

令和 5 年 5 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09405

研究課題名(和文) 神経根症の発症に關する細胞群の解析と間葉系幹細胞による病態制御法の開発

研究課題名(英文) Research of cells involved in radiculopathy and development of its treatment using mesenchymal stem cells

研究代表者

松林 嘉孝 (Matsubayashi, Yoshitaka)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50747962

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、神経根症に対する間葉系幹細胞(MSC)を用いた治療のメカニズム解明を行った。マウス神経根症結紮モデルを作成し、MSCを局所投与もしくは静脈投与して疼痛関連行動を解析したところ、MSC投与群で有意に疼痛の改善が見られたが、治療効果は静脈投与群の方が上回る傾向があった。静脈投与群では、投与したMSCは当該神経根周囲に局在しなかったが、当該脊髄領域において神経障害性疼痛の成立に関わるミクログリア、アストロサイトは有意に減少していた。また神経根のRNAseqでは、炎症や疼痛に関連するシグナルが減弱しており、MSCは間接的な手段で神経障害性疼痛を緩和させることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経根症は神経障害性疼痛を引き起こす代表的な疾患であり、既存の治療薬が奏効しない患者も多く、また手術等の侵襲的な治療を行っても改善しないことも少なくない。MSCを用いた治療は様々な領域で研究と実用化が進んでいるが、本研究の成果は神経障害性疼痛に対する治療効果のメカニズムの一端を解明したものであり、今後の開発や普及に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the mechanism of mesenchymal stem cell (MSC) therapy for radiculopathy. We created a mouse model of radiculopathy by ligation of the nerve root and analyzed pain-related behavior after local or intravenous administration of MSCs. Significant improvement in pain was observed in the MSC-treated group, but the therapeutic effect tended to be greater in the intravenous administration group. In the intravenous administration group, the administered MSCs did not localize around the nerve root, but the microglia and astrocytes involved in the development of neuropathic pain in the corresponding spinal cord region were significantly decreased. Furthermore, RNAseq of the nerve root showed a decrease in signals related to inflammation and pain, suggesting that MSCs indirectly alleviate neuropathic pain.

研究分野：整形外科学

キーワード：整形外科学

1. 研究開始当初の背景

神経根症は神経障害性疼痛を引き起こす代表的な疾患であり、耐え難い疼痛や痛覚過敏などにより患者の QOL は著しく障害される。背景の疾患として、頸椎神経根症は 179 人/10 万人・年で発症し(J Spinal Disord Tech. 28:251,2015)、腰椎椎間板ヘルニアは人口の約 1%が罹患していると報告されている(腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン改訂第 2 版)。保存治療で軽快することも多いが、10%前後は症状改善が乏しく罹病期間が長期に及ぶ。近年開発されたプレガバリンなどは神経障害性疼痛の緩和に有効ではあるが、病態そのものを改善する訳ではなく、また副作用の頻度も多い。

間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cells, MSC)は骨髄、脂肪など各組織に存在する組織幹細胞の総称であり、古くは骨、軟骨組織などを体外で作出する際のセルソースとして盛んに研究されてきたが、近年は免疫応答や炎症反応を調節する作用を有することが広く知られ、移植片対宿主病 (graft versus host disease : GVHD) に対する他家骨髄由来幹細胞製剤が既に認可されているほか、亜急性期の脊髄損傷に対する自家骨髄由来幹細胞製剤が早期承認を取得し、患者の治療に応用されるとともに、その有効性の検証が進んでいる。変形性関節症への有効性も世界各地から報告されるようになり、我々もその作用機序を解析してきたが、MSC が様々な免疫系細胞に作用して関節全体の炎症を調整していること、滑膜組織のリモデリングを介して炎症や痛みが起きにくい構造に変換していくことを明らかにしてきた。

神経根症では、圧迫された神経根や脱出した髄核から Interleukin (IL)-6、IL-8、nitric oxide (NO)、tumor necrosis factor (TNF)、Prostaglandin E (PGE)など種々の炎症性メディエーターが放出され、dorsal root ganglion (DRG)において炎症性シグナルが活性化し、脊髄後角において神経障害性疼痛の成立に関わるミクログリア、アストロサイトが増加し、疼痛閾値の低下が引き起こされる。これらを総合的に考えると、神経根症においても MSC の細胞治療が有効である可能性は高いが、本研究開始時点では臨床研究はおろか非臨床レベルでもほとんど知見がなく、最新の分子生物学による神経根症の病態解析でさえも道半ばであった。我々はマウス神経根症モデルを確立し、細胞治療の予備検討を行ったところ有効性を強く示唆するデータが得られたことから本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、まず独自開発したマウス腰椎神経根結紮モデルについて行動学的解析による疼痛評価系を確立するとともに、DRG 周辺にどのような細胞群が集簇するかを解析し、疼痛の惹起、もしくは疼痛閾値低下に関わる細胞を確認する。そして脂肪由来 MSC を局所投与、および静脈内投与し、DRG 周辺で生じる細胞群の変化を調べるとともに、DRG の RNA シーケンスを行い、末梢側の感覚神経細胞の発現遺伝子、シグナルの変動を網羅的に解析する。また当該神経根が合流する脊髄後角の組織学的解析も行い、その特徴を詳細に解析する。これらの解析を通して、神経根症の病態およびそれに対する MSC 細胞治療の作用機序を同時に解明することを目指す。

3. 研究の方法

本研究は以下の 5 つのサブテーマに分けて遂行した。

神経根症モデルマウスの疼痛評価系の確立

神経根症における病変部および脊髄後角の組織学的解析

MSC 局所投与系、静脈内投与系における疼痛評価

MSC 局所投与系、静脈内投与系における組織学的解析、発現解析

MSC 局所投与系、静脈内投与系における投与細胞のトラッキング

MSC 静脈内投与系における脾臓の役割の解析

神経根症モデルマウスの疼痛評価系の確立

C57BL/6 マウス、オス 12 週齢を用いて第 5 腰椎神経根結紮モデルを作成する。経時的に行動学的評価を行い、Sham 群と比較する。具体的には von Frey テスト、プランターテスト、両側圧力差測定装置を用いた Incapitance テスト、トレッドミル走行負荷試験、ローターロード試験など複数の評価系を用い、多角的に検証した。

神経根症における病変部および脊髄後角の組織学的解析

神経根結紮モデルの結紮部や DRG 周辺、さらに脊髄後角の細胞群の変化を組織学的に解析した。特異的マーカーに対する抗体を用いて共焦点顕微鏡によって解析を行った。

MSC 局所投与系、静脈内投与系における疼痛評価

GFP マウス由来脂肪幹細胞を調整し、結紮した神経根周囲に局所投与する系と、尾静脈から投与する系を作成し、で確立した評価系を実施した。

MSC 局所投与系、静脈内投与系における組織学的解析、発現解析

で疼痛に変化が見られたポイントで DRG、脊髄後角の組織学的解析を行うとともに、DRG を採取して RNA シーケンスを行って発現遺伝子の網羅的解析を行った。

MSC 局所投与系、静脈内投与系における投与細胞のトラッキング

の組織切片を用いて、GFP 抗体を用いた免疫組織染色を行い、投与細胞のトラッキングを行った。

MSC 静脈内投与系における脾臓の役割の解析

静脈内投与系では DRG など神経組織に投与した MSC を検出できなかったことから、標的臓器の一つと考えられる脾臓を摘出した個体でも同様の実験を行い、脾臓の役割を検証した。

4. 研究成果

まず C57BL/6 マウス、オス 12 週齢を用いて第 5 腰椎神経根結紮モデルを作成し、試験的に研究の方法に記載した行動学的評価一式を行ったところ、von Frey テストとプランターテストが最も著明に差を検出できたことから、本研究ではこの 2 つを評価系として採用した。いずれも結紮モデル作成 1 日後から疼痛閾値が半分ほどに低下し、かつ術後 3 週間まで観察を続けたが自然に改善することはなかった。

続けて組織学的解析を行った。結紮した神経根の DRG においては、ATF3 に代表される神経障害性疼痛に関連したマーカーが高発現しており、脊髄後角では結紮後 1 週時点で IBA1 陽性のミクログリアが増加し、結紮後 3 週時点で GFAP 陽性のアストロサイトが増加していた。これらは神経障害性疼痛に見られるとされる所見であり、このマウス腰椎神経根結紮モデルが妥当であると判断した。

次に GFP マウスの鼠径部脂肪組織から定型的に脂肪由来 MSC を単離、培養増幅した。結紮術後 3 日の時点で、この MSC を結紮部に局所投与したほか(局所投与群)、尾静脈から投与した群(静脈内投与群)も作成し、術後 3 週まで解析を行った。するといずれの群でも von Frey テスト、プランターテストともに疼痛閾値が減弱したが、その改善の幅は期間中どの時期でも静脈内投与群の方が大きい傾向があった。MSC を投与したこれら二群において、DRG における ATF3 の発現は減弱しており、脊髄後角における結紮後 1 週時点での IBA1 陽性のミクログリアの増加、結紮後 3 週時点での GFAP 陽性のアストロサイトの増加は、いずれも改善していた。

投与した MSC の行方を知るため、GFP 抗体を用いた免疫組織染色も行った。局所投与群では DRG や結紮部の周囲に GFP 陽性細胞が多く検出されたが、静脈内投与群では局所には全く GFP 陽性細胞は検出されなかった。静脈内投与された MSC は肺や脾臓など様々な網様系臓器に集積することが報告されているが、これらの組織を検討したところ MSC はわずかに散在しているのみで、1 つの臓器や組織にまとまって存在する傾向は確認できなかった。

次に我々は DRG を採取し、RNA シーケンスを行った。まず Sham 群と比較して腰椎神経根結紮群で増幅されたプロセスとして、Oxidase phosphorylation, Calcium Signaling, Superpathway of cholesterol biosynthesis, Synaptic long term depression, Opioid signaling pathway, Neuropathic pain signaling in dorsal horn neurons, GPCR-mediated nutrient sensing in enteroendocrine cells などがあり、逆に減弱されたプロセスとしては、Osteoarthritis pathway, Neuroinflammation signaling pathway, CSDE1 signaling pathway, RhoGDI signaling, Inflammasome pathway などがあった。興味深いことに、腰椎神経根結紮によって変動していたこれらのプロセスの多くは、MSC 静脈内投与群の DRG においては逆に変動しており、特に Calcium Signaling, Neuropathic pain signaling in dorsal horn neurons, Opioid signaling pathway などの抑制が顕著であった。

最後に、静脈内投与された MSC が標的とする組織、臓器を検証するため、そのうちの 1 つと予測される脾臓について検討を行った。あらかじめ脾臓摘出を行った個体に腰椎神経根結紮結紮を行い、3 日後に MSC を静脈内投与したところ、投与後 1 週間までは脾臓摘出を行っていない群とほぼ同等の疼痛抑制効果を示したが、その後その効果は急速に減弱し、術後 3 週の時点では MSC 非投与群とほぼ同等の水準に達した。脾臓における MSC の作用機序をより深く探索すべく対照群と投与群で脾臓を摘出し、シングルセル解析を行ったところ、構成細胞の組成に差が見られることが分かり、現在も解析を進めている。一方で投与した MSC 自体はシングルセル解析ではほとんど検出されず、脾臓の免疫細胞との相互作用を解明するには至らなかった。

本研究成果から、脂肪由来 MSC の静脈内投与は神経根の物理的圧迫に起因する神経障害性疼

痛を改善しうることが明らかとなり、その作用機序は MSC のホーミングによる局所での作用ではなく、システミックで間接的な作用に基づくことが示された。MSC の静脈内投与は様々な疾患に対して有効性が報告されており、その標的臓器の一つとして脾臓が報告されている。脾臓は免疫細胞が集積する臓器であり、MSC が多種多様な免疫細胞の機能を修飾しうること、実際に脾臓を摘出した個体では MSC の静脈内投与による治療効果が半減したことを考えると、神経障害性疼痛改善に免疫系への修飾が寄与している可能性が高い。今後は後継の研究計画の中で詳細を明らかにしていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

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 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 Taniguchi Yuki, Takeda Norifumi, Inuzuka Ryo, Matsubayashi Yoshitaka, Kato So, Doi Toru, Yagi Hiroki, Yamauchi Haruo, Ando Masahiko, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of pathogenic FBN1 variant types on the development of severe scoliosis in patients with Marfan syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	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) 10.1136/jmedgenet-2021-108186	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 Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Kato So, Doi Toru, Takeda Norifumi, Yagi Hiroki, Inuzuka Ryo, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae	4. 巻 46
2. 論文標題 Predictive Physical Manifestations for Progression of Scoliosis in Marfan Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 1020 ~ 1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.0000000000003939	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 Doi Toru, Watanabe Kei, Doi Tokuhide, Inoue Hirokazu, Sugawara Ryo, Arai Yasuhisa, Shirado Osamu, Yamazaki Ken, Uno Koki, Yanagida Haruhisa, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae, Takeshita Katsushi	4. 巻 22
2. 論文標題 Associations between curve severity and revised Scoliosis Research Society-22 and scoliosis Japanese Questionnaire-27 scores in female patients with adolescent idiopathic scoliosis: a multicenter, cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-021-04189-6	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 Sakai Daisuke, Tanaka Masato, Takahashi Jun, Taniguchi Yuki, Schol Jordy, Hiyama Akihiko, Misawa Haruo, Kuraishi Shugo, Oba Hiroki, Matsubayashi Yoshitaka, Kato So, Sugawara Ryo, Sato Masato, Watanabe Masahiko, Takeshita Katsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Cobalt-chromium versus titanium alloy rods for correction of adolescent idiopathic scoliosis based on 1-year follow-up: a multicenter randomized controlled clinical trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Spine	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.9.SPINE201486	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 Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Kato So, Oguchi Fumihiko, Nohara Ayato, Doi Toru, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae	4. 巻 22
2. 論文標題 Tracheal stenosis due to cervicothoracic hyperlordosis in patients with cerebral palsy treated with posterior spinal fusion: a report of the first two cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	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/s12891-021-04094-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 Doi Toru, Ohtomo Nozomu, Oguchi Fumihiko, Tozawa Keiichiro, Nakarai Hiroyuki, Nakajima Koji, Sakamoto Ryuji, Okamoto Naoki, Nakamoto Hideki, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Oka Hiroyuki, Matsudaira Ko, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Association Between Deep Posterior Cervical Paraspinal Muscle Morphology and Clinical Features in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Global Spine Journal	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) 10.1177/2192568221989655	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 Oshima Yasushi, Takeshita Katsushi, Kato So, Doi Toru, Matsubayashi Yoshitaka, Taniguchi Yuki, Nakajima Koji, Oguchi Fumihiko, Okamoto Naoki, Sakamoto Ryuji, Tanaka Sakae	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison Between the Japanese Orthopaedic Association (JOA) Score and Patient-Reported JOA (PRO-JOA) Score to Evaluate Surgical Outcomes of Degenerative Cervical Myelopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Global Spine Journal	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) 10.1177/2192568220964167	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 Nakajima Koji, Nakamoto Hideki, Kato So, Doi Toru, Matsubayashi Yoshitaka, Taniguchi Yuki, Yoshida Yuichi, Kawamura Naohiro, Nakarai Hiroyuki, Higashikawa Akiro, Tozawa Keiichiro, Takeshita Yujiro, Fukushima Masayoshi, Iizuka Masaaki, Ono Takashi, Shirokoshi Tomohiko, Azuma Seiichi, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 A Multicenter Observational Study on the Postoperative Outcomes of C3 Laminectomy in Cervical Double-door Laminoplasty	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Spine Surgery: A Spine Publication	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) 10.1097/BSD.0000000000001100	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 Sawada Ryoko, Yamana Hayato, Shinoda Yusuke, Tsuda Yusuke, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Kobayashi Hiroshi, Matsubayashi Yoshitaka, Yasunaga Hideo, Tanaka Sakae, Haga Nobuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Predictive factors of the 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	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) 10.1016/j.jos.2020.07.015	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 Nakajima Koji, Nakamoto Hideki, Kato So, Doi Toru, Matsubayashi Yoshitaka, Taniguchi Yuki, Kawamura Naohiro, Higashikawa Akiro, Takeshita Yujiro, Fukushima Masayoshi, Ono Takashi, Hara Nobuhiro, Azuma Seiichi, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 20
2. 論文標題 Influence of unintended dural tears on postoperative outcomes in lumbar surgery patients: a multicenter observational study with propensity scoring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Spine Journal	6. 最初と最後の頁 1968 ~ 1975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.spinee.2020.06.009	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 Doi Toru, Sakamoto Ryuji, Horii Chiaki, Okamoto Naoki, Nakajima Koji, Hirai Shima, Oguchi Fumihiko, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Hayashi Naoto, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 33
2. 論文標題 Risk factors for progression of ossification of the posterior longitudinal ligament in asymptomatic subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Spine	6. 最初と最後の頁 316 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.3.SPINE2082	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 Hirai Shima, Kato So, Nakajima Koji, Doi Toru, Matsubayashi Yoshitaka, Taniguchi Yuki, Inanami Hirohiko, Hayashi Naoto, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 26
2. 論文標題 Anatomical study of cervical intervertebral foramen in patients with cervical spondylotic radiculopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 86 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.01.017	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 Oshima Yasushi, Doi Toru, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Nakajima Koji, Oguchi Fumihiko, Oka Hiroyuki, Hayashi Naoto, Tanaka Sakae	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between ossification of the longitudinal ligament of the cervical spine and arteriosclerosis in the carotid artery	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/s41598-020-60248-3	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 Ando Mizuo, Kobayashi Hiroshi, Shinozaki-Ushiku Aya, Chikuda Hirotaka, Matsubayashi Yoshitaka, Yoshida Masafumi, Saito Yuki, Kohsaka Shinji, Oda Katsutoshi, Miyagawa Kiyoshi, Aburatani Hiroyuki, Mano Hiroyuki, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 47
2. 論文標題 Spinal solitary fibrous tumor of the neck: Next-generation sequencing-based analysis of genomic aberrations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 1058 ~ 1063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.12.001	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 Nagata Kosei, Shinozaki Tomohiro, Yamada Koji, Nakajima Koji, Nakamoto Hideki, Yamakawa Kiyofumi, Matsumoto Takuya, Tokimura Fumiaki, Kanai Hiroyuki, Takeshita Yujiro, Tajiri Yasuhito, Abe Hiroaki, Kato So, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae, Okazaki Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 A sliding scale to predict postoperative complications undergoing posterior spine surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 545 ~ 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2019.06.012	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 -

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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 -
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 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 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 -
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 -
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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kosei Nagata
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
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
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 永田 向生
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 11th Orthopedic Research Club.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子 泰三
2. 発表標題 Taceは変形性関節症を促進的に制御する
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子 泰三
2. 発表標題 Taceは変形性関節症を促進的に制御する
3. 学会等名 第35回日本整形外科基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子 泰三
2. 発表標題 TACE accelerates osteoarthritis development through EGFR signal and TNF pathways
3. 学会等名 11th Orthopedic Research Club.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩永 康秀
2. 発表標題 Notchは最表層細胞の維持を介して関節軟骨の恒常性に貢献する
3. 学会等名 第35回日本整形外科基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前之原 悠司
2. 発表標題 ルプ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 小俣 康德
2. 発表標題 2型自然リンパ球による骨代謝制御機構
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋口 淳也
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
2. 発表標題 頰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

〔図書〕 計0件

〔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 http://www.u-tokyo-ortho.jp/ 東京大学医学部整形外科 http://www.u-tokyo-ortho.jp/</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	森 大典 (Mori Daisuke) (60835354)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (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	矢野 文子 (Yano Fumiko) (80529040)	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