

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592282

研究課題名(和文)加齢依存性変形性関節症に関わる新規クロマチン蛋白

研究課題名(英文)A novel chromatin protein on aging-dependent osteoarthritis

研究代表者

谷口 昇(TANIGUCHI, NOBORU)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：20626866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：クロマチン蛋白HMGB2は加齢依存性の変形性関節症を引き起こす原因遺伝子であることが既に報告されている。今回我々はマウス骨髄細胞より間葉系幹細胞(MSC)を確立し、野生型MSCとマイクロアレイで比較した結果、Hmgb2<sup>-/-</sup> MSCで最も発現が低かった遺伝子Xは、早老症の原因遺伝子として報告されていた。これはHMGB2-遺伝子Xのカスケードが、老化現象に密接に関わることを意味する。HMGB2<sup>-/-</sup> MSCは軟骨分化のみならず、骨分化、脂肪分化にも影響を及ぼすため、これまで報告されたWnt/beta-cateninシグナル以外にも、関節軟骨変性に影響を及ぼす他の経路が存在する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that a chromatin protein HMGB2 is responsible for aging-dependent osteoarthritis. We succeeded to establish bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSC) from WT and Hmgb2<sup>-/-</sup> mice and found that a gene X is most down-regulated in Hmgb2<sup>-/-</sup> MSC. Interestingly, the knockout mice of this gene has been reported as a progeria model, showing that HMGB2-gene X cascade is deeply involved in aging phenomenon. We also found that the mice caused early osteoarthritis. In vitro study, Hmgb2<sup>-/-</sup> MSC affected not only on chondrogenesis but on osteogenesis and adipogenesis. These findings suggest that new pathways other than Wnt/beta-catenin signal might exist on articular cartilage degeneration.

研究分野：整形外科学

キーワード：変形性関節症 加齢 軟骨代謝

### 1. 研究開始当初の背景

変形性関節症は高齢者で最も罹患率の高い関節疾患である。この初期の発症機序とされる軟骨表層の加齢依存的な変性が何故起こるのか、そのメカニズムに関しては不明である。

### 2. 研究の目的

HMGB2 の軟骨表層の恒常性維持に関する役割を、同じく軟骨表層に特異的に発現し、軟骨保護作用が報告されている SZP(別名 PRG4,lubricin)との関係を中心に、核内転写レベルの観点から明らかにする。また、軟骨未分化細胞における HMGB2 とその標的遺伝子の役割についても検討する。

### 3. 研究の方法

1.HMGB2 の軟骨表層の恒常性維持に関する役割を核内転写レベルの観点から明らかにする。

2.HMGB2 の間葉系幹細胞(以下 MSC)における役割を解明し、加齢依存性に消失する HMGB2 の軟骨表層における役割を検討する。

3.野生型と Hmgb2-/-マウス骨髄からの抽出した MSC を用いて、加齢依存性の変形性関節症を起こす標的因子を検索し、HMGB2 との関係性を明らかにする。

### 4. 研究成果

クロマチン蛋白 HMGB2 は加齢依存性の変形性関節症を引き起こす原因遺伝子であることが既に報告されている。HMGB2 の発現は関節軟骨において SZP と一致するが、間葉系幹細胞(MSC)を用いた軟骨化の実験では、発現の時期にずれがあり、promoter 解析の結果も含めて、HMGB2 と別の経路で制御されていることが分かった。さらにマウス骨髄細胞より MSC を確立し、野生型(WT)MSC とマイクロアレイで比較した結果、Hmgb2-/-MSC で最も発現が低かった遺伝子 X は、早老症のモデルマウスとして報告されていた。これは HMGB2-遺伝子 X のカスケードが、老化現象に密接に関わることを意味する。HMGB2-/-MSC は軟骨分化のみならず、骨分化、脂肪分化にも影響を及ぼすため、これまで報告された Wnt/beta-catenin シグナル以外にも、関節軟骨変性に影響を及ぼす経路が存在する可能性がある。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 27 件)

- Miyoshi N, Suenaga N, Oizumi N, Taniguchi N, Ito H. Rotator cuff reconstruction and humeral head replacement using smaller humeral prostheses in cuff tear arthropathy patients under 70 years of age. *Open J Orthopedics*. 2014;4(10):50898. (査読有)
- Taniguchi N, Suenaga N, Oizumi N, Miyoshi N, Yamaguchi H, Inoue K, Chosa E. Bone marrow

stimulation at the footprint of arthroscopic surface-holding repair advances cuff repair integrity. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24(6):860-6. (査読有)

- Ishida Y, Chosa E, Taniguchi N. Pseudoaneurysm as a complication of shoulder arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 May;23(5):1549-51. (査読有)
- Inoue K, Suenaga N, Oizumi N, Sakamoto Y, Sakurai G, Miyoshi N, Taniguchi N, Tanaka Y. Suprascapular notch variations: a 3DCT study. *J Orthop Sci*. 2014;19(6):920-4. (査読有)
- Taniguchi N, Suenaga N, Oizumi N, Miyoshi N, Araki N, Chosa E. Surface-holding repair: an original arthroscopic rotator cuff repair technique. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014;23(5):620-7. (査読有)
- Grogan SP, Chen X, Sovani S, Taniguchi N, Colwell CW Jr, Lotz MK, D'Lima DD. Influence of cartilage extracellular matrix molecules on cell phenotype and neocartilage formation. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(1-2):264-74. (査読有)
- Monemdjou R, Vasheghani F, Fahmi H, Perez G, Blati M, Taniguchi N, Lotz M, St-Arnaud R, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Beier F, Kapoor M. Cartilage-specific deletion of PPAR $\gamma$  results in abnormal endochondral ossification, and cartilage growth and development. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1551-61. (査読有)
- Caramés B, Hasegawa A, Taniguchi N, Miyaki S, Blanco FJ, Lotz M. Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):575-81. (査読有)
- Caramés B, Taniguchi N, Seino D, Blanco FJ, D'Lima D, Lotz M. Mechanical injury suppresses autophagy regulators and its pharmacological activation results in chondroprotection. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1182-92. (査読有)
- Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Ichinose S, Makita K, Setoguchi Y, Nakajima T. Synovial inhibitor LS102 reduces endoplasmic reticulum stress-induced collagen synthesis in an in vitro model of stress-related interstitial pneumonia. *Int J Mol Med*. 2014 (in press) (査読有)
- Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8 $^{+}$  as well as CD4 $^{+}$  T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*. 2014 (in press) (査読有)
- Nakajima F, Komoda A, Kawate M, Aratani S, Fujita H, Nakatani K, Akiyama M, Makita K, Nakajima T. Effects of Xenon Irradiation of Stellate Ganglion Region on Fibromyalgia. *J*

- Phys Ther Sci.* 2014 (in press) (査読有)
13. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest.* 2014;124(8):3431-42. (査読有)
  14. Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, Wong PK, Chapman E, Fang D, Zhang DD. Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. *Genes Dev.* 2014;28(7):708-22. (査読有)
  15. Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama SI, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheumatol.* 2013;66(3):560-8. (査読有)
  16. Sato T, Ariella CR, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(10):e2479. (査読有)
  17. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R130. (査読有)
  18. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain.* 2013;136 (9):2876-2887. (査読有)
  19. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* 2013;23(5):846-50. (査読有)
  20. Yagishita N, Aratani S, Leach C, Amano T, Yamano Y, Nakatani K, Nishioka K, Nakajima T. RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med.* 2012;30:1281-6. (査読有)
  21. Tanabe C, Maeda T, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H. The ubiquitin ligase synoviolin upregulates amyloid  $\beta$  production by targeting a negative regulator of  $\gamma$ -secretase, Rer1, for degradation. *J Biol Chem.* 2012;287(53):44203-44211. (査読有)
  22. Yagishita N, Aratani S, Leach C, Amano T, Yamano Y, Nakatani K, Nishioka K, Nakajima T. RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med.* 2012;30:1281-6. (査読有)
  23. Tanabe C, Maeda T, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H. The ubiquitin ligase synoviolin upregulates amyloid  $\beta$  production by targeting a negative regulator of  $\gamma$ -secretase, Rer1, for degradation. *J Biol Chem.* 2012;287(53):44203-44211. (査読有)
  24. 石田康行, 帖佐悦男, 谷口昇, 田島卓也, 山口奈美, 大田智美, 中村志保子 Os acromiale を伴った腱板断裂に対する鏡視下腱板修復、Os acromiale 切除術 JOSKAS 2014;39(3): 564-568. (査読有)
  25. 三好直樹, 伊藤浩, 末永直樹, 大泉尚美, 谷口昇 70 歳未満の修復不能な広範囲腱板断裂に対する小径人工骨頭置換術を併用した腱板再建術 肩関節 2013;37(3):1221-1225. (査読有)
  26. 大泉尚美, 末永直樹, 吉岡千佳, 山根慎太郎, 谷口昇 腱板断裂に対する鏡視下 Surface-holding 法の治療成績と cuff integrity 肩関節 2013;37(3):1085-1088. (査読有)
  27. 谷口昇, 末永直樹, 山口浩 術前拳上不全な Rotator Cuff Deficient Arthropathy に対する人工骨頭置換術と腱板再建術 肩関節 2012;36(3):829-832. (査読有)
- [学会発表](計 21 件)
1. 谷口昇, 末永直樹, 大泉尚美, 三好直樹, 石田康行, 帖佐悦男 重度の cuff tear arthropathy に対して広背筋・大胸筋・肩甲下筋部分移行を併用した小径骨頭による人工骨頭置換術を行った 1 例 第 45 回日本人工関節学会 2015 年 2 月 27-28 日 福岡国際会議場
  2. Taniguchi N, Suenaga N, Oizumi N, Miyoshi N, Chosa E. Surface-holding repair: an original arthroscopic rotator cuff repair technique. XXVI SICOT Triennial World Congress. Rio de Janeiro, Brazil. 2014 年 11 月 19-22 日
  3. Taniguchi N, Suenaga N, Miyoshi N, Oizumi N, Chosa E. Outcome of anatomic reconstructive surgery for the elderly with irreparable massive rotator cuff tear. XXVI SICOT Triennial World Congress. Rio de Janeiro, Brazil. 2014 年 11 月 19-22 日
  4. 谷口昇, 石田康行, 矢野浩明, 中村志保子, 宮崎茂明, 末永直樹, 帖佐悦男 腱板断裂後関節症の関節内遊離骨片が腕神経叢麻痺を呈した一例 第 41 回日本肩関節学会 2014 年 10 月 25-26 日 佐賀市
  5. Taniguchi N, Suenaga N, Oizumi N, Miyoshi N,

- Chosa E. Bone marrow stimulation during arthroscopic rotator cuff repair advances cuff repair integrity. 25<sup>th</sup> SECEC-ESSSE Congress. Istanbul, Turkey. 9月17-20日
6. 谷口昇、末永直樹、吉岡千佳、大泉尚美、石田康行、帖佐悦男 鏡視下 surface-holding 法施行後の再断裂症例に対する経時的変化の検討 第6回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 広島市 2014年7月26-27日
  7. 谷口昇、末永直樹、吉岡千佳、大泉尚美、石田康行、帖佐悦男 生物学的治癒促進を目的とした ARCR と腱板修復形態の検討 第87回日本整形外科学会学術総会 神戸市 2014年5月22-25日
  8. 谷口昇、末永直樹、三好直樹、大泉尚美、帖佐悦男 後期高齢者の修復不能な腱板広範囲断裂に対する小径骨頭を用いた人工骨頭置換術と腱板再建術 第44回日本人工関節学会 沖縄コンベンションセンター 2014年2月21-22日
  9. 谷口昇、Martin Lotz 加齢依存性変形性関節症とクロマチン蛋白 HMGB2 の役割 第28回日本整形外科基礎学会 千葉市 2013年10月17-18日
  10. 谷口昇、末永直樹、三好直樹、帖佐悦男 超高齢者の修復不能な腱板広範囲断裂に対する解剖学的再建術 第40回日本肩関節学会 京都市 2013年9月27-28日
  11. 谷口昇、末永直樹、吉岡千佳、大泉尚美、帖佐悦男 生物学的治癒促進を目的とした ARCR と腱板修復形態の検討 第40回日本肩関節学会 京都市 2013年9月27-28日
  12. 谷口昇、末永直樹、大泉尚美、三好直樹、帖佐悦男 高齢者と若年者の広範囲腱板断裂と鏡視下 Surface-holding 法 第40回日本肩関節学会 京都市 2013年9月27-28日
  13. 谷口昇、末永直樹、吉岡千佳、大泉尚美、帖佐悦男 鏡視下 surface holding 法施行後の再断裂症例の経時的変化の検討 第40回日本肩関節学会 京都市 2013年9月27-28日
  14. 谷口昇、末永直樹、大泉尚美、三好直樹、細川吉博 生物学的治癒促進を目的とした ARCR は再断裂率を減少させる 第39回日本整形外科学会 広島市 2013年5月23-26日
  15. Taniguchi N, Suenaga N, Yamaguchi H, Hosokawa Y. Anatomical reconstruction using small size humeral head replacement for rotator cuff deficient arthropathy with pseudoparalysis. 12th International Congress of Shoulder and Elbow Surgery (Nagoya, Japan). 2013年4月10-12日
  16. Taniguchi N, Suenaga N, Oizumi N, Hosokawa Y. Arthroscopic repair by modified transosseous-equivalent procedure for the elderly with rotator cuff tear. 12th International Congress of Shoulder and Elbow Surgery (Nagoya, Japan). 2013年4月10-12日
  17. Taniguchi N, Suenaga N, Oizumi N, Miyoshi N, Funakoshi T. Arthroscopic rotator cuff repair for the purpose of biological regeneration advances rotator cuff repair. 12th International Congress of Shoulder and Elbow Surgery (Nagoya, Japan). 2013年4月10-12日
  18. 谷口昇、末永直樹、大泉尚美、荒木典也、細川吉博 高齢者の腱板断裂に対する鏡視下 surface-holding 法の術後成績 第39回日本肩関節学会 東京都 2012年10月5-6日
  19. 谷口昇、末永直樹、大泉尚美、三好直樹、船越忠直 生物学的治癒促進を目的とした ARCR は再断裂率を減少させる 第39回日本肩関節学会 東京都 2012年10月5-6日
  20. 谷口昇、末永直樹、荒木典也、大泉尚美、吉岡千佳、細川吉博 高齢者の腱板断裂に対する鏡視下 Surface-holding repair 法の術後成績 第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 沖縄コンベンションセンター 2012年7月19-21日
  21. 谷口昇 クロマチン蛋白 HMGB2 は Wnt シグナル経路を介して関節軟骨表面の恒常性維持に關与する 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京都 2012年4月26-28日
- 〔図書〕(計2件)
1. 谷口昇 クロマチン蛋白 HMGB2 臨床整形外科 2014年, vol.65, No.11, p1178 (1ページ)
  2. 谷口昇、末永直樹 肩腱板修復術の基本手技 Monthly Book Orthopaedics. 2013年, vol.26, No.1, p73-83 (11ページ)
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)  
取得状況(計0件)
- ホームページ等 なし
6. 研究組織
- (1)研究代表者 谷口昇  
(宮崎大学・医学部 助教)  
研究者番号: 20626866
  - (2)研究分担者 中島利博  
(東京医科大学・医学部 教授)  
研究者番号: 90260752
  - (3)連携研究者 なし