

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25253087

研究課題名(和文) 創薬開発を目指した変形性関節症の戦略的統合研究

研究課題名(英文) Strategic research of osteoarthritis for novel therapeutics

研究代表者

川口 浩 (Kawaguchi, Hiroshi)

東京大学・医学部附属病院・届出診療医

研究者番号：40282660

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文)：変形性関節症のメカニズムを遺伝子のレベルで研究し、その中で、Notchシグナル、NF-kappaBシグナルという2つのシグナル経路が大きく関わっていることを明らかにした。Notchシグナルでは、Jag1-Notch-Hes1という経路が最も重要であり、これらを遮断することでマウスの変形性関節症の進行を抑制することができた。NF-kappaBシグナルでは、NF-kappaBを完全に遮断してしまうと軟骨細胞は死んでしまい、変形性関節症が促進されてしまうが、NF-kappaBを半分程度に抑制すると変形性関節症は抑制された。これらから、NF-kappaBの適度な活性制御が重要であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：We have investigated molecular mechanisms of osteoarthritis in this project, and we have identified that Notch and NF-kappaB signaling pathways play essential roles in osteoarthritis development. In Notch-related genes, Jag1-Notch-Hes1 pathway is most important, and inhibition of this pathway suppressed osteoarthritis. Complete inhibition of NF-kappaB caused chondrocyte apoptosis, and resulted in enhancement of osteoarthritis. In contrast, osteoarthritis was suppressed when NF-kappaB was inhibited partially, indicating that NF-kappaB regulation is essential for cartilage homeostasis.

研究分野：整形外科学

キーワード：整形外科学 関節病学

1. 研究開始当初の背景

OAの予防・治療法の確立に対する社会的ニーズの高まりは疑いの余地がない。厚生労働省国民生活基礎調査によると、高齢者が要支援の対象となる原因疾患の第1位は関節症である。また、国民全体の自覚症状の上位3疾患は、腰痛、肩こり、関節痛であり、これらのかなりの部分が脊椎や四肢のOAによるものと考えられる。これらの事実は、OAの予防法・治療法の開発が、高齢者の健康寿命の延伸のみならず、全国民の健康向上に大きく寄与することを如実に示している。それにも拘わらず、OA研究は国内・国外を通じて、他の生活習慣病はもとより、骨粗鬆症や関節リウマチなどの他の運動器疾患に比べても明らかに遅れている。その病因については、危険因子として力学的負荷の蓄積が指摘されているが、それをOAに繋げる細胞・分子レベルのメカニズムに関しては解明されていない。したがって、その治療法が対症療法の域を出ていないのは当然の帰結である。

このような状態を打破すべく、我々は先行課題において、高度な転写解析のスクリーニング技術と、力学的負荷によるマウスOAモデルを駆使して軟骨細胞の発生・分化・変性を制御する転写因子・リン酸化酵素・イオン結合タンパクなど多種多様なシグナルを解明してきた。また、力学的負荷が軟骨変性を引き起こす分子メカニズムを検討すべく、過剰水圧負荷による培養軟骨細胞の変性および骨化の*in vitro*モデルの開発に成功した。

これらの研究によって、我々は、本来関節軟骨では見られず成長板軟骨でのみ見られる現象である「軟骨内骨化」がOAの発症に中心的役割を果たすことを見出した。これは、永久軟骨であるはずの関節軟骨においても過度の力学的負荷の蓄積に抗しなくなると軟骨内骨化が起こるとする仮説である。滑膜や靭帯に接して血管の侵入が可能な関節辺縁部では軟骨内骨化が起こって力学的要請に応じた骨棘が出来るが、関節の内部では血管侵入が出来ないために骨化することなく軟骨の破壊だけで終わってしまうと考えられる。現在我々は、軟骨内骨化、および関節軟骨維持の制御シグナル関連分子がOAの原因療法の治療標的分子となると考えて研究を続けている。

これに加えて我々は2005年に運動器変性疾患の総合研究プロジェクトとしてROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) スタディを樹立し、3,000名以上の地域住民から成る世界最大規模のOAコホートを日本各地に立ち上げた。現在までにこれを用いた観察疫学研究による新知見を発信してきた。これと並行して、コホート住民全員から豊富で良質な臨床情報と共にゲノムサンプルの収集を続けてきた。このゲノム疫学データベースを用いることによって、

我々が分子生物学的手法とマウスOAモデルによって同定した軟骨内骨化関連転写因子HIF-2が臨床的にも治療標的分子なりうることを解明し (*Nature Med* 16:678, 2010)、我々のグループが世界最高レベルの包括的・集学的OA研究を実現できることが、国内外から注目されるに至った。更に我々は最近、低分子化合物の関節内注射が無血管である関節軟骨の基質内に効率的に侵入して軟骨細胞の細胞内シグナル (Notchシグナル) を制御しうることを見出した。

2. 研究の目的

以上の背景より本研究では、最先端の*in vitro*および*in vivo*の軟骨内骨化・軟骨変性実験モデルと、ROADスタディで得られた世界最大・最高品質のゲノム疫学データベースの両者を統合することによって、OAの分子ネットワークを解明の更に発展させ、世界に先駆けて根本的な予防法・治療法となる創薬の開発に繋げることを目指す。

3. 研究の方法

我々は先行研究において軟骨内骨化がOAの発症に重要であることを見出しているため、まず軟骨内骨化および関節軟骨維持の制御シグナルの解明を更に詳細かつ広範囲に展開していく。このためには、軟骨細胞肥大分化のリアルタイムモニタリングシステムを用いた発現クローニングと、関節軟骨と成長板軟骨との発現プロファイルの比較を行う。ここで同定された分子についてノックアウトマウスなどの遺伝子改変マウスを作成し、マウスOAモデルによる病態解析を行う。本評価は従来の組織学的評価に加えて新たに高解像度MRIを用いて行う。また、ヒト関節軟骨での発現をレーザーキャプチャーマイクロダイセクション (LCM) 法を用いて検討する。以上の結果から同定された分子についてはパスウェイ解析を行って候補分子をリストアップし、これらの分子についてROADデータベースを用いたゲノム疫学による検証を行い、ヒトにおいて治療標的分子・創薬ターゲットを同定する。これと並行して、低分子化合物のスクリーニングとDDSに関する基盤研究を行い、この両者を組み合わせることによってOAの原因治療の創薬を目指す。

4. 研究成果

関節軟骨の構造を規定するシグナルを探索するため、レーザーマイクロダイセクション法によって関節軟骨の各部位で微小サンプリングを行い、mRNAを増幅してRNAシーケンスを行って部位別発現プロファイルを得た。そのデータを解析することによって、最表層と深層で活性が反対になっているシグナルが複数あり、これらについて現在詳細な解析を進めたが、最表層で発現が強かったFgf18については詳細に研究を行い、軟骨分解酵素群を

抑制することで軟骨再生を惹起しうることを明らかにした。

軟骨内骨化制御シグナルについては、C/EBPbeta が軟骨細胞の肥大分化を促進し、変形性関節症を促進的に制御することを我々は以前報告したが、他のファミリーも調べたところ、C/EBP ファミリーの中ではC/EBPbeta が軟骨で高発現し、軟骨細胞の肥大分化や変形性関節症を促進することを解明してきたが、そのほかにも C/EBPdelta, alpha が発現しており、C/EBPbeta と類似の作用を発揮することを解明した。これらの作用は C/EBP ファミリー共通のドミナントネガティブフォーム、A-C/EBP を用いることで打ち消され、軟骨の肥大分化が抑制されることが判明した。これらすべてのファミリー分子の作用を抑制するため、全 C/EBP ファミリーに共通のドミナントネガティブ人工変異体である A-C/EBP を作成、細胞に導入したところ、軟骨基質産生促進作用、肥大分化抑制作用、さらには細胞増殖促進作用もみられた。C/EBP ファミリーは共通して軟骨分化の後期を促進する作用があることが示唆された。

Notch シグナルについては、下流について解析が進んだ。Notch の下流標的転写因子の中では Hes1 が唯一豊富に誘導された。そこでさらに詳細を知るため Hes1-fllox マウスを用いて同様の解析を行ったところ、やはり OA の進行は抑制された。Hes1 の強制発現細胞を用いたマイクロアレイにより、Hes1 は Mmp13 や Adamts5 などの軟骨基質タンパク分解酵素以外にも Il6, Il1r1l1 など炎症性分子も強く誘導することが分かり、ChIP シーケンスによってこれらの多くが Hes1 による直接の誘導であることも確認された。Hes1 は転写抑制分子であることから、Hes1 が転写を促進するメカニズムを調べたところ、カルモジュリンキナーゼによる結合・修飾を受けて転写活性化複合体を形成することも判明した。

転写因子 HIF1A については、関節軟骨特異的にノックアウトしたところ著しく変形性関節症が進行し、解析の結果、細胞死が亢進しており、また転写因子 HIF2A の発現が亢進していた。細胞死の亢進は HIF1A によって誘導されるべき抗アポトーシス分子が減少していることが原因であり、また HIF2A の亢進については、HIF1A が HIF2A の発現を抑制するメカニズムを見出した。

またこれに関連して、NF-kappaB/HIF-2alpha 経路について詳細に解明した。この経路については、NF-kappaB の主要転写因子 RelA に注目し、軟骨細胞で RelA を完全に消失されると軟骨細胞は死んでしまい、関節軟骨は変性してしまうが、軟骨細胞で RelA を半分程度に減少させた場合は反対に変形性関節症の促進は抑制され、転写因子

HIF-2alpha や炎症関連分子の誘導も抑えられることを報告した。NF-kappaB シグナルは活性化されると HIF-2alpha を誘導して軟骨を変性させてしまうが、活性化されない状態でもわずかに核に存在する RelA が抗アポトーシス因子を誘導して細胞を保護していることが証明され、NF-kappaB シグナルの適度な活性制御が関節軟骨の維持に重要であることが分かった。またこれらとは別に、転写因子 p63 が関節軟骨細胞の細胞死を制御していることも突き止め、報告した。転写因子 p63 は関節軟骨の中間層から深層に発現しており、軟骨細胞においてアポトーシス促進分子を誘導して細胞のターンオーバーに関わることをマウス、細胞の実験によって証明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 21 件)

1. Taniguchi Y, Kawata M, Chang SH, Mori D, Okada K, Kobayashi H, Sugita S, Hosaka Y, Inui H, Taketomi S, Yano F, Ikeda T, Akiyama H, Mills AA, Chung UI, Tanaka S, Kawaguchi H, and Saito T. Regulation of Chondrocyte Survival in Mouse Articular Cartilage by p63. *Arthritis Rheumatol.* 69:598-609, 2017. doi: 10.1002/art.39976.
2. Kobahashi H, Chang SH, Mori D, Itoh S, Hirata M, Hosaka Y, Taniguchi Y, Okada K, Mori Y, Yano F, Chung UI, Akiyama H, Kawaguchi H, Tanaka S, and Saito T. Biphasic regulation of chondrocytes by RelA through induction of anti-apoptotic and catabolic target genes. *Nat Commun.* 7:13336, 2016. doi: 10.1038/ncomms13336.
3. Aini H, Itaka K, Fujisawa A, Uchida H, Uchida S, Fukushima S, Kataoka K, Saito T, Chung UI, Ohba S. Messenger RNA delivery of a cartilage-anabolic transcription factor as a disease-modifying strategy for osteoarthritis treatment. *Sci Rep.* 6:18743, 2016. doi: 10.1038/srep18743.
4. Chang SH, Yasui T, Taketomi S, Matsumoto T, Kim-Kaneyama J, Omiya T, Hosaka Y, Inui H, Omata Y, Yamagami R, Mori D, Yano F, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Comparison of mouse and human ankles and establishment of mouse ankle osteoarthritis models by surgically-induced instability. *Osteoarthritis Cartilage.* 24:688-97, 2016. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.008.
5. Saito T, Yano F, Mori D, Kawata M, Hoshi K, Takato T, Masaki H, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Chung UI, Tanaka S. Hyaline

- Cartilage Formation and Tumorigenesis of Implanted Tissues Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Biomed Res.* 36:179-86, 2015. doi: 10.2220/biomedres.36.179.
6. Sugita S, Hosaka Y, Okada K, Mori D, Yano F, Kobayashi H, Taniguchi Y, Mori Y, Okuma T, Chang SH, Kawata M, Taketomi S, Chikuda H, Akiyama H, Kageyama R, Chung UI, Tanaka S, Kawaguchi H, Ohba S, Saito T. Transcription factor Hes1 modulates osteoarthritis development in cooperation with calcium/calmodulin-dependent protein kinase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112:3080-5, 2015. doi: 10.1073/pnas.1419699112.
 7. Okuma T, Hirata M, Yano F, Mori D, Kawaguchi H, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Regulation of Mouse Chondrocyte Differentiation by CCAAT/Enhancer-binding Proteins. *Biomed Res.* 36:21-9, 2015. doi: 10.2220/biomedres.36.21.
 8. Okada K, Fukai A, Mori D, Hosaka Y, Yano F, Chung UI, Kawaguchi H, Tanaka S, Ikeda T and Saito T. Identification of SCAN domain zinc-finger gene ZNF449 as a novel factor of chondrogenesis. *PLoS One.* 9:e115169, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0115169.
 9. Fujiwara S, Hoshikawa S, Ueno T, Hirata M, Saito T, Ikeda T, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Ogata T. SOX10 Transactivates S100B to Suppress Schwann Cell Proliferation and to Promote Myelination. *PLoS One.* 9:e115400, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0115400.
 10. Mori Y, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Determination of differential gene expression profiles in superficial and deeper zones of mature rat articular cartilage using RNA sequencing of laser microdissected tissue specimens. *Biomed Res.* 35:263-70, 2014.
 11. Mori Y, Mori D, Chung UI, Tanaka S, Heierhorst J, Buchou T, Baudier J, Kawaguchi H, Saito T. S100A1 and S100B are dispensable for endochondral ossification during skeletal development. *Biomed Res.* 35:243-50, 2014.
 12. Yano F, Ohba S, Hosaka Y, Saito T, Chung UI. Disease-modifying effects of TD-198946 on progressed osteoarthritis in a mouse model. *Ann Rheum Dis.* 73:2062-4, 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205672.
 13. Kanke K, Masaki H, Saito T, Komiyama Y, Hojo H, Nakauchi H, Lichtler AC, Takato T, Chung UI, Ohba S. Stepwise Differentiation of Pluripotent Stem Cells into Osteoblasts Using Four Small Molecules under Serum-free and Feeder-free Conditions. *Stem Cell Reports.* 2:751-60, 2014. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.04.016.
 14. Mori Y, Saito T, Chang SH, Kobayashi H, Ladel CH, Guehring H, Chung UI, Kawaguchi H. Identification of fibroblast growth factor-18 as a molecule to protect adult articular cartilage by gene expression profiling. *J Biol Chem.* 289:10192-200, 2014. doi: 10.1074/jbc.M113.524090.
 15. Saito T, Yano F, Mori D, Ohba S, Hojo H, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Tanaka S, Chung UI, Kawaguchi H. Generation of Col2a1-EGFP-iPS cells for monitoring chondrogenic differentiation. *PLoS One* 8:e74137, 2013.
 16. Kobayashi H, Hirata M, Saito T, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H. Transcriptional induction of ADAMTS5 by an NF- κ B family member RelA/p65 in chondrocytes during osteoarthritis development. *J Biol Chem.* 288:28620-9, 2013.
 17. Yano F, Hojo H, Ohba S, Saito T, Honnami M, Mochizuki M, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI. Cell-sheet technology combined with a thienopyridone derivative small compound TD-198946 for cartilage regeneration. *Biomaterials.* 34:5581-7, 2013.
 18. Hojo H, Ohba S, Taniguchi K, Shirai M, Yano F, Saito T, Ikeda T, Nakajima K, Komiyama Y, Nakagata N, Suzuki K, Mishina Y, Yamada M, Konno T, Takato T, Kawaguchi H, Kambara H, Chung UI. Hedgehog-Gli activators direct osteo-chondrogenic function of bone morphogenetic protein toward osteogenesis in the perichondrium. *J Biol Chem.* 288:9924-32, 2013.
 19. Hosaka Y, Saito T (equally contributed), Sugita S, Hikata T, Kobayashi H, Fukai A, Taniguchi Y, Hirata M, Akiyama H, Chung UI, Kawaguchi H. Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110:1875-80, 2013.
 20. Yano F, Saito T (equally contributed), Ogata N, Yamazawa T, Iino M, Chung UI, Kawaguchi H. β -catenin Regulates PTH/PTHrP Receptor Signals and Chondrocyte Hypertrophy through Binding to Its Intracellular C-terminal Region. *Arthritis Rheum.* 65:429-35, 2013.
 21. Yano F, Hojo H, Ohba S, Fukai A, Hosaka Y, Ikeda T, Saito T, Hirata M, Chikuda H,

Takato T, Kawaguchi H, Chung UI. A novel disease-modifying osteoarthritis drug targeting Runx1. *Ann Rheum Dis*. 72:748-53, 2013.
全て査読あり

〔学会発表〕(計 32件)

- 1) Soma K, et al. Roles Of R-spondin2; The Susceptibility Gene For Ossification Of Posterior Longitudinal Ligament. Annual meeting of the Orthopaedic Research Society. San Diego Convention Center, San Diego, CA.
- 2) 矢野文子、他：Runx1による軟骨分化制御機構 第31回日本整形外科学会基礎学術集会、福岡国際会議場(福岡県福岡市) 2016.10.13
- 3) 相馬一仁、他：後縦靭帯骨化症の疾患感受性候補遺伝子RSPO2の検討 第31回日本整形外科学会基礎学術集会、福岡国際会議場(福岡県福岡市) 2016.10.13
- 4) 牧井勇磨、他：転写因子HIF-2 α は関節軟骨最表層に発現し、関節軟骨に保護的に作用する 第31回日本整形外科学会基礎学術集会、福岡国際会議場(福岡県福岡市)、2016.10.13
- 5) 張成虎、他：軟骨に対するメカニカルストレスの作用 第17回運動器科学研究会、大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2016.9.3
- 6) 矢野文子、他：Runx1による軟骨分化制御機構 第34回日本骨代謝学会学術集会、大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2016.7.22
- 7) 尾市健、他：腰椎椎間関節切除によるマウス椎間板変性モデルの樹立、第34回日本骨代謝学会学術総会、大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2016.7.20-23(ポスター)
- 8) 河田学、他：p63 transcript variantsによる四肢発生の多様な制御機構 第34回日本骨代謝学会学術集会、大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2016.7.21
- 9) 牧井勇磨、他：転写因子HIF-2 α は関節軟骨最表層に発現し、関節軟骨に保護的に作用する 第34回日本骨代謝学会学術集会、大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2016.07.21
- 10) 牧井勇磨、他：転写因子HIF-2 α は関節軟骨最表層に発現し、関節軟骨に保護的に作用する 第2回日本骨免疫学会、ホテルモントレ沖縄(沖縄県恩納村)、2016.7.8
- 11) 尾市健、他：腰椎椎間関節切除によるマウス椎間板変性モデルの樹立、第2回日本骨免疫学会、ホテルモントレ沖縄(沖縄県恩納村) 2016.7.6(ポスター)
- 12) 矢野文子、他：Runx1による軟骨分化制御機構 第2回骨免疫学会、ホテルモントレ沖縄(沖縄県恩納村) 2016.7.6
- 13) Kawata M, et al. Different regulation of limb development by p63 transcript variants. Annual meeting of the Orthopaedic Research Society. Disney Coronado Springs Resort, Orlando, FL 2016. 3. 8
- 14) 河田学、他：p63 transcript variantsによる四肢発生の多様な制御機構 第29回日本骨代謝学会、広島大学(広島県広島市) 2016.2.19
- 15) 尾市健、他：腰椎椎間関節切除によるマウス椎間板変性モデルの樹立 第29回日本骨代謝学会、広島大学(広島県広島市) 2016.2.19
- 16) 張成虎、他：マウス変形性足関節症モデルの確立 第30回日本整形外科学会基礎学術集会 富山国際会議場(富山県富山市) 2015.10.22-23
- 17) Kawata M, et al. Different regulation of limb development by p63 transcript variants. Annual meeting of the American Society for bone and mineral research. Seattle Convention Center, Seattle, WA 2015.10.9-12
- 18) Chang SH, et al. Identification of Grem1 as a catabolic factor induced by mechanical stress loading in articular chondrocyte. Annual meeting of Osteoarthritis Research Society International. Seattle Convention Center, Seattle, WA 2015.4.30 (**Young Investigator Award 受賞**)
- 19) Makii Y, et al. Gait Analyses of Surgically Induced osteoarthritis model mice by motion capture system. Annual meeting of Osteoarthritis Research Society International. Seattle Convention Center, Seattle, WA 2015.4.30
- 20) Chang SH, et al. Establishment of Surgical Destabilization Model of Mouse Ankle Osteoarthritis. Annual meeting of the Orthopaedic Research Society. MGM Grand Hotel & Casino, Las Vegas, NV 2015.3. 28-31
- 21) Chang SH, et al. Identification of Grem1 as a catabolic factor induced by mechanical stress loading in articular chondrocyte. Cold Spring Harbor Asia conferences. Suzhou Dushu Lake Conference Center, Suzhou, China 2014.11.5
- 22) 河田学、他：p63による四肢発生の制御機構 第29回日本整形外科学会基礎学術集会 城山観光ホテル(鹿児島県鹿児島市) 2014.10.10
- 23) 張成虎、他：Gremlin1は力学的負荷により誘導され、関節軟骨に catabolic に作用する 第29回日本整形外科学会基礎学術集会 城山観光ホテル(鹿児島県鹿児島市) 2014.10.10
- 24) 岡田慶太、他：関節軟骨の形成・維持におけるHIF-1 α の機能解析 第29回日本整形外科学会基礎学術集会 城山観光ホテル(鹿児島県鹿児島市) 2014.10.09

- 25) 大隈知威、他：軟骨細胞における CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ファミリーの発現と機能 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 城山観光ホテル(鹿児島県鹿児島市) 2014.10.9
- 26) Chang SH, et al. Identification of Grem1 as a catabolic factor induced by mechanical stress loading in articular chondrocyte. Annual meeting of the American Society for bone and mineral research. George R. Brown Convention Center, Houston, TX 2014.9.15 (Young Investigator Award 受賞)
- 27) Okada K, et al. HIF-1 α IS ESSENTIAL FOR ARTICULAR CARTILAGE HOMEOSTASIS THROUGH INDUCTION OF ANABOLIC FACTORS AND SUPPRESSION OF CATABOLIC FACTORS. Annual meeting of the American Society for bone and mineral research. George R. Brown Convention Center, Houston, TX 2014.9.16
- 28) Okuma T, et al. Expression and function of CCAAT/enhancer-binding protein family in chondrocytes. Annual meeting of the American Society for bone and mineral research. George R. Brown Convention Center, Houston, TX 2014.9.12
- 29) Okada K, et al. HIF-1 α REGULATES CONFIGURATION AND MAINTENANCE OF ARTICULAR CARTILAGE THROUGH INDUCTION OF ANABOLIC FACTORS AND SUPPRESSION OF CATABOLIC FACTORS. Annual meeting of Osteoarthritis Research Society International. The Center of New Industries and Technologies, Paris, France 2014.4.26
- 30) Chang SH, et al. Identification of Grem1 as a catabolic factor induced by mechanical stress loading in articular chondrocyte. Annual meeting of Osteoarthritis Research Society International. The Center of New Industries and Technologies, Paris, France 2014.4.25
- 31) Okuma T, et al. Expression and function of CCAAT/enhancer-binding protein family in chondrocytes. Annual meeting of Osteoarthritis Research Society International. The Center of New Industries and Technologies, Paris, France 2014.4.24
- 32) Sugita S, et al. Transcription factor hes1 modulates osteoarthritis development in cooperation with CaMKII. Annual meeting of Osteoarthritis Research Society International. The Center of New Industries and Technologies, Paris, France 2014.4.25

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
 東京大学医学部整形外科
<http://www.u-tokyo-ortho.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川口浩(KAWAGUCHI Hiroshi)
 東京大学・医学部附属病院・届出診療医
 研究者番号：40282660

(2) 研究分担者

鄭 雄一(CHUNG Ung-il)
 東京大学・大学院工学系研究科・教授
 研究者番号：30345053

筑田 博隆(CHIKUDA Hirotaka)
 群馬大学・医学部附属病院・教授
 研究者番号：30345219

森崎 裕(MORIZAKI Yutaka)
 東京大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：30508099

岡 敬之(OKA Hiroyuki)
 東京大学・医学部附属病院・特任准教授
 研究者番号：60401064

乾 洋(INUI Hiroshi)
 東京大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：60583119