

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03799

研究課題名(和文) 滑膜のメカノバイオロジーから紐解く関節の恒常性維持機構

研究課題名(英文) Molecular mechanisms underlying homeostasis of articular joint

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：マウス膝関節への力学的刺激を消失させたMinimized mechanical stress (MMS)モデルでは、早期の滑膜炎に続いて軟骨変性が生じた。これらの変化は関節運動により抑制された。MMSモデル軟骨の遺伝子発現を元に軟骨変性の上流因子を探索すると、Spp1やIL-1 などMMSモデル滑膜で発現が増加している液性因子が検出された。Single cell RNA-seqでは、滑膜線維芽細胞およびマクロファージの中で力学的ストレス消失に応答して新規クラスターが出現し、軟骨変性を促す液性因子を発現していた。適度な関節運動は滑膜を正常に保つことで関節恒常性維持に寄与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節を動かすことは関節の機能維持に重要であり、長期間関節を固定すると関節は拘縮し、軟骨は変性するが、そのメカニズムは未だ解明されていない。本研究では、廃用関節で関節変性が起きるメカニズムの一端を初めて明らかにしたという点に意義がある。関節運動は滑膜を介した恒常性維持に不可欠であり、さらに軟骨を含めた関節全体の恒常性維持にも貢献することが示され、今後進みゆく高齢化社会での廃用関節の治療への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We established a minimized mechanical stress (MMS) model by knee joint immobilization of mice that were suspended by their tails. Histological examination showed synovitis followed by cartilage degeneration. Joint motion could cancel the alteration. Bulk RNA-seq of MMS model mice showed remarkable increases in expression of catabolic factors in synovium and remarkable decreases of matrix proteins in cartilage. On the basis of the cartilage gene expression alterations, Ingenuity Pathway Analysis estimated dozens of upstream cytokines and growth factors, including Spp1 and Il-1, whose expressions were increased in the MMS model synovium. ScRNA-seq of synovium detected specific subsets among activated fibroblasts and activated macrophages, which expressed cytokines and growth factors responsible for cartilage degeneration. Moreover, ligand-receptor analysis indicated dynamic interactions between the two MMS-specific subsets through these secreted molecules.

研究分野：整形外科

キーワード：関節恒常性 関節運動 滑膜 軟骨 変形性関節症 廃用症候群

## 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 (Osteoarthritis: OA) は、関節軟骨の変性を主体とする最も一般的な関節疾患の一つである。痛みで日常生活に支障を来している変形性膝関節症患者は日本だけでも約 780 万人、X 線検査でその疑いがある潜在的患者数は約 2530 万人と推定されている。

OA の発症は年齢の他、肥満や外傷などの過剰な力学的ストレスが誘因になることが知られているが、一方でギプス固定や廃用などによって一定期間関節を動かさない状態であると、関節が拘縮するとともに軟骨変性に至ることも知られている。これらのことから、関節を動かすことは関節の機能維持に重要であることが示唆される一方、長期間関節を固定するとなぜ関節が拘縮し、軟骨は変性するのか、そのメカニズムは未だ解明されていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、廃用関節で関節変性が起きるメカニズムを検証した。

### 3. 研究の方法

まず、生後 8 週の野生型マウスに対して尾部懸垂および膝関節固定を行い、膝関節を非荷重かつ不動とすることで力学的刺激を消失させた Minimized mechanical stress (MMS) モデルを作成し、経時的に組織学的評価を行った (図 1)。また bulk RNA-seq での遺伝子発現をもとに Ingenuity Pathway Analysis (IPA) を用いて滑膜-軟骨間の cross-talk を解析した。続いて control および MMS モデル滑膜で scRNA-seq を行い、2 群の滑膜間の細胞組成および細胞動態の詳細な検討を行った。



図 1. Minimized mechanical stress (MMS) モデルマウスの作成

尾部懸垂と膝関節固定を組み合わせ、膝関節を免荷かつ固定するモデルを作成した。膝関節は 1ml のピペットチップで固定した。

#### 4. 研究成果

MMS モデルでは2週で強い滑膜炎（lining layerの肥厚、炎症細胞浸潤、線維化）が起こり、その後6週で強い軟骨変性が生じた（図2）。MMSモデル2週の時点で非荷重のまま関節固定を解除すると、滑膜炎は正常に近い状態に戻り、軟骨の変性も抑えられた。MMSモデル軟骨の遺伝子発現データをもとにIPAによって軟骨変性の上流因子を探索すると、Spp1やIL-1など、MMSモデル滑膜炎で実際に発現が増加している液性因子が複数検出された。滑膜炎のscRNA-seqでは、滑膜炎線維芽細胞およびマクロファージの中で力学的ストレス消失に応答して新規クラスターが出現し、これらが軟骨変性を促す液性因子を強く発現していた（図3,4）。また、蛍光多重免疫染色を用いて滑膜炎変化を経時的に追うと、MMSモデルでは早期にまずマクロファージが増殖し、その後線維芽細胞が増殖、活性化した。関節内にClodronate liposomeを投与し、マクロファージを枯渇すると、線維芽細胞の活性化は抑制され、軟骨変性も抑制された。

これらによって、MMSモデルではまず滑膜炎の炎症性マクロファージが増殖し、それらが線維芽細胞を増殖、活性化させることで、軟骨変性を引き起こすことが明らかとなった。一方、関節の運動を再開させ、滑膜炎を正常に近い状態に戻すと、軟骨変性が抑えられた。関節運動は滑膜炎を介した恒常性維持に不可欠であり、さらに軟骨を含めた関節全体の恒常性維持にも貢献することが示された。

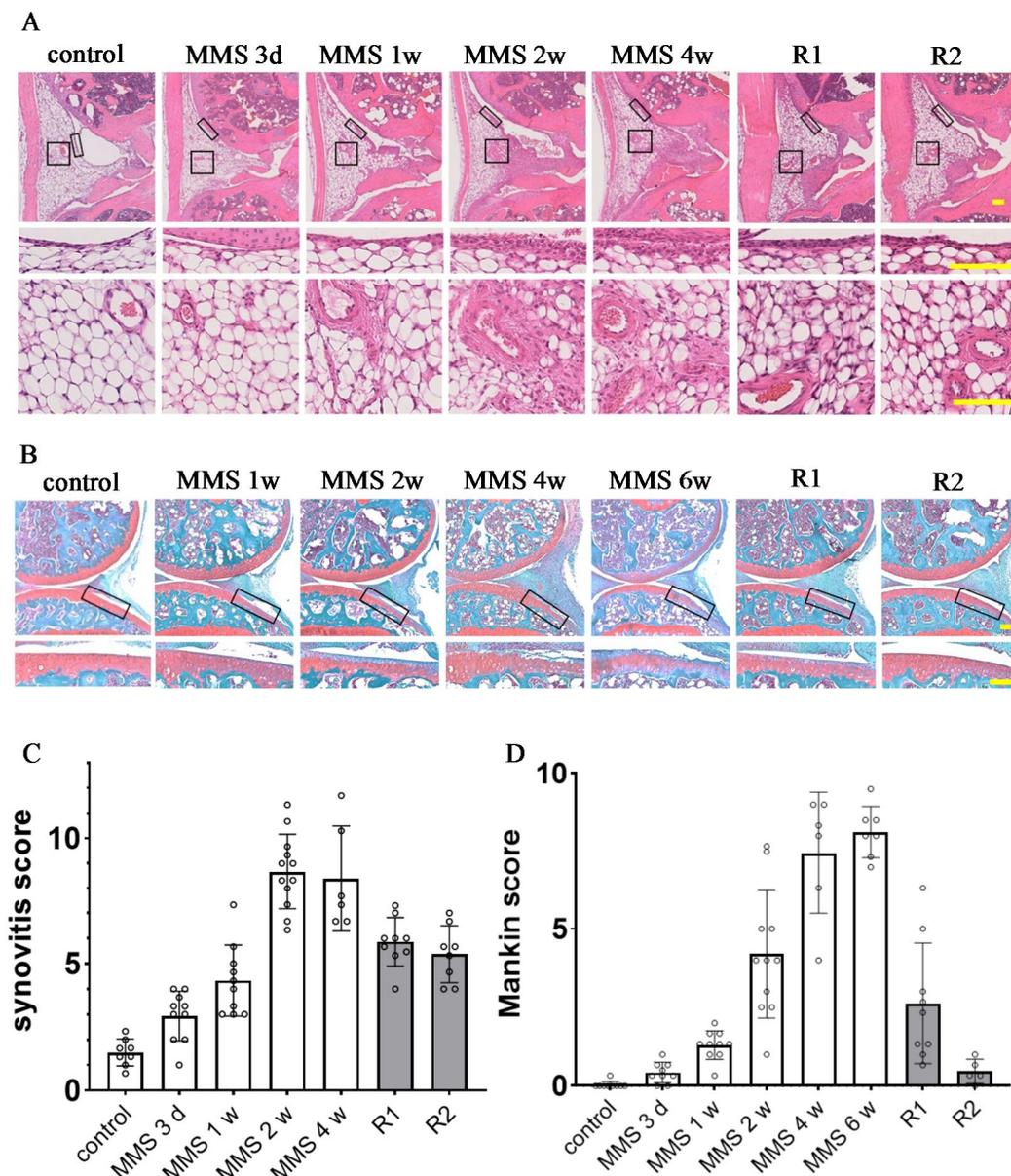


図2. MMSモデルでは滑膜炎が生じ、続いて軟骨変性が進行した。

A, C: MMSモデル滑膜炎では2wをピークに滑膜炎が生じた。2wの時点で固定を解除すると、免荷を継続した群（R1群）でも免荷を解除した群（R2群）と同等に滑膜炎が改善した。

B, D: MMSモデル軟骨では6wまで軟骨の変性が進行した。2wの時点で固定を解除すると、免荷を継続した群（R1群）でも軟骨変性はある程度抑制された。

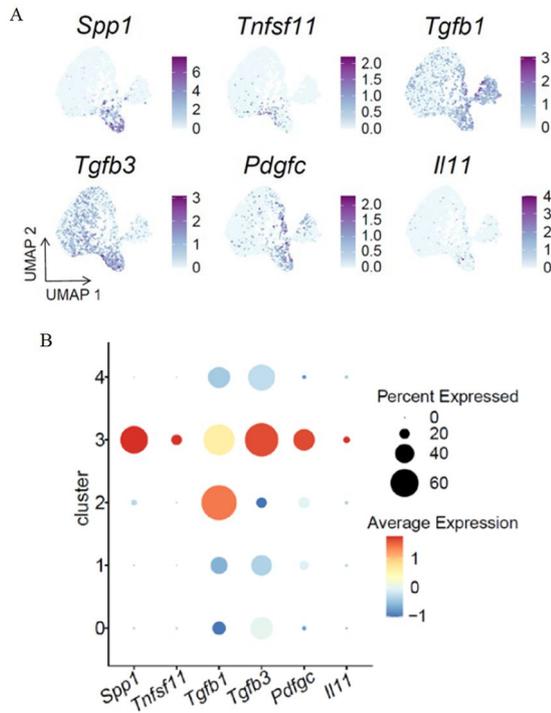


図 3. 滑膜線維芽細胞の中で、MMS 群特異的なクラスターは、軟骨変性を促す液性因子を多く発現していた。

A: それぞれの液性因子の発現を UMAP 上で表示した。

B: それぞれの液性因子の発現を DotPlot で表示した。IPA が予測した、軟骨変性の原因となり得る上流液性因子 10 個のうち、*Spp1*, *Tnfsf11*, *Tgfb1*, *Tgfb3*, *Pdgfc*, *Il11* は、主に cluster 3 で強く発現していた。

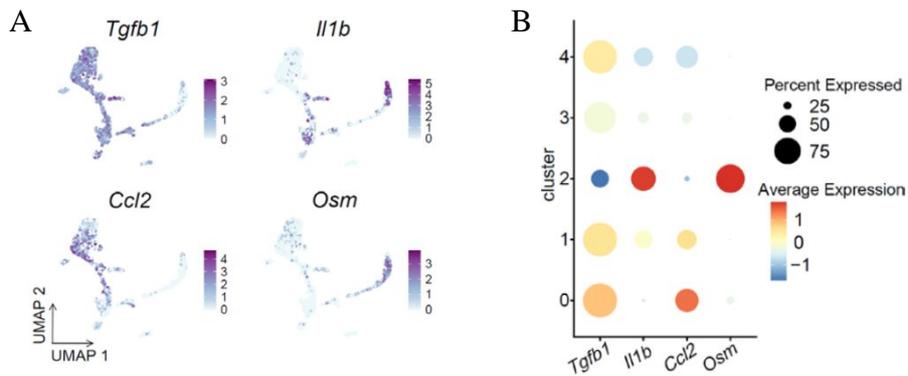


図 4. 滑膜免疫細胞の中で、MMS 群に特異的なマクロファージのクラスターは、軟骨変性を促す液性因子を多く発現していた。

A: それぞれの液性因子の発現を UMAP 上で表示した。

B: それぞれの液性因子の発現を DotPlot で表示した。IPA が予測した、軟骨変性の原因となり得る上流液性因子 10 個のうち、*Il1b*, *Osm* は主に cluster 2 で、*Tgfb1*, *Ccl2* は、主に cluster 0, 1 で強く発現していた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Omata Yasunori, Frech Michael, Saito Taku, Schett Georg, Zaiss Mario M., Tanaka Sakae	4. 巻 23
2. 論文標題 Inflammatory Arthritis and Bone Metabolism Regulated by Type 2 Innate and Adaptive Immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031104	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 Mori Yoshifumi, Oichi Takeshi, Enomoto-Iwamoto Motomi, Saito Taku	4. 巻 13
2. 論文標題 Automatic Detection of Medial and Lateral Compartments from Histological Sections of Mouse Knee Joints Using the Single-Shot Multibox Detector Algorithm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CARTILAGE	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) 10.1177/19476035221074009	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 Kaneko Taizo, Horiuchi Keisuke, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Nagata Kosei, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Inui Hiroshi, Moro Toru, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 40
2. 論文標題 Regulation of osteoarthritis development by ADAM17/Tace in articular cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-021-01278-3	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, Miwa Satoshi, Okamura Gensuke, Miyahara Junya, Tachibana Naohiro, Ishikura Hisatoshi, Higuchi Junya, Maenohara Yuji, Tsuji Shinsaku, Sameshima Shin, Takagi Kentaro, Nakazato Keiu, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 12
2. 論文標題 Divergence in chondrogenic potential between in vitro and in vivo of adipose- and synovial-stem cells from mouse and human	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	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) 10.1186/s13287-021-02485-5	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 Nakamoto Hideki, Katanosaka Yuki, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Omata Yasunori, Maenohara Yuji, Murahashi Yasutaka, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Taniguchi Yuki, Kanagawa Motoi, Naruse Keiji, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 73
2. 論文標題 Involvement of Transient Receptor Potential Vanilloid Channel 2 in the Induction of Lubricin and Suppression of Ectopic Endochondral Ossification in Mouse Articular Cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41684	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 Maenohara Yuji, Chijimatsu Ryota, Tachibana Naohiro, Uehara Kosuke, Xuan Fengjun, Mori Daisuke, Murahashi Yasutaka, Nakamoto Hideki, Oichi Takeshi, Chang Song Ho, Matsumoto Takumi, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 36
2. 論文標題 Lubricin Contributes to Homeostasis of Articular Cartilage by Modulating Differentiation of Superficial Zone Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 792 ~ 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4226	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 Nakamoto Hideki, Katanosaka Yuki, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Omata Yasunori, Maenohara Yuji, Murahashi Yasutaka, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Taniguchi Yuki, Kanagawa Motoi, Naruse Keiji, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 in press
2. 論文標題 TRPV2 is involved in induction of lubricin and suppression of ectopic endochondral ossification in articular joints	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41684	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 Omata Yasunori, Frech Michael, Lucas Sebastien, 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 無
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 Higuchi Junya, Yamagami Ryota, Matsumoto Takumi, Terao Tomohiro, Inoue Keita, Tsuji Shinsaku, Maenohara Yuji, Matsuzaki Tokio, Chijimatsu Ryota, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 14
2. 論文標題 Associations of clinical outcomes and MRI findings in intra-articular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 332 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.04.003	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 -

1. 著者名 Kaneko Taizo, Saito Taku, Shobuie Takeo, Miyamoto Hiroshi, Matsuda Junpei, Fukazawa Kyoko, Ishihara Kazuhiko, Tanaka Sakae, Moro Toru	4. 巻 2020
2. 論文標題 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Polymer Coating Inhibits Bacterial Adhesion and Biofilm Formation on a Suture: An In Vitro and In Vivo Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/5639651	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 -

1. 著者名 Kobayashi Masato, Chijimatsu Ryota, Hart David A., Hamamoto Shuichi, Jacob George, Yano Fumiko, Saito Taku, Shimomura Kazunori, Ando Wataru, Chung Ung il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki, Nakamura Norimasa	4. 巻 15
2. 論文標題 Evidence that TD 198946 enhances the chondrogenic potential of human synovium derived stem cells through the NOTCH3 signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 103 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.3149	査読の有無 無
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 Uto Sakura, Hikita Atsuhiko, Sakamoto Tomoaki, Mori Daisuke, Yano Fumiko, Ohba Shinsuke, Saito Taku, Takato Tsuyoshi, Hoshi Kazuto	4. 巻 -
2. 論文標題 Ear Cartilage Reconstruction Combining Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cartilage and Three-Dimensional Shape-Memory Scaffold	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	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) 10.1089/ten.TEA.2020.0106	査読の有無 無
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 Kushioka Junichi, Kaito Takashi, Chijimatsu Ryota, Okada Rintaro, Ishiguro Hiroyuki, Bal Zeynep, Kodama Joe, Yano Fumiko, Saito Taku, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki	4. 巻 10
2. 論文標題 The small compound, TD-198946, protects against intervertebral degeneration by enhancing glycosaminoglycan synthesis in nucleus pulposus cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-71193-6	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 -

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- $\kappa$ B signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-62463-4	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 -

1. 著者名 Hamamoto Shuichi, Chijimatsu Ryota, Shimomura Kazunori, Kobayashi Masato, Jacob George, Yano Fumiko, Saito Taku, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Nakamura Norimasa	4. 巻 7
2. 論文標題 Enhancement of chondrogenic differentiation supplemented by a novel small compound for chondrocyte-based tissue engineering	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Orthopaedics	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) 10.1186/s40634-020-00228-8	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 -

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 無
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 Kushioka Junichi, Kaito Takashi, Okada Rintaro, Ishiguro Hiroyuki, Bal Zeynep, Kodama Joe, Chijimatsu Ryota, Pye Melanie, Narimatsu Masahiro, Wrana Jeffrey L., Inoue Yasumichi, Ninomiya Hiroko, Yamamoto Shin, Saitou Takashi, Yoshikawa Hideki, Imamura Takeshi	4. 巻 8
2. 論文標題 A novel negative regulatory mechanism of Smurf2 in BMP/Smad signaling in bone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Research	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) 10.1038/s41413-020-00115-z	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14件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症の分子機序
3. 学会等名 第49回日本関節病学会 (招待講演)
4. 発表年 2021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からみたPRP/APSと幹細胞治療
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 関節軟骨の維持機構
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 脂肪由来幹細胞を用いた変形性関節症治療
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 変形性関節症における骨・軟骨連関
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosei Nagata, Taku Saito, Fumiko Yano, Hirnori Hojo, Yasuhide Iwanaga, and Sakae Tanaka.
2. 発表標題 Runx3 protects articular cartilage by direct induction of Prg4.
3. 学会等名 ASBMR 2020 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaneko T, Yano F, Chijimatsu R, Tanaka S, Saito T
2. 発表標題 ADAM17/TACE accerates osteoarthritis developepment through EGFR signaling and TNF pathways
3. 学会等名 2021 Auunal Meeting of the Orthopaedic Resarch Society（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iwanaga Y, Nagata K, Yano F, Tanaka S, Saito T
2. 発表標題 Notch signaling contributes to articular cartilage homeostasis by suppressing differentiation of superficial zone cells
3. 学会等名 2020Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前之原 悠司 千々松 良太 中元 秀樹 矢野 文子 齋藤 琢 田中 栄
2. 発表標題 ルブリシンは関節軟骨最表層細胞の分化を抑制し 軟骨のホメオスタシスを維持している
3. 学会等名 第10回 Orthopedic Research Club
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋口淳也, 山神良太, 松本卓巳, 前之原悠司, 寺尾友宏, 井上啓太, 辻晋作, 千々松良太, 小俣康徳, 矢野文子, 田中栄, 齋藤琢
2. 発表標題 脂肪幹細胞を用いた変形性膝関節症治療の臨床成績と、治療効果に関するMRI所見の検討
3. 学会等名 第19回再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立花 直寛, 千々松 良太, 谷口 優樹, 尾市 健, 加藤 壯, 松林 嘉孝, 大島 寧, 矢野 文子, 前田 真吾, 田中 栄, 齋藤 琢
2. 発表標題 頸椎後縦靭帯骨化症の発症における疾患感受性遺伝子RSP02の役割
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 齋藤琢
2. 発表標題 OAの病態における軟骨と周囲組織との関連
3. 学会等名 第48回日本関節病学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 関節軟骨層ごとの主要シグナルの役割
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 関節軟骨の維持機構
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Saito T.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier.	5. 総ページ数 -
3. 書名 Reference Module in Biomedical Research. Encyclopedia of Bone Biology. Chapter "NF-kappaB and HIF Signaling in Osteoarthritis". 2020.	

1. 著者名 齊藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本整形外科学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 変形性関節症の分子病態と治療法開発 日本整形外科学会雑誌94:233-237	

1. 著者名 齊藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 関節軟骨のメカノバイオロジー 実験医学38:1129-34	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科  <a href="http://www.u-tokyo-ortho.jp/">http://www.u-tokyo-ortho.jp/</a></p>
---

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	山神 良太  (Yamagami Ryota)  (00722191)	東京大学・医学部附属病院・助教   (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	森 大典  (Mori Daisuke)  (60835354)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員    (12601)	

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