

令和 5 年 5 月 1 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：20K09451

研究課題名(和文) Runx2,3による関節軟骨の統合的制御機構の解明

研究課題名(英文) Integrated Regulation of Articular Cartilage by Runx2 and Runx3

研究代表者

谷口 優樹 (Taniguchi, Yuki)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80722165

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)：Runx2とRunx3が変形性関節症(OA)の発症に果たす役割をin vivoおよびin vitroで検討した。関節軟骨特異的なRunx3ノックアウトマウスは、外科手術による誘導後、ルブリシンやアグリカンの発現低下を伴うOAが加速された。Runx2ヘテロノックアウトマウスではMmp13の発現が減少してOAが抑制された。Runx2ホモノックアウトではOAが加速し、II型コラーゲン(Col2a1)の発現が減少するという二相性の表現型が示された。総合的な転写解析の結果、Runx3の転写標的遺伝子としてルブリシンとアグリカンが挙げられ、Runx2は炎症反応下でCol2a1発現を誘導することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節軟骨は2型コラーゲンなどのタンパクによって構成され、表面はルブリシンなどの滑らかなタンパクによって覆われている。これらのタンパクが減少すると軟骨が変性し、変形性関節症に至る。この研究では、Runx2、Runx3という2つの転写因子がこれらのタンパクを作り出し、関節軟骨を保護していることを明らかにした。Runx3の関節軟骨での作用はこれまで知られておらず、Runx2はむしろ変形性関節症を悪くすると考えられてきた。Runx3の関節保護作用のほか、Runx2にも隠れた関節保護作用があることを示した本成果は、変形性関節症の病態解明のみならず、治療法開発にも貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：We examined the role of Runx2 and Runx3 for osteoarthritis development in vivo and in vitro. Runx3-knockout mice exhibited accelerated osteoarthritis following surgical induction, accompanied by decreased expression of lubricin and aggrecan. Meanwhile, Runx2 conditional knockout mice showed biphasic phenotypes: heterozygous knockout inhibited osteoarthritis and decreased matrix metalloproteinase 13 (Mmp13) expression, while homozygous knockout of Runx2 accelerated osteoarthritis and reduced type II collagen (Col2a1) expression. Comprehensive transcriptional analyses revealed lubricin and aggrecan as transcriptional target genes of Runx3, and indicated that Runx2 sustained Col2a1 expression through an intron 6 enhancer when Sox9 was decreased. Runx3 protects adult articular cartilage through extracellular matrix protein production under normal conditions, while Runx2 exerts both catabolic and anabolic effects under the inflammatory condition.

研究分野：整形外科

キーワード：Runx3 Runx2 変形性関節症 2型コラーゲン ルブリシン 関節軟骨

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Runx ファミリーは Runt ドメインを共有して遺伝子の発現を制御する転写因子であり、Runx1, Runx2, Runx3 が存在する。転写因子 Runx2 は軟骨細胞の変性や、肥大分化・骨化において必須の転写因子である。また Runx3 は軟骨肥大分化に Runx2 の補助的に作用する。我々はこの研究で、Runx2 は関節軟骨深に発現し、Runx2 を成長後に軟骨特異的にヘテロノックアウト(cKO)すると変形性関節症(OA)は抑制されるが、Runx2 をホモ cKO したマウスでは OA が進行するといった二層性の作用があること、Runx2 ヘテロ cKO マウス由来の関節軟骨では軟骨破壊促進因子の *Mmp13* の発現が低下するが、Runx2 ホモ cKO マウス由来の関節軟骨では保護因子の *Col2a1* も減少する事を示した。また Runx3 を cKO したマウスでは複数のモデルで OA が進行したことを示し、Runx3 は *Prg4* (ルブリシン) の発現を制御して関節軟骨に保護的に作用することを解明した。本研究は Runx2, Runx3 のみならず、関節軟骨の転写制御機構の全体像を解明することが期待される。

### 2. 研究の目的

本研究は、Runx2, Runx3 が軟骨の状態に応じて、どのような遺伝子の転写を誘導して、成体関節軟骨を維持しているのかを明らかにする事を目的とする。転写因子 Runx2 は軟骨細胞の肥大分化・骨化において必須の転写因子であり、Runx3 はその補助的作用がある。軟骨の変性において肥大分化という現象が深く関わることはこれまで解明されていた。したがって、本研究は Runx2 や Runx3 のみならず、関節軟骨の転写制御機構の全体像を紐解く上でも大きく貢献するであろう。

### 3. 研究の方法

本研究は、Runx2, Runx3 が軟骨細胞において、どのような遺伝子の転写を誘導して、成体関節軟骨を維持や変性に関わるのかを検討する。Runx2cKO マウスの開発および維持にはすでに成功しており、Runx3cKO マウスは業者より購入可能である。マウス由来の検体の採取も順調に進んでいる。研究期間においては、新規購入した手術器具を用いて生体由来の組織を採取して検定し、その解析に用いる解析ソフトを購入して統計分析を行い、軟骨細胞が炎症条件下や通常状態において Runx2 の多寡によって発現が変動する遺伝子を検討した。また Runx2cKO マウスや Runx3cKO 由来の軟骨細胞を用いて、転写因子の機能を網羅的に解析する ChIP-seq および RNA-seq を行った。生体由来の組織については、免疫染色を行い、実際に生体内で発現が変動しているかを定量的に評価した。

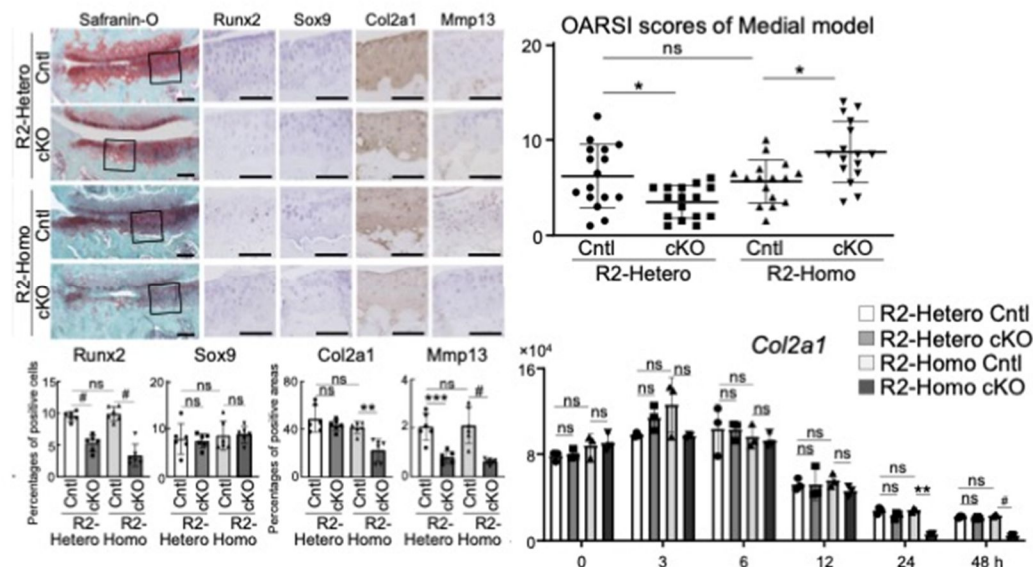
### 4. 研究成果

まず野生型成体マウス C57BL/6J に手術で OA を行い、サンプルを 2 週ごとに経時的に採取して免疫染色を行った。関節軟骨保護因子の *Col2a1* やその転写因子である *Sox9*、さらに Runx3 は OA に伴う炎症で減少するが、Runx2 は維持されていることが判明した。これを *in vitro* で再現するため、マウスより採取した軟骨細胞に炎症誘導する IL-1 を加えて濃度・時間を検討して、1 ng/mL で 24 h の時点で採取した軟骨細胞が OA をよく再現しており、*Sox9* や *Col2a1* は減少し、Runx2 の発現は維持されて、軟骨破壊因子の *Mmp13* の発現は上昇することが確認された。

続いて Runx2 ヘテロ cKO マウスとその Control、及び Runx2 ホモ cKO マウスとその Control という 4 種のマウスに外科手術で OA を誘導する手術モデルを行なった。OA の進行度は

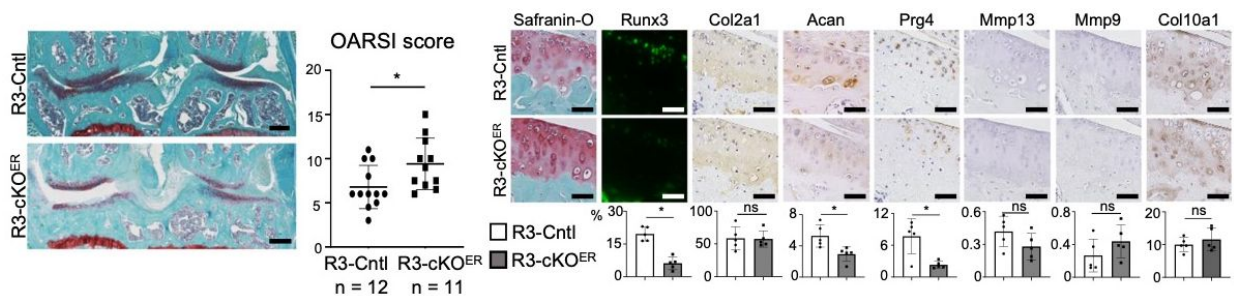
OARSI スコアで定量的に評価した。既存の報告通り *Runx2* ヘテロ cKO マウス(40% cKO)では *Mmp13* が低下して OA が抑制されたが、*Runx2* ホモ cKO マウス(80% cKO)では OA が進行して、軟骨保護因子である *Col2a1* が低下していた。軟骨細胞で *Col2a1* の発現が炎症反応下の *Runx2* ホモ cKO マウス由来でのみ低下することは *in vitro* でも再現できた。このことから、*Col2a1* の発現を誘導する *Sox9* が減少する炎症反応下において、本来安定発現している *Runx2* を強く KO すると、*Col2a1* も減少して OA が進行したのではないかという仮説を立てるに至った。

( 図 1 *Runx2*cKO マウス OA モデルでの検討 )



一方で *Runx3* については、軟骨全層および軟骨表層で *Runx3* を時間特異的に cKO できるマウスをそれぞれ作成し、複数の手術モデルで検討した。いずれのモデルでも OA が進行することが確認された。*Runx3* は OA 早期に減少することが事前検討で判明したため、対側 (Sham 側) の免疫染色では *Acan* (アグリカン) や *Prg4* が減少していた。*Runx3* が *Acan* の発現の制御に関わる報告はあったが、*Prg4* に関する報告はなかった。このことから *Runx3* は *Acan* や *Prg4* の発現に関わり、OA 変化の早期に重要であるという仮説を立てて、特に軟骨最表層 (SFZ 細胞) において *Prg4* の発現を誘導するか実験を進めた。

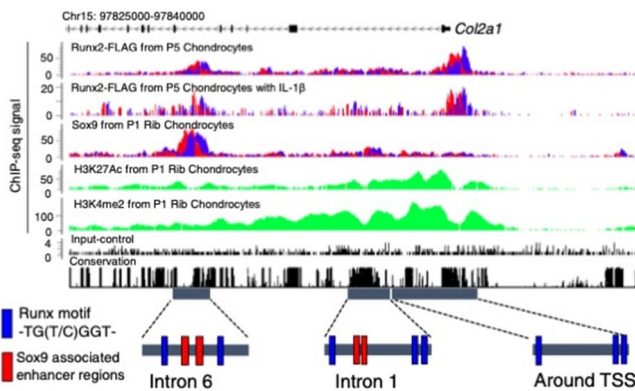
( 図 2 *Runx3*cKO マウス OA モデルでの検討 )



転写因子の機能を網羅的に解析する ChIP-seq を行うためには、目標の転写因子に FLAG タグをつけたタンパクを発現させることで実験の精度を上げることができる。*Runx2*-FLAG マウスを疾患工学センターより提供いただいた。このマウス由来の軟骨細胞を用いて、IL-1 の負荷での機能変化を検討するために、転写因子の機能を網羅的に解析する ChIP-seq

を行った。Collagen fibril の形成は Runx2 の主要な機能として炎症反応の有無 (IL-1 の負荷の有無; 赤負荷なし、青負荷あり) に関わらず維持された。その中心となるのが Runx motif とされる TGTGGT 配列であるが、これは炎症の有無でも維持された。

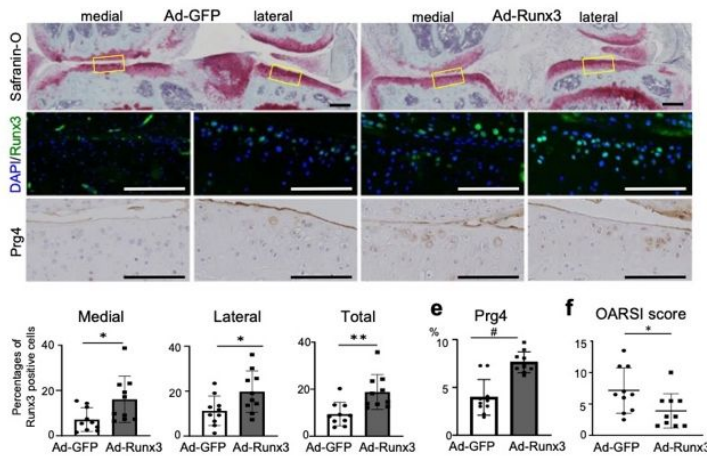
( 図 3 ChIP-seq の結果 : Runx2 の転写因子結合部に関する位置情報解析 )



さらに、位置情報解析によりこの Runx motif が、Col2a1 遺伝子における Sox9 のエンハンサー領域の近傍にあることが判明した。特に Intron 6 では炎症反応を再現して、Runx2 を維持したまま Sox9 を減少させて活性が落ちるか再現したが、Runx2 が一定量あれば活性が維持されることを示

せた。以上の結果及び既存の報告から、Runx2 は通常関節破壊因子 Mmp13 を誘導するだけでなく、炎症反応で Sox9 が減少した特殊な状況で関節保護因子 Col2a1 も誘導する二層性の機能を持つことを、本研究は解明した。

( 図 4 Runx3 アデノウイルスベクターを用いた OA 誘導手術モデル )

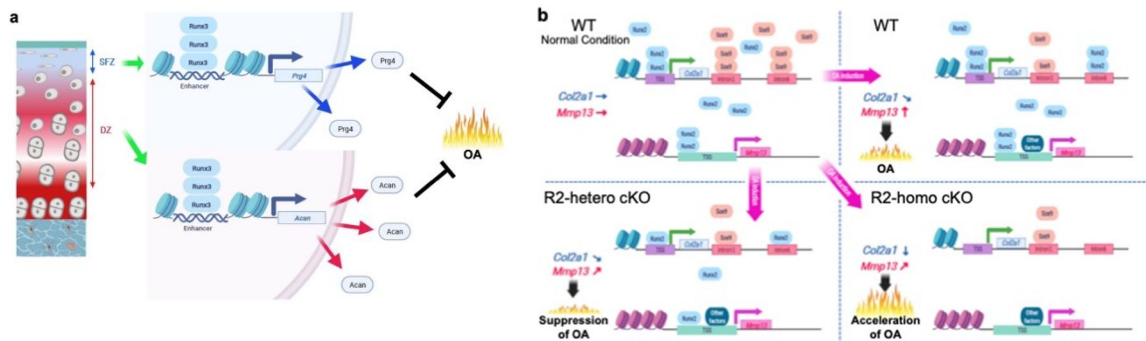


一方で Runx3 については、野生型マウスより採取した SFZ 細胞に RUNX3-FLAG タンパクを過剰生成できるベクターをリポフェクションさせることで ChIP-seq を行った。こちらは RNA-seq の結果と合わせて、Runx3 が *Prg4* の発現に関わることが判明した。

Runx3 が OA に対して *Prg4* の発現を介して保護的に作用することを示すために、アデノウイルスベクターを野生型マウス膝に注射して Runx3 タンパクを過剰生成したマウスで、OA を誘導する手術モデルを行った。アデノ Runx3 ベクター投与群では OA の進行が抑制されたことを示した。

以上より、Runx3 は OA の早期に消失するが *Prg4* の発現を制御して関節軟骨に保護的に作用し、Runx2 は OA 反応の間も安定的に発現して関節軟骨に対して、*Mmp13* の発現を介して破壊的にも、*Col2a1* の発現を介して保護的にも働くことを示した。

( 図 5 結果の総括 )





## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nakamoto H, Katanosaka Y, Chijimatsu R, Mori D, Xuan F, Yano F, Omata Y, Maenohara Y, Murahashi Y, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Taniguchi Y, Kanagawa M, Naruse K, Tanaka S, Saito T.	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 Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 144-11450
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 Kato Hajime, Ansh Anenya J, Lester Ethan R, Kinoshita Yuka, Hidaka Naoko, Hoshino Yoshitomo, Koga Minae, Taniguchi Yuki, Uchida Taisuke, Yamaguchi Hideki, Niida Yo, Nakazato Masamitsu, Nangaku Masaomi, Makita Noriko, Takamura Toshinari, Saito Taku, Braddock Demetrios T, Ito Nobuaki	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 Identification of Haploinsufficiency in Patients With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis and Early Onset Osteoporosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4550	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 Okamoto Naoki, Kato So, Doi Toru, Nakamoto Hideki, Matsubayashi Yoshitaka, Taniguchi Yuki, Inanami Hirohiko, Higashikawa Akiro, Kawamura Naohiro, Hara Nobuhiro, Azuma Seiichi, Takeshita Yujiro, Ono Takashi, Fukushima Masayoshi, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 158
2. 論文標題 Influence of Perioperative Antithrombic Agent Discontinuation in Elective Posterior Spinal Surgery: A Propensity-Score-Matched Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e362 ~ e368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2021.10.182	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 2021
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 108186
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 Nagata Kosei, Nakamoto Hideki, Sumitani Masahiko, Doi Toru, Taniguchi Yuki, Matsubayashi Yoshitaka, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Diabetes is associated with greater leg pain and worse patient-reported outcomes at 1 year after lumbar spine surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87615-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 Saiki Fumiko, Tanaka Takeyuki, Tachibana Naohiro, Oshima Hirofumi, Kaneko Taizo, Horii Chiaki, Nakamoto Hideki, Kato So, Doi Toru, Matsubayashi Yoshitaka, Taniguchi Yuki, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 57
2. 論文標題 Effect of Spinal Alignment Changes on Lower Back Pain in Patients Treated with Total Hip Arthroplasty for Hip Osteoarthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 1219 ~ 1219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57111219	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 Nakajima Koji, Nakamoto Hideki, Nakarai Hiroyuki, Nagata Kosei, Kato So, Doi Toru, Matsubayashi Yoshitaka, Taniguchi Yuki, Kawamura Naohiro, Higashikawa Akio, Takeshita Yujiro, Fukushima Masayoshi, Ono Takashi, Hara Nobuhiro, Azuma Seiichi, Tanaka Sakae, Oshima Yasushi	4. 巻 30
2. 論文標題 Risk factors for worsening sexual function after lumbar spine surgery and characteristics of non-responders to the questionnaire of sex life	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Spine Journal	6. 最初と最後の頁 2661 ~ 2669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00586-021-06867-4	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, 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 online
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 2.19257E+14
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 online
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 Nagata Kosei, Nakamoto Hideki, Kato So, Kawamura Naohiro, Nakarai Hiroyuki, Higashikawa Akio, Iizuka Masaaki, Ono Takashi, Fukushima Masayoshi, Sasaki Katsuyuki, Okazaki Rentaro, Ito Yusuke, Hara Nobuhiro, Doi Toru, Taniguchi Yuki, Oshima Yasushi et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Diabetes is associated with greater leg pain and worse patient-reported outcomes at 1 year after lumbar spine surgery	5. 発行年 2021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/s41598-021-87615-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, 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 -
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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 Oichi Takeshi, Taniguchi Yuki, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 3
2. 論文標題 Pathomechanism of intervertebral disc degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOR SPINE	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/jsp2.1076	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 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 -

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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 永田向生
2. 発表標題 Runx3 protects articular cartilage by direct induction of Prg4
3. 学会等名 米国骨代謝学会ASBMR (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 pathways
3. 学会等名 2021 Auunal Meeting of the Orthopaedic Resarch Societ (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 米国骨代謝学会ASBMR (国際学会)
4. 発表年 2020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 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 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 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 Saito T	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Reference Module in Biomedical Research. Encyclopedia of Bone Biology	5. 総ページ数 -
3. 書名 Elsevier. Chapter "NF-kappaB and HIF Signaling in Osteoarthritis"	

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

〔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	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	大島 寧  (Oshima Yasushi)  (50570016)	東京大学・医学部附属病院・准教授     (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