

令和 2 年 4 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04310

研究課題名（和文）関節軟骨細胞のライフサイクルとその制御機構の解明

研究課題名（英文）Regulation of Articular Chondrocyte Differentiation

研究代表者

齋藤 琢（Saito, Taku）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30456107

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,000,000円

研究成果の概要（和文）：関節軟骨細胞は層ごとに大きく形状が異なるが、軟骨の主要制御シグナルの活性も層によって大きく変わることが分かってきた。我々は層ごとの細胞の特色の違いを解析し、WNTシグナルやNotchシグナルを始め、数多くの細胞制御シグナルの活性が大きく異なることを見出し、WNTシグナル、ルプリシタンパクによる最表層細胞の分化制御機構なども解明した。また最表層細胞が力学的ストレスを受容するメカニズムも解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症は、関節軟骨の変性に始まり、周辺の骨の硬化性変化、滑膜の炎症性変化を伴って進行し、関節痛を引き起こして運動機能を著しく低下させる疾患である。その治療法には近年目立った進歩はなく、末期患者には人工関節置換術などの手術療法が選択されるものの、病態を制御しようとする本質的な治療法はまだまだ存在しない。本研究の成果は関節軟骨がどのように制御されているか、その本質に迫るものであり、今後の治療薬開発の基盤となるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Recent studies have suggested that different signaling pathways regulate chondrocytes in different layers of articular cartilage. We examined characters of these chondrocytes and identified that WNT and Notch signaling differently regulate differentiation of superficial zone chondrocytes and deep chondrocytes. We have further revealed the molecular mechanisms of mechanosensing in superficial zone.

研究分野：整形外科

キーワード：整形外科 変形性関節症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

変形性関節症は、関節軟骨の変性に始まり、周辺の骨の硬化性変化、滑膜の炎症性変化を伴って進行し、関節痛を引き起こして運動機能を著しく低下させる疾患である。東京大学が行っている疫学調査 ROAD スタディによると、変形性関節症の患者は膝だけで国内に 2,530 万人もいることが分かっており (J Bone Miner Metab 27:620-8,2009)、高齢化に伴ってその数は現在も増え続けている。要支援、要介護の原因として社会的にも大きな損失をもたらしているが、その治療法には近年目立った進歩はなく、末期患者には人工関節置換術などの手術療法が選択されるものの、病態を制御しようとする本質的な治療法はいまだ存在しない。

変形性関節症に対する新たな治療戦略を探る上で、その分子レベルでの病態解明は欠かせない。申請者らのグループは 2005 年にマウスを用いた変形性膝関節症モデルを開発した (Osteoarthritis Cartilage 13:632-41,2005)。同時期にアメリカの研究室からもマウスモデルが報告され、これらのモデルと遺伝子改変マウスを用いた研究が世界中に広まり、この 10 年余の間に数多くの分子・シグナルが変形性関節症の制御に関わっていることが分かってきた。申請者は転写因子 HIF-2 が変性初期の関節軟骨細胞に発現し、MMP-13 など数多くの軟骨基質変性因子の転写を誘導し、変形性関節症を促進的に制御することを見出した (Nat Med 16:678-86,2010)。その論文の中で、HIF-2 は NF- $\kappa$ B シグナルによって誘導されることも報告したが、その後 NF- $\kappa$ B シグナルの主要転写因子 Relap65 に焦点を当てて解析したところ、Rela のヘテロノックアウトマウスでは HIF-2 の誘導も抑制されて変形性関節症の発症も抑えられたが、Rela のホモノックアウトマウスでは軟骨細胞のアポトーシスが亢進して変形性関節症は著しく促進され、NF- $\kappa$ B シグナル活性の微妙なさじ加減によって軟骨細胞の生存と変性が調節されていることが明らかとなった (Nat Commun 2016 in press)。またこれと平行して、Notch シグナルが関節軟骨における MMP-13 の発現促進に関わることを突き止め、Jag1-Notch1/2-Rbpj-Hes1-CaMKII $\alpha$  の経路が関節軟骨の変性を促進することを明らかにしてきた (PNAS 112:3080-5,2015, PNAS 110:1875-80,2013)。

一方で、関節軟骨細胞と一口に言っても、最表層、中間層、深層では細胞の形態が異なり、またそれぞれの遺伝子発現についても層ごとに特徴がある。そこで申請者らは、申請者らはレーザーマイクロダイセクション (LMD) によって関節軟骨の最表層と中間層以下を分離して mRNA を回収し、RNA シーケンス (RNAseq) によって遺伝子発現プロファイルの違いを報告した (Biomed Res 35:263-70,2014)。驚いたことに、関節軟骨細胞の変性を促進する分子である HIF-2 や複数の WNT、さらに Notch の non-canonical ligand として知られる NOV などの発現が、正常関節軟骨の最表層に強くみられ、関節軟骨の組織切片を用いた免疫組織染色でもその発現が正しいことが確認された。つまり正常な関節軟骨の中間層・深層では活性が抑制されていて、いったん活性化されると関節軟骨を変性させてしまうようなシグナルが、関節軟骨の最表層では正常状態でも活性化しているわけである。このことは、関節軟骨細胞は層ごとに性質が大きく異なり、それらを制御するシグナルも全く異なることを示唆している。

また最近のセルトラッキングの手法により、関節軟骨細胞の代謝も明らかになりつつある。関節軟骨の最表層のマーカーとしてルプリシン (Prg4) が知られているが、Prg4-CreERT2 マウスを用いたセルトラッキング解析によって、関節細胞の最表層には関節軟骨細胞の progenitor が存在しており、この細胞が数か月の時間をかけて深層の関節軟骨に分化していくことが示された (Arthritis Rheumatol 67:1261-73,2015)。これは今まで推測でしか語られてこなかった関節軟骨細胞のライフサイクルの一端を提示した最初の報告といえる。

このように、関節軟骨の各層ごとのシグナル活性の違いや細胞の代謝を考慮すると、従来のシグナル研究のほとんどは、関節軟骨のどこの部位での現象を解析しているのか限定しておらず、そのシグナルが関節軟骨細胞の分化、維持、変性のどこに作用しているかを明確に区別していなかったことが分かる。

### 2. 研究の目的

以上の経緯から、申請者らは、関節軟骨細胞のライフサイクルとそれを制御するシグナル群の解明に取り組む。関節軟骨を構成する細胞群を FACS (fluorescence activated cell sorting) などを駆使してサブセット解析し、Progenitor 群から分化していく過程を遺伝子発現プロファイルから明らかにし、Progenitor のマーカーを用いたセルトラッキングによって関節軟骨細胞のライフサイクルの全容を明らかにする。平行して、これらの細胞群ごとの発現遺伝子から upstream 解析を行うとともに、申請者らが重点的に解析してきた NF- $\kappa$ B-HIF、WNT、Notch シグナルが各層でそれぞれどの程度の活性を示すかを解析する。各細胞群の遺伝子発現プロファイルとシグナル活性などから、Progenitor から始まる関節軟骨細胞のライフサイクルを制御するシグナルネットワークについておよその仮説が立てられる。最後にこの仮説を立証すべく、Progenitor の細胞培養系を確立し、シグナルを動かして分化を制御できるか確かめるとともに、リコンビナントタンパク、中和抗体、アデノウイルスの関節内注射や各種遺伝子改変マウスを用いて、in vivo で関節軟骨の維持機構を実験的に検証していく。

### 3. 研究の方法

Prg4-GFP-CreERT2 マウスから酵素処理にて関節軟骨細胞を単離し、GFP を指標に FACS を行って Prg4 陽性の最表層細胞群、陰性の中間層・深層細胞群に分ける。そして RNAseq を行い、遺伝

子発現プロファイルを明らかにするとともに、セルトラッキングを行って関節軟骨細胞のライフサイクルを解明する。また upstream 解析や変形性関節症の主要制御シグナル群の活性を調べ、サブセット間の分化を制御するシグナル群を予測する。次に Progenitor の単離・培養法を確立し、in vitro でシグナル制御予測の妥当性を検討するとともに、マウス膝関節内への遺伝子導入や薬剤・抗体投与、あるいは遺伝子改変マウスの作出・解析などによって in vivo でシグナルネットワークを検証する。

#### 4. 研究成果

Prg4-GFP-CreERT2 マウスから酵素処理にて関節軟骨細胞を単離した最表層細胞と中間層・深層の細胞で発現解析を行ったところ、中間層・深層の細胞で抑制されるべき WNT シグナル、Notch シグナル、NF-kappaB-HIF-2alpha シグナルが最表層細胞では活性化されていることが明らかとなった。

次に我々は WNT シグナルについて解析を行った。最表層細胞特異的に WNT シグナルの主要 mediator である beta-catenin をノックアウトしたところ関節軟骨の変性は有意に促進した(図 1)。反対に最表層細胞特異的に beta-catenin を安定化させたところ関節軟骨の変性は有意に抑制された(図 2)。Wnt シグナルは最表層細胞の維持に重要であるだけでなく、最表層特異的タンパクであるルプリシンの誘導に直接関わることを突き止め、その間に cyclic adenosine monophosphate response element binding protein (CREB) が関与することも明らかにした。一般に CREB はリン酸化されることによって活性化するが、Wnt シグナルを活性化させると CREB が mRNA レベルで発現誘導されることが分かった。また関節最表層に発現する Wnt ファミリーを調べたところ、Wnt5a, Wnt5b, Wnt9a, Wnt16 が高発現しており、力学的ストレスで誘導され、ルプリシンを誘導しうるのはこのうち Wnt5a, Wnt5b であった。Notch シグナルについても同様に解析を進め、最表層細胞の分化を強力に制御していることを解明した。こちらについては後継の研究事業において研究を進めていく方針である。

図 1

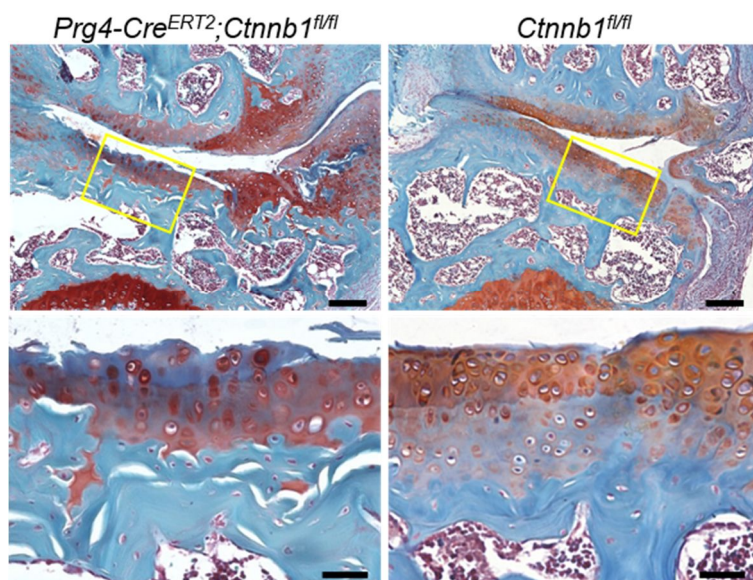
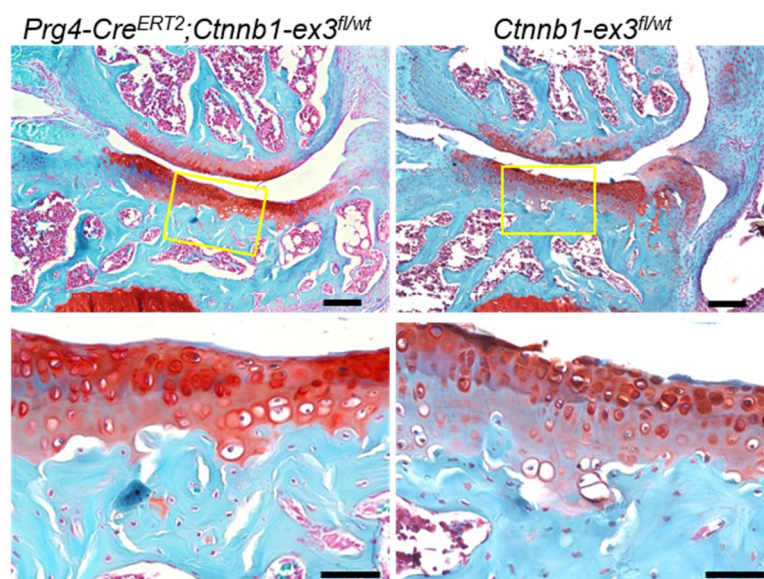


図 2



ルプリシン(Prg4)は関節表面の滑らかさを維持するプロテオグリカンとして知られているが、我々は最表層細胞特異的なこの Prg4 がシグナル分子としての作用も有することを見出した。Prg4 をノックアウトしたマウスを解析したところ、成長過程とともに最表層細胞が深層細胞へと分化していく速度が亢進し、また関節周辺に異所性に軟骨内骨化が生じることも分かった。Prg4 のノックアウトによって軟骨細胞にどのような変化が生じるか、RNA シーケンスを行って解析したところ、ノックアウトによって MMP-9 の発現が低下することが分かった。MMP-9 は Prg4 と同様に最表層特異的に発現しており、その発現は Prg4 のノックアウトによってさらに増強していた。MMP-9 が最表層細胞の分化を促進するメカニズムとして、我々は Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) に着目した。MMP-9 は細胞膜や基質にトラップされる TGF- $\beta$  を周囲に解放する作用があることは以前報告されていたが、Prg4 ノックアウトマウスの関節では確かに Smad2 のリン酸化が最表層付近で亢進していた。Prg4 のノックアウトによって亢進する最表層細胞の分化は、MMP-9 の上流である NF- $\kappa$ B の阻害剤や、TGF- $\beta$  の阻害剤によって抑制されることも分かった。以上のことから、Prg4 は NF- $\kappa$ B を抑制することで、NF- $\kappa$ B-MMP-9-TGF- $\beta$  経路を抑制し、最表層細胞の分化を負に制御することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Chang Song Ho, Mori Daisuke, Kobayashi Hiroshi, Mori Yoshifumi, Nakamoto Hideki, Okada Keita, Taniguchi Yuki, Sugita Shurei, Yano Fumiko, Chung Ung-il, Kim-Kaneyama Joo-ri, Yanagita Motoko, Economides Aris, Canalis Ernesto, Chen Di, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1/NF- $\kappa$ B pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-09491-5	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 Izawa Naohiro, Kurotaki Daisuke, Nomura Seitaro, Fujita Takanori, Omata Yasunori, Yasui Tetsuro, Hirose Jun, Matsumoto Takumi, Saito Taku, Kadono Yuho, Okada Hiroyuki, Miyamoto Takeshi, Tamura Tomohiko, Aburatani Hiroyuki, Tanaka Sakae	4. 巻 Feb 5
2. 論文標題 Cooperation of PU.1 with IRF8 and NFATc1 defines chromatin landscapes during RANKL induced osteoclastogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 e3689
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbmr.3689	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 Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Nakamoto Hideki, Maenohara Yuji, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Ishihara Kazuhiko, Okamura Yosuke, Moro Toru, Saito Taku	4. 巻 85
2. 論文標題 Multi-layered PLLA-nanosheets loaded with FGF-2 induce robust bone regeneration with controlled release in critical-sized mouse femoral defects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 172 ~ 179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.actbio.2018.12.031	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 Chijimatsu Ryota, Yano Fumiko, Saito Taku, Kobayashi Masato, Hamamoto Shuichi, Kaito Takashi, Kushioka Junichi, Hart David A., Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki, Nakamura Norimasa	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of the small compound TD 198946 on glycosaminoglycan synthesis and transforming growth factor 3 associated chondrogenesis of human synovium derived stem cells in vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 446 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.2795	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 Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Kobayashi Hiroshi, Makii Yuma, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 8
2. 論文標題 Intra-articular administration of I B kinase inhibitor suppresses mouse knee osteoarthritis via downregulation of the NF- B/HIF-2 axis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34830-9	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 Taniguchi Yuki, Kawata Manabu, Ho Chang Song, Mori Daisuke, Okada Keita, Kobayashi Hiroshi, Sugita Shurei, Hosaka Yoko, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yano Fumiko, Ikeda Toshiyuki, Akiyama Haruhiko, Mills Alea A., Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Kawaguchi Hiroshi, Saito Taku	4. 巻 69
2. 論文標題 Regulation of Chondrocyte Survival in Mouse Articular Cartilage by p63	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol	6. 最初と最後の頁 598 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.39976	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 Watanabe Sumiyo, Ogasawara Toru, Tamura Yoshifuru, Saito Taku, Ikeda Toshiyuki, Suzuki Nobuchika, Shimosawa Tatsuo, Shibata Shigeru, Chung Ung-il, Nangaku Masaomi, Uchida Shunya	4. 巻 12
2. 論文標題 Targeting gene expression to specific cells of kidney tubules in vivo, using adenoviral promoter fragments	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0168638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0168638	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 Kawata Manabu, Taniguchi Yuki, Mori Daisuke, Yano Fumiko, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Shimogori Tomomi, Mills Alea A., Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 12
2. 論文標題 Different regulation of limb development by p63 transcript variants	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0174122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0174122	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 Saito Taku, Tanaka Sakae	4. 巻 19
2. 論文標題 Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF- B	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-017-1296-y	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 Huang Kuo-Chin, Yano Fumiko, Murahashi Yasutaka, Takano Shuta, Kitaura Yoshiaki, Chang Song Ho, Soma Kazuhito, Ueng Steve W.N., Tanaka Sakae, Ishihara Kazuhiko, Okamura Yosuke, Moro Toru, Saito Taku	4. 巻 59
2. 論文標題 Sandwich-type PLLA-nanosheets loaded with BMP-2 induce bone regeneration in critical-sized mouse calvarial defects	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 12 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2017.06.041	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 Omata Yasunori, Frech Michael, Lucas S?bastien, Primbs Tatjana, Knipfer Lisa, Wirtz Stefan, Kadono Yuho, Saito Taku, Tanaka Sakae, Sarter Kerstin, Schett Georg, Zaiss Mario M.	4. 巻 136
2. 論文標題 Type 2 innate lymphoid cells inhibit the differentiation of osteoclasts and protect from ovariectomy-induced bone loss	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115335 ~ 115335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115335	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 Okada Keita, Mori Daisuke, Makii Yuma, Nakamoto Hideki, Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Chang Song Ho, Taniguchi Yuki, Kobayashi Hiroshi, Semba Hiroaki, Takeda Norihiko, Piao Wen, Hanaoka Kenjiro, Nagano Tetsuo, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor-1 alpha maintains mouse articular cartilage through suppression of NF-B signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62463-4	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 Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Chijimatsu Ryota, Nakamoto Hideki, Maenohara Yuji, Amakawa Masahiro, Miyake Yoshihide, Yamanaka Hiroyuki, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 9
2. 論文標題 Oral administration of EP4-selective agonist KAG-308 suppresses mouse knee osteoarthritis development through reduction of chondrocyte hypertrophy and TNF secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56861-6	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 SUGIMOTO Hikaru, MURAHASHI Yasutaka, CHIJIMATSU Ryota, MIWA Satoshi, YANO Fumiko, TANAKA Sakae, SAITO Taku	4. 巻 41
2. 論文標題 Primary culture of mouse adipose and fibrous synovial fibroblasts under normoxic and hypoxic conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 43 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.43	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 Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Mori Daisuke, Chijimatsu Ryota, Maenohara Yuji, Nakamoto Hideki, Mori Yoshifumi, Makii Yuma, Oichi Takeshi, Taketo Makoto Mark, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 21
2. 論文標題 Wnt/ -catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2041-5	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 Kawata Manabu, Mori Daisuke, Kanke Kosuke, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Yano Fumiko, Masaki Hideki, Otsu Makoto, Nakauchi Hiromitsu, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 13
2. 論文標題 Simple and Robust Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells toward Chondrocytes by Two Small-Molecule Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 530 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.07.012	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10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 永田向生、齋藤琢、他
2. 発表標題 Runx3は関節軟骨に保護的に作用する
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永田向生、齋藤琢、他
2. 発表標題 Runx3は関節軟骨に保護的に作用する
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 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態と治療法の研究
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態と治療法の研究
3. 学会等名 第26回埼玉骨・関節疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態と治療法の研究
3. 学会等名 第6回軟骨・椎間板研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧井勇磨、齋藤琢、他
2. 発表標題 転写因子HIF-2α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
3. 学会等名 日本骨代謝学会、日本整形外科学会基礎学術集会、日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 玄峰俊、齋藤琢、他
2. 発表標題 -cateninシグナルは関節軟骨最表層の維持に必須である
3. 学会等名 日本骨代謝学会、日本整形外科学会基礎学術集会、日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 過剰な力学的負荷による軟骨変性の分子機構
3. 学会等名 第20回運動器科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態と治療法の開発
3. 学会等名 第68回東日本整形災害外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子病態と治療法の開発
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部整形外科  
<http://www.u-tokyo-ortho.jp/>

## 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	小林 寛  (Kobayashi Hiroshi)  (20407951)	東京大学・医学部附属病院・助教    (12601)	
研究 分 担 者	張 成虎  (Chang Song Ho)  (80780551)	東京大学・医学部附属病院・特任臨床医    (12601)	