広く関与している可能性も考えられる。現在研究グループは、様々な疾患における腱・靭帯のシングルセル解析を進めており、この成果を皮切りに、加齢に伴う関節や脊椎の疾患の発症メカニズムを広く解明し、予防法や治療法の開発に繋がりたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Tendon progenitor cells contribute to tissue repair, and some express lubricin (proteoglycan 4; PRG4). However, the mechanisms of ectopic ossification and association of TSPCs are not yet known. Here, we investigated the characteristics of Prg4-positive (+) cells and identified that R-spondin 2 (RSP02), a WNT activator, is specifically expressed in a distinct Prg4+ TSPC cluster. The Rspo2+ cluster was characterized as mostly undifferentiated, and RSP02 overexpression suppressed ectopic ossification in a mouse Achilles tendon puncture model via chondrogenic differentiation suppression. RSP02 expression levels in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament were lower than those in spondylosis patients, and RSP02 protein suppressed chondrogenic differentiation of human ligament cells. RSP02 was induced by inflammatory stimulation and mechanical loading via nuclear factor-kappa B. Rspo2+ cells may contribute to tendon/ligament homeostasis under pathogenic conditions.

研究分野：整形外科学

キーワード：整形外科学 後縦靭帯骨化症

1. 研究開始当初の背景

後縦靭帯骨化症(OPLL)は進行性の後縦靭帯の骨化により脊髄が圧迫され脊髄症を来す疾患であり、本邦の有病率は約3%と比較的頻度が高いものの、未だその発症のメカニズムも不明で、予防や病態を制御する手段はなく、指定難病となっている。OPLLはアジア人に頻度が高いことや家族内発症が多いことから遺伝性の要素があると考えられており、我々を含む厚生労働省脊柱靭帯骨化症調査研究班は頸椎 OPLL の GWAS 研究を実施し、本疾患の発症・進行への関与が推測される6つの1塩基多型(SNP)を報告した(Nat Genet 46:1012,2014)。我々は、その中の1つ rs374810 の近傍の遺伝子 R-Spondin 2 (RSPO2) に注目して解析に取り組んできた。RSPO2 は分泌タンパクであり、Wnt 古典的経路 (Wnt/ β -catenin シグナル) を介し骨・軟骨分化に様々な形で関与していることが報告されており、我々のこれまでの研究結果でも、軟骨細胞の初期分化は抑制するが、軟骨細胞の後期分化や骨芽細胞分化は促進する、といった同様の結果が得られている。一方消化器領域の研究から、RSPO2 は受容体 Lgr5 と協調して組織幹細胞の stemness の維持に関与することが報告され、RSPO2 の新たな側面も注目されてきている。また分子・細胞生物学の世界では、1細胞ごとの発現遺伝子の解析を可能にするシングルセル RNA シーケンス解析(sc-RNAseq)が実用化され、組織を構成する細胞の種類や比率を分析できるようになったことで、臓器や組織の維持機構、疾患のメカニズムを細胞コミュニティの営みとして見直す動きが急速に広がっている。我々は、後縦靭帯を構成する細胞の中でどのような細胞が OPLL の発症に関与するのか、そしてこれらのどの細胞から RSPO2 が産生され、どの細胞に作用して骨化を引き起こすのかを解明すべく本研究を立案した。

2. 研究の目的

in vitro の実験系では、RSPO2 は軟骨細胞の初期分化は抑制するが、軟骨細胞の後期分化や骨芽細胞分化は促進する。靭帯骨化が軟骨内骨化と膜性骨化のいずれの過程を経るにしても、RSPO2 が OPLL の発症に対して促進的に作用するのか、あるいは抑制的に作用するのか、これまで決定的なデータが得られなかった。それ以前に、後縦靭帯において骨化を引き起こす責任細胞でさえ現時点では確証が得られていない。靭帯には成熟した靭帯細胞のほか、靭帯の前駆細胞や組織幹細胞の性質を持った細胞が存在するとされ、さらに骨化に至る過程では血管侵入が見られ、それに伴って血管周囲には血球系マーカー、幹細胞マーカー陽性の細胞も観察されるなど、構成細胞の種類が複雑になっていく。これらの細胞が実際どのような遺伝子を発現する細胞でどのように作用しあうのかを調べることはこれまで困難であったが、それを解決する手段として本研究では sc-RNAseq を用いることにした。OPLL 以外の靭帯骨化症や、腱・靭帯の付着部炎も類似のメカニズムが想定されることから、本研究によって靭帯の構成細胞のコミュニティの在り方を理解できれば、これら腱・靭帯疾患の病態解明にも繋がり、さらには治療法解明に繋がると期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、腱靭帯の異所性軟骨内骨化のモデルとして、マウスアキレス腱穿刺による異所性腱骨化モデルを用いた。またプロジェニターの指標として、Lubricin (Proteoglycan 4, Prg4)に着目し、Prg4-CreERT2 マウスと Rosa26-tdTomato マウスを交配させたトラッキング用マウスを使用した。まずこの Prg4-CreERT2;Rosa26-tdTomato マウスを用いてアキレス腱穿刺モデルを作成し、構成細胞の変化などをシングルセル解析を用いて解析した。次にこの系を用いて RSPO2 と RSPO2 発現細胞の役割を検証した。また RSPO2 自体がどのような制御を受けているか、培養細胞を用いた解析も行った。さらに OPLL や頸髄症で手術を受ける患者の傍脊柱靭帯(後縦靭帯、黄色靭帯)を回収し、組織学的解析や発現解析も行い、疾患に対する妥当性を検証した。

具体的には以下のサブテーマに分けて解析を進めた。

マウス腱骨化モデルを用いた構成細胞の変化の解析

マウス腱骨化モデルを用いた RSPO2 および RSPO2 発現細胞の機能解析

RSPO2 の発現制御機構の解析

後縦靭帯骨化症と RSPO2 との関連の解析

マウス腱骨化モデルを用いた構成細胞の変化の解析

まず Prg4-CreERT2;Rosa26-tdTomato マウスを用いてアキレス腱穿刺モデルを作成し、経時的に組織学的解析、発現解析を行った。次にシングルセル解析を行い、特にプロジェニターを中心に解析を行った。またデポジットされている類似のモデルのシングルセル解析データも解析し、比較した。

マウス腱骨化モデルを用いた RSPO2 および RSPO2 発現細胞の機能解析

シングルセル解析データの数理解析から、RSPO2 陽性サブセットの特徴を解析した。RSPO2 の機能促進、機能抑制系を作成し、腱の異所性軟骨内骨化に及ぼす影響を解析した。またヒト靭

帯由来の初代培養細胞を用いて RSPO2 の機能解析を行った。

RSPO2 の発現制御機構の解析

シングルセル解析データの数理解析から、RSPO2 の誘導に関わると考えられるシグナルを推定し、培養細胞を用いた系で検証した。

後縦靭帯骨化症と RSPO2 との関連の解析

マウスの脊椎における RSPO2 の発現解析のほか、東大病院や、研究協力者のいる鹿児島大学病院で行われる OPLL、頸髄症の手術において発生する傍脊柱靭帯の切除サンプルを回収し、組織切片を作成して組織学的解析を行うとともに、RSPO2 陽性細胞の分布や RSPO2 の mRNA レベルでの発現を解析した。

4. 研究成果

マウス腱骨化モデルを用いた構成細胞の変化の解析

Prg4-CreERT2;Rosa26-tdTomato マウスを用いてアキレス腱穿刺モデルを作成し、経時的に組織学的解析、発現解析を行ったところ、穿刺後 1 週目から異所性に軟骨細胞が出現し、8 週目から骨化層が出現していた。Prg4 陽性細胞の比率は穿刺後 1-2 週で増加傾向を示したが、ベースラインでほとんど発現がなかった RSPO2 も 1-2 週では増加していた。次に Prg4-CreERT2;Rosa26-tdTomato マウスにアキレス腱穿刺を行い、3,4 日後にタモキシフェンを投与し、1 週後にアキレス腱構成細胞を採取し、シングルセル RNA シーケンスを行った。特にプロジェニターを中心に解析を行ったところ、Prg4 陽性サブセットが 2 つ同定され、そのうちの 1 つが特異的に RSPO2 を強く発現していた。デポジットされている類似のモデルのシングルセル解析データも解析したところ、健常状態のマウスアキレス腱では RSPO2 陽性サブセットはほとんど検出できなかったが、侵襲を加えた後は同様に Prg4 陽性 RSPO2 陽性のプロジェニターが出現することが確認できた。

マウス腱骨化モデルを用いた RSPO2 および RSPO2 発現細胞の機能解析

シングルセル解析データの数理解析から、Prg4 陽性 RSPO2 陽性サブセットの特徴を解析した。Prg4 陽性 RSPO2 陽性サブセットはプロジェニターの中でも最も未分化な群に位置していたが、一方の Prg4 陽性 RSPO2 陰性サブセットは Sox9 などの軟骨分化マーカーを特異的に発現しており、異所性軟骨内骨化を起こす主体であることが分かった。シングルセル解析データから細胞間の相互作用を解析したところ、Prg4 陽性 RSPO2 陽性サブセットは Prg4 陽性 RSPO2 陰性サブセットに対して RSPO2 の分泌を介して強く作用することが推定された。

そこで RSPO2 の機能促進、機能抑制系を作成し、腱の異所性軟骨内骨化に及ぼす影響を解析した。Cre 依存的に RSPO2 を強制発現させることができる CAG-EGFP-Rspo2 トランスジェニックマウスを作成し、Prg4-CreERT2 マウスと交配させ、タモキシフェンを投与したのちにアキレス腱穿刺モデルを作成したところ、異所性軟骨内骨化は有意に抑制された（下図）。また野生型マウスのアキレス腱穿刺モデルに RSPO2 抗体を投与したところ、異所性軟骨内骨化は有意に促進した。

対照群のマウスのアキレス腱



Prg4-CreERT2;CAG-EGFP-Rspo2マウスのアキレス腱



RSPO2 は Wnt 古典的経路を活性化するサイトカインであり、Wnt 古典的経路は軟骨細胞の初期分化を抑制することから、上記のような RSPO2 の異所性軟骨内骨化抑制作用は Wnt 古典的経路を介しているのではないかと考え、ヒト靭帯由来初代培養細胞を用いて解析した。すると、リコンビナント RSPO2 を添加した細胞は軟骨分化が有意に抑制され、Wnt 古典的経路を活性化することが知られている LiCl の添加でも同様の結果が得られた。

RSPO2 の発現制御機構の解析

シングルセル解析データの数理解析によって、RSPO2 陽性サブセットで影響が強い転写因子、シグナルを調べたところ、その内の一つに NF- κ B シグナルが検出された。そこでヒト靭帯由来初代培養細胞に NF- κ B を活性化させる炎症性サイトカインを添加したところ、RSPO2 の mRNA レベルは有意に増加し、NF- κ B 阻害剤の添加によって有意に減少した。NF- κ B は力学的負荷によっても活性化しうるが、ヒト靭帯由来初代培養細胞に細胞伸長ストレスを負荷したところ、RSPO2 は有意に発現が増強し、NF- κ B 阻害剤の添加によって有意に減少した。実際に力学的負荷によって I- κ B のリン酸化も亢進したことから、RSPO2 は NF- κ B を介して発現が増加すること

が確認された。NF- κ B は力学的負荷や組織損傷に伴う炎症で活性化されることを考えると、オーバーユースなどによる微小損傷とその後の修復過程でも RSPO2 および RSPO2 陽性サブセットは役割を果たしているのかもしれない。

RSPO2 ヒト傍脊柱靭帯を用いた組織学的解析、発現解析

東大病院や、研究協力者のいる鹿児島大学病院で行われる OPLL、頸髄症の手術において発生する傍脊柱靭帯の切除サンプルを回収し、組織切片を作成して組織学的解析を行ったところ、RSPO2 陽性細胞は頸髄症患者の靭帯と比べ、OPLL 患者の靭帯で有意に減少していた。mRNA レベルでの発現を解析したところ、同様に頸髄症患者の靭帯と比べ、OPLL 患者の靭帯で有意に減少していた。

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 1件）

1. 著者名 Omata Yasunori, Frech Michael, Saito Taku, Schett Georg, Zaiss Mario M., Tanaka Sakae	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 1104 ~ 1104
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 Mori Yoshifumi, Oichi Takeshi, Enomoto-Iwamoto Motomi, Saito Taku	4. 巻 13
2. 論文標題 Automatic Detection of Medial and Lateral Compartments from Histological Sections of Mouse Knee Joints Using the Single-Shot Multibox Detector Algorithm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CARTILAGE	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） 10.1177/19476035221074009	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 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 Chijimatsu Ryota, Miwa Satoshi, Okamura Gensuke, Miyahara Junya, Tachibana Naohiro, Ishikura Hisatoshi, Higuchi Junya, Maenohara Yuji, Tsuji Shinsaku, Sameshima Shin, Takagi Kentaro, Nakazato Keiu, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Tanaka Sakae, Saito Taku	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 -
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 Doi Toru, Ohtomo Nozomu, Oguchi Fumihiko, Tozawa Keiichiro, Nakarai Hiroyuki, Nakajima Koji, Sakamoto Ryuji, Okamoto Naoki, Nakamoto Hideki, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Oka Hiroyuki, Matsudaira Ko, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Association Between Deep Posterior Cervical Paraspinal Muscle Morphology and Clinical Features in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament	5. 発行年 2021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) 10.1177/2192568221989655	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 Doi Toru, Sakamoto Ryuji, Horii Chiaki, Okamoto Naoki, Nakajima Koji, Hirai Shima, Oguchi Fumihiko, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Hayashi Naoto, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 33
2. 論文標題 Risk factors for progression of ossification of the posterior longitudinal ligament in asymptomatic subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Spine	6. 最初と最後の頁 316 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.3.SPINE2082	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 Oshima Yasushi, Nagata Kosei, Nakamoto Hideki, Sakamoto Ryuji, Takeshita Yujiro, Ohtomo Nozomu, Kawamura Naohiro, Iizuka Masaaki, Ono Takashi, Nakajima Koji, Higashikawa Akiro, Yoshimoto Takahiko, Fujii Tomoko, Tanaka Sakae, Oka Hiroyuki, Matsudaira Ko	4. 巻 30
2. 論文標題 Validity of the Japanese core outcome measures index (COMI)-neck for cervical spine surgery: a prospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Spine Journal	6. 最初と最後の頁 402 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00586-020-06657-4	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 Doi Toru, Ohtomo Nozomu, Oguchi Fumihiko, Tozawa Keiichiro, Nakarai Hiroyuki, Nakajima Koji, Sakamoto Ryuji, Okamoto Naoki, Nakamoto Hideki, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Oka Hiroyuki, Matsudaira Ko, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Association Between Deep Posterior Cervical Paraspinal Muscle Morphology and Clinical Features in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament	5. 発行年 2021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) 10.1177/2192568221989655	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 et al.	4. 巻 46
2. 論文標題 Incidence and Risk Factors for Unplanned Return to the Operating Room Following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 E498 ~ E504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.0000000000003822	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 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 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 -
2. 論文標題 TRPV2 is involved in induction of lubricin and suppression of ectopic endochondral ossification in articular joints	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	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) 10.1002/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 Yahiro Yuhei, Maeda Shingo, Morikawa Masato, Koinuma Daizo, Jokoji Go, Ijuin Toshiro, Komiya Setsuro, Kageyama Ryoichiro, Miyazono Kohei, Taniguchi Noboru	4. 巻 8
2. 論文標題 BMP-induced Atoh8 attenuates osteoclastogenesis by suppressing Runx2 transcriptional activity and reducing the Rankl/Opg expression ratio in osteoblasts	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/s41413-020-00106-0	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, 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 2138
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 -

[学会発表] 計7件(うち招待講演 3件/うち国際学会 3件)

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 2020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 2020Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. (国際学会)
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 頰椎後縦靱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会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 琢
2. 発表標題 OAの病態における軟骨と周囲組織との関連
3. 学会等名 第48回日本関節病学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 琢
2. 発表標題 関節軟骨層ごとの主要シグナルの役割
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 琢
2. 発表標題 関節軟骨の維持機構
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

〔図書〕 計3件

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本整形外科学会雑誌	5. 総ページ数 5
3. 書名 変形性関節症の分子病態と治療法開発	

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 実験医学	5. 総ページ数 6
3. 書名 関節軟骨のメカノバイオロジー	

1. 著者名 Saito T.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier.	5. 総ページ数 -
3. 書名 Reference Module in Biomedical Research. Encyclopedia of Bone Biology Chapter "NF-kappaB and HIF Signaling in Osteoarthritis".	

〔産業財産権〕

〔その他〕

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/>

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	齋藤 琢 (Saito Taku) (30456107)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	前田 真吾 (Maeda Shingo) (60353463)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任教授 (17701)	
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