

令和 4 年 9 月 1 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08470

研究課題名(和文) 肝線維化進展におけるテネイシンXの分子機能解析と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Role of tenascin-X in progression of hepatic fibrosis and development of novel therapy

研究代表者

松本 健一 (Matsumoto, Ken-ichi)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授

研究者番号：30202328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではテネイシンX(TNX)による肝線維化の分子機構を明らかにすることを目的に研究を進めた。まず、高リンカルシウム脂肪食を与えた野生型マウスにおいて、それを与えたTNX欠損マウスに比べて、線維化や炎症のマーカー遺伝子の発現が有意に高いことが明らかとなった。次に、ヒト肝星細胞不死化細胞株であるLX2細胞を用いて、インテグリンalpha11との強制発現により、COL1A1の発現亢進を引き起こすTNXフィブリノーゲン様領域由来15アミノ酸配列を同定した。さらには、このCOL1A1の発現亢進には、Hippo/YAP経路が関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：テネイシンファミリーのメンバーであるテネイシンCによる肝線維化亢進の報告は既にあったが、テネイシンX(TNX)に関しては本報告が初めてである。また、TNXの肝線維化亢進に關与する領域を15アミノ酸配列まで絞り込めたことは意義深い。また、TNXの肝線維化亢進に關与する細胞内シグナル伝達機構として、Hippo/YAP経路が關与することが明らかとなったことは興味深い。社会的意義：肝線維化亢進に關与するTNXフィブリノーゲン様領域由来15アミノ酸配列の領域の発現を抑制することによる肝線維化の新たな治療法の開発が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Tenascin-X (TNX), the largest member of the tenascin family, is involved in collagen deposition. So far, our group showed TNX allows inflammation and fibrosis in liver to get worse in mice fed a high-fat and high-cholesterol diet with high levels of phosphorus and calcium. In this project, I examined how TNX is involved in the aggravation of hepatic fibrosis by using the human hepatic stellate cell line LX-2 cells. I found out that the overexpression of a 15-amino acid peptide derived from the fibrinogen domain of TNX (hTNX-FGFFFF) with integrin alpha11 (ITGA11) induces the expression of type I collagen alpha1 chain (COL1A1). In addition, it was found that YAP (Yes-associate protein) signaling pathway participates in the induction of COL1A1 expression by the overexpression of hTNX-FGFFFF peptide with ITGA11. Accordingly, the suppression of the expression of hTNX-FGFFFF peptide might provide a novel therapeutic treatment for hepatic fibrosis.

研究分野：生化学

キーワード：肝線維化 テネイシンX YAP インテグリンalpha11beta1 I型コラーゲン

1. 研究開始当初の背景

我々は、ヒト主要組織適合性抗原複合体 (MHC) のクラス III 領域に新規の細胞外マトリック (ECM)・テネインファミリーに属するテネイン X 遺伝子 (*TNXB*) を同定し (Matsumoto *et al.*, 1992) 生体内でのテネイン X (*TNX*) の機能の解明を目指し研究を続けてきた (Matsumoto and Aoki, 2020)。一方、*TNXB* は、皮膚や関節や血管等に脆弱を引き起こす遺伝性結合組織疾患である類古典型エーラス・ダンロス症候群 (Classical-like EDS: clEDS) の原因遺伝子であることが明らかにされた (Schalkwijk *et al.*, 2001)。これまで、肝臓における *TNX* の役割は、全く明らかにされてこなかった。そこで、我々は、マウスに高リン高カルシウム高脂肪食 (高リンカルシウム脂肪食) を与え、肝障害を調べたところ、*TNX* 欠損マウスに比べ野生型マウスにおいて、肝障害、炎症、肝線維化が亢進していることが、組織学的に明らかとなった。このことは、*TNX* が肝線維化の亢進に関与することを示唆する (Yamaguchi *et al.*, 2017)。肝線維化には、Transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad シグナル伝達経路の活性化がよく知られている (Seki and Brenner, 2015)。一方、Alcaraz らは上皮細胞株において、*TNX* のフィブリノーゲン様領域 (*TNX-FBG*) が、TGF- β の活性化 (潜在型 TGF- β から活性化型 TGF- β への変換) に、インテグリン $\alpha 11\beta 1$ と共に関与することを明らかにした (Alcaraz *et al.*, 2014)。

2. 研究の目的

本研究では、*TNX* による肝線維化の分子機構を明らかにすることを目的に、まず、*TNX* 欠損マウスに比べ野生型マウスにおいて、肝障害、炎症、肝線維化が亢進していることを生化学的手法により確認することを目指した。次に、ヒト肝星細胞不死化細胞株である LX2 細胞を用いて *in vitro* 線維化解析系により、*in vitro* 線維化を引き起こす *TNX* の最小領域の同定と細胞内シグナル伝達経路の解明を目指した。尚、*in vitro* 線維化は、線維化マーカー遺伝子である I 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖 (*COL1A1*) 遺伝子の発現亢進を指標に検討した。

3. 研究の方法

(1) 野生型マウス及び *TNX* 欠損マウスへの高リンカルシウム脂肪食の給餌

8 週令野生型マウスと *TNX* 欠損マウスを、第 1 群 (野生型・普通食餌) 第 2 群 (野生型・高リンカルシウム脂肪食餌) 第 3 群 (*TNX* 欠損マウス・普通食餌) 第 4 群 (*TNX* 欠損マウス・高リンカルシウム脂肪食餌) に分け、21 週間給餌を行った。尚、この動物実験は、島根大学・動物実験専門委員会から承認を受けた。尚、普通食餌 (Cat no. NFM, オリエンタル酵母社) は 4.6% 脂肪を含み、高リンカルシウム食餌 (Cat no. F2HFD1+Ca+P, オリエンタル酵母社) は、20% 脂肪、1.25% コレステロール、1.5% カルシウム、1.5% リンを含む。

(2) 細胞培養

ヒト肝星細胞不死化細胞株である LX2 細胞は、Merck 社より購入した。通常の培養は Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) (Gibco 社) / 2% fetal bovine serum (FBS) (Gibco 社) で行った。

(3) RNA 抽出、RT-PCR、RT-qPCR による発現解析

マウス肝臓や LX2 細胞より、Isogen (Nippon Gene 社) を用いて RNA を抽出し、Turbo DNA-free kit (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて RNA の精製を行った。次に精製した RNA を鋳型として、PrimeScript 1st strand cDNA synthesis kit (タカラ社) や、PrimerScript RT reagent kit (Perfect Real Time) (タカラ社) を用いて cDNA を作成し、目的遺伝子特異的なプライマーを用いて、PCR 解析や qPCR 解析により発現量を検討した。

マウス肝臓での発現解析には *TNX* 遺伝子 (*Tnxb*) の他、線維化の指標となる α -平滑筋アクチン (α -SMA) 遺伝子 (*Acta2*) や I 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖 (*COL1A2*) 遺伝子 (*Colla2*) や TGF- β 遺伝子 (*Tgfb*)、炎症系サイトカインの TNF- α 遺伝子 (*Tnfa*) や IL-1 β 遺伝子 (*Il1b*)、更にはケモカイン MCP-1 遺伝子 (*Ccl2*) を用いた。

また、LX2 細胞での発現解析には、*TNX* 遺伝子 (*TNXB*)、TGF- $\beta 1$ 遺伝子 (*TGFB1*)、インテグリン $\alpha 11$ 遺伝子 (*ITGA11*)、インテグリン $\beta 1$ 遺伝子 (*ITGB1*)、 α -SMA 遺伝子 (*ACTA2*)、I 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖 (*COL1A1*) 遺伝子 (*COL1A1*)、Yes-associate protein (YAP) 遺伝子 (*YAP1*) を用いた。また、相対的定量値を求めるために、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) 遺伝子 (*Gapdh*, *GAPDH*) の発現量を、基準値 (コントロール) とした。

(4) 発現プラスミドや siRNA の LX-2 細胞へのトランスフェクション

6-well 細胞ディッシュに 2×10^5 個の LX-2 細胞で播種し DMEM/0.5% FBS 培養液で培養し、発現プラスミドを Lipofectamine LTX with Plus reagent (Thermo Fisher Scientific 社) を用いてトランスフェクション後、さらに 48 時間培養し、細胞より RNA 抽出を行った。一方、siRNA のトランスフェクションは、Lipofectamine RNAiMAX reagent (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて行い、

その後 DMEM/0.5%FBS 培養液を用いて 24 時間培養し、さらに上記の方法で発現プラスミドのトランスフェクションを行い、48 時間培養を続けた。尚、siRNA 実験には YAP siRNA (sc-38637; Santa Cruz Biotechnology 社) とコントロール siRNA (Firefly luciferase GL3, Nippon Gene 社) を用いた。

(5) 発現プラスミドの構築

インテグリン $\alpha 11$ の発現プラスミドは、Ning Lu 博士(ノルウェー・ベルゲン大学)より供与を受けた。

ヒト TNX-FBG 領域の発現プラスミドは、pSecTag2/Hygro B ベクター (Thermo Fisher Scientific 社) 由来の FLAG-tagged pSecF ベクター (Ikuta *et al.*, 2000) の *EcoRI-XhoI* サイトに、PCR 法で目的領域を増幅し、遺伝子クローニングを行った。作製した発現プラスミドのコードする領域を図 1 に示す。

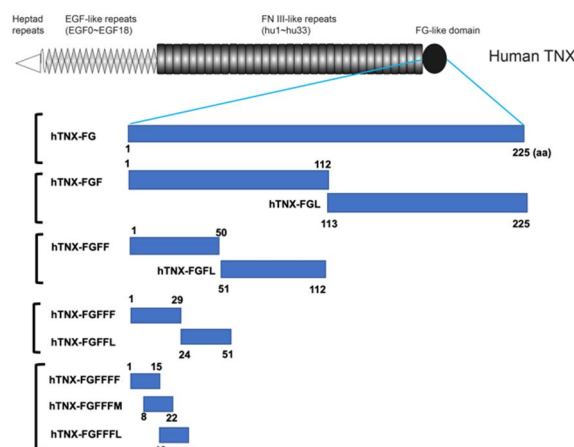


図 1. ヒト TNX-FBG 領域由来の発現プラスミドのコーディング領域

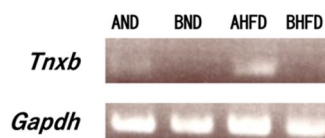
(6) 阻害剤実験

TGF- β 経路を阻害するために TGF- β type 1 受容体 (TGFBR1) の阻害剤である SB525334 (MedChemExpress 社) を、一方 Hippo/YAP 経路を阻害するために YAP 阻害剤である verteporfin (Cayman Chemical 社) を用いた。LX-2 細胞に上述の方法に従い発現プラスミドをトランスフェクション後、DMEM/0.5%FBS で 24 時間培養を行なった。その後、2 μ M verteporfin を添加後、19 時間培養を続け、一方 2 μ g/ml SB525334 は添加後 42 時間培養を続けた。そして細胞より RNA を抽出、精製し、RT-qPCR 法にて、各遺伝子の発現量を検討した。尚、SB525334 及び verteporfin は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。

4. 研究成果

(1) 高リンカルシウム脂肪食給餌による TNX 発現の亢進と TNX 欠損マウスに比べ野生型マウスの肝臓において、炎症、肝線維化の亢進

まず、21 週間の高リンカルシウム脂肪食給餌により、野生型マウスにおいて TNX 遺伝子 (*Tnxb*) の発現亢進が起きることを、肝臓を摘出し RNA を抽出後、RT-PCR 法により確認した (図 2)。



AND: 普通食・野生型マウス BND: 普通食・TNX欠損マウス
AHFD: 高リンカルシウム脂肪食・野生型マウス
BHFD: 高リンカルシウム脂肪食・TNX欠損マウス

図 2. 高リンカルシウム脂肪食給餌による TNX 発現の亢進

次に、21 週間の高リンカルシウム脂肪食給餌における、炎症、肝線維化に関する遺伝子の発現を、野生型マウスと TNX 欠損マウスの肝臓より RNA を抽出後、線維化の指標となる α -SMA や COL1A2 や TGF- β 、炎症系サイトカイン TNF- α や IL-1 β やケモカイン MCP-1 の発現量を、RT-qPCR 法により定量した。その結果、*Tgfb*、*Colla2*、*Tnfa*、*Il1b*、*Ccl2* の発現は、高リンカルシウム脂肪食給餌野生型マウスの肝臓において、高リンカルシウム脂肪食給餌 TNX 欠損マウスのそれに比べ、有意に高いことが明らかとなった (図 3)。以上、高リンカルシウム脂肪食給餌により、TNX 欠損マウスに比べ野生型マウスの肝臓において炎症、肝線維化の亢進が、組織学的解析のみならず (Yamaguchi *et al.*, *Mol. Med. Rep.* **16**, 4061-4067, 2017) 生化学的解析によっても明らかとなった。興味深いことに、*Acta2* の発現においては、普通食給餌 TNX 欠損マウスの肝臓における発現が、他の実験群 (普通食給餌野生型マウス、高リンカルシウム脂肪食給餌野生型マウス、高リンカルシウム脂肪食給餌 TNX 欠損マウス) より有意に高いことが明らかとなった (図 3)。

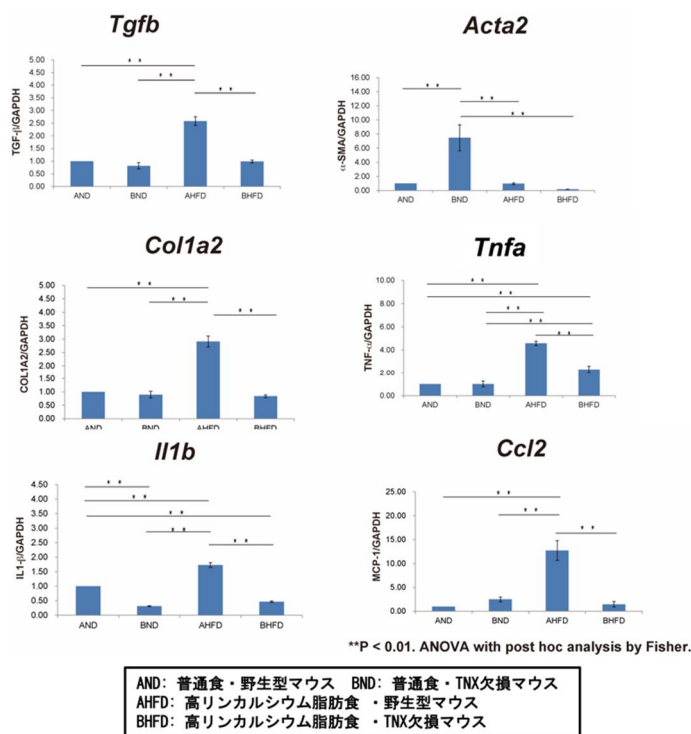


図3. 高リンカルシウム脂肪食給餌によりTNX欠損マウスに比べ野生型マウスの肝臓において、炎症、肝線維化の亢進

(2) LX-2 細胞での内在性の *TNX*、*ITGA11*、*ITGB1*、*TGFB* の発現の検討

次に、*TNX* やその受容体と考えられるインテグリン $\alpha 11$ (*ITGA11*) や、線維化に関与している $TGF-\beta$ の LX-2 細胞内での発現を、RT-qPCR 法を用いて調べた。その結果、*TNX* と *ITGA11* の発現は殆ど見られなかったが、*ITGB1* は強い発現が、一方 *TGFB* は弱い発現が検出された。それ故、*TNX*-FBG 領域と *ITGA11* は、発現プラスミドを用いて強制発現させることとした。尚、強制発現させたインテグリン $\alpha 11$ は、細胞内で内在的に豊富に存在するインテグリン $\beta 1$ と結合し、機能的に作用することが報告されている (Barczyk *et al.* 2010)。

(3) *in vitro* 線維化を引き起こす *TNX*-FBG 領域由来の 15 アミノ酸配列の同定

まず、インテグリン $\alpha 11$ と結合することが推測される *TNX*-FBG 領域を、インテグリン $\alpha 11$ と共に LX-2 細胞で強制発現させた時に、*in vitro* 線維化を引き起こせるか否かを調べた。図 1 で示したヒト *TNX* の *TNX* のフィブリノーゲン様領域 (*TNX*-FBG) をコードした発現プラスミドを用いてその領域 (*hTNX*-FG) を、インテグリン $\alpha 11$ と共に強制発現をさせた。そして、培養後、細胞を回収し、RNA 抽出を行い RT-qPCR 法により、*ACTA2*、*COL1A1*、*TGFB1* の発現を調べた。その結果、*hTNX*-FG とインテグリン $\alpha 11$ の強制発現は、これら 3 つの線維化マーカー遺伝子の発現亢進を引き起こさなかった (図 4)。

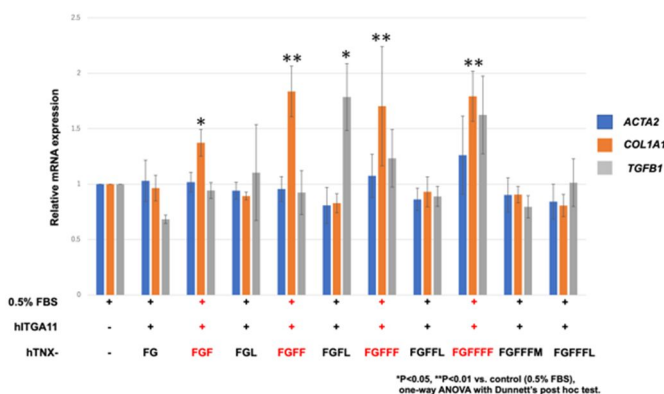


図 4. *TNX*-FBG 領域由来の各欠変異体とインテグリン $\alpha 11$ の強制発現による *ACTA2*、*COL1A1*、*TGFB1* の発現検討

(図 4) この結果より、*hTNX*-FG 領域内に線維化マーカー遺伝子の発現亢進にポジティブに作用する領域とネガティブに作用する領域があり、お互いの作用を打ち消している可能性が示唆された。そこで、次に *hTNX*-FBG 領域を前半部 (*hTNX*-FGF) と後半部 (*hTNX*-FGL) に分けた発現プラスミドを作製し、インテグリン $\alpha 11$ と共に強制発現を行い、*ACTA2*、*COL1A1*、*TGFB1* の発現を調べた。その結果、*hTNX*-FGF を強制発現させたところ、コントロール細胞 (発現プラスミドをトランスフェクトしていない細胞) に比べて、*COL1A1* の有意な発現亢進が明らかとなった。さらに、*COL1A1* の発現の促進に関与する *hTNX*-FG 領域内の配列をより狭めるために (図 1) 同様の解析を行った。その結果 *hTNX*-FGFF、*hTNX*-FGFFF、*hTNX*-FGFFFF を発現させた時に *COL1A1* の有意な発現亢進が明らかとなった (図 4)。最終的に、最小領域として *hTNX*-FGFFFF の 15 残基のアミノ酸配列を同定した。

(4) hTNX-FGFFFF とインテグリン α 11 の強制発現により COL1A1 の発現亢進を引き起こす細胞内シグナル伝達経路の解析

(4)-1. 阻害剤による解析

これまでに線維化に関与する細胞内シグナル伝達系として、TGF- β /Smad 経路や Hippo/YAP 経路が知られている。LX-2 細胞内でどのシグナル伝達系が、hTNX-FGFFFF とインテグリン α 11 が介する COL1A1 の発現亢進に関与するのかわ、TGF β RI 阻害剤である SB525334 と、YAP 阻害剤である verteporfin を添加し、COL1A1 の発現を調べた。その結果、SB525334 の添加では、溶媒のみの添加（コントロール）に比べて、52.9%に COL1A1 の発現が抑制された。それに対して、verteporfin の添加では、コントロールに比べて、11.8%に COL1A1 の発現が抑制された。以上のことより、hTNX-FGFFFF とインテグリン α 11 が関与する COL1A1 の発現亢進には、Hippo/YAP 経路が強く関与し、TGF- β /Smad 経路は弱く関与していることが明らかとなった。

(4)-2. YAP siRNA による解析

hTNX-FGFFFF とインテグリン α 11 が関与する COL1A1 の発現亢進には、Hippo/YAP 経路が強く関与していることが、上記の阻害剤を用いた実験より明らかとなったので、次に YAP siRNA を用いて解析を行った。LX-2 細胞への YAP siRNA のトランスフェクションにより YAP の発現抑制を引き起こし、次に hTNX-FGFFFF とインテグリン α 11 を強制発現させたところ、コントロール siRNA の添加に比べて、73.8%に COL1A1 の発現が抑制された。以上のことより、hTNX-FGFFFF とインテグリン α 11 が関与する COL1A1 の発現亢進には、Hippo/YAP 経路が関与することが明らかとなった。

<引用文献>

Alcaraz L.B. *et al.*, Tenascin-X promotes epithelial-to-mesenchymal transition by activating latent TGF- β . *J. Cell Biol.* **205**, 409-428, 2014.

Barczyk, M. *et al.*, Integrins. *Cell Tissue Res.* **339**, 269-280, 2010

Ikuta T. *et al.*, Extracellular matrix tenascin-X in combination with vascular endothelial growth factor B enhances endothelial cell proliferation. *Genes Cells* **5**, 913-927, 2000.

Matsumoto K. *et al.*, Cluster of fibronectin type III repeats found in the human major histocompatibility complex class III region shows the highest homology with the repeats in an extracellular matrix protein, tenascin. *Genomics* **12**, 485-491, 1992.

Matsumoto K. and Aoki H. The roles of tenascins in cardiovascular, inflammatory, and heritable connective tissue diseases. *Front. Immunol.* **11**, Article 609752, 2020.

Schalkwijk J. *et al.*, A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1167-1175, 2001.

Seki E. and Brenner D.A., Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J. Hepatob. Pancreat. Sci.* **22**, 512-518, 2015.

Yamaguchi S. *et al.*, Suppression of hepatic dysfunction in tenascin-X-deficient mice fed a high-fat diet. *Mol. Med. Rep.* **16**, 4061-4067, 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ao Gong, Kazuo Yamada, Li Jing, Haruo Takeshita, and Ken-ichi Matsumoto.	4. 巻 38
2. 論文標題 Quantification of type I collagen alpha1 in culture medium using nano-liquid chromatography tandem mass spectrometry.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Shimane J. Med. Sci.	6. 最初と最後の頁 1-5
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 該当する
1. 著者名 Takayoshi Sumioka, Hiroki Iwanishi, Yuka Okada, Masayasu Miyajima, Kana Ichikawa, Peter S. Reinach, Ken-ichi Matsumoto and Shizuya Saika.	4. 巻 101
2. 論文標題 Impairment of corneal epithelial wound healing in association with an increased neutrophil infiltration and ROS activation in a tenascin X-deficient mouse.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lab. Invest.	6. 最初と最後の頁 690-700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-021-00576-8	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 該当する
1. 著者名 Tokhmafshan F, El Andalousi J, Murugapoopathy V, Fillion ML, Campillo S, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M, Schalkwijk J, Matsumoto K, Brophy PD, Gbadegesin R and Gupta IR.	4. 巻 14
2. 論文標題 Children with vesico-ureteric reflux have joint hypermobility and occasional TNXB sequence variants.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Can. Urol. Assoc. J.	6. 最初と最後の頁 E128-E136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5489/cuaj.6068	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 Emiko Okuda-Ashitaka, Hiroaki Kakumoto, Yuka Kakuchi, Shota Yamanishi, Hiroki Kamada, Takafumi Yoshitsu, Satoshi Matsukawa, Naoya Ogura, Sadahito Uto, Toshiaki Minami, Seiji Ito and Ken-ichi Matsumoto.	4. 巻 10
2. 論文標題 Mechanical allodynia in mice with tenascin-X deficiency associated with Ehlers-Danlos syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 6569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63499-2	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 Kazuo Yamada, Ao Gong, Masahiro Hasegawa, Tetsuya Hattori, Akihiro Sudo, Haruo Takeshita, and Ken-ichi Matsumoto.	4. 巻 37
2. 論文標題 Measurement of tenascin-X in synovial fluid of osteoarthritis patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Shimane J. Med. Sci.	6. 最初と最後の頁 117-121
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 Ken-ichi Matsumoto and Hiroki Aoki.	4. 巻 11
2. 論文標題 The roles of tenascins in cardiovascular, inflammatory, and heritable connective tissue diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 609752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.609752	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 Naoyo Kajitani, Takaya Yamada, Kohei Kawakami and Ken-ichi Matsumoto.	4. 巻 512
2. 論文標題 TNX deficiency results in bone loss due to an increase in multinucleated osteoclasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 659-664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.134	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 Kazuo Yamada, Atsushi Watanabe, Haruo Takeshita, Atsushi Fujita, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto and Ken-ichi Matsumoto.	4. 巻 42
2. 論文標題 Measurement of serum tenascin-X in joint hypermobility syndrome patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1596-1599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00168	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20件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 鎌田浩輝、角地宥香、南敏明、伊藤誠二、松本健一、芦高恵美子
2. 発表標題 エーラス・ダンロス症候群原因遺伝子テネインX欠損マウスの脊髄の神経細胞の活性化とグルタミン酸NMDA受容体の疼痛への関与
3. 学会等名 日本生物高分子学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田和夫、Gong Ao、竹下治男、松本健一
2. 発表標題 Measurement of collagen species in culture medium by nano-LC/MS/MS
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口智美、藤川朝海、滝口百合、山田和夫、松本健一、古庄知己
2. 発表標題 古典型様エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子TNXBにおけるバリエント検出法とその検証
3. 学会等名 第66回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Gong Ao、山田和夫、Jing Li、竹下治男、松本健一
2. 発表標題 Quantification of type I collagen alpha1 in culture medium using nano-liquid chromatography tandem mass spectrometry
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶谷尚世、山田高也、川上浩平、松本健一
2. 発表標題 テネイシンX欠損による多核化破骨細胞の増加は骨量減少をもたらす
3. 学会等名 第67回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌田浩輝、角地宥香、松本健一、芦高恵美子
2. 発表標題 エーラス・ダンロス症候群原因遺伝子テネイシンX欠損マウスの中樞性感作
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuo Yamada, Ao Gong, Masahiro Hasegawa, Haruo Takeshita, Ken-ichi Matsumoto
2. 発表標題 Measurement of tenascin-X in synovial fluid of osteoarthritis patients by nano-LC/MS/MS
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 芦高恵美子、角地宥香、角本浩明、鎌田浩輝、山西翔太、宇戸禎人、南敏明、伊藤誠二、松本健一
2. 発表標題 エーラス・ダンロス症候群原因遺伝子テネイシン-X 欠損マウスにおける機械的アロディニア
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gong Ao、山田和夫、長谷川正裕、竹下治男、松本健一
2. 発表標題 変形性膝関節症患者関節液中のテネシンXの測定
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ken-ichi Matsumoto
2. 発表標題 TENASCIN-X: A CAUSATIVE GENE OF CLASSICAL-LIKE EDS
3. 学会等名 Scientific Meeting on the Rarer Types of Ehlers-Danlos syndromes. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emiko Okuda-Ashitaka, Hiroaki Kakumoto, Shota Yamanishi, Yuka Kakuchi, Yoshiki Kamata, Sadahito Uto, Ken-ichi Matsumoto.
2. 発表標題 Mechanical allodynia in tenascin-X-deficient mice associated with the Ehlers-Danlos syndrome
3. 学会等名 Scientific Meeting of the Rarer Types of Ehlers-Danlos Syndromes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田和夫、渡辺淳、竹下治男、藤田京志、三宅紀子、松本直道、松本健一
2. 発表標題 関節可動症候群患者の血清テネシンXの測定
3. 学会等名 第50回結合組織学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芦高恵美子, 角本寛明, 山西翔太, 角地宥香, 宇戸禎仁, 南敏明, 松本健一
2. 発表標題 エーラス・ダンロス症候群原因遺伝子テネインX欠損マスウの疼痛解析
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学大会, 第62回日本神経化学会大会)
4. 発表年 2019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

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