

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09889

研究課題名(和文) CCN2の転写因子様機能を介した線維症のキープレイヤー筋線維芽細胞分化機構の解明

研究課題名(英文) Effects of CCN2 on myofibroblast differentiation, which is key player of fibrosis, through transcription factor-like functions

研究代表者

西田 崇 (NISHIDA, Takashi)

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：30322233

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)：Cellular communication network factor 2 (CCN2)は線維化の責任分子の1つであり、N末にシグナルペプチドを有し、C末付近に核移行シグナル様配列を持つ。しかし、この核移行シグナル様配列が線維化の発症および進行にどのように関わっているかは不明であった。本研究課題はCCN2が線維芽細胞の核内に移行し、線維症のkey playerである筋線維芽細胞への分化を制御する転写因子PU.1のプロモーター上に結合することを見いだした。この結果はCCN2が転写共役因子としてPU.1の発現量をコントロールし、線維化の増悪に関与することを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果は、成長因子としての作用を持つCCN2が核内に移行し、転写共役因子として線維化の発症と進行に影響を与えることを示しており、CCN2のこれまで明らかにならなかった機能を示した点に学術的な意義がある。また、本研究は線維化の増悪に関する筋線維芽細胞の分化機構の解明の一助にもなると考えられ、線維化の新たな治療戦略を構築する上でも意義は大きい。線維化はこれまで有効な治療薬がなく、本研究の成果は線維化の新たな治療薬の可能性を示しており、その社会的な意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：It has been known that Cellular communication network factor 2 (CCN2) is one of responsible molecule for fibrosis and that it has a signal peptide at the N-terminus and nuclear localization signal-like (NLSL) around C-terminus. However, the involvement of this NLSL in onset and progression of fibrosis remains unclear. This study reveals that CCN2 translocates into the nucleus of fibroblasts and interacts with the promoter of PU.1, which regulates the differentiation to myofibroblasts that are key player for fibrosis. These findings suggest that CCN2 controls the production of PU.1 as a transcription co-factor and contributes to the aggravation of fibrosis.

研究分野：口腔生化学

キーワード：CCN2 線維化 核内移行 筋線維芽細胞 PU.1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 臓器の線維化とは失われた臓器の実質細胞の部位に線維性組織が形成され、臓器自体が機能不全に陥った状態のことである。そのまま放置すれば死に至る重篤な疾患であるが、未だ有効な治療薬はない。線維化の key player となるのが筋線維芽細胞である。この細胞はさかんな細胞増殖を示し、高いコラーゲン産生能、平滑筋型アクチン(α SMA)などを発現することで、線維症の重症化に関与することが知られており、この細胞の分化機構を理解することは線維化の有効な治療薬の開発に繋がる。近年、筋線維芽細胞への分化に、B リンパ球の分化を正に制御する転写因子 purine rich box 1 (PU.1)が重要な役割を果たすことが報告された。しかし、PU.1 がどのように線維化の部位で発現誘導されるのか、またどのように PU.1 の発現誘導が線維化部位で増強されるのかは未だ不明である。

(2) Cellular communication network factor 2 (CCN2)は、N 末にシグナルペプチドを有し、C 末付近に核移行シグナル様配列(NLSL)を持つユニークな分子である。CCN2 は TGF- β によって発現誘導され、発現誘導された CCN2 は自身の発現や細胞外基質タンパク質の産生を強く促進するため、細胞外に分泌された CCN2 が線維症の責任分子の 1 つと考えられる。しかし、NLSL を持つ CCN2 が細胞内で線維化に対してどのような作用を果たしているかは未だ解明されていない。

2. 研究の目的

本研究は、CCN2 の線維化における機能の 1 つとして CCN2 の持つ NLSL に着目し、CCN2 が核内に移行するのかを調べると共に、核内に移行するのであれば、核内に移行した CCN2 が転写制御因子として筋線維芽細胞への分化に関与するのかを明らかにすることを目的とする。この研究課題を通じて得られた研究成果は、筋線維芽細胞への分化機構の解明に繋がるだけでなく、線維症の新たな治療戦略の開発に向けての基盤にもなる。

3. 研究の方法

(1) CCN2 の核内移行

C 末に HA-tag を付加した全長 *Ccn2* の発現プラスミド(p*Ccn2*-HA)および signal peptide を欠損させた CCN2 の発現プラスミド(pFlag-CCN2)を構築し、マウス線維芽細胞株 NIH3T3 にそれぞれ electroporation 法で遺伝子導入した。遺伝子導入後 48 時間で蛍光免疫染色法を行った。また、細胞溶解液を作成し、細胞質画分と核画分に分離後、抗 HA 抗体あるいは抗 Flag 抗体で Western blot 解析を行った。

(2) 筋線維芽細胞の分化マーカー遺伝子の発現

NIH3T3 細胞に p*Ccn2*-HA あるいは pFlag-CCN2 を遺伝子導入した後、total RNA を抽出し、逆転写反応を行った。その後、*Spi1* (PU.1), *Coll1a1*, *Acta2* (α SMA), *Ccn1* の遺伝子発現レベルを Syber green を用いた定量 PCR 法で解析した。

(3) *Spi1* プロモーター制御調節領域をプローブとしたゲルシフト assay

Spi1 の発現を制御するプロモーター内の制御調節領域を PCR 法で増幅し、Biotin でラベルした。Biotin ラベルプローブと組換え CCN2 タンパク質(rCCN2)を混合後、ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離し、メンブレンに転写した。アビジン-HRP を用いて rCCN2 とプローブの相互作用を検出した。

(4) クロマチン免疫沈降-PCR

NIH3T3 細胞に p*Ccn2*-HA を遺伝子導入した後、細胞を 4% ホルムアルデヒドで固定した。超音波破碎によって genomic DNA を切断、抗 CCN2 抗体で免疫沈降した。その後、DNA を抽出し、*Spi1* プロモーター制御調節領域を検出する PCR プライマーを用いて PCR 反応を行い、その後、アガロース電気泳動によってバンドを検出した。

4. 研究成果

(1) p*Ccn2*-HA あるいは pFlag-CCN2 を遺伝子導入した NIH3T3 細胞の核内にシグナルが見られるかを蛍光免疫染色法で調べた結果、p*Ccn2*-HA を遺伝子導入した細胞では、核内にシグナルが見られたが、pFlag-CCN2 を遺伝子導入した細胞では核内にシグナルは見られなかった。この結果を詳細に検討するた

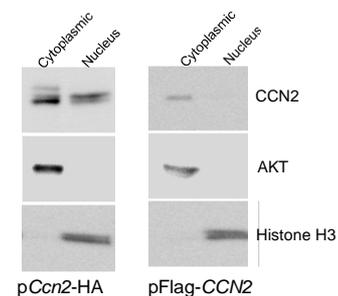


図 1 CCN2 の核内移行

め、遺伝子導入した NIH3T3 細胞を核画分と細胞質画分に分けて、それぞれ抗 HA 抗体あるいは抗 Flag 抗体で Western blot 解析を行った結果、p*Ccn2*-HA を遺伝子導入した細胞では核画分にバンドを認めしたが、Flag-*CCN2* を遺伝子導入した細胞では核画分にバンドを認めなかった(図 1)。この結果は、全長 *CCN2* は核内に移行するが、シグナルペプチドを欠損させた *CCN2* は核内に移行しないことを示している。

(2) *CCN2* を強制発現させた NIH3T3 細胞で *Spi1* の発現量を定量 RT-PCR 法で解析すると、pFlag-*CCN2* を強制発現した細胞では *Spi1* の遺伝子発現量に影響は見られなかったが、p*Ccn2*-HA を強制発現した細胞では有意に増加した。次に、筋線維芽細胞のマーカー遺伝子である *Colla1*, *Acta2*, *Ccn1* の遺伝子発現量を p*Ccn2*-HA を遺伝子導入した細胞で調べた結果、*Colla1* の遺伝子発現レベルは影響が見られなかったが、*Acta2* 及び *Ccn1* の遺伝子発現レベルは有意に上昇した。

(3) 核内に移行した *CCN2* が *Spi1* の発現に関与するかを明らかにするため、*Spi1* の上流のプロモーター領域にある発現調節領域から Biotin プローブを作成し、r*CCN2* と結合するかをゲルシフトアッセイで解析した。図 2 に示すように、上部にバンドがシフトするのを観察した。また、このメンブレンを抗 *CCN2* 抗体で再 blot すると、*CCN2* のバンドが、このシフトしたバンドと一致した。これらの結果は、*CCN2* タンパク質が *Spi1* プロモーターの発現調節領域に結合することを示しており、核内に移行した *CCN2* が *Spi1* プロモーター上に結合し、*Spi1* の発現レベルを制御していることを示唆している。

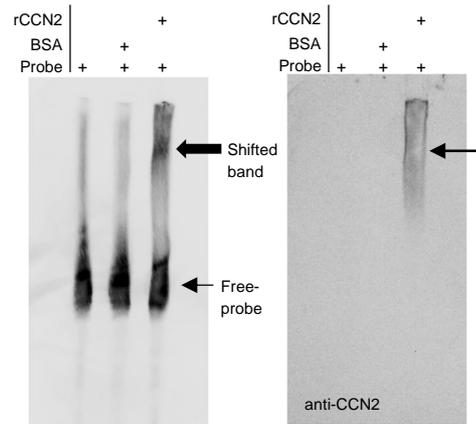


図 2 ゲルシフト assay と Western blot 解析

(4) 核内 *CCN2* が *Spi1* プロモーター上に結合することをさらに確認するために、クロマチン免疫沈降-PCR 法を行った。p*Ccn2*-HA を強制発現させた NIH3T3 細胞の細胞溶解液を抗 *CCN2* 抗体で免疫沈降し、その試料から DNA を抽出した。この DNA を鋳型に *Spi1* プロモーターにある発現調節領域を認識するプライマーを用いて PCR を行った結果、バンドを検出した。この結果からも、核内に移行した *CCN2* が *Spi1* プロモーター上に結合することを示唆している。

(5) p*Ccn2*-HA と pFlag-*Spi1* を同時に NIH3T3 細胞に遺伝子導入した後、抗 *CCN2* 抗体を用いて蛍光免疫染色を行うと、*CCN2* の核への局在が PU.1 と *CCN2* を共に強制発現した細胞でより顕著に観察された。また、p*Ccn2*-HA と pFlag-*Spi1* を共に遺伝子導入した細胞の細胞溶解液を細胞質画分と核画分に分けた後、抗 HA 抗体で Western blot 解析を行ったところ、核画分により強く *CCN2* のバンドを検出した。これらの結果は、*CCN2* が PU.1 の共存下でより核内に移行しやすいことを示唆している。さらに、*CCN2* が PU.1 と結合することを免疫沈降-Western blot 法が確認した。

(6) 核内 *CCN2* が *CCN2* 自体のプロモーター内の転写因子 TEAD の結合部位に結合することをゲルシフト assay およびクロマチン免疫沈降-PCR 法で確認した。

(7) *CCN2* が PU.1 の共存下で核内に移行しやすくなる意義を明らかにするために、p*Ccn2*-HA と pFlag-*Spi1* を同時に NIH3T3 細胞に遺伝子導入後、抗 HA 抗体および抗 PU.1 抗体を用いて Western blot 解析を行った。p*Ccn2*-HA のみを強制発現した細胞では *CCN2* の産生量は増加したが、p*Ccn2*-HA と pFlag-*Spi1* を同時に強制発現した細胞では *CCN2* の産生量は著明に減少した。これに対し、PU.1 の産生量は逆に p*Ccn2*-HA と pFlag-*Spi1* を同時に強制発現した細胞で著明に増加した。本研究成果を基に、核内移行した *CCN2* の作用意義を示す模式図を図 3 に示す。

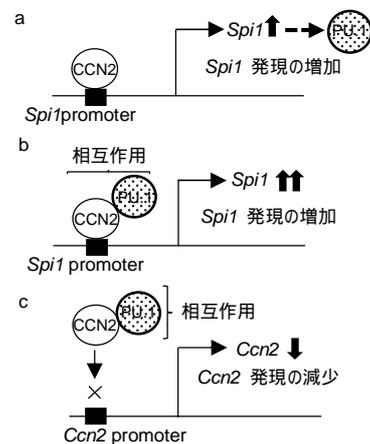


図 3 核内 *CCN2* と PU.1 発現の関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kato, S., Kawata, K., Nishida, T., Mizukawa, T., Takigawa, M., Iida, S., Kubota, S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Expression and function of CCN2-derived circRNAs in chondrocytes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Cell Commun. Signal.	6. 最初と最後の頁 1501-1515.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12079-023-00782-7.	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 Hochi, H., Kubota, S., Takigawa, M., Nishida, T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Dual roles of cellular communication network factor 6 (CCN6) in the invasion and metastasis of oral cancer cells to bone via binding to BMP2 and RANKL.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 695-707
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgad057.	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 Nishida T, Kubota S, Takigawa M	4. 巻 2582
2. 論文標題 Novel cell biological assays for measuring bone remodeling activities of CCN proteins.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 255-268
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-2744-0_17.	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 Kubota S, Kawata K, Hattori T, Nishida T.	4. 巻 24;23(11)
2. 論文標題 Molecular and Genetic Interactions between CCN2 and CCN3 behind Their Yin-Yang Collaboration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 5887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23115887.	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 Kubota S, Kawaki H, Perbal B, Takigawa M, Kawata K, Hattori T, Nishida T.	4. 巻 Feb 6.
2. 論文標題 Do not overwork: cellular communication network factor 3 for life in cartilage.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Cell Commun Signal.	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) 10.1007/s12079-023-00723-4.	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 El-Seoudi, A., Nishida, T., Mizukawa, T., Hattori, T., Kawata, K., Taha, E. A., Takigawa, M., Kubota, S.	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 Bipartite regulation of cellular communication network factor 2 and fibroblast growth factor 1 genes by fibroblast growth factor 1 through histone deacetylase 1 and fork head box protein A1.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Cell Commun. Signal.	6. 最初と最後の頁 81-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-020-00600-4.	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 Mizukawa, T., Nishida, T., Akashi, S., Kawata, K., Kikuchi, S., Kawaki, H., Takigawa, M., Kamioka, H., Kubota, S.	4. 巻 236
2. 論文標題 RFX1-mediated CCN3 induction that may support chondrocyte survival under starved conditions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Cell. Physiol.	6. 最初と最後の頁 6884-6896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30348.	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 Nishida, T., Akashi, S., Takigawa, M., Kubota, S.	4. 巻 22 (17)
2. 論文標題 Effect of angiotensin II on chondrocyte degeneration and protection via differential usage of angiotensin II receptors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 9204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22179204.	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 Kubota S, Kawaki H, Perbal B, Kawata K, Hattori T, Nishida T.	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 Cellular communication network factor 3 in cartilage development and maintenance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Cell. Commun. Signal.	6. 最初と最後の頁 533-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-021-00629-z.	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 Nishida, T., Nagao, Y., Hashitani, S., Yamanaka, N., Takigawa, M., Kubota, S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Suppression of adipocyte differentiation by low-intensity pulsed ultrasound via inhibition of insulin signaling and promotion of CCN family protein 2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Cell. Biochem.	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/jcb.29680.	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 Hoshijima, M., Hattori, T., Aoyama, E., Nishida, T., Kubota, S., Takigawa, M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Roles of interaction between CCN2 and Rab14 in aggrecan production by chondrocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	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) 10.3390/ijms21082769.	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 Akashi, S., Nishida, T., Mizukawa, T., Kawata, K., Takigawa, M., Iida, S., Kubota, S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Regulation of cellular communication factor 2 (CCN2) in breast cancer cells via the cell-type dependent interplay between CCN2 and glycolysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Oral Biosci.	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.job.2020.07.001.	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 El-Seoudi, A., Nishida, T., Mizukawa, T., Hattori, T., Kawata, K., Taha, E. A., Takigawa, M., Kubota, S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Bipartite regulation of cellular communication network factor 2 and fibroblast growth factor 1 genes by fibroblast growth factor 1 through histone deacetylase 1 and fork head box protein A1.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Cell Commun. Signal.	6. 最初と最後の頁 81-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-020-00600-4.	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 Kubota, S., Ishikawa, T., Kawata, K., Hattori, T., Nishida, T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Retrotransposons manipulating mammalian skeletal development in chondrocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	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) 10.3390/ijms21051564.	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 Nishida, T., Kubota, S.	4. 巻 56
2. 論文標題 Roles of CCN2 as a mechano-sensing regulator of chondrocyte differentiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn. Dent. Sci. Rev.	6. 最初と最後の頁 119-126
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、薬師寺翔太、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンによる非コードRNA誘導と軟骨細胞分化促進作用
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、河田かずみ、菊池 董、川木晴美、滝川正春、上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞における転写因子RFX1を介したCCN3の発現制御機構とその役割
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN6のBMP2とRANKLとの結合を介したEMT及び破骨細胞形成に対する抑制作用
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、薬師寺翔太、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞におけるlong non-coding RNA, UCA1およびCCN2の発現制御と代謝における意義
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、西田 崇、水川朋美、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来環状RNAの発現とその機能の探索
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 口腔がん細胞の上皮間葉転換に与えるCCN6の抑制作用
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 線維化を制御するPU.1発現に対する核移行したCCN2の作用
3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 崇、辰川ひなた、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 筋線維芽細胞分化における細胞内CCN2の作用
3. 学会等名 第13回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kubota S., Kawaki, H., Perbal, B., Takigawa, M., Kawata1, K., Hattori1 T. and Nishida, T.
2. 発表標題 DO NOT OVERWORK: CCN3 FOR LIFE IN CARTILAGE
3. 学会等名 The 11th International Workshop on the CCN family of Genes (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN6はSmad1/5/8のリン酸化を阻害してBMP2促進性の口腔がん細胞の上皮間葉転換を抑制する
3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、西田 崇、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来環状RNAの発現
3. 学会等名 第64回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 線維化を制御するPU.1とCCN2発現に対するCCN2のインタラクリン作用
3. 学会等名 第95回日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、薬師寺翔太、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるメトホルミンによるlong non-coding RNA, UCA1およびCCN2の発現制御
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 口腔がん細胞の上皮間葉転換に与えるCCN6とBMP2の作用
3. 学会等名 第43回岡山歯学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、水川朋美、西田 崇、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来環状RNAの探索とその機能
3. 学会等名 第35回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 non-coding RNAを介したメトホルミンの抗線維化作用の解析
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、河田かずみ、菊池 董、川木晴美、滝川正春、上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞でのRFX1によるCCNファミリータンパク質3遺伝子制御メカニズム。
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞分化促進作用におけるUCA1とCCN2の役割
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳地浩彰、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 Cellular Communication Network factor 6 (CCN6)のEMT 及び破骨細胞形成に対する抑制作用
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fu, S.、桑原実穂、内田瑶子、近藤 星、池亀美華、丸山雄介、服部淳彦、林 大智、下村侑司、高垣安紗美、西田 崇、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 Circadian production of melatonin and its receptor influence metabolism and rhythmic gene expression in chondrocytes.
3. 学会等名 第62回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、堀 彩花、高柴正悟、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞糖質阻害剤NaFの線維化抑制効果とCCNファミリー遺伝子の関与
3. 学会等名 第62回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田 崇、芳地浩彰、青山絵理子、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN6の破骨細胞形成における阻害作用。
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンのUCA1誘導および軟骨細胞分化促進作用
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、河田かずみ、菊池 董、川木晴美、滝川正春、上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるRFX1を介したCCN3の発現制御機構の解明
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、大杉綾花、大森一弘、中山真彰、高柴正悟、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 フッ化ナトリウムによるCCNファミリー遺伝子制御を介した歯肉線維化抑制作用の検討
3. 学会等名 第42回岡山歯学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳地浩彰、久保田聡、滝川正春、西田 崇:
2. 発表標題 口腔がん細胞のEMTと破骨細胞形成におけるCellular Communication Network factor 6 (CCN6)の抑制作用。
3. 学会等名 第42回岡山歯学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、薬師寺翔太、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンによるUCA1を介した軟骨保護作用の解析。
3. 学会等名 第42回岡山歯学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞におけるUCA1誘導をともなった分化促進作用
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、薬師寺翔太、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンによる非コードRNA誘導と軟骨細胞分化促進作用
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、河田かずみ、菊池 董、川木晴美、滝川正春、上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞における転写因子RFX1を介したCCN3の発現制御機構とその役割
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mizukawa, T., Nishida, T., Akashi, S., Kamioka, H., Takigawa, M., Kubota, S.
2. 発表標題 Regulation of CCN3 gene expression by glycolytic activity in chondrocytes.
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、堀 綾花、高柴正悟、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞での解糖活性によるCCN3遺伝子の発現調節。
3. 学会等名 第61回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fu, S., Kuwahara, M., Uchida, Y., Hyashi, D., Shimomura, Y., Takagaki, A., Nishida, T., Nakata, E., Furumatsu, T., Kondo, S., Maruyama, Y., Hattori, A., Kubota, S., Hattori, T.
2. 発表標題 Effect of melatonin on rhythmic gene expression in human articular chondrocytes.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 CCN2の核移行による線維化の制御。
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、上岡 寛、久保田聡
2. 発表標題 フッ素イオンによるCCNファミリー遺伝子の制御を介した歯肉線維化抑制効果の検証。
3. 学会等名 第79回日本矯正歯科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 LIPUSによる脂肪細胞分化の抑制と骨芽細胞分化への影響。
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 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 non-coding RNAを介したメトホルミンの抗線維化作用の解析。
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水川朋美、西田 崇、明石 翔、上岡 寛、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞における解糖系によるCCN3遺伝子発現制御メカニズム。
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田 崇、長尾有里香、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞における核内CCN2の生理的役割。
3. 学会等名 第36回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来circRNAの発現とその機能の可能性。
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芳地浩彰、久保田聡、滝川正春、西田 崇
2. 発表標題 CCN6はBMP2による口腔がん細胞の上皮・間葉転換をコントロールする。
3. 学会等名 第14回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、西田 崇、水川朋美、滝川正春、飯田征二、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来circRNAの発現とその機能の検証。
3. 学会等名 第14回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西田 崇、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2の核移行の意義。
3. 学会等名 第14回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、西田 崇、水川朋美、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞における CCN2 由来 circRNA の発現および機能の探索。
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芳地浩彰、久保田聡、滝川正春、西田 崇
2. 発表標題 BMP2 及び RANKL への結合を介した口腔がん細胞の骨転移に対するCCN6の2つの作用。
3. 学会等名 第55回日本結合組織学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西田 崇、辰川ひなた、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 線維化におけるCCN2の転写共役様因子としての作用。
3. 学会等名 第55回日本結合組織学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤壮真、河田かずみ、水川朋美、西田 崇、久保田聡
2. 発表標題 軟骨細胞におけるCCN2由来環状RNAの探索とその機能。
3. 学会等名 第35回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://www.okayama-u.ac.jp/user/seika/index.html 口腔生化学分野ホームページ
--

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	滝川 正春 (TAKIGAWA Masaharu) (20112063)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

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	久保田 聡 (KUBOTA Satoshi) (90221936)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	
研究分担者	服部 高子 (HATTORI Takako) (00228488)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	
研究分担者	青山 絵理子 (AOYAMA Eruko) (10432650)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	
研究分担者	高江洲 かずみ(河田かずみ) (TAKAESU Kazumi) (10457228)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	

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