

200500734A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

変形性関節症の治療・予防の標的分子の  
同定とその臨床応用

平成 17 年度総括研究報告書

主任研究者 中村 耕三

平成 18 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 変形性関節症の治療・予防の標的分子の同定とその臨床応用 ..... 1  
東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科  
中村 耕三  
\*資料：(図1) 研究全体構成 (図2) 研究の年次計画

## II. 分担研究報告

1. 変形性関節症の大規模臨床統合データベースの確立..... 15  
東京大学大学院医学系研究科関節疾患総合研究講座  
吉村 典子
2. 変形性関節症の標的分子の解明(1) ..... 19  
マウスゲノミクスによる解析  
東京大学医学部附属病院整形外科  
川口 浩
3. 変形性関節症の標的分子の解明(2) ..... 28  
ヒト OA 罹患軟骨のレーザー・キャプチャード・マイクロダイセクションによる解析  
国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
福井 尚志
4. 変形性関節症の治療・予防の開発(1) ..... 32  
ナノミセル人工ウィルスの開発  
東京大学大学院工学系研究科・医学系研究科  
片岡 一則
5. 変形性関節症の治療・予防の開発(2) ..... 37  
骨髄間葉系幹細胞-磁性体リポソーム複合体と外磁場を用いた Active Targeting 効果  
広島大学大学院医歯学薬学総合研究科整形外科  
越智 光夫

6. 変形性関節症の診断法の開発（1）	39
画像診断法の確立	
千葉大学大学院医学研究院整形外科	
守屋 秀繁	
7. 変形性関節症の診断法の開発（2）	41
マーカーによる診断法の確立	
藤田保健衛生大学整形外科	
山田 治基	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	43
III. 研究成果の刊行物・別刷	55

# Ⅰ. 総括研究報告

変形性関節症の治療・予防の標的分子の同定とその臨床応用

主任研究者 中村耕三 (東京大学医学部整形外科・脊椎外科 教授)

研究要旨：変形性関節症（OA）は、全国民の自覚症状の第一位を占め、多くの高齢者の健康寿命を短縮させている焦眉の対策課題であるにも拘わらず、これに対する系統的・包括的な研究は皆無に近いのが現状である。我々は、OAの細胞・分子レベルでのメカニズムの解明と、画期的な治療・予防法の開発を目指して、その系統的・統合的研究体制（OsteoArthritis Systemic and Integrated Study - OASIS プロジェクト）を樹立し、本年度から本研究費補助金事業を軸として活動を開始した。まず本課題の第一目標である、世界に類を見ない規模のOA臨床統合データベース作成の体制を確立するために、東大内に開設された臨床研究の拠点である「22世紀医療センター」内に2つの臨床研究講座を開設し、OAゲノム疫学研究の拠点を確立した。また、標的分子の検討としては、マウスモデルおよび臨床サンプルの解析から、OAの発症・進展に関与している転写因子・シグナル分子および基質蛋白を同定した。これらの分子を標的とした治療への応用のために、高分子ナノミセルが効率的かつ低侵襲の遺伝子導入システムとして大きな可能性を持つことを明らかとし、また新しいcell delivery systemが今後の軟骨再生医療における新機軸となりうることを示した。OAの診断に関してもMRIによる画期的な方法、関節液中マーカーがOAの進行を予測するのに有用であることが示された。

分担研究者氏名・所属機関・役職

守屋秀繁

(千葉大学大学院医学研究院整形外科・教授)

越智光夫

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科・教授)

山田治基

(藤田保健衛生大学・整形外科教授)

片岡一則

(東京大学大学院工学系研究科・医学系研究科(併任)教授)

川口 浩

(東京大学医学部整形外科・脊椎外科・助教授)

福井尚志

(独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター・研究部長)

吉村典子

(東京大学大学院医学系研究科関節疾患総合研究講座・客員助教授)

病であり、その患者数は国内で700万人を越えていると言われている。2010年には我が国の人口の25%以上が65歳以上と予想されていることを考えると、患者数は今後も増え続けることは明白である。膝関節、脊椎椎間関節、股関節などの荷重関節がその主たる罹患部位で、関節への慢性の力学的負荷の蓄積が重要な誘因であることは明らかであるが、その発症・進行のメカニズムは殆ど解明されていない。したがって、その治療・予防法も対象療法の域を出ていない。本疾患が多くの高齢者QOLを低下させることによって、医療費の高騰、労働力の低下の一因となっていることは間違いのない事実であるにも拘わらず、これに対する系統的・包括的な研究は皆無に近いのが現状である。全国で患者数が70万人と言われている関節リウマチに対する全国的な研究体制の規模と比較しても、OAに対する系統的かつ大規模な研究体制の確立はいまや社会的な要請課題と言える。

本研究の目的は、OAの分子メカニズムの解明と、これらの分子を標的とした画期的な治療・予防法の開発である。まず、骨粗鬆症や関節リウマチに比べると明らかに遅れている大規模OA臨床統合データベースの確立を行なうことが第一目標である(中村、吉村)。同時に、従来我々が行ってきた分子生物学的

A. 研究目的

本研究は“運動器の10年対策”の一環として、介護予防を目標とした研究課題である。変形性関節症（OA）は、高齢者の生活機能を低下させ、生活寿命を短縮させている重大な生活習慣

手法を駆使して、今までアプローチされることのなかった OA の遺伝子・分子レベルでの背景因子を網羅的・系統的に検索する。研究の全体構成に関しては、マウスゲノミクス（川口）、ヒト OA 手術標本での発現解析（福井）に上記の大規模臨床データベースを用いたゲノム疫学を加えた 3 方向のアプローチから OA の分子背景を解明し、治療・予防の標的分子の解明を目指す。これと並行して、OA 病変部に遺伝子導入するためのベクターとしてのナノミセル人工ウイルスの開発（片岡）、上記標的分子関連シグナルの軟骨再生医療の応用（越智）を進めることによって、画期的な治療・予防法の開発を行う。更にその診断が従来単純 X 線だけに依存した曖昧なものであったことを鑑みて、MRI 画像（守屋）および生化学マーカー（山田）による OA の正確な診断法の開発を目指す。本年度は、大規模 OA 臨床統合データベースの作成に本格的に着手すると同時に、個々の研究課題を展開させた。

## B. 方法

### 【大規模 OA 臨床統合データベースの確立】

従来我々は複数の地方型コホートを持っている。初年度は、地域性によるバイアスをなくすために、都市型コホートの確立を実現させ、その初回調査を行った。東京都板橋区在住の 65 歳以上の高齢者を対象とした「お達者検診」の参加者 1,154 名に骨関節検診への参加を依頼し、承諾を得られた対象者に身体計測、身体機能検査、QOL に関する問診票調査、および膝レントゲン撮影を行い、Kellgren-Lawrence grading (K/L グレード)を行ない、インフォームド Consent のもとにゲノム解析用の採血を行った。

### 【標的分子の解明】

マウスゲノミクスからのアプローチについては、顕微鏡手術によってマウスの膝関節の靭帯・半月板の切離・切除の組み合わせで 4 種類の OA モデルを作成した。これらのモデルを、候補遺伝子の遺伝子改変マウスに作成し、OA の進行過程を免疫染色、in situ hybridization を用いて経時的に解析した。

ヒト OA 手術標本での発現解析については、人工膝関節置換手術時に得た OA 罹患軟骨をレーザー・キャプチャード・マイクロダイセクション法 (LCM) によって浅層、中間層、深層の 3 層に分けて検討した。得られた組織から RNA を抽出して、OA 罹患軟骨における軟骨細胞の主要な軟骨基質の産生能と OA に伴っ

て発現が誘導されることが知られている病的な基質の発現を real-time PCR を用いて解析した。

### 【治療・予防法の開発】

ナノミセル人工ウイルスとしては PEG および poly(2-[(2-aminoethyl) amino] ethyl aspartamide からなるブロック共重合体

(PEG-DET) を用いて、初代培養株細胞を含めた多くの細胞種に対する遺伝子導入効率、細胞毒性、発現の持続について検討した。また in vivo でも、GFP 遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子の滑膜炎モデルマウスの関節内投与、筋肉内投与、マウス頭頂骨欠損への投与を行い、導入効率、遺伝子発現の持続を検討した。

軟骨再生システムの開発に関しては、日本白色家兎から採取した骨髄間葉系幹細胞

(BMC) に CD44 抗体を介して磁性体を封入したリポソーム (ML) を結合させ、これに外磁場をかけることによる細胞の局在化を検討した。更に、この ML-BMC 複合体による家兎大腿骨顆部の軟骨全層欠損部における軟骨再生・修復を組織学的に検討した。

### 【診断法の開発】

MRI による OA 診断については、初期病変を捉えることを目的とした遅延相造影 MRI

(dGEMRIC) 法の精度を評価した。自家軟骨培養移植法術後の 9 症例を対象として、術後 1 年時に dGEMRIC 法を施行するとともに関節鏡にて生検を行い、組織学的評価とグルコースアミノグリカン (GAG) 濃度との相関を検討した。また、進行期膝 OA の重症度評価法の確立を目指して、内側型膝 OA 患者の MRI 画像から大腿骨顆部の軟骨下骨領域のみを抽出し、軟骨下骨の不整度 (I-index) をソフトウェアで計測した。膝機能評価として Lysholm スコアを、X 線グレードシステムとして K/L グレードを用い、それぞれについて I-index との相関を検討した。

生化学マーカーによる OA 診断については、膝 OA 患者でヒアルロン酸 (HA) の関節内注射療法を受けている患者を対象として、治療開始前、開始後 4 週以降最長 1 年後まで経時的に関節液を採取し、コンドロイチン 6 硫酸 (C6S) および 4 硫酸 (C4S) 濃度、HA 結合能を有するアグリカン濃度を測定した。これらと臨床症状 (JOA スコア) との相関を検討した。

## C. D. 結果・考察

### 【大規模 OA 臨床統合データベースの確立】

まず、世界に類を見ない規模の OA 臨床統合

データベース作成の体制を確立するために、東大内に開設された臨床研究の拠点である「22世紀医療センター」内に2つの臨床研究講座を開設した。ここを拠点として、地域住民からなる4つの地域コホートによる前向き研究を開始した。それぞれ、和歌山山村コホート、和歌山漁村コホート、板橋コホート、新潟コホートと名付けている。すべての地域コホートにおいては従来の観察疫学的研究システムが既に確立しているが、本年度よりそれに加えてインフォームドコンセントに基づいた更に詳細な臨床データの採取とゲノム採血を実施している。

板橋コホートである「お達者検診」のベースライン調査参加者のうち、骨関節検診への参加を承諾した者は667人（男性257人、女性410人）であった。これらの内、X線上膝OA（K/Lグレードのgrade 2以上）を示す者が66.1%であった。この頻度を性別にみると男性で122人（47.5%）、女性で319人（77.8%）と女性に有意に多かった（ $P < 0.001$ ）。また左右差をみると、右のみ23人（3.5%）、左のみ31人（4.7%）、両側性が387人（58.0%）と圧倒的に両側性が多かった。今回検診を行った集団は身体計測値、QOLともに国民標準値と近い集団であることを確認した。今後、身体計測値、身体機能検査、問診票調査の結果を解析しレコードリンケージする事によって、都市部住民の膝OAの危険因子について検討を加えたい。同時に、農村、漁村における骨軟骨変性疾患調査も進捗中であり、都市と地方におけるOAの有病率の違いについても今後明らかにする予定である。これらの対象者の殆どすべてからインフォームドコンセントに基づいてゲノム解析用の採血を行っており、大規模臨床データベースを駆使したゲノム疫学的解析の基盤は明らかに固まりつつある。

#### 【標的分子の解明】

マウスゲノミクスの解析から、OA関節軟骨において、X型コラーゲン（COL10）陽性の病的肥大軟骨細胞の出現と、MMP-13の発現による軟骨基質の分解が特徴的であることが示された。そこで、これらの共通の上流転写因子として知られているRunx2（Cbfal）に注目した。Runx2ヘテロ欠損マウス（Runx2+/-）に上記OA誘発モデルを作製したところ、軟骨変性の程度が同胞野生型（WT）に比べて抑制されていることが明らかになった。更に、新規の軟骨後期分化促進遺伝子であるcarminerin 10（Cmr; cystatin 10）のOAへ

の関与を検討するために、Cmr10欠損マウス（Cmr-/-）を作出し、これにOA誘発モデルを作製したところ、軟骨変性はWTと同程度に進行したが、骨棘形成が低下していた。また、老化に伴う異所性石灰化や骨折治癒も抑制されていた。Runx2による病的肥大化がOA発症の引き金となること、また新規遺伝子carminerinはOA負荷や老化などの病的条件下における石灰化に重要であることが示された（*Nature Medicine*, in press）。

LCMを用いたヒトOA手術標本での発現解析において、OA罹患軟骨では関節軟骨の主要な構成要素であるII型コラーゲン、アグリカンの発現が亢進しており、特に肉眼的に明らかな変性が見られない部位においては著明であった。関節軟骨のコラーゲンフレームワークを構成するII、IX、XI型の3種のコラーゲンの発現比を検討したところ、II型コラーゲンに対するIX、XI型コラーゲンの発現比はいずれもOA罹患軟骨において低下していた。一方、正常軟骨では発現がほとんど観察されないコラーゲンの内、III型コラーゲンの発現が軟骨変性部の近傍を中心に顕著に亢進していることが明らかになった。以上より、OA軟骨細胞の代謝活性はきわめて高度に亢進していること、OAにおいて軟骨細胞が産生する基質は正常軟骨とは質的に異なっていることが示された。今後は、これらの基質蛋白と、マウスゲノミクスのアプローチが得意とするシグナル分子、MMP-13、VEGFなど生理活性物質との発現・機能における関連を検討することによって、OAにおける肥大化・軟骨破壊・骨棘形成に関する分子ネットワークを解明したいと考えている。

#### 【治療・予防法の開発】

ナノミセルブロック共重合体PEG-DETは多くの細胞種に対して、良好な遺伝子導入効率、発現の長期の持続を示し、毒性が非常に少ないことが示された。In vivoでも滑膜炎モデルマウスの関節内投与、筋肉内投与で1ヶ月以上にも及ぶ遺伝子発現が観察された。さらにマウス頭頂骨欠損モデルに対して、骨芽細胞への分化誘導因子遺伝子をナノミセルによって局所投与したところ、著明に骨形成が促進された。

軟骨再生システムの開発に関しては、in vitroおよびin vivoにおいて、BMC-ML複合体は外磁場の作用により集積・局在化し、active targeting効果が明らかとなった。特にin vivoでは、軟骨損傷部は線維軟骨で修

復されており、その一部に硝子軟骨形成が認められた。本システムは細胞採取が簡単であり非常に低侵襲である。また、サイトカインをリポソームに封入させることによりサイトカインを局所に効率的に供給も可能なシステムにも展開できると考えられる。

#### 【診断法の開発】

MRI 画像の dGEMRIC より得られた正常部と修復部軟骨の Gd 濃度の比 (Relative Gd) と、正常部と修復軟骨の GAG の比 (Relative GAG) との関係性を調べたところ、強い負の相関関係が得られ ( $r = -0.838$ )、dGEMRIC が高い精度で OA 初期病変を捉えることが出来ること示された。本法は膝 OA に対する薬効評価や初期のスクリーニングに応用可能であると考えられる。更に、I-index と Lysholm スコアの相関関係を調べたところ、 $-0.58$  と強い負の相関関係が見られた。また、I-index は X 線上の K/L グレードが高くなる大きくなることがわかり、膝 OA の治療体系を形成するために大いに役立つことが示された。

関節液中マーカーである C6S、C4S、HA 結合型アグリカンのすべてが、HA 膝関節注入治療後より持続的な低下傾向を示した。臨床症状との相関については、注入前の C6S、C4S、アグリカン濃度の高いものほど JOA スコアの改善が良好でありことがわかり、HA 注入療法が有効であるためにはアグリカン代謝が維持されていること、軟骨が活発に代謝を行っていることが必要条件であることが示された。また、JOA スコア改善度との相関は C6S、C4S よりもアグリカン濃度との間に強く認められた。以上より、関節液中アグリカン由来マーカーが OA の進行予測に有効であることが示された。

#### E. 結論

本課題の第一目標である、世界に類を見ない規模の OA 臨床統合データベース作成の体制を確立するために、東大内に開設された臨床研究の拠点である「22 世紀医療センター」内に、本年度、吉村、馬淵を中心とした 2 つの臨床研究講座が開設され、OA ゲノム疫学研究の拠点が出来上がった。吉村らは既に世界でも有数の規模の複数の骨関節疾患研究のための地域コホートを確立しているが、これに加えて本年度は都市型コホートを確立した。今後は OA 患者のゲノムと臨床情報をもとに含む統合データベースの作成を行い、これらを駆使した OA ゲノム疫学解析へと展開させる予定である。

標的分子の検討としては、マウスモデルおよび臨床サンプルの解析から、それぞれ転写因子・シグナル分子およびコラーゲンなどの基質蛋白がともに OA の発症・進展に関与していることが示された。これらの分子間の相互調節機構を解明することによって OA の分子ネットワークに迫ることが出来ると考えられる。

また、これらの分子を標的とした治療への応用のために、PEG-DET/DNA からなる高分子ナノミセルが効率的かつ低侵襲の遺伝子導入システムとして大きな可能性を持つことが明らかとなり、また外磁場と BMC-ML 複合体を用いた新しい cell delivery system が今後の軟骨再生医療における新機軸となりうることを示された。共に、従来対症療法に依存していた OA 治療にはなかった発想で、画期的な治療法への大きなブレークスルーとなることが期待される。

OA の診断に関しても、OA の早期診断や進行度を数値化するための MRI による画期的な方法が提唱され、また関節液中のアグリカン由来フラグメントが OA の進行を予測するのに有用であることが示された。

OA に対する系統的な研究体制の確立は社会的に大きな要請課題であるにも拘わらず、その公的な研究支援規模は、患者数で 1/10 に満たない関節リウマチに対する支援規模と比較しても余りにも小さい。厚労省の中でも本研究課題は唯一の包括的 OA プロジェクトであり、この規模で病態解明、診断、治療を検討することを目指せば、当面の研究内容が散発的になるのは不可避で、初年度は各研究分担者が個々の分担研究を展開させることに重点をおいた。しかしながら 2 年目以降は、個々の研究間に目的達成のためのマトリックスを形成することによって、個々の研究の横の繋がりを重視し、出来るだけ研究全体としての方向性を具体化・明確化することに留意する予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Chikuda H, Kugimiya F, Hoshi K, Ikeda T, Ogasawara T, Kamekura S, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Mutation in cGMP-dependent protein



- kinase II causes dwarfism in a rat mutant KMI through uncoupling of proliferation and differentiation of chondrocytes. *J Bone Miner Metab* 23: 200-204, 2005.
2. Takeshita K, Seichi A, Akune T, Kawamura N, Kawaguchi H, and Nakamura K: Can laminoplasty maintain the cervical alignment even when the C2 lamina is contained. *Spine* 30: 1294-1298, 2005.
  3. Anamizu Y, Kawaguchi H, Seichi A, Yamaguchi S, Kawakami E, Kanda N, Matsubara S, Kuro-o M, Nabeshima Y, Nakamura K, and Oyanagi K: *Klotho* insufficiency causes decrease of ribosomal RNA gene transcription activity, cytoplasmic RNA and rough ER in the spinal anterior horn cells. *Acta Neuropathol* 109: 457-66, 2005.
  4. Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Besshi M, Masumoto T, Nakamura K: A new method for measurement of bone deformation by echo tracking. *Med Eng Phys* 26. 2005
  5. Ohashi S, Ohnishi I, Kageyama T, Fukuda S, Tsuchiya A, Imai K, Matsuyama J, Nakamura K: Effect of vascularity on canine distracted tibial callus consolidation. *Clin Orthop Relat Res* 438:253-259. 2005
  6. Matsuyama J, Ohnishi I, Kageyama T, Oshida H, Suwabe T, Nakamura K: Osteogenesis and angiogenesis in regenerating bone during transverse distraction: quantitative evaluation using a canine model, *Clin Orthop Relat Res* 433:243-250. 2005
  7. Seichi A, Takeshita K, Nakajima S, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K: Revision cervical spine surgery using transarticular or pedicular screws under a computer-assisted image-guidance system. *J Orthop Sci* 10: 385-390, 2005
  8. Seichi A, Takeshita K, Kawaguchi H, Kawamura N, Higashikawa A, and Nakamura K: Image-guided surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Neurosurg Spine* 3: 165-168, 2005.
  9. Yamaguchi M, Ogata N, Shinoda Y, Akune T, Kamekura S, Terauchi Y, Kadowaki T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: Insulin receptor substrate-1 is required for bone anabolic function of parathyroid hormone in mice. *Endocrinology* 146: 2620-2628, 2005.
  10. Matsudaira K, Yamazaki T, Seichi A, Takeshita K, Hoshi K, Kishimoto J, Nakamura K: Spinal stenosis in grade I degenerative lumbar spondylolisthesis: a comparative study of outcomes following laminoplasty and laminectomy with instrumented spinal fusion. *J Orthop Sci* 10: 270-276, 2005
  11. Kawaguchi H, Akune T, Yamaguchi M, Ohba S, Ogata N, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T, and Nakamura K: Distinct effects of PPAR $\gamma$  insufficiency on bone marrow cells, osteoblasts, and osteoclastic cells. *J Bone Miner Metab* 23: 275-279, 2005.
  12. Ohnishi I, Kurokawa T, Sato W, Nakamura K: Measurement of the tensile forces during bone lengthening. *Clin Biomech* 20: 421-427, 2005
  13. Ohnishi I, Sato W, Matsuyama J, Yajima H, Haga N, Kamegaya M, Minami A, Sato M, Yoshino S, Oki T, Nakamura K: Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: A multicenter study in Japan. *J Pediatr Orthop* 25: 219-224, 2005
  14. Fujiwara S, Nakamura I, Higo R, Tajiri Y, Nakamura K, Oda H: A case report of repeated postoperative laryngeal obstruction due to bilateral cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 15: 123-125, 2005
  15. Yano F, Kugimiya F, Ohba S, Ikeda T, Chikuda H, Ogasawara T, Ogata N, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI: The canonical Wnt signaling pathway promotes chondrocyte differentiation in a Sox9 dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 333: 1300-1308,

- 2005
16. Moro T, Ogasawara T, Chikuda H, Ikeda T, Ogata N, Maruyama Z, Komori T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Okayama H, and Kawaguchi H: Inhibition of Cdk6 expression through p38 MAP kinase is involved in differentiation of mouse prechondrocyte ATDC5. *J Cell Physiol* 204: 927-933, 2005.
  17. Kamekura S, Hoshi K, Shimoaka T, Chung UI, Chikuda H, Yamada T, Uchida M, Ogata N, Seichi A, Nakamura K, and Kawaguchi H: Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability. *Osteoarthritis Cartilage* 13: 632-641, 2005.
  18. Ikeda T, Kawaguchi H, Kamekura S, Ogata N, Mori Y, Nakamura K, Ikegawa S, and Chung UI: Distinct roles of SOX5, SOX6 and SOX9 in different stages of chondrogenic differentiation. *J Bone Miner Res* 23: 337-340, 2005.
  19. Kugimiya F, Kawaguchi H, Kamekura S, Chikuda H, Ohba S, Yano F, Ogata N, Katagiri T, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, and Chung UI: Involvement of endogenous bone morphogenetic protein (BMP)2 and BMP6 in bone formation. *J Biol Chem* 280: 35704-35712, 2005.
  20. Kugimiya F, Yano F, Ohba S, Igawa K, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: Mechanism of osteogenic induction by FK506 via BMP/Smad pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 338: 872-879, 2005.
  21. Kugimiya F, Chikuda H, Kamekura S, Ikeda T, Hoshi K, Ogasawara T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Involvement of cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase II in chondrocyte hypertrophy during endochondral ossification. *Mod Rheumatol* 15: 391-396, 2005.
  22. Hikita A, Kdomo Y, Dhikuda H, Fukuda A, Wakeyama H, Yasuda H, Nakamura K, Oda H, Miyazaki T, Tanaka S: Identification of an alternatively spliced variant of Ca<sup>2+</sup>-promoted Ras inactivator as a possible regulator of RANKL shedding. *J Biol Chem* 280: 41700-41706, 2005.
  23. Tanaka S, Nakamura K, Takahashi N, Suda T: Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunol Rev* 208:30-49, 2005
  24. Akiyama T, Miyazaki T, Bouillet P, Nakamura K, Strasser A, Tanaka S. In vitro and in vivo assays for osteoclast apoptosis. *Biol Proced Online* 7 :48-59, 2005
  25. Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Besshi M, Masumoto T, Nakamura K: A new method for measurement of bone deformation by echo tracking. *Med Eng Phys* 26, 2005
  26. Fukuda A, Hikita A, Wakeyama H, Akiyama T, Oda H, Nakamura K, Tanaka S: Regulation of osteoclast apoptosis and motility by small GTPase binding protein Rac1. *J Bone Miner Res* 20:2245-2253, 2005
  27. Takahashi T, Ogasawara T, Kishimoto J, Liu G, Asato H, Nakatsuka T, Uchinuma E, Nakamura K, Kawaguchi H, Takato T, and Hoshi K: Synergistic effects of FGF-2 with insulin or IGF-I on the proliferation of human auricular chondrocytes. *Cell Transplant* 14: 683-693, 2005.
  28. Mototani H, Mabuchi A, Saito S, Fujioka M, Iida A, Takatori Y, Kotani A, Kubo T, Nakamura K, Sekine A, Murakami Y, Tsunoda T, Notoya K, Nakamura Y, Ikegawa S: A functional single nucleotide polymorphism in the core promoter region of CALM1 is associated with hip osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet* 14:1009-1017, 2005
  29. Kizawa H, Kou I, Iida A, Sudo A, Miyamoto Y, Fukuda A, Mabushi A, Kotani A, Kawakami A, Yamamoto S, Ushida A, Nakamura K, Kotoya K, Nakamura Y, Ikegawa S: An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nat*

- Genet* 37:138-144. 2005
30. Oda H, Nakamura K, Matsushita T, Yamamoto S, Ishibashi H, Yamazaki T, Morimoto S: Clinical use of a newly developed calcium phosphate cement (XSB-671D). *J Orthop Sci* 11:167-174. 2006.
  31. Katagiri M, Ogasawara T, Hoshi K, Chikazu D, Kimoto A, Noguchi M, Sasamata M, Harada S, Akama H, Tazaki H, Chung UI, Takato T, Nakamura K, and Kawaguchi H: Suppression of adjuvant-induced arthritic bone destruction by cyclooxygenase-2 selective agents with and without inhibitory potency against carbonic anhydrase II. *J Bone Miner Res* 21: 219-227, 2006.
  32. Kugimiya F, Ohba S, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: Physiological role of bone morphogenetic proteins in osteogenesis. *J Bone Miner Metab* 24: 95-99, 2006.
  33. Hiraoka H, Kuribayashi S, Fukuda A, Fukui N, Nakamura K: Endoscopic anterior cruciate ligament reconstruction using a computer-assisted fluoroscopic navigation system. *J Orthop Sci* 11:159-166. 2006.
  34. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Nakamura K: Factors associated with mortality following hip fracture in Japan. *J Bone Miner Metab* 24:100-104. 2006.
  35. Oka H, Kondoh T, Seichi A, Hozumi T, Nakamura K: Incidence and prognostic factors of Japanese breast cancer patients with bone metastasis. *J Orthop Sci* 11:13-19. 2006.
  36. Ogata T, Yamamoto S, Nakamura K, Tanaka S: Signaling axis in schwann cell proliferation and differentiation. *Mol Neurobiol* 33:51-62. 2006.
  37. Koshizuka Y, Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, Seichi A, Takeshita K, Nakamura K, and Kawaguchi H: Distinct association of gene polymorphisms of estrogen receptor and vitamin D receptor with lumbar spondylosis in postmenopausal women. *Eur Spine J* (in press).
  38. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* (in press).
  39. Yamaoka H, Asato H, Ogasawara T, Nishizawa S, Takahashi T, Nakatsuka T, Koshima I, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI, Takato T, and Kazuto Hoshi: Cartilage tissue engineering using human auricular chondrocytes embedded in different hydrogel materials. *J Biomed Mater Res* (in press)
  40. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, and Kawaguchi H: Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop Rel Res* (in press).
  41. Seichi A, Takeshita K, Kawaguchi H, Matsudaira K, Higashikawa A, Ogata N, and Nakamura K: Neurological level diagnosis of cervical stenotic myelopathy. *Spine* (in press).
  42. Yamada T, Kawano H, Koshizuka Y, Fukuda T, Yoshimura K, Kamekura S, Saito T, Ikeda T, Kawasaki Y, Azuma Y, Ikegawa S, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kato S, and Kawaguchi H: Carminerin contributes to chondrocyte calcification during endochondral ossification under physiological and pathological conditions. *Nat Med* (in press).
2. 学会発表  
【国内学会】
    1. 川西誠、牛田多加志、田中榮、織田弘美、中村耕三、福林徹、古川克子、立石哲也：静水圧負荷下3次元培養による脱分化牛関節軟骨細胞の再分化促進効果 第4回日本再生医療学会・総会、大阪、2005. 3. 1-2 (再生医療 4 Suppl, 2005. 2)

2. 星和人、劉光耀、小笠原徹、高橋嗣明、浅輪幸世、鄭雄一、高戸毅、中村耕三、川口浩：軟骨細胞の再分化を誘導する液性因子の組み合わせの最適化と相互作用機序の検討。第18回日本軟骨代謝学会。2005. 3. 18-19 (大阪千里ライフサイエンスセンター、大阪)。
3. 亀倉暁、星和人、下赤隆、筑田博隆、鄭雄一、小守壽文、中村耕三、川口浩：Runx2による関節軟骨細胞の病的肥大化が変形性関節症の発症に重要である—新規OA誘発モデルを用いたRunx2ヘテロ欠損マウスの解析—。第18回日本軟骨代謝学会。2005. 3. 18-19 (大阪千里ライフサイエンスセンター、大阪)。
4. 矢野文子、大庭伸介、釘宮典孝、小笠原徹、池田敏之、緒方直史、高戸毅、中村耕三、川口浩、鄭雄一：古典的Wntシグナルは軟骨細胞への分化と肥大化を促進的に制御している。第18回日本軟骨代謝学会。2005. 3. 18-19 (大阪千里ライフサイエンスセンター、大阪)。
5. 釘宮典孝、筑田博隆、池田敏之、中村耕三、鄭雄一、川口浩：cGKIIはSox9の核内移行を抑制することにより軟骨細胞の肥大化における分子スイッチとして働く。第18回日本軟骨代謝学会。2005. 3. 18-19 (大阪千里ライフサイエンスセンター、大阪)。
6. 瀬戸宏明、亀倉暁、三浦俊樹、山本愛一郎、筑田博隆、緒方徹、平岡久忠、織田弘美、中村耕三、黒沢尚、鄭雄一、川口浩、田中栄：滑膜線維芽細胞での軟骨特異的遺伝子発現におけるSmad pathwayとp38 pathwayの役割について。第18回日本軟骨代謝学会。2005. 3. 18-19 (大阪千里ライフサイエンスセンター、大阪)。
7. 五嶋孝博、小林寛、山本愛一郎、秋山達、穂積高弘、近藤泰児、中村耕三：類骨骨腫に対する保存療法 第45回関東整形災害外科学会、東京、2005. 3. 26-27 (関東整形災害外科学会雑誌 36 臨時増刊号外：89, 2005)
8. 中村耕三：変形性関節症の病態と治療。第49回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005. 4. 17 (パシフィコ横浜、神奈川)。
9. 釘宮典孝、筑田博隆、中村耕三、鄭雄一、川口浩：cGKIIはSox9の核内移行を抑制することによって軟骨細胞の肥大分化への分子スイッチとして働く。第49回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005. 4. 17-20 (パシフィコ横浜、神奈川)。
10. 亀倉暁、星和人、下赤隆、筑田博隆、鄭雄一、小守壽文、中村耕三、川口浩：Runx2による関節軟骨細胞の病的肥大化が変形性関節症(OA)発症の引き金となる。第49回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005. 4. 17-20 (パシフィコ横浜、神奈川)。
11. 茂呂徹、高取吉雄、中村耕三、川口浩：関節摺動面のMPCポリマー処理は人工股関節の弛みを抑制する—耐摩耗性と生体適合性に優れた新規人工股関節の開発—。第49回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005. 4. 17-20 (パシフィコ横浜、神奈川)。
12. 森井太郎、山崎隆志、荒居聖子、寺山星、松平浩、星和人、山田高嗣、中村耕三：腰椎変性疾患の患者に対する術前インフォームドコンセントの評価 第34回日本脊椎脊髄病学会学会、仙台、2005. 6. 10-11 (日本脊椎脊髄病学会雑誌 16: 206, 2005)
13. 山田高嗣、河野博隆、亀倉暁、腰塚裕、中村耕三、加藤茂明、川口浩：軟骨特異的遺伝子Cystatin 10は軟骨細胞の石灰化を介して変形性関節症・異所性石灰化に関与している。第49回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005. 4. 17-20 (パシフィコ横浜、神奈川)。
14. 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、高玉博朗、山脇昇、中村耕三、川口浩：シンポジウム「バイオトライボロジーの最前線」MPCポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発—耐摩耗性と生体適合性の検討—。第44回生体医工学会大会(日本エム・イー学会)。2005. 4. 25-27 (つくば、栃木)。
15. 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、高玉博朗、山脇昇、中村耕三、川口浩：生体適合性高分子材料・MPCによる関節摺動面のナノ表面処理は人工股関節の弛みを抑制する—長寿命型人工股関節の開発—。第78回日本整形外科学会学術集会。2005. 5. 12-15 (パシフィコ横浜、神奈川)。
16. 竹下克志、星地亜都司、河村直洋、東川晶郎、村上元昭、川口浩、中村耕三：Neck

- Disability Index の有用性. 第 78 回日本整形外科学会学術集会. 2005. 5. 12-15 (パシフィコ横浜、神奈川県).
17. 五嶋孝博、小林寛、穂積高弘、近藤泰児、秋山達、山本愛一郎、河野博隆、中村耕三：骨巨細胞腫における腫瘍マーカーとしての酸ホスファターゼ 第 78 回日本整形外科学会学術総会、横浜、2005. 5. 12-15 (日本整形外科学会雑誌 79: S67, 2005. 3)
  18. 五嶋孝博、小林寛、河野博隆、山本愛一郎、秋山達、穂積高弘、近藤泰児、中村耕三：軟骨芽細胞腫と骨巨細胞腫の画像診断 特に両者の鑑別について 第 78 回日本整形外科学会学術総会、横浜、2005. 5. 12-15 (日本整形外科学会雑誌 79: S601, 2005. 6)
  19. 松平浩、山崎隆志、星地亜都司、竹下克志、星和人、山田高嗣、森井太郎、中村耕三：変性すべりを伴う腰部脊柱管狭窄症の治療成績—保存療法、除圧単独術、固定術併用の比較検討— 第 78 回日本整形外科学会学術総会、横浜、2005. 5. 12-15 (日本整形外科学会雑誌 79: S255, 2005)
  20. 河野博隆、佐藤隆史、山田高嗣、松本高広、中村耕三、川口浩、加藤茂明：男性ホルモンの骨量維持作用 - 男性ホルモン受容体遺伝子欠損マウスの解析 - . 第 78 回日本整形外科学会学術集会. 2005. 5. 12-15 (パシフィコ横浜、神奈川県).
  21. 星地亜都司、織田弘美、星川淳人、中村耕三：早期硬化性と体内での耐崩壊性を有する新しい生体活性骨ペースト 第 78 回日本整形外科学会学術総会 (シンポジウム)、横浜、2005. 5. 12-15
  22. 位高啓史、金山直樹、大庭伸介、鄭雄一、川口浩、中村耕三、片岡一則：細胞機能制御、分化誘導に応用可能なインテリジェント遺伝子デリバリーシステム 遺伝子・デリバリー研究会第 5 回シンポジウム、東京、2005. 5. 20-21
  23. 星地亜都司、竹下克志、松平浩、川口浩、東川晶郎、緒方直史、村上元昭、中村耕三：頸部脊髄症の神経学的高位診断 - MRI からみた検証 -. 第 34 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2005. 6. 10-11 (仙台国際センター、仙台).
  24. 星地亜都司、竹下克志、阿久根徹、川口浩、東川晶郎、中村耕三：コンピューターナビゲーションシステムを使用した頸椎部砂時計腫の手術療法. 第 34 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2005. 6. 10-11 (仙台国際センター、仙台).
  25. 穂積高弘、近藤泰児、五嶋孝博、新井真、星地亜都司、中村耕三：転移性脊椎腫瘍に対する術中照射療法による局所制御 第 34 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、仙台、2005. 6. 10-11 (日本脊椎脊髄病学会雑誌 16: 58, 2005)
  26. 松平浩、星地亜都司、山崎隆志、星和人、河村直洋、竹下克志、中村耕三：腰部脊柱管狭窄症に関する健康関連 QOL の実態 第 34 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、仙台、2005. 6. 10-11
  27. 松平浩、星地亜都司、山崎隆志、星和人、河村直洋、竹下克志、中村耕三：腰部脊柱管狭窄症における健康関連 QOL の関連因子の検討 第 34 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、仙台、2005. 6. 10-11
  28. 松平浩、山崎隆志、星和人、山田高嗣、岡敬之、森井太郎、竹下克志、星地亜都司、中村耕三：腰部脊柱管狭窄症に関する健康関連 QOL の実態 第 34 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、仙台、2005. 6. 10-11 (日本脊椎脊髄病学会雑誌 16: 323, 2005)
  29. 松平浩、山崎隆志、星和人、山田高嗣、岡敬之、森井太郎、竹下克志、星地亜都司、中村耕三：腰部脊柱管狭窄症における健康関連 QOL の関連因子の検討—SF-36 の 8 下位尺度を目的変数とした線形回帰モデルによる回帰分析を用いて—第 34 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、仙台、2005. 6. 10-11 (日本脊椎脊髄病学会雑誌 16: 324, 2005)
  30. 森井太郎、山崎隆志、荒居聖子、寺山星、松平浩、星和人、山田高嗣、中村耕三：腰椎変性疾患の患者に対する術前インフォームドコンセントの評価 第 34 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、仙台、2005. 6. 10-11 (日本脊椎脊髄病学会雑誌 16: 206, 2005)
  31. 松平浩、星地亜都司、山崎隆志、星和人、河村直洋、竹下克志、中村耕三：腰部脊柱管狭窄症の手段的日常生活動作—老研式活動能力指標を用いた検討— 第 42 回日本リハビリテーション医学会学術集会、金沢、2005. 6. 16-18

32. 松平浩、森岡和仁、山崎隆志、荒井勲、山田高嗣、竹下克志、星地亜都司、中村耕三：腰部脊柱管狭窄症の手段的日常生活動作- 老研式活動能力指標を用いた検討- 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会、金沢、2005. 6. 16-18
33. 中村耕三：変形性関節症の病態と治療。アロカ株式会社内における教育講演。2005. 7. 21 (アロカ株式会社・東京)
34. 川口浩、河村直洋、阿久根徹、緒方直史、星和人、鄭雄一、窪田直人、山内敏正、寺内康夫、門脇孝、中村耕三：Insulin/IGF-I・IRS・Akt シグナルによる骨リモデリング調節 (ミニシンポジウム「骨リモデリングの分子メカニズム」)。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
35. 川口浩、篠田裕介、山口雅之、阿久根徹、大庭伸介、緒方直史、鄭雄一、窪田直人、山内敏正、寺内康夫、門脇孝、中村耕三：脂質代謝調節分子による骨代謝制御 (ミニシンポジウム「メタボリックシンドロームと骨」)。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
36. 川口浩、神宮司誠也、泉敏弘、福永仁夫、松下隆、中村孝志、水野耕作、中村利孝、中村耕三：リコンビナントヒト線維芽細胞増殖因子-2 (rhFGF-2) の骨形成促進作用 -骨切り症例における前向き多施設臨床試験 - (優秀演題賞受賞)。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
37. 河村直洋、釘宮典孝、大庭伸介、緒方直史、山口雅之、福田明、鈴木亮、戸邊一之、門脇孝、中村耕三、鄭雄一、川口浩：Akt1による生体内骨代謝調節作用とそのメカニズム (優秀演題賞受賞)。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
38. 大庭伸介、池田敏之、釘宮典孝、矢野文子、藤田隆司、小守壽文、小笠原徹、星和人、中村耕三、高戸毅、川口浩、鄭雄一：Runx2シグナルとBMPシグナルは協調的にC/EBP $\beta$ を制御することによって骨芽細胞分化の最小かつ十分なシグナルユニットとして機能する (優秀演題賞受賞)。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
39. 丸山善治郎、豊澤悟、古市達哉、金谷直子、藤田隆司、中村耕三、川口浩、小守壽文：Osterixの骨芽細胞における過剰発現は、骨芽細胞の増殖を促進、成熟を抑制し、著明な骨減少を引き起こす (優秀演題賞受賞)。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
40. 齊藤琢、池田敏之、中村耕三、川口浩、鄭雄一：S100A1、S100BはSOX9/SOX5/SOX6 (SOX trio) の標的分子として軟骨細胞の肥大化・石灰化を抑制する。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
41. 矢野文子、大庭伸介、釘宮典孝、池田敏之、緒方直史、小笠原徹、高戸毅、中村耕三、川口浩、鄭雄一：新規軟骨誘導化合物チエノインダゾール誘導体はSox9と独立して軟骨分化を促進し肥大化を抑制する。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
42. 丸山善治郎、酒井暁子、金谷直子、中村耕三、川口浩、小守壽文：細胞周期調節分子Cdk6とcyclin D1の軟骨における過剰発現は、軟骨細胞分化を抑制するとともにp53経路を介してアポトーシスを誘導する。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
43. 山川聖史、亀倉暁、村上誠、工藤一郎、植松智、審良静男、中村耕三、川口浩：膜型プロスタグランジンE2酵素-1 (mPGES-1)の骨折治癒および変形性関節症への関与。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
44. 篠田裕介、山口雅之、緒方直史、阿久根徹、窪田直人、山内敏正、寺内康夫、門脇孝、竹内靖博、福本誠二、星和人、鄭雄一、中村耕三、川口浩：Adiponectinのautocrine/paracrineおよびendocrine作用による骨代謝調節機構。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
45. 吉村典子、木下裕文、岡敬之、川口浩、中村耕三：女性における脊椎椎体骨折発生率の関与：山村コホート10年間の追跡。第23回日本骨代謝学会。2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪)。
46. 小笠原徹、筑田博隆、大庭伸介、近津大地、片桐未佳、矢野文子、中村耕三、鄭雄一、星和人、岡山博人、高戸毅、川口浩：細胞周期調節因子Cdk6とCdk4のRunx2機能スイッチングによる骨芽細胞

- 分化制御. 第23回日本骨代謝学会. 2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪).
47. 星和人、劉光耀、小笠原徹、浅輪幸世、鄭雄一、高戸毅、中村耕三、川口浩：甲状腺ホルモン (T3) は、BMP-2 および insulin と協調し、脱分化型軟骨細胞の理想的な再分化を実現する. 第23回日本骨代謝学会. 2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪).
  48. 河野慎次郎、星和人、川口浩、中村耕三、田中栄：Mitogen activated kinase (MAPキナーゼ) Pathway は MLO-A5 および骨芽細胞の石灰化を抑制する. 第23回日本骨代謝学会. 2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪).
  49. 片桐未佳、小笠原徹、近津大地、木本愛之、野口正宏、笹又理央、原田俊一、田崎初江、鄭雄一、星和人、高戸毅、中村耕三、川口浩：Carbonic anhydrase II 抑制活性の有無による COX-2 阻害剤の炎症性骨破壊抑制効果. 第23回日本骨代謝学会. 2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪).
  50. Lee S, Chung UI, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Rhee Y, Lim SK: Experimental Parathyroid Hormone Gene Therapy using Phi C31 Litegrase (Asia Travel Award 受賞). 第23回日本骨代謝学会. 2005. 7. 21-23 (大阪国際会議場、大阪).
  51. 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、鄭雄一、高玉博朗、松下富春、山脇昇、中村耕三、川口浩：生体適合性ポリマーのナノ表面処理による高潤滑インターフェイスは人工関節の弛みを抑制する. 第8回日本組織工学会. 2005. 9. 1-2 (東京)
  52. 中村耕三：骨系統疾患の診断と治療：京都運動器疾患フォーラム. 2005. 9. 12 (京都)
  53. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Takadama H, Nakamura K, Kawaguchi H: Nano-grafting of biocompatible phospholipid polymer on the polyethylene liner surface for preventing aseptic loosening of the artificial hip joint. 18th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA). 2005. 9. 30-10. 1 (京都国際会議場).
  54. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Takadama H, Nakamura K, Kawaguchi H: Nano-grafting of biocompatible phospholipid polymer on the polyethylene liner for preventing aseptic loosening of the artificial hip joint. 18th Annual Symposium of International Society for Technology in Arthroplasty. 2005. 9. 27-10. 2 (京都国際会議場、京都).
  55. 中村耕三：変形性関節症の病態と治療：KCOA 関節症研修会. 2005. 10. 6 (東京)
  56. 川口浩、神宮司誠也、松下隆、中村耕三：リコンビナントヒト線維芽細胞増殖因子-2 (rhFGF-2) の骨形成促進作用 -骨切り症例における前向き多施設臨床試験-. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  57. 篠田裕介、山口雅之、緒方直史、阿久根徹、中村耕三、川口浩：Adiponectin の autocrine/paracrine および endocrine 作用による骨代謝調節 (優秀ポスター受賞). 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  58. 小笠原徹、星和人、筑田博隆、中村耕三、高戸毅、川口浩：細胞周期調節因子 Cdk6 と Cdk4 の Runx2 機能スイッチングによる骨芽細胞分化制御. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  59. 丸山善治郎、金谷直子、前野考史、中村耕三、川口浩、小守壽文：Osterix の骨芽細胞における過剰発現は、骨芽細胞の増殖を促進、成熟を抑制し、著明な骨減少を引き起こす. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  60. 高石官成、Jeanine D' Armiento、小崎直人、川口浩、中村耕三、戸山芳昭：MMP-13 遺伝子欠損マウスでは、骨芽細胞を介した破骨細胞の機能不全により骨量の増加を示す. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  61. 小崎直人、高石官成、亀倉暁、川口浩、中村耕三、戸山芳昭：MMP-13 は骨折治癒過程における軟骨性仮骨吸収に必要で

- ある. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
62. 山川聖史、亀倉暁、村上誠、中村耕三、川口浩：膜型プロスタグランジン E2 合成酵素-1 (mPGES-1) の骨折治癒および変形性関節症への関与. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  63. 河村直洋、釘宮典孝、門脇孝、中村耕三、鄭雄一、川口浩：Akt1による生体内での骨代謝調節作用とそのメカニズム. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  64. 齊藤琢、川口浩、池田敏之、中村耕三、鄭雄一：S100A1, S100BはSOX9/SOX5/SOX6 (SOX trio) の標的分子であり、軟骨細胞に作用してその肥大化・石灰化を抑制する. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  65. 星和人、山岡尚世、鄭雄一、高戸毅、中村耕三、川口浩：インプラント型再生軟骨を作製するための足場素材システムの開発. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  66. 位高啓史、大庭伸介、鄭雄一、川口浩、中村耕三、片岡一則：再生医療応用に向けた高分子ミセル型遺伝子ナノキャリア. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  67. 丸山善治郎、酒井暁子、金谷直子、中村耕三、川口浩、小守壽文：細胞周期調節分子Cdk6とcyclin D1の軟骨における過剰発現は、軟骨細胞分化を抑制するとともにp53経路を介してアポトーシスを誘導する. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 2005. 10. 20-21 (三重県営サンアリーナ、三重).
  68. 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、金野智浩、高玉博朗、松下富春、山脇昇、中村耕三、川口浩：生体適合性リン脂質ポリマーのナノ表面制御による長寿命型人工股関節の開発. 第32回日本股関節学会学術集会. 2005. 11. 6-8 (新潟).
  69. 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、金野智浩、高玉博朗、松下富春、山脇昇、中村耕三、川口浩：ポリマーナノグラフト型人工股関節の生体適合機能. 第27回日本バイオマテリアル学会大会. 2005. 11. 28-29 (京都).
  70. 石山典幸、茂呂徹、大江隆史、石原一彦、金野智浩、木村美都奈、三浦俊樹、中村耕三、川口浩：生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果. 第27回日本バイオマテリアル学会大会. 2005. 11. 28-29 (京都).
  71. 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、金野智浩、高玉博朗、松下富春、山脇昇、中村耕三、川口浩：シンポジウム「日本発の人工臓器：基盤技術の創出と開発の現況」生体適合性ポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発. 第43回日本人工臓器学会大会. 2005. 11. 30-12. 2 (東京).
  72. 中村耕三：変形性関節症の予防治療へのとりくみ：リウマチ財団賛助会講演. 2005. 12. 13 (東京).
  73. 山川聖史、亀倉暁、亀井大輔、竹越唯衣、村上誠、工藤一郎、植松智、審良静男、中村耕三、川口浩：膜型プロスタグランジン E2 酵素-1 (mPGES-1) の骨・軟骨疾患への関与. 第10回プロスタノイド研究会. 2005. 12. 17 (東京医科歯科大学特別講堂、東京).
  74. 山川聖史、亀倉暁、村上誠、工藤一郎、植松智、審良静男、中村耕三、川口浩：膜型プロスタグランジン E2 合成酵素-1 (mPGES-1) の骨折治癒および変形性関節症への関与. 第19回日本軟骨代謝学会. 2006. 3. 3-4 (はまぎんホールヴィアマール、横浜).
  75. 齊藤琢、池田敏之、鄭雄一、中村耕三、川口浩：S100A1, S100BはSOX9/SOX5/SOX6 (SOX trio) の標的分子であり、軟骨細胞に作用してその肥大化・石灰化を抑制する. 第19回日本軟骨代謝学会. 2006. 3. 3-4 (はまぎんホールヴィアマール、横浜).
  76. 矢野文子、大庭伸介、釘宮典孝、池田敏之、緒方直史、小笠原徹、中村耕三、川口浩、高戸毅、鄭雄一：新規軟骨誘導化合物チエノインダゾール誘導体はSox9と独立に作用して軟骨分化を促進し肥大化を抑制する. 第19回日本軟骨代謝学会. 2006. 3. 3-4 (はまぎんホールヴィアマール、横浜).



77. 筑田博隆、釘宮典孝、星和人、池田敏之、小笠原徹、河野博隆、亀倉暁、土田温子、横井伯英、中村耕三、米田嘉重郎、鄭雄一、川口浩：低身長ラットKMIの原因遺伝子 cGMP-dependent protein kinase II (cGKII) は Sox9 の核内移行を抑制し、軟骨細胞の肥大分化への分子スイッチとして働く。第 19 回日本軟骨代謝学会。2006. 3. 3-4 (はまぎんホールヴィアマール、横浜)。
- 【海外学会】
1. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Takadama H, Nakamura K, Kawaguchi H: New biocompatible and wear-resistant articulating surface of artificial joints for preventing aseptic loosening. 51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2005. 2. 20-23 (Washington D. C., USA)
  2. Kondo T, Hozumi T, Seichi A, Nakamura K: Local control by intraoperative radiotherapy for recurrence of metastatic spinal tumors previously treated by external radiotherapy. 9th International ARGOS Symposium (oral presentation). Paris, 2005. 1. 28
  3. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible polymer grafting inhibits loosening of artificial joint based on macrophage activation. 72nd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). 2005. 2. 23-27 (Washington D. C., USA).
  4. Itaka K, Kanayama N, Nishiyama N, Fukushima S, Yamasaki Y, Oba S, Chung UI, Kawaguchi H, Nakamura K, Kataoka K: Intelligent nanocarrier of plasmid DNA for bone regeneration. 51th annual meeting of the Orthopaedic Research Society. 2005. 3. 5-8 (New Orleans, Louisiana, USA).
  5. Ishihara K, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Konno T: Biomimetic surface on polyethylene liner for obtaining excellent lubrication. 19th European Conference on Biomaterials. 2005. 9. 11-15 (Sorrento, Italy).
  6. Kawamura N, Kugimiya F, Suzuki R, Tobe K, Kadowaki T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Akt1 in osteoblasts and osteoclasts contributes to the maintenance of bone mass and turnover (Young Investigator Award). 27th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005. 9. 23-27 (Nashville, Tennessee, USA).
  7. Saito T, Ikeda T, Nakamura K, Chung U, Kawaguchi H: S100A1 and S100B, transcriptional target molecules of SOX5, SOX6 and SOX9 (the SOX trio), inhibit hypertrophic differentiation and calcification of chondrocytes (Young Investigator Award). 27th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005. 9. 23-27 (Nashville, Tennessee, USA).
  8. Yamakawa K, Kamekura S, Murakami M, Kudo I, Uematsu S, Akira S, Nakamura K, Kawaguchi H: Contribution of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) in fracture healing and osteoarthritis. 27th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005. 9. 23-27 (Nashville, Tennessee, USA).
  9. Ogasawara T, Chikuda H, Ohba S, Chikazu D, Katagiri M, Yano F, Nakamura K, Chung U, Hoshi K, Takato T, Okayama H, Kawaguchi H: Functional switching of Runx2 by Cdk6 and Cdk4 in regulation of osteoblast differentiation. 27th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005. 9. 23-27 (Nashville, Tennessee, USA).
  10. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Hoshi K, Chung U, Nakamura K, Kawaguchi H: Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. 27th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005. 9. 23-27 (Nashville, Tennessee, USA).
  11. Hoshi K, Liu G, Ogasawara T, Asawa Y, Chung U, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H: Thyroid hormone (T3) realizes ideal redifferentiation of

dedifferentiated chondrocytes in cooperation with BMP-2 and insulin. 27th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005. 9. 23-27 (Nashville, Tennessee, USA).

12. Yoshimura N, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Cooper C: Comparing risk factors for hip and knee osteoarthritis in Japan and Britain. 27th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005. 9. 23-27 (Nashville, Tennessee, USA).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 組織癒着・関節拘縮防止材 特願 2005-243984
2. 脱分化型軟骨細胞の軟骨細胞への再分化培地 PCT 出願 PCT/JP2005-015280
3. 脱分化型軟骨細胞の軟骨細胞への再分化培地特願 2004-244114

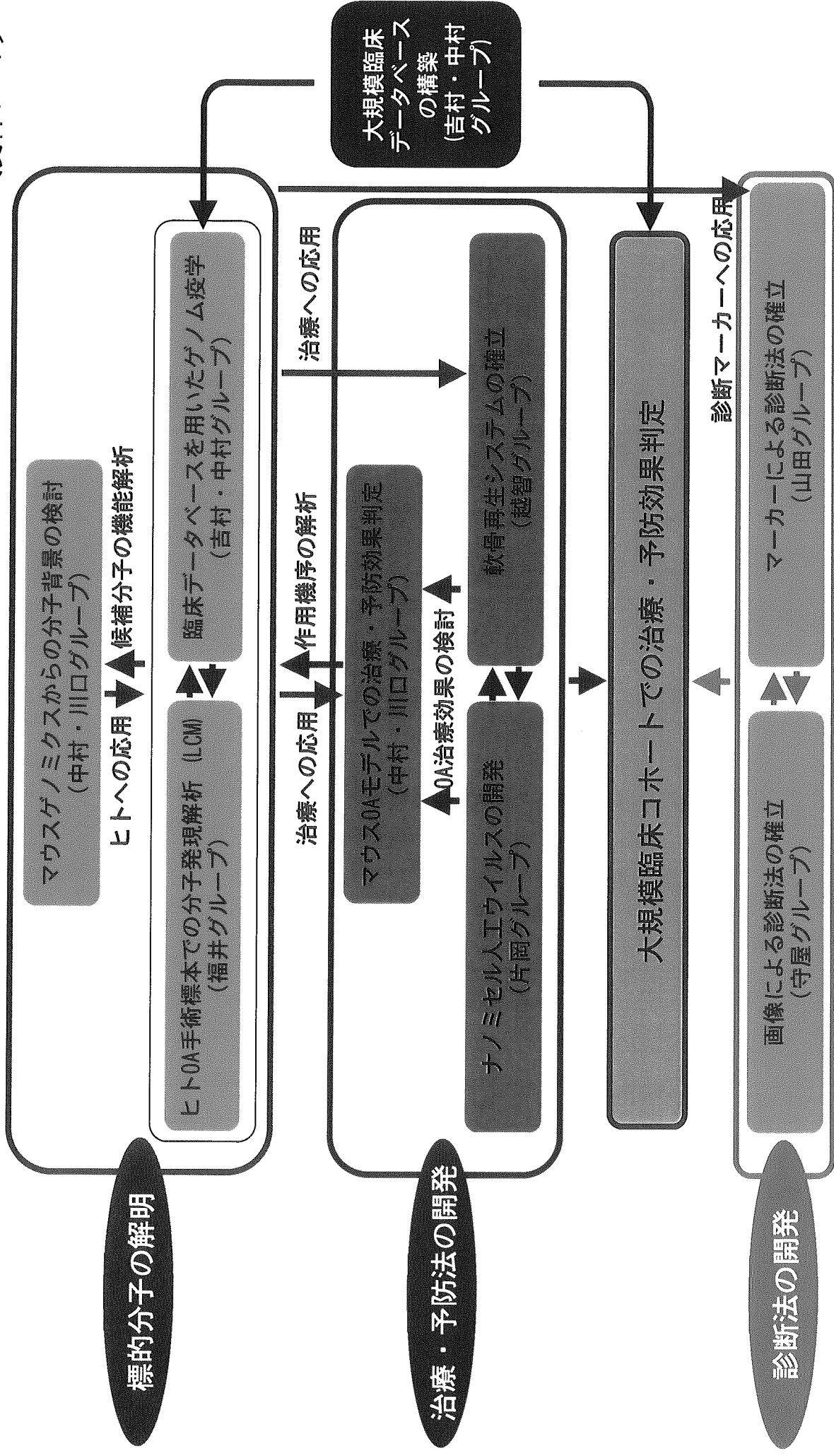


図1. 研究の全体構成

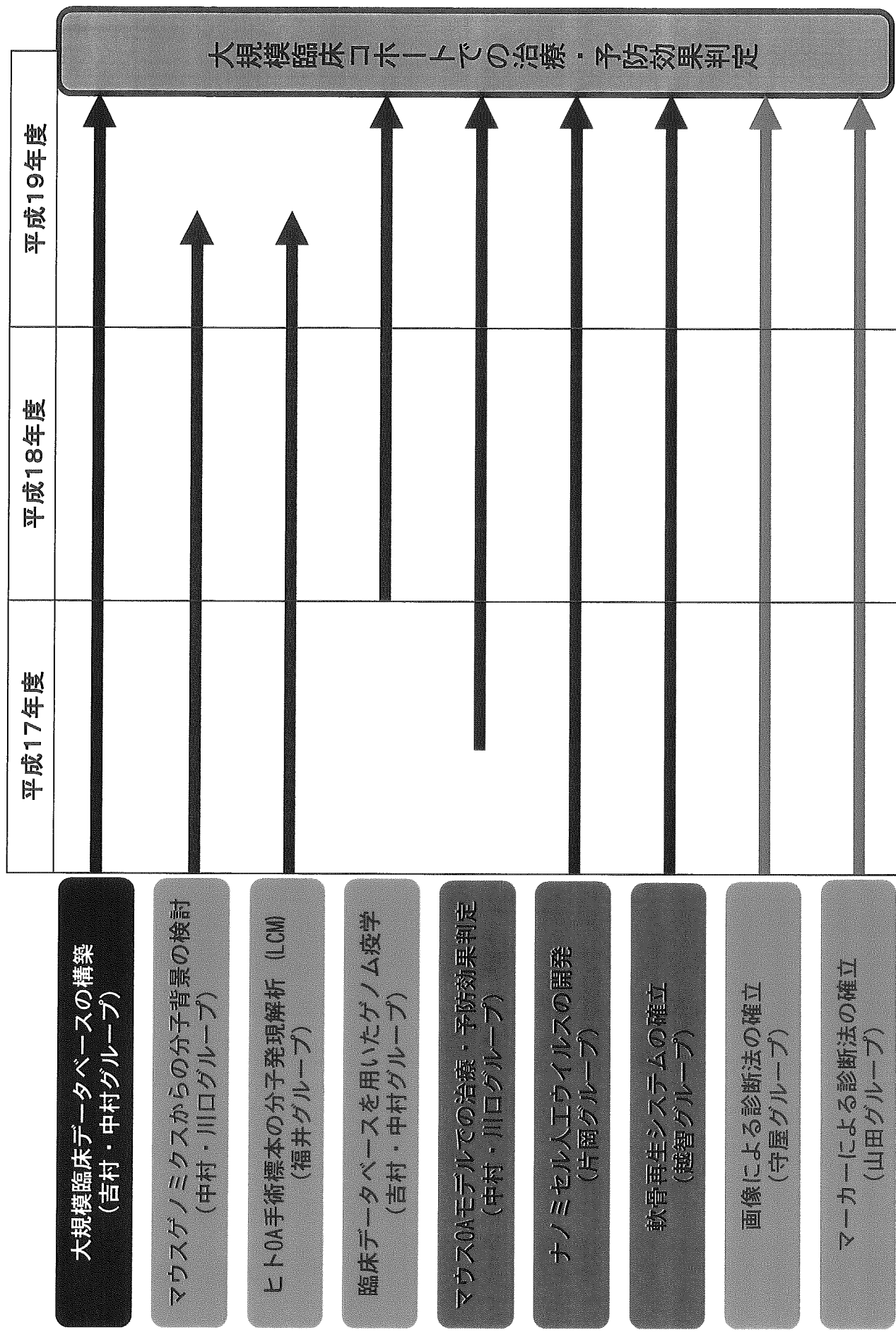


図2. 研究の年次計画