

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09298

研究課題名（和文）炎症性関節炎におけるKDM1Aを介した細胞間ネットワークの解析

研究課題名（英文）Analysis of KDM1A-mediated intercellular network in inflammatory arthritis

研究代表者

村田 浩一（Murata, Koichi）

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：60806793

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：KDM1Aは破骨細胞分化において、炎症パスウェイ、低酸素パスウェイ、細胞周期パスウェイを制御していた。さらにRA滑膜組織ではOA滑膜組織でKDM1Aの発現は亢進していた。マクロファージをTNF刺激するとKDM1Aの発現が亢進した。関節炎モデルマウスに投与したところ関節炎は抑制せずに関節滑膜炎による骨びらん、骨吸収を抑制した。つぎに、関節炎モデル回復期におけるサルコペニア改善における役割の検討をおこなった。マウス関節炎モデルにKDM1A阻害薬を投与したところ、握力やトレッドミルを使用した持久力、病理組織標本における筋断面積においても、KDM1Aによる阻害で筋肉量や筋力の有意な回復は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の骨吸収抑制薬は全身に作用するため、長期的な骨代謝抑制の問題があり、炎症局所での骨吸収抑制薬の開発が望まれる。KDM1A阻害は関節炎において炎症を抑制させずに、骨破壊を抑制する。またKDM1A阻害薬はその代謝経路から炎症性関節炎における炎症部位特異的な新たな骨破壊抑制薬となり得る可能性がある。しかし、炎症性関節炎におけるサルコペニア回復に対する効果は認めない。

研究成果の概要（英文）：KDM1A regulated inflammatory pathways, hypoxic pathways, and cell cycle pathways in osteoclast differentiation. Furthermore, higher expression of KDM1A was observed in RA synovial tissues than in OA tissue. TNF stimulation enhanced KDM1A expression in macrophage. When KDM1A inhibitor was administered to inflammatory arthritis model mice, it suppressed bone erosion and resorption caused by synovitis without suppressing arthritis. Next, the role of KDM1A in improving sarcopenia during the recovery phase of the arthritis model was investigated. When KDM1A inhibitor was administered to the mouse arthritis model, inhibition by KDM1A did not significantly restore muscle mass or strength in grip strength, or endurance on a treadmill. No improvement was observed in the cross-sectional area of tibialis anterior muscle in histopathology sections.

研究分野：骨代謝

キーワード：関節リウマチ 破骨細胞 筋細胞 サルコペニア

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは滑膜炎を主体に関節破壊を惹き起こす慢性の炎症疾患で、全身の骨量減少を来すとともに、初期には傍関節性骨萎縮、末期には骨びらんを生じる。全身の骨量減少や骨びらの形成において破骨細胞は重要な役割を担っている。

関節リウマチは近年の生物学的製剤を始めとする治療法の進歩により、厳密な疾患コントロールが可能となったが、直接的に骨量減少を抑制することはできず、骨破壊も完全に押さえることはできない。

近年ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブが関節リウマチの骨びらん進行抑制に対して使用できるようになったが、非定型的骨折、顎骨壊死、休薬に伴う骨代謝の再活性化の問題があり、より病態に即した治療法の開発が望まれる。

骨組織において、破骨細胞と骨芽細胞はカップリングによって骨吸収と骨形成の均衡が保たれるが、関節リウマチにおいては滑膜からの炎症性サイトカインや滑膜細胞からの RANKL 刺激により破骨細胞活性化による骨吸収の亢進が惹起される。

申請者は今回多機能分子である KDM1A(Lysine-specific demethylase, LSD1)に着目し、関節リウマチにおける滑膜細胞、骨芽細胞、破骨細胞の連関を明らかにする。

2. 研究の目的

本申請の研究目的は炎症性関節炎の骨代謝において KDM1A が各細胞間での役割を解明することで新たな関節リウマチの治療法を探索することである。具体的には、1.KDM1A の破骨細胞分化における役割の同定、2.KDM1A の滑膜細胞における役割の同定、3.KDM1A の炎症性関節炎における骨代謝制御機構の解明を行う。

3. 研究の方法

(1)KDM1A の破骨細胞分化における役割の同定

ヒト末梢血より磁気抗体ビーズを使用して選別した CD14 陽性細胞より破骨前駆細胞を作成した後、RANKL を加えることで破骨細胞分化を誘導する。特異的阻害薬および siRNA にてノックダウンを行い、in vitro でそれぞれの破骨細胞分化への寄与を調べる。KDM1A が破骨細胞分化に重要とされる遺伝子の転写にどのような影響を及ぼすか、RNA-seq などを用いて検討を行う。

(2)KDM1A の関節リウマチ滑膜における役割の同定

関節リウマチ患者の滑膜において変形性関節症患者の滑膜組織より KDM1A の発現が亢進していることを予備実験にて確認している。KDM1A の関節リウマチ滑膜細胞に対する増殖やサイトカイン産生への関与について解明する。具体的には、変形性関節症や関節リウマチの膝関節手術よりえられた滑膜組織より滑膜細胞を分離培養し、TNF や IL-1, IFN-gamma など各種サイトカイン刺激を行い、KDM1A の発現を調べる。

(3)滑膜細胞、骨芽細胞、破骨細胞の炎症性関節炎における KDM1A の制御機構の解明

KDM1A の上流の制御機構については他の細胞系を含めほとんど明らかになっていない。各種サイトカイン刺激を行うとともに、公的データベースに預託されたデータを用いて KDM1A 転写因子の同定を試みる。最終的には滑膜細胞、骨芽細胞、破骨細胞へ KDM1A を介した炎症性関節炎の制御が可能か前述の転写因子や KDM1A の阻害薬を SKG 関節炎モデルマウスや KBX/N 関節炎モデルマウスなどへ投与を行い、評価を行う。

4. 研究成果

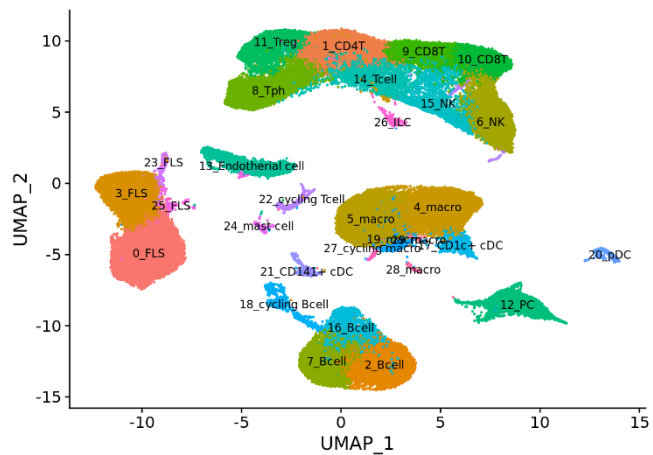
(1)KDM1A の破骨細胞分化における役割の同定

ヒト CD14 陽性細胞に対して破骨細胞分化を誘導する過程で、siRNA にてノックダウンを行い、破骨細胞分化が抑制されることを確認した。これは複数配列の siRNA をも用いても同様の結果であり、それにともない破骨細胞関連遺伝子の発現も抑制されていた。RNA-seq を行ったところ、KDM1A は破骨細胞分化において、炎症パスウェイ、低酸素パスウェイ、細胞周期パスウェイを制御することがわかった。申請者は以前にて、炎症パスウェイ、低酸素パスウェイ、細胞周期パスウェイいずれも、細胞代謝を制御することを示しており、KDM1A は細胞代謝において重要な因子である可能性がある。

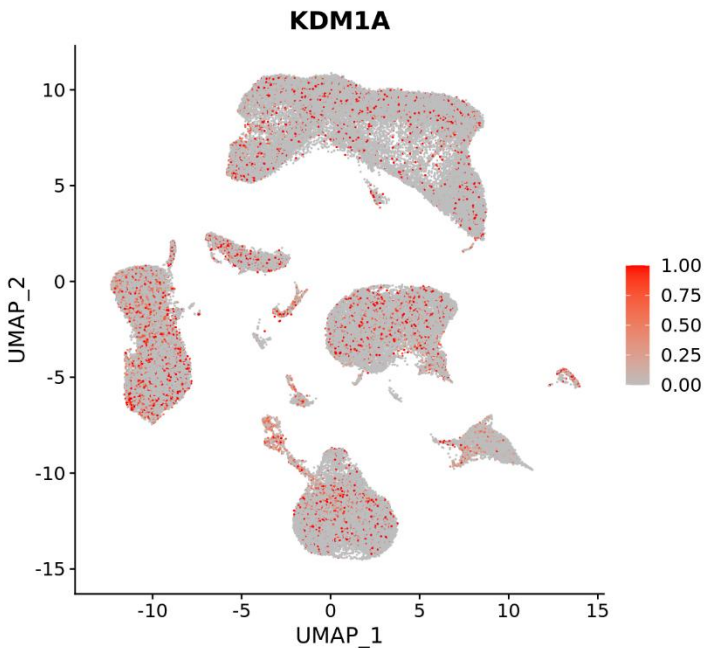
(2)KDM1A の滑膜細胞における役割の同定

ヒト CD14 陽性細胞より作成したマクロファージに TNF で刺激すると KDM1A の発現亢進を認めた。この現象は IL-1 β 、IL-6 では認めなかった。また RA 滑膜組織では OA 滑膜組織に比して、KDM1A の発現亢進を認めた。

(3) KDM1A の滑膜組織内での発現
 関節リウマチ患者および変形性関節症患者の手術時に採取した滑膜より作成したパラフィンブロックより作成した切片より KDM1A の免疫染色を行った。関節リウマチ患者の滑膜において変形性関節症患者の滑膜組織より KDM1A の発現が亢進していることを確認した。
 次に手術時に採取した滑膜より single cell RNA-sequencing を施行した(右図)。KDM1A は B cell, T cell, FLS, macrophage いずれにも発現していることがわかり、とくに pDC や CXCL12+CCL19+ FLS での発現が高い。各細胞での役割があることが推察される。



(4) 関節炎モデルマウスに対する KDM1A 阻害効果
 DBA マウス(8 週齢) に KRN マウス由来血清を投与し、関節炎を誘導した。このマウスに KDM1A 特異的阻害薬である SP2509 を投与したところ、関節炎の抑制は得られないものの、破骨細胞数の有意な減少を認めた。同様に SKG マウス(8 週齢) にマンナンを腹腔内投与し関節炎を誘導した。このマウスに KDM1A 特異的阻害薬である SP2509 を投与したところ、関節炎の抑制は得られないものの、破骨細胞数の有意な減少を認めた。このことは炎症の抑制作用とは別に、KDM1A が破骨細胞分化抑制作用を持つことを示している。



(5) 低 Ca 骨粗鬆症促進モデルに対する KDM1A 阻害効果
 C57BL6 マウス(8 週齢) に低 Ca 食を 2 週間投与し、骨量減少を促進させた。2 週間の Ca 投与でマウス大腿骨の骨量は有意な減少を認めた。このマウスに対して KDM1A 特異的阻害薬である SP2509 を投与したところ、骨量減少の抑制、破骨細胞数の減少を認めた。このことは炎症を抑制するのとは別に、生体内破骨細胞分化に直接的に KDM1A は関わることを示唆する。

(6) KDM1A および細胞代謝調節因子の炎症性関節炎サルコペニアにおける回復過程の検討
 KBX/N 関節炎モデルマウスにおける回復期にサルコペニア回復には炎症、細胞代謝が重要な役割を果たす。DBA マウス(8 週齢) に KRN マウス由来血清を投与し、関節炎を誘導した。関節炎の消失する day21 から KDM1A の阻害薬である SP2509 を週 2 回マウスに投与した。トレッドミルによる持久力、握力による筋力および前脛骨筋の質量、切片による筋肉量の回復、筋サテライト細胞の数の検討を行った。SP2509 はトレッドミルによる持久力、筋量や筋肉量の回復に対して有意な回復効果を認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 36件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hayashi Shinya, Tachibana Shotaro, Maeda Toshihisa, Yamashita Mai, Shirasugi Iku, Yamamoto Yuzuru, Yamada Hiroataka, Okano Takaichi, Nishimura Keisuke, Ueda Yo, Jinno Sadao, Saegusa Jun, Yamamoto Wataru, Murata Koichi, Fujii Takayuki, Hata Kenichiro, Yoshikawa Ayaka, Murata Koichi et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Real-world comparative study of the efficacy of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 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/rheumatology/kead543	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 Murakami Kosaku, Watanabe Ryu, Fujisaki Toshimitsu, Ito Hiromu, Murata Koichi, Yamamoto Wataru, Fujii Takayuki, Onizawa Hideo, Onishi Akira, Tanaka Masao, Hashimoto Motomu, Morinobu Akio	4. 巻 47
2. 論文標題 Predictive value of baseline concomitant glucocorticoid for abatacept-mediated long-term inhibition of radiographic progression: insights from the KURAMA cohort	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 45～51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2023.2265148	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 Umemoto Akio, Ito Hiromu, Azukizawa Masayuki, Murata Koichi, Tanaka Masao, Fujii Takayuki, Onishi Akira, Onizawa Hideo, Ishie Shinichiro, Murakami Akinori, Nishitani Kohei, Murakami Kosaku, Yoshitomi Hiroyuki, Hashimoto Motomu, Morinobu Akio, Matsuda Shuichi	4. 巻 18
2. 論文標題 How do symptoms of each joint contribute to global pain, disease activity and functional disability in rheumatoid arthritis? A comprehensive association study using a large cohort	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0285227	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 Ebina Kosuke, Etani Yuki, Maeda Yuichi, Okita Yasutaka, Murata Koichi et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Drug retention of biologics and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e003160～e003160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2023-003160	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 Shirata Masahiro, Ito Isao, Tanaka Masao, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Ikeda Hiroyuki, Oi Issei, Hamao Nobuyoshi, Nishioka Kensuke, Hayashi Yasuyuki, Nagao Miki, Hashimoto Motomu, Ito Hiromu, Ueno Hideki, Morinobu Akio, Hirai Toyohiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of methotrexate on humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 4707 ~ 4720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10238-023-01163-5	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 Masui Sho, Yonezawa Atsushi, Nakamura Miyuki, Onishi Akira, Hashimoto Motomu, Murata Koichi et al.	4. 巻 46
2. 論文標題 Serum Concentrations of Infliximab and IL-6 for Predicting One-Year Discontinuation of Infliximab Treatment Owing to Secondary Non-response in Patients with Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1112 ~ 1119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b23-00192	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 Shiba Hideyuki, Kotani Takuya, Nagai Koji, Hata Kenichiro, Yamamoto Wataru, Yoshikawa Ayaka, Wada Yumiko, Hiramatsu Yuri, Makino Hidehiko, Ueda Yo, Onishi Akira, Murata Koichi, Amuro Hideki, Son Yonsu, Hara Ryota, Hirano Toru, Ebina Kosuke, Katayama Masaki, Hashimoto Motomu, Takeuchi Tohru	4. 巻 24
2. 論文標題 Prognostic Factors Affecting Death in Patients with Rheumatoid Arthritis Complicated by Pneumocystis jirovecii Pneumonia and One-Year Clinical Course: The ANSWER Cohort Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7399 ~ 7399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24087399	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 Watanabe Ryu, Kadoba Keiichiro, Tamamoto Atsuko, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Onizawa Hideo, Fujii Takayuki, Onishi Akira, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Morinobu Akio, Hashimoto Motomu	4. 巻 12
2. 論文標題 CD8+ Regulatory T Cell Deficiency in Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2342 ~ 2342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12062342	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 Umemoto Akio, Kuwada Takeshi, Murata Koichi, Shiokawa Masahiro, Ota Sakiko, Murotani Yoshiki, Itamoto Akihiro, Nishitani Kohei, Yoshitomi Hiroyuki, Fujii Takayuki, Onishi Akira, Onizawa Hideo, Murakami Kosaku, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Seno Hiroshi, Morinobu Akio, Matsuda Shuichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Identification of anti-citrullinated osteopontin antibodies and increased inflammatory response by enhancement of osteopontin binding to fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis 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/s13075-023-03007-9	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 Otsuki Bungo, Fujibayashi Shunsuke, Shimizu Takayoshi, Murata Koichi, Matsuda Shuichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Comparative Study of the Usage of Closed Suction and Nonsuction Drains in Cervical Laminoplasty	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Spine Surgery and Related Research	6. 最初と最後の頁 617 ~ 624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2022-0052	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 Yoshida Shigeo, Nishitani Kohei, Yoshitomi Hiroyuki, Kuriyama Shinichi, Nakamura Shinichiro, Fujii Takayuki, Saito Motoo, Kobori Yu, Murakami Akinori, Murata Koichi, Ito Hiromu, Ueno Hideki, Matsuda Shuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Knee Alignment Correction by High Tibial Osteotomy Reduces Symptoms and Synovial Inflammation in Knee Osteoarthritis Accompanied by Macrophage Phenotypic Change From M1 to M2	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis and 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.42424	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 Katsushima Masao, Minamino Hiroto, Shirakashi Mirei, Onishi Akira, Fujita Yoshihito, Yamamoto Wataru, Onizawa Hideo, Tsuji Hideaki, Watanabe Ryu, Murakami Kosaku, Fujii Takayuki, Murata Koichi, Tanaka Masao, Inagaki Nobuya, Morinobu Akio, Hashimoto Motomu	4. 巻 -
2. 論文標題 High plasma homocysteine level is associated with increased prevalence of the non-remission state in rheumatoid arthritis: Findings from the KURAMA cohort	5. 発行年 2022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/roac106	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 Murata Koichi, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Shimizu Takayoshi, Matsuda Shuichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Risk Factors for Proximal Junctional Kyphosis in Fusions from the Sacrum to L1 or L2 for Adult Spinal Deformity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Spine Surgery and Related Research	6. 最初と最後の頁 395 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2021-0157	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 Masui Sho, Yonezawa Atsushi, Yokoyama Kotoko, Iwamoto Noriko, Shimada Takashi, Onishi Akira, Onizawa Hideo, Fujii Takayuki, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Tanaka Masao, Nakagawa Shunsaku, Hira Daiki, Itoharo Kotaro, Imai Satoshi, Nakagawa Takayuki, Hayakari Makoto, Matsuda Shuichi, et al	4. 巻 39
2. 論文標題 N-terminus of Etanercept is Proteolytically Processed by Dipeptidyl Peptidase-4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 2541 ~ 2554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-022-03371-2	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 Honda Shintaro, Fujibayashi Shunsuke, Onishi Eijiro, Odate Seiichi, Tamaki Yasuyuki, Tomizawa Takuya, Shimizu Takayoshi, Murata Koichi, Otsuki Bungo, Matsuda Shuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Acute non-traumatic spinal subarachnoid hematomas: A report of five cases and a systematic review of literature	5. 発行年 2022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.2022.07.008	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 Ebina Kosuke, Hirano Toru, Maeda Yuichi, Okita Yasutaka, Etani Yuki, Hirao Makoto, Yamamoto Wataru, Hashimoto Motomu, Murata Koichi, Onishi Akira, Jinno Sadao, Hara Ryota, Son Yonsu, Amuro Hideki, Kotani Takuya, Shiba Hideyuki, Katayama Masaki, Yamamoto Keiichi, Kumanogoh Atsushi, Okada Seiji, Nakata Ken	4. 巻 -
2. 論文標題 Add-on effectiveness of methotrexate or iguratimod in patients with rheumatoid arthritis exhibiting an inadequate response to Janus kinase inhibitors: The ANSWER cohort study	5. 発行年 2022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/roac092	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 Tabuchi Yuya, Katsushima Masao, Nishida Yuri, Shirakashi Mirei, Tsuji Hideaki, Onizawa Hideo, Kitagori Koji, Akizuki Shuji, Nakashima Ran, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Yoshifuji Hajime, Tanaka Masao, Morinobu Akio, Hashimoto Motomu	4. 巻 24
2. 論文標題 Oral dextran sulfate sodium administration induces peripheral spondyloarthritis features in SKG mice accompanied by intestinal bacterial translocation and systemic Th1 and Th17 cell activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Research and 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/s13075-022-02844-4	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 Honda Shintaro, Fujibayashi Shunsuke, Shimizu Takayoshi, Tsubouchi Naoya, Kanba Yusuke, Sono Takashi, Kimura Hiroaki, Odate Seichi, Onishi Eijiro, Tamaki Yasuyuki, Tomizawa Takuya, Tsutsumi Ryosuke, Yasura Ko, Murata Koichi, Otsuki Bungo, Matsuda Shuichi	4. 巻 46
2. 論文標題 Neurological severity evaluation using magnetic resonance imaging in acute spontaneous spinal epidural haematomas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Orthopaedics	6. 最初と最後の頁 2347 ~ 2355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00264-022-05513-y	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 Masuda Soichiro, Fukasawa Toshiki, Takeuchi Masato, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Murata Koichi, Shimizu Takayoshi, Matsuda Shuichi, Kawakami Koji	4. 巻 481
2. 論文標題 Reoperation Rates of Microendoscopic Discectomy Compared With Conventional Open Lumbar Discectomy: A Large-database Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Orthopaedics and Related Research	6. 最初と最後の頁 145 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CORR.0000000000002322	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 Mitsui Toshihiro, Shimizu Takayoshi, Fujibayashi Shunsuke, Otsuki Bungo, Murata Koichi, Matsuda Shuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Predictors of the need for rib resection in minimally invasive retroperitoneal approach for oblique lateral interbody fusion at upper lumbar spine (L1-2 and L2-3)	5. 発行年 2022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.2022.06.008	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 Iwasaki Takeshi, Watanabe Ryu, Ito Hiromu, Fujii Takayuki, Okuma Kenji, Oku Takuma, Hirayama Yoshitaka, Ohmura Koichiro, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Yoshitomi Hiroyuki, Tanaka Masao, Matsuda Shuichi, Matsuda Fumihiko, Morinobu Akio, Hashimoto Motomu	4. 巻 13
2. 論文標題 Dynamics of Type I and Type II Interferon Signature Determines Responsiveness to Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2022.901437	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 Otsuki Bungo, Miyazaki Kunihiko, Kakutani Kenichiro, Fujibayashi Shunsuke, Shimizu Takayoshi, Murata Koichi, Takahashi Yoshimitsu, Nakayama Takeo, Kuroda Ryosuke, Matsuda Shuichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparative Study of Circumferential Decompression and Posterior Decompression in Palliative Surgery for Metastatic Thoracic Spinal Tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Spine Surgery: A Spine Publication	6. 最初と最後の頁 E685 ~ E692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BSD.0000000000001342	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 Shimizu Takayoshi, Fujibayashi Shunsuke, Masuda Soichiro, Kimura Hiroaki, Ishibe Tatsuya, Ota Masato, Tamaki Yasuyuki, Onishi Eijiro, Ito Hideo, Otsuki Bungo, Murata Koichi, Matsuda Shuichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Clinical Features and Surgical Outcomes of Lower Lumbar Osteoporotic Vertebral Collapse with Symptomatic Stenosis: A Surgical Strategy from a Multicenter Case Series	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Spine Journal	6. 最初と最後の頁 906 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31616/asj.2021.0421	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 Nakayama Yoichi, Watanabe Ryu, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Yamamoto Wataru, Ebina Kosuke, Hata Kenichiro, Hiramatsu Yuri, Katayama Masaki, Son Yonsu, Amuro Hideki, Akashi Kengo, Onishi Akira, Hara Ryota, Yamamoto Keiichi, Ohmura Koichiro, Matsuda Shuichi, Morinobu Akio, Hashimoto Motomu	4. 巻 42
2. 論文標題 Differential efficacy of TNF inhibitors with or without the immunoglobulin fragment crystallizable (Fc) portion in rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology International	6. 最初と最後の頁 1227 ~ 1234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-021-05086-w	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 Kohei, Murata Koichi, Ito Shuji, Suzuki Akari, Terao Chikashi, Ishie Shinichiro, Umemoto Akio, Murotani Yoshiki, Nishitani Kohei, Yoshitomi Hiroyuki, Fujii Takayuki, Watanabe Ryu, Hashimoto Motomu, Murakami Kosaku, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Park Min Kyung Hyun, Ivashkiv Lionel B., Morinobu Akio, Matsuda Shuichi	4. 巻 74
2. 論文標題 Role of Lysine Specific Demethylase 1 in Metabolically Integrating Osteoclast Differentiation and Inflammatory Bone Resorption Through Hypoxia Inducible Factor 1 and E2F1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis and Rheumatology	6. 最初と最後の頁 948 ~ 960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42074	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 Ebina Kosuke, Hirano Toru, Maeda Yuichi, Yamamoto Wataru, Hashimoto Motomu, Murata Koichi, Onishi Akira, Jinno Sadao, Hara Ryota, Son Yonsu, Amuro Hideki, Takeuchi Tohru, Yoshikawa Ayaka, Katayama Masaki, Yamamoto Keiichi, Okita Yasutaka, Hirao Makoto, Etani Yuki, Kumanogoh Atsushi, Okada Seiji, Nakata Ken	4. 巻 12
2. 論文標題 Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2022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/s41598-021-04075-0	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 Shirakashi Mirei, Maruya Mikako, Hirota Keiji, Tsuruyama Tatsuaki, Matsuo Takashi, Watanabe Ryu, Murata Koichi, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Yoshifuji Hajime, Ohmura Koichiro, Elewaut Dirk, Sakaguchi Shimon, Fagarasan Sidonia, Mimori Tsuneyo, Hashimoto Motomu	4. 巻 74
2. 論文標題 Effect of Impaired T Cell Receptor Signaling on the Gut Microbiota in a Mouse Model of Systemic Autoimmunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis and Rheumatology	6. 最初と最後の頁 641 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42016	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 Fujii Takayuki, Murata Koichi, Mun Se-Hwan, Bae Seyeon, Lee Ye Ji, Pannellini Tannia, Kang Kyuho, Oliver David, Park-Min Kyung-Hyun, Ivashkiv Lionel B.	4. 巻 9
2. 論文標題 MEF2C regulates osteoclastogenesis and pathologic bone resorption via c-FOS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Research	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/s41413-020-00120-2	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 該当する

1. 著者名 Ebina Kosuke, Hirano Toru, Maeda Yuichi, Yamamoto Wataru, Hashimoto Motomu, Murata Koichi, Onishi Akira, Jinno Sadao, Hara Ryota, Son Yonsu, Amuro Hideki, Takeuchi Tohru, Yoshikawa Ayaka, Katayama Masaki, Yamamoto Keiichi, Hirao Makoto, Okita Yasutaka, Kumanogoh Atsushi, Nakata Ken	4. 巻 40
2. 論文標題 Drug retention of sarilumab, baricitinib, and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2673 ~ 2680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-021-05609-7	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 Ishie Shinichiro, Ito Hiromu, Nakabo Shuichiro, Tsuji Hideaki, Nakajima Toshiki, Tsuji Yuko, Inagaki Maiko, Furu Moritoshi, Hashimoto Motomu, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Fujii Yasutomo, Matsuda Shuichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Region specificity of rheumatoid foot symptoms associated with ultrasound-detected synovitis and joint destruction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2021.1912905	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 Itaya Takahiro, Torii Mie, Hashimoto Motomu, Tanigawa Kyosuke, Urai Yuki, Kinoshita Ayae, Nin Kazuko, Jindai Kazuaki, Watanabe Ryu, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Matsuda Shuichi, Morinobu Akio	4. 巻 60
2. 論文標題 Prevalence of anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis before and during the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2023 ~ 2024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab065	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 Ito Hiromu, Murata Koichi, Sobue Yasumori, Kojima Toshihisa, et al.	4. 巻 32
2. 論文標題 Comprehensive risk analysis of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis for the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 296 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2021.1913824	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 Jinno Sadao, Onishi Akira, Dubreuil Maureen, Hashimoto Motomu, Yamamoto Wataru, Murata Koichi, Takeuchi Tohru, Kotani Takuya, Maeda Yuichi, Ebina Kosuke, Son Yonsu, Amuro Hideki, Hara Ryota, Katayama Masaki, Saegusa Jun	4. 巻 23
2. 論文標題 Comparison of the drug retention and reasons for discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-6 inhibitors in Japanese patients with elderly-onset rheumatoid arthritis?the ANSWER cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research and 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/s13075-021-02496-w	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 Ma Shuhe, Murakami Kosaku, Saito Rintaro, Ito Hiromu, Murata Koichi, Nishitani Kohei, Hashimoto Motomu, Tanaka Masao, Taniguchi Masahi, Kitagori Koji, Akizuki Shuji, Nakashima Ran, Yoshifuji Hajime, Ohmura Koichiro, Morinobu Akio, Mimori Tsuneyo	4. 巻 12
2. 論文標題 Increased Ratio of CD14++CD80+ Cells/CD14++CD163+ Cells in the Infrapatellar Fat Pad of End-Stage Arthropathy Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2021.774177	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 Minamino Hiroto, Katsushima Masao, Hashimoto Motomu, Fujita Yoshihito, Yoshida Tamami, Ikeda Kaori, Isomura Nozomi, Oguri Yasuo, Yamamoto Wataru, Watanabe Ryu, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Ohmura Koichiro, Matsuda Shuichi, Inagaki Nobuya, Morinobu Akio	4. 巻 23
2. 論文標題 Urinary sodium-to-potassium ratio associates with hypertension and current disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research and 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/s13075-021-02479-x	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 Murata Koichi, Uozumi Ryuji, Hashimoto Motomu, Ebina Kosuke, Akashi Kengo, Onishi Akira, Nagai Koji, Yoshikawa Ayaka, Katayama Masaki, Son Yonsu, Amuro Hideki, Hara Ryota, Yamamoto Wataru, Watanabe Ryu, Murakami Kosaku, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Morinobu Akio, Matsuda Shuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 The real-world effectiveness of anti-RANKL antibody denosumab on the clinical fracture prevention in patients with rheumatoid arthritis: The ANSWER cohort study	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/roab043	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15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村田 浩一、藤井 貴之、大西 輝、鬼澤 秀夫、村上 孝作、田中 真生、山本 渉、森信 暁雄、松田 秀一
2. 発表標題 ACPA抗体価の変動は関節リウマチにおいてTNF阻害薬の継続率に影響する
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梅本啓央、村田浩一、塩川雅広、栗田武、松田秀一
2. 発表標題 シトルリン化オステオポンチン抗体はオステオポンチンと滑膜膈傍の接着を促進し関節リウマチを増悪させる
3. 学会等名 第38回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田 浩一
2. 発表標題 整形外科医のための関節リウマチ必須知識 JAK 阻害薬も含めて
3. 学会等名 第140回中部日本整形外科災害外科学会・学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田 浩一
2. 発表標題 整形外科医のための高齢発症関節リウマチ患者の治療戦略
3. 学会等名 第96回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田 浩一、藤林 俊介、大槻 文悟、清水 孝彬、松田 秀一
2. 発表標題 成人脊柱変形矯正手術後の近位隣接椎体骨折の術前CTを用いた予測
3. 学会等名 第51回日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 浩一、藤井 貴之、大西 輝、鬼澤 秀夫、村上 孝作、田中 真生、森信 暁雄、松田 秀一
2. 発表標題 関節リウマチの膝関節症状に対する薬物療法
3. 学会等名 第66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 村田 浩一、藤林 俊介、大槻 文悟、清水 孝彬、松田 秀一
2. 発表標題 成人脊柱変形矯正手術後の近位隣接椎体骨折の術前CTを用いた予測
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 浩一、橋本 求、蛭名 耕介、沖田 康孝、大西 輝、神野 定男、永井 孝治、武内 徹、片山 昌紀、孫 瑛洙、安室 秀樹、原 良太、山本 渉、渡部 龍、村上 孝作、田中 真生、伊藤 宣、森信 暁雄、松田 秀一
2. 発表標題 関節リウマチ患者に対する抗リウマチ薬による骨折低減効果
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 浩一、藤林 俊介、大槻 文悟、清水 孝彬、松田 秀一
2. 発表標題 閉経後女性における下位腰椎固定術後の椎体骨折の術前CTを用いた予測
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 村田 浩一、藤井 貴之、松田 秀一
2. 発表標題 関節リウマチの膝関節症状に対する薬物療法
3. 学会等名 第51回日本リウマチ外科の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 浩一
2. 発表標題 若手整形外科RA専門医を育成するためには
3. 学会等名 第31回日本リウマチ学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 浩一、藤林 俊介、大槻 文悟、清水 孝彬、松田 秀一
2. 発表標題 成人脊柱変形矯正手術後の近位隣接椎体骨折の術前CTを用いた予測
3. 学会等名 第30回脊椎インストゥルメンテーション学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 浩一、橋本 求、蛭名 耕介、沖田 康孝、大西 輝、神野 定男、永井 孝治、武内 徹、片山 昌紀、孫 瑛洙、安室 秀樹、原 良太、山本 渉、渡部 龍、村上 孝作、田中 真生、伊藤 宣、森信 暁雄、松田 秀一
2. 発表標題 " 関節リウマチ患者に対する抗リウマチ薬による骨折低減効果 -関西多施設ANSWER Cohortでの検討"
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 2021年

1. 発表者名 村田 浩一、橋本 求、孫 瑛洙、安室 秀樹、永井 孝治、武内 徹、片山 昌紀、前田 悠一、蛭名 耕介、原 良太、神野 定男、大西 輝、山本 渉、村上 孝作、田中 真生、伊藤 宣、三森 経世、松田 秀一
2. 発表標題 "関節リウマチ患者に対するデノスマブ使用による骨折低減効果 -ANSWER Cohortデータでの検討"
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会(オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 浩一、橋本 求、蛭名 耕介、沖田 康孝、大西 輝、神野 定男、永井 孝治、武内 徹、片山 昌紀、孫 瑛洙、安室 秀樹、原 良太、山本 渉、渡部 龍、村上 孝作、田中 真生、伊藤 宣、森信 暁雄、松田 秀一
2. 発表標題 " 関節リウマチ患者に対する抗リウマチ薬による骨折低減効果 - 関西多施設ANSWER Cohortでの検討"
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

〔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

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