

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：14401
研究種目：挑戦的研究(開拓)
研究期間：2019～2022
課題番号：19H05567・20K20475
研究課題名(和文)骨・軟骨破壊性疾患の分子標的治療薬の創薬基盤構築を目指す骨免疫学の新機軸の創出

研究課題名(英文)New Opportunity in Bone Immunology to Establish a Drug Discovery Platform for Molecular Targeted Therapeutics for Bone and Cartilage Destructive Diseases.

研究代表者
西村 理行(Nishimura, Riko)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：60294112
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,900,000円

研究成果の概要(和文)：「免疫細胞が直接的に骨芽細胞および軟骨細胞に作用し、その組織破壊を誘導する」という仮説を提唱し、神経軸索誘導因子であるセマフォリン4Dが、可溶性分子として切断され、炎症性サイトカインとして機能することを明らかにした。また、セマフォリン4Dが関節軟骨細胞の受容体複合体であるPlexinB2とc-Metに結合し、Traf2-NF- κ B経路およびras-MEK-Erk1/2経路を活性化し、Mmp3、Mmp13、Adams4およびAdams5の発現を顕著に誘導することを見出した。さらにこれらの細胞内シグナルを受けて、転写因子I κ BおよびC/EBP β の活性化が必要であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
セマフォリン4Dが新たな非古典的シグナル伝達経路を介して、転写制御を行うことを見出し、ノックアウトマウスおよびその細胞を用いて、実証した。さらにCRISPR/Cas9ゲノム編集技術を用いて作製した、Mmp3ノックインマウスを用いたハイスループットスクリーニングシステムを完成させた。このシステムにより、細胞株より生理学的あるいは病理学的に適切な初代関節軟骨細胞を用いて、内在性のMmp3の発現上昇を抑制する低分子化合物を探索することも確認できた。またSARS-CoV-2ウイルスのワクチンで開発されたmRNAベクターを改良して、関節内に目的分子を導入できるシステムを完成した。

研究成果の概要(英文)：We proposed the hypothesis that "immune cells act directly on osteoblasts and chondrocytes to induce their tissue destruction," and demonstrated that semaphorin 4D, a neuroaxon guidance factor, is cleaved as a soluble molecule and functions as a proinflammatory cytokine. We also demonstrated that semaphorin 4D binds to the receptor complexes PlexinB2 and c-Met in articular chondrocytes, activates the Traf2-NF- κ B pathway and the ras-MEK-Erk1/2 pathway, and activates Mmp3, Mmp 13, Adams4 and Adams5 by activating the Traf2-NF- κ B and ras-MEK-Erk1/2 pathways. We further found that activation of the transcription factors I κ B and C/EBP β is required for these intracellular signals.

研究分野：分子生物学

キーワード：軟骨代謝 骨免疫学 細胞内シグナル 関節リウマチ 転写因子

1. 研究開始当初の背景

未曾有の超高齢社会を迎え、歯周疾患、骨粗鬆症、関節リウマチ、悪性腫瘍の骨転移などの骨および軟骨組織の破壊性疾患が増加しており、臨床的にも医療経済的にも大きな問題として顕在化している。これらの疾患に対しては、破骨細胞による骨吸収を阻害する第一世代の治療薬、骨芽細胞による骨形成を促進する第二世代の治療薬が開発され、一定の効果を上げている。特に骨吸収、軟骨破壊や骨形成の分子メカニズムに基づく抗体治療法やサイトカイン療法の開発、臨床応用も進んでいる。しかし未だこれらの疾患を完全に制御するには至っておらず、これら治療薬の副作用や医療費増大による国家財政圧迫などの課題も山積している。したがって、従来と異なる観点から、骨および軟骨の組織破壊に関与するメカニズムを解明し、新たなコンセプトに基づく第三の治療薬の開発が急務である。

炎症・免疫反応が、歯周疾患および関節リウマチの発症過程に深く関与しており、近年、骨粗鬆症の発症あるいは病態の進展にも関わっていることが明らかにされつつある。特に骨粗鬆症の進展に伴って関節リウマチを併発することもしばしば認められる。骨組織および軟骨組織は骨髄あるいは関節腔と接しているため、骨芽細胞および軟骨細胞が免疫細胞と細胞間相互作用を有していると想定される。この考えに基づいて、骨生物学と免疫学の融合、いわゆる“骨免疫学”が創出され新たな学問領域として脚光を浴びている。しかしこれまでの骨免疫学は、破骨細胞と免疫細胞の連関を中心に展開されてきたが、骨組織および軟骨組織の破壊過程に対する免疫細胞の直接的関与は、探索されていない。したがって、新たな作用機序に基づく骨・軟骨破壊性疾患治療薬の開発には、斬新な切り口から骨免疫学に取り組み、骨・軟骨破壊性疾患に潜む未知の発症メカニズムの解明が必要である。

2. 研究の目的

上記1.の状況を鑑みて、研究代表者は、“免疫細胞が直接的に骨芽細胞および軟骨細胞に作用し、その組織破壊を誘導する”という仮説を提唱し、この仮説を検証することにより骨免疫学の新機軸を切り拓くとともに、“その研究結果に基づき、免疫細胞による骨組織および軟骨組織の破壊を抑止する第三世代の治療薬の開発に貢献する”ことを目指した。

3. 研究の方法

(1) マウス骨髄より、骨髄細胞を分離し、M-CSFを含む培地で培養し、マクロファージへの分化を誘導した。このマクロファージにLPSを添加し、その培養上清を回収した。この培養上清をマウス関節軟骨表層細胞、マウス成長軟骨細胞およびマウス骨芽細胞に添加し、各種、炎症性サイトカインや骨および軟骨組織分解酵素の遺伝子発現をRT-qPCR法にて検索した。

(2) LPS刺激マクロファージの培養上清を分子量カラムでの粗精製による分画による解析ならびにショットガン法による質量分析を行った。

(3) LPS刺激マクロファージの培養上清をウエスタンブロット法にて解析した。またLPS刺激マクロファージにける遺伝子発現の変動をRT-qPCR法にて解析した。

(4) マウス関節軟骨表層細胞にリコンビナントセマフォリン4D(以下、セマフォリン4D)を添加し、マウス関節軟骨表層細胞に発現する遺伝子とタンパク質をRT-qPCRならびにウエスタンブロット法にて解析した。

(5) マウス関節軟骨表層細胞に対するセマフォリン4Dの関与を調べるために、抗セマフォリン4D抗体を添加して、その効果をRT-qPCRにて検索した。

(6) マウス関節軟骨表層細胞にセマフォリン4Dを作用させ、その遺伝子発現をRNA-seq解析にて検索した。

(7) マウス関節軟骨器官培養系にセマフォリン4Dを添加し、その効果を病理組織学的解析ならびにプロテオグリカンの分泌量にて評価した。

(8) コラーゲン誘導性関節リウマチマウスモデルを用いて、セマフォリン4Dの関節リウマチの発症への関与を検討した。また関節部位でのセマフォリン4Dの発現は、免疫染色法にて検索した。なおセマフォリン4Dノックアウトマウスは、CRISPR/Cas9ゲノム編集法にて作製した。

(9) セマフォリン4Dのレセプターおよび細胞内シグナルの候補分子の関与は、shRNAを用いたノックダウン実験にて評価した。

(10) NF-κBシグナルの活性化は、NF-κB結合ドメインをタンデムに有するルシフェラーゼレポーター遺伝子を用いたレポーターアッセイ、免疫染色によるNF-κBの核内移行、およびウエスタンブロット法により評価した。

4. 研究成果

(1) LPSにて炎症を惹起された骨髄由来マクロファージが骨芽細胞及び軟骨細胞に直接的に作用し、IL-6、RANKL、Mmp13、Mmp3、Adamts4およびAdamts5の発現を誘導し、骨基質および軟骨基質を破壊するという新知見を見出した。

(2) 上記炎症性マクロファージが分泌するタンパク質を質量分析にて検索し、新規性の高いタ

ンパク質群を同定した。その中に、神経軸索誘導因子である、セマフォリン 4D が存在していた。(3) LPS 刺激マクロファージの培養上清中に、可溶性セマフォリン 4D が分泌されていることを見出した。

(4) LPS 刺激された骨髄マクロファージは、セマフォリン 4D を可溶性に切断することに関与している Mmp14 ならびに Adamts17 の発現を誘導していた。したがって、LPS 刺激により誘導されたこれら酵素が、膜型セマフォリン 4D を shedding し、可溶性セマフォリン 4D を分泌していると考えられた。なお、骨髄マクロファージは、LPS 非添加でも、遺伝子発現していることを認めた。

(5) セマフォリン 4D は、マウス関節軟骨表層細胞における Mmp13 の発現を濃度依存性かつ時間依存性に誘導した。

(6) セマフォリン 4D は、マウス関節軟骨表層細胞において、炎症関連遺伝子群を誘導することが、RNA-seq 解析にて判明した。

(7) セマフォリン 4D は、マウス関節軟骨表層細胞において、Mmp3、IL-6、RANKL、Adamts4 および Adamts5 の発現を誘導した。(6) の解析結果と合わせて考えると、セマフォリン 4D は、関節軟骨表層細胞に対して、炎症性サイトカインとして作用することが明らかになった。

(8) セマフォリン 4D は、骨芽細胞、成長軟骨細胞および関節軟骨深層細胞においても Mmp13 の発現を促進した。

(9) LPS によるマウス関節軟骨表層細胞における Mmp13 遺伝子誘導効果は、抗セマフォリン 4D 抗体にて部分的に抑制された。したがって、LPS 刺激されたマウス関節軟骨表層細胞は、セマフォリン 4D 以外にも、Mmp13 などの遺伝子を誘導する分泌タンパク質を産生していることが明らかとなった。

(10) セマフォリン 4D は、マウス関節軟骨器官培養系にて関節軟骨を破壊することが見出された(図 1)。この培養系には、免疫細胞などの介在は、無いと考えられるので、セマフォリン 4D の関節軟骨破壊は、直接的な作用であると考えられた。

(11) コラーゲン誘導性関節リウマチマウスモデルにおいて、関節軟骨破壊に伴って、マクロファージ、リンパ球および破骨細胞に、セマフォリン 4D が発現していることが確認された。このコラーゲン誘導性関節リウマチの程度は、セマフォリン遺伝子ノックアウトマウスで顕著に抑制されることが見出された。

(12) 関節軟骨表層細胞に対するセマフォリン 4D のレセプターを検討するために、その候補遺伝子の発現を検索したところ、PlexinB2 の発現が顕著に高いことが明らかとなった。一方、PlexinB1、PlexinB3 および Cd72 の発現は低かった。また、shRNA にて PlexinB2 をノックダウンしたところ、関節軟骨表層細胞に対するセマフォリン 4D の効果は、ほぼ消失した。他方、PlexinB1 のノックダウンは、ほとんど効果を示さなかった。この結果をさらに解析するために、PlexinB2 遺伝子ノックアウトマウスを作製し、そのマウスから関節軟骨表層細胞を分離培養したところ、セマフォリン 4D の反応性が有意に抑制されていた。

(13) Plexin ファミリーは、チロシンキナーゼ型レセプター、c-Met と複合体を形成する報告が散見されている。そこで、セマフォリン 4D が、c-Met を介して細胞内にシグナルを伝達しているかを検討した。マウス関節軟骨表層細胞にセマフォリン 4D を添加すると、c-Met ならびにその細胞内シグナル伝達分子である Erk1/2 がリン酸化され、活性化することを見出した。また c-Met をノックダウンすると、関節軟骨表層細胞に対するセマフォリン 4D の効果が阻害された。さらに、マウス関節軟骨器官培養系におけるセマフォリン 4D の関節破壊作用も、c-Met 阻害剤の添加により、抑制されることが、病理組織学的検索により見出された。

(14) PlexinB2 の下流シグナル分子を同定するために、セマフォリン 4D にて刺激したマウス関節軟骨表層細胞の細胞溶解液を抗 PlexinB2 抗体にて免疫沈降し、そのサンプルの質量分析解析を行った。その結果、Traf2 が同定された。免疫共沈降法実験により、Traf2 がセマフォリン 4D 刺激依存性に、PlexinB2 に結合することも明らかとなった。さらに、Traf2 遺伝子ノックアウトマウス由来の関節軟骨表層細胞では、セマフォリン 4D に対する反応性が消失していた。

(15) Traf2 の下流シグナルである NF- κ B 経路に対するセマフォリン 4D の関与を検討したところ、セマフォリン 4D がマウス関節軟骨表層細胞において、NF- κ B シグナルを活性化すること

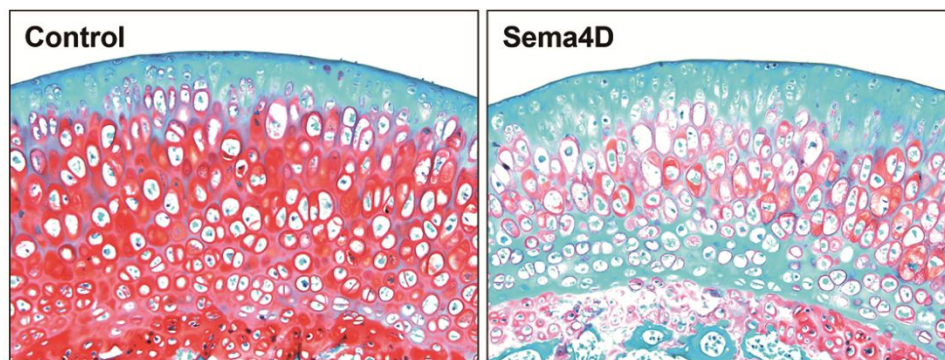
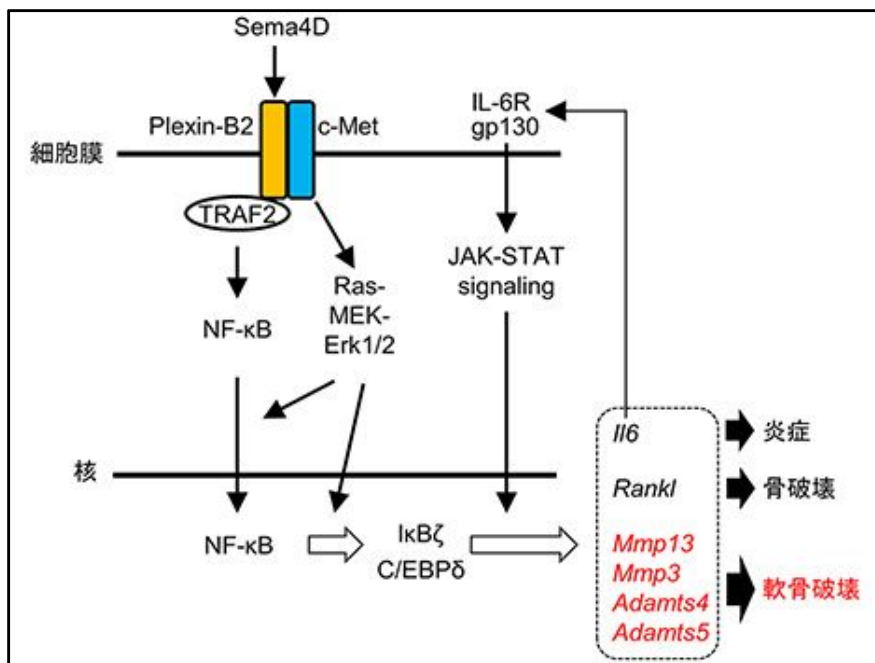


図1 Sema4D による関節軟骨破壊
Sema4D をマウス大腿骨頭器官培養系に添加、培養後、組織解析を行った。

を示した。また NF- κ B シグナル阻害剤は、セマフォリン 4D のマウス関節軟骨表層細胞に対する作用を阻害した。

(16) セマフォリン 4D によるマウス関節軟骨表層細胞における Mmp13 の発現誘導は、シクロヘキシミド添加で阻害された。したがって、Mmp13 を誘導するためには、de novo に Mmp13 を誘導するための転写因子が発現、産生される必要性を示している。そこでセマフォリン 4D をマウス関節軟骨表層細胞に添加し、RNA-seq 解析した結果を検討した結果、IkB ζ と C/EBP δ の 2 つの転写因子が発現が誘導されていることを確認した。この結果を検証するために、RT-qPCR にて各々の発現を検討した結果、セマフォリン 4D が、IkB ζ と C/EBP δ の遺伝子である、Nfkbiz と Cebp δ を誘導することを確認した。Nfkbiz の過剰発現は、Mmp13、Mmp3 および Cebp δ を誘導した。また Cebp δ の過剰発現は、Mmp13 の発現を誘導した。

(17) Nfkbiz 遺伝子ノックアウトマウスから分離培養した関節軟骨表層細胞にセマフォリンを添加したところ、Mmp13、Mmp3 および Cebp δ の発現誘導効果が著明に抑制された。さらにクロマチン免疫沈降法により、IkB ζ および C/EBP δ が Mmp13 遺伝子プロモーターに結合することも示された。



以上より、セマフォリン 4D が関節軟骨細胞の受容体複合体である PlexinB2 と c-Met に結合し、Traf2 NF- κ B 経路および ras MEK Erk1/2 経路を活性化し、軟骨組織を破壊する Mmp3、Mmp13、Adamts4 および Adamts5 の発現を顕著に誘導することを見出した。さらに、これらの細胞内シグナルを受けて、転写因子 IkB ζ および C/EBP δ の活性化が必要であることが明らかとなった(図2)。

図2 Sema4D による活性化される細胞内シグナルと転写様式

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Takahata Yoshifumi, Hagino Hiromasa, Kimura Ayaka, Urushizaki Mitsuki, Kobayashi Sachi, Wakamori Kanta, Fujiwara Chika, Nakamura Eriko, Yu Kayon, Kiyonari Hiroshi, Bando Kana, Murakami Tomohiko, Komori Toshihisa, Hata Kenji, Nishimura Riko	4. 巻 4
2. 論文標題 Smoc1 and Smoc2 regulate bone formation as downstream molecules of Runx2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	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/s42003-021-02717-7	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 Nakamura Eriko, Hata Kenji, Takahata Yoshifumi, Kurosaka Hiroshi, Abe Makoto, Abe Takaya, Kihara Miho, Komori Toshihisa, Kobayashi Sachi, Murakami Tomohiko, Inubushi Toshihiro, Yamashiro Takashi, Yamamoto Shiori, Akiyama Haruhiko, Kawaguchi Makoto, Sakata Nobuo, Nishimura Riko	4. 巻 4
2. 論文標題 Zfhx4 regulates endochondral ossification as the transcriptional platform of Osterix in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	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/s42003-021-02793-9	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 Katada Ryogo, Tanaka Junichi, Takamatsu Koki, Hata Kenji, Yasuhara Rika, Ohnuma Shintaro, Takakura Ikuko, Nishimura Riko, Shiota Tatsuo, Mishima Kenji	4. 巻 586
2. 論文標題 Induction of salivary gland-like cells from epithelial tissues transdifferentiated from mouse embryonic fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 55 ~ 62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.11.064	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 Takahata Y, Murakami T, Hata K, Nishimura R.	4. 巻 14
2. 論文標題 Molecular Mechanisms Involved in the Progression and Protection of Osteoarthritis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Mol Pharmacol	6. 最初と最後の頁 165-169
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 Murakami T, Takahata Y, Hata K, Nishimura R	4. 巻 62
2. 論文標題 Role of interleukin-1 and inflammasomes in oral disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 242-248
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 Ruengsinpinya L, Murakamia T, Nakamura E, Takahata Y, Hata K, Nakaminamia Y, Okaeb H, Nishimura R.	4. 巻 533
2. 論文標題 G protein subunit 1 is an important mediator of the late stage of endochondral ossification.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 90+96
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 Akiba K, Narumi S, Nishimura R, Kato-Fukui Y, Takada S, Hasegawa Y, Fukami M	4. 巻 87
2. 論文標題 SOX9 is co-localized with paraspeckle protein NONO in cultured murine Sertoli cells and features structural characteristics of intrinsically disordered proteins.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 1124-1125
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 Ono Koichiro, Hata Kenji, Nakamura Eriko, Ishihara Shota, Kobayashi Sachi, Nakanishi Masako, Yoshida Michiko, Takahata Yoshifumi, Murakami Tomohiko, Takenoshita Seiichi, Komori Toshihisa, Nishimura Riko, Yoneda Toshiyuki	4. 巻 4
2. 論文標題 Dmrt2 promotes transition of endochondral bone formation by linking Sox9 and Runx2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01848-1	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 Nishimura R, Hata K, Takahata Y, Murakami T, Nakamura E, Ohkawa M, Ruengsinpinya L.	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Signal Transduction Pathways and Transcription Factors in Cartilage and Joint Diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041340.	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 Takahata Y, Murakami T, Hata K, Nishimura R.	4. 巻 13
2. 論文標題 Molecular Mechanisms Involved in the Progression and Protection of Osteoarthritis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Mol Pharmacol	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1874467213666200417122933	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 Nishimura Riko	4. 巻 24
2. 論文標題 Bone and Cartilage Biology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5264 ~ 5264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24065264	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 Murakami Tomohiko, Takahata Yoshifumi, Hata Kenji, Ebina Kosuke, Hirose Katsutoshi, Ruengsinpinya Lerdluck, Nakaminami Yuri, Etani Yuki, Kobayashi Sachi, Maruyama Takashi, Nakano Hiroyasu, Kaneko Takehito, Toyosawa Satoru, Asahara Hiroshi, Nishimura Riko	4. 巻 15
2. 論文標題 Semaphorin 4D induces articular cartilage destruction and inflammation in joints by transcriptionally reprogramming chondrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Signaling	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) 10.1126/scisignal.abl5304	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 Inubushi Toshihiro, Nakanishi Yuichiro, Abe Makoto, Takahata Yoshifumi, Nishimura Riko, Kurosaka Hiroshi, Irie Fumitoshi, Yamashiro Takashi, Yamaguchi Yu	4. 巻 18
2. 論文標題 The cell surface hyaluronidase TMEM2 plays an essential role in mouse neural crest cell development and survival	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	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) 10.1371/journal.pgen.1009765	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

1. 著者名 Yagi Hiroko, Takahata Yoshifumi, Murakami Tomohiko, Nakaminami Yuri, Hagino Hiromasa, Yamamoto Shiori, Murakami Shinya, Hata Kenji, Nishimura Riko	4. 巻 40
2. 論文標題 Transcriptional regulation of FRZB in chondrocytes by Osterix and Msx2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 723 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-022-01345-3	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 Omatsu Yoshiki, Aiba Shota, Maeta Tomonori, Higaki Kei, Aoki Kazunari, Watanabe Hitomi, Kondoh Gen, Nishimura Riko, Takeda Shu, Chung Ung-il, Nagasawa Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Runx1 and Runx2 inhibit fibrotic conversion of cellular niches for hematopoietic stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	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/s41467-022-30266-y	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 Murakami Tomohiko, Nakaminami Yuri, Takahata Yoshifumi, Hata Kenji, Nishimura Riko	4. 巻 23
2. 論文標題 Activation and Function of NLRP3 Inflammasome in Bone and Joint-Related Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5365 ~ 5365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105365	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 Takahata Yoshifumi, Hagino Hiromasa, Kimura Ayaka, Urushizaki Mitsuki, Yamamoto Shiori, Wakamori Kanta, Murakami Tomohiko, Hata Kenji, Nishimura Riko	4. 巻 23
2. 論文標題 Regulatory Mechanisms of Prg4 and Gdf5 Expression in Articular Cartilage and Functions in Osteoarthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4672 ~ 4672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23094672	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11件(うち招待講演 4件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Kobayashi S, Hata K, Takahata Y, Murakami T, Uzawa N, Nishimura R.
2. 発表標題 Identification of Chondrocyte-specific Sox9 Enhancers Important for Skeletal Development
3. 学会等名 ASBMR 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 紗知, 波多 賢二, 高畑 佳史, 村上 智彦, 西村 理行
2. 発表標題 軟骨細胞におけるSox9遺伝子のエンハンサー領域の同定と機能解析
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hata K, Ono K, Nakamura E, Kobayashi S, Takahata Y, Murakami T, Nishimura R
2. 発表標題 Dmrt2 promotes transition of endochondral ossification by linking Sox9 and Runx2
3. 学会等名 48th annual meeting of the European Calcified Tissue Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishimura R
2. 発表標題 Regulation of bone and cartilage development by transcription factors.
3. 学会等名 9th Japan-Thai-Korea Dental Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murakami T, Takahata Y, Hata K, Ebina K, Hirose K, Nakaminami Y, Toyosawa S, Asahara H, Nishimura R
2. 発表標題 Axon guidance molecule Semaphorin 4D induces cartilage destruction by activating non-canonical signaling pathway
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 中南 友里, 村上 智彦, 高畑 佳史, 波多 賢二, 西村 理行
2. 発表標題 小胞体ストレスはリポ多糖に対する炎症応答を増強する
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上智彦、高畑佳史、波多賢二、中南友里、西村理行
2. 発表標題 骨軟骨形成におけるGタンパク質サブユニット 1の機能解析
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hata K
2. 発表標題 Transcriptional control of skeletal development
3. 学会等名 第20回松山国際学術シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hata K, Kobayash S, Takahata Y, Murakami T, Nishimura R
2. 発表標題 Identification of Chondrocyte-specific Sox9 Enhancers Important for Skeletal Development
3. 学会等名 Japan Bone Academy 2022(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto S, Hagino H, Murakami T, Hata K, Nishimura R, Takahata Y
2. 発表標題 Challenging of identification of genes in the onset and progression of pathogenesis of osteoarthritis
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 Nishimura R
2. 発表標題 Transcriptional Network in Bone and Cartilage Development.
3. 学会等名 70 Years Celebration Symposium of School of Dentistry, Osaka University(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Riko Nishimura and Hendrik Terheyden	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Quintessence Publishing Deutschland	5. 総ページ数 -
3. 書名 Cell-to-Cell Communication; Cell Atlas; Visual Biology in Oral Medicine	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 軟骨・骨・関節疾患の予防または治療用医薬組成物および軟骨・骨・関節疾患の予防または治療用薬剤のスクリーニング方法	発明者 西村 理行、村上 智彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-213230	出願年 2020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	村上 智彦 (Murakami Tomohiko) (50510723)	大阪大学・大学院歯学研究科・講師 (14401)	
研究分担者	高畑 佳史 (Takahata Yoshifumi) (60635845)	大阪大学・大学院歯学研究科・助教 (14401)	
研究分担者	波多 賢二 (Hata Kenji) (80444496)	大阪大学・大学院歯学研究科・准教授 (14401)	

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
---------	---------