

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：82710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11040

研究課題名(和文)シグナル伝達系の網羅的解析による変形性関節症における滑膜病変の成因の解明

研究課題名(英文)Exploration of the mechanisms underlying synovial changes in osteoarthritic through comprehensive analysis of signal transduction pathways.

研究代表者

福井 尚志 (Fukui, Naoshi)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・政策医療企画部・特別研究員

研究者番号：10251258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では変形性関節症(OA)の滑膜におけるタンパク分解酵素の発現機序をシグナル伝達系の半網羅的な解析により探った。はじめにMMP-1、3の発現に関与するシグナル伝達系について検討し、これらの発現にAkt、c-Jun、ERKのリン酸化が関与するという結果を得た。この結果は、これらのMMPがマトリクスの変化に伴う線維芽細胞の活性化により産生されるという研究当初の仮説を支持するとともに、他の機序の関与も示唆するものであった。次いでOAの滑膜においてウロキナーゼの発現に関与するシグナル伝達系を探ったが、研究期間内に有意の知見を得ることができず、この解明は今後の課題と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近の疫学研究によってOAにおいても滑膜病変が症状、とくに痛みの出現と軟骨基質の変性・消失の両方に深く関係していることが明らかになってきた。しかし今のところOAにおいてなぜ滑膜に変化が生じるのかは明らかになっていない。本研究の最終的な目的はOAの滑膜病変を解明し、滑膜病変を改善するための治療法を見出すことであった。今回の研究の結果からOAの滑膜で大量に産生され、関節液を介して軟骨変性に関与すると考えられるMMP-1、3の発現機序について若干の知見を得ることができた。今後さらに知見を積み重ねることでOAにおける滑膜病変を軽減する手法が確立されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, signal transduction mechanisms underlying expression of various proteinases in osteoarthritic (OA) synovium were explored by semi-comprehensive analysis using antibody arrays. Through the analysis of human OA synovium, we obtained results indicating that intracellular signal pathways involving Akt, c-Jun and ERK could be involved in the expression of MMPs-1 and 3 in OA synovium. This result supported our hypothesis that these proteinases are expressed together by activated synovial fibroblasts in OA synovium; fibroblasts are known to express MMPs-1 and 3 abundantly when activated in response to the change in the surrounding matrix via integrins. The result also suggested that other mechanisms are likely involved in the induction of those MMP expression. We also explored signal pathways involved in the expression of urokinase in OA synovium, but could not obtain significant results in the given research term.

研究分野：整形外科学関節疾患

キーワード：変形性関節症 滑膜

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来軟骨の疾患と考えられてきた **OA** であるが、近年の疫学研究の結果から滑膜の病変が症状、とくに痛みの発生と疾患の進行の両方に深く関与していることが知られてきた (**Felson DT, Osteoarthritis Cartilage 2016; Atukorala I, Ann Rheum Dis 2016**)。しかしながらその重要性に反して、**OA** における滑膜病変の機序は依然として不明である。

研究代表者らは **OA** の病態解明を目指して以前から様々な解析を行っており、その結果から滑膜で産生された **MMP-1、2、3** が関節液を介して関節軟骨の変性を引き起こしている可能性があると考えに至った。もしこの仮説が正しいとすれば、滑膜においてこれらの **MMP** が産生される機序をさぐることによって、**OA** の進行に関与する滑膜病変の機序が明らかになるかもしれない。本研究はこのような背景から行われた。

じつは滑膜における **MMP** の産生機序の解明は本研究課題の申請に際して新たに設定された研究課題ではなかった。研究代表者らは以前から滑膜における **MMP-1、2、3** の発現に着目して研究を行ってきており、本研究計画の申請時まで主に遺伝子の発現解析とタンパクの定量解析を行い、それによって種々の角度から滑膜病変の成立機序について一定の知見を得てきた。しかし遺伝子発現と通常のタンパク定量による検討だけでは **MMP** の発現機序を解明するうえで限界があることも明らかになり、受容体の活性化やシグナル伝達系の活性化に関する解析も必要と考えるに至った。本研究ではこのような背景から、滑膜において **MMP-1、2、3** が産生される機序を抗体アレイを用いた受容体やシグナル伝達系の活性化に関する網羅的な解析によって明らかにすることを予定した。

2. 研究の目的

本研究の目的は滑膜で産生され軟骨の変性に関与すると考えられる **MMP-1、2、3** の発現に着目し、これらの **MMP** が **OA** 滑膜で産生される機序を、受容体あるいはシグナル伝達系の活性化に関する抗体アレイを用いた網羅的な解析によって明らかにすることであった。本研究では **OA** の症例間の個体差に着目し、**3** 種の **MMP** が高発現している滑膜と低発現している滑膜を比較するという方法で **MMP** の発現に関与する受容体、シグナル伝達系を明らかにすることを試みた。

3. 研究の方法

本研究では以下のように研究を行った。

(1) 研究初年度である平成 **29** 年度には人工関節置換術の際に末期 **OA** 膝関節から滑膜組織を採取・収集した。ついでこれらの滑膜組織を細切したのち均等に二群に分け、一方から **RNA** を抽出し、他方はタンパク合成阻害剤を添加した **PBS-T** 中でホモジナイズしてタンパクを抽出した。採取は合計 **32-48** 例程度を予定し、予定の検体数が集まった時点で **RNA** 抽出用に取り分けた滑膜組織を用いて各検体の **MMP-1、2、3** の発現レベルを調べ、それぞれの発現レベルが最も高い検体と最も低い検体を選択し、この **2** 群の検体の間で受容体やシグナル伝達系の活性化の程度を比較することとした。平成 **29** 年度後半には収集されたタンパク抽出液を用いて抗体アレイによる解析を行って **MMP-1、2、3** の発現に関与する可能性のある受容体やシグナル伝達系を選びだすことを予定した。

(2) 研究第二年度である平成 **30** 年度には抗体アレイによって見出された受容体やシグナル伝達系が **OA** 滑膜で実際に **MMP** の発現に関与しているかを、平成 **29** 年度後半の解析で見いだされたシグナル伝達系、あるいは受容体の活性化について、より多数例の **OA** 滑膜検体を用

いて検証することを予定した。

平成 29 年度後半に行われる抗体アレイの解析において、シグナル伝達系や受容体の絞り込みには研究代表者が所属する研究室において既に解析を終えている OA 滑膜と対照滑膜の cDNA マイクロアレイのデータを活用する予定であった。具体的には抗体アレイの解析で見出されたシグナル伝達系あるいは受容体について、それに関与する分子や受容体の発現レベルをマイクロアレイのデータで調べ、OA 滑膜において MMP の発現レベルと関連するかを探ることで抗体アレイの結果を確認することを予定した。

(3) 研究第三年度である令和元年度には、研究第二年度までの実験によって OA 滑膜において MMP の発現への関与が確認された受容体やシグナル伝達系について、それが OA において活性化される機序を探ることを予定した。具体的に行う実験については見いだされたものが受容体なのかシグナル伝達系かによって異なるが、およそ以下のように行うこととした。

MMP の発現に特定の受容体に関与するという結果が得られた場合、その受容体に対するリガンドが滑膜組織で産生されるのか、関節液中に存在するのかをまず検討する。さらに OA で滑膜あるいは関節液中にそのリガンドが増加する機序について解明を進める。必要であればリガンドと受容体の結合に影響を与える他の因子（内因性阻害因子や可溶性受容体など）についても検討を行う。

MMP の発現に特定のシグナル伝達系に関与するという結果が得られた場合、そのシグナルの活性化が OA 滑膜において誘導される機序について、ヒト一次培養滑膜細胞を用いた実験を行って解明を進める。

4. 研究成果

以下に本研究の研究成果を年度ごとに述べ、最後に本研究の総括と考察を述べる。

(1) 平成 29 年度

実験 1 . 研究初年度の平成 29 年度は前半に人工関節置換を受けた末期の膝 OA の症例 32 例からの滑膜組織の採取を行った。またこれと並行して RA に罹患して人工関節置換を受けた膝関節 12 関節からも滑膜組織を採取した。年度後半には採取した滑膜検体を用いて予定通り滑膜の遺伝子発現の解析を行った。この解析では OA 滑膜、RA 滑膜に加えて研究代表者らが以前から収集してきた非炎症性関節疾患（膝関節部の腫瘍性疾患や陳旧性外傷の症例）から採取した滑膜組織（以下、対照滑膜）4 症例 12 検体についても併せて解析が行われた。

その結果、OA 滑膜では個体差も大きいものの、MMP-1、2、3 が非常に高いレベルで発現していること、また MMP-1 と 3 の発現レベルの間に極めて高い正の相関があることが確認された。MMP-1 と 3 の発現の相関関係は対照滑膜では認められなかったが、RA 滑膜においてはやはり明瞭に認められ、OA 滑膜と RA 滑膜においてこれら 2 種の MMP の発現が同様の機序によって同時に誘導されている可能性が示唆された。

実験 2 . 平成 29 年度の後半には我々は MMP-1、2、3 以外にも MMP-9、14 および MMP の活性化に関与する urokinase (uPA) について OA、RA、対照滑膜の間で発現の比較を行った。その結果から、OA 滑膜では MMP-2、14、uPA の発現レベルが RA 滑膜に比して有意に高いこと、また MMP-2、14、uPA の発現レベルの間には OA 滑膜において相互に有意の正の相関があることが明らかになった。MMP-1、3 と異なり RA 滑膜ではこれら 3 つの遺伝子の間に有意の相関関係は認められなかった。

(2) 平成 30 年度

実験 1 . 研究第二年度に当たる 2018 年度（本年度）には研究をより厳密に行うために、シグ

ナル伝達系の解析に先立って関節液中の **MMP-1**、**2**、**3** がどの組織に由来するかについて改めて検討を行った。**OA** では関節水腫の存在が示すように滑膜の血管透過性は亢進しており、血漿中の **MMP** が関節液に移行している可能性も考えられる。そこで膝 **OA** の **8** 症例について血漿を採取して **3** 種の **MMP** の濃度を比較した。その結果、血漿には **MMP-1** が平均 **107 pg/ml** と極めて低い濃度でしか存在せず、**MMP-3** も **28.9 ng/ml** と関節液中の濃度の数%程度しか含まれていないのに対し、**MMP-2** は平均 **241.8 ng/ml** と他の **2** つの **MMP** に比べかなり高い濃度で血漿に含まれることが明らかになった。この結果から関節液中の **3** 種の **MMP** のうち **MMP-1**、**3** はそのほぼすべてが関節内での産生と考えられるのに対し、**MMP-2** については血漿からの移行も一定の割合であるものと考えられた。

実験 2 . 本年度はさらに当初の予定通り **MMP-1**、**3** の発現に関連するシグナル伝達系の解明を行った。なお、本年度は当初 **OA** 滑膜、**RA** 滑膜の両方について解析を予定していたが、研究経費の制約から **OA** 滑膜の解析のみを行った。前年度までの解析により個々の検体(滑膜組織)について **MMP-1**、**3** の遺伝子発現レベルが決定されていたので、その結果に基づいて **2** 種の **MMP** が高発現、低発現している組織をそれぞれ **2** 検体選び、ホモジナイズによってタンパクを抽出して **2** 種の抗体アレイ (**Human Phosphokinase Array** および **Human Phospho RTK Array**、**R&D Systems**) による解析を行った。この解析は条件検討に予想以上の時間と労力を要したが、最終的に **MMP-1**、**3** が高発現している滑膜組織において、**Akt**、**c-Jun**、**ERK** のリン酸化が亢進している可能性があるという結果を得た。研究代表者らは **OA** 滑膜において **MMP-1**、**3** の発現が同時に亢進する機序として、マトリクスの変化に伴う線維芽細胞の活性化が原因ではないかと考えていた。今回のシグナル伝達系の解析によって得られた結果のうちとくに **ERK** の活性化が **MMP-1**、**3** が高発現していた滑膜組織において上昇していたことは、研究代表者らの仮説を支持するものであった。しかし一方、**ERK** を含め **Akt**、**c-Jun** のリン酸化が生じる機序は多様であることから、今回の解析の結果から研究代表者らの仮説が **OA** 滑膜において **MMP-1**、**3** の発現が誘導される機序の一つにすぎず、これらの **MMP** の発現には他の機序も関与している可能性もあることが明らかになった。

(3) 令和元年度

本研究では研究初年度(平成 **28** 年度)の研究の結果から、**OA** 滑膜では **MMP-2**、**14**、**uPA** の発現レベルが **RA** 滑膜に比して有意に高いこと、また **MMP-2**、**14**、**uPA** の発現レベルの間には **OA** 滑膜において相互に有意の正の相関があることを見出したが、これら **3** 種のタンパク分解酵素は、いずれも血管新生に伴って発現が誘導される酵素である。また研究代表者が所属する研究室における別の研究の結果から、**OA** では変性した関節軟骨から荷重によって **VEGF-A** や **MIF**、**Angiopoietin** といった血管新生を誘導する因子が複数遊離することが明らかになっている。したがって研究代表者らは **OA** 滑膜における **MMP-2**、**14**、**uPA** の発現は、変性軟骨から遊離した血管新生因子が滑膜に作用して血管新生が生じたために誘導されたものではないかと考えた。研究代表者が所属する研究室では、さらに別の研究のテーマとして、**OA** において痛みが強く軟骨変性も急速にする **flare** と呼ばれる現象に着目して種々の検討を行っているが、この研究における解析の結果から、**flare** の時期には **OA** 関節において **uPA** の発現が強く誘導されている可能性を見出している。このような背景から、令和元年度には当初の研究計画を変更し、**MMP-2**、**14**、**uPA** のうちとくに **uPA** に着目し、この分子が高発現している **OA** 滑膜において有意に活性化されているシグナル伝達系を探ることにした。

実験 1 . 本年度は滑膜組織において **uPA** の発現に関与するシグナル伝達系の解明を行った。前年度までの解析において **32** 例の **OA** 滑膜からタンパク抽出液を用意していたので、それを解

析してまず **uPA** の滑膜組織中の濃度を決定した。その結果に基づき **uPA** がもっとも高いレベルで発現している滑膜組織、最も低いレベルで発現している滑膜組織をそれぞれ 2 検体ずつ選び、そのタンパク抽出液を上述の 2 種の抗体アレイで解析して 2 群間で活性化の程度の異なる受容体やシグナル伝達系を探った。

研究代表者らは上述のように **OA** 滑膜における **uPA** の発現は血管新生に伴うものであるという仮説を持っていたが、予想に反して **VEGF-A** に対する主要な受容体である **VEGFR2** や **angiopoietin** の受容体である **Tie2** のリン酸化の程度は **uPA** が高発現している滑膜組織と発現レベルの低い滑膜組織の間で差が見られなかった。また血管新生に関与する **PKC**、**PI3K**、**ERK** についても、**uPA** の発現レベルによるリン酸化の程度の違いを見出すことはできなかった。以上、令和元年度においては **OA** 滑膜において **uPA** の発現に関与するシグナル伝達系、受容体の探索を抗体アレイを用いて行ったが、有意の知見が得られないという結果に終わった。

(4) 本研究の総括および考察

前述のように **OA** では滑膜において多量の **MMP-1**、**2**、**3** が産生され、これが関節液中に遊離して軟骨の変性に関与している可能性がある。研究代表者らはこのうち **MMP-1**、**3** について、滑膜組織の変性に伴って線維芽細胞が活性化されることで産生される可能性を考えてきた。本研究において得られたシグナル伝達系の活性化に関する知見は、その仮説と矛盾しないものであった。しかし本研究で得られた解析結果からは、**OA** 滑膜における **MMP-1**、**3** の発現機序が線維芽細胞の活性化だけではない可能性も示された。これらの **MMP** が線維芽細胞の活性化以外にどのような機序によって産生されるのか、またそれぞれの機序の重要性はどのようなのかは本研究の研究期間内には明らかにすることができず、今後の課題と考えている。

また、もし滑膜中の線維芽細胞の活性化が **MMP-1**、**3** の産生の主要な機序であった場合、滑膜組織において線維芽細胞がどのような機序によって活性化されるのかが次の疑問となる。研究代表者らは現在、滑膜組織において何らかの機序により **uPA** の発現が亢進し、それに伴って滑膜組織において線溶活性が亢進することで滑膜組織が変性し、その結果線維芽細胞の活性化が生じるのではないかと考えており、それが研究最終年度に **uPA** の発現機序を探った動機の一つでもあった。線溶系が活性化されるとプラスミンの産生が誘導されるが、プラスミンはそれ自身が様々なタンパクを分解する強力なタンパク分解酵素であるとともに種々の **MMP** を活性化させる作用を有し、**MMP** を活性化させることによって滑膜組織の変性を引き起こす。したがって **uPA** の発現亢進は **OA** の滑膜病変の発生に深く関わっている可能性がある。我々が **uPA** の発現にとくに着目したのはこのような背景によるものであった。

しかしながら本年度行った研究では **OA** 滑膜における **uPA** の発現機序について、残念ながら有意の知見を得ることができなかった。研究代表者らは当初、滑膜組織における **uPA** の発現機序について、変性軟骨から遊離した **VEGF-A** や **angiopoietin** などの因子による血管新生が原因ではないかと考えていたが、本年度の研究結果からはその仮説は支持されなかった。

uPA の発現については血管新生以外に炎症性サイトカインによっても上昇することが知られている。しかし今回解析に用いた抗体アレイには炎症性サイトカインに関連するシグナル伝達系が十分含まれていない。このことが本解析において **uPA** の発現について有意の知見が得られなかった原因であったかもしれない。炎症性サイトカインに関係するシグナル伝達系も含めた抗体アレイや **ELISA** あるいは **Luminex** による解析も行うべきと考えられたが、予算の制限からそのような解析は行っていない。本研究は今年度で 3 年の研究期間を終える。**uPA** の発現に関与するシグナル伝達系の解明は今後改めて予算を獲得したうえで行う予定とした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Makii Y, Asaka M, Setogawa S, Fujiki S, Hosaka Y, Yano F, Oka H, Tanaka S, Fukui N, Yanagihara D, Saito T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Alteration of gait parameters in a mouse model of surgically induced knee osteoarthritis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Orthop Surg (Hong Kong)	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2309499018768017.	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 Takahata Y, Nakamura E, Hata K, Wakabayashi M, Murakami T, Wakamori K, Yoshikawa H, Matsuda A, Fukui N, Nishimura R.	4. 巻 1
2. 論文標題 Sox4 is involved in osteoarthritic cartilage deterioration through induction of ADAMTS4 and ADAMTS5.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 619-630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201800259	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 Furukawa H, Oka S, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Tsunoda S, Suda A, Ito S, Saisho K, Katayama M, Shinohara S, Sato T, Nagatani K, Minota S, Matsui T, Fukui N, Sugii S, Sano H, Migita K, Nagaoka S, Tohma S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Independent association of HLA-DPB1*02:01 with rheumatoid arthritis in Japanese populations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371	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 Liu Y, Chang JC, Hon CC, Fukui N, Tanaka N, Zhang Z, Lee MTM, Minoda A.	4. 巻 1
2. 論文標題 Chromatin accessibility landscape of articular knee cartilage reveals aberrant enhancer regulation in osteoarthritis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 15499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-33779-z.	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 Lyman S, Omori G, Nakamura N, Takahashi T, Tohyama H, Fukui N, Ikeda H, Sasho T, Saito T, Hayashi Y, Deie M.	4. 巻 3
2. 論文標題 Development and validation of a culturally relevant Japanese KOOS.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Orthop Sci.	6. 最初と最後の頁 514-520.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.11.014.	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 N, Tashiro T, Katsuragawa Y, Sawabe M, Furukawa H, Fukui N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Expression of minor cartilage collagens and small leucine rich proteoglycans may be relatively reduced in osteoarthritic cartilage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord	6. 最初と最後の頁 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-019-2596-y.	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 Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord.	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-017-1389-4.	査読の有無 無
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8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 福井 尚志, 田中 信帆, 大橋 暁, 増田 公男, 田代 俊之, 桂川 陽三
2. 発表標題 変形性関節症ではangiopietin-2とVEGF-Aが協調的に作用して滑膜に血管新生が誘導される
3. 学会等名 第10回JOSKAS
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 信帆, 大橋 暁, 高群 浩司, 増田 公男, 田代 俊之, 桂川 陽三, 福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症では変性軟骨からMIFが遊離して滑膜病変に関与する可能性がある
3. 学会等名 第10回JOSKAS
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井 尚志, 田中 信帆, 大橋 暁, 岩澤 三康, 田代 俊之, 桂川 陽三
2. 発表標題 滑膜病変と早期OA
3. 学会等名 第46回日本関節病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 信帆, 津野宏隆, 大橋 暁, 岩澤 三康, 田代 俊之, 桂川 陽三, 福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症における疼痛に関与しうるmiRNAの検討-関節液中のexosomeに含まれるmiRNAの解析結果から-
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 福井 尚志
2. 発表標題 早期OAの病態
3. 学会等名 第9回JOSKAS
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症-病態と治療に関する最近の知見-
3. 学会等名 弘前変形性関節症講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症ではangiotensin-2とVEGF-Aが協調的に作用して滑膜に血管新生が誘導される
3. 学会等名 第32回日本整形外科学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症ではangiotensin-2とVEGF-Aが協調的に作用して滑膜に血管新生が誘導される
3. 学会等名 第31回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 福井 尚志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 公益財団法人 神奈川県予防医学協会	5. 総ページ数 9
3. 書名 ロコモティブシンドロームとその予防	

〔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
研究協力者	田中 信帆 (Tanaka Nobuho) (60530920)		
研究協力者	津野 宏隆 (tsuno hirotaka) (90792135)		
研究協力者	岩澤 三康 (Iwasawa Mitsuyasu)		
研究協力者	大橋 暁 (Ohashi Satoru)		