

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09316

研究課題名（和文）転写因子Hhexによる破骨細胞・マクロファージ制御機構と骨関節疾患への関与

研究課題名（英文）Transcription factor Hhex regulates bone homeostasis by negatively regulating osteoclast differentiation

研究代表者

松本 卓巳（Matsumoto, Takumi）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70436468

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）：RANKL誘発破骨細胞形成においてHhexのシス制御因子におけるヒストンH3のリジン27トリメチル化修飾は維持され、リジン4トリメチル化修飾は減少し、Hhexの発現低下と関連していた。骨髄由来マクロファージでHhexを過剰発現させると、RANKL誘導破骨細胞形成が抑制され、一方でHhexの抑制によって破骨細胞分化は亢進した。破骨細胞系細胞におけるHhexの欠失は破骨細胞形成を促進し、海綿骨量を減少させたことから、破骨細胞分化におけるHhexの負の制御的役割が明らかになった。Hhexはエピジェネティックに制御される破骨細胞分化抑制因子であり、破骨細胞前駆体の細胞周期と骨格の恒常性を制御する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究による研究成果は、破骨細胞に関わる分子生物学的研究において重要な結果を導いた。本研究による研究成果によって、骨代謝学における破骨細胞の分子生物学的な制御機構の一端を明らかにすることが出来た。これによって、破骨細胞を制御することによって、骨粗鬆症を始めとした骨代謝性疾患の病態と制御機構について洞察を深めることが出来たと考え、将来の臨床応用や社会的意義が高い研究成果であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated that the homeodomain containing transcription factor Hhex negatively regulates RANKL-induced osteoclastogenesis by modulating cell-cycle progression. This study highlights the regulation of Hhex levels as a potential strategy to inhibit osteoporosis-induced bone loss and fractures.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：破骨細胞 エピジェネティック修飾

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は代表的な運動器疾患であり、骨粗鬆症に起因する大腿骨近位部骨折や椎体圧迫骨折はわが国において近年増加の一途をたどり、高齢者の寝たきりの大きな原因となっている。骨粗鬆症の治療薬としては、従来から使用されている選択的エストロゲンモジュレーターやビスフォスフォネートや抗 RANKL 抗体などの破骨細胞を標的とした骨吸収抑制薬に加え、PTH 製剤や抗スクレロスチン抗体など骨形成にも関与する薬剤も使用されている。しかしこれらの治療薬には腸管からの吸収が不良であること、長期の使用によって静脈血栓や顎骨壊死などの副作用を生じる可能性があること、投与期間が限られていること等の問題点が指摘されており、新しい機序を有する骨粗鬆症治療薬の開発が切望されている。そのためには骨代謝の恒常性を司る細胞の一つである破骨細胞の分化の制御機構を詳細に解明する必要がある。

遺伝子の発現調節はヒストン修飾が重要な役割を果たしている。破骨細胞分化に伴い H3K27me3 が脱メチル化し、H3K4me3 が残ることで遺伝子発現が促進される。昨今この分化に則した H3K27me3 が脱メチル化する遺伝子に関しては研究が進んでいるが、H3K4me3 が脱メチル化され遺伝子発現が抑制される遺伝子に関しては未解明な部分が多く、破骨細胞の分化機序において重要な役割を持つことが示唆されている。

2. 研究の目的

近年、ヒストン修飾等によるエピジェネティックな遺伝子発現制御機構の研究が進み、様々な細胞の分化制御に関与することが分かってきた。当研究室では、次世代シーケンサーの登場以来 10 年以上にわたり破骨細胞の発生分化におけるエピジェネティックな制御機構を研究し、破骨細胞の分化を促進するメカニズムを解明してきた。また、破骨細胞の分化を抑制する遺伝子として Hematopoietically expressed homeobox (Hhex) を同定した。Hhex は転写抑制因子であり、肝臓や脳神経の分化制御に関わるほか、造血系細胞の分化抑制に関与する可能性が示唆されている。

本研究の目的は、マクロファージ、破骨細胞の分化制御における Hhex の機能を明らかにし、骨・関節における役割や骨代謝制御機構を解明することである。

3. 研究の方法

本研究では、まずマウス骨髄マクロファージ及び RANKL 誘導性成熟破骨細胞において、H3K4me3 及び H3K27me3 抗体を用いて ChIPseq を行い、ヒストン修飾の変化を解析する。骨髄マクロファージにおいてヒストン H3K4me3 と H3K27me3 による修飾が入ったビバレントな状態から、成熟破骨細胞において H3K27me3 モノバレント修飾のみの状態に変化した遺伝子群を解析し、その遺伝子群の一つである Hhex に注目して解析を進める。

薬剤誘導性 Cre(Mx-Cre)、破骨細胞特異的 Cre マウス(CtsK-Cre)に Hhex-flox マウスを交配させ、骨形態計測や骨髄細胞、破骨細胞培養実験を中心に解析を行う。まず生理的な状態における骨代謝の解析を行うとともに、卵巣摘出による骨粗鬆症モデル(OVX モデル)を作成し、閉経後や加齢に伴う骨粗鬆症における Hhex の役割についても検証する。

μ CT を用いて長管骨や椎体骨の骨微細構造を解析するほか、組織切片を作成して形態計測を行う。またマーカーに対する免疫染色を行い、破骨細胞、骨芽細胞、骨細胞、マクロファージなどの細胞の分布、数を定量評価する。生体の骨組織内で実際にどのような細胞が Hhex 陽性であるかを検証する。In vitro の解析実験では、マウス大腿骨及び脛骨から骨髄細胞を抽出し、発現解析や細胞周期解析に用いる。M-CSF、RANKL 刺激によって破骨細胞への分化を誘導し、成熟破骨細胞の形成について評価する。

4. 研究成果

(1) Hhex は破骨細胞分化においてエピジェネティック修飾を受けて制御される

骨髄マクロファージ及び RANKL 刺激によって分化した成熟破骨細胞のヒストン修飾の変化を ChIPseq を用いて解析した。骨髄マクロファージにおいてヒストン H3K4me3 と H3K27me3 による修飾が入ったビバレントな状態から成熟破骨細胞において H3K27me3 モノバレント修飾のみの状態に変化した遺伝子群を解析し、ホメオドメイン転写因子である Hhex 遺伝子を抽出した。

Hhex 遺伝子発現は RANKL 刺激後経時的に減少し、免疫細胞染色による解析において骨髄マクロファージにおいて Hhex は核に濃染され、RANKL 刺激後その染色性が減弱した。さらにカルシニューリン阻害剤である FK506 を添加すると、Nfatc1 の核内移行や自家増幅が減少し、Hhex の発現も減少した。Blimp1 は Irf8, MafB, Bcl6 等の抑制系分子を抑制することで破骨細胞分化を促進することが知られている。FK506 は Blimp1 や Nfatc1 の誘導を抑制し、Hhex の発現と負に相関することがわかった。これらのことから Hhex は Nfatc1 依存的に Blimp1 によって負に制御されていることが示唆された。

(2) Hhex は破骨細胞分化に対する負の制御因子である

破骨細胞分化における Hhex の役割について調べるために、pMX-Hhex-IRES-Puro レトロウイルスベクターを用いて骨髄マクロファージにおける Hhex の強制発現実験を行った。破骨細胞分化における Hhex を強制発現すると、破骨細胞分化は強力に抑制された。pMX-IRES-Puro-Hhex-enhanced green fluorescent protein (EGFP)を用いた実験においても同様に Hhex の強制発現により破骨細胞の分化が抑制された。また反対に Hhex^{fl/fl} マウス由来骨髄細胞に pMX-Cre レトロウイルスを感染させて Hhex 発現を抑制させると、RANKL 誘導性破骨細胞分化は亢進した。

これらの結果から Hhex は RANKL 誘導性破骨細胞分化において負に制御する因子であることが示唆された。

(3) Hhex 発現の減少は骨量低下を誘導する

Hhex 遺伝子のホモ欠損は胎生致死のため、コンディショナルノックアウトマウスを使用した。Mx-1^{Cre}/Hhex^{fl/fl} マウスと Hhex^{fl/fl} マウスの骨形態について解析を行った。Mx-1^{Cre}/Hhex^{fl/fl} マウス由来骨髄細胞では Hhex の発現がほぼ完全に欠失し、破骨細胞分化過程においても Hhex の発現は欠失していた。

In vivo で Hhex 欠失による変化を調べるために、Cre-loxP システムを用いたコンディショナルノックアウトマウスを作成した。pIpC(polyinosinic-polycytidylic Acid)を投与して Cre recombinase を誘導して Hhex 欠損を生じさせ、骨形態を解析した。μCT で大腿骨の骨梁構造を調べると、Mx-1^{Cre}/Hhex^{fl/fl} マウスでは、骨量、骨梁幅、骨梁数が減少していた。TRAP 染色では、Mx-1^{Cre}/Hhex^{fl/fl} マウスは Hhex^{fl/fl} マウスに比べて TRAP 陽性破骨細胞数が著明に増加していた。

さらに、破骨細胞特異的な作用を評価するために Cathepsin K-Cre knock in マウスと Hhex^{fl/fl} マウスを交配させて解析を行った。CtsK^{Cre}/Hhex^{fl/fl} マウス由来骨髄細胞において RANKL による破骨細胞分化誘導すると、Hhex の発現は著明に減少し、破骨細胞分化は亢進した。CtsK^{Cre}/Hhex^{fl/fl} マウスにおいて卵巣摘出手術を施して骨粗鬆症を誘導すると、コントロールマウスに比べて骨量、骨梁数、骨梁幅の著明な減少が見られた。

これらの In vivo、In vitro の解析結果から Hhex による破骨細胞分化に対する負の制御作用が明らかになった。

(4) 破骨細胞分化に対する Hhex の作用機序

続いて Hhex による破骨細胞分化抑制の作用機序を解明するために、細胞増殖能や細胞周期について調べた。Mx-1^{Cre}/Hhex^{fl/fl} マウスと Hhex^{fl/fl} マウス由来骨髄マクロファージを用いて細胞増殖能を調べた所、Mx-1^{Cre}/Hhex^{fl/fl} マウス由来骨髄マクロファージでは、Hhex^{fl/fl} マウス由来骨髄マクロファージと比べて細胞増殖が減少していた。さらに細胞周期について調べると、Hhex の欠失によって S 期が減少して G1 期が増加していた。このことから、Hhex は細胞周期を制御し、Hhex の欠失は G1 期停止を導くことが示された。

Hhex は Cdkn2 に結合し、PRC2 に結合することで直接的に H3K27me3 のエピジェネティック修飾機構による抑制に作用することが知られている。また、Hhex の欠失は Cdkn2 を誘導し、造血幹細胞の自己複製を抑制する(Shields BJ, et al. Genes Dev.30:78,2016)。

そこで、骨髄マクロファージにおける Hhex の強制発現や抑制による Cdkn2 の発現への影響について調べた。ChIPseq データにおいて Cdkn2a 遺伝子上での変化を調べると、H3K27me3 は成熟破骨細胞で減少し、H3K4me3 は変化しなかった。RANKL 刺激後 72 時間では Cdkn2a の発現は上昇し、Hhex の過剰発現によって減少、Hhex の抑制によって上昇した。

以上、これらの解析結果を学術論文としてまとめ、報告した(Watanabe H, et al.JBMR Plus. 6:e10608,2022)。ホメオドメインを含有する Hhex は RANKL 誘導性破骨細胞誘導を負に制御した。サイクリンキナーゼ阻害剤である Cdkn2 は破骨細胞前駆細胞において Hhex により負に制御され、Hhex の欠失によって細胞周期 G1 期が増加した。これらのことから破骨細胞分化において、Hhex は破骨細胞前駆細胞の細胞周期を調節することで、自身もエピジェネティック修飾を受けながら破骨細胞の分化を制御していることが明らかになった。

本研究では破骨細胞分化過程においてヒストン修飾が H3K27me3 モノバレントな状態に変化する遺伝子として Hhex を取り上げて解析を行った。この成果によって、骨の恒常性機構の一端を明らかにすることが出来た。本成果を基に、今後はさらに破骨細胞のヒストン修飾による制御機構について調べ、骨代謝制御機構の解明を目指す。

【論文報告】

Watanabe H, Okada H, Hirose J, Omata Y, Matsumoto T, Matsumoto M, Nakamura M, Saito T, Miyamoto T, Tanaka S. Transcription Factor Hematopoietically Expressed Homeobox Protein (Hhex) Negatively Regulates Osteoclast Differentiation by Controlling Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors. *JBMR Plus*. 6(4):e10608,2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Watanabe H, Okada H, Hirose J, Omata Y, Matsumoto T, Matsumoto M, Nakamura M, Saito T, Miyamoto T, Tanaka S.	4. 巻 6
2. 論文標題 Transcription Factor Hematopoietically Expressed Homeobox Protein (Hhex) Negatively Regulates Osteoclast Differentiation by Controlling Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JBMR Plus.	6. 最初と最後の頁 e10608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm4.10608	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 Matsumoto Takumi, Higuchi Junya, Maenohara Yuji, Chang Song Ho, Iidaka Toshiko, Horii Chiaki, Oka Hiroyuki, Muraki Shigeyuki, Hashizume Hiroshi, Yamada Hiroshi, Yoshida Munehito, Nakamura Kozo, Tanaka Sakae, Yoshimura Noriko	4. 巻 23
2. 論文標題 The discrepancy between radiographically-assessed and self-recognized hallux valgus in a large population-based cohort	5. 発行年 2022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/s12891-021-04978-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 Maenohara Yuji, Takeda Ryutarō, Chang Song Ho, Omata Yasunori, Tanaka Sakae, Matsumoto Takumi	4. 巻 2021
2. 論文標題 Symptomatic Medial Bone Excrecence in the Distal Phalanx of the Hallux after the First Metatarsophalangeal Joint Arthrodesis: A Case Report and Radiographic Reviews	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Orthopedics	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/6035784	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 Kasai Taro, Tsuji Marina, Takeda Ryutarō, Chang Song Ho, Anzai Emi, Nakajima Kanako, Tanaka Sakae, Ohta Yuji, Matsumoto Takumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of gait protocols and postoperative shoes on off-loading of forefoot in preoperative patients for forefoot disorders	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/roab093	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, Takeda Ryutarō, Chang Song Ho, Omata Yasunori, Tanaka Sakae, Matsumoto Takumi	4. 巻 2021
2. 論文標題 Symptomatic Medial Bone Excrescence in the Distal Phalanx of the Hallux after the First Metatarsophalangeal Joint Arthrodesis: A Case Report and Radiographic Reviews	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Orthopedics	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/6035784	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 Matsumoto Takumi, Maenohara Yuji, Chang Song Ho, Ono Kumiko, Omata Yasunori, Hirose Jun, Tanaka Sakae	4. 巻 18
2. 論文標題 Outcomes of Scarf and Akin Osteotomy with Intra-Articular Stepwise Lateral Soft Tissue Release for Correcting Hallux Valgus Deformity in Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 10667~10667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph182010667	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 Takeda Ryutarō, Nakajima Kanako, Anzai Emi, Tanaka Sakae, Ohta Yuji, Matsumoto Takumi	4. 巻 129
2. 論文標題 A 'Giving way' captured during walking by gyroscopes and plantar force sensors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 110754~110754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiomech.2021.110754	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 Uchio Akihiro, Matsumoto Takumi, Maenohara Yuji, Omata Yasunori, Takahashi Hiroshi, Iwasawa Mitsuyasu, Juji Takuo, Nakamura Ichiro, Tanaka Sakae	4. 巻 40
2. 論文標題 Systemic inflammatory responses after orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 5077~5083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-021-05914-1	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 Matsumoto Takumi, Takeda Ryutarō, Kasai Taro, Chang Song Ho, Izawa Naohiro, Hirose Jun, Takuo Juji, Tanaka Sakae	4. 巻 61
2. 論文標題 Clinical Outcomes After First Metatarsophalangeal Joint Arthrodesis by Flat Cut Joint Preparation With Individual Adjustment for Sagittal Alignment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Foot and Ankle Surgery	6. 最初と最後の頁 60 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.jfas.2020.10.015	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 Sato Shinsuke, Chang Song Ho, Kasai Taro, Maenohara Yuji, Yamazawa Sho, Tanaka Sakae, Matsumoto Takumi	4. 巻 2021
2. 論文標題 Juvenile Dysplasia Epiphysealis Hemimelica with Multiple Ankle Free Body	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Orthopedics	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) 10.1155/2021/5579684	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 Takeda Ryutarō, Yasui Tetsuro, Kasai Taro, Matsumoto Takumi, Matsubara Takehiro, Tanaka Sakae	4. 巻 11
2. 論文標題 Surgical Treatment of Pathological Tibial Shaft Fracture in Adult Patient With Gnathodiaphyseal Dysplasia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JBJS Case Connector	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) 10.2106/JBJS.CC.21.00005	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 Matsumoto Takumi, Takeda Ryutarō, Maenohara Yuji, Chang Song Ho, Omata Yasunori, Takuo Juji, Tanaka Sakae	4. 巻 28
2. 論文標題 Comparison between suture and staple fixations as internal fixation techniques for Akin osteotomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Foot and Ankle Surgery	6. 最初と最後の頁 100 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fas.2021.02.004	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 Omata Yasunori, Frech Michael, Saito Taku, Schett Georg, Zaiss Mario M., Tanaka Sakae	4. 巻 23
2. 論文標題 Inflammatory Arthritis and Bone Metabolism Regulated by Type 2 Innate and Adaptive Immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031104	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 Sakae, Kobayashi Makiko, Saito Kengo, Takita Atsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Impact of denosumab discontinuation on changes in bone mineral density and bone erosion in rheumatoid arthritis patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 284 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab022	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 Tamai Kazuya, Watanabe Hisato, Kodama Rie, Tarui Takashi, Tanaka Sakae	4. 巻 -
2. 論文標題 Results 25 years after hemiarthroplasty for chondrolysis of the shoulder: A report of two cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case 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) 10.1093/mrcr/rxab047	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 Tanaka Yoshiya, Takeuchi Tsutomu, Soen Satoshi, Yamanaka Hisashi, Yoneda Toshiyuki, Tanaka Sakae, Nitta Takaya, Okubo Naoki, Genant Harry K., van der Heijde D.	4. 巻 48
2. 論文標題 Effects of Denosumab in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Conventional Antirheumatic Drugs: 36-month Extension of a Phase III Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1663 ~ 1671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.201376	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 Takeuchi Tsutomu, Tanaka Yoshiya, Tanaka Sakae, Kawakami Atsushi, Song Yeong-Wook, Chen Yi-Hsing, Rokuda Mitsuhiro, Izutsu Hiroyuki, Ushijima Satoshi, Kaneko Yuichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Safety and Effectiveness of Peficitinib (ASP015K) in Patients with Rheumatoid Arthritis: Final Results (32 Months of Mean Peficitinib Treatment) From a Long-Term, Open-Label Extension Study in Japan, Korea, and Taiwan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology and Therapy	6. 最初と最後の頁 425 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40744-021-00280-5	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 松本卓巳	4. 巻 -
2. 論文標題 足関節・足部の骨折	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 今日の治療指針 2021年度	6. 最初と最後の頁 1162
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 田中栄	4. 巻 -
2. 論文標題 【整形外科領域における関節リウマチ診療の現状と将来】リウマチ学の発展と整形リウマチ医の役割	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 123-130
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 松本卓巳	4. 巻 -
2. 論文標題 人工足関節全置換術と足関節固定術はどのように使い分けるべきか？	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 LOCO CURE	6. 最初と最後の頁 45-47
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 小俣康徳、田中栄	4. 巻 -
2. 論文標題 【自然リンパ球と制御性T細胞の新知見】自然免疫innate lymphoid cell(ILC)による骨代謝・関節炎の制御機構	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 267-273
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 Matsumoto Takumi, Takeda Ryutarō, Uchio Akihiro, Mizuhara Hiroyasu, Omata Yasunori, Juji Takuo, Tanaka Sakae	4. 巻 29
2. 論文標題 Associated correction of forefoot alignment with hindfoot fusion for pes planovalgus deformity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Foot and Ankle Surgery	6. 最初と最後の頁 280 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fas.2023.02.012	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 Takeda Ryutarō, Matsumoto Takumi, Omata Yasunori, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Nagase Yuichi, Nishikawa Takuji, Oka Hiroyuki, Tanaka Sakae	4. 巻 42
2. 論文標題 Changes in knee joint destruction patterns among patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee arthroplasty in recent decades	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2341 ~ 2352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-023-06620-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 Takeda Ryutarō, Mizuhara Hiroyasu, Uchio Akihiro, Iidaka Toshiko, Makabe Kenta, Kasai Taro, Omata Yasunori, Yoshimura Noriko, Tanaka Sakae, Matsumoto Takumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Automatic estimation of hallux valgus angle using deep neural network with axis-based annotation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Skeletal Radiology	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) 10.1007/s00256-024-04618-2	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊 寿人、田中 栄、他
2. 発表標題 破骨細胞分化を抑制的に制御するホメオボックス遺伝子Hhexの機能
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 渡邊 寿人、齋藤 琢、他
2. 発表標題 破骨細胞分化を抑制的に制御するホメオボックス遺伝子Hhexの機能
3. 学会等名 第12回 Orthopedic Research Club
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊寿人、岡田寛之、小俣康徳、齋藤琢、宮本健史、田中栄
2. 発表標題 ホメオボックスファミリー転写因子 Hhexは破骨細胞分化のネガティブレギュレーターである
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本卓巳
2. 発表標題 関節リウマチの中後足部変形に対する治療戦略
3. 学会等名 第9回文京整形外科合同カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田龍太郎、松本卓巳、前之原悠司、小俣康徳、永瀬雄一、西川卓治、田中栄
2. 発表標題 変形性膝関節症様の特徴をもつ関節リウマチ・膝関節症患者の増加～AIによる検証～
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 小俣康徳、松本卓巳、田中栄
2. 発表標題 半拘束型人工肘関節Discoveryの使用成績
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 小俣康徳、岡敬之、小泉泰彦、門野夕峰、大橋暁、安井哲郎、大野久美子、廣瀬旬、松本卓巳、田中栄
2. 発表標題 KOACADシステムをも用いた生物学的製剤治療の有無による関節リウマチの膝関節単純X線画像的特徴についての検討
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 松本卓巳、武田龍太郎、内尾明博、樋口淳也、前之原悠司、笠井太郎、張成虎、田中栄
2. 発表標題 一般住民における外反母趾の自覚率とその影響因子：大規模住民コホートROAD studyより
3. 学会等名 第46回日本足の外科学会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本卓巳、内尾明博、前之原悠司、足達信哉、高橋寛、十字琢夫、田中栄
2. 発表標題 外側進入型人工足関節を用いた足関節固定から人工足関節へのconversionの小経験
3. 学会等名 第46回日本足の外科学会・学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<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/</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	小俣 康徳 (Omata Yasunori) (40570734)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	
研究分担者	田中 栄 (Tanaka Sakae) (50282661)	東京大学・医学部附属病院・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
---------	---------