

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2019～2021
 課題番号：19H03779
 研究課題名(和文) Wnt/ カテニン・ADAM10 阻害による新規作用機序の変性関節症治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of a new therapeutic drug for osteoarthritis that has a cartilage-protecting effect by inhibiting Wnt/ADAM10

研究代表者
 石黒 直樹 (ISHIGURO, Naoki)
 名古屋大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：20212871
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：1. 関節炎抑制効果と軟骨保護効果を併せ持つ薬剤の検討：Wnt阻害によるOA治療薬の開発を目指したが、候補の6種類の化合物では標的物質の抑制効果に用量依存性の問題や、刺激種類、使用細胞の違いから結果に再現性が確認できず断念した。Raloxifene に注目し、細胞種類や各種刺激による炎症抑制効果が異なることを確認した。
 2. CD44断片化阻害物質の関節症治療薬としての可能性の検討：断片化阻害薬開発に研究成果が得られなかった。HAのCD44とICAM-1を介した抗炎症効果の細胞内シグナルの違いについて検討し、NFκBリン酸化抑制を共有するが、その抑制効果を発揮する経路が異なる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症は高齢者に多く発症し、有病率が高いことで知られる。治療では関節保護効果と関節症治療効果が求められるが、現状では関節保護効果を臨床的に証明した薬剤は存在しない。ヒアルロン酸関節内投与に動物実験で関節保護効果が証明されたのみである。ステロイドのような強力な抗炎症作用は結果として、関節症進展を助長することは周知の事実である。本来は軟骨組織保護効果と抗炎症効果を併せ持つ薬剤の開発が望ましいが、今までそのような発想に立つ薬剤開発は行われていない。関節保護に働き関節症を根本から治療する薬剤の開発は治療概念を変えうる。本研究では軟骨保護効果と抗炎症効果の両立が可能となる治療薬の開発を目指した。

研究成果の概要(英文)：Examination of drugs that have both arthritis-suppressing effect and cartilage-protecting effect: The 6 kinds of compounds that were considered as candidates have the inhibitory effect on the targeted molecules. The experimental results were inconsistent and reproducibility could not be confirmed, so We gave up. Focusing on Raloxifene, the effect of suppressing inflammation by various stimuli differed depending on the target cell type. Examination of the potential of the CD44 fragmentation inhibitor as a therapeutic agent for arthropathy: No research results were obtained for the development of fragmentation inhibitors. We investigated the difference in intracellular signals of anti-inflammatory effect mediated by HA CD44 and ICAM-1, and suggested that they share the inhibition of phosphorylation of NFκB together, but the pathways for exerting the inhibitory effect may be different.

研究分野：整形外科学

キーワード：Wnt/ カテニン抑制 CD44断片化抑制 Drug repositioning 変形性関節症

1. 研究開始当初の背景

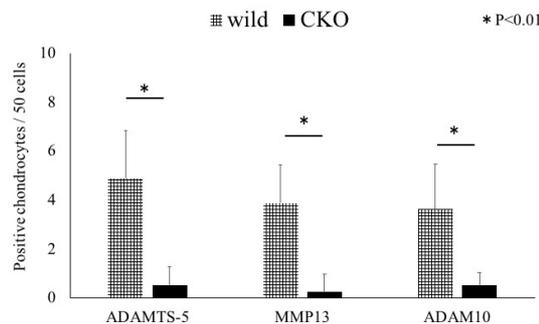
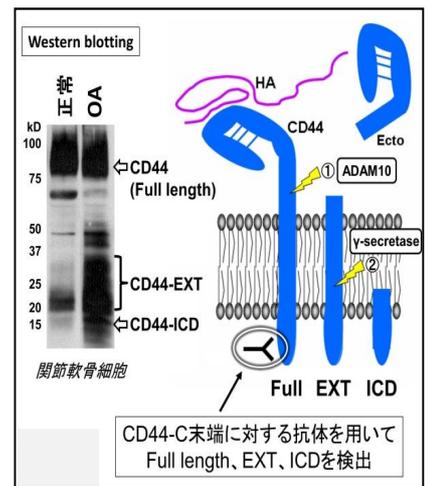
変形性関節症(以下 **OA**)は極めて高齢者に多く発症し、有病率が高いことで知られている。治療では関節保護効果と関節症治療効果が求められる。しかし、現状では関節保護効果を臨床的に証明した薬剤は存在しない。ヒアルロン酸関節内投与に動物実験で関節保護効果が証明されたのみである。ステロイドのような強力な抗炎症作用は結果として、関節症進展を助長することは周知の事実である。本来は軟骨組織保護効果と抗炎症効果を併せ持つ薬剤の開発が望ましいが、今までそのような発想に立つ薬剤開発は行われていない。関節保護に働き関節症を根本から治療する薬剤の開発は治療概念を変えうる。この関節症治療に関わる根本的な課題を解決するために **Drug repositioning** に注目し、既存薬剤の **Offlabel** の薬効を見出す戦略を採用した。従来には無い発想の関節症治療薬の開発が達成出来ると思われる。二方面からの開発研究を進め、**Wnt/カテニン** 経路と **CD44** 経路に注目した検討の全く異なる **2** つの方向から治療薬開発を進めた。

(1) 軟骨保護効果と関節炎抑制効果を併せ持つ OA 治療薬の開発

Wnt/カテニン 経路は間葉系幹細胞からの軟骨細胞と脂肪細胞への分化を抑制し、骨芽細胞と骨細胞への分化を促進する。**OA** では軟骨変性に伴い、**Type XI** コラーゲンに代表される軟骨細胞形質の変化と **Tide Mark** 骨化機序の促進、血管侵入が見られ、軟骨形質維持の破綻と骨化の活性化が起こる。**Drug repositioning** により **Wnt** シグナル経路の抑制作用を持つ **FRZB(Frizzled related protein)** の発現を亢進させることで関節症治療薬の検討を行い、**Verapamil** を見出した。本剤は製薬企業から関節炎治療薬として特許申請がされており、臨床開発を断念した。別の **Wnt** シグナル抑制による治療薬候補として **Fluoxetine** を見出し、動物実験での有用性も証明することが出来た。既に同種薬が関節症治療薬として市販されている点から薬品企業の協力が得られず、臨床開発を断念した。これら薬剤は関節炎抑制と軟骨保護効果が期待できるものであった。

(2) CD44 断片化阻害物質の関節症治療薬としての可能性の検討

CD44 断片化抑制による軟骨細胞脱分化および細胞外マトリックス喪失抑制を図ることは軟骨組織の破壊防止、保護に重要である。ヒアルロン酸の主たる受容体である **CD44** の **ADAM10** による断片化が **OA** 軟骨において観察される。**CD44** 断片化はヒアルロン酸を中心とした細胞外マトリックス形成を阻害するばかりか、断片化の結果生成された **ICD(intra cellular domain)** が生理活性を持ち、炎症、軟骨破壊を引き起こす **MMP** など分解系酵素や炎症性サイトカイン産生に働き関節破壊を助長する。即ち **CD44** 断片化抑制は軟骨保護効果と抗炎症効果を持つと考えた。軟骨細胞表面での **CD44** の断片化は、細胞外領域における膜型 **MMPs** による第一切断後、**C** 末端側の断片が **-secretase** で切断されて **ICD** を生ずる。そして **CD44-ICD** は、**CD44** の **C** 末端と細胞骨格との結合を競合的に阻害し、**CD44-HA** 結合を抑制する。**OA** へと進行していく **CD44-HA** 結合喪失の最初のきっかけとして、軟骨細胞における **CD44** の断片化が重要である。そこでこの **CD44** 断片化を抑制する作用を持つ軟骨保



護治療薬の開発を発想した。**ADAM10** 阻害による **CD44** 断片化抑制は軟骨細胞脱分化抑制と軟骨マトリックス維持を可能にして、**OA** 治療に応用できる可能性を発想した。同時に **CD44** の細胞内伝達経路を明確にすることから全く新たな軟骨保護効果を持つ薬剤開発の基礎データの提供を発想した。

2. 研究の目的

(1) 関節炎抑制効果と軟骨保護効果を併せ持つ薬剤の検討：

Wnt シグナル抑制効果を持つ化合物を、再度 **Drug repositioning** 戦略を用いて選定し、関節症治療薬としての可能性を検討することである。既に過去の研究成果により **8** 種類の候補化合物を得ている。**Wnt** シグナルの抑制は関節炎の抑制効果をはじめ、**Tide Mark** の骨化抑制など軟骨保護に加えて複合的な効果が期待でき、関節保護効果と関節炎治療効果を併せ持つ関節治療薬の開発を期待し、これら化合物に細胞種、動物種、培養条件と変更して、下流に存在する標的遺伝子を **mRNA** レベルとタンパクレベルで発現を検討し再現性の高い化合物を二次候補薬として動物実験（靭帯障害モデル）を行い、前臨床 **POC** の確立を目指した。

Back up 研究：**Estrogen receptor agonist** による軟骨保護作用と関節症抑制効果を持つ化合物の可能性を再度検討する目的で、以前の研究成果から軟骨保護効果を認め、かつ **Dkk-1** 関連の検索から選択された **Raloxifene** について滑膜細胞における抗炎症効果の検証と細胞内伝達経路を明確にする検討を行った。

(2) CD44 断片化阻害物質の関節症治療薬としての可能性の検討

ADAM10 抑制による **CD44** 断片化抑制を可能とする化合物の検討

型コラーゲン特異的 **ADAM10** ノックアウトマウスモデルでは膝関節軟骨組織では **ADAM10** 陽性細胞の減少に伴い **ADAMTS-5**, **MMP-13** の低下が観察される。**ADAM10** 阻害は **CD44** 断片化を抑制することから関節症の進展を抑制する可能性がある。そこで **ADAM10** の阻害活性を持つ化合物を **Drug repositioning** により見出すことを目標とした。

Back up 研究: **CD44** 細胞内伝達経路の明確化とそれによる抗炎症効果調節の可能性検討

CD44 は高分子 **HA** 刺激による抗炎症効果を発揮することが知られている。この抗炎症効果に関わる細胞内伝達経路の明確化はその経路の調節による新たな軟骨保護、抗炎症薬の開発の基礎データにつながる可能性がある。そこで、軟骨細胞膜上に存在する **CD44** と **ICAM-1** に注目して細胞内伝達経路の違いを明確にして、治療薬開発の基礎治験を得ること目的とした。

3. 研究の方法

(1) 軟骨保護効果と関節炎抑制効果を併せ持つ薬剤の開発

Wnt/ カテニン阻害による **OA** 治療薬の開発：**1186** 種の **FDA** 既認可薬を用い、カテニンの **binding site** を組み込んだ **TOP Flash** ベクターをヒト軟骨様細胞株 **HCS** へ遺伝子導入し、**Wnt3A** 培養上清を加えた状態で薬剤を処置する。**Dual luciferase assay** により **Wnt** シグナル抑制効果のある薬剤を一次スクリーニングし、**8** 種類の候補化合物を得ている。検討済み **2** 種（**Verapamil**, **Fluoxetine**）を除く化合物を二次スクリーニング候補とし、**HCS** 細胞株とヒト由来軟骨細胞、マウス各種細胞株、手術時に承諾を得た **OA** 患者由来軟骨細胞で **Wnt/** カテニンの抑制効果とそれによる **Axin2**, **Sox9**, **MMP13** 等標的分子について **mRNA** 発現量、蛋白発現量の変化を検討し、候補化合物を探索した。

Back up 研究：過去において **Dkk-1** 調節作用を認めている **Raloxifene** について **signal** 伝達経路の解析を行った。これにより **Raloxifene** の持つ軟骨保護作用に加えて関節炎作用を検討した。ヒト滑膜組織由来細胞株である **SW986** を使用し、必要に応じて患者由来滑膜細胞を使用した。刺激物質は **TNF α** として標的遺伝子の発現とそれに関わる **signal** 伝達経路を **NF κ B**

pathway、MAPK pathway、PI3K/Akt pathway について解析した。これらにより **Raloxifene** の関節炎抑制効果を明確にし、関係する細胞内伝達経路の調節による目的化合物探索の基礎データの構築を図った。

(2) CD44 断片化阻害物質の関節症治療薬としての可能性の検討

ADAM10 抑制による CD44 断片化抑制を可能とする化合物の検討

ADAM10 の promoter 領域に reporter 遺伝子を組み込んだコンストラクト作成し、それをヒト由来軟骨細胞株 HCS に遺伝子導入して安定発現株を得る。対象の細胞株はヒト軟骨細胞由来の HCS28 を予定している。これにより mRNA 発現抑制物質を探索する。同時に ADAM10 は酵素であるから、活性抑制を CD44 の断片化を検討することで測定する。具体的には Cell Lysis Buffer(Cell Signaling)を用いてタンパクを抽出し、CD44 の細胞内 C 末端に特異的に結合するポリクローナル抗体である cytetail を用いた Western Blotting 法により CD44 断片化を検討する。Simvastatin は ADAM10 阻害効果を持ち、細胞株を用いた検討では CD44 断片化抑制効果と軟骨細胞脱分化抑制効果を持つことを明らかとしているので、これを陽性対象とする。陰性対象は ADAM10 conditional knock out mouse 由来の軟骨細胞を予定している。statin 系も含めた 1186 種類の drug panel を利用して阻害物質を遺伝子発現レベルと酵素活性阻害レベルから探索する。

Back up 研究：CD44 の細胞内伝達経路の明確化とそれによる抗炎症効果調節の検討

対象を倫理委員会の承認を得て手術時にヒト軟骨組織から軟骨細胞を単離して使用する。軟骨細胞に対して HA(1 mg/ml)併用と非併用の条件下で IL-1 (2ng/mL)刺激を行い、MMP-1、3、13 等軟骨基質分解酵素の mRNA 発現をリアルタイム PCR で定量化する。作用確認後、IL-1 (2ng/mL)単独投与と IL-1 (2ng/ml)/HA(1 mg/ml)併用における、NF-κB 経路におけるシグナル活性を Western-blotting 法で評価する。さらに IL-1 (2ng/ml)/HA(1 mg/ml)併用群にさらに抗 CD44 抗体、抗 ICAM-1 抗体をそれぞれ添加して培養、CD44、ICAM-1 を不活化した上で NF-κB 経路におけるシグナル活性の変化を Western-blotting 法で評価する。以上により細胞内伝達経路での CD44 シグナル調節による軟骨保護効果治療の基礎データを構築する。

4. 研究成果

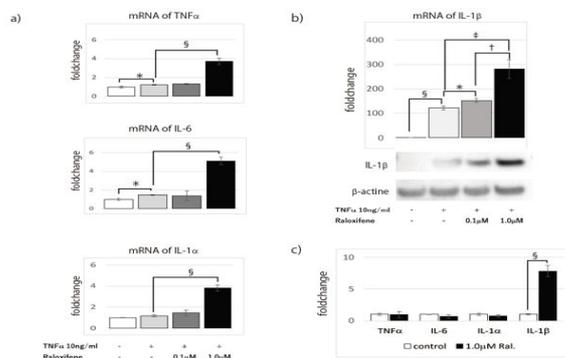
(1) 関節炎抑制効果と軟骨保護効果を併せ持つ薬剤の検討：

Wnt/ カテニン阻害による OA 治療薬の開発：

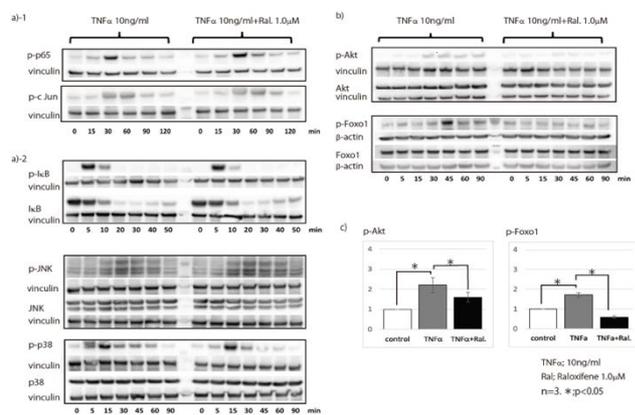
候補 6 種類の化合物では標的分子の抑制効果に用量依存性の問題や、刺激種類、使用細胞の違いから結果に再現性が確認できなかった。海外での関節内投与での Wnt/ カテニン阻害薬の開発についても公表データが思わしくなく、開発が中止された模様である。以上の結果から、既存薬中心の drug panel から全ての化合物への方向転換を考慮したが、**covid-19** 感染症拡大による実験制限によりこの研究テーマを断念した。

Back up 研究：軟骨保護効果を認めた

Raloxifene の作用機序解明を目的に細胞内伝達経路の検討



Raloxifene は対象とする細胞種類によって各種 **pro-inflammatory cytokine** 刺激による炎症抑制の効果が異なることを見出した。これは刺激条件によっても異なる。右図は **SW982** 細胞を用いた IL-1 刺激によつての各種 cytokine mRNA 発現の結果である。TNF , IL-1 , IL-6 に対しては弱い抑制効果を示したが、一方 IL-1



についてはむしろ増強していることがわかる。その効果の機序を解明する目的で **SW982** 細胞を用いた TNF 刺激による細胞内にシグナル伝達を検討した。p65,c-jun のリン酸化抑制に **Raloxifene** は働かなかった。上流である IκB,JNK ,p38 MAPK には作用していないことが確認された。一方、 **Raloxifene** が Akt と Foxo1 のリン酸化抑制に働くことを見出した。これらの結果を総合すると **Raloxifene** の抗炎症効果は弱く、かつ一定の効果が期待できないとの結論となり、関節症治療薬開発は困難であるとの結論を得た。

(2) CD44 断片化阻害物質の関節症治療薬としての可能性の検討

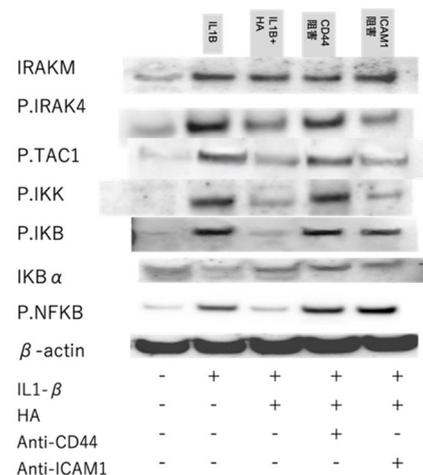
ADAM10 抑制による CD44 断片化抑制を可能とする化合物の検討

Drug repositioning 戦略による ADAM10 mRNA 発現阻害のためのコンストラクト作成、遺伝子導入細胞の作成に至らなかった。このために方向性を変更して既知の **Simvastatin** 類似化合物で CD44 断片化を指標として検討した。しかしながら、これについても現在十分な成果を得ることができていない。現在は老齢化 mouse モデルでの CD44 断片化を確認することから始め、長期にわたる薬剤作用の検討を開始すべく老齢化モデルの開発を始めている。

Back up 研究：CD44 細胞内伝達経路の明確化とそれによる抗炎症効果調節の可能性検討

CD44 と **ICAM-1** は共に軟骨細胞膜上の存在し、**HA** と結合して細胞機能の調節に働くことが知られている。この二つの分子の細胞内での挙動の違いを検討した。途中の経過を示す。

右図は **HA** の抗炎症化効果をそれぞれ **CD44** と **ICAM-1** に注目して検討した結果である。**CD44** 阻害を目的の **CD44** 中和抗体添加では **NFκB** リン酸化は阻害されておらず、それは **IRAK4** リン酸化が抑制されなかった結果と推測される。一方、同様に **ICAM-1** 中和抗体添加では同様に **HA** による **NFκB** リン酸化阻害は観察されず、それは **IKB** リン酸化阻害が抑制されなかった結果であると推論された。以上からこの **CD44, ICAM-1** の二つの分子は共に高分子 **HA** と結合することにより抗炎症化効果を発揮する。その細胞内伝達経路では **NFκB** リン酸化抑制を共に共有するが、その抑制効果を発揮する経路が異なる可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Asai Nobuyuki, Asai Shuji, Takahashi Nobunori, Ishiguro Naoki, Kojima Toshihisa	4. 巻 30
2. 論文標題 Factors associated with osteophyte formation in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee arthroplasty	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 937 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1673132	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 Kanbara Shunsuke, Ohkawara Bisei, Nakashima Hiroaki, Ohta Kyotaro, Koshimizu Hiroyuki, Inoue Taro, Tomita Hiroyuki, Ito Mikako, Masuda Akio, Ishiguro Naoki, Imagama Shiro, Ohno Kinji	4. 巻 10
2. 論文標題 Zonisamide ameliorates progression of cervical spondylotic myelopathy in a rat model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70068-0	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 Tanaka Yoshiya, Soen Satoshi, Ishiguro Naoki, Yamanaka Hisashi, Yoneda Toshiyuki, Tanaka Sakae, Ohira Takeshi, Nitta Takaya, Okubo Naoki, Genant Harry, van der Heijde Desiree, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 6
2. 論文標題 Identifying the preferable rheumatoid arthritis subgroups for intervention with the anti-RANKL antibody denosumab to reduce progression of joint destruction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e001249 ~ e001249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2020-001249	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 Makida Kazuya, Nishida Yoshihiro, Morita Daigo, Ochiai Satoshi, Higuchi Yoshitoshi, Seki Taisuke, Ikuta Kunihiro, Ishiguro Naoki	4. 巻 10
2. 論文標題 Low energy irradiation of narrow-range UV-LED prevents osteosarcopenia associated with vitamin D deficiency in senescence-accelerated mouse prone 6	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68641-8	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 Imagama Shiro, Ogino Ryoko, Ueno Shinya, Murayama Norihito, Takemoto Naohiro, Shimmyo Yoshiari, Kadoshima Taisuke, Tamura Shigeki, Kuroda Mariko, Matsuyama Yukihiko, Kadomatsu Kenji, Morita Yasuhiro, Inoue Teruyoshi, Ishiguro Naoki	4. 巻 15
2. 論文標題 Systemic treatment with a novel basic fibroblast growth factor mimic small-molecule compound boosts functional recovery after spinal cord injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0236050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236050	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 Yamashita Keiko, Oyama Shintaro, Otani Tomohiro, Yamashita Satoshi, Furukawa Taiki, Kobayashi Daisuke, Sato Kikue, Sugano Aki, Funada Chiaki, Mori Kensaku, Ishiguro Naoki, Shiratori Yoshimune	4. 巻 28
2. 論文標題 Smart hospital infrastructure: geomagnetic in-hospital medical worker tracking	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Medical Informatics Association	6. 最初と最後の頁 477 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jamia/ocaa204	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 Koshimizu Hiroyuki, Ohkawara Bisei, Nakashima Hiroaki, Ota Kyotaro, Kanbara Shunsuke, Inoue Taro, Tomita Hiroyuki, Sayo Akira, Kiryu-Seo Sumiko, Konishi Hiroyuki, Ito Mikako, Masuda Akio, Ishiguro Naoki, Imagama Shiro, Kiyama Hiroshi, Ohno Kinji	4. 巻 263
2. 論文標題 Zonisamide ameliorates neuropathic pain partly by suppressing microglial activation in the spinal cord in a mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 118577 ~ 118577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.118577	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 Ohkawara Bisei, Kobayakawa Akinori, Kanbara Shunsuke, Hattori Takako, Kubota Satoshi, Ito Mikako, Masuda Akio, Takigawa Masaharu, Lyons Karen M, Ishiguro Naoki, Ohno Kinji	4. 巻 21
2. 論文標題 CTGF/CCN2 facilitates LRP4 mediated formation of the embryonic neuromuscular junction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e48462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948462	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 Kitoh Hiroshi, Matsushita Masaki, Mishima Kenichi, Nagata Tadashi, Kamiya Yasunari, Ueda Kohei, Kuwatsuka Yachiyo, Morikawa Hiroshi, Nakai Yasuhiro, Ishiguro Naoki	4. 巻 15
2. 論文標題 Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of meclizine hydrochloride administered to children with achondroplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229639	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 Okura Toshiaki, Ohkawara Bisei, Takegami Yasuhiko, Ito Mikako, Masuda Akio, Seki Taisuke, Ishiguro Naoki, Ohno Kinji	4. 巻 10
2. 論文標題 Author Correction: Mianserin suppresses R-spondin 2-induced activation of Wnt/ β -catenin signaling in chondrocytes and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60112-4	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 Asai Shuji, Takahashi Nobunori, Terabe Kenya, Sobue Yasumori, Nishiume Tsuyoshi, Suzuki Mochihito, Yokota Yutaka, Ishiguro Naoki, Kojima Toshihisa	4. 巻 39(11)
2. 論文標題 Periarticular osteophyte formation protects against total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients with advanced joint damage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 3331 ~ 3339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-020-05140-1	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 Koike Hiroshi, Nishida Yoshihiro, Shinomura Tamayuki, Zhuo Lisheng, Hamada Shunsuke, Ikuta Kunihiko, Ito Kan, Kimata Koji, Ushida Takahiro, Ishiguro Naoki	4. 巻 38(9)
2. 論文標題 Forced expression of KIAA1199, a novel hyaluronidase, inhibits tumorigenicity of low grade chondrosarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 1942 ~ 1951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24629	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 Suzuki Mochihito, Takahashi Nobunori, Sobue Yasumori, Ohashi Yoshifumi, Kishimoto Kenji, Hattori Kyosuke, Ishiguro Naoki, Kojima Toshihisa	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Hyaluronan suppresses enhanced cathepsin K expression via activation of NF- B with mechanical stress loading in a human chondrocytic HCS-2/8 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57073-8	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 Kusano Taiki, Nakatani Masashi, Ishiguro Naoki, Ohno Kinji, Yamamoto Naoki, Morita Mitsuhiro, Yamada Harumoto, Uezumi Akiyoshi, Tsuchida Kunihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Desloratadine inhibits heterotopic ossification by suppression of BMP2 Smad1/5/8 signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24625	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 Kobayakawa Akinori, Hiraiwa Hideki, Ishizuka Shinya, Yamashita Satoshi, Oba Hiroki, Kawamura Yusuke, Sakaguchi Takefumi, Idota Masaru, Haga Takahiro, Mizuno Takafumi, Kawashima Itaru, Kuriyama Kanae, Imagama Shiro	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Spontaneous Pneumomediastinum in an Adolescent Soccer Player	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Sports Science and Medicine	6. 最初と最後の頁 52 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.52082/jssm.2021.52	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 Kawashima Itaru, Kawai Ryosuke, Tsukahara Takashi, Hiraiwa Hideki, Ishizuka Shinya, Kusaka Yoshiaki, Imagama Shiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Outcomes of pediatric anterior cruciate ligament reconstructions in patients with and without bucket handle meniscus repairs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Orthopaedics B	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) 10.1097/BPB.0000000000000857	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 Kawashima Itaru, Tsukahara Takashi, Sakai Tadahiro, Kawai Ryosuke, Ishizuka Shinya, Hiraiwa Hideki, Imagama Shiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Delayed anterior cruciate ligament reconstruction increases the incidence of medial meniscal bucket handle tears and medial compartment chondral injuries in patients aged 40 years and older	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery	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) 10.1007/s00402-020-03745-4	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 Kawashima Itaru, Hiraiwa Hideki, Ishizuka Shinya, Kawai Ryosuke, Kusaka Yoshiaki, Ohtomo Katsuyuki, Tsukahara Takashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Incidence of Medial and Lateral Meniscal Tears After Delayed Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Pediatric Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Orthopaedic Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2325967120964603	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 羽賀貴博, 井戸田 大, 小早川晃範, 坂口健史, 大羽宏樹, 川村佑介, 宮本健太郎, 山下暁士, 石塚真哉, 平岩秀樹, 大野洋平, 山本和樹, 熊澤雅樹, 良田洋昇, 片岡祐司	4. 巻 45(2)
2. 論文標題 Extended Neviaser portal approachを用いた上腕骨近位端髓内釘固定の術後成績とMRI所見	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOSKAS	6. 最初と最後の頁 324-325
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 石塚真哉, 平岩秀樹, 山下暁士, 大羽宏樹, 川村祐介, 小早川晃範, 坂口健史, 井戸田大, 羽賀貴博, 水野隆文	4. 巻 45(2)
2. 論文標題 大腿骨の外彎変形がTKAの術後アライメントと短期臨床成績に与える影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOSKAS	6. 最初と最後の頁 468-469
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 酒井忠博, 濱田 恭, 小田智之, 平岩秀樹, 土谷早穂, 川村佑介, 山下暁士	4. 巻 39(10)
2. 論文標題 鏡視下Bankart修復術後の関節窩骨形態の変化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 関節外科	6. 最初と最後の頁 1044-1050
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 Sobue Yasumori, Takahashi Nobunori, Ohashi Yoshifumi, Suzuki Mochihito, Nishiume Tsuyoshi, Kobayakawa Tomonori, Terabe Kenya, Knudson Warren, Knudson Cheryl, Ishiguro Naoki, Kojima Toshihisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Inhibition of CD44 intracellular domain production suppresses bovine articular chondrocyte de-differentiation induced by excessive mechanical stress loading	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50166-4	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 Asai Nobuyuki, Asai Shuji, Takahashi Nobunori, Ishiguro Naoki, Kojima Toshihisa	4. 巻 10
2. 論文標題 Factors associated with osteophyte formation in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee arthroplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1673132	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 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 岸本 賢治, 高橋 伸典, 寺部 健哉, 小嶋 俊久
2. 発表標題 炎症下における滑膜細胞の代謝リプログラミング(会議録)
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 大橋 禎史, 前田 真崇, 紀平 大介, 服部 恭典, 岸本 賢治, 横田 裕, 寺部 健哉, 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 石黒 直樹
2. 発表標題 変形性関節症における代謝変化の検討(会議録)
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 服部 恭典, 高橋 伸典, 寺部 健哉, 小嶋 俊久
2. 発表標題 IL-1 存在下におけるTRPV4活性化の軟骨破壊に対する役割の検討(会議録)
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 石塚真哉, 今釜史郎, 関泰輔, 平岩秀樹, 山下暁士, 大野洋平, 大羽宏樹, 川村佑介, 坂口健史, 石黒直樹, 長谷川幸治
2. 発表標題 骨粗鬆症は変形性膝関節症の10 年間での進行に寄与するか
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野隆文, 平岩秀樹, 石塚真哉, 山下暁士, 大羽宏樹, 川村佑介, 小早川晃範, 坂口健史, 井戸田大, 羽賀貴博, 塚原隆司, 石黒直樹
2. 発表標題 外側半月板縫合時のall-inside 法での血管損傷の危険性について
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川村佑介、平岩秀樹、石塚真哉、山下暁士、大羽宏樹、坂口健史、小早川晃範、井戸田大、羽賀貴博、水野隆文、酒井忠博、石黒直樹
2. 発表標題 関節鏡下Bankart 修復におけるアンカー骨孔径の術後経時的変化
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石塚真哉、今釜史郎、関泰輔、大野洋平、山下暁士、平岩秀樹、大羽宏樹、川村佑介、坂口健史、石黒直樹、長谷川幸治
2. 発表標題 無症候性腱板断裂は肩こりを高率に合併する
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下暁士、大山慎太郎、山下佳子、大澤郁介、関泰輔、石塚真哉、平岩秀樹
2. 発表標題 RFID を用いた整形外科インプラント自動読み取りシステム
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川島至、塚原隆司、石塚真哉、河合亮輔、日下義章、平岩秀樹
2. 発表標題 40歳以上前十字靭帯損傷患者において受傷から長期経過すると内側半月板バケツ柄損傷と内側コンパートメントの軟骨損傷が増加する
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川村佑介、酒井忠博、石塚真哉、山下暁士、大羽宏樹、小早川晃範、坂口健史、井戸田大、平岩秀樹
2. 発表標題 関節鏡下バンカート修復におけるアンカー骨孔径の術後経時的変化
3. 学会等名 第47回日本肩関節学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大羽宏樹、大野洋平、平岩秀樹、石塚真哉、山下暁士、川村佑介、小早川晃範、坂口健史、井戸田大
2. 発表標題 地域住民検診における肩腱板断裂と脊椎アライメントの関連
3. 学会等名 第47回日本肩関節学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石塚真哉、平岩秀樹、山下暁士、大羽宏樹、川村佑介、坂口健史、井戸田大、羽賀貴博、水野隆文、大野洋平
2. 発表標題 無症候性腱板断裂は肩こりを高率に合併する
3. 学会等名 第47回日本肩関節学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井戸田大、大羽宏樹、平岩秀樹、石塚真哉、山下暁士、川村佑介、坂口健史、水野隆文、錢田良博、舟橋徹至
2. 発表標題 プロ格闘家に生じた肩甲骨骨折後偽関節の1例
3. 学会等名 第47回日本肩関節学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽賀貴博、平岩秀樹、石塚真哉、大羽宏樹、川村佑介、坂口健史、井戸田大、水野隆文
2. 発表標題 上腕骨近位端骨折に対してENPAで髓内釘固定術を行った4例
3. 学会等名 第47回日本肩関節学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川島 至, 塚原隆司, 平岩秀樹, 石塚真哉
2. 発表標題 全国大会優勝レベルの大学屋内競技者と屋外競技者におけるビタミンD充足率の比較
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井戸田大, 平岩秀樹, 石塚真哉, 山下暁士, 大羽宏樹, 川村佑介, 小早川晃範, 坂口健史, 羽賀貴博, 水野隆文, 石黒直樹
2. 発表標題 ヒト前十字靭帯由来細胞における4-Methylumbelliferone(4-MU)およびヒアルロン酸合成酵素2(HAS2)過剰発現による抗炎症作用
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 坂口健史, 大河原美静, 増田章男, 伊藤美佳子, 武田淳一, 濱口知成, 今釜史郎, 平岩秀樹, 石塚真哉, 大野欽司
2. 発表標題 Promethazineは腱修復中の過剰なWntシグナルを抑制し、修復腱の力学的特性を改善した
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川村 佑介, 平岩秀樹, 石塚 真哉, 山下暁士, 大羽宏樹, 小早川晃範, 坂口健史, 井戸田大, 羽賀貴博, 水野隆史, 酒井忠博
2. 発表標題 関節鏡下バンカート修復におけるアンカー骨孔径の術後経時的変化
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野隆文、黒河内和俊、高橋成夫、平岩秀樹、石塚真哉、山下暁士、大羽宏樹、川村佑介、小早川晃範、坂口健史、井戸田大
2. 発表標題 若年女性における前十字靭帯再建後の伸展制限
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平岩秀樹、石塚真哉、山下暁士、大羽宏樹、川村佑介、小早川晃範、坂口健史、井戸田大、羽賀貴博、水野隆史
2. 発表標題 前十字靭帯再建および抜釘時における半月板の評価
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平岩 秀樹、石塚 真哉、山下 暁士、大羽 宏樹、川村 佑介、小早川 晃範、坂口 健史、井戸田 大、羽賀 貴博、水野 隆史
2. 発表標題 外側円板状半月板の手術症例の検討
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小早川晃範, 平岩 秀樹, 石塚 真哉, 山下 暁士, 大羽 宏樹, 川村 佑介, 坂口 健史, 井戸田 大, 羽賀 貴博, 水野 隆文, 松原 浩之
2. 発表標題 遺残性オスグッド病の巨大骨片に対して関節鏡視下除去術を施行した 1 例
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大羽 宏樹, 石塚 真哉, 山下 暁士, 川村 佑介, 小早川 晃範, 坂口 健史, 井戸田 大, 羽賀 貴博, 水野 隆文, 平岩 秀樹
2. 発表標題 外側半月板縫合後に坐骨神経障害を来し、神経剥離術を行った 1 例
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石塚真哉, 平岩 秀樹, 大羽 宏樹, 川村 佑介, 小早川 晃範, 坂口 健史, 井戸田 大, 羽賀 貴博, 水野 隆文
2. 発表標題 大腿骨の外弯変形は TKA 後に進行するか?
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井戸田 大, 黒河内 和俊, 宮本 健太郎, 中島 基成, 高橋 成夫, 平岩 秀樹, 石塚 真哉, 熊井 司
2. 発表標題 鏡視下足関節固定術の小経験
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平岩秀樹, 酒井忠博, 石塚真哉, 山下暁士, 大羽宏樹, 川村佑介, 小早川晃範, 坂口健史, 井戸田大, 羽賀貴博, 水野隆史
2. 発表標題 関節鏡下バンカート修復術後の肩甲骨関節窩骨形態と再脱臼
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke Kawamura, Bisei Ohkawara, Hideki Hiraiwa, Shinya Ishizuka, Kinji Ohno, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Meclozine enhances skeletal muscle growth and improves exercise performance.
3. 学会等名 第5回日本筋学会 学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂口 健史, 大河原 美静, 岸本 烈純, 宮本 健太郎, 平岩 秀樹, 石黒 直樹, 大野 欽司
2. 発表標題 腱再生におけるwntシグナル活性の変化とそれが腱修復に与える影響
3. 学会等名 第34 回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takefumi Sakaguchi, Bisei Ohkawara, Hideki Hiraiwa, Shinya Ishizuka, Kinji Ohno, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Activity of Wnt signaling in regenerated tendon and its effects on tendon repair.
3. 学会等名 ORS 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	高橋 伸典 (Nobunori TAKAHASHI) (20570196)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	
研究分担者	水野 正明 (Masaaki MIZUNO) (70283439)	名古屋大学・医学部附属病院・病院教授 (13901)	
研究分担者	平岩 秀樹 (Hideki HIRAIWA) (70566976)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	
研究分担者	大野 欽司 (Kinji OHNO) (80397455)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究分担者	大河原 美静 (Bisei OHKAWARA) (80589606)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	

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