

令和 5 年 5 月 26 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：20K09428

研究課題名(和文) 関節最表層の制御・維持における、シグナル分子としてのルブリシンの機能解析

研究課題名(英文) Functional analysis of lubricin as a signaling molecule in regulation and maintenance of the superficial zone of the joint

研究代表者

上原 浩介 (Uehara, Kosuke)

東京大学・医学部附属病院・病院診療医(出向)

研究者番号：20599063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：現在まで、ルブリシンをコードする PRG4 遺伝子は関節表面に潤滑性を与えることで関節を保護すると理解されてきた。我々は、Prg4 ノックアウト (Prg4-KO) マウスで、軟骨が肥厚し関節軟骨組織の最表層 (Superficial Zone, SFZ) が消失することを見出した。Prg4-KO マウスと野生型マウスの SFZ 細胞の遺伝子発現の特徴を比較することにより、免疫系プロセスや炎症に関連する遺伝子、細胞外マトリックス遺伝子に差異があることがわかった。SFZ 細胞に注目して研究を進めたところ、PRG4 は NfκB-Mmp9-TGF-β の経路を介して、関節軟骨の恒常性に寄与するというを示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動器に関わるルブリシンの研究のほとんどは潤滑性の維持に焦点を当てたものであり、それ以外の働きに関する報告はわずかである。その上、ルブリシンの分子レベルでのメカニズムの解析もほとんど進んでおらず、軟骨細胞を制御するという観点での研究や、ルブリシンをドメイン別に機能を解析した研究はない。我々の研究は、ルブリシンをシグナル伝達分子としての役割を見出した、今までのルブリシン研究とは一線を画したものであり、本研究は軟骨治療の新たな扉を開くものと考えている。

研究成果の概要(英文)：It has been postulated that the PRG4 gene, which encodes lubricin, structurally protects the joint by allowing for lubricity on the joint surface. Patients with mutations in the PRG4 gene develop arthritis at an early age, and Prg4 knockout (Prg4-KO) mice also develop osteoarthritis from juvenile stage. In Prg4-KO mice, their cartilage were thickened and the superficial layer of articular cartilage tissue (superficial zone, hereinafter referred to as SFZ) disappeared at the early postnatal period compared with wild-type mice. The comparison of the gene expressions of SFZ cells between Prg4-KO and wild-type mice revealed that genes associated with immune system processes, inflammation, and extracellular matrix genes were distinct. It was shown that PRG4 contributed to articular cartilage maintenance via the NfκB-Mmp9-TGF-β pathway from the detail analysis of the SFZ cells.

研究分野：整形外科

キーワード：Prg4 ルブリシン Superficial zone (SFZ) 軟骨

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症 (osteoarthritis; 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、膝関節だけでも国内で 780 万人が痛みを苦しんでおり、高齢人口の増加とともに患者数は増加しつつある。しかしながら、OA に対する手術以外の根本的な治療法は未だ存在せず、病態をコントロールする手段も非常に乏しい。関節軟骨組織の SFZ 表面は高度に潤滑であることが知られている。SFZ で豊富に産生されるプロテオグリカンの 1 種、ルプリシン (PRG4 遺伝子にコードされている) が潤滑性維持を担う主役であると考えられている。SFZ の破綻は OA 発症に繋がるが、近年は SFZ に組織幹細胞の特性を持った関節軟骨前駆細胞が存在することが報告されている (Arthritis Rheumatol 67: 1261, 2015)。一方我々は従来から軟骨変性の分子機序を研究し続けており、世界に先駆けてマウス膝 OA モデルの樹立に成功した (Osteoarthritis Cartilage 13: 632, 2005)。これらに加え、力学的ストレスが NF- κ B-HIF2A 経路を介して OA を惹起することなど、多くの分子機構を解明してきた。

関節軟骨組織の最表層 (Superficial Zone; SFZ) では、潤滑性維持に必須のタンパクであるルプリシンが豊富に産生され、SFZ の破綻は変形性膝関節症 (OA) 発症に繋がる。また、SFZ に組織幹細胞の特性を持った関節軟骨前駆細胞が存在することも示唆されていた。我々はそれまでの基礎検討において、ルプリシンが潤滑性の維持以外に、シグナル分子として SFZ 細胞の未分化性の維持に直接関わっている可能性を見出した。本研究ではルプリシンタンパクの機能をドメイン別に詳細に解析し、ルプリシンを介した SFZ の関節維持機構の全貌解明を目指すこととした。

2. 研究の目的

本研究は、ルプリシンのシグナル分子としての特性に焦点を当て、SFZ 細胞の未分化性維持機構、関節軟骨細胞の分化制御機構を解明するとともに、SFZ の維持を助け関節を保護する手段の開発に繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では Prg4 ノックアウトマウスの表現型を詳細に観察し、ルプリシンの機能を *in vivo* で証明する。得られた知見を、非荷重環境でのデータと比較・検証し、並行して *in vitro* でルプリシンの標的タンパクの探索を進め、SFZ の維持機構の解明を目指すこととした。さらにこれらの知見を応用し、関節保護薬の開発に繋げる。具体的には、1) Prg4 ノックアウトマウス膝・足関節の経時的な組織学的観察、2) 非荷重環境でのルプリシンタンパクの機能解析、3) RNA seq によるルプリシンを介した SFZ 維持機構の解明、4) *in vitro* 解析による軟骨細胞における Prg4 の機能解析を行った。

4. 研究成果

Prg4-KO マウスは、出生後早期から野生型マウスと比較して軟骨が肥厚し、関節軟骨組織の最表層 (Superficial Zone、以下 SFZ とする) が消失していた。Prg4-KO SFZ 細胞の RNA-seq を行い、特徴的な遺伝子の探索を行ったところ、野生型の SFZ 細胞の遺伝子発現の特徴と比べて、増減している遺伝子を同定することができた。それらには、免疫系プロセスや炎症反応などの炎症

に関連する遺伝子や、細胞外マトリックスや骨化関連遺伝子などがあつた。野生型と比べて Prg4-KO SFZ 細胞で発 現が上昇している遺伝子として Mmp9 に着目した。Prg4-KO SFZ 細胞で観察された Mmp9 の誘導機構を調べるために、 I κ B キナーゼ阻害剤である BMS-345541 を Prg4-KO SFZ 細胞に作用させたところ、Mmp9 の高発現はキャンセルされた。また、Mmp9 は TGF- β シグナルとの関連が多く報告されていることから、TGF- β の主要なシグナル分子である Smad2 のリン酸化を調べたところ、Prg4-KO SFZ 細胞では Smad2 のリン酸化が促進していたが、これも BMS-345541 で減少するということがわかつた。すなわち、本研究により、Prg4 は Nf κ B-Mmp9-TGF- β の経路を介して、関節軟骨の恒常性に寄与するということを示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nishimura Ken, Uehara Kosuke, Miura Toshiki, Ohe Takashi, Tanaka Sakae, Morizaki Yutaka	4. 巻 46
2. 論文標題 Factors Associated With Surgical Intervention for Osteoarthritis of the Thumb Carpometacarpal Joint	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Hand Surgery	6. 最初と最後の頁 817-817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhsa.2021.01.009	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 Tanaka Shinya, Uehara Kosuke, Sugimura Ryota, Miura Toshiki, Ohe Takashi, Tanaka Sakae, Morizaki Yutaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Evaluation of the first annular pulley stretch effect under isometric contraction of the flexor tendon in healthy volunteers and trigger finger patients using ultrasonography	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/s12891-021-04299-1	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 2021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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	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 杉村遼太、上原浩介、田中伸弥、田中栄、森崎裕	4. 巻 37
2. 論文標題 手根管症候群患者における短母指外転筋MMTと患者立脚型評価尺度各質問項目の関連	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本手外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 617-619
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 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 杉村遼太、上原浩介、田中伸弥、田中栄、森崎裕	4. 巻 37
2. 論文標題 手根管症候群患者における短母指外転筋CMAPと患者立脚型評価尺度各質問項目の関連	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本手外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 271-274
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 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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 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 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 Nishimura Ken, Uehara Kosuke, Miura Toshiki, Ohe Takashi, Tanaka Sakae, Morizaki Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Factors Associated With Surgical Intervention for Osteoarthritis of the Thumb Carpometacarpal Joint	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Hand Surgery	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.jhsa.2021.01.009	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 Nishimura Ken, Morizaki Yutaka, Uehara Kosuke, Tabira Yoshihiko, Tanaka Sakae	4. 巻 26
2. 論文標題 Wrist Contracture Caused by Adhesion of the Extensor Carpi Radialis Tendon after Distal Radius Fracture: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Hand Surgery (Asian-Pacific Volume)	6. 最初と最後の頁 100 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S2424835521720036	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 Uehara Kosuke, Miura Toshiki, Takashi Ohe, Doi Tokuhide, Tanaka Sakae, Morizaki Yutaka	4. 巻 28
2. 論文標題 Development of a patient-oriented outcome measure for patients with hand and elbow disorder: HandQ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	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) 10.1177/2309499020959151	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 Tani Shoichiro, Morizaki Yutaka, Uehara Kosuke, Sawada Ryoko, Kobayashi Hiroshi, Shinoda Yusuke, Kawano Hirota, Tanaka Sakae	4. 巻 50
2. 論文標題 Author's reply to 'bone metastasis of limb segments: is mesometastasis another poor prognostic factor of cancer patients?'	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1226 ~ 1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa102	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 Tani Shoichiro, Morizaki Yutaka, Uehara Kosuke, Sawada Ryoko, Kobayashi Hiroshi, Shinoda Yusuke, Kawano Hirota, Tanaka Sakae	4. 巻 50
2. 論文標題 Bone metastasis of limb segments: Is mesometastasis another poor prognostic factor of cancer patients?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 688 ~ 692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa024	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14件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Ishikura H, Chijimatsu R, Okada H, Suzuki Y, Miyahara J, Omata Y, Yano F, Tanaka S, Saito T
2. 発表標題 Motion is essential to maintain the synovial condition and joint homeostasis.
3. 学会等名 ASBMR 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tachibana N, Chijimatsu R, Okada H, Oichi T, Taniguchi Y, Miyahara J, Ishikura H, Nagata K, Nakamoto H, Kato S, Doi T, Matsubayashi Y, Oshima Y, Omata Y, Yano F, Maeda S, Ikegawa S, Tanaka S, Saito T
2. 発表標題 Rspo2/Prg4-positive cells contribute ligament/tendon homeostasis through suppression of ectopic endochondral ossification.
3. 学会等名 ASBMR 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石倉久年、千々松良太、岡田寛之、鈴木謙、宮原潤也、小俣康徳、矢野文子、田中栄、斎藤琢
2. 発表標題 Motion is essential to maintain synovial condition and joint homeostasis
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅崇文、上原浩介、木幡一博、三浦俊樹、大江隆史、田中栄、森崎裕
2. 発表標題 新しい体表指標による爪母位置の把握
3. 学会等名 第64回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅崇文、上原浩介、木幡一博、三浦俊樹、大江隆史、田中栄、森崎裕
2. 発表標題 狭窄性屈筋腱鞘炎における超音波検査の信頼性評価
3. 学会等名 第64回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前之原悠司
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、関節軟骨の恒常性を維持している
3. 学会等名 軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子泰三、千々松良太、矢野文子、堀内圭輔、田中栄、齋藤琢
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 岩永康秀、永田向生、千々松良太、矢野文子、田中栄、齋藤琢
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 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 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

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 development through EGFR signaling and TNF pathway
3. 学会等名 2021 Auunal Meeting of the Orthopaedic Resarch Society（国際学会）
4. 発表年 2020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 ASBMR 2020 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本整形外科学会雑誌	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	

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

〔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/ 東京大学医学部附属病院 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	齋藤 琢 (Saito Taku) (30456107)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (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	森崎 裕 (Morizaki Yutaka) (30508099)	東京大学・医学部附属病院・病院診療医（出向） (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