

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19757

研究課題名(和文)内軟骨性骨形成と関節軟骨維持・再生を対象としたニュートリゲノミクス研究

研究課題名(英文) Nutrigenomics studies on endochondral ossification and articular cartilage maintenance/regeneration

研究代表者

滝川 正春 (TAKIGAWA, Masaharu)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：20112063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で、(1) グルコースおよび糖質代謝物メチルグリオキサルが、内軟骨性骨形成促進因子CCN2および関節軟骨維持因子CCN3の発現を制御すること、(2) トリプトファン代謝物セロトニンが軟骨のCCN2の産生を制御し、関節軟骨の維持に重要な役割を果たすこと、メラトニンも軟骨の成長・発育に重要であること、さらに、メチオニンの代謝産物 S-アデノシルメチオニンが軟骨細胞の増殖・分化を促進すること、(3) CCN2が、低周波パルス超短波刺激による軟骨細胞の分化形質の亢進だけでなく、未分化間葉系幹細胞の脂肪細胞への分化抑制を仲介することから、軟骨ニュートリゲノミクスの重要な標的であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、骨格の成長・再生に重要なCCN2およびCCN3遺伝子の発現制御研究を中心に、軟骨基質・分化マーカー遺伝子も対象遺伝子として、一方、グルコースおよびその代謝産物メチルグリオキサル並びにアミノ酸代謝物セロトニン、メラトニンおよびS-アデノシルメチオニンを栄養・代謝物の対象として、軟骨代謝研究に「ニュートリゲノミクス」という新概念が導入可能な事例を相当数示すことができた。即ち、分子生物学に偏重していた軟骨代謝学を大きく変革し得る新学問領域を開拓する礎を築くことに成功した点でその学術的意義は大きい。また、これらの成果は栄養・代謝物の重要性を再認識させることにも繋がり社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study we found the followings. (1) Glucose and its metabolite methylglyoxal regulated gene expression of endochondral ossification genetic factor CCN2 and articular cartilage maintenance factor CCN3 in chondrocytic HCS-2/8 cells. (2) A tryptophan metabolite serotonin regulated gene expression of CCN2 in chondrocytes and another metabolite melatonin was involved in cartilage growth and development. (3) CCN2 mediated not only low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS)-stimulated expression of the differentiated phenotype of chondrocytes, but also LIPUS-inhibited adipocyte differentiation of undifferentiated mesenchymal stem cells, showing that gene expression of CCN2 could be an important target and marker of cartilage nutrigenomics.

研究分野：軟骨代謝

キーワード：軟骨 ニュートリゲノミクス CCNタンパク質 CCN2/CTGF CCN3/Nov 代謝 糖質 アミノ酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

最近、ニュートリゲノミクス (nutrigenomics) という新概念が提唱され始めている。この概念は、摂取した栄養は、適切に代謝されるにあたり、各種細胞内でゲノム情報を参照した高度な調節を受けながら処理される：即ち、栄養物・代謝産物は遺伝子発現を制御し、逆に、遺伝子発現調節を受けて産生されたシグナル分子により、代謝の流れが変化するという、繊細な調節機構が生体には備わっているという考え方である。すなわち、従来は栄養学・生化学の研究対象であった”栄養・代謝物”と分子生物学の研究対象であった”遺伝子発現制御”との相互作用を解明しようというもので、最近、従来知り尽くされたと思われていた「代謝学」をゲノム研究側から見直すと未知の発見が相次ぎ、「代謝学」の重要性が再認識され、両者を統合して理解しようとして生まれた新概念であり、現在新学問領域を形成しつつある。このような考え方は肝等の血流に富む内臓の代謝では以前からある程度は認識されていたため、これらの臓器でこの新概念が生まれて来つつあったが、無血管組織である軟骨の研究では、ほとんどなかった考え方であった。

2. 研究の目的

研究代表者らは軟骨成長因子 CCN2 を欠損したマウスの軟骨細胞のメタボローム解析を行い、細胞内 ATP 量が劇的に減少し、解糖系中間代謝産物レベルが軒並み低下、必須アミノ酸レベルもすべて低下すること、また、解糖系酵素遺伝子の発現低下が認められることを見出すなど、CCN2 が軟骨代謝を幅広く制御していることを見だしていた。即ち、軟骨代謝学が「ニュートリゲノミクス」という新概念の対象となる可能性を見だしていた。

本研究は、この骨格の成長・再生に重要な CCN2 を遺伝子発現制御研究の中心に据え、適宜他の軟骨成長因子・分化マーカーも対象遺伝子として、各種の糖質、アミノ酸等代謝物との間で、「ニュートリゲノミクス」を軟骨代謝研究に導入可能な事例をいくつか示すことにより、軟骨代謝学を大きく変革する契機とし、新学問領域を開拓する礎を築くことを目的とする。具体的には、以下に記載する糖質やアミノ酸代謝産物による、内軟骨性骨化促進因子・軟骨再生因子、軟骨マトリックス等軟骨分化マーカー分子の遺伝子発現制御や、その逆に、内軟骨性骨化促進因子・軟骨再生因子による糖質やアミノ酸代謝の制御機構の存在を証明する。

3. 研究の方法

軟骨培養細胞としては、ヒト軟骨細胞様細胞株 HCS-2/8 とマウス軟骨初代培養細胞を用い、DMEM+10%FBS にて 5%CO₂, 37 °C で培養した。また、マウス未分化間葉系幹細胞としては C3H10T1/2 及び 3T3-L1 細胞を用い、それぞれαMEM+10%FBS 及び DMEM+10%FBS にて、同様に 5%CO₂, 37 °C で培養した。なお、グルコース飢餓実験には、DMEM からグルコースを除いた培地を用いた。

遺伝子発現レベルは、細胞あるいは組織より total RNA を抽出し、RT-PCR 法で調べた。

プロテオグリカン蓄積量および脂肪細胞分化は、それぞれアルシアンブルー染色およびオイルレッド-O 染色にて判定した。

低出力性パルス超音波(LIPUS)は 35mm dish に播種した HCS-2/8 細胞に dish 底面から 3.0MHz, 60mW/cm² の条件で 20 分間照射した。

その他、通法に従って実験を行った。

4. 研究成果

(1) 糖質およびその代謝物に関する研究

グルコースと CCN ファミリー-3 (CCN3/Nov) の遺伝子発現との関連

ヒト軟骨細胞様細胞株 HCS-2/8 をグルコース飢餓状態で培養すると軟骨代謝に重要な役割を演ずる CCN ファミリータンパク質の 1 つ CCN3/Nov の遺伝子発現は顕著に上昇した。解糖系阻害剤であるモノヨード酢酸で同細胞を処理すると同様に CCN3/Nov の遺伝子発現は著しく上昇した。一方、同細胞においてオリゴマイシンを作用させて酸化的リン酸化を阻害しても CCN3 遺伝子発現には変動はみられなかった。なお、モノヨード酢酸による CCN3 の遺伝子発現の上昇は解糖系阻害による CCN3 プロモーター活性の上昇によることがわかった。以上の結果は、軟骨細胞における CCN3 の転写が、ミトコンドリアにおける ATP 産生(エネルギー産生)ではなく解糖系活性の直接的制御下にあることを示すとともに、関節軟骨においてグルコース欠乏の際には CCN3 が誘導され、軟骨防御機構が働く可能性を示している。

グルコースと CCN ファミリー-2(CCN2/CTGF)の遺伝子発現との関連

また、CCN2/CTGF は CCN ファミリー中で軟骨分化・再生に最も重要なタンパク質であるが、ヒト軟骨細胞様細胞株 HCS-2/8 の CCN2 の遺伝子発現は、グルコース飢餓により低下した。以前に代表者らは軟骨細胞において CCN2 と CCN3 がお互いに遺伝子発現を負に制御することは報告しており、また、本研究では、CCN3 の過剰発現 TG マウスが内軟骨性骨形成の障害から低成長になることを見だした。したがって、上述のグルコース飢餓で CCN2 の遺伝子発現が低下した事実は、グルコース飢餓状態が単に栄養源の不足を惹起することによりマウスの成

長を阻害したのではなく、軟骨成長制御因子である CCN タンパク質の遺伝子発現を制御することによって発育障害を惹起したことを示唆している。

グルコースとその他の CCN ファミリーの遺伝子発現との関連

ヒト軟骨細胞様細胞株 HCS-2/8 をグルコース飢餓状態にして、その他の CCN ファミリーメンバーである CCN1 と CCN4-6 の遺伝子発現を調べたところ、CCN5 の遺伝子発現の上昇が認められた。

糖質代謝中間代謝物メチルグリオキサールの遺伝子発現調節作用

糖質代謝中間代謝物メチルグリオキサールを 1mM の濃度で HCS-2/8 細胞培養系に添加すると、細胞形態に変化はなかったものの、軟骨成長分化因子 CCN2 の mRNA レベルは約 35%抑制された。即ち、メチルグリオキサールが軟骨細胞の分化形質発現に関与している可能性が示唆された。

(2) アミノ酸代謝産物に関する研究

トリプトファン代謝物セロトニン (5-HT) に関して

トリプトファン代謝物セロトニン (5-HT) の受容体 (5-HT_{2R}) のサブタイプである 5-HT_{2AR} および 5-HT_{2BR} がヒト軟骨細胞様細胞株 HCS-2/8 に発現していた。同細胞にて、軟骨成長・再生因子である CCN2/CTGF の産生が 5-HT_{2AR} のアゴニストにより、また、5-HT と 5-HT_{2BR} アンタゴニストの同時投与により増加した。一方、5-HT と 5-HT_{2AR} アンタゴニストにより減少した。マウス成長板には 5-HT_{2AR} が、関節軟骨には 5-HT_{2BR} が局在した。これらの知見から、5-HT が成長板の 5-HT_{2AR} を介して CCN2 の産生を促進し、関節軟骨の 5-HT_{2BR} 介して CCN2 の産生を抑制していること、即ちトリプトファン代謝物が軟骨の CCN2 の産生を制御していることが明らかになった。

トリプトファン代謝物メラトニンに関して

トリプトファン代謝物セロトニンがさらに代謝され産生される代謝物メラトニンの受容体 MT1 と MT2 が、マウス軟骨(細胞)に存在すること、また、軟骨(細胞)はメラトニン合成酵素 AANAT と HIOMT を発現し、メラトニンを産生することを明らかにした。さらに、メラトニンをマウス軟骨細胞培養系に添加することにより、細胞増殖と Col2a1, Aggrecan, Sox9 の発現は亢進すること、一方、Col10a1 は阻害されることを見いだした。従って、メラトニンは軟骨細胞の増殖、成熟を促進するものの肥大化は阻害することが明らかとなった。なお、メラトニン合成と受容体発現に日内リズムが関連していることも明らかにした。即ち、トリプトファン代謝物としてセロトニンのみならずメラトニンも軟骨の成長・発育に重要なことが明らかになった。

メチオニンの代謝産物 S-アデノシルメチオニン (SAM) に関して

栄養学的必須アミノ酸メチオニンの代謝産物である S-アデノシルメチオニン (SAM) で、ヒト軟骨細胞様細胞株 HCS-2/8 を刺激すると、4 時間後に軟骨成長分化因子 CCN2 の、24 時間後には II 型コラーゲンの遺伝子発現が上昇し、48 時間後には細胞数の増加を認めた。さらに HCS-2/8 を SAM 存在下で 1 週間培養後、アルシアンブルー染色したところ、SAM 添加群では対照に比べ濃染した。即ちプロテオグリカン蓄積量の増加を認めた。さらに、この SAM 添加時に SAM の誘導体である SAM 脱炭酸生成物 (decarboxylated SAM: dcSAM) の生成阻害剤を共添加した群では SAM によるアルシアンブルー染色の上昇が抑制された。dcSAM はポリアミン生成の中間体であるが、我々はポリアミンが軟骨細胞の増殖、分化を促進することを報告しているため、この作用には dcSAM を介したポリアミン合成の促進が関わっていることが示唆された。

(3) 栄養代謝物の内軟骨性骨形成作用や関節軟骨維持・再生作用を仲介する CCN2 の重要性

マウス未分化間葉系幹細胞 C3H10T1/2 及び 3T3-L1 細胞に、低出力性パルス超音波 (LIPUS : 3.0MHz, 60mW/cm²) を作用させると CCN2 の遺伝子発現レベルが有意に上昇し、脂肪細胞分化が抑制された。従って、CCN2 は未分化間葉系幹細胞の脂肪細胞分化を抑制することにより、同細胞を軟骨・骨系細胞へ分化させる可能性が示唆された。以前に CCN2 がすでに分化した軟骨細胞の基質合成を促進し関節軟骨の維持・再生を促すことは報告済みであるが、今回、CCN2 の遺伝子発現を上昇させる栄養代謝物が、間葉系幹細胞の初期分化の段階でも骨折治癒過程を含む内軟骨性骨化の促進作用や関節軟骨の維持・再生作用を発揮する可能性が示唆された。

以上、本研究では、この骨格の成長・再生に重要な CCN2 および CCN3 遺伝子の発現制御研究を中心に、軟骨基質・分化マーカー遺伝子も対象遺伝子として、一方、グルコースおよびその代謝産物メチルグリオキサール、並びにアミノ酸代謝物セロトニン、メラトニンおよび S-アデノシルメチオニンを栄養・代謝物の対象として、軟骨代謝研究に「ニュートリゲノミクス」という新概念が導入可能な事例を相当数示すことができた。すなわち、分子生物学に偏重していた軟骨代謝学において栄養・代謝物の重要性を再認識させることにより、同学問領域を大きく変革し得る新学問領域、「軟骨ニュートリゲノミクス」を開拓する礎を築くことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Nishida T, Nagao Y, Hashitani S, Yamanaka N, Takigawa M, Kubota S.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Suppression of adipocyte differentiation by low-intensity pulsed ultrasound via inhibition of insulin signaling and promotion of CCN family protein 2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Cell. Biochem.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.29680.	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 Kamatsuki K, Aoyama E, Furumatsu T, Miyazawa S, Maehara A, Yamanaka N, Nishida T, Kubota S, Ozaki T, Takigawa M	4. 巻 13(2)
2. 論文標題 Possible reparative effect of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) on injured meniscus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 193-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-018-0496-9.	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 Takigawa Masaharu	4. 巻 12
2. 論文標題 An early history of CCN2/CTGF research: the road to CCN2 via hcs24, ctgf, ecogenin, and regenerin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 253 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-017-0414-6	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 Ohta Kunimasa, Aoyama Eriko, Ahmad Shah Adil Ishtiyag, Ito Naofumi, Anam Mohammad Badrul, Kubota Satoshi, Takigawa Masaharu	4. 巻 13
2. 論文標題 CCN2/CTGF binds the small leucine rich proteoglycan protein Tsukushi	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 113 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-018-0487-x	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 Fu Shanqi, Kuwahara Miho, Uchida Yoko, Kondo Sei, Hayashi Daichi, Shimomura Yuji, Takagaki Asami, Nishida Takashi, Maruyama Yusuke, Ikegame Mika, Hattori Atsuhiko, Kubota Satoshi, Hattori Takako	4. 巻 241
2. 論文標題 Circadian production of melatonin in cartilage modifies rhythmic gene expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 161 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-19-0022	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 Hori Ayaka, Nishida Takashi, Takashiba Shogo, Kubota Satoshi, Takigawa Masaharu	4. 巻 12
2. 論文標題 Regulatory mechanism of CCN2 production by serotonin (5-HT) via 5-HT2A and 5-HT2B receptors in chondrocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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.pone.0188014	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 Akashi Sho, Nishida Takashi, El-Seoudi Abdellatif, Takigawa Masaharu, Iida Seiji, Kubota Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Metabolic regulation of the CCN family genes by glycolysis in chondrocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 245 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-017-0420-8	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44件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Nishida, T., Kubota, S., Yokoi, H., Mukoyama, M., Takigawa, M.
2. 発表標題 Role of CCN2 produced by osteocytes in bone remodeling
3. 学会等名 The 10th International Workshop of CCN Family of Genes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubota, S., Ishikawa, T., Mizukawa, T., Kondo, S., El-Seoudi, A., Nishida, T., Hattori, T., Kawata, K., Furumatsu, T., Takarada, T., Ono, M., Takigawa, M.
2. 発表標題 Long noncoding RNAs that regulate CCN2
3. 学会等名 The 10th International Workshop of CCN Family of Genes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 崇、長尾有里香、橋谷智子、山中信康、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 低出力性パルス超音波(LIPUS)による脂肪細胞分化の抑制機構の解明
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河田かずみ、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 癌抑制遺伝子PDGFRLはCCN2、CCN3による軟骨細胞増殖と分化の制御を抑制する
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 崇、長尾有里香、橋谷智子、山中信康、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 低出力性パルス超音波(LIPUS)による脂肪細胞分化の多面的抑制機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山絵理子、西田 崇、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 低出力パルス超音波 (LIPUS) の半月板修復効果とその作用機序 -CCN2/CTGFの関与
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋谷智子、西田 崇、長尾有里香、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 脂肪細胞分化に対する低出力パルス超音波(LIPUS)の抑制メカニズムの解明
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河田かずみ、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 癌抑制遺伝子PDGFRLはCCN2、CCN3のデコイ受容体として軟骨細胞増殖と分化を制御する
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 Angiotensin IIによる軟骨変性作用とそのCCN2による制御機構
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fu, S., Kuwahara, M., Uchida, Y., Kondo, S., Nishida, T., Ikegame, M., Kubota, S., Hattori, T.
2. 発表標題 Circadian production of melatonin in cartilage influences chondrocyte rhythmic gene expression
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原実穂、武内聡子、近藤 星、Fu, S., 大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 軟骨細胞は加齢とともにCCN3を高発現し、その過剰発現は軟骨加齢を促進する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村瀬友里香、青山絵理子、鈴木康弘、佐々木朗、久保田聡、佐藤靖史、滝川正春
2. 発表標題 軟骨細胞の分化過程におけるCCN2の発現変動の意義
3. 学会等名 第42回日本分子生物学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河田かずみ、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 CCN2、CCN3による軟骨細胞増殖と分化の制御を抑制する癌抑制遺伝子PDGFRL
3. 学会等名 第40回岡山歯学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、堀 彩花、高柴正悟、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 フッ素イオンによるCCNファミリー遺伝子の制御
3. 学会等名 第40回岡山歯学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原実穂、武内聡子、近藤 星、Fu Shanqi, 大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 CCN3は軟骨細胞の加齢に伴い発現上昇し、過剰発現は軟骨加齢を促進する
3. 学会等名 第40回岡山歯学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、El-Seoudi A、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN3遺伝子の糖代謝を介した制御
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 釜付祐輔、青山絵理子、古松毅之、前原亜美、山中信康、西田 崇、久保田聡、尾崎敏文、滝川正春
2. 発表標題 LIPUSが半月板に与える効果。
3. 学会等名 第50回日本結合組織学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田 崇、堀 綾花、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 局所性Renin-Angiotensin System を介したAngiotensin IIが軟骨基質産生に与える影響。
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、Abdellatif El-Seoudi、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN3遺伝子の糖代謝を介した制御。
3. 学会等名 第10回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 釜付祐輔、青山絵理子、古松毅之、前原亜美、山中信康、西田 崇、久保田聡、尾崎敏文、滝川正春
2. 発表標題 LIPUSによる半月板修復効果の検討。
3. 学会等名 第10回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田 崇、堀 彩花、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞によるCCN2とMMP9産生に対するアンジオテンシンIIの作用。
3. 学会等名 第10回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 El-Seoudi A, Abd El Kader T, Nishida T, Aoyama E, Eguchi T, Takigawa M, Kubota S
2. 発表標題 Catabolic Effects of FGF-1 on Chondrocytes through MMP-13 and CCN2: Possible role in Osteoarthritis.
3. 学会等名 The 2018 Osteoarthritis Research Society International (OARS1) Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田 崇、堀 彩花、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 培養軟骨細胞においてアンジオテンシン II は CCN2 と MMP9 の産生を制御する。
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、Abdellatif El-Seoudi、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN3遺伝子の糖代謝を介した制御。
3. 学会等名 第91回日本生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shanqi Fu、桑原実穂、内田瑤子、林 大智、下村侑司、高垣安紗美、西田 崇、丸山雄介、池亀美華、服部淳彦、服部高子、久保田聡
2. 発表標題 Circadian production of melatonin and its receptors in cartilage influences chondrocyte rhythmic gene expression.
3. 学会等名 第91回日本生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村瀬友里香、青山絵理子、鈴木康弘、佐々木朗、久保田聡、佐藤靖史、滝川正春
2. 発表標題 CCN2-VaSH1-SOD2 axisによる軟骨細胞終末文化における細胞死の制御。
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、El-Seoudi A、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCNファミリー遺伝子のエネルギー代謝による制御。
3. 学会等名 第32回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 崇、明石 翔、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるAngiotensin IIの産生調節とその作用
3. 学会等名 第32回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 William Shield, Yang Dan, Ashley Cellini, Masaharu Takigawa, Masahiro Iwamoto, Vincent Y Ng, Motomi Enomoto-Iwamoto
2. 発表標題 Palovarotene, the Selective Agonist for Nuclear Retinoic Acid Receptor Gamma, Inhibits Proteoglycan Production and Decreases Tumor Mass Size in Chondrosarcoma Cell Line Cells.
3. 学会等名 The annual meeting of Osteopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yusuke Kamatsuki, Eriko Aoyama, Takayuki Furumatsu, Shinichi Miyazawa, Ami Maehara, Takashi Nishida, Satoshi Kubota, Masaharu Takigawa, Toshifumi Ozaki
2 . 発表標題 Regenerative repairing effect of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) on meniscus
3 . 学会等名 The annual meeting of Osteopaedic Research Society (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 William Shield, Yang Dan, Ashley Cellini, Masaharu Takigawa, Masahiro Iwamoto, Motomi Iwamoto, Vincent Y Ng
2 . 発表標題 Palovarotene, the Selective Agonist for Nuclear Retinoic Acid Receptor Gamma, Inhibits Glycosaminoglycan Production and Decreases Tumor Mass Size in a Chondrosarcoma Cell Line both in vitro and in vivo.
3 . 学会等名 The 2019 American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 El-Seoudi A, Abd El Kader T, Nishida T, Aoyama E, Eguchi T, Takigawa M, Kubota S.
2 . 発表標題 Fibroblast Growth Factor 1 (FGF-1) impinges on Chondrocyte Degradation in OA through Matrix Metalloproteinase 13 (MMP-13) and Connective Tissue Growth Factor (CCN2)
3 . 学会等名 The 2018 American Society Bone and Mineral Research (ASBMR) annual meeting (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 El-Seoudi, A., Abd El Kader, T., Nishida, T., Aoyama, E., Eguchi, T., Takigawa, M. and Kubota, S.
2 . 発表標題 Fibroblast Growth Factor 1 (FGF-1) impinges on Chondrocyte Degradation in OA through Matrix Metalloproteinase 13 (MMP-13) and Connective Tissue Growth Factor (CCN2).
3 . 学会等名 The 2018 ASBMR Symposium: Skeletal Contributions to Joint Degeneration and Osteoarthritis (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Takigawa, M., Hara, C., Kamatsuki, Y., Aoyama, E., Janune, D., Furumatsu, T., Nishida, T., Hattori, T., Yamanaka, N., Kamioka, H., Ozaki, T., Kubota, S.
2. 発表標題 CCN proteins as targets for skeletal regulation therapy.
3. 学会等名 The Ninth International Workshop on the CCN Family of Genes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kubota, S., Hara, E. S., Akashi, S., Ono, M., Nishida, T., Hattori, T., Kuboki, T., Takigawa M.
2. 発表標題 Small compounds that turn on CCN family genes
3. 学会等名 The Ninth International Workshop on the CCN Family of Genes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、El-Seoudi A、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 細胞外情報を統合するCCNファミリー遺伝子の糖代謝を介した制御
3. 学会等名 第58回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀 綾花、西田 崇、高柴正悟、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 関節・成長板軟骨細胞におけるセロトニン (5-HT) によるCCN2産生の差別的制御メカニズム
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、El-Seoudi A、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 細胞外情報を統合するCCNファミリー遺伝子の糖代謝を介した制御
3. 学会等名 第9回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀 綾花、西田 崇、高柴正悟、久保田聡、滝川正春
2. 発表標題 軟骨細胞におけるセロトニンによるCCN2の産生制御機構の解明
3. 学会等名 第9回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、El-Seoudi A、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN3遺伝子の糖代謝を介した制御
3. 学会等名 第38回岡山歯学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、El-Seoudi A、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 細胞外情報を統合するCCNファミリー遺伝子の糖代謝を介した制御
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 第40回日本分子生物学会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部高子、Shanqi Fu、桑原実穂、内田瑶子、近藤 星、林 大智、下村 侑司、高垣安紗美、西田 崇、丸山 雄介、池亀 美華、服部 淳彦、久保田 聡
2. 発表標題 軟骨組織におけるメラトニン合成とその受容体発現は概日リズムを持ち、軟骨細胞の代謝に影響を及ぼす
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 第40回日本分子生物学会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 明石 翔、西田 崇、El-Seoudi A、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN3遺伝子の糖代謝を介した制御
3. 学会等名 第31回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 El-Seoudi A, Abd El Kader T, Nishida T, Aoyama E, Eguchi T, Takigawa M, Kubota S
2. 発表標題 Effects of Fibroblast Growth Factor 1 (FGF-1) on chondrocytes through CCN2 Regulation and its Possible Role in Osteoarthritis
3. 学会等名 The 44th European Calcified Tissue Society (ECTS) congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

岡山大学歯学部先端領域研究センター (ARCOCS) http://www.dent.okayama-u.ac.jp/arcocs/

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	青山 絵理子 (AOYAMA Eriko) (10432650)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教 (15301)	
研究分担者	星島 光博 (HOSHIJIMA Mitsuhiro) (30736567)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教 (15301)	
研究分担者	久保田 聡 (KUBOTA Satoshi) (90221936)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	
研究分担者	西田 崇 (NISHIDA Takashi) (30322233)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	
研究協力者	服部 貴子 (Hattor Takako) (00228488)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教 (15301)	
研究協力者	高江洲(河田) かずみ (TAKAESU Kazumi) (10457228)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教 (15301)	