

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10998

研究課題名(和文) Wnt- cateninシグナルの関節軟骨最表層の維持・変性制御機構の解明

研究課題名(英文) Wnt/b-catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone

研究代表者

藤井 朋子 (Fujii, Tomoko)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：40793089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウス変形性膝関節症モデルで解析した結果、SFZ特異的  $\beta$ -catenin (Ctnnb1) ノックアウトマウスではSFZは著しく破壊され、Prg4の発現低下を伴って、OAを進行させており、また、SFZ特異的 Ctnnb1安定化マウスではPrg4発現が増強され、軟骨変性が抑制され、OAの進行が抑制された。In vitroでそのメカニズムを解析したところ、Wnt/ $\beta$ -cateninシグナルは成体関節軟骨のSFZで活性化しており、そのメカニズムは力学的負荷がSFZにおけるWnt ligandの発現を維持している一方で、Creb1の誘導を介してPrg4の発現を誘導し、関節を保護していることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Wnt- cateninシグナルの関節軟骨最表層の保持と制御機構への関わりを生理的条件下で解明すべく、それぞれの組織・時期特異的ノックアウトマウスとトランスジェニックマウスについて変形性関節症(OA)モデルを解析した。

そのメカニズムを解明することは、関節軟骨の維持、変性予防効果のあるWnt- catenin修飾化合物を同定し、有望なものについてはマウスモデル上での変形性膝関節症の治療効果の検討を行い、OA新規治療候補薬の開発に繋ぐ。

Wnt- cateninシグナルを臨床応用した場合の効果だけでなく、副作用を予期する上でも必要であり、OAの新規

研究成果の概要(英文)：In SFZ-specific  $\beta$ -catenin-knockout mice, OA development was significantly accelerated, which was accompanied by decreased Prg4 expression and SFZ destruction. In contrast, Prg4 expression was enhanced and cartilage degeneration was suppressed in SFZ-specific  $\beta$ -catenin-stabilized mice. In primary SFZ cells, Prg4 expression was downregulated by  $\beta$ -catenin knockout, while it was upregulated by  $\beta$ -catenin stabilization by exon 3 deletion or treatment with CHIR99021. Among Wnt ligands, Wnt5a, Wnt5b, and Wnt9a were highly expressed in SFZ cells, and recombinant human WNT5A and WNT5B stimulated Prg4 expression. Mechanical loading upregulated expression of these ligands and further promoted Prg4 transcription. Moreover, mechanical loading and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activation increased mRNA levels of Creb1, a potent transcription factor for Prg4.

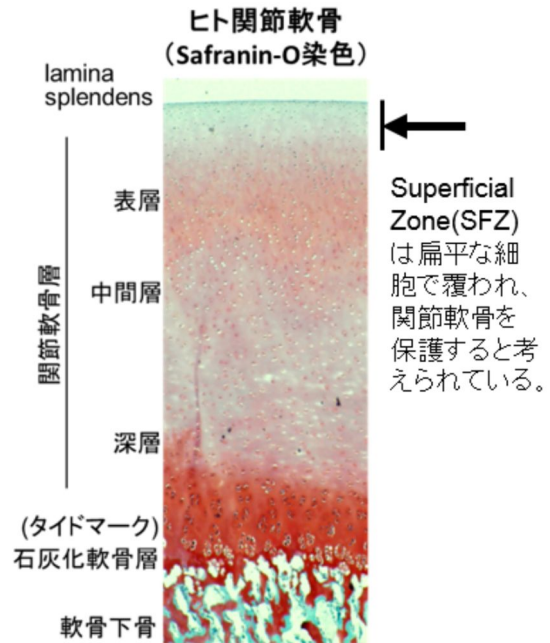
研究分野：整形外科学

キーワード：変形性膝関節症 Wntシグナル  $\beta$ -catenin 関節軟骨

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(OA)は高齢者の生活の質を脅かす代表的な運動器疾患であり、申請者が属する東京大学医学部整形外科で実施している国内最大のコホート研究(ROAD study)によると膝関節だけでも国内に780万人が痛みを苦しんでいる(Osteoarthritis Cartilage 17:1137,2009)。その患者数は高齢人口の増加とともに増え続けている。その病因については加齢や物理的ストレス、炎症などの関与が示唆されているが、分子レベルでの病態解明は始まったばかりである。我々は従来からOAの基礎研究を展開しており、膝OAのin vivoでの解析を可能にすべく世界に先駆けてマウスを用いた膝OAモデルを樹立し(Osteoarthritis Cartilage 13:632,2005)、そのモデルを用いてRunx2



Superficial Zone(SFZ)は扁平な細胞で覆われ、関節軟骨を保護すると考えられている。

やC/EBP、Carminerin、HIF2Aなどの軟骨内骨化を制御する転写因子群がOAの発症・進行をも強力に制御していることを明らかにした(Arthritis Rheum 54:2462,2006, Nature Med 12:665,2006, PLoS One 4:543,2009, Nature Med 16:678,2010)。臨床では、軽度から中等度の膝OAに対する根本的な治療法は未だなく、運動療法、ヒアルロン酸注射や鎮痛剤投与といった対症療法が行われており、原因療法となる軟骨組織再生を誘導する治療薬はこれまでにない。

関節軟骨全体でWnt- $\beta$ cateninシグナルを抑制しても、活性化しても、ともに関節軟骨の変性が促進されることが軟骨特異的 $\beta$ cateninノックアウトマウス(Arthritis Rheum 58:2053,2009)、または軟骨特異的 $\beta$ catenin活性型マウスで示されている(J Bone Miner Res 24:12,2009)。しかしながら、最近では、**関節軟骨組織の最表層(Superficial Zone; SFZ)(右上図にしめす)**の破綻がOA発症のトリガーであること、SFZ細胞は**ルプリシン(Prg4)**など潤滑成分を多く分泌して関節の滑動性を担保し、その深層の関節軟骨全体を保護する作用があることなどが明らかとなってきた。OA発症のメカニズム解析には関節軟骨深層と最表層を区別すべき概念が近年報告されており、関節軟骨最表層の代表的マーカーであるPrg4タモキシフェン作動性ノックインマウスPrg4EGFPCreErt2が開発された(Arthritis Rheumatol 67:1261,2015)。軟骨特異的 $\beta$ cateninノックアウトマウスでは、SFZが形成されなくなることが報告されている(Lab Invest 36:E513,2011)、関節軟骨最表層におけるWnt- $\beta$ cateninシグナルの役割を詳細に解析するために、 $\beta$ catenin floxマウスと $\beta$ catenin Ex3(リン酸化部位を欠失する)floxマウスとPrg4EGFPCreErt2マウスを掛け合わせることで、関節軟骨最表層特異的 $\beta$ cateninノックアウトマウスと関節軟骨最表層特異的 $\beta$ catenin過剰発現マウスができ、OAの初期発症のメカニズムの解明、 $\beta$ cateninの関節軟骨最表層における保護作用と関節表層再生につながるin vivo解析ができるのではないかと予想される。

## 2. 研究の目的

本研究ではWnt- $\beta$ cateninシグナルを軸に、 $\beta$ cateninの関節軟骨最表層における制御機構の全体像をin vivo, in vitroの最新技術を駆使して解明する。さらに得られた知見を生かして軟骨最表層細胞で軟骨保護する作用をもつWnt- $\beta$ cateninシグナル関連の創薬標的候補分子やWnt- $\beta$ cateninシグナルの数々の修飾化合物の中から、変形性関節症に対する新規治療候補薬を同定することを目的とし、マウスモデル上での治療効果検討も行う。

### 3. 研究の方法

Wnt- $\beta$ -catenin シグナルの関節軟骨最表層の保持と制御機構への関わりを生理的条件下で解明すべく、それぞれの組織・時期特異的のノックアウトマウスとトランスジェニックマウスについて変形性関節症モデルを作成、解析する。Wnt- $\beta$ -catenin シグナルの関節軟骨最表層と深層における標的分子群を解明するために ChIP-seq による解析を行い、得られた解析から、Wnt- $\beta$ -catenin シグナルによる多彩な関節軟骨制御機構の全貌解明をマウス培養軟骨細胞と器官培養を用いて行う。また、Wnt- $\beta$ -catenin シグナルを修飾する化合物は数多く存在することから、関節軟骨の維持、変性予防効果のある修飾化合物を同定する。有望なものについてはマウスモデル上での変形性膝関節症の治療効果の検討を行い、Wnt- $\beta$ -catenin シグナルを応用した OA 新規治療候補薬の開発に繋ぐ。具体的には以下のサブテーマに分けて研究を遂行した。

- (1) 組織・時期特異的のノックアウトマウスを用いた変形性関節症モデルの解析
- (2) 組織・時期特異的のトランスジェニックマウスを用いた変形性関節症モデルの解析
- (3) Wnt- $\beta$ -catenin シグナルの SFZ 細胞における標的遺伝子の解析
- (4) 関節軟骨の維持、変性予防を目指した Wnt- $\beta$ -catenin シグナルの修飾化合物の探索

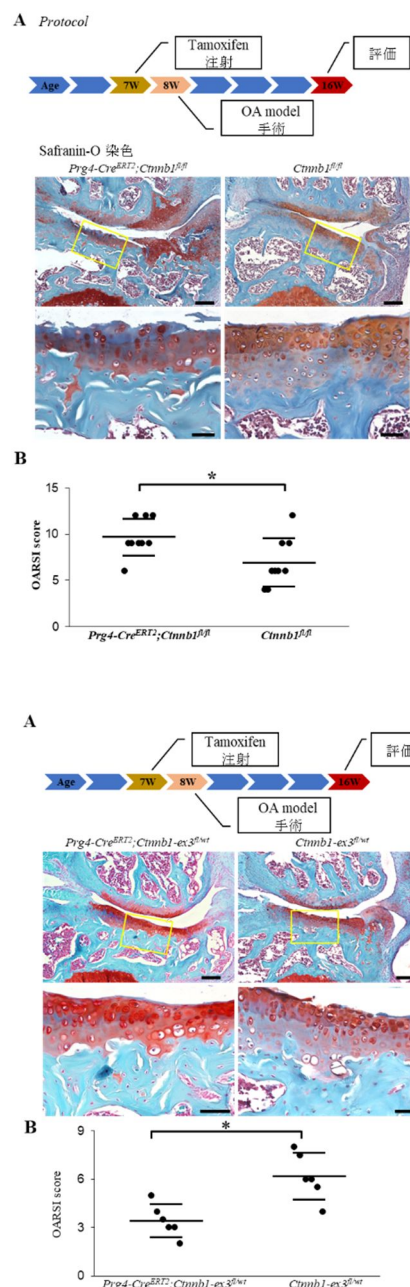
### 4. 研究成果

#### (1) 組織・時期特異的のノックアウトマウスを用いた変形性関節症モデルの解析

タモキシフェン依存的に *Prg4* 発現細胞の *Ctnnb1* をノックアウトするために、*Prg4-Cre<sup>ERT2</sup>* と *Ctnnb1<sup>fl/fl</sup>* マウスを交配させることにより、*Prg4-Cre<sup>ERT2</sup>; Ctnnb1<sup>fl/fl</sup>* マウスを作製した。7 週齢の *Prg4-Cre<sup>ERT2</sup>; Ctnnb1<sup>fl/fl</sup>* および *Ctnnb1<sup>fl/fl</sup>* マウス（コントロールマウス）に毎日一回タモキシフェンを 5 日間投与した。8 週齢で変形性関節症モデルを作成し、術後 8 週（16 週齢）で sacrifice して組織学的な検討を行った。Safranin-O と Fast Green の二重染色を行い、脛骨内側関節面を観察すると、*Prg4-Cre<sup>ERT2</sup>; Ctnnb1<sup>fl/fl</sup>* マウスでは *Ctnnb1<sup>fl/fl</sup>* マウスに比べて軟骨の変性が進行した。OARSI スコアにおいても有意差をもって変形性関節症の進行が認められた。

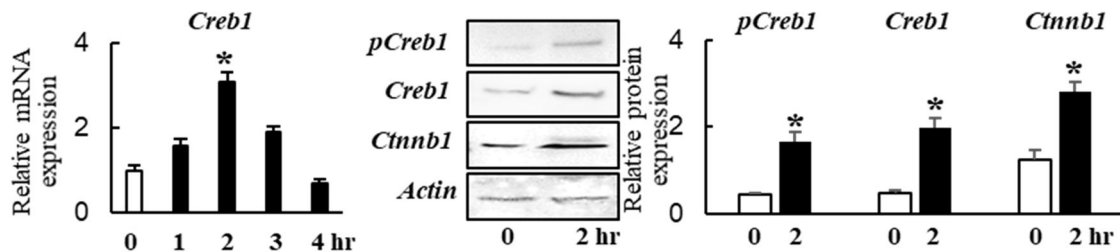
#### (2) 組織・時期特異的のトランスジェニックマウスを用いた変形性関節症モデルの解析

Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの恒常的活性化が、関節軟骨最表層にどのような影響を与えるかを調べるために、*Prg4-Cre<sup>ERT2</sup>* と *Ctnnb1-ex3<sup>fl/wt</sup>* マウスを交配させることで、SFZ 特異的な *Ctnnb1* 安定化マウスを作成した。*Ctnnb1* 遺伝子のエクソン 3 を削除すると、GSK-3 $\beta$  による *Ctnnb1* タンパクのリン酸化を受ける部位が削除され、*Ctnnb1* タンパク質の細胞質内での分解を受けないことで、*Ctnnb1* タンパク質が安定化する。7 週齢の *Prg4-Cre<sup>ERT2</sup>; Ctnnb1-ex3<sup>fl/wt</sup>* および *Ctnnb1-ex3<sup>fl/wt</sup>* マウス（コントロールマウス）に毎日一回タモキシフェンを 5 日間投与した。8 週齢で変形性関節症モデルを作成し、術後 8 週（16 週齢）で sacrifice して組織学的な検討を行った。Safranin-O と Fast Green の二重染色を行い、脛骨内側関節面



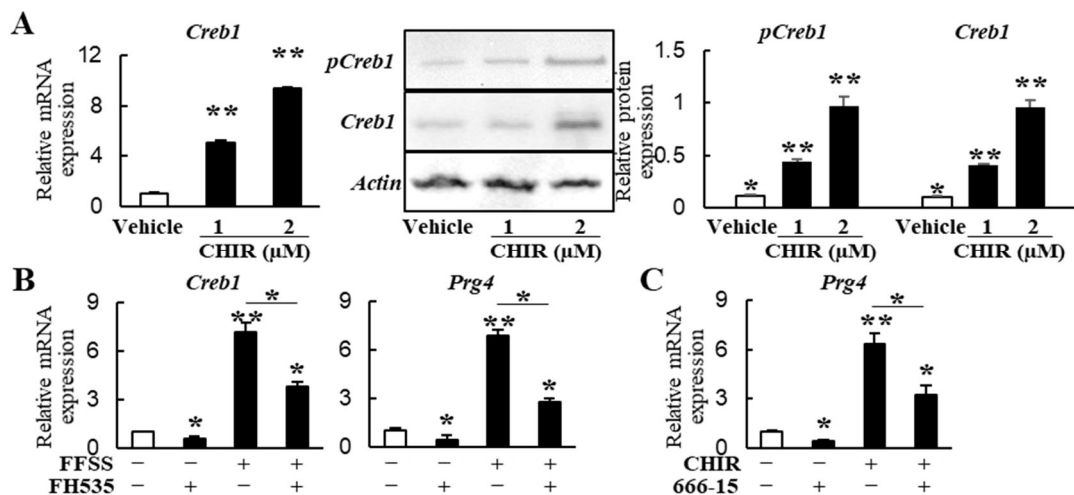
を観察すると、OA の進行は *Prg4-Cre<sup>ERT2</sup>; Ctnnb1-ex3<sup>fl</sup>/wt* マウスで著しく抑制された。OARSI スコアにおいても有意差をもって OA 進行の抑制が認められた。また、SFZ の破壊は *Prg4-CreERT2; Ctnnb1-ex3fl / wt* マウスにおける著しく抑制された。シャム側関節軟骨の変性は認めなかったが、*Prg4-CreERT2; Ctnnb1-ex3fl / wt* マウスシャム側の関節軟骨にける *Ctnnb1* と *Prg4* の発現が増強した。

### (3) Wnt-βcatenin シグナルの SFZ 細胞における標的遺伝子の解析



*Prg4* 遺伝子上流の転写因子として既に知られている *Creb1* を調べた。特に、*Creb1* の発現は、*Prg4* と同様のパターンで、周期的な伸展負荷によって増加された。*Creb1* の発現は、*Ctnnb1* と同様に、伸展負荷を与えた 2 時間後にも増加された。

また、*Creb1* の発現は、mRNA およびタンパク質レベルの両方で *CHIR99021* 処理により強化された。FFSS による *Creb1* と *Prg4* の誘導は、Wnt / -catenin シグナル阻害剤 *FH535* によって有意に減少された。*CHIR99021* による *Prg4* の誘導は、*Creb1* 阻害剤 *666-15* によって大幅に減少された。



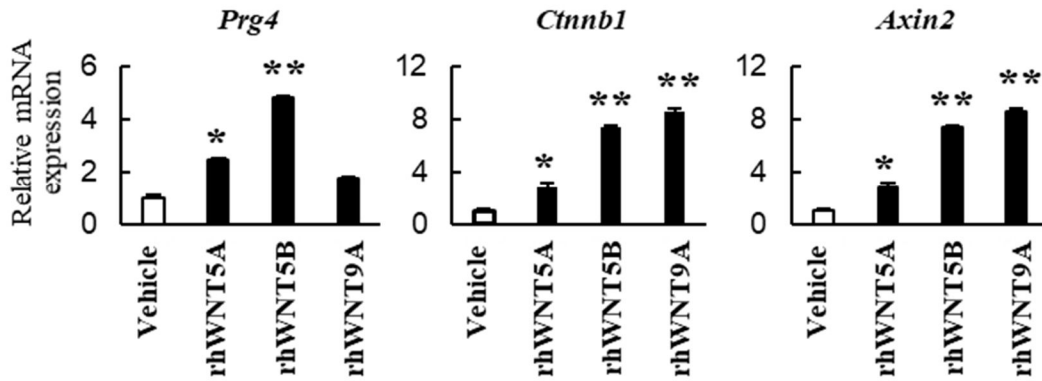
### (4) 関節軟骨の維持、変性予防を目指した Wnt-βcatenin シグナルの修飾化合物の探索

*Prg4* の発現を上昇させ、関節軟骨最表層を保護する作用のある変形性膝関節症治療候補薬として、安価で簡便な投与方法として、シグナルのアゴニストもしくは、リガンドをターゲットに関節軟骨最表層の保護作用を解析した。

In vitro の解析において、野生型マウスの SFZ 細胞に Wnt アゴニストと種々の Wnt リガンドタンパクを投与し、*Prg4* 発現を確認したところ、数ある中の Wnt リガンドのなかでも、*Wnt5a*、*Wnt5b* の発現の Wnt リガンド投与と Wnt アゴニストは顕著に *Prg4* の発現をあげることがリアル

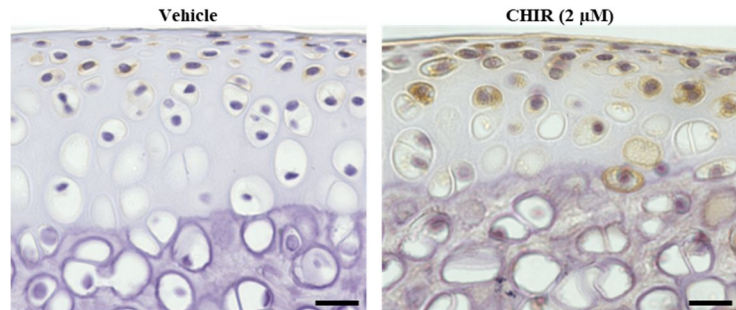


タイム RT-PCR で示された。



次に Ex vivo (マウス大腿骨頭の器官培養)での検討を行った。同様に上記の In vitro 解析で Prg4 発現をあげる Wnt アゴニストと Wnt5a と Wnt5b の発現の Wnt リガンドを添加して関節軟骨最表層の変化を組織学的に SFZ の厚さや細胞密度などを調べ、化合物の効果を評価した。Wnt ア

ゴニスト修飾化合物を投与することで、SFZ 層の厚みが増し、免疫組織学的に Prg4 の発現増強が確認された。細胞密度に関しても、扁平な形態である SFZ 細胞様細胞の細胞数がコントロールに比較して多く、一定面積における SFZ 細胞様



細胞の密度が高いことが示された。In vitro, Ex vivo のデータより、Wnt シグナルは Prg4 の発現を上昇させ、関節軟骨最表層の維持と再生に必須であることが示唆された。

これらの研究成果より、

1 . Wnt/  $\beta$ -catenin シグナルは成体関節軟骨の SFZ で活性化しており、そのメカニズムは力学的負荷が SFZ における Wnt ligand の発現を維持している一方で、Creb1 の誘導を介して Prg4 の発現を誘導し、関節を保護していることを実証した。

2 . 関節軟骨最表層に発現する Prg4 は Wnt シグナルによって発現上昇し、Wnt シグナルのアゴニストまたはリガンドは関節軟骨最表層を保護する変形性膝関節症治療候補薬になる可能性が示唆された。

以上の 2 つの結論を得ることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 5件）

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>10         |
| 2. 論文標題<br>Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- B pathway   | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>Nature Communications   | 6. 最初と最後の頁<br>1442 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41467-019-09491-5   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する       |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>13              |
| 2. 論文標題<br>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<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>446 ~ 458 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/term.2795   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Nakamoto Hideki, Maenohara Yuji, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Ishihara Kazuhiko, Okamura Yosuke, Moro Toru, Saito Taku | 4. 巻<br>85              |
| 2. 論文標題<br>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<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Acta Biomaterialia   | 6. 最初と最後の頁<br>172 ~ 179 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.actbio.2018.12.031  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Kobayashi Hiroshi, Makii Yuma, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Saito Taku              | 4. 巻<br>8           |
| 2. 論文標題<br>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<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>16475 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-018-34830-9   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Makii Yuma, Asaka Meiko, Setogawa Susumu, Fujiki Soichiro, Hosaka Yoko, Yano Fumiko, Oka Hiroyuki, Tanaka Sakae, Fukui Naoshi, Yanagihara Dai, Saito Taku | 4. 巻<br>26         |
| 2. 論文標題<br>Alteration of gait parameters in a mouse model of surgically induced knee osteoarthritis   | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Orthopaedic Surgery  | 6. 最初と最後の頁<br>epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1177/2309499018768017  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Oichi Takeshi, Taniguchi Yuki, Soma Kazuhito, Chang Song Ho, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku | 4. 巻<br>43                |
| 2. 論文標題<br>A Mouse Intervertebral Disc Degeneration Model by Surgically Induced Instability                  | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>SPINE  | 6. 最初と最後の頁<br>E557 ~ E564 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/BRS.0000000000002427   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Tanaka Sakae, Inui Hiroshi                       | 4. 巻<br>Epub       |
| 2. 論文標題<br>Necessary Factors to Achieve Deep Flexion for Asian Populations after Oxford Unicompartmental Knee Arthroplasty | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Knee Surgery  | 6. 最初と最後の頁<br>Epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0039-1678539   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kawaguchi Kohei, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kono Kenichi, Nakazato Keiu, Kawata Manabu, Tanaka Sakae | 4. 巻<br>26              |
| 2. 論文標題<br>Meniscal bearing dislocation while rolling over in sleep following Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty    | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>The Knee  | 6. 最初と最後の頁<br>267 ~ 272 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.knee.2018.10.015  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Tanaka Sakae   | 4. 巻<br>25                |
| 2. 論文標題<br>The relationship between anteroposterior stability and medial-lateral stability of the bi-cruciate stabilized total knee arthroplasty | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>The Knee   | 6. 最初と最後の頁<br>1247 ~ 1253 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.knee.2018.08.002   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Taketomi Shuji, Inui Hiroshi, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Nakazato Keiu, Kono Kenichi, Kawata Manabu, Nakagawa Takumi, Tanaka Sakae | 4. 巻<br>23              |
| 2. 論文標題<br>Surgical timing of anterior cruciate ligament reconstruction to prevent associated meniscal and cartilage lesions                       | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Orthopaedic Science   | 6. 最初と最後の頁<br>546 ~ 551 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jos.2018.02.006  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Hasegawa Tetsuya, Katsuhira Junji, Oka Hiroyuki, Fujii Tomoko, Matsudaira Ko | 4. 巻<br>13         |
| 2. 論文標題<br>Association of low back load with low back pain during static standing      | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE   | 6. 最初と最後の頁<br>Epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0208877                               | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Fujimoto Yoh, Fujii Tomoko, Oshima Yasushi, Oka Hiroyuki, Tanaka Sakae, Matsudaira Ko       | 4. 巻<br>Epub        |
| 2. 論文標題<br>The association between neck and shoulder discomfort-Katakori-and high somatizing tendency | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Modern Rheumatology   | 6. 最初と最後の頁<br>1 ~ 6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/14397595.2018.1551177   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |



|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>TAKAHASHI Miho, UETAKE Chika, NAKAYAMA Naoko, EURA Akiko, YAMAGUCHI Natsumi, KAMEDA Yui, MUTO Go, ENDO Motoki, KAWAMATA Kayo, FUJII Tomoko, OKA Hiroyuki, MATSUDAIRA Ko | 4. 巻<br>57          |
| 2. 論文標題<br>A cooperative support model for cancer therapy and employment balance: from group interviews of health and business professionals                                      | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Industrial Health   | 6. 最初と最後の頁<br>40~51 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2486/indhealth.2018-0089   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Oka Hiroyuki, Nomura Takuo, et al.  | 4. 巻<br>Epub      |
| 2. 論文標題<br>The effect of the 'One Stretch' exercise on the improvement of low back pain in Japanese nurses: A large-scale, randomized, controlled trial | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Modern Rheumatology   | 6. 最初と最後の頁<br>1~6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/14397595.2018.1514998   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Fujii Y, Kawase-Koga Y, Hojo H, Yano F, Sato M, Chung UI, Ohba S, Chikazu D                                  | 4. 巻<br>9        |
| 2. 論文標題<br>Bone regeneration by human dental pulp stem cells using a helioxanthin derivative and cell-sheet technology | 5. 発行年<br>2018年  |
| 3. 雑誌名<br>Stem Cell Res Ther   | 6. 最初と最後の頁<br>24 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s13287-018-0783-7  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, Chang SH, Yano F, Tanaka S, Saito T                 | 4. 巻<br>Epub       |
| 2. 論文標題<br>A Mouse Intervertebral Disc Degeneration Model by Surgically-Induced Instability | 5. 発行年<br>2017年    |
| 3. 雑誌名<br>Spine   | 6. 最初と最後の頁<br>Epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/BRS.0000000000000242                                    | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Huang KC, Yano F, Murahashi Y, Takano S, Kitaura Y, Chang SH, Soma K, Ueng SWN, Tanaka S, Ishihara K, Okamura Y, Moro T, Saito T | 4. 巻<br>59          |
| 2. 論文標題<br>Sandwich-type PLLA-nanosheets loaded with BMP-2 induce bone regeneration in critical-sized mouse calvarial defects              | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Acta Biomater  | 6. 最初と最後の頁<br>12-20 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.actbio.2017.06.041   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する        |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Fujii T, Oka H, Katsuhira J, Tonosu J, Kasahara S, Tanaka S, Matsudaira K   | 4. 巻<br>13             |
| 2. 論文標題<br>Association between somatic symptom burden and health-related quality of life in people with chronic low back pain | 5. 発行年<br>2018年        |
| 3. 雑誌名<br>PLoS One  | 6. 最初と最後の頁<br>e0193208 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0193208  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Fujii T, Oka H, Katsuhira J, Tonosu J, Kasahara S, Tanaka S, Matsudaira K | 4. 巻<br>19       |
| 2. 論文標題<br>Disability due to knee pain and somatising tendency in Japanese adults   | 5. 発行年<br>2018年  |
| 3. 雑誌名<br>BMC Musculoskelet Disord  | 6. 最初と最後の頁<br>23 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12891-018-1940-y                               | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Oka H, Matsudaira K, Takano Y, Kasuya D, Niiya M, Tonosu J, Fukushima M, Oshima Y, Fujii T, Tanaka S, Inanami H   | 4. 巻<br>18       |
| 2. 論文標題<br>A comparative study of three conservative treatments in patients with lumbar spinal stenosis: lumbar spinal stenosis with acupuncture and physical therapy study (LAP study) | 5. 発行年<br>2018年  |
| 3. 雑誌名<br>BMC Complement Altern Med   | 6. 最初と最後の頁<br>19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12906-018-2087-y   | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Oka H, Matsudaira K, Fujii T, Tanaka S, Kitagawa T  | 4. 巻<br>29              |
| 2. 論文標題<br>Epidemiology and psychological factors of whiplash associated disorders in Japanese population | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>J Phys Ther Sci   | 6. 最初と最後の頁<br>1510-1513 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1589/jpts.29.1510  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Yoshimoto T, Oka H, Katsuhira J, Fujii T, Masuda K, Tanaka S, Matsudaira K                | 4. 巻<br>12             |
| 2. 論文標題<br>Prognostic psychosocial factors for disabling low back pain in Japanese hospital workers | 5. 発行年<br>2017年        |
| 3. 雑誌名<br>PLoS One  | 6. 最初と最後の頁<br>e0177908 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0177908  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Shirakawa N, Kawaguchi K, Tanaka S   | 4. 巻<br>Epub       |
| 2. 論文標題<br>The Relationship between Soft-Tissue Balance and Intraoperative Kinematics of Guided Motion Total Knee Arthroplasty | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>J Knee Surg  | 6. 最初と最後の頁<br>Epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0038-1636545   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Taketomi S, Inui H, Yamagami R, Kawaguchi K, Nakazato K, Kono K, Kawata M, Nakagawa T, Tanaka S                    | 4. 巻<br>Epub       |
| 2. 論文標題<br>Surgical timing of anterior cruciate ligament reconstruction to prevent associated meniscal and cartilage lesions | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>J Orthop Sci   | 6. 最初と最後の頁<br>Epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jos.2018.02.006  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Taketomi S, Inui H, Yamagami R, Shirakawa N, Kawaguchi K, Nakagawa T, Tanaka S   | 4. 巻<br>Epub       |
| 2. 論文標題<br>Bone-Patellar Tendon-Bone Autograft versus Hamstring Tendon Autograft for Anatomical Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with Three-Dimensional Validation of Femoral and Tibial Tunnel Positions | 5. 発行年<br>2017年    |
| 3. 雑誌名<br>J Knee Surg  | 6. 最初と最後の頁<br>Epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0037-1615813   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>永田向生、矢野文子、齋藤琢 他                |
| 2. 発表標題<br>Runx3は関節軟骨に保護的に作用する            |
| 3. 学会等名<br>第33回日本整形外科学会基礎学術集会、第36回日本骨代謝学会 |
| 4. 発表年<br>2018年                           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>村橋靖崇、矢野文子、齋藤琢 他  |
| 2. 発表標題<br>I kappa B alphaキナーゼ阻害剤の関節内投与はNF-kappa Bの制御を介して変形性関節症モデルマウスの病態進行を抑制する |
| 3. 学会等名<br>第33回日本整形外科学会基礎学術集会、第36回日本骨代謝学会                                       |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>尾市健、矢野文子、齋藤琢、他   |
| 2. 発表標題<br>Adams17はmicrofibril形成を介してTGF- $\beta$ シグナルを調整し、骨格成長に関与する |
| 3. 学会等名<br>第33回日本整形外科学会基礎学術集会、第36回日本骨代謝学会                           |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>矢野文子、齋藤琢             |
| 2. 発表標題<br>関節軟骨の維持・変性を制御するシグナル群 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本分子生物学会年会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>玄 峰俊、矢野 文子、齋藤 琢               |
| 2. 発表標題<br>-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<br>第35回日本骨代謝学会、第32回日本整形外科学会基礎    |
| 4. 発表年<br>2017年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>牧井 勇磨、矢野 文子、齋藤 琢                        |
| 2. 発表標題<br>関節軟骨最表層に発現する転写因子 HIF-2 は、関節軟骨の維持に不可欠である |
| 3. 学会等名<br>第35回日本骨代謝学会、第32回日本整形外科学会基礎              |
| 4. 発表年<br>2017年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>玄 峰俊、矢野 文子、齋藤 琢               |
| 2. 発表標題<br>-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<br>第31回日本軟骨代謝学会                  |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                 | 備考 |
|-----------|---|---------------------------------------|----|
| 研究<br>分担者 | 山神 良太<br><br>(Yamagami Ryota)<br><br>(00722191) | 東京大学・医学部附属病院・特任臨床医<br><br><br>(12601) |    |
| 研究<br>分担者 | 矢野 文子<br><br>(Yano Fumiko)<br><br>(80529040)    | 東京大学・医学部附属病院・特任准教授<br><br><br>(12601) |    |