

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 18 年度総括研究報告書

主任研究者 中村 耕三

平成 19 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) 研究の全体構成 (図2) 研究の年次計画  
(図3) ゲノム疫学解析

## 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 (1) ----- 17  
ROAD プロジェクト  
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. 変形性関節症の大規模臨床総合データベースの確立 (2) ----- 22  
松代健診  
新潟大学超域研究機構  
大森 豪
3. 変形性関節症の標的分子の解明 (1) ----- 23  
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
4. 変形性関節症の標的分子の解明 (2) ----- 33  
LCMによるヒト OA 軟骨の解析  
国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
福井 尚志
5. 変形性関節症の治療・予防法の開発 (1) ----- 37  
外磁場発生装置を利用した軟骨修復法  
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. 変形性関節症の治療・予防法の開発 (2) ----- 40  
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

7. 変形性関節症の診断法の開発（1） .....	46
MRIによる画像診断	
千葉大学大学院医学研究院整形外科	
守屋 秀繁	
8. 変形性関節症の診断法の開発（2） .....	48
生化学マーカーによる診断	
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 .....

50

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 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く、その公的な研究支援規模も余りにも小さい。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 ROAD（Research on Osteoarthritis Against Disability）プロジェクトを樹立し、昨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。ROADプロジェクトでは既に3,000例以上の臨床情報とゲノム情報を網羅したベースラインデータを取得しているが、現在までの解析からその有病率を計算すると、膝OAで50-75%、腰椎OAで55-84%であり、従来の試算よりもはるかに高いものであることが判明した。また、有病率に影響する因子（性別、地域）は膝OAと腰椎OAでは全く異なっていた。更に、膝ではX線所見が痛みの有無と相関していたが腰での相関は弱かった。本年度の研究によって、世界に類を見ない規模のOAのゲノム疫学研究を遂行する基盤が確立された。標的分子の解明に関しては、MMPやRunx2など軟骨細胞の肥大分化がOA発症の引き金となることが示され、マウスジェネティクスとヒトLCMで共通の分子が同定され始めた。この両者を組み合わせることによってOAの分子ネットワークの解明が可能になると思われるが、これ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が明らかとなり、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ということが示された。更にOAの診断に関しても、その重症度を客観的に定量化するためのMRIによる画期的な方法が提唱され、また血清マーカーであるCOMP値やHA値がそれぞれ異なったOAのパラメータを予測するのに有用であることが示された。今後は、既に世界一の規模となっているデータベースを軸として、病態解明、治療・予防、診断法に関する研究を統合し、我が国から世界に発信する最先端の系統的なOA臨床研究に繋げる予定である。

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）

大森 豪

（新潟大学超域研究機構・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）

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（osteoarthritis; OA）の予防・治療法の確立に対する社会的ニーズの高まりは疑いの余地がない。厚生労働省国民生活基礎調査によると、高齢者が要支援の対象となる原因疾患の第1位は関節症である。また、国民全体の自覚症状の上位3疾患は、腰痛、肩こり、関節痛であり、これらのかかなりの部分が脊椎や四肢のOAによるものと考えられる。これらの事実には、OAの予防法・治療法の開発が、高齢者の健康寿命の延伸のみならず、全国民の健康向上に大きく寄与することを如実に示している。それにも拘わらず、OA研究は国内・国外を通じて、他の生活習慣病はもとより、骨粗鬆症や関節リウマチなどの他の運動器疾患に比べても明らかに遅れている。その病因については、危険因子として力学的負荷の蓄積が指摘されている程度で、細胞・分子レベルのメカニズムに関しては殆ど解明されていない。したがって、その治療法が対症療法の域を出ていないのは当然の帰結である。また、OA患者数は四肢・脊椎を含めて



国内で1000万人を越えると言われているが、これはあくまで推定値であり、その有病率・発症率などの基本的な疫学指標も国内外を通じて確立されていない。また、客観的かつ定量的な重症度の指標が存在しないため診断基準も曖昧なままである。すなわち、予防・治療法が開発されたとしても、それをエビデンスとして正確に評価する基本データも方法も存在していないのが現状である。OAに関する包括的・系統的な研究体制の確立は、いまや世界的に焦眉の課題と言える。

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予防・治療法の開発である(添付資料 図1, 図2参照)。まず、他の生活習慣病に比して明らかに遅れをとっている大規模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(吉村、大森)。具体的には10,000例規模の500項目以上に及ぶ詳細な臨床情報とゲノム情報を網羅したデータベースの構築を目指している。このデータベースを用いた観察疫学研究によって疫学指標や診断基準を確立して予防・治療の確固たるエビデンスとすること、ゲノム疫学研究によって大きな検出力を要求される正確なゲノムワイド関連解析を行うことを目指している。

同時に、従来我々が行ってきた分子生物学的手法を駆使して、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、マウスジェネティクス(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、上記標的分子関連シグナルの軟骨再生医療への応用(越智)、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)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。

2年目の本年度は、世界に類を見ない規模の大規模臨床統合データベースの作成に本格的に着手したことを始めとして、初年度で基盤が固まった包括プロジェクトを飛躍的に発展させることに成功した。

## B. 方法

### 【大規模臨床統合データベースの確立】

本年度、東大グループ(中村、川口、吉村)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・予防法を開発を目指して、その系統的・統合的研究体制ROAD(Research on Osteoarthritis Against Disability)プロジェクトを樹立した。このプロジェクトの骨子である、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医学研究施設「22世紀医療センター」内に2つの講座(関節疾患総合研究講座、臨床運動器医学講座)を開設した。このユニットはOA研究の拠点としては世界最大の規模であり、ここで観察疫学研究とゲノム疫学研究を行う(添付資料 図3)。研究方法は、2つの種類の異なるコホートからなる前向き研究である。ひとつは地域住民からなる3つの地域コホートであり、もうひとつは東大整形外科の関連病院ネットワークにおけるOA登録患者による臨床コホートである。前者を研究の主軸として、後者はこれを支持するものと位置づけている。前者は地域代表性を確認して確立したコホート集団であり、和歌山山村コホート、和歌山漁村コホート、板橋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、昨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。本年度は都市型(東京都板橋区)および山村型(和歌山県日高川町)コホートのベースライン調査を完了し、OAの有病率および痛みとの相関について解析した。50歳以上の住人1,885例を対象として、両膝関節および腰椎L1/2からL5/Sの5椎間における変形の重症度をKellgren/Lawrence(KL)gradeを用い、年齢にて補正した上で、OAの有病率に影響する因子および痛みとの関連について解析した。

また、本年度から、国内で最も大規模なOA地域コホートである新潟県松代町プロジェクト(大森)に参加して頂き、全国規模での統合データベースの確立を目指すこととした。本年度は、1979年以降7年間隔で行われている住民膝検診において2007年に予定されている第5回目の検診を前にプレ検診を実施した。CR-XPによる立位膝X線撮影、新しく開発した筋力定量評価装置による大腿四頭筋力評価、高速度動態解析カメラによる歩行分析、および尿中コラーゲン測定を行った。

### 【標的分子の解明】

マウスジェネティクスからのアプローチについては、我々が初年度に確立したマウス膝OA誘発モデルを作製し、各種コラーゲン、蛋白分解



酵素など関連分子の発現を、免疫染色、in situ hybridization を用いて経時的に観察した。また、OA への関与が疑われる転写因子 Runx2, carminerin, 炎症関連分子 COX-2, PGES, TNF- $\alpha$ , IL-1, シグナル分子 IRS-1, -2, PPAR- $\gamma$  の遺伝子改変マウスに OA モデルを作成し、OA の進行過程を組織学的、X 線にて検討し、軟骨破壊および骨棘形成を grading した。

ヒト OA 手術標本での発現解析については、laser capture microdissection (LCM) を用いて、人工関節置換手術の際に採取した OA 軟骨および対照軟骨を軟骨の層ごとに分離して採取し、軟骨変性に関与するタンパク分解酵素である MMP と ADAMTS およびその活性を制御する内在性タンパク TIMP の発現を検討した。また、OA 罹患軟骨において産生される軟骨基質の質を軟骨中に含まれる 3 種のコラーゲン (II, IX, XI) を定量的に抽出、分離することにより検証した。

#### 【治療・予防法の開発】

軟骨再生システムの開発に関しては、磁気標識した間葉系幹細胞と外磁場発生装置を使用して、関節内で間葉系幹細胞を軟骨欠損部に効果的に集積させ関節内での stem cell delivery system の基礎検討を行った。手術患者から採取した骨髓液から骨髓間葉系幹細胞 (BMC) を単離・培養の後に磁気標識を行ない、この標識が BMC の増殖能及び骨・軟骨・脂肪への分化能に及ぼす影響を評価した。次に、日本白色家兎の膝関節を摘出し、膝蓋骨に骨軟骨欠損を作製し、外磁場発生装置により膝関節に外磁場をかけた状態で関節内に磁気標識 BMC を注入後、移植細胞の局在を検討した。

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; PEG 分子量 12, 000, DET 鎖長 68) を用いたナノミセル遺伝子導入システムの細胞に対する安全性、遺伝子の発現持続、分化能を含めた細胞機能評価を中心に、システムの機能解析を in vitro, in vivo 遺伝子導入により行った。

#### 【診断法の開発】

画像診断としては、OA の進行と共に観察される MRI の大腿骨顆部の輪郭の不整像に着目し、これを自動計算するソフトウェアを開発した。内側型 OA 患者の MRI 情報を (DICOM data) を直接コンピュータに取り込み、独自に開発した不整度計測ソフトウェアを用いて 3 つのパラメータを計測した。また膝機能を Lysholm スコアおよび JOA スコアを用い評価した。計算された指数 (不整度) と膝機能の関係を調べることによ

て、不整度が OA の客観的な重症度を評価するための指標となりえるかを検討した。

また、膝 OA 患者を対象として血清マーカーが臨床的に OA の診断や進行予知などに有用化か否かを検討した。関節軟骨マトリックスに由来し軟骨代謝を反映するとされる血清 COMP (cartilage oligomeric matrix protein) 濃度、滑膜に由来し関節炎を反映するとされる血清 HA (ヒアルロン酸) 濃度をそれぞれ sandwich ELISA 法、inhibition binding protein 法にて測定し、OA の病期 (Kellgren and Lawrence grade)、関節裂隙、疼痛 VAS スコア、Lequesne index との関係について検討した。

#### C. D. 結果・考察

##### 【大規模臨床統合データベースの確立】

ROAD プロジェクトでは 10, 000 例以上の詳細な臨床情報とゲノム情報を網羅した大規模統合臨床データベースの構築を目指しているが、既に現段階で 3 つの住民コホートから 3, 000 例以上のベースラインデータを取得、5, 000 例以上の参加表明を得ている。その内、都市型と山村型の 2 つのコホートのベースラインデータを用いて有病率を計算すると、膝 OA で 50-75%、腰椎 OA で 55-84% であり、従来の試算よりもはるかに高いものであった。有病率に影響する因子 (性別、地域) は、膝と腰椎とで全く逆であり、このことは膝 OA と腰椎 OA が異なる背景を持つ疾患であることを示唆するものであった。OA 重症度と痛みの関連においては、膝では、KL grade 3, 4 において膝痛のリスクが男女とも高値であった。腰椎では男性よりも女性で OA 変化が腰痛に強く関与していたが、その程度は膝と比較すると軽度であり、痛みへの影響の程度も膝 OA と腰椎 OA では大きく違っていることが解明された。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、OA の危険因子について検討を加える予定である。なお、これらの対象者全員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。

松代町プロジェクトのプレ検診での総受診者数は約 1, 000 人であった。年齢別の変形性膝関節症の発症率は、これまでと同様に 40 歳以降年齢とともに増加しており、70 歳以上では男性の 30-40%、女性の 40-60% に膝 OA が認められた。また、大腿四頭筋力は男女とも年齢とともに低下していた。本プロジェクトにおける 20 年以上におよぶ縦断調査のデータは膝 OA の疫学調査とし



ては世界に例を見ない長期の資料である。今回のプレ検診を踏まえ、来年の本検診を実施することで長期の縦断疫学調査から得られたデータとゲノム情報を併せることで、これまでにはない変形性膝関節症の危険因子に関する情報が得られると期待される。

#### 【標的分子の解明】

マウスジェネティクスの解析から、Runx2によって永久軟骨であるはずの関節軟骨表層の軟骨細胞の肥大化が誘導されることがOA発症の引き金となること (*Arthritis Rheum* 54:2462, 2006)、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 (*Nature Med* 12:665, 2006) が示された。炎症関連分子を欠損させたマウスでは、どのマウスにおいてもWTと同程度にOAの発症・進行が見られ、炎症性因子はOAの原因分子としての可能性は低いと考えられた。同様に IRS-1, -2, PPAR $\gamma$ 欠損マウスについてもOAの程度にWTと有意な差は見られなかった。OAでは関節軟骨が過度の力学的負荷の蓄積に抗しきなくなると、成長軟骨に見られるような軟骨内骨化をするために細胞の肥大分化が起こるものと推察された。滑膜や靭帯に接して血管の侵入が可能な関節辺縁では軟骨内骨化が起こって力学的要請に応じた骨棘が出来る。一方、関節の内部では血管侵入が出来ないために骨化することなく軟骨の破壊だけで終わってしまうと考えられる。我々はCOL10プロモーターエンハンサー領域を同定してこれを用いた発現クローニングシステムを既に樹立しており、これを用いて軟骨細胞肥大化に関連する分子を網羅的に解析する予定である。

LCMを用いたヒトOA手術標本での発現解析において、OA進行に伴うMMP-13やADAMTS-5 (aggrecanase-2)の発現亢進と、TIMPの発現低下が関与している可能性が明らかになった。これらの分子は上記のマウスジェネティクスの解析からもその関与が指摘されている分子であり (*Arthritis Rheum* 54: 1814, 2006) (*Nature* 434:644, 2005)、その関与がヒトにおいても証明されたことになる。また、3種のコラーゲンの間にはOAによる産生亢進の程度に大きな差があり、IX, XI型コラーゲンの産生がOA軟骨において相対的に低下していると考えられた。ヒトの遺伝性疾患や遺伝子改変マウスの検討からこれらの産生低下は軟骨基質の脆弱性をもたらすことが知られている。今回の解析結果は、基質の産生亢進がむしろOAの進行を助長している可能性もあることを示すものと言える。

#### 【治療・予防法の開発】

軟骨再生システムのためのBMCの磁気標識が

可能であること、BMCの増殖能および骨・軟骨・脂肪への分化能が磁気標識により影響を受けないことが確認された。関節欠損モデルでも磁気による骨軟骨欠損部への集積が認められたことより、外磁場によるcell delivery system構築の実現性が確認された。今後、長期観察により軟骨修復に及ぼす影響などの臨床応用に向けての準備を行う予定である。

また、ナノミセル人工ウイルスを用いた培養細胞に対する分化誘導因子遺伝子導入によって、他の市販遺伝子導入試薬と比べて良好な細胞分化が確認された。細胞の正常機能に対しても、非常に影響少なく遺伝子導入の可能なシステムであることが示唆された。さらに、リン酸カルシウムにナノミセルを内包したGAM (gene activated matrix) を遺伝子導入に用いると、数週にわたる遺伝子発現が観察された。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in vivo投与すると、周囲細胞への遺伝子導入により著明に骨形成が促進された。このGAMの素材、造形、生理活性物質の配置により、再生誘導型インプラントへの展開を図る予定である。

#### 【診断法の開発】

MRIにおいて計測された3つの不整度 (area, ratio, error) は、LysholmスコアおよびJOAスコアと負の相関にあり、不整度が大きくなると膝機能が低下していくことが示された。また、JOAスコアのうち歩行時の疼痛が3つのパラメータとよく相関することがわかり、本システムにより客観的なOAの重症度を評価できることが示された。本法はMRIを撮像した後は半自動的に計測ができるため、従来の画像検査で問題となる検者間の差異が生じにくく、客観的な重症度の評価法として有用であると考えられる。

血清COMP値はX線上の関節裂隙と軽度の負の相関を認めたが、疼痛VASスコア、Lequesne indexなどの臨床スコアとの間に有意の相関は認めなかった。この値はX線病期のKL grade 3で最も高値を示し、KL grade4で逆に低値を示したことより、膝OAでは進行期までは軟骨代謝回転の亢進が存在するが末期では代謝回転が低下することを示していた。一方、血清HA値は関節裂隙とは相関は認めなかったが、疼痛VASスコア、Lequesne indexと相関を認め臨床スコアの悪い症例で高値を示した。この両者の結果は、OAの臨床症状は関節軟骨の状態以外にも、共存する二次性滑膜炎の影響を強く受けることを示唆している。

#### E. 結論

OA に対する系統的な研究体制の確立は国内外を通じて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旨せば、当面の研究内容が散発的・総花的になるのは不可避である。

しかしながら標的分子に関しては、マウスとヒトで共通の分子が同定され始めた。今後は、LCM で同定可能な基質蛋白や酵素と、マウスジェネティクスのアプローチが得意とするシグナル分子や転写因子との発現・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。

また、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が明らかとなり、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を期待される。

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、また血清マーカーが OA の進行を予測するのに有用であることが示された。

本年度に樹立した ROAD プロジェクトでは目標の 10,000 例以上の大規模統合臨床データベースが実現可能な数字であることがわかった。これは従来の国内外の OA データベースがいずれも 1,000~2,000 例のゲノム情報または臨床情報のみに限られていたことを考えると、画期的な規模と言える。将来的には、この大規模データベースを軸として、病態解明、治療・予防、診断法に関する研究を統合し、我が国から世界に発信する最先端の系統的な OA 臨床研究に繋げる予定である。

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. Ogata T, Iijima S, Hoshikawa S, Miura T, Yamamoto S, Oda H, Nakamura K, Tanaka S: Signaling axis in schwann cell proliferation and differentiation. *Mol Neurobiol* 33: 51-62, 2006
3. 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.
4. 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.
5. Yoshimura N, Kinoshita H, Hori N, Nishioka T, Ryujin M, Mantani Y, Miyake M, Takeshita T, Ichinose M, Yoshida M, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Cooper C: Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese men: a case-control study. *Mod Rheumatol* 16: 24-29, 2006.
6. Seichi A, Takeshita K, Kawaguchi H, Matsudaira K, Higashikawa A, Ogata N, and Nakamura K: Neurological level diagnosis of cervical stenotic myelopathy. *Spine* 31: 1338-1343, 2006.
7. Sakanishi H, Hoshi K, Nakajima S, Akune T, Takeshita K, Yamamoto M, Kawaguchi H, Nakamura K, and Seichi A: Vertebral hemangioma compressing the thoracic spinal cord: application of computer-aided navigation and intraoperative spinal sonography for surgery through anterior and posterior approaches. *J Orthop Sci* 11: 294-297, 2006.
8. 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. *Nature Med* 12: 665-670, 2006.
9. Yamaoka H, Asato H, Ogasawara T,



- Nishizawa S, Takahashi T, Nakatsuka T, Koshima I, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI, Takato T, and Hoshi K: Cartilage tissue engineering using human auricular chondrocytes embedded in different hydrogel materials. *J Biomed Mater Res A* 78: 1-11, 2006.
10. Horikoshi T, Maeda K, Kawaguchi Y, Chiba K, Mori K, Koshizuka Y, Hirabayashi S, Sugimori K, Matsumoto M, Kawaguchi H, Takahashi M, Inoue H, Kimura T, Matsusue Y, Inoue I, Baba H, Nakamura K, Ikegawa S: A large-scale genetic association study of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Hum Genet* 119: 611-616, 2006.
  11. Oka H, Yoshimura N, Kinoshita H, Saiga A, Kawaguchi H, and Nakamura K: Decreased activities of daily living and associations with bone loss among aged residents in a rural Japanese community: the Miyama Study. *J Bone Miner Metab* 24: 307-313, 2006.
  12. Kamekura S, Kawasaki Y, Hoshi K, Shimoaka T, Chikuda H, Maruyama Z, Komori T, Sato S, Takeda S, Karsenty G, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Contribution of runt-related transcription factor 2 to the pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability. Runx2 contributes to pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability. *Arthritis Rheum* 54: 2462-2470, 2006.
  13. Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, and Nakamura K: Cumulative incidence and changes in prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese community: A 10-year follow-up of the Miyama cohort. *Arch Osteoporosis* (online publication @ DOI 10.1007/s11657-006-0007-0)
  14. 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* 99: 196-208, 2006.
  15. 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* 15: 1521-1528, 2006.
  16. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, and Kawaguchi H: Grafting of biocompatible polymer for longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop Rel Res* 453: 58-63, 2006.
  17. Igawa K, Mochizuki M, Sugimori O, Shimizu K, Yamazawa Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Nishimura R, Suzuki S, Anzai M, Chung UI and Sasaki N: Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer. *J Artif Organs* 9: 234-40, 2006.
  18. Kono SJ, Ohshima Y, Hoshi K, Bonewald LF, Oda H, Nakamura K, Kawaguchi H, and Tanaka S: Erk pathways negatively regulate matrix mineralization. *Bone* 40: 68-74, 2007.
  19. Kosaki N, Takaishi H, Kamekura S, Kimura T, Okada Y, Minqi L, Amizuka N, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H, Toyama Y, and D'Armiento J: Impaired bone fracture healing in matrix metalloproteinase-13 deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 354: 846-51, 2007.
  20. Kawaguchi H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Matsushita T, Nakamura T, Mizuno K, Nakamura T, and Nakamura K: Local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone repair: a dose-escalation prospective trial on patients with osteotomy. *J Orthop Res* 25: 480-487, 2007.
  21. Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, and Ishihara K: Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci-Mater M* (in press).
  22. Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y,

- Nakamura K, and Ishihara K: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* (in press).
23. Ohba S, Ikeda T, Kugimiya F, Yano F, Lichtler AC, Nakamura K, Takato T, Kawaguchi H, and Chung UI: Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J* (in press).
  24. Saito T, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: S100A1 and B, transcriptional targets of SOX trio, inhibit terminal differentiation of chondrocytes. *EMBO Rep* (in press).
  25. Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, Konno T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Biomaterials* (in press).
2. 学会発表  
【国内学会】
1. 星地亜都司、竹下克志、川口浩、村上元昭、橋本整、緒方直史、岡敬之、中村耕三：術中超音波法からみた頸椎後縦靱帯骨化症に対する椎弓形成術の限界（シンポジウム：頸椎 OPLL. 前方法と後方法との選択根拠）. 第 35 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2006. 4. 21-22 (東京国際フォーラム、東京).
  2. 星地亜都司、竹下克志、川口浩、村上元昭、橋本整、緒方直史、中村耕三：コンピューターナビゲーションガイド下の頸椎スクリー挿入手術：有用性と限界. 第 35 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2006. 4. 21-22 (東京国際フォーラム、東京).
  3. 竹下克志、星地亜都司、松平浩、村上元昭、橋本整、緒方直史、原慶宏、川口浩、中村耕三：患者立脚型日本整形外科学会頸部脊髄症治療成績判定基準の妥当性の検証. 第 35 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2006. 4. 21-22 (東京国際フォーラム、東京).
  4. 星地亜都司、竹下克志、川口浩、緒方直史、中村耕三：術後 C5 麻痺の病態：MRI による検討. 第 35 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2006. 4. 21-22 (東京国際フォーラム、東京).
  5. 竹下克志、星地亜都司、松平浩、緒方直史、村上元昭、橋本整、原慶宏、川口浩、中村耕三：脊椎疾患における効用値. 第 35 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2006. 4. 21-22 (東京国際フォーラム、東京).
  6. 川口浩：骨・関節疾患治療の新展開. 平成 18 年度 群馬慢性疼痛研究会. 2006. 4. 21 (群馬ロイヤルホテル、群馬).
  7. 川口浩、亀倉暁、山田高嗣、山川聖史、中村耕三：マウスゲノミクスによる変形性関節症の分子背景の解明（シンポジウム：変形性関節症 up-to-date）. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006. 4. 23-26 (長崎ブリックホール、長崎).
  8. 川口浩、中村耕三：リコンビナントヒト線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2) による骨折治癒促進（シンポジウム：骨折治療の新世紀）. 第 79 回日本整形外科学会学術集会. 2006. 5. 18-21 (パシフィコ横浜、神奈川県).
  9. 岡敬之、吉村典子、川口浩、中村耕三：厚生労働省医療施設調査に見る運動器研修の必要性（パネルディスカッション：臨床研修制度と整形外科）. 第 79 回日本整形外科学会学術集会. 2006. 5. 18-21 (パシフィコ横浜、神奈川県).
  10. 吉村典子、岡敬之、川口浩、中村耕三：変形性関節症の疫学研究（シンポジウム：変形性関節症の病態解明・診断・治療の新世紀）. 第 79 回日本整形外科学会学術集会. 2006. 5. 18-21 (パシフィコ横浜、神奈川県).
  11. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Nakamura K, and Kawaguchi H: Biocompatible MPC polymer grafting prevents aseptic loosening of the artificial hip joints (シンポジウム：Advances in total hip replacement). 第 79 回日本整形外科学会学術集会. 2006. 5. 18-21 (パシフィコ横浜、神奈川県).
  12. Seichi A, Takeshita K, Kawaguchi H, and Nakamura K: Application of the navigation system to spine surgery (シンポジウム：Current status of spinal surgery). 第 79 回日本整形外科学会学術集会. 2006. 5. 18-21 (パシフィコ横浜、神奈川県).
  13. Seichi A, Takeshita K, Murakami M, Hashimoto H, Kawaguchi H, and Nakamura K: Clinical accuracy of computer-assisted



- cervical screw placement. 第79回日本整形外科学会学術集会. 2006. 5. 18-21 (パシフィコ横浜、神奈川県).
14. Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T, Kimura M, Nakamura K, and Kawaguchi H: New treatment for “intrasyvovial-like” tendon healing: biodissociated phospholipid polymer hydrogel prevents adhesion without impairing tendon healing. 第79回日本整形外科学会学術集会. 2006. 5. 18-21 (パシフィコ横浜、神奈川県).
  15. Takeshita K, Seichi A, Shoda N, Koshizuka Y, Kawasaki Y, Kawaguchi H, and Nakamura K: Active range of motion of the whole spine in patients with cervical myelopathy who underwent laminoplasty. 第79回日本整形外科学会学術集会. 2006. 5. 18-21 (パシフィコ横浜、神奈川県).
  16. 川口浩、阿久根徹、緒方直史、星和人、篠田裕介、河村直洋、山口雅之、鄭雄一、門脇孝、中村耕三: 糖代謝・脂質代謝調節分子による骨代謝制御 (ミニシンポジウム: 骨代謝の神経・内分泌系による調節). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  17. 山田高嗣、河野博隆、腰塚裕、中村耕三、加藤茂明、川口浩: 軟骨特異的新規遺伝子 carminerin の機能解析—病的骨化への関与 (ミニシンポジウム: 硬組織疾患とモデル動物). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  18. 釘宮典孝、中村耕三、川口浩、鄭雄一: Bone morphogenetic protein シグナルによる骨形成調節作用 (ミニシンポジウム: 骨芽細胞の分化制御). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  19. 河村直洋、釘宮典孝、門脇孝、中村耕三、鄭雄一、川口浩: Akt1 シグナルは FoxO3a、Bim の抑制を介して骨芽細胞のアポトーシスを阻害して骨量を維持する (学会奨励賞受賞) (IOF-ANZBMS Travel Award 受賞). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  20. 川崎洋介、釘宮典孝、筑田博隆、池田敏之、星和人、小笠原徹、亀倉暁、齊藤琢、矢野文子、中村耕三、鄭雄一、川口浩: cGKII は GSK3 $\beta$  をリン酸化・不活化することによって軟骨細胞の肥大分化を制御する (優秀演題賞受賞) (IOF-ANZBMS Travel Award 受賞). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  21. 篠田裕介、緒方直史、真鍋一郎、山田高嗣、釘宮典孝、鄭雄一、中村耕三、川口浩: 転写因子 KLF5 による軟骨内骨化の制御とそのメカニズム (IOF-ANZBMS Travel Award 受賞). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  22. 篠田裕介、緒方直史、東川晶郎、中村耕三、鄭雄一、川口浩: 副甲状腺ホルモンの骨形成および骨吸収促進作用の細胞・分子メカニズム (IOF-ANZBMS Travel Award 受賞). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  23. 池田敏之、齋藤琢、牛田正宏、菅哲徳、矢野文子、中村耕三、川口浩、鄭雄一: p63 は軟骨特異的遺伝子の転写を活性化する. 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  24. 池田敏之、齋藤琢、牛田正宏、菅哲徳、矢野文子、中村耕三、川口浩、鄭雄一: SOX6 プロモーターには種間高度保存エンハンサー配列が存在する. 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  25. 吉村典子、村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、雑賀明宏、鈴木隆雄、吉田英世、石橋英明、山本精三、川口浩、中村耕三: 一般住民における変形性関節症の有病率とその地域差: Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) プロジェクト. 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  26. 岡敬之、吉村典子、村木重之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、雑賀明宏、川口浩、中村耕三: ビタミン K 摂取不足は変形性膝関節症と相関する: ROAD (research on osteoarthritis against disability) プロジェクト山村部コホートにおける検討 (IOF-ANZBMS Travel Award 受賞). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  27. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、鈴木隆雄、吉田英世、石橋英明、山本精三、川口浩、中村耕三: 変形性腰椎症の高位別有病率と腰痛との相関: ROAD (research on osteoarthritis against disability) プロジェクト都市部高齢者コホートにおける検討 (IOF-ANZBMS Travel Award 受賞). 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京フ



- アッシュンタウン、東京).
28. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、雜賀明宏、鈴木隆雄、吉田英世、石橋英明、山本精三、川口浩、中村耕三：変形性膝関節症の重症度と膝痛との相関：ROAD (research on osteoarthritis against disability) プロジェクト都市部・山村部高齢者コホートにおける検討. 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  29. 星和人、小笠原徹、浅輪幸世、高橋嗣明、鄭雄一、高戸毅、中村耕三、川口浩：自家軟骨細胞から大量永久軟骨再生のための最適シグナル条件の系統的・網羅的検索. 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  30. 斎藤琢、池田敏之、東川昌郎、鄭雄一、中村耕三、川口浩：Hypoxia-inducible factor (HIF) ファミリー分子 HIF2A と ARNT は 10 型コラーゲンの転写・発現を誘導する. 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  31. 井川和代、望月学、西村亮平、杉森理、清水康太郎、鈴木茂樹、大庭伸介、高戸毅、中村耕三、川口浩、佐々木伸雄、鄭雄一：3次元プリンターを用いたテーラーメイド人工骨の直接造形と移植試験. 第24回日本骨代謝学会. 2006. 7. 6-8 (東京ファッションタウン、東京).
  32. 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、金野智浩、高玉博朗、山脇昇、京本政之、鄭雄一、中村耕三、川口浩：生体適合性ポリマーと生体の相互作用 - 摩擦粉が骨吸収に与える影響の検討 - (ワークショップ：バイオマテリアルと生体の相互作用). 第27回 日本炎症・再生医学界会. 2006. 7. 11-12 (京王プラザホテル、東京).
  33. 川口浩：変形性関節症の病態解明・治療の新世紀. 福島整形外科フォーラム (特別講演). 2006. 7. 13 (ホテル辰巳屋、福島).
  34. 川口浩、星和人、中村耕三：FGF-2 による骨癒合促進 - 基礎から臨床へ - (シンポジウム：骨癒合の診断と利用可能な骨癒合促進法). 第32回日本骨折治療学会. 2006. 7. 14-15 (仙台国際センター、宮城).
  35. 篠田裕介、緒方直史、東川晶郎、中村耕三、鄭雄一、川口浩：副甲状腺ホルモンの骨形成および骨吸収促進作用の細胞・分子メカニズム (日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会ジョイントシンポジウム：骨粗鬆症基礎研究の過去、現在、未来). 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル、東京).
  36. 吉村典子、岡敬之、村木重之、川口浩、中村耕三：男性骨粗鬆症：骨折頻度と骨代謝マーカー値 (シンポジウム：男性骨粗鬆症). 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル、東京).
  37. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、石橋英明、山本精三、川口浩、中村耕三：大腿骨頸部骨折男性例の生命予後 - 女性例との比較 - (シンポジウム：男性骨粗鬆症). 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル、東京).
  38. 篠田裕介、緒方直史、東川晶郎、中村耕三、鄭雄一、川口浩：副甲状腺ホルモン (PTH) は分化した骨芽細胞に作用し、骨髄前駆細胞による骨吸収および骨形成を促進する. 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル、東京).
  39. 河村直洋、釘宮典孝、門脇孝、中村耕三、鄭雄一、川口浩：Akt1 シグナルは FoxO3a、Bim の抑制を介して骨芽細胞のアポトーシスを阻害する. 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル、東京).
  40. 吉村典子、岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：骨粗鬆症の有病率の推移と発生率の推定. 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル、東京).
  41. 吉村典子、村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、雜賀明宏、鈴木隆雄、吉田英世、石橋英明、山本精三、川口浩、中村耕三：変形性関節症の有病率と患者数の推定：Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) プロジェクト. 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル、東京).
  42. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、雜賀明宏、鈴木隆雄、吉田英世、石橋英明、山本精三、川口浩、中村耕三：変形性膝関節症が膝痛へ与える影響 - 都市部と山村部での比較 -：ROAD (research on osteoarthritis against disability) プロジェクト. 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル、東京).
  43. 岡敬之、吉村典子、村木重之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、雜賀明宏、川口浩、中村耕三：変形性膝関節症と経口摂取栄養素との関連：ROAD (research on osteoarthritis against disability) プロ

- ジェクト山村部コホートにおける検討. 第8回日本骨粗鬆症学会. 2006. 10. 12-14 (京王プラザホテル, 東京).
44. 川口浩、阿久根徹、緒方直史、川野健一、河野博隆、中村耕三：老化による骨粗鬆化の分子メカニズム - マウスゲノミクスからのアプローチ -. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  45. 亀倉暁、川崎洋介、竹田秀、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21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  46. 篠田裕介、緒方直史、山田高嗣、鄭雄一、中村耕三、川口浩：KLF5は骨格の発生・成長における軟骨内骨化の最終段階を制御している転写因子である. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  47. 川崎洋介、釘宮典孝、筑田博隆、中村耕三、鄭雄一、川口浩：cGKIIはGSK3 $\beta$ をリン酸化・不活化することによって軟骨細胞の肥大分化を制御する. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  48. 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、京本政之、中村耕三、川口浩：ナノ表面処理による人工股関節の長寿命化. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  49. 丸山善治郎、古市達哉、川口浩、中村耕三、小守壽文：Runx2は、骨芽細胞の分化を調節することにより骨の質を決定する. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  50. 篠田裕介、緒方直史、東川晶郎、中村耕三、鄭雄一、川口浩：PTHのターゲットは分化した骨芽細胞であり、独立したシグナルを介して骨髄前駆細胞による骨吸収および骨形成を促進する. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  51. 小崎直人、高石官成、堀内圭輔、川口浩、中村耕三、戸山芳昭：変形性関節症および関節リウマチにおけるMMP-13の役割. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  52. 吉村典子、岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：都市型および地方型コホートを用いた中高年者における変形性関節症の有病率とその疫学的特性. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  53. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：大規模コホートにおける変形性膝関節症の有病率と膝痛への影響. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  54. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：腰椎椎間別における変形性腰椎症の有病率と腰痛への影響. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  55. 菅哲徳、池田敏之、斎藤琢、中村耕三、川口浩、鄭雄一：II型コラーゲンプロモーターと未分化軟骨細胞株ATDC5を用いた軟骨分化蛍光リアルタイムモニタリングシステムの構築. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  56. 岡敬之、吉村典子、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：コンピュータによる変形性膝関節症X線画像自動読影システムの開発. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  57. 池田敏之、斎藤琢、牛田正宏、中村耕三、川口浩、鄭雄一：SOX6プロモーターの同定と機能解析. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  58. 星和人、鄭雄一、中村耕三、川口浩：永久軟骨を再生させるための軟骨細胞再分化誘導法の検討と作用機序の解明. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 2006. 10. 19-20 (長崎ブリックホール, 長崎).
  59. 星和人、小笠原徹、鄭雄一、川口浩、中村耕三、高戸毅：インプラント型再生軟骨による永久軟骨再生の試み. 東京大学生命科学ネットワークシンポジウム. 2006. 11. 25 (東京大学安田講堂, 東京).
  60. 吉村典子、村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：大規模住民コホートによる変形性関節症の有病率の推定：Research on Osteoarthritis Against



- Disability (ROAD) プロジェクト. 東京大学生命科学ネットワークシンポジウム. 2006. 11. 25 (東京大学安田講堂, 東京).
61. 茂呂徹, 高取吉雄, 山本基, 苅田達郎, 石原一彦, 金野智浩, 京本政之, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合型ポリマーナノグラフトを基盤とした長寿命型人工股関節の開発. 東京大学生命科学ネットワークシンポジウム. 2006. 11. 25 (東京大学安田講堂, 東京).
  62. 鄭雄一, 川口浩, 高戸毅, 中村耕三, 佐々木伸雄, 片岡一則: インテリジェント型運動器インプラントの開発. 東京大学生命科学ネットワークシンポジウム. 2006. 11. 25 (東京大学安田講堂, 東京).
  63. 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 馬淵昭彦, 川口浩, 中村耕三: 変形性関節症の有病率の推定: Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) プロジェクトより. 日本疫学会. 2007. 1. 26-27 (広島).
  64. 川崎洋介, 釘宮典孝, 筑田博隆, 池田敏之, 斎藤琢, 矢野文子, 東川晶郎, 牛田正宏, 中村耕三, 鄭雄一, 川口浩: cGMP-dependent kinase II (cGKII) は glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) をリン酸化・不活化することによって生体内で軟骨細胞の肥大分化を制御する. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  65. 菅哲徳, 池田敏之, 斎藤琢, 中村耕三, 鄭雄一, 川口浩: 軟骨分化蛍光リアルタイムモニタリング細胞株 ATDC5-S2RD5 の樹立と新規軟骨分化誘導因子 SNX19 の同定. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  66. 岡敬之, 吉村典子, 村木重之, 馬淵昭彦, 延與良夫, 吉田宗人, 川口浩, 中村耕三: 変形性膝関節症と食生活習慣との関係: ROAD プロジェクト山村部コホートにおける検討. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  67. 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 馬淵昭彦, 延與良夫, 吉田宗人, 雑賀明宏, 鈴木隆雄, 吉田英世, 石橋英明, 山本精三, 川口浩, 中村耕三: 本邦における変形性膝関節症および変形性腰椎症の有病率: Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) プロジェクト. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  68. 馬淵昭彦, 村木重之, 岡敬之, 吉村典子, 川口浩, 中村耕三: 日本人における変形性膝関節症感受性遺伝子の関連解析. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  69. 斎藤琢, 池田敏之, 東川昌郎, 矢野文子, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: Hypoxia-inducible factor (HIF) ファミリー分子 HIF2 $\alpha$  と ARNT は 10 型コラーゲンの転写・発現を誘導する. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  70. 篠田裕介, 緒方直史, 真鍋一郎, 山田高嗣, 釘宮典孝, 鄭雄一, 永井良三, 中村耕三, 川口浩: 転写因子 KLF5 による軟骨内骨化の制御とそのメカニズム. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  71. 岡敬之, 吉村典子, 村木重之, 馬淵昭彦, 川口浩, 中村耕三: 変形性膝関節症 X 線画像自動読影システムの開発とその信頼性. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  72. 村木重之, 吉村典子, 岡敬之, 馬淵昭彦, 延與良夫, 吉田宗人, 雑賀明宏, 鈴木隆雄, 吉田英世, 石橋英明, 山本精三, 川口浩, 中村耕三: 変形性関節症が痛みに及ぼす影響: ROAD プロジェクト. 第20回日本軟骨代謝学会. 2007. 3. 2-3 (岡山コンベンションセンター, 岡山).
  73. 竹下克志, 筑田博隆, 東川晶郎, 石山典幸, 星地亜都司, 川口浩, 中村耕三: 頸椎椎弓形成術における頭尾側の部分椎弓切除について. 第47回関東整形災害外科学会. 2007. 3. 23-24 (シエーンバツハ・サポー, 東京).  
【海外学会】
1. Kawasaki Y, Kugimiya F, Chikuda H, Ikeda T, Saito T, Yano F, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: cGKII Controls Hypertrophic Differentiation of Chondrocytes through Phosphorylation and Inactivation of GSK-3 $\beta$  (Young Investigator Award). 28th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006. 9. 15-19 (Philadelphia, Pennsylvania, USA).
  2. Shinoda Y, Ogata N, Manabe I, Kugimiya N, Chung UI, Nagai R, Nakamura K, and Kawaguchi H: Kruppel-like zinc-finger transcription factor 5 (KLF5) contributes to the last stage of endochondral ossification through

- transcriptional induction of MMP-9. 28th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006. 9. 15-19 (Philadelphia, Pennsylvania, USA).
3. Shinoda Y, Kawaguchi H, Higashikawa A, Nakamura K, Chung UI, and Ogata N: Intermittent and continuous PTH treatments act on differentiated osteoblasts which induce bone formation and resorption through distinct mechanisms. 28th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006. 9. 15-19 (Philadelphia, Pennsylvania, USA).
  4. Saito T, Ikeda T, Higashikawa A, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: Transcriptional induction of type X collagen by hypoxia-inducible factor (HIF) family members HIF2A and ARNT in chondrocytes. 28th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006. 9. 15-19 (Philadelphia, Pennsylvania, USA).
  5. Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: Identification and characterization of embryonic SOX6 promoter. 28th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006. 9. 15-19 (Philadelphia, Pennsylvania, USA).
  6. Hoshi K, Liu G, Ogasawara T, Asawa Y, Takahashi T, Yamaoka H, Chung UI, Takato T, Nakamura K, and Kawaguchi H: Optimal combination of soluble factors for tissue engineering of permanent cartilage with high quality and quantity from autologous human chondrocytes. 28th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006. 9. 15-19 (Philadelphia, Pennsylvania, USA).
  7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saiga A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Kawaguchi H, and Nakamura K: Prevalence of osteoarthritis at knee and lumbar spine in urban and rural communities: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) study. 28th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006. 9. 15-19 (Philadelphia, Pennsylvania, USA).
  8. Kawasaki Y, Kugimiya F, Chikuda H, Ikeda T, Kamekura S, Yano F, Saito T, Higashikawa A, Ushita M, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Cyclic GMP-dependent protein kinase II (cGKII) controls hypertrophic differentiation of chondrocytes through phosphorylation and inactivation of GSK-3 $\beta$  (Outstanding Abstract Award) (Roger Melick Young Investigator Award) (Travel Award). IOF-ANZBMS (3rd IOF Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis and 16th Annual Meeting of the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society) 2006. 10. 22-26 (Port Douglas, Australia).
  9. Shinoda Y, Ogata N, Manabe I, Yamada T, Kugimiya F, Chung UI, Nagai R, Nakamura K, and Kawaguchi H: Kruppel-Like Zinc-Finger Transcription Factor 5 (KLF5) Contributes to the last stage of endochondral ossification through transcriptional induction of MMP-9 (Travel Award). IOF-ANZBMS (3rd IOF Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis and 16th Annual Meeting of the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society) 2006. 10. 22-26 (Port Douglas, Australia).
  10. Kawamura N, Kugimiya F, Tobe K, Kadowaki T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Akt1 in Osteoblasts and osteoclasts contributes to the maintenance of bone mass and turnover (Travel Award). IOF-ANZBMS (3rd IOF Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis and 16th Annual Meeting of the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society) 2006. 10. 22-26 (Port Douglas, Australia).
  11. Shinoda Y, Kawaguchi H, Higashikawa A, Nakamura K, Chung UI, and Ogata N: Intermittent and continuous PTH treatments act on differentiated osteoblasts which induce bone formation and resorption through distinct mechanisms. IOF-ANZBMS (3rd IOF Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis and 16th Annual Meeting of the Australian & New Zealand Bone &



- Mineral Society) 2006. 10. 22-26 (Port Douglas, Australia).
12. Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saiga A, Kawaguchi H, and Nakamura K: Vitamin K intake is lower in knee osteoarthritis patients - A general population-based cohort study - The ROAD project. IOF-ANZBMS (3rd IOF Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis and 16th Annual Meeting of the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society) 2006. 10. 22-26 (Port Douglas, Australia).
  13. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saiga A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Kawaguchi H, Nakamura K, and Yoshimura N: The impact of osteoarthritis on knee pain in urban and rural communities: the Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) study. IOF-ANZBMS (3rd IOF Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis and 16th Annual Meeting of the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society) 2006. 10. 22-26 (Port Douglas, Australia).
  14. Kawaguchi H, Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saiga A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, and Nakamura K: Prevalence of radiographic osteoarthritis of knee and lumbar spine, and its association with pain: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) study. 2006 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2006. 12. 7-10 (Prague, Czech Republic).

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

発明者：中村耕三、川口浩、茂呂徹、石原一彦、木村美都奈

権利者：中村耕三、川口浩、茂呂徹、石原一彦、木村美都奈

番号：特願 2005-243984

取得年月日：未

出願先：日本

2. 低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節

発明者：京本政之、二塚健、石原一彦、金野智浩、中村耕三、高取吉雄、川口浩、茂呂徹、

橋本雅美

出願者：日本メディカルマテリアル株式会社、石原一彦、金野智浩、中村耕三、高取吉雄、川口浩、茂呂徹

特願：2006-338601

出願日：2006. 12. 15

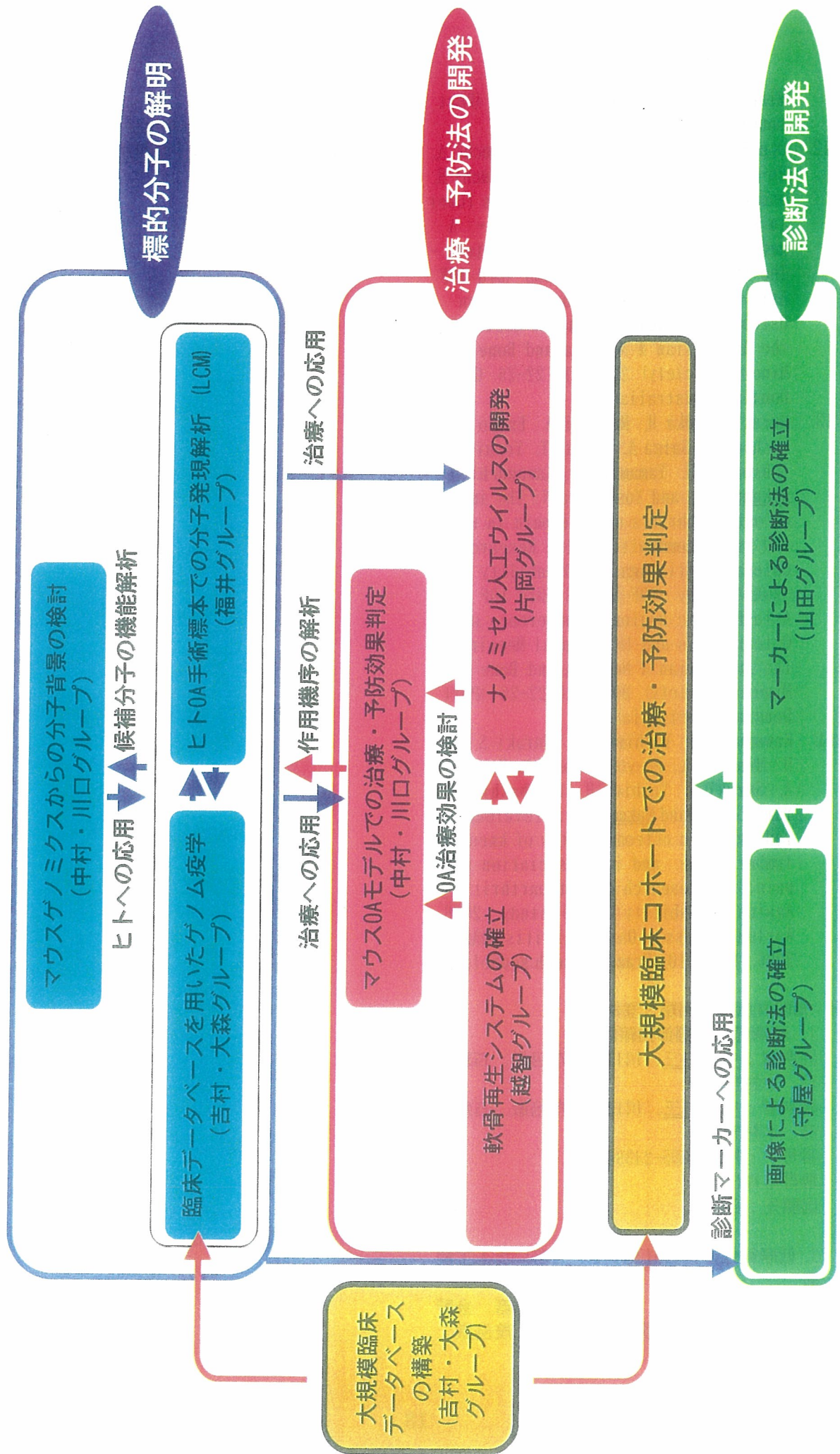


図1. 研究の全体構成



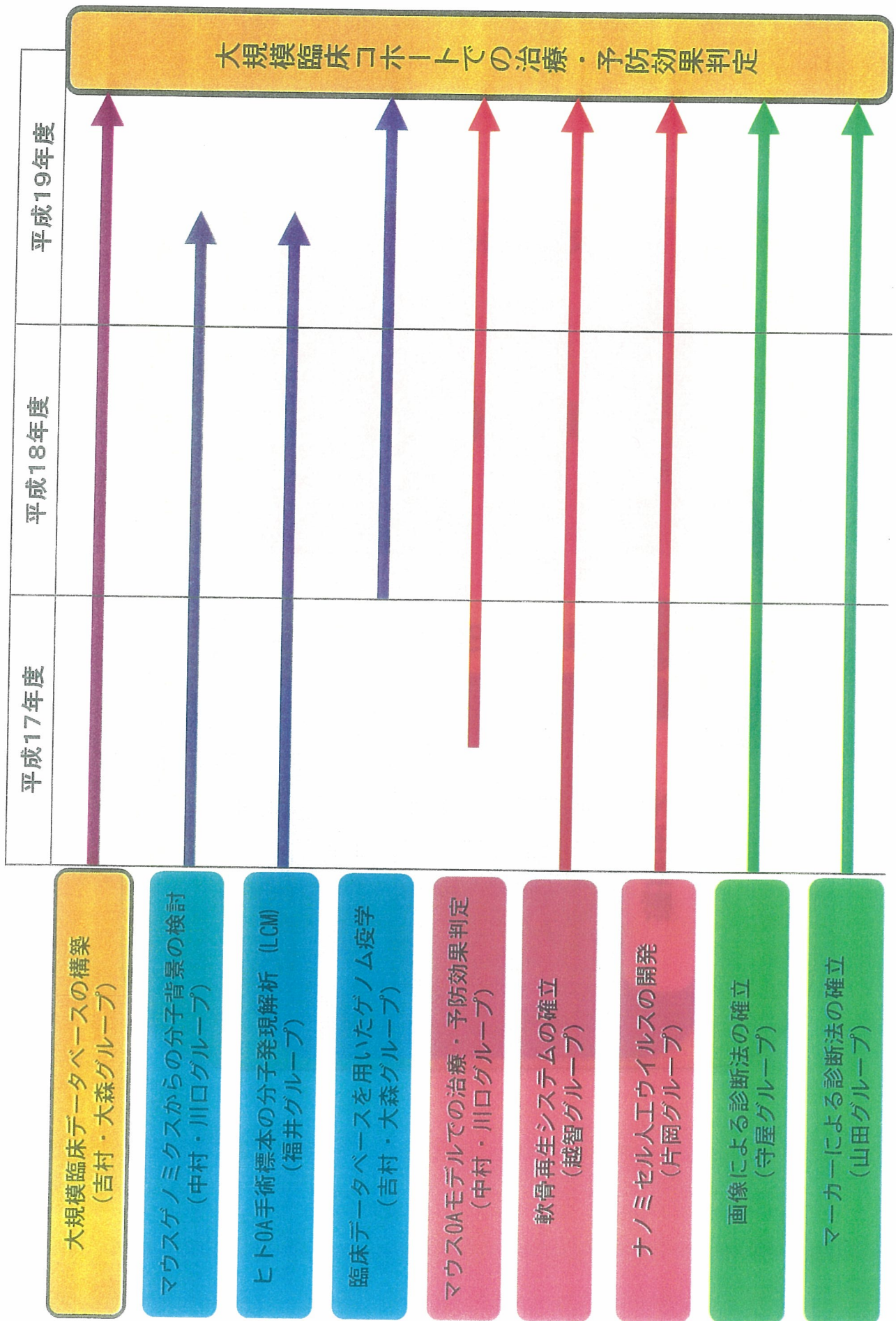


図2. 研究の年次計画



図3. ゲノム疫学解析