

川合眞一	8. 免疫抑制薬	編集：水島裕 編集協力・執筆：浦部晶夫， 島田和幸，川合眞一	今日の治療薬 解説と便覧 2009	医学書院	東京	2009	232-234
川合眞一	9. 副腎皮質ステロイド	編集：水島裕 編集協力・執筆：浦部晶夫， 島田和幸，川合眞一	今日の治療薬 解説と便覧 2009	医学書院	東京	2009	241-251
川合眞一	10. 非ステロイド抗炎症薬，鎮痛・解熱薬，総合感冒薬	編集：水島裕 編集協力・執筆：浦部晶夫， 島田和幸，川合眞一	今日の治療薬 解説と便覧 2009	医学書院	東京	2009	267-275
川合眞一	11. 抗リウマチ薬	編集：水島裕 編集協力・執筆：浦部晶夫， 島田和幸，川合眞一	今日の治療薬 解説と便覧 2009	医学書院	東京	2009	300-305
川合眞一	12. 消炎酵素	編集：水島裕 編集協力・執筆：浦部晶夫， 島田和幸，川合眞一	今日の治療薬 解説と便覧 2009	医学書院	東京	2009	313
川合眞一	45. 副腎皮質ステロイド	矢崎義雄 監修／松澤 佑次，奥村勝 彦，永井良 三，千葉勉， 伊藤貞嘉 編集	治療薬 Up-to-Date 2009	メデッセ ル社	東京	2009	464-468
川合眞一	46. 非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)	矢崎義雄 監修／松澤 佑次，奥村勝 彦，永井良 三，千葉勉， 伊藤貞嘉 編集	治療薬 Up-to-Date 2009	メデッセ ル社	東京	2009	479-482

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higashiyama R, Miyaki S, Sasho T, Takahashi K, Lotz M, <u>Asahara H.</u>	Correlation between MMP-13 and HDAC7 expression in human knee osteoarthritis.	Mod Rheumatol.			Submitted
Yamashita S, Andoh M, Ueno-Kudoh H, Satoh T, Miyaki S, <u>Asahara H.</u>	Sox9 directly promotes Bapx1 gene expression to repress Runx2 in chondrocytes.	Exp Cell Res.			in press
Miyaki S, Nakasa T, Otsuki S, Grogan SP, Higashiyama R, Inoue A, <u>Kato Y,</u> Sato T, Lotz M, <u>Asahara H.</u>	MicroRNA-140 is expressed in differentiated human articular chondrocytes and modulates Il-1 responses.	Arthritis Rheum.			in press
Yamasaki K, Nakasa T, Miyaki S, Ishikawa M, Deie M, Adachi N, Yasunaga Y, <u>Asahara H,</u> Ochi M.	Expression of microRNA-146 in osteoarthritis cartilage.	Arthritis Rheum.	60(4)	1035-1041	in press
Furumatsu T, Ozaki T, <u>Asahara H.</u>	Smad3 activates the Sox9-dependent transcription on chromatin.	Int J Biochem Cell Biol.	41(5)	1198-1204	in press
Manabe H, Nasu Y, Komiyama T, Furumatsu T, Kitamura A, Miyazawa S, Ninomiya Y, Ozaki T, <u>Asahara H,</u> Nishida K.	Inhibition of Histone Deacetylase Down-Regulates the Expression of Hypoxia-Induced Vascular Endothelial Growth Factor by Rheumatoid Synovial Fibroblasts.	Inflamm Res.	57(1)	4-10	2008
Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, Hashimoto M, Nishida K, Ochi M, <u>Asahara H.</u>	Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue.	Arthritis Rheum.	58(5)	1284-1292	2008
Nishino J, Tanaka S, Matsui T, Mori T, Nishimura K, Eto Y, Kanako A, Saisho K, Yasuda M, Chiba N, Yoshinaga Y, Saeki Y, <u>Seki A,</u> Tohma S.	Prevalence of joint replacement surgery in rheumatoid arthritis patients: cross-sectional analysis in a large observation cohort in Japan.	Mod Rheumatol.			in press
関敦仁	RA手指に必要な機能解剖	関節外科	27	20-27	2008

Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, Suguro T, <u>Kawai S.</u>	Adiponectin stimulates IL-8 production by rheumatoid synovial fibroblasts.	Biochem Biophys Res Commun.	378(2)	218-223	2009
Kusunoki N, Yamazaki R, <u>Kawai S.</u>	Pro-apoptotic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on synovial fibroblasts.	Mod Rheumatol.	18(6)	542-551	2008
Akimoto K, Kusunoki Y, Nishio S, Takagi K, <u>Kawai S.</u>	Safety profile of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.	27(11)	1393-1397	2008
<u>Kawai S.</u> , Tanaka K, Ohno I, Utsunomiya K, Seino Y.	Safety of long-term tacrolimus therapy for rheumatoid arthritis: an open-label uncontrolled study in non-elderly patients.	Mod Rheumatol.	18(4)	345-353	2008
Kitahara K, Takagi K, Kusunoki Y, Nishio S, Nozaki T, Inomata H, Takei M, Sawada S, <u>Kawai S.</u>	Clinical value of second and third generation assays of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	67(7)	1059-1060	2008
<u>Kato Y.</u>	An efficient fluorescent method for selective detection of mature miRNA species.	Nucleic Acids Symp Ser (Oxf).	52	71-72	2008
Paiboonskuwong K, <u>Kato Y.</u>	Detection of active microRNA species using fluorescent DNA probe.	Miami Winter Symp Ser Short Rep.	19	T22	2008

3. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得	加藤義雄ほか, 「新規蛍光標識核酸」特許公開2008-86296 (出願日2006.10.5)
2. 実用新案登録	なし
3. その他	なし

平成21年度 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍

なし

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito Y, Toriuchi N, Yoshitaka T, Ueno-Kudoh H, Sato T, Yokoyama S, Nishida K, Akimoto T, Takahashi M, Miyaki S, Asahara H.	The Mohawk homeobox gene is a critical regulator of tendon differentiation.	Proc Natl Acad Sci U S A.	in press		
Miyaki S, Sato T, Inoue A, Otsuki S, Ito Y, Yokoyama S, Kato Y, Takemoto F, Nakasa T, Yamashita S, Takada S, Lotz MK, Ueno-Kudo H, Asahara H.	MicroRNA-140 plays dual roles both in cartilage development and homeostasis.	Genes Dev.	in press		
Yokoyama S, Ito Y, Ueno-Kudoh H, Shimizu H, Uchibe K, Albini S, Mitsuoka K, Miyaki S, Kiso M, Nagai A, Hikata T, Osada T, Fukuda N, Yamashita S, Harada D, Mezzano V, Kasai M, Puri PL, Hayashizaki Y, Okado H, Hashimoto M, Asahara H.	A systems approach reveals that the myogenesis genome network is regulated by the transcriptional repressor RP58.	Dev Cell.	17(6)	836-848	2009
Miyaki S, Nakasa T, Otsuki S, Grogan SP, Higashiyama R, Inoue A, Kato Y, Sato T, Lotz MK, Asahara H.	MicroRNA-140 is expressed in differentiated human articular chondrocytes and modulates IL-1 responses.	Arthritis Rheum.	60(9)	2723-2730	2009
Furumatsu T, Ozaki T, Asahara H.	Smad3 activates the Sox9-dependent transcription on chromatin.	Int J Biochem Cell Biol.	41(5)	1198-1204	2009

Nishino J, Tanaka S, Matsui T, Mori T, Nishimura K, Eto Y, Kaneko A, Saisho K, Yasuda M, Chiba N, Yoshinaga Y, Saeki Y, <u>Seki A</u> , Tohma S.	Prevalence of joint replacement surgery in rheumatoid arthritis patients: cross-sectional analysis in a large observational cohort in Japan.	Mod Rheumatol.	19(3)	260-264	2009
関敦仁, 森澤妥, 高山真一郎, 日下部浩, 松本浩明, 高尾英龍, 池田幹則.	楔状採取骨の組み替えにより骨切り術を行ったMadelung変形の1例.	第20回日本整形外科学会骨系統疾患研究会記録集.		47-49	2009
日下部浩, 高山真一郎, <u>関敦仁</u> , 森澤妥.	いわゆる成長痛と器質的要因による下肢痛との鑑別診断について.	日小整会誌.	18(1)	22-26	2009
Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, <u>Kawai S</u> , Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N.	A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs.	Mod Rheumatol.	19(3)	273-282	2009
Nishio S, Yamamoto T, Kaneko K, Tanaka-Matsumoto N, Muraoka S, Kaburaki M, Kusunoki Y, Takagi K, <u>Kawai S</u> .	Pharmacokinetic study and Fcγ receptor gene analysis in two patients with rheumatoid arthritis controlled by low-dose infliximab.	Mod Rheumatol.	19(3)	329-333	2009
Kojima F, Kapoor M, <u>Kawai S</u> , Yang L, Aronoff DM, Crofford LJ.	Prostaglandin E ₂ activates RAp1 via EP2/EP4 receptors and cAMP-signaling in rheumatoid synovial fibroblasts: Involvement of Epacl and PKA.	Prostaglandins Other Lipid Mediat.	89(1-2)	26-33	2009
Inoue S, Hashiguchi M, Takagi K, <u>Kawai S</u> , Mochizuki M.	Preliminary study to identify the predictive factors for the response to methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis.	Yakugaku Zasshi.	129(7)	843-849	2009

Kunisch E, Jansen A, Kojima F, Löffler I, Kapoor M, <u>Kawai S</u> , Rubio I, Crofford LJ, Kinne RW.	Prostaglandin E ₂ differentially modulates proinflammatory/prodestructive effects of TNF- α on synovial fibroblasts via specific E prostanoïd receptors/cAMP.	J Immunol.	183(2)	1328-1336	2009
Inoue S, Hashiguchi M, <u>Kawai S</u> , Mochizuki M.	Erythrocyte methotrexate-polyglutamate assay using fluorescence polarization immunoassay technique: application to the monitoring of patients with rheumatoid arthritis.	Yakugaku Zasshi.	129(8)	1001-1005	2009
Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, <u>Kawai S</u> , Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, Miyasaka N.	Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	19(4)	351-357	2009
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, <u>Kawai S</u> , Takeuchi T, Azuma J.	Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study.	Ann Rheum Dis.	68(10)	1580-1584	2009
Kusunoki Y, Tanaka N, Kaneko K, Yamamoto T, Endo H, <u>Kawai S</u> .	Tacrolimus therapy for systemic lupus erythematosus without renal involvement: a preliminary retrospective study.	Mod Rheumatol.	19(6)	616-621	2009
<u>Kato Y</u> , Miyaki S, Yokoyama S, Omori S, <u>Inoue A</u> , Horiuchi M, <u>Asahara H</u> .	Real-time functional imaging for monitoring miR-133 during myogenic differentiation.	Int J Biochem Cell Biol.	41(11)	2225-2231	2009

3. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成22年度 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
関敦仁, 十字塚夫	母指変形再建のコツ	木村友厚	リウマチ診療の要点と盲点	文光堂	東京	2010	190-195
関敦仁, 十字塚夫	リウマチ性手指変形	井樋栄二	アトラス骨・関節画像診断 1. 関節-上肢-	中外医学社	東京	2010	78-80
関敦仁, 日下部浩	斜頸	里見昭	小児外来で役立つ外科的処置 小児科臨床ピクシス 21	中山書店	東京	2010	92-94

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higashiyama R, Miyaki S, Yamashita S, Yoshitaka T, Lindman G, Ito Y, Sasho T, Takahashi K, Lotz M, Asahara H	Correlation between MMP-13 and HDAC7 expression in human knee osteoarthritis	Mod Rheumatol	20(1)	11-17	2010
Miyaki S, Sato T, Inoue A, Otsuki S, Ito Y, Yokoyama S, Kato Y, Takemoto F, Nakasa T, Yamashita S, Takada S, Lotz MK, Ueno-Kudo H, Asahara H	MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis	Genes Dev	24(11)	1173-1185	2010
Ito Y, Toriuchi N, Yoshitaka T, Ueno-Kudoh H, Sato T, Yokoyama S, Nishida K, Akimoto T, Takahashi M, Miyaki S, Asahara H	The Mohawk homeobox gene is a critical regulator of tendon differentiation	Proc Natl Acad Sci USA	107(23)	10538-10542	2010
池上博泰, 丹治敦, 堀内行雄, 高山真一郎, 関敦仁, 中村俊康, 桃原茂樹, 戸山芳昭	肘関節 K-NOW人工肘関節の特徴と臨床成績	関節外科	29(3)	281-289	2010

重松由紀子, 新関寛徳, 野崎誠, 佐々木りか子, 堀川玲子, 関敦仁, 中川温子, 土居博美, 栴島健治	肥厚性皮膚骨膜炎の1例	臨床皮膚科	64(10)	751-754	2010
森澤妥, 高山真一郎, 関敦仁, 日下部浩	先天性母指屈曲内転拘縮に対する機能再建	日本手の外科学会雑誌	26(2)	7-10	2010
Machida H, Ito S, Hirose T, Takeshita F, Oshiro H, Nakamura T, Mori M, Inayama Y, Yan K, Kobayashi N, Yokota S	Expression of Toll-like receptor 9 in renal podocytes in childhood-onset active and inactive lupus nephritis	Nephrol Dial Transplant	25(8)	2530-2537	2010
Ito S, Machida H, Harada T, Teranishi J, Aihara Y, Yokota S	Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and vesicoureteral reflux in children.	Pediatr Int	52(1)	134-137	2010
Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M	Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation	Pediatr Nephrol	25(10)	2165-2170	2010
Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K	HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract	Pediatr Nephrol	25(6)	1073-1079	2010
Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K	Long-term remission of nephritic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis	Pediatr Nephrol	25(10)	2175-2177	2010
Ito S, Kamei K, Ikoma M	Primary Sjögren syndrome that developed after IgA nephropathy	Pediatr Nephrol	25(8)	1579-1580	2010
Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S	Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephritic syndrome	Pediatr Nephrol	25(9)	1771-1772	2010
Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K	Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephritic syndrome after long-term cyclosporine	Pediatr Nephrol	25(3)	539-544	2010

Ogura M, Kikuchi E, Kaito H, Kamei K, Matsuoka K, Tanaka H, Kuroda T, Sekine T, Ito S	ABO-incompatible renal transplantation in Epstein syndrome	Clin Transplant	Suppl 22	31-34	2010
小椋雅夫, 亀井宏一, 宇田川智宏, 堤晶子, 野田俊輔, 伊藤秀一	当センターにおける急性血液浄化療法の特色と問題点	日本小児腎不全学会雑誌	30	309-310	2010
堤晶子, 小椋雅夫, 宇田川智宏, 野田俊輔, 亀井宏一, 唐木千晶, 中川聡, 福田晃也, 笠原群生, 中川温子, 伊藤秀一	当院における小児劇症肝不全24症例に対する人工肝補助の経験	日本小児腎不全学会雑誌	30	304-306	2010
緒方志穂, 林和美, 宮本圭奈美, 村山由里, 玉城久美子, 西海真理, 伊藤秀一, 伊藤龍子	血液透析を受ける子供と家族への支援 乳幼児期の成長発達に合わせた環境への配慮	日本小児腎不全学会雑誌	30	237-238	2010
貝藤裕史, 亀井宏一, 小椋雅夫, 菊池絵梨子, 星野英紀, 中川聡, 松岡健太郎, 阿部淳, 伊藤秀一	急性脳症と急性腎不全をともなったYersinia pseudotuberculosis感染症の1例	日本小児腎不全学会雑誌	30	117-118	2010
宇田川智宏, 小椋雅夫, 堤晶子, 野田俊輔, 大塚泰史, 寺町昌史, 亀井宏一, 飯島一誠, 伊藤秀一	高血圧で発症した高安動脈炎の三小児例	小児高血圧研究会誌	7(1)	49-55	2010
松倉節子, 國見裕子, 井上雄介, 松木美和, 蒲原毅, 稲葉彩, 伊藤秀一, 佐々木毅, 相原雄幸, 相原道子, 池澤善郎	マイコプラズマ肺炎およびフェノバルビタール投与後に発症した小児Stevens-Johnson症候群の1例	皮膚科の臨床	52(7)	963-967	2010
篠原真史, 六車崇, 中川聡, 亀井宏一, 伊藤秀一	先天性代謝異常症による高アンモニア血症に対する急性血液浄化療法	ICUとCCU	34(7)	547-554	2010
伊藤秀一	ケースから診るCKD診療法 (vol.14) (完) 小児CKD 学校検尿では発見できなかった先天性腎疾患の症例	日本医事新報	4500	54-57	2010

Kikkawa H, Maruyama N, Fujimoto Y, <u>Hasunuma T</u>	Single- and multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy Japanese adult smokers	J Clin Pharmacol	51(4)	527-537	2011
Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, <u>Hasunuma T, Kawai S</u>	Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis	Intern Med	50(4)	269-275	2010
Kaneko K, Kaburaki M, Muraoka S, Tanaka N, Yamamoto T, Kusunoki Y, Abe H, Endo H, <u>Kawai S</u>	Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor- α after etanercept administration	Int J Rheum Dis	13(4)	e67-e69	2010
<u>Kawai S</u> , Uchida E, Kondo M, Ohno S, Obata J, Nawata Y, Sugimoto K, Oribe M, Nagaya I	Efficacy and safety of ketoprofen patch in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	J Clin Pharmacol	50(10)	1171-1179	2010
Tanaka N, Kusunoki Y, Kaneko K, Yamamoto T, Kaburaki M, Muraoka S, Abe H, Endo H, Sato D, Homma S, Shibuya K, <u>Kawai S</u>	Systemic lupus erythematosus complicated by recurrent pneumothorax: case report and literature review	Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi (Jpn J Clin Immunol)	33(3)	162-168	2010
Kusunoki N, Kitahara K, Kojima F, Tanaka N, Kaneko K, Endo H, Suguro T, <u>Kawai S</u>	Adiponectin stimulates prostaglandin E2 production in rheumatoid synovial fibroblasts	Arthritis Rheum	62(6)	1641-1649	2010
Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, <u>Kawai S</u> , Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y, Study Group for Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare's "Research for establishment of therapeutic guidelines in early rheumatoid arthritis"	Clinical activities after 12 weeks of treatment with non-biologics in early rheumatoid arthritis may predict the articular destruction 2 years later	J Rheumatol	37(4)	723-729	2010

3. 知的財産権の出願・登録状況
なし

III. 研究発表一覧表

平成20年度 学会発表

Asahara H. 「Systems approach reveals transcription network regulated by Sox9」 2nd International SOX Meeting, Hyogo, JAPAN. 平成20年9月16-19日.

Yoshitaka T, Nakasa T, Inoue A, Okubo A, Takemoto F, Miyaki S, Nishida K, Ochi M, Ozaki T, Sumida T, Asahara H. 「The expression of microRNA-424 in rheumatoid arthritis」 APLAR 2008 MEDICAL-EXPO, 13th Congress of the Asia Pacific League of Association for Rheumatology, Kanagawa, JAPAN. 平成20年9月23-27日.

浅原弘嗣. 「システムアプローチによる筋、骨格系の転写ネットワーク」 Bone & Joint Research Club～第5回骨と関節の代謝調節を考える基礎の会～, 千葉. 平成20年10月18-19日.

Yoshitaka T, Nakasa T, Inoue A, Okubo A, Takemoto F, Miyaki S, Nishida K, Ochi M, Ozaki T, Sumida T, Asahara H. 「The Expression of MicroRNA-424 in Rheumatoid Arthritis」 the 2008 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA. 平成20年10月24-29日.

浅原弘嗣. 「発生における遺伝子ネットワークを解明するためのシステムズ・バイオメディシン」第56回日本ウイルス学会学術集会;教育講演, 岡山. 10月26-28日, 2008.

Miyaki S, Nakasa T, Inoue A, Grogan SP, Uchibe K, Higashiyama R, Lotz M, Asahara H. 「Expression of microRNA-140 in human articular cartilage and during chondrogenesis」アメリカリウマチ学会学術集会, サンフランシスコ, 米国. 平成20年11月24-29日.

Nakasa T, Yamasaki K, Miyaki S, Shibuya H, Deie M, Asahara H, Ochi M. 「Expression of microRNA-146 in osteoarthritis cartilage」アメリカリウマチ学会学術集会, サンフランシスコ, 米国. 平成20年11月24-29日.

Asahara H, Yokoyama S, Ito Y, Kudoh H, Shimizu H, Uchibe K, Mitsuoka K, Miyaki S, Kiso M, Nagai A, Fukuda N, Hashimoto M. 「Systems approach reveals myogenesis molecular network anchored by transcription repressor」 Epigenetics, Development and Human Disease (A1), Keystone Symposia,

Breckenridge, CO, USA. 平成21年1月5-10日.

Higashiyama R, Miyaki S, Sasho T, Takahashi K, Lotz M, Asahara H. 「The expression of HDACs in human knee cartilage」 55thアメリカ整形外科基礎学術集会, ラスベガス, 米国. 平成21年2月22-25日.

佐藤天平, 工藤寛枝, 吉鷹輝仁, 横山成俊, 井上敦, 山下聡, 平岡秀一, 味八木茂, 浅原弘嗣. 「骨・軟骨発生におけるmicroRNA-140の機能解析」第22回日本軟骨代謝学会, 愛知. 平成21年3月6-7日.

古松毅之, 尾崎敏文, 浅原弘嗣. 「Sox9とSmad3によるクロマチンからの転写制御機構の解明」第22回日本軟骨代謝学会, 愛知. 平成21年3月6-7日.

川合眞一. 「関節リウマチ治療薬の効果と問題点」社団法人日本リウマチ友の会東京支部第45周年講演会, 東京. 平成20年4月19日.

北原加奈子, 松本菜穂子, 吉野匠, 秋元貴美子, 西尾信一郎, 楠芳恵, 高木賢治, 勝呂徹, 川合眞一. 「アディポネクチンによる関節リウマチ滑膜細胞からのIL-8産生の誘導」第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 北海道. 平成20年4月20-23日.

西本憲弘, 山本一彦, 川合眞一, 竹内勤, 宮坂信之. 「関節リウマチ患者に対するトシリズマブの長期投与における安全性、有効性 (STREAM 試験)」第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 北海道. 平成20年4月20-23日.

橋本 淳, Garnero Patrick, Desiree Heijde, 宮坂信之, 山本一彦, 川合眞一, 竹内勤, 吉川秀樹, 西本憲弘. 「骨軟骨代謝マーカー、Body Mass Index、X線所見が関節リウマチ患者の関節破壊の予後予測因子となる」第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 北海道. 平成20年4月20-23日.

松本菜穂子, 楠芳恵, 吉野匠, 秋元貴美子, 金子開知, 山本竜大, 鍋木誠, 西尾信一郎, 高木賢治, 川合眞一. 「全身性エリテマトーデス患者における血清 adipocytokine の意

義」第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 北海道. 平成20年4月20-23日.

三浦令子, 和泉祐一, 小倉剛久, 林則秀, 平田絢子, 久次米吏江, 斉藤栄造, 楠芳恵, 高木賢治, 川合眞一, 小川武彦. 「インフリキシマブとメトトレキサート (MTX) が有効であった難治性の腸管型ベーチェット病の1例」第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 北海道. 平成20年4月20-23日.

山本竜大, 西尾信一郎, 金子開知, 松本菜穂子, 鏑木誠, 秋元貴美子, 吉野匠, 楠芳恵, 高木賢治, 川合眞一. 「関節リウマチ (RA) 患者におけるエタネルセプト (ETA) 血清濃度の治療効果予測性に関する研究」第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 北海道. 平成20年4月20-23日.

Kemmotsu Y, Takatsuki S, Shimada H, Ikehara S, Nakayama T, Matsuura H, Saji T, Kusunoki N, Kawai S. 「Adipocytokine levels in Kawasaki syndrome」 Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, Taiwan. 平成20年4月10-12日.

川合眞一. 「リウマチの最新薬物療法」リウマチ月間リウマチ講演会ーリウマチ患者さんへの支援ー, 東京. 平成20年6月6日.

川合眞一. 「NSAIDs 基礎研究の進歩と関節炎治療における外用剤の新展開」第24回日本DDS学会, 東京. 平成20年6月30日.

川合眞一. 「エタネルセプトの適応と使い方」第29回日本炎症・再生医学会, 東京. 平成20年7月8-10日.

川合眞一. 「NSAIDs とステロイドの使い方」第34回リウマチ中央教育研修会, 東京. 平成20年7月26-27日.

Kawai S. 「Current Condition of Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Japan」 MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World. 13TH Congress of the Asis Pacific League of Associations for Rheumatology, Kanagawa. 平成20年9月23日.

Kusunoki N, Kitahara K, Suguro T, Kawai S. 「Adiponectin stimulates prostaglandin E₂ production from rheumatoid synovial fibroblasts」 MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World. 13th Congress of the Asis Pacific League of Associations for Rheumatology, Kanagawa. 平成20年9月24日.

Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, Suguro T, Kawai S. 「Adiponectin induces interleukin-8 production from rheumatoid synovial fibroblasts」 MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World. 13th Congress of the Asis Pacific League of Associations for Rheumatology, Kanagawa. 平成20年9月24日.

Kawai S. 「Overview: History and Recent Advance in NSAID」 MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World. 13th Congress of the Asis Pacific of Associations for Rheumatology, Kanagawa. 平成20年9月26日.

安田寛, 畑中晃子, 松下清恵, 大森珠子, 上野芳男, 菅紀子, 川合眞一. 「治験における併用禁止薬: 一覧表改良の試み」第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2008 in 金沢, 石川. 平成20年10月11-12日.

川合眞一. 専門家に学ぶCRCに必要な疾患の知識と臨床試験「リウマチ・膠原病領域の疾患と臨床試験」国際医療福祉大学大学院公開講座 乃木坂スクール, 東京. 平成20年10月15日.

監物靖, 佐地勉, 楠夏子, 川合眞一. 「急性期川崎病血管炎における血清アディポカインの変動」第14回MPO研究会, 東京. 平成20年10月24日.

Tanaka-Matsumoto Nahoko, Kusunoki Y, Kusunoki N, Yoshino T, Kaneko K, Yamamoto T, Nishio S, Takagi K, Hasunuma T, Kawai S. 「Elevated serum leptin and adiponectin levels, but decreased resistin level in systemic lupus erythematosus」 72st. American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Francisco, USA. 平成20年10月24-29日.

川合眞一.「新規アポトーシス誘導薬の関節リウマチおよび悪性腫瘍治療への応用研究」第62回東邦医学会総会/B.平成19年度医学研究科推進研究報告,東京.平成20年11月13日.

川合眞一.「関節リウマチ薬物療法の現状と展望」2008年度薬物動態談話会,静岡.平成20年11月14日.

川合眞一.「抗体医薬による関節リウマチ治療の新展開」第28回東邦大学生命科学シンポジウム,千葉.平成20年11月19日.

村岡成,山本竜大,鏑木誠,田中菜穂子,金子開知,西尾信一郎,楠芳恵,高木賢治,川合眞一.「エタネルセプト単独投与により血小板減少を認めた関節リウマチの一例」第23回日本臨床リウマチ学会総会,神奈川.平成20年11月29-30日.

川合眞一.「シンポジウム:日中韓の臨床データにおける民族的要因「薬効と有害反応データの日中韓対欧米の比較」第29回日本臨床薬理学会年会,東京.平成20年12月4-6日.

川合眞一.「NSAIDのアポトーシス誘導作用」第8回リウマチ性疾患研究会,東京.平成21年1月24日.

川合眞一.「関節リウマチの内科学的治療の進歩」内科懇話会2月例会,東京.平成21年2月16日.

川合眞一.「NSAIDsの使い分けについて」市川市医師会学術講演会,千葉.平成21年2月20日.

川合眞一.「リウマチ膠原病疾患の最新治療」第72回日本皮膚科学会東京支部学術大会,東京.平成21年2月21-22日.

川合眞一.「NSAIDsの歴史・現状・展望」第129回日本薬学会第129年会,京都.平成21年3月28日.

Kato Y.「Functional fluorescent imaging of microRNAs in living cells」RNA data club, The Scripps Research Institute, San Diego, USA.平成21年2月11日.

平成21年度 学会発表

浅原弘嗣. miRNAによる骨関節発生制御と疾患メカニズムの解明. 癌治療開発&先端医療開発を目指した最前線セミナー; テーマ: miRNA と疾患 基調講演, 東京. 5月19日, 2009.

浅原弘嗣. Systems approachによる運動器発生制御ネットワークの解明. Metabolic Research: Cutting Edge; 講演 I, 東京. 11月28日, 2009.

浅原弘嗣. miRNAによる骨・関節の発生と疾患制御メカニズム. 第17回自己抗体と自己免疫シンポジウム; 基調講演, 東京. 1月30日, 2010.

Yokoyama S, Ito Y, Asahara H. A systems approach reveals myogenesis genome network is regulated by the transcriptional repressor RP58. 第7回幹細胞シンポジウム, 東京. 5月15~16日, 2009.

伊藤義晃, 浅原弘嗣. システムアプローチによる筋, 軟骨, 腱の分化制御機構の解明. 第82回日本生化学会大会; シンポジウム「運動器」形成・再生のための分子基盤, 兵庫. 10月21~24日, 2009.

Asahara H. Systems approach reveals transcriptional network regulated by RP58. International Joint Symposium on "Cell Fate Regulation Research: Stem cells and organogenesis"; Session4, 熊本. 11月26~27日, 2009.

浅原弘嗣. システムアプローチによる運動器の分化制御機構の解明. 第9回日本再生医療学会総会; シンポジウム17「エピジェネティクス研究」, 広島. 3月18~19日, 2010.

浅原弘嗣. 関節リウマチにおける microRNA. 第2回基礎と臨床を結ぶ分子病態研究会, 東京. 10月10日, 2009.

1 浅原弘嗣. miRNAによる軟骨代謝制御メカニズム. 第1回 Orthopedic Research Club, 千葉. 11月1日, 2009.

Asahara H. The role of miRNAs in cartilage homeostasis and arthritis. 第24回内藤コンファレンス「細胞核ダイナミクスと RNA [II]»; ポスター, 北海道. 6月23~26, 2009.

浅原弘嗣. マイクロ RNA による組織恒常性の維持機構と関節炎. 第4回 認識と形成研究会, 山梨. 8月29~30日, 2009.

浅原弘嗣. システムアプローチによる運動器(軟骨・筋・靭帯)の発生メカニズム解明. 第10回運動器科学研究会, 東京. 9月18~19日, 2009.

Miyaki S, Sato T, Inoue A, Ito Y, Yokoyama S, Otsuki S, Kato Y, Takemoto F, Yamashita S, Nakasa T, Lotz M, Kudo H, Asahara H. Targeted disruption of cartilage-specific microRNA140 promotes osteoarthritis-like pathology. ACR/ARHP 2009 Annual Scientific Meeting, Philadelphia, PA, USA. October 17-21, 2009.

柳谷隆宏, 高田修治, 蓮沼智子, 川合眞一, 浅原弘嗣. Application of Taqman method for allele-specific transcription quantification at a single-cell level. 第32回日本分子生物学会年会; ポスター「2-f分子・複合体の機能ーエピジェネティック制御」, 神奈川. 12月9~12日, 2009.

佐藤天平, 味八木茂, 井上敦, 伊藤義晃, 横山成俊, 山下聡, 平岡秀一, 吉鷹輝仁, 高田修治, 浅原弘嗣. A role of microRNA-140 in chondrogenesis. 第32回日本分子生物学会年会; ポスター「4-b発生と再生および神経科学ー器官・形態形成」, 神奈川. 12月9~12日, 2009.

Asahara H. A systems approach reveals that the myogenesis genome network is regulated by the transcriptional repressor RP58. CDB Symposium 2010"Frontier in Organogenesis"; ポスター, 兵庫. March 23-25, 2010.

柳谷隆宏, 楠芳恵, 蓮沼智子, 川合眞一, 浅原弘嗣. 自己免疫性疾患患者の末梢血 T細胞における疾患関連マイクロ RNA の発現解析. 日本薬学会 第130年会; ポスター「医療薬科学」, 岡山. 3月28~30日, 2010.

関敦仁, 高山真一郎, 日下部浩, 家田友樹, 高尾英龍, 森澤妥, Madelung 変形に対する矯正骨切り術の工夫. 第20回日本小児整形外科学会; 一般演題(口演)「手・前腕の疾患」, 愛媛. 12月4日, 2009.

井上敦, 味八木茂, 加藤義雄. 継続的・定量的に miRNA 発現を観測するための蛍光レポーターベクターの開発. 第4回ケミカルバイオロジー学会年会, 兵庫. 5月18日, 2009.

Yoshio Kato. Real-time monitoring of miR-133 during myogenesis. BIT's 3rd World Congress of Gene2009, Foshan, China. December 2, 2009.

平成22年度 学会発表

浅原弘嗣. システムアプローチによる運動器発生メカニズムの解明. 第23回日本軟骨代謝学会; ランチョンセミナー2, 鹿児島. 4月2~3日, 2010.

Asahara H. A systems approach reveals that the myogenesis genome network is regulated by the transcriptional repressor RP58. 2nd Joint Meeting of the French and Japanese Societies for Developmental Biology; Session 3“Cell Fate Specification and Gene Regulatory Networks” Oral Presentation 17, Paris, France. May 26-28, 2010.

浅原弘嗣. miRNAによる軟骨の発生と疾患ネットワークの解明. 第4回 骨・軟骨フロンティア, 東京. 11月20日, 2010.

浅原弘嗣. システムアプローチによる運動器疾患の解明. 日本ヒトプロテオーム機構第8回大会(日本プロテオーム学会2010年会) 第6回日本臨床プロテオーム研究会; シンポジウム5(S5)「先端技術」S5-3, 千葉. 7月26~27日, 2010.

浅原弘嗣. システムアプローチによる運動器の発生と疾患の解析. 第19回硬組織再生生物学会学術大会; シンポジウム「リウマチ・軟骨治療の分子基盤」S-4, 岡山. 9月4日, 2010.

浅原弘嗣. システム研究による運動器の発生メカニズムの解明と医療への応用. 第51回日本組織細胞化学会総会・学術集会; シンポジウム2「発生・生殖生物学の最前線」S2-04, 東京. 9月4~5日, 2010.

Asahara H. Micro-RNA-140 plays dual roles both in cartilage development and homeostasis. The 19th CDB Meeting “RNA Sciences in Cell and Developmental Biology”; Poster Introduction 1 & Poster Session 1, Hyogo, Japan. May 10-12, 2010.

Yokoyama S, Ito Y, Asahara H. Systems approach revealed novel myogenic transcriptional network regulated by RP58. 第

43回日本発生生物学会; Hot Topics 2 & Poster, 京都. 6月20~23日, 2010.

Miyaki S, Sato T, Inoue S, Otsuki S, Ito Y, Yokoyama S, Kato Y, Yamashita S, Nakasa T, Lotz MK, Kudo-Ueno H, Asahara H. Cartilage-specific microRNA-140 regulates tissue homeostasis and protects against osteoarthritis-like pathology. OARSI 2010 World Congress on Osteoarthritis; Concurrent Session 10: Genetics, Genomics and Epigenetics 67, Brussels, Belgium. September 23-26, 2010.

Ito Y, Yokoyama S, Asahara H. Development of locomotive tissue complex organized by RP58:Mkx. EXCITING BIOLOGIES: Biology of Recognition; Poster Session, Sentosa Island, Singapore. October 7-9, 2010.

Sato T, Miyaki S, Inoue A, Otsuki S, Ito Y, Yokoyama S, Kato Y, Nakasa T, Yamashita S, Takada S, Lotz MK, Asahara H. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis. 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会 合同大会; 一般演題(ポスター)「10疾患生物学 5) 老化と生活習慣病」3P-1103, 兵庫. 12月7~10日, 2010.

関敦仁, 高山真一郎, 細見僚, 斎藤治和, 森澤妥. Madelung 変形に対する矯正骨切り術の工夫. 第53回日本手の外科学会学術集会, 新潟. 4月15~17日, 2010.

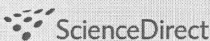
Seki A, Takagi T, Morisawa Y, Miyazaki K, Sasaki K, Takayama S. A new osteotomy for Madelung deformity. 11th Triennial Congress of the International Federation of Society of the Hand, Seoul, Korea, South. October 31-November 4, 2010.

関敦仁, 高山真一郎, 日下部浩, 高木岳彦, 宮崎馨, 佐々木康介. 肥厚性皮膚骨膜炎の関節症状に関する文献的考察. 第21回日本小児整形外科学会, 徳島. 11月26~27日, 2010.

IV. 研究成果の刊行物・別刷



available at www.sciencedirect.com



www.elsevier.com/locate/yexcr



Research Article

Sox9 directly promotes *Bapx1* gene expression to repress *Runx2* in chondrocytes

Satoshi Yamashita^a, Masataka Andoh^b, Hiroe Ueno-Kudoh^a, Tempei Sato^{a,c},
Shigeru Miyaki^d, Hiroshi Asahara^{a,d,*}

^aDepartment of Systems BioMedicine, National Research Institute of Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

^bNew National IT Strategy Business Promotion Division, NEC Corporation, Tokyo 108-8001, Japan

^cSchool of Biomedical Science, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8510, Japan

^dDepartment of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA 92037, USA

ARTICLE INFORMATION

Article Chronology:

Received 20 January 2009

Revised version received

13 March 2009

Accepted 14 March 2009

Available online 21 March 2009

Keywords:

Sox9

Bapx1

Runx2

Chondrocyte

Chondrogenesis

shRNA

ABSTRACT

The transcription factor, Sry-related High Mobility Group (HMG) box containing gene 9 (*Sox9*), plays a critical role in cartilage development by initiating chondrogenesis and preventing the subsequent maturation process called chondrocyte hypertrophy. This suppression mechanism by *Sox9* on late-stage chondrogenesis partially results from the inhibition of Runt-related transcription factor 2 (*Runx2*), the main activator of hypertrophic chondrocyte differentiation. However, the precise mechanism by which *Sox9* regulates late chondrogenesis is poorly understood.

In the present study, the transcriptional repressor vertebrate homolog of *Drosophila* bagpipe (*Bapx1*) was found to be a direct target of *Sox9* for repression of *Runx2* expression in chondrocytes. We identified a critical *Sox9* responsive region in the *Bapx1* promoter via a luciferase reporter assay. Analysis by chromatin immunoprecipitation and electrophoretic mobility shift assays indicated that *Sox9* physically bound to this region of the *Bapx1* promoter. Consistent with the notion that *Bapx1* and *Sox9* act as negative regulators of chondrocyte hypertrophy by regulating *Runx2* expression, transient knockdown of *Sox9* or *Bapx1* expression by shRNA in chondrocytes increased *Runx2* expression, as well as expression of the late chondrogenesis marker, *Col10a1*. Furthermore, while over-expression of *Sox9* decreased *Runx2* and *Col10a1* expressions, simultaneous transient knockdown of *Bapx1* diminished that *Sox9* over-expressing effect. Our findings reveal that the molecular pathway modulated by *Bapx1* links two major regulators in chondrogenesis, *Sox9* and *Runx2*, to coordinate skeletal formation.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Chondrogenesis is executed in multiple steps during endochondral ossification. Mesenchymal cells first proliferate, condense, become immature chondroblasts, transform into prehypertrophic

chondrocytes, and differentiate into hypertrophic chondrocytes [1]. In immature chondroblasts (i.e., during early chondrogenesis), extracellular matrix (ECM) proteins such as type II collagen alpha 1 (Col2a1), type XI collagen alpha 2 (Col11a2), and aggrecan 1 (Agc1) are specifically expressed. On the other

* Corresponding author. 2-10-1 Okura, Setagaya, Tokyo, 157-8535, Japan. Fax: +81 3 3417 2498.

E-mail address: asahara@nch.go.jp (H. Asahara).

Abbreviations: *Bapx1*, vertebrate homolog of *Drosophila* bagpipe; *Col10a1*, type X collagen alpha 1; *Col2a1*, type II collagen alpha 1; *Gapdh*, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; KD, knockdown; *Runx2*, runt-related transcription factor 2; *Sox9*, Sry-related High Mobility Group box containing gene 9