

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09465

研究課題名(和文) 転写因子を標的としたグリオスタチン制御により新規関節リウマチ治療を開発する

研究課題名(英文) Developing novel rheumatoid arthritis treatments through gliostatin regulation targeting transcription factors

研究代表者

永谷 祐子 (Nagaya, Yuko)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：90291583

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)：本研究の目的は、既存の治療薬に対して不応性の関節リウマチ(RA)患者へグリオスタチン(GLS)を標的とした新たな治療薬を開発することである。RAにおいてGLSは滑膜にて産生される。このGLSを制御するには抗体療法ではなくシグナル伝達阻害が効率的であると考えた。GLSプロモーターにはSTAT1の結合部位であるISRE、GASがあり、同部位を標的にした活性抑制可能な因子の探索を試みた。GLSはinterferon gamma刺激にでも誘導されたことからISRE、GASは治療標的となりうることを示唆された。さらにGLSの発現がSTATのリン酸化がどのように関連しているのかを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

“関節リウマチの病態形成、関節破壊機序にグリオスタチンの過剰産生が関与する”という考え方は、申請者らの独創的な研究成果に基づくものである。また従来の薬物治療により臨床的寛解を得ている患者でも、少数の関節腫脹が残存し、構造的寛解に至らない症例に対し、完全寛解を目標にすることには社会的意義がある。新規治療ターゲットであるグリオスタチンを抑制する因子を探索し制御することにより、関節リウマチ完全制圧を目指している。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to develop a novel therapeutic agent targeting gliostatin (GLS) for rheumatoid arthritis (RA) patients who are unresponsive to existing treatments. GLS is produced in the synovium in RA. Rather than antibody therapy, signal transduction inhibition was considered efficient in controlling GLS. The GLS promoter contains binding sites for STAT1, namely ISRE and GAS, prompting the exploration of factors capable of inhibiting activity targeting these sites. The induction of GLS by interferon gamma stimulation suggests that ISRE and GAS could serve as therapeutic targets. Furthermore, elucidating the relationship between GLS expression and STAT phosphorylation was undertaken.

研究分野：整形外科

キーワード：関節リウマチ グリオスタチン 滑膜 滑膜細胞 STAT インターフェロン ガンマ

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA)の治療はこの10年で劇的に進歩し、発症早期からの抗リウマチ薬、生物学的製剤、低分子シグナル伝達阻害剤の導入により、治療は寛解をめざすものになった。しかしながら未だいずれの治療にも反応せず、低疾患活動性すら維持できない患者や、炎症が鎮静化されたにも関わらず骨びらんの進行がみられる患者が存在する。申請者らは、関節リウマチの病態形成にグリオスタチンが密接に関与していることを初めて見いだした。

グリオスタチンは thymidine phosphorylase (TP) 活性をもち、*in vivo*、*in vitro* において血管新生作用を有している。またラット大脳皮質のグリア細胞に対しては増殖阻害作用を、皮質ニューロンに対しては神経突起伸長および生存維持活性をもっている。TP は thymidine を thymine と deoxyribose-1-phosphate へと代謝するが、この酵素活性のみからグリオスタチンのもつ多彩な生物学的作用を説明することはできない。申請者らは、これまでグリオスタチンが RA における滑膜炎、軟骨破壊に関与していることを、臨床症例および滑膜細胞レベルで分子生物学的手法を用いて明らかにしてきた。すなわち RA 患者の関節液中には高濃度にグリオスタチンが存在し、血清グリオスタチン濃度は RA の病勢も反映している。ウサギを用いた *in vivo* の実験系にて、グリオスタチンの関節内投与により RA 様の慢性滑膜炎と関節軟骨破壊が惹起された。RA 由来の培養滑膜細胞 (FLSs) をグリオスタチンにて刺激すると血管新生作用をもつ蛋白質の遺伝子群の発現が誘導され、血管新生抑制作用をもつ蛋白質の遺伝子群の発現が抑制された。また炎症性サイトカインネットワークの上流のサイトカインである tumor necrosis factor (TNF) α 、interleukin (IL)-1 β によりグリオスタチンが誘導され、さらにグリオスタチンには autocrine 作用がある。またグリオスタチンは滑膜細胞に作用し、軟骨基質を破壊する matrix metalloproteinases (MMPs) の発現を増強することを報告した。グリオスタチンの発現は転写因子 Sp1 によって制御されることを明らかにした。しかし生体での使用には細胞毒性があり、現在アナログの開発などが行われている最中である。

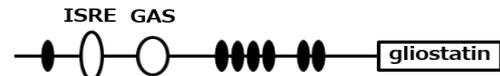
2. 研究の目的

本研究の目的は、既存の治療薬に対して不応性の RA 患者へグリオスタチンを標的とした新たな治療薬を開発することである。これまでの臨床研究にて TNF 阻害薬、IL-6 阻害剤、Janus kinase (JAK) 阻害剤での治療をおこなった患者の血清中グリオスタチン濃度の推移を観察すると、これら治療薬に対して不応性の患者では血清中グリオスタチン濃度は高濃度で推移することがわかっている。また RA 関節液中のグリオスタチン濃度は変形性膝関節症患者の数十倍から数百倍におよびこのグリオスタチンを制御するには抗体療法ではなくシグナル伝達阻害が効率的であると考えた。グリオスタチンを標的とした治療法の開発は他に類をみない独自性があり、これまでの研究成果から達

成可能な目標である。

3. 研究の方法

RA 由来の線維芽細胞様滑膜培養細胞(FLSs)でのグリオスタチン産生は、TNF- α など炎症性サイトカインによって誘導される。グリオスタチンプロモーター領域には7つの Sp1 結合領域 (黒楕円)、interferon γ 活性化部位である GAS と ISRE がある(右図)。Sp1 を阻害することによりグリオスタチンの発現は阻害されることはすでに明らかにした。しかし Sp1 阻害薬の一つである mithramycin は、組織障害性が強く、合衆国において他の治療薬に抵抗性の白血病、骨肉腫などごく一部の症例に治験として限定的使用にされているのみである。本研究では Sp1 以外のシグナルカスケード制御因子の探索を行い、実用性の高いグリオスタチン抑制をめざした。



また STAT1 の結合部位である ISRE、GAS に対するプロモーター活性抑制可能な因子の探索をおこなう。また炎症性サイトカイン (TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β など) の単独刺激あるいは共刺激によるプロモーター活性の影響を検討した。

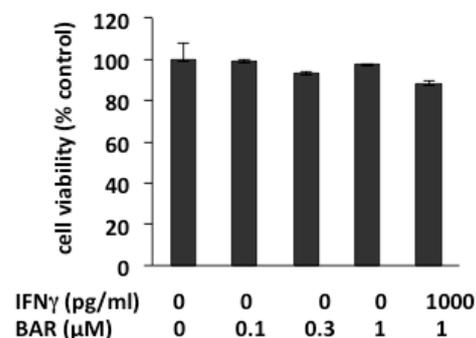
ターゲットが一つである抗サイトカイン療法 (TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬)での加療のみで治療困難な患者群では、血清グリオスタチン濃度が高濃度で推移していることがしばしば観察される。新規治療薬として注目されているヤヌスキナーゼ (JAK)阻害剤を用いて、グリオスタチン産生抑制の分子機構を解析する。GLS の抑制に際して、STAT の抑制機構がいかに関わるかを解析した。

4. 研究成果

申請者らの以前の研究で、JAK 阻害剤トファシチニブは、リウマチ由来の FLSs における TNF α 誘発性グリオスタチン発現を阻害した。もう一つの JAK 阻害剤であるバリシチニブは JAK1 および JAK2 の選択的阻害剤であり、TYK2 に対して中程度の阻害活性を示しめすが、JAK3 に対する阻害活性は限定的である。バリシチニブの薬理活性がトファシチニブの薬理活性とは異なるため、GLS 産生に対するバリシチニブの影響はまだ解明されていない。そこで、RA 患者由来の FLSs におけるインターフェロン (IFN) γ の GLS/TP 産生効果と新規 JAK 阻害剤バリシチニブの阻害作用を検討した。

(1) バリシチニブ, IFN γ の細胞毒性 (Fig. 1)

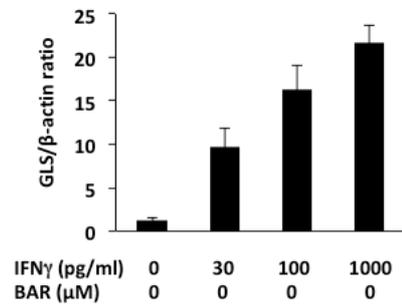
バリシチニブと IFN γ は FLSs の生存性に影響を与えなかった。FLSs (4×10^4 /well) は、100 μ l の培地を含む 96 well プレートに、24 時間、バリシチニブと IFN γ と共に培養され、その後、10 μ l の WST-8 (Cell Counting Kit-8; 同仁化学研究所) で処理した。37 $^{\circ}$ C で 2 時間培養し、その後、450 nm で吸光度が測定した。実験は、3 回行い平均 \pm 平均誤差



(SEM) として示した。群間の差の統計的有意性は、ANOVA および Tukey の多重比較検定によって計算した。対照と比較して有意な差は見られなかった。

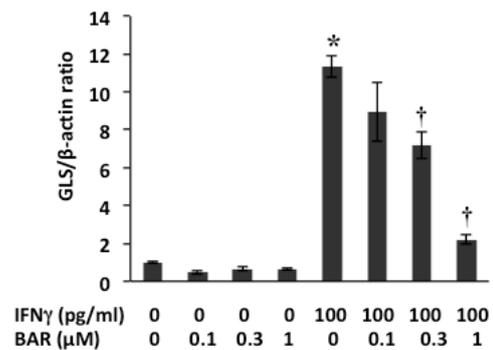
(2) IFN γ によるグリオスタチン産生誘導 (Fig. 2)

IFN γ は、RA FLSs においてグリオスタチン (GLS) mRNA の発現を誘導した。FLSs は、BAR の存在しない状態で IFN γ (0、30、100、1000 pg/ml) に 18 時間曝露した。GLS mRNA の発現レベルは β -actin のそれに正規化した。3 回実施された実験の平均 \pm SEM を示めす。群間の差の統計的有意性は、ANOVA および Tukey の多重比較検定によって計算した。



(3) IFN γ によるグリオスタチン産生に対するバリシチニブの効果

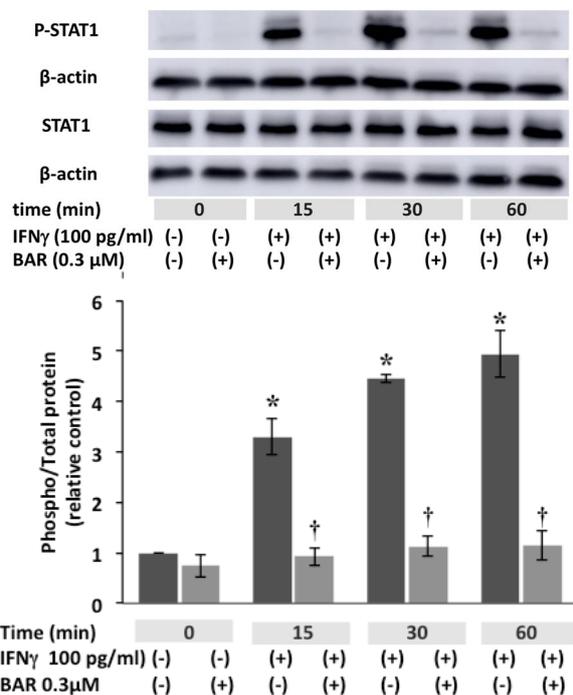
BAR は、FLSs における IFN γ 誘発グリオスタチン (GLS) mRNA 発現を抑制した。FLSs を 0.1~1 μ M の BAR の存在下または非存在下で 6 時間インキュベートし、その後 100pg/ml の IFN γ とともに 18 時間曝露した。



(4) バリシチニブは IFN γ による STAT1 のリン酸化を阻害する

STAT1 が 15 分後に IFN γ によってリン酸化され、STAT1 リン酸化がバリシチニブによって阻害されることを確認した。

FLSs は、示された時間 IFN γ (100 pg/ml) で処理した。IFN γ は、STAT1 のリン酸化 FLSs は IFN γ で処理される前に、0.3 μ M の BAR の存在または不在で 6 時間培養した。BAR (0.3 μ M) は IFN γ による STAT1 のリン酸化を抑制した。結果は 3 回の実験の平均 \pm SEM で表した。群間の差の統計的有意性は、ANOVA および Tukey の多重比較検定によって計算された。



IFN γ は、それぞれ JAK1 および JAK2 に関連する 2 つのサブユニット IFNGR1 および IFNGR2 で構成される II 型 IFN 受容体に結合し、BAR は JAK1 および JAK2 を選択的に阻害する。我々の結果は、IFN γ で刺激された FLSs では、グリオスタチン発現が JAK1 または JAK2/STAT シグナル伝達経路を介して誘導される可能性があることを示唆する。

次に、STAT1 が 15 分後に IFN γ によってリン酸化され、STAT1 リン酸化がバリシチニブによって阻害されることを確認した。GLS/TP 遺伝子プロモーターには、インターフェロン刺激応答エレメント (ISRE) や γ 活性化配列 (GAS) などの STAT1 の結合部位が含まれている。IFN γ がその受容体に結合すると、休眠状態の細胞質タンパク質 STAT1 のチロシンリン酸化が起こり、その後核に移行して ISRE および GAS に結合する。BAR は、STAT1 リン酸化を阻害することでグリオスタチンの発現を抑制する可能性がある。STAT1 リン酸化を調べた過去の報告では、FLSs における TNF α による STAT1 リン酸化の刺激には 3~4 時間が必要である。

以前の申請者らはタンパク質合成阻害剤シクロヘキシミドにより、TNF α によって誘導されるグリオスタチン産生を用量依存的に大幅に減少することを報告した。これらの結果よりは、IFN γ 誘導性グリオスタチン遺伝子転写が FLSs のグリオスタチン遺伝子プロモーターに結合する STAT1 によって直接調節されていること、および IFN γ で処理された FLSs における de novo タンパク質合成にはグリオスタチン遺伝子転写が必要であることが示唆された。

結論として、申請者らの研究は、BAR が RAFLSs におけるグリオスタチン mRNA およびタンパク質発現を制御することを実証した最初の研究である。これらのデータは、BAR を含む JAK 阻害剤が免疫細胞だけでなく RA の FLSs にも影響を与える可能性があることを示唆している。われわれは、IFN γ が JAK/STAT シグナル伝達経路を介して FLS におけるグリオスタチン産生に直接影響を与える可能性があること、および FLSs における IFN γ 誘発性グリオスタチン産生に対するバリシチニブの阻害効果の根底にある新規機構を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18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 Otsuka Yuto, Kondo Takao, Aoki Hiromasa, Goto Yoh, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Miyazawa Ken, Goto Shigemi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 151
2. 論文標題 IL-1 promotes osteoclastogenesis by increasing the expression of IGF2 and chemokines in non-osteoclastic cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	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) 10.1016/j.jphs.2022.10.007	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 Joyo Yuji, Kawaguchi Yohei, Yonezu Hiroki, Senda Hiroya, Yasuma Sanshiro, Shiraga Hiroo, Nozaki Masahiro, Aoyama Mineyoshi, Asai Kiyofumi, Murakami Hideki, Waguri-Nagaya Yuko	4. 巻 70
2. 論文標題 The Janus kinase inhibitor (baricitinib) suppresses the rheumatoid arthritis active marker gliostatin/thymidine phosphorylase in human fibroblast-like synoviocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunologic Research	6. 最初と最後の頁 208~215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12026-022-09261-4	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 Kondo Takao, Aoki Hiromasa, Otsuka Yuto, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 149
2. 論文標題 Insulin-like growth factor 2 promotes osteoclastogenesis increasing inflammatory cytokine levels under hypoxia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 93~99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.03.007	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 Usami Takuya, Nishida Kazuki, Iguchi Hiroataka, Okumura Taro, Sakai Hiroaki, Ida Ruido, Horiba Mitsuya, Kashima Shuuto, Sahashi Kento, Asai Hayato, Nagaya Yuko, Murakami Hideki, Ueki Yoshino, Kuroyanagi Gen	4. 巻 8
2. 論文標題 Evaluation of lower extremity gait analysis using Kinect V2 tracking system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 SICOT-J	6. 最初と最後の頁 27~27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1051/sicotj/2022027	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 安岡 実佳子、渡邊 良太、渡邊 美貴、鈴木 貞夫、小嶋 雅代、肥田 武、藤川 寛之、永谷 祐子、川口 洋平、黒柳 元、上用 祐士、坂井 宏章、三井 祐人	4. 巻 10
2. 論文標題 関節リウマチ患者のフレイル予防行動の継続に関わる要因の検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 東海公衆衛生雑誌	6. 最初と最後の頁 196 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24802/tpha.2022-15	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 村上 純香、上用 祐士、永谷 祐子	4. 巻 49
2. 論文標題 WoCBA (women of child-bearing age)期における治療中断により 高度外反変形を呈したリウマチ膝の一例.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 関節の外科	6. 最初と最後の頁 155-158
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 Kawanishi Yusuke, Kobayashi Makoto, Yasuma Sanshiro, Fukushima Hiroaki, Kato Jiro, Murase Atsunori, Takenaga Tetsuya, Yoshida Masahito, Kuroyanagi Gen, Kawaguchi Yohei, Nagaya Yuko, Murakami Hideki, Nozaki Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 An Analysis of the Femoral Drilling Angle to Avoid Tunnel Collision during Double-Bundle Anterior Cruciate Ligament and Anterolateral Ligament Reconstruction on the Knee	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Knee 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) 10.1055/s-0041-1736196	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 Yagi Kiyoshi, Goto Yuta, Kato Kenji, Suzuki Nobuyuki, Kondo Akira, Waseda Yuya, Mizutani Jun, Kawaguchi Yohei, Joyo Yuji, Waguri-Nagaya Yuko, Murakami Hideki	4. 巻 15
2. 論文標題 p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Is Involved in Interleukin-6 Secretion from Human Ligamentum Flavum-Derived Cells Stimulated by Tumor Necrosis Factor-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Spine Journal	6. 最初と最後の頁 713 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31616/asj.2020.0425	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 Oguri, Y, Kawaguchi Y, Tatematsu N, Joyo Y, Mizuguchi K, Yonezu H, Okamoto H, Nozaki M, Kobayashi M, Kuroyanagi G, Aiba H, Asai K, Inoue K, Murakami H, Waguri-Nagaya Y	4. 巻 5
2. 論文標題 N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: A new potential serum biomarker of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Mass Spectrometry	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) 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 Kawanishi Yusuke, Kobayashi Makoto, Yasuma Sanshiro, Fukushima Hiroaki, Kato Jiro, Murase Atsunori, Takenaga Tetsuya, Yoshida Masahito, Kuroyanagi Gen, Kawaguchi Yohei, Nagaya Yuko, Murakami Hideki, Nozaki Masahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Anterolateral ligament reconstruction in addition to primary double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction for grade 3 pivot shift improves residual knee instability during surgery	5. 発行年 2021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/s40634-021-00369-4	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 Yasuoka Mikako, Kojima Toshihisa, Waguri-Nagaya Yuko, Saito Tami, Takahashi Nobunori, Asai Shuji, Sobue Yasumori, Nishiume Tsuyoshi, Suzuki Mochihito, Mitsui Hiroto, Kawaguchi Yohei, Kuroyanagi Gen, Kamiji Koto, Watanabe Miki, Suzuki Sadao, Kondo Katsunori, Ojima Toshiyuki, Kojima Masayo	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of social support on severity of depressive symptoms by remission status in patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern 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) 10.1093/mr/roab001	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 Ozeki Sae, Takeuchi Kenji, Yasuoka Mikako, Kamiji Koto, Kojima Toshihisa, Waguri-Nagaya Yuko, Ojima Toshiyuki, Kondo Katsunori, Wakai Kenji, Kojima Masayo	4. 巻 96
2. 論文標題 Comparison of frailty associated factors between older adult patients with rheumatoid arthritis and community dwellers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104455 ~ 104455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2021.104455	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 Mizuguchi Ken, Aoki Hiromasa, Aoyama Mineyoshi, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Ohte Nobuyuki, Asai Kiyofumi	4. 巻 404
2. 論文標題 Three-dimensional spheroid culture induces apical-basal polarity and the original characteristics of immortalized human renal proximal tubule epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112630 ~ 112630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2021.112630	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 Yasuma Sanshiro, Kobayashi Makoto, Kawanishi Yusuke, Fukushima Hiroaki, Kato Jiro, Takenaga Tetsuya, Yoshida Masahito, Kuroyanagi Gen, kawaguchi Yohei, Nagaya Yuko, Murakami Hideki, Nozaki Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Diagnosis of medial meniscal ramp lesion is difficult by pre-operative magnetic resonance imaging evaluation and needs a methodical arthroscopic exploration	5. 発行年 2021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.2021.07.020	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 Kondo Takao, Otsuka Yuto, Aoki Hiromasa, Goto Yoh, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Miyazawa Ken, Goto Shigemi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 191
2. 論文標題 The Inducible Nitric Oxide Synthase Pathway Promotes Osteoclastogenesis under Hypoxic Culture Conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 2072 ~ 2079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2021.08.014	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 Kawaguchi Y, Okamoto H, Endo K, Iwata H, Joyo Y, Nozaki, M, Tamechika S, Waguri-Nagaya Y, Murakami H.	4. 巻 99
2. 論文標題 Pyogenic tenosynovitis of the wrist due to Corynebacterium striatum in a patient with dermatomyositis. A case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e18761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018761	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 Yasuma Sanshiro, Nozaki Masahiro, Murase Atsunori, Kobayashi Makoto, Kawanishi Yusuke, Fukushima Hiroaki, Takenaga Tetsuya, Yoshida Masahito, Kuroyanagi Gen, Kawaguchi Yohei, Nagaya Yuko, Murakami Hideki	4. 巻 27
2. 論文標題 Anterolateral ligament reconstruction as an augmented procedure for double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction restores rotational stability: Quantitative evaluation of the pivot shift test using an inertial sensor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 397 ~ 405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2020.02.015	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 Kawanishi Yusuke, Nozaki Masahiro, Kobayashi Makoto, Yasuma Sanshiro, Fukushima Hiroaki, Murase Atsunori, Takenaga Tetsuya, Yoshida Masahito, Kuroyanagi Gen, Kawaguchi Yohei, Nagaya Yuko, Murakami Hideki	4. 巻 8
2. 論文標題 Preoperative Knee Instability Affects Residual Instability as Evaluated by Quantitative Pivot-Shift Measurements During Double-Bundle ACL Reconstruction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Orthopaedic Journal of Sports Medicine	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) 10.1177/2325967120959020	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22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Joyo Y, Kawaguchi Y, Yonezu H, Yasuma S, Shiraga H, Nozaki M, Aoyama M, Murakami H, Waguri-Nagaya Y.
2. 発表標題 The JAK inhibitor (baricitinib) inhibits IFN -induced gliostatin expression in human fibroblast-like synoviocytes.
3. 学会等名 43th SICOT Orthopaedic World Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Joyo Y, Kawaguchi Y, Yonezu H, Yasuma S, Shiraga H, Nozaki M, Aoyama M, Murakami H, Waguri-Nagaya Y.
2. 発表標題 The JAK inhibitor (baricitinib) inhibits IFN -induced gliostatin expression in human fibroblast-like synoviocytes.
3. 学会等名 43th SICOT Orthopaedic World Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安間三四郎, 福田俊嗣, 宇佐美琢也, 加藤桜子, 村上純香, 野田陽平, 白神宗男, 上用祐士, 南谷千帆, 千田博也, 永谷祐子.
2. 発表標題 人工膝関節全置換術における膝蓋大腿関節圧の術中評価 -外側支帯解離術が与える影響
3. 学会等名 第52回日本人工関節学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小嶋雅代, 安岡実佳子, 浅井秀司, 祖父江康司, 西梅剛, 鈴木望人, 高橋伸典, 黒柳元, 川口洋平, 上用祐士, 坂井宏章, 永谷祐子, 小嶋俊久.
2. 発表標題 関節リウマチ患者の予後予測指標としてのフレイルの妥当性検証.
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安間三四郎, 福田俊嗣, 宇佐美琢也, 加藤桜子, 村上純香, 野田陽平, 白神宗男, 上用祐士, 南谷千帆, 千田博也, 永谷祐子.
2. 発表標題 人工膝関節全置換術における膝蓋大腿関節圧の術中評価 -外側支帯解離術が与える影響-
3. 学会等名 第59回日本整形外科学会学術総会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇佐美琢也, 上用祐士, 川口洋平, 永谷祐子.
2. 発表標題 関節リウマチ合併骨粗鬆症患者におけるロモソズマブの治療経験
3. 学会等名 第33回中部リウマチ学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上用祐士, 永谷祐子.
2. 発表標題 関節リウマチとの鑑別を要した手指における非結核性抗酸菌症の一例.
3. 学会等名 第51回日本リウマチの外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安間三四郎, 宇佐美琢也, 加藤桜子, 福田俊嗣, 近藤凌平, 渡邊創一朗, 服部勇介, 白神宗男, 上用祐士, 南谷千帆, 永谷祐子.
2. 発表標題 人工膝関節全置換術におけるコンポーネントの設置位置が膝蓋大腿関節圧に与える影響.
3. 学会等名 第50回日本関節病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤桜子, 安間三四郎, 南谷千帆, 白神宗男, 上用祐士, 福田俊嗣, 宇佐美琢也, 服部勇介, 近藤凌平, 永谷祐子.
2. 発表標題 電撃傷により両肩関節後方脱臼骨折をきたした1例.
3. 学会等名 第50回日本関節病学会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚勇斗, 後藤洋, 関谷健夫, 青木啓将, 永谷祐子, 宮澤健, 後藤滋己, 青山峰芳
2. 発表標題 CXCR4+CD45-細胞は低酸素条件において破骨細胞の形成を支える
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会, 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白神宗男, 加藤桜子, 村上純香, 野田陽平, 宇佐美琢也, 福田俊嗣, 上用祐士, 安間三四郎, 南谷千帆, 千田博也, 永谷祐子.
2. 発表標題 Interventional radiologyによる治療が難渋した腸腰筋血腫の2例
3. 学会等名 第136回中部整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上純香, 上用祐士, 永谷祐子
2. 発表標題 WoCBAIにおけるRA治療継続の重要性 高度膝外反変形を呈したムチランス型RAの一例
3. 学会等名 第50回日本リウマチの外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上用祐士, 村上純香, 永谷祐子
2. 発表標題 前足部術後に趾尖部壊死をきたした症例の治療経験
3. 学会等名 第50回日本リウマチの外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 紀平大介, 小嶋雅代, 安岡実佳子, 永谷祐子, 高橋伸典, 浅井秀司, 寺部健哉, 西梅剛, 鈴木望人, 横田 裕, 大橋 禎史, 小嶋 俊久
2. 発表標題 関節リウマチ患者における医療への満足度に関わる因子の検討
3. 学会等名 第32回中部リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米津大貴, 永谷祐子
2. 発表標題 関節リウマチ線維芽細胞様滑膜細胞においてIL-6によるグリオスタチン発現はトシリズマブにより抑制される
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永谷祐子
2. 発表標題 最新の薬物治療下での関節リウマチの手術とチーム医療. アンメットニーズに応えるための手術とリハビリテーション
3. 学会等名 第35回日本臨床リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安間三四郎, 福田俊嗣, 宇佐美琢也, 加藤桜子, 村上純香, 野田陽平, 白神宗男, 上用祐士, 南谷千帆, 千田博也, 永谷祐子
2. 発表標題 人工膝関節全置換術における膝蓋大腿関節圧の術中評価 -外側支帯解離術が与える影響
3. 学会等名 第52回日本人工関節学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小嶋雅代, 永谷祐子, 三井裕人, 川口洋平, 黒柳元, 高橋伸典, 浅井秀司, 祖父江康司, 西梅剛, 鈴木望人, 小嶋俊久. 関節リウマチ患者におけるフレイル関連要因の探索.
2. 発表標題 関節リウマチ患者におけるフレイル関連要因の探索.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上用祐士, 川口洋平, 黒柳元, 浅井清文, 永谷祐子.
2. 発表標題 グリオスタチン産生からみた滑膜細胞に対するパリシチニブに対する新規作用.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井宣夫, 黒柳元, 坂井宏章, 宇佐美琢也, 永谷祐子, 川口洋平, 上用祐士, 植木美乃, 村上英樹.
2. 発表標題 関節リウマチに関する鏡視下滑膜切除術の意義.
3. 学会等名 第35回日本臨床リウマチ学会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上用祐士, 川口洋平, 黒柳元, 小林真, 野崎正浩, 浅井清文, 永谷祐子, 村上英樹.
2. 発表標題 リウマチ滑膜細胞においてパリシチニブはSTAT1のリン酸化阻害でGLS産生を抑制する.
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 大塚勇斗, 後藤洋, 関谷健夫, 青木啓将, 永谷祐子, 宮澤健, 後藤滋己, 青山峰芳.
2. 発表標題 CXCR4+CD45-細胞は低酸素条件において破骨細胞の形成を支える.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会, 第98回日本生理学会大会.
4. 発表年 2021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
研究分担者	浅井 清文 (Asai Kiyofumi) (70212462)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・学長 (23903)	
研究分担者	川口 洋平 (Kawaguchi Yohei) (90766734)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究分担者	野崎 正浩 (Nozaki Masahiro) (00509309)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	

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
---------	---------