

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 17～19 年度総合研究報告書
第 1 分冊 (1/2)

主任研究者 中村 耕三
平成 20 年 3 月

目 次

第 1 分冊

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧 39

III. 研究成果の刊行物・別刷①

(平成 19 年度分)

第 2 分冊

III. 研究成果の刊行物・別刷②

(平成 18 年度・17 年度分)

I. 総合研究報告

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）
総合研究報告書

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（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。しかしながら、国民はOAに対して良質かつ適切な医療の提供を受けていない。これは、OA研究が他の生活習慣病はもとより、関節リウマチや骨粗鬆症などの他の運動器疾患に比べても明らかに遅れているからである。その病因は殆ど解明されておらず、したがって治療法は対症療法の域を出ていない。基本的な疫学指標も確立されておらず、診断基準も曖昧なままである。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ROAD（Research on Osteoarthritis Against Disability）プロジェクトを樹立し、本研究費補助金事業を軸として活動を行ってきた。ROADプロジェクトでは3,000例を超える世界最大規模のベースライン調査を終了し、本ベースライン調査において、OAの有病率が従来の試算を遙かに超えているものであることが明らかとなった。標的分子に関しては、マウスジェネティクスとlaser capture microdissection (LCM)によって摘出したヒトサンプルから、永久軟骨である関節軟骨に軟骨内骨化シグナルが誘導されることがOAの発症メカニズムである可能性が示された。これらの関連分子を標的とした治療への応用のために、高分子ナノミセルによる効率的・非侵襲的な遺伝子導入システムを開発し、今後の軟骨再生医療における新機軸としてのcell delivery systemが創成された。OAの診断に関しても、その重症度を数値化するためのMRIによる画期的なシステムが確立され、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。3年間の活動によって、すべてのサブテーマで世界に先駆けて本格的なOA研究の基盤を構築することが出来た。本課題の各サブテーマで得られた知見を更に発展させるべく、来年度以降はサブテーマ毎に細分化した複数の申請課題に更新して、集中的・発展的な研究へと繋げたいと考えている。

分担研究者氏名・所属機関・役職

越智光夫

（広島大学大学院医歯薬学総合研究科運動機能
再建学・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・准教授）

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・客員准教授）

佐粧孝久

（千葉大学大学院医学研究院整形外科・助教）

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。厚労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、これらの大部分がOAによるものと考え
られる。しかしながら、国民はOAに対して良質
かつ適切な医療の提供を受けていない。これは、
OA研究が他の生活習慣病はもとより、関節リウ
マチや骨粗鬆症などの他の運動器疾患に比べて
も明らかに遅れているからである。その病因は
殆ど解明されておらず、したがって治療法は対
症療法の域を出ていない。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。

A. 研究目的

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・治療法の開発のための基盤作りである。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を第一目標とした（吉村、大森）。すなわち、詳細な臨床情報とゲノム情報を網羅したデータベースを用いた観察疫学研究によって基本的な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、これを将来的には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に繋げることを目指した。

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探索した。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）のアプローチから OA の分子背景に迫り、治療・予防の標的分子の解明を目指した。また、画期的な治療・予防法の開発を目指して、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）を進めた。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した。

B. 研究方法

【大規模臨床統合データベースの確立】

東大グループ（中村、川口、吉村）は、OA の画期的な治療・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。3 年間の ROAD プロジェクトの調査により、都市型コホート 1,350 人、山村型コホート 864 人、漁村型コホート 826 人からなる総計 3,040 人の参加を得た大規模住民データベースが完成した。ROAD プロジェクトでは、400 項目を超える生活習慣や QOL に関する問診票調査のほか、栄養調査、運動機能調査、膝、腰椎 X 線撮影を行っているが、今回は 50 歳以上の 2,843 人（女性 64.8%、平均年齢 72.3 歳）を対象として、膝、腰椎の OA の有病率、および危険因子の検討を行った。危険因子の検

討に関しては、X 線画像で Kellgren-Lawrence (KL) 法 grade 2 以上と grade 3 以上の 2 つの診断基準を用いることによって、関節裂隙の狭小化と骨棘形成に関するそれぞれの解析を行った。

また、28 年におよぶ世界最長の OA 縦断調査を行っている新潟県松代町プロジェクト（大森）

（各検診約 1,500 人、延べ約 5,500 人）において 5 回目の膝検診を行ない、問診、膝診察、歩行解析、膝レントゲン、下肢筋力・体脂肪率測定、骨密度測定、尿検査による骨、軟骨代謝マーカーの測定を行った。得られたデータに対して各検診毎での横断的解析とさらに過去 4 回（28 年間）の結果と比較検討する縦断的解析の 2 つを行った。また、今回の検診に関しては 2 次検診を実施し、ROAD プロジェクトと同様のゲノム情報を含むデータベースの作成を行った。

【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、初年度にマウス膝 OA 誘発モデルを確立した。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- α , IL-1、シグナル分子 PPAR- γ 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, PixCell lle, Arcuturus 社) 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浅層、中間層、深層の 3 層に分離し、real-time PCR により種々の遺伝子の発現を定量的に解析した。軟骨基質の本来の構成要素として II 型、IX 型、XI 型コラーゲンとアグリカン、リンク・プロテインを、また OA 変化に伴って発現が誘導される遺伝子として I 型コラーゲン、IIA 型コラーゲン、III 型コラーゲン、ファイブロネクチンについてそれぞれの発現を定量的に解析した。また後半期には、cDNA マイクロアレイ (U133 ver 2.0, Affymetrix) を用いたヒト OA 軟骨における軟骨変性部、非変性部の遺伝子発現の網羅的解析を行った。

【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、関節内で骨髄間葉系幹細胞 (BMC) を軟骨欠損部に効果的に集積させ関節内での stem cell delivery system の検討を行った。手術患者から採取した骨髓液から 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。また、関節鏡視下における cell delivery について、豚膝蓋軟骨全層欠損モデルを用いて検証した。

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。また、遺伝子持続発現の評価、細胞正常機能への影響、血管壁への遺伝子導入の評価を行った。

【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 (version 3) 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って、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。

(倫理面への配慮)

臨床統合データベースの構築については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、疫学研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 16 年厚生労働省

告示第 459 号)、及び、申請者、研究分担者が所属する研究期間が定めた倫理規定を遵守して行った。ゲノム情報、臨床情報の収集については、東京大学研究倫理審査委員会 1264、和歌山医大倫理委員会 373 の承認を得て行った。ゲノムサンプルの採取は、インフォームドコンセントに基づいて 10 mL の採血を行い、血液中の白血球より DNA を抽出する。年齢、性別に制限はないが、未成年者や十分な判断力のない患者は対象から除外した。サンプル、個人情報、および解析結果は各教室で厳重に保管し秘密を厳守した。結果を学術論文や学会で報告する場合も患者のプライバシーの保護を優先した。個人情報はコードナンバーとして暗号化され、患者が特定されることはない。ゲノム情報と臨床情報は、連結式匿名化にて統合するため、それぞれ別のデータ管理としたシステムを確立した。

マウスゲノミクスおよびナノミセル人工ウイルスにおいて行う予定の遺伝子組み替え実験は、平成 16 年 9 月 10 日の東京大学医学部組織換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた「欠損型アデノウイルスベクターや欠損型レトロウイルスベクターを利用した各種骨代謝関連遺伝子の成体内機能解析」に含まれており、適切な拡散防止措置をとった。動物実験は、国の「動物の保護および管理に関する法律」などに従い、動物愛護の観点に十分配慮して行った。

手術摘出組織からの検体の採取に関しては患者の自由意志を尊重し、患者が不利益を被ることのないよう最大限の配慮を払った。研究参加は参加を許諾した場合でも拒否した場合でも全く同質の治療が行われることを説明したうえで、患者の任意によりインフォームドコンセントを得て行われた。参加の承諾は書面により行った。剖検例からの検体の採取に関しては、医学研究を目的とすること、検体採取を拒否しても全く不利益を被らないことを説明した上で、遺族の同意を書面により得て行った。参加者のプライバシーを尊重するため得られたデータは暗号化により連結可能な形で匿名化したうえで扱い、研究目的以外にデータが使用されないよう、またデータが外部に漏出しないよう十分な注意を払い、必要な対策を講じた。

軟骨再生医療のためのヒト細胞の採取と使用に関しては、「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発のあり方について」などの法律・省令・倫理指針に則り、広島大学医学部倫理委員会の承認を経て行った。なお特に、研究対象者の人権には十分考慮し、研究方法のもたらす潜在的な利益と不利益に関して十分なインフォームドコンセントを得るのは勿論のこと、

採取した細胞は研究施設内から出さないこと、この研究のプロトコル以外には使わないこと、組織細胞のストックは厳重に管理し、起源は秘匿すること、などに十分注意した。実験用動物を用いて行う実験では、広島大学医学部附属動物実験施設の内規、または利用規則、ガイドラインに従い行い、研究者の安全確保や動物愛護の立場からも十分に教育された環境で実験を遂行した。

マーカーを用いた OA 診断法の研究のための、患者から血清、尿、関節液の採取に際しては藤田保健衛生大学倫理委員会から認証された文書をもって、本臨床研究の意義、研究による医療費の負担はないこと、検体は当該目的以外には使用しないこと、本研究を拒否しても診療内容には全く影響しないことを説明した上で文書による同意を得た。介入（HA 注入）研究は外来診療において有益かつ必要と判断される症例に対してのみ施行した。関節液はヒアルロン酸関節内注入療法において通常、廃棄されるものを使用し患者に採取などに際して余分な負担がかからないように配慮した。

C. 研究結果

【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。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。3 つのコホートにおける 3,040 例のベースラインデータを解析したところ、膝 OA の有病率は男性 44.6%、女性 66.0%であり、そのうち痛みがあるのは男性 25.4%、女性 38.9%であった。一方、腰椎 OA の有病率は男性 82.6%、女性 67.4%、そのうち痛みがあるのは男性 24.3%、女性で 34.2%であった。ここから本邦の OA 患者数を推定すると、膝 OA の潜在患者数は 2400 万人、有症患者数は 820 万人、腰椎 OA では潜在患者数 3500 万人、有症患者数は 1020 万人であり、従来の試算よりも遙かに多いことがわかった。

次に山村、漁村コホートの 50 歳以上の住民 1,471 人を対象に危険因子を KL grade 別に検討したところ、しゃがみ込む仕事、坂道を上り下

りする仕事、重量物をもつ仕事などの膝に負荷の強い仕事では関節裂隙の狭小化（grade 3 以上）の危険因子であり、立ち仕事、歩く仕事などの比較的膝に負荷の少ない仕事が骨棘形成

（grade 2 以上）の危険因子であることがわかり、OA の代表的なふたつの病態に異なる背景が存在することが示唆された。

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検診での総受診者数は 1,500 人であった。年齢別の膝 OA 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、これまで病態が不明であった 80 歳以上では男性の 50-60%、女性の 70-80%に X 線上の膝 OA が認められ、寿命の延伸とともに膝 OA の頻度も増すことが明らかとなった。今後は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ことが期待される。

【標的分子の解明】

マウスジェネティクスの解析から、OA の進行と共に関節軟骨において 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（Cbfa1）に注目したところ、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）が示された。また、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。一方、osteoprotegerin はそのアポトーシス抑制作用を介して OA の発症を予防することが示され、肥大分化に加えてアポトーシスという軟骨内骨化を起こすシグナルが OA の発症に重要であることが示された。炎症関連分子（PGES-1、TNF- α および IL-1）に関しては、どの欠損マウスにおいても同胞 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 PPAR γ 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・アポトーシスが起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 プロモータエンハンサー領域 HY-box の同定に成功し、これを用いた発現クローニングによってOA 発症における軟骨内骨化のシグナル分子の網羅的解析を行う基盤が確立した。

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いた。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。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、ヒト OA 罹患軟骨の遺伝子発現を cDNA マイクロアレイにより網羅的に解析したところ、軟骨変性部における軟骨細胞の機能変化には軟骨細胞周囲の基質環境の変化と TGF- β 1、IGF-2 の発現低下が関与していることが示された。これらの知見に基づく変性部軟骨細胞の機能の正常化は、OA の進行を抑制する新しいアプローチとなると考えられた。

【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。また、BMC の磁気標識によって、関節鏡視下でも体外から磁場をかけることにより細胞の集積をコントロール可能であることが示された。このことより外磁場による cell delivery system の臨床に即した形での実現性がいっそう高いものとなった。今後、in vitro 及び in vivo での長期観察により軟骨修復に及ぼす影響の評価、Ferroxides の濃度、標識時間等の磁気標識、磁場強度、作用時間等の至

適化を行い、臨床応用に繋げる予定である。

また、(PEG-P [Asp (DET)]) /DNA からなる高分子ナノミセル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、長期の遺伝子持続発現に優れた性質を持つことが確認され、著明に骨形成が促進された。慢性疾患でありかつ持続的な治療効果を必要とする OA への臨床応用への展開が期待された。また、細胞正常機能への影響も少なく、血管壁への効率的な遺伝子導入が確認され、身体各所に対する有効性が示唆された。

【診断法の開発】

新ソフトウェアを用いて MRI で計測された不整度の 4 つのパラメータと膝機能を示す全てのスコアは良好な相関を示し、不整度が大きくなると膝機能が低下することがわかった。また、不整度の群間比較によって関節鏡手術の適応に関し不整度が手術適応を決めるための客観的な指標となり得ることが示された。更に、大腿骨内側顆では軟骨下骨領域に囊包様の組織が形成され、その数と不整度に相関のあることがわかり、不整度は軟骨下骨領域に生じている病理学的な変化の強さを反映しているものであることが示唆された。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ことが明らかとなった。

マーカーとしては、ベースライン時の血清 COMP 値は初期 OA 群において 1 年間の関節裂隙狭小化進行群で有意に高値を示したことにより、OA の進行予知マーカーとして有用なことが示された。血清 COMP 値は KL grade 3 で最も高値を示し KL grade4 では低値を示したため、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残存軟骨量の減少や軟骨細胞代謝活性が低下することが推察された。一方、血清 HA 値は膝関節裂隙とは相関は認めなかったが、疼痛 VAS スコア、Lequesne index と相関を認め膝機能スコアの悪い症例で高値を示した。臨床症状と血清 COMP 値は相関しないにもかかわらず血清 HA 値が有意な相関を認めた結果は二次性滑膜炎の影響のためと考えられる。

D. 考察

本課題ではすべてのサブテーマで世界に先駆けて本格的な OA 研究の基盤を構築することが出来た。特に世界最大規模の OA 統合臨床データベースを確立し、この解析によって OA の有病率が従来の試算を遙かに超えていることが明らかとなった。この数は今後の高齢化社会の加速によって益々増え続けるであろう。このような大きな社会的要請課題にも拘わらず、その公的な研究支援規模は余りにも小さい。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、本研究の中間評価に於いて指摘されたが当面の研究内容が散発的・総花的になるのは不可避であった。この点は行政サイドにおける OA 研究支援規模の拡大によってのみ克服されるものである。

ROAD プロジェクトでは既に 3,000 例を超える世界最大規模の統合臨床データベースの構築を達成している。ここでのデータベースは我が国のみならず、今後の世界の OA 研究のための貴重な知的財産となることは間違いない。

更に、本研究で確立された知的基盤に基づいて根本的治療法が開発されれば、高齢者の健康寿命の延伸、QOL の向上に繋がるのみならず、運動器機能の改善は即座に労働力の確保という社会的恩恵をもたらす。また、全国民の健康向上に大きく寄与することは前述の国民生活基礎調査からも明らかである。医療経済的にも、膝、股関節、腰椎 OA の手術に要する医療費総額は年間 5000 億円を超過している。また、米国の試算で OA 患者の保存療法に一人あたり年間約 2000 ドルの費用がかかるとされており、これを我が国の膝と腰の有症患者数だけに当てはめても年間約 4 兆円の費用が必要となる。根本的治療法が実現して、OA 罹患率、手術件数が半減すれば年間 2 兆円以上の医療費削減につながる事が期待される。

E. 結論

ROAD プロジェクトでは既に 3,000 例を超えるベースライン調査を終了、5,000 例以上の参加表明を得ており、目標としている 10,000 例以上の統合臨床データベースの構築は十分に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どちらかに限られていたことを考えると画期的な規模と言える。本ベースライン調査において、OA の有病率が従来の試算を遙かに超えているものであるこ

とが明らかとなった。標的分子に関しては、マウスジェネティクスが得意とするシグナル分子や転写因子などの細胞内シグナルと、LCM 抽出ヒトサンプルで同定可能な基質蛋白や酵素・成長因子などの細胞外シグナルの 2 つのアプローチから得られた知見を融合させることによって、OA における軟骨細胞肥大化・アポトーシス、軟骨破壊・骨棘形成に関する分子ネットワークを解明出来る糸口がつかめた。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生体に優しい遺伝子導入システムとして臨床応用に向け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事が示された。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して期待される。OA の診断に関しても、その重症度を数値化するための MRI による画期的なシステムが確立され、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。

本課題ではすべてのサブテーマで世界に先駆けて本格的な OA 研究の基盤を構築することが出来た。本課題の各サブテーマで得られた知見を更に発展させるべく、来年度以降はサブテーマ毎に細分化した複数の申請課題に更新して、集中的・発展的な研究へと繋げたいと考えている。そのためには、厚労省における OA 研究支援規模の更なる拡大を強く望むものである。

F. 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. 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.
3. 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 γ insufficiency on bone marrow cells, osteoblasts, and osteoclastic cells. *J Bone Miner Metab* 23: 275-279, 2005.
4. 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 Sox9dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 333: 1300-1308, 2005
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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 Metab* 23: 337-340, 2005.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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 Ca²⁺-promoted Ras inactivator as a possible regulator of RANKL shedding. *J Biol Chem* 16 :41700-41706. 2005.
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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.
 17. 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
 18. Kizawa H, Koui, Iida A, Sudo A, Miyamoto Y, Fukuda A, Mabuchi 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. *Nature Genet* 37:138-144. 2005
19. Oda H, Nakamura K, Matsushita T, Ymamoto S, Ishibashi H, Ymazaki T, Morimoto S: Clinical use of a newly developed calcium phosphate cement (XSB-671D). *J Orthop Sci* 11:167-174. 2006.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Ogata T, Ymamoto S, Nakamura K, Tanaka S: Signaling axis in schwann cell proliferation and differentiation. *Mol Neurobiol* 33:51-62. 2006.
 26. 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.
 27. 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
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
34. 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)
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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* 8: 504-509, 2007.
 43. 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* 28: 3121-3130, 2007.
 44. 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* 82: 10-17, 2007.
 45. 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* 21: 1777-1787, 2007.
 46. Ohba S, Nakajima K, Komiyama Y, Kugimiya F, Igawa K, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Takato T, and Chung UI: A novel osteogenic helioxanthin-derivative acts in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 854-860, 2007.
 47. Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: Identification and characterization of the human SOX6 promoter. *Biochem Biophys Res Commun*

- 357: 383-390, 2007.
48. Maruyama Z, Yoshida CA, Furuichi T, Amizuka N, Ito M, Fukuyama R, Miyazaki T, Kitaura T, Nakamura K, Fujita T, Kanatani N, Moriishi T, Yamana K, Liu W, Kawaguchi H, Nakamura K, and Komori T: Runx2 determines bone maturity and turnover rate in postnatal bone development and is involved in bone loss in estrogen deficiency. *Dev Dynam* 236: 1876-1890, 2007.
 49. Liu G, Kawaguchi H, Ogasawara T, Asawa Y, Kishimoto JI, Takahashi T, Chung UI, Yamaoka H, Asato H, Nakamura K, Takato T, and Hoshi K: Optimal combination of soluble factors for tissue engineering of permanent cartilage from cultured human chondrocytes. *J Biol Chem* 282: 20407-20415, 2007.
 50. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Oka H, Yoshimura N, Kawaguchi H, and Nakamura K: Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J Orthop Sci* 12: 317-320, 2007.
 51. 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* 18: 1809-1815, 2007.
 52. Kugimiya F, Kawaguchi H, Ohba S, Kawamura N, Hirata M, Chikuda H, Azuma Y, Woodgett JR, Nakamura K, and Chung UI: GSK-3 β controls osteogenesis through regulating Runx2 activity. *PLoS ONE* 2: e837, 2007.
 53. Itaka K, Ohba S, Miyata K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Chung UI, and Kataoka K: Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther* 15: 1655-1662, 2007.
 54. Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H, Shinomiya K, and Muneta T: Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor / osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 56: 3358-3365, 2007.
 55. Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Chen WS, Hay N, Tobe T, Kadowaki T, Azuma Y, Tanaka S, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS ONE* 2: e1058, 2007.
 56. Ogata N, Kawaguchi H, Chung UI, Roth SI, and Segre GV: Continuous activation of G α q in osteoblasts results in osteopenia through impaired osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 282: 35757-64, 2007.
 57. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ III, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott M, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women, *Osteoporos Int* 18: 1033-1046, 2007
 58. Fukui N and Sandell LJ. Anabolic mediators of cartilage healing. Bronner F and Farach-Carson MC eds. Bone and Osteoarthritis Vol. 4. Springer-Verlag, London, 2007.
 59. Ishida S, Yamane S, Nakano S, Mori T, Juji T, Fukui N, Itoh T, Suzuki R, Ochi T. LIGHT induces cell proliferation and inflammatory responses of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via lymphotoxin $\cdot$ receptor. *J Rheumatol* (in press).
 60. Motoyama, M. ; Deie, M. ; Kanaya, A. ; Nishimori, M. ; Miyamoto, A. ; Yanada, S. ; Adachi, N. ; and Ochi, M. : *In vitro* cartilage formation using TGF- β -immobilized magnetic beads and mesenchymal stem cell-magnetic bead complexes under magnetic field conditions. *J Biomed Mater Res A* (in

- press).
61. Wu S, Murai S, Kataoka K, Miyagishi M: Yin Yang 1 induces Transcriptional Activity of p73 through Cooperation with E2F1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, in press
 62. Jang WD, Nishiyama N, Kataoka K: Preparation of naphthalocyanine dendrimer loaded polyion complex micelle for photodynamic therapy. *Key Eng. Mater.* 342-343: 465-468, 2007
 63. Park JS, Akiyama Y, Yamasaki Y, Kataoka K: Preparation and characterization of polyion complex micelles with a novel thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) shell via the complexation of oppositely charged block ionomers. *Langmuir* 23: 138-146, 2007
 64. Kumagai M, Imai Y, Nakamura T, Yamasaki Y, Sekino M, Ueno S, Hanaoka K, Kikuchi K, Nagano T, Kaneko E, Shimokado K, Kataoka K: Iron hydroxide nanoparticles coated with poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer as novel magnetic resonance contrast agents for in vivo cancer imaging. *Colloids Surf., B Biointerfaces* 56: 174-181, 2007
 65. Kano MR, Bae Y, Iwata C, Morishita Y, Yashiro M, Oka M, Fujii T, Komuro A, Kiyono K, Kamiishi M, Hirakawa K, Ouchi Y, Nishiyama N, Kataoka K, Miyazono K: Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104: 3460-3465, 2007
 66. Lee Y, Fukushima S, Bae Y, Hiki S, Ishii T, Kataoka K: A protein nanocarrier from charge-conversion polymer in response to endosomal pH. *J. Am. Chem. Soc.* 129: 5362-5363, 2007
 67. Park JS, Kataoka K: Comprehensive and accurate control of thermosensitivity of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s via well-defined gradient or random copolymerization. *Macromolecules* 40: 3599-3609, 2007
 68. Akagi D, Oba M, Koyama H, Nishiyama N, Fukushima S, Miyata T, Nagawa H, Kataoka K: Biocompatible micellar nanovectors achieve efficient gene transfer to vascular lesions without cytotoxicity and thrombus formation. *Gene Ther.* 14: 1029-1038, 2007
 69. Oishi M, Hayashi H, Itaka K, Kataoka K: Y. Nagasaki, pH-Responsive PEGylated nanogels as targetable and low invasive endosomolytic agents to induce the enhanced transfection efficiency of nonviral gene vectors. *Colloid. Polym. Sci.* 285: 1055-1060, 2007
 70. Satomi T, Nagasaki Y, Kobayashi H, Otuka H, Kataoka K: Density control of poly(ethylene glycol) layer to regulate cellular attachment. *Langmuir* 23: 6698-6703, 2007
 71. Itaka K, Ohba S, Miyata K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Chung U, Kataoka K: Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Molecular Ther.* 15: 1655-1662, 2007
 72. Bae Y, Nishiyama N, Kataoka K: In Vivo Antitumor activity of the folate-conjugated pH-sensitive polymeric micelle selectively releasing adriamycin in the intracellular acidic compartments. *Bioconjugate Chem.* 18: 1131-1139, 2007
 73. Takae S, Akiyama Y, Yamasaki Y, Nagasaki Y, Kataoka K: Colloidal Au Replacement Assay for Highly Sensitive Quantification of low molecular weight analytes by surface plasmon resonance. *Bioconjugate Chem.* 18: 1241-1245, 2007
 74. Han M, Bae Y, Nishiyama N, Miyata K, Oba M, Kataoka K: Transfection study using multicellular tumor spheroids for screening non-viral polymeric gene vectors with low cytotoxicity and high transfection efficiencies. *J. Control. Release* 121: 38-48, 2007
 75. Cabral H, Nishiyama N, Kataoka K: Optimization of (1, 2-diamino-cyclohexane)platinum(II)-loaded polymeric micelles directed to improved tumor targeting and enhanced antitumor activity. *J. Control. Release* 121: 146-155, 2007
 76. Oba M, Fukushima S, Kanayama N, Aoyagi K,

- N Nishiyama, Koyama H, Kataoka K: Cyclic RGD peptide-conjugated polyplex micelles as a targetable gene delivery system directed to cells possessing $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ integrins. *Bioconjugate Chem.* 18: 1415-1423, 2007
77. Miyata K, Fukushima S, Nishiyama N, Yamasaki Y, Kataoka K: PEG-based block cationomers possessing DNA anchoring and endosomal escaping functions to form polyplex micelles with improved stability and high transfection efficacy. *J. Control. Release* 122: 252-260, 2007
 78. Oishi M, Nagasaki Y, Nishiyama N, Itaka K, Takagi M, Shimamoto A, Furuichi Y, Kataoka K: Enhanced growth inhibition of hepatic multicellular tumor spheroids by lactosylated poly(ethylene glycol)-siRNA conjugate formulated in PEGylated polyplexes. *ChemMedChem* 2: 1290-1297, 2007
 79. Li Y, Jang WD, Nishiyama N, Kishimura A, Kawauchi S, Morimoto Y, Miake S, Yamashita T, Kikuchi M, Aida T, Kataoka K: Dendrimer Generation effects on photodynamic efficacy of dendrimer porphyrins and dendrimer-loaded supramolecular nanocarriers. *Chem. Mater.* 19: 5557-5562, 2007
 80. Masago K, Itaka K, Nishiyama N, Chung U, Kataoka K: Gene delivery with biocompatible cationic polymer: Pharmacogenomic analysis on cell bioactivity. *Biomaterials* 28: 5169-5175, 2007
 81. Nakanishi M, Park JS, Jang WD, Oba M, Kataoka K: Study of the quantitative aminolysis reaction of poly(beta-benzyl L-aspartate) (PBLA) as a platform polymer for functionality materials. *React. Funct. Polym.* 67: 1361-1372, 2007
 82. Xiong MP, Bae Y, Fukushima S, Forrest ML, Nishiyama N, Kataoka K, Kwon GS: pH-Responsive multi-PEGylated dual cationic nanoparticles enable charge modulations for safe gene delivery. *ChemMedChem* 2: 1321-1327, 2007
 83. Nishiyama N, Jang WD, Kataoka K: Supramolecular nanocarriers integrated with dendrimers encapsulating photosensitizers for effective photodynamic therapy and photochemical gene delivery. *New J. Chem.* 31: 1074-1082, 2007
 84. Nishiyama N: Nanomedicine: Nanocarriers shape up for long life. *Nature Nanotechnol.* 2: 203-204, 2007
 85. Sugisaki K, Usui T, Nishiyama N, Jang WD, Yanagi Y, Yamagami S, Amano S, Kataoka K: Photodynamic therapy for corneal neovascularization using polymeric micelles encapsulating dendrimer porphyrins. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2007, in press
 86. Murata R, Nakagawa K, Ohtori S, Ochiai N, Arai M, Saisu T, Sasho T, Takahashi K, Moriya H. The effects of radial shock waves on gene transfer in rabbit chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Nov;15(11):1275-82.
 87. Iwasaki J, Sasho T, Nakagawa K, Ogino S, Ochiai N, Moriya H. Irregularity of medial femoral condyle on MR imaging serves as a possible indicator of objective severity of medial-type osteoarthritic knee-a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2007 Oct; 26(10):1705-8.
 88. Ochiai N, Ohtori S, Sasho T, Nakagawa K, Takahashi K, Takahashi N, Murata R, Takahashi K, Moriya H, Wada Y, Saisu T. Extracorporeal shock wave therapy improves motor dysfunction and pain originating from knee osteoarthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Sep; 15(9):1093-6.
 89. Moriya T, Wada Y, Watanabe A, Sasho T, Nakagawa K, Mainil-Varlet P, Moriya H. Evaluation of reparative cartilage after autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans: histology, biochemistry, and MR imaging. *J Orthop Sci.* 2007 May; 12(3):265-73.
 90. Iwamoto J, Seki A, Takeda T, Yamada H, Sato Y, James K Yeh. Effects of alfacalcidol on cancellous and cortical bone mass in rats treated with glucocorticoid: A bone histomorphometry study. *J Nutr Sci Vitaminol.* 53:191-197, 2007
 91. Kawaguchi H: Endochondral ossification signals in cartilage degradation during osteoarthritis progression in experimental mouse models. *Mol Cells* 25:

- 1-6, 2008.
92. Yamakawa K, Kamekura S, Kawamura N, Saegusa M, Kamei D, Murakami M, Kudo I, Uematsu S, Akira S, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: Association of microsomal prostaglandin E synthase 1 deficiency with impaired fracture healing, but not with bone loss or osteoarthritis, in mouse models of skeletal disorders. *Arthritis Rheum* 58: 172-183, 2008.
93. Yoshimura N, Kinoshita H, Takijiri T, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, and Nakamura T: Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future quality of life: The Miyama Study. *Osteoporosis Int* 19: 21-8, 2008.
94. Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Enhanced wear resistance of orthopaedic bearing due to the cross-linking of poly (MPC) graft chains induced by gamma-ray irradiation. *J Biomed Mater Res B* 84: 320-327, 2008.
95. Fukui N, Ikeda Y, Ohnuki T, Tanaka N, Hikita A, Mitomi H, Mori T, Juji T, Katsuragawa Y, Yamamoto S, Sawabe M, Yamane S, Suzuki R, Sandell LJ, Ochi T. Regional differences in chondrocyte metabolism in osteoarthritis. A detailed analysis by laser capture microdissection. *Arthritis Rheum* 58:154-163, 2008.
96. Kobayashi, T.; Ochi, M.; Yanada, S.; Ishikawa, M.; Adachi, N.; Deie, M.; and Arihiro, K.: A novel cell delivery system using magnetically labeled mesenchymal stem cells and an external magnetic device for clinical cartilage repair. *Arthroscopy* 24(1): 69-76, 2008.
97. Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Effect of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine concentration on photo-induced graft polymerization of polyethylene in reducing the wear of orthopaedic bearing surface. *J Biomed Mater Res A* (in press).
98. Tamiya H, Ikeda T, Jung JH, Saito T, Jung YK, Kawaguchi H, Ohba S, Chung UI, and Choi JY: Analysis of the Runx2 promoter in osseous and non-osseous cells and identification of HIF2A as a potent transcriptional activator. *Gene* (in press).
99. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, and Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs. *Osteoarthritis Cartilage* (in press).
100. Ohba S, Kawaguchi H, Kugimiya F, Ogasawara T, Kawamura N, Saito T, Ikeda T, Fujii K, Miyajima T, Kuramochi A, Miyashita T, Oda H, Nakamura K, Takato T, and Chung UI: Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. *Dev Cell* (in press).
101. Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K. Effects of mobility/immobility of surface modification by 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer on the durability of polyethylene for artificial joints. *J Biomed Mater Res A* (in press).
102. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ysasmichi N, Fujishiro M, Takeshita T, Mohora O, Ichinose M: Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody levels. *International J Cancer* (in press).
103. 吉村典子、岡敬之、村木重之、阿久根徹、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三: 骨粗鬆症の発生率と骨代謝マーカー、内因性ホルモンとの関連: 漁村コホート 10 年間の追跡. *Osteoporos Jpn* 16, in press, 2008
104. 吉村典子、岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、鈴木隆雄、山本精三、川口浩、中村耕三: 変形性関節症の疫学研究. *日整会誌* 81, 17-21, 2007
105. 吉村典子: 脆弱性骨折をめぐる諸問題 5.

- 非脊椎骨折 ①危険因子 The Bone 21, 221-223, 2007
106. 吉村典子: メタボリックシンドロームと変形性関節症 骨粗鬆症治療 6, 117-121, 2007
 107. 吉村典子: 骨粗鬆症の疫学. 医学の歩み 221 (1), 24-30, 2007
 108. 吉村典子: 大腿骨近位部骨折の疫学(国内、国外). Osteoporos Jpn 15, 365-368, 2007
 109. 吉村典子: 骨粗鬆症 Q and A. 骨粗鬆症の患者さんは増えているのでしょうか?. オステオアゴラ - 骨の広場- 2007 新緑号, 12-13, 2007
 110. 村木重之、吉村典子: 骨粗鬆症の疫学と脂肪酸. 腎と骨代謝 20, 173-181, 2007
 111. 吉村典子: 罹患率と有病率. 骨粗鬆症治療 6, 244-247, 2007
 112. 吉村典子: 骨代謝マーカーと骨折リスク評価. Clinical Calcium 17, 1049-1057, 2007
 113. 吉村典子: 骨粗鬆症 Q and A. 椎体骨折はどのくらいの頻度でおこるのでしょうか? 骨粗鬆症治療 6, 330-331, 2007
 114. 吉村典子: 骨粗鬆症に関するコホート調査の疫学研究最新動向. 日本臨床 65 増刊 9 新時代の骨粗鬆症学- 骨折予防を見据えて - IV 疫学研究. 131-138, 2007
 115. 吉村典子: わが国の骨粗鬆症と骨折の疫学. ホルモンと臨床 55, 935-944, 2007
 116. 吉村典子: 骨粗鬆症発症頻度の動向. medicina 45, in press, 2008
 117. 吉村典子: 骨粗鬆症の頻度、高齢化率と罹患率. 骨粗鬆症のすべて (遠藤直人編) 南江堂, pp4-6, 東京 2007
 118. 佐粧孝久 疼痛の原因組織からみた変形性膝関節症の手術療法選択. 臨床整形外科 42 (1) 29-34, 2007
 119. 佐粧孝久、中川晃一、鈴木昌彦、田原正道、落合信靖、荻野修平、守屋秀繁、和田佑一、中口俊哉、三宅洋一 MRI を用いた変形性膝関節症の客観的な重症度評価指数の確立. 日整会誌 81 (1) : 29-35, 2007
 120. 山田治基、金治有彦、杉本春夫、伊達秀樹、市瀬彦聡、前原一之、早川和恵、中川研二. 関節マーカーによるヒアルロン酸注入療法の有効性予測. 臨床整形外科 42 (4) : 321-326, 2007
 121. 吉原愛雄、山田治基. 軟骨破壊と MMP. CLINICAL CALCIUM 17 (4) : 64-72, 2007
 122. 山田治基、金治有彦、伊達秀樹、加藤慎一、市瀬彦聡、吉原愛雄、森田充浩. アグリカンフラグメントによる関節軟骨疾患の評価. 分子リウマチ 4 (2) : 102-110, 2007
 123. 加藤慎一、杉本春夫. 関節マーカーによる変形性関節症の病態評価とその臨床応用. 日整会誌 81:22-28, 2007
 124. 山田治基、森田充浩、金治有彦、小崎直人、伊達秀樹、石村大輔、前原一之、早川和恵. 変形性関節症 医療現場での最新治療と新薬開発. PHARMSTAGE 7 (10) : 46-51, 2008
2. 学会発表
- 【国内学会】
1. 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).
 2. 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).
 3. 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).
 4. 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分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).
 5. 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).
 6. 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)
7. 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).
 8. 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).
 9. 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).
 10. 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).
 11. 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)
 12. 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).
 13. 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).
 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: 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).
 15. 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
 16. 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).
 17. 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).
 18. 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).
 19. 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).
 20. 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 Cbfb 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).
 21. 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).
22. 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)。
 23. 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)。
 24. 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)。
 25. 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)。
 26. 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)。
 27. 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)。
 28. 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)。
 29. 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)。
 30. 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ML0-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)。
 31. 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)。
 32. 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)。
 33. 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)。
 34. 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)。
 35. 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)。
 36. 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)。
 37. 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)。

38. 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)。
39. 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(優秀ポスター賞受賞)。
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)。
40. 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)。
41. 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)。
42. 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)。
43. 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)。
44. 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)。
45. 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)。
46. 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)。
47. 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)。
48. 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)。
49. 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)。
50. 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)
51. 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)。
52. 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)。
53. 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