

201126025A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチにおける骨髄・骨格形成細胞間
ネットワークの解明と根治療法の開発

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西 本 憲 弘

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	
1. 関節リウマチにおける骨髄・骨格形成細胞間ネットワークの解明と 根治療法の開発 西本 憲弘	3
III. 分担研究報告書	
<u>RA 患者の骨髄細胞における異常の解析</u>	
1. 関節リウマチ患者骨髄細胞における遺伝子発現異常とバイオインフォマ ティクス解析 西本 憲弘、堀内 行雄、島岡 康則	16
2. 関節リウマチの骨髄と末梢血 CD14 ⁺ 単球のフェノタイプ解析 桑名 正隆、堀内 行雄、島岡 康則	21
3. iPS 細胞を用いたリウマチ性疾患の原因・病態解析に関する研究 中畑 龍俊	27
<u>RA 病態における骨髄間葉系由来の免疫細胞ならびに骨格形成細胞の増殖・分化を 相互に制御するネットワークの解析</u>	
4. 関節リウマチにおける軟骨・滑膜の病態と細胞間相互作用の解析 吉川 秀樹	30
5. 肺線維化モデル動物を用いた間葉系細胞活性化に関する研究 松尾 光一	33
6. 骨細胞ネットワークによる骨量調節機構に関する研究 小守 壽文	36

7. 抗アポトーシス Bcl-2 ファミリー分子 Mcl-1 の破骨細胞における働きに関する研究 田中 栄	39
----------------------------------------------------------------	----

8. 損傷骨格筋の再生における interleukin-6 受容体阻害の検討 大平 充宣	43
-------------------------------------------------------	----

RA 患者における臨床的検証

9. 関節リウマチの重症度(病型) 予後診断法としての C1q 値に関する研究 島岡 康則	48
--------------------------------------------------------	----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	50
--------------------------	----

I. 構 成 員 名 簿

平成 23 年度
 厚生労働科学研究費補助金
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
 関節リウマチにおける骨髄・骨格形成細胞間ネットワークの解明
 と根治療法の開発班

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	西本憲弘	和歌山県立医科大学 免疫制御学講座	教授
研究分担者 (五十音順)	大平充宣	大阪大学医学系研究科 生命機能研究科 適応生理学教室	教授
	桑名正隆	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	准教授
	小守壽文	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命科学講座 細胞生物学分野	教授
	島岡康則	行岡医学研究会行岡病院	副院長
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 整形外科	教授
	中畑龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所	副所長
	堀内行雄	川崎市立川崎病院	病院長
	松尾光一	慶應義塾大学医学部 共同利用研究室 細胞組織学	教授
	吉川秀樹	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学	教授

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者 (五十音順)	越智健介	川崎市立川崎病院	医長
	下村伊一郎	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学	教授
	中田 研	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学	講師
	長田重一	京都大学大学院医学研究科 分子生体統御学講座医化学分野	教授
	橋本 淳	国立病院機構大阪南医療センター	部長

Ⅱ. 総括研究報告書

関節リウマチにおける骨髄・骨格形成細胞間ネットワークの解明と根治療法の開発

研究代表者 西本憲弘 和歌山県立医科大学免疫制御学講座 教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)の主病巣と考えられる骨髄の異常と骨髄間葉系細胞由来で骨格を形成・支持する骨細胞、軟骨細胞、筋細胞、脂肪細胞ならびに免疫細胞の増殖・分化に関わるネットワーク制御機構をバイオインフォマティクス、iPS細胞、遺伝子改変マウス等を用いて明かにし、病因研究・RA根治療法へ発展させることを目指した。RA骨髄において免疫機能の亢進に加え、ストレス反応、創傷治癒、アポトーシス機能の亢進と、骨格・筋形成、DNAパッケージング、細胞接着、細胞増殖、細胞移動に関する機能低下が明らかになった。また癌患者に見られるCD14+CD15+細胞がRA患者骨髄にも存在することが確認された。iPS細胞研究では、単球、マクロファージ、樹状細胞へ分化させる系を確立した。今後RA特異的iPSを作成することで、CD14+CD15+細胞の発現解析や骨細胞や軟骨細胞などを用いたRA発症機構や薬剤の反応性の研究に応用が可能である。一方、間葉系由来細胞のin vitro三次元培養システムの樹立により、力学刺激環境下における細胞応答の研究が可能になった。また、遺伝子改変マウスの研究から、骨細胞による骨芽細胞と破骨細胞分化の制御機構が解明された。さらにアポトーシス制御に関わるMcl-1のエピキチン-プロテアソーム系による代謝制御、Fra-1による間葉系細胞分化制御研究から、新たな治療標的分子候補が見つかった。損傷筋の再生においても、マクロファージならびにIL-6の関与が確認された。臨床的検証においては、C1q値がRAの関節破壊の進行と相関することを明らかにした。来年度以降の研究で、C1qのバイオマーカーとしてのさらなる意義、骨髄異常とRAの重症度との関連、さらにRA治療による骨髄異常の改善の有無の検討を含めて、臨床的検証を行う予定である。

研究分担者 大平充宣 大阪大学医学系研究科生命機能研究科適応生理学教室 教授
桑名正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授
小守壽文 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
島岡康則 行岡医学研究会行岡病院 副院長
田中 栄 東京大学医学部整形外科 教授
中畑龍俊 京都大学iPS細胞研究所 副所長
堀内行雄 川崎市立川崎病院 病院長
松尾光一 慶應義塾大学医学部細胞組織学 教授
吉川秀樹 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 教授
研究協力者 越智健介 川崎市立川崎病院 医長
下村伊一郎 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学 教授
中田 研 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 講師
長田重一 京都大学大学院医学研究科分子生体統御学講座医化学分野 教授
橋本 淳 国立病院機構大阪南医療センター 部長

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の原因病巣は骨髄である可能性が報告されている。一方、RA 患者の身体機能低下は、骨格を形成・支持する骨、軟骨、筋肉、脂肪組織の病変による。これらの骨格形成細胞に加え、免疫細胞、骨芽細胞、破骨細胞や滑膜細胞は、すべて骨髄間葉系細胞から分化することから、根治療法に結びつけるには、骨髄間葉系細胞からの初期分化における異常の有無を明らかにする必要がある。また、これらの細胞は、ネットワークを形成してその増殖・分化を相互に制御していると考えられ、細胞間相互作用の研究は RA の病態・治療を考える上で不可欠である。そこで、以下の研究を行った。

1) RA 患者の骨髄細胞における異常の解析

① RA 患者の骨髄細胞における異常発現遺伝子を網羅的に解析し、バイオインフォマティクスを応用して骨髄における細胞機能の異常を明らかにする。② 骨芽細胞や軟骨細胞への分化能を有する CD14(+) 単球系細胞のフェノタイプを解析する。③ RA や白血病患者の骨髄で見られ、病態形成に関与すると考えられる CD14(+)CD15(+) の量的評価を行う。また、癌や胎生期に発現する HLA-E、HLA-F 抗原の陽性細胞を RA 患者骨髄で同定する。④ RA 特異的 iPS 細胞を効率的に樹立する技術を確立し、病態研究や薬剤反応性の研究に応用する。特に自然免疫担当細胞 (CD14(+) 単球系細胞) を誘導し、その機能を評価する。

2) RA 病態における骨髄間葉系由来の免疫細胞ならびに骨格形成細胞の増殖・分化を相互に制御するネットワークの解析

① 間葉系由来細胞の in vitro 三次元培養システムを構築し、力学刺激による細胞応答、シグナルを解析する。② 間葉系細胞の分化増殖機構ならびに骨細胞による骨芽細胞・破骨細胞・軟骨細胞分化のネットワーク制御機構を分子レベルで明らかにする。③ Bcl-2 family である Mcl-1 の破骨細胞分化における役割を検討する。④ 骨髄細胞から筋細胞への分化、損傷筋肉の再生メカニズムにおけるサイトカ

インの役割を分子レベルで明らかにする。

3) RA 患者における臨床的検証

上記の研究結果をふまえ、RA 患者の重症度や臨床的特徴との関連を解析する。また、重症度診断マーカーを確立する。

B. 研究方法

1) RA 患者骨髄細胞における異常の解析

① 18 例の RA 患者腸骨から採取した骨髄細胞 (全血) における遺伝子発現プロファイルを、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、8 例の健常人骨髄 (RNA を米国より輸入) と比較した。さらにバイオインフォマティクス・ツールにより、細胞機能異常の解析、パスウェイ解析を行った (西本、堀内班員、越智協力者、島岡班員、橋本協力者)。

② RA 患者 7 例の腸骨骨髄と末梢血、健常人 6 例の末梢血を用いて CD14(+) 単球における CD15、CD29、CD31、CD34、CD144、CCR1、CCR2、CCR4、CCR5、CCR6、CXCR3、CXCR4、VEGFR 1 の発現をフローサイトメトリーで測定し、平均蛍光強度 (Mean fluorescence intensity: MFI) を用いて各分子の発現と機能を比較検討した (桑名班員、堀内班員、島岡班員、瀬田協力者、越智協力者)。

③ RA 患者の腸骨骨髄細胞を用い、CD14(+)CD15(+) の割合をフローサイトメトリーで測定した。同様に、HLA-E、HLA-F 抗原陽性細胞を同定した。(西本、島岡班員、堀内班員、越智協力者)

④ ヒト iPS 細胞からの自然免疫担当細胞の安定した分化系を確立するために、以前に開発した好中球・赤芽球・血小板の血清フリー、フィーダーフリー培養系を改変して、単球系細胞、樹状細胞を誘導することを試みた (中畑班員)。

2) RA 病態における骨髄間葉系由来の免疫細胞ならびに骨格形成細胞の増殖・分化を相互に制御するネットワークの解析

① 間葉系由来細胞の in vitro 三次元培養システムを構築し、力学刺激によるマトリックス分解酵素、炎症性サイトカイン (PGE2, IL-6,

IL-8)の発現応答を解析した(吉川班員、中田協力者)。

② 肺の線維化と骨芽細胞の増生を特徴とする Fra-1 トランスジェニック(tg)マウスの骨髄細胞より調製した M-CSF 依存的マクロファージを、ゲフィチニブ、エルロチニブ、AG1517 ならびに Toll 様受容体リガンドで共刺激し、Tnfa (TNF α), Ccl2 (MCP-1), Fos11 (Fra-1) の遺伝子発現を比較した。マウス・ブレオマイシン肺損傷のモデルにおいて、in vivo で同様に検討した(松尾班員)。bc12 を骨芽細胞特異的に発現させた tg マウスでは骨細胞ネットワークが破綻する。尾部懸垂による後肢に非荷重状態での骨量変化を調べるとともに、骨芽細胞系列に誘導される遺伝子をマイクロアレイにて解析した。その1つである pyruvate dehydrogenase kinase 4 (Pdk4) のノックアウト(KO)マウスを作製し、マイクロCT、骨組織形態計測等で解析した。また、in vitro で破骨細胞形成シグナルを検討した(小守班員)。

③破骨細胞における Mcl-1 の発現および蛋白代謝を、real time PCR と Western blotting にて評価した。ウイルスベクターによる Mcl-1 の強制発現、siRNA による発現抑制の影響を検討した。また、Mcl-1 KO 破骨細胞を作製し、細胞生存能・骨吸収能を検討した(田中班員)。

④ cardiotoxin による損傷筋肉の再生における IL-6 の役割を、IL-6 受容体抗体を用いて検討した。免疫組織化学的分析、western blotting と proximity ligation assay(PLA)を行った(大平班員)。

3) RA 患者における臨床的検証

C1q を測定する新たなサンドイッチ ELISA 法を開発し、44 例の RA 患者で重症度、関節破壊の進行や臨床的特徴との関連を検証した(島岡班員)。

(倫理面への配慮)

患者検体の採取はヘルシンキ宣言を遵守し、各施設の倫理委員会の承認のもとに行った。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を削除し、匿名化した。

患者の遺伝子情報の取り扱いに際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”、“疫学研究に関する倫理指針”“臨床研究に関する倫理指針”に沿って、人権の保護について、十分配慮しながら実験を行った。

DNA 組み換え実験、動物実験についても各施設の倫理指針、動物の愛護及び管理に関する法律などの倫理指針に法り、事前に許可を受けて行った。

C. 研究結果

1) RA 患者骨髄細胞における異常の解析

① RA 患者骨髄全血細胞と健常骨髄の比較で、1168 遺伝子の発現が増強し、1002 遺伝子の発現が減少していた。これらの遺伝子の機能をバイオインフォマティクスで検討したところ、免疫応答の異常が EASE score 5.5×10^{-23} と非常に強い有意差を持って描出された。また、ストレス反応、創傷治癒、アポトーシスの機能の亢進が示唆された。一方、骨格/筋形成、DNA のパッケージング、細胞接着、細胞増殖、細胞移動の機能低下が示唆された。免疫応答関連分子は 153 あり、インターフェロン(IFN) α , IFN β , IFN γ を中心としたネットワークの亢進が全血を用いても確認された。また、TNF, TGF β , IL-1, IL-12, IL-18 等のサイトカインがネットワークの中心に位置し、NF κ B, P38MAPK, ERK, JNK 等の転写因子を介して誘導される分子の発現が増強していた。MHC class I ならびに class II complex の発現が増強し、前回検出された HLA-E の発現も確認された。

② RA 患者の骨髄 CD14(+)CD15(+) は CD14(+)CD15(-) と比べて CD34 と CCR5 を高発現していた(p=0.005 と 0.006)。RA 患者 7 例中 5 例で末梢血にも CD14(+)CD15(+) 細胞が見いだされ、CD34(+)であった。これらは健常人では見られなかった。RA 患者の末梢血 CXCR4^{high} 単球は CXCR4^{low} 単球に比べて CD15 の発現が有意に低く(p = 0.004)、末梢血 CD15(+) 単球は CD15(-) 単球と比べて CXCR4 の発現が有意に低かった(p = 0.014)。

③ RA 患者の腸骨骨髄の CD14(+) 細胞の中で、

CD15(+)細胞の割合は18-51%と、患者間で大きく異なった。HLA-G陽性細胞はT、B細胞、単球のいずれにも見られたが、CD14(+)CD15(+)細胞は殆どすべてがHLA-Gを発現していた。

④ ヒトiPS細胞から、血清フリー、フィーダーフリーで単球、マクロファージ、樹状細胞を分化させることに成功した。単球はCD14/CD16を発現しており、炎症性単球の表現型を取っていたが、CD15は発現していなかった。また、樹状細胞はT細胞への抗原提示能を保持していた。

2) RA病態における骨髄間葉系由来の免疫細胞ならびに骨格形成細胞の増殖・分化を相互に制御するネットワークの解析

① 三次元コラーゲン細胞担体を作製し、周期、荷重量をコントロールして鉛直荷重または剪断応力を繰返し負荷できる間葉系由来細胞のin vitro三次元培養システムを構築した。

0.1Hz-2Hz、0-40kPa、ひずみ率0-25%の繰返し力学刺激培養を28日間可能となった。ヒト滑膜細胞、半月板細胞、骨芽細胞、軟骨細胞からなる三次元培養組織に、力学負荷を反復することによりIL-6、IL-8、PGE2の発現上昇を認めた。また、p38リン酸化が亢進し、COX-2タンパクが発現した。また、マトリックス分解酵素MMP-1、MMP-2、MMP-3、ADAMTS-4の遺伝子発現が亢進した。COX-2阻害剤(100nM以上)存在下では力学負荷によるPGE2濃度上昇は抑制された。IL-1Ra存在下(1mM)では、力学負荷およびIL-1β刺激によるPGE2濃度上昇は抑制された。

② 3つのEGFR阻害剤のうち、ゲフィチニブだけがFra-1の発現を活性化し、TNFα、MCP-1の発現を亢進させた。ブレオマイシン投与マウスモデルでは、ゲフィチニブとエルロチニブの両方がMCP-1の発現を誘導したが、Fra-1の発現を誘導したのはゲフィチニブだけであった。

免疫細胞ならびに骨格形成細胞のネットワーク解析は極めて重要である。骨芽細胞特異的bc12 tgマウスは骨細胞突起が減少し、その結果として、骨細胞ネットワークが破綻す

る。このマウスでは、破骨細胞形成の促進も骨芽細胞の機能低下も認められなかった。これらの網羅的遺伝子発現解析から見出されたPdk4をKOすると非荷重時の破骨細胞形成が起らず骨量減少が抑制された。in vitroでは、Pdk4^{-/-}骨髄細胞は破骨細胞への分化が阻害され、Pdk4^{-/-}骨芽細胞と野生型骨髄細胞との共培養での破骨細胞形成も阻害された。

Pdk4^{-/-}骨芽細胞ではRANKL発現、RANKL promoter活性ともに低下する一方、Pdk4の過剰発現は、Rank1発現、RANKL promoter活性、破骨細胞形成をともに促進させた。以上より、PDK4はRANKLの発現調節を介して骨代謝をコントロールすることがわかった。

③ Bcl-2ファミリーであるMcl-1の発現は破骨細胞の分化過程においてほぼ一定であった。破骨細胞でのMcl-1蛋白の動態をWestern blottingで経時的に評価を行ったところ、anti-apoptotic Bcl-2ファミリー蛋白であるBcl-XLと比較してMcl-1蛋白は速やかに蛋白代謝を受けた。蛋白代謝はcytokine starving、アクチノマイシンDの添加などによって鮮明となり、Mcl-1の半減期が短いことがわかった。M-CSF、RANKL、TNFα、IL-1β等の添加によって破骨細胞におけるMcl-1発現の増加がみられた。プロテアソーム阻害剤添加によりMcl-1の発現は上昇し、Mcl-1がユビキチン化されることが確認され、破骨細胞のMcl-1の早い代謝にはユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク分解系が関与していることがわかった。Mcl-1の強制発現により破骨細胞の生存能は亢進したが、骨吸収能は低下した。逆にMcl-1のノックダウンは破骨細胞の生存能を低下させ、骨吸収能は亢進した。

④ IL-6受容体抗体(MR16-1)は損傷筋(壊死筋線維と炎症系細胞)に集まり、非損傷筋には検出されなかった。MR16-1の残存は損傷後3日目から7日目にかけて有意に減少したが、この現象はMR16-1の分解ではなく、IL-6受容体の減少に依存する可能性が強く示唆された。さらに、IL-6受容体発現は、壊死筋線維

と炎症系細胞に見られ、特に炎症系細胞に強く、その殆どがマクロファージである。しかし、IL-6 のシグナル伝達因子である STAT3 のリン酸化は MR16-1 により抑制されていた。

3) RA 患者における臨床的検証

発症から 15 年以内の RA にしぼって解析したところ、 Δ mTSS との相関は CRP 0.30, ESR 0.28, RF 0.13, 抗 CCP 抗体 -0.09, MMP3 0.29, IL6 0.24, C1q 0.42 と今回のサンドイッチ法による C1q 値が Δ mTSS ともっとも相関が高かった。また手指のレントゲン変化に限る Δ hand-mSS との相関も CRP 0.44, ESR 0.48, RF 0.24, 抗 CCP 抗体 -0.06, MMP3 0.40, IL6 0.22, C1q 0.42 と良い相関を示した。

D. 考察

1) RA 患者骨髄細胞における異常の解析

従来の研究により RA の原因病巣は骨髄である可能性が示されているが、異常な細胞の同定、その機能異常は未だ明らかではない。網羅的遺伝子発現解析の結果、骨髄での免疫機能の異常な亢進が確認されるとともに、それには炎症性サイトカインに加え IFN が関与することが明らかになった。また、正常な MHC class I、II 分子に加え、癌や胎生期にのみ発現するとされる HLA-E、HLA-G、HLA-F 分子が T、B 細胞、単球に発現しており、骨髄が強い活性化状態にあると考えられた。一方、癌特異的抗原を発現する CD14(+)CD15(+)単球系細胞が、RA 患者骨髄で確認されるとともに、一部の患者で末梢血中にも存在することが明らかになった。CD14(+)CD15(+)は殆どが HLA-G 陽性であった。この単球系細胞は、骨芽細胞や軟骨細胞への分化能を有して関節修復に関与する可能性のある単球由来多能性細胞

(monocyte-derived multipotential cell:MOMC) とは異なり、CXCR4 の発現は少なく、修復能の低下が示唆された。さらに、RA の骨髄 CD14(+)CD15(+)細胞は CCR5 を高発現しており、MIP-1 α や RANTES などのケモカインによってコントロールされている可能性が考えられた。これらの異常が、生物学的製剤

治療でどのように変化するか非常に興味深い。もし、骨髄で異常が残存すれば、生物学的製剤中止による再発は必至である。

一方、これらの RA 骨髄細胞の分化異常、特に単球系の異常を明らかにするには、患者由来の iPS 細胞が有用である。iPS 細胞は遺伝子改変が容易で、in vivo と異なり様々なサイトカインや薬剤の影響を受けず in vitro での分化が行える。中畑班員が血清フリー、フィーダーフリーで単球、マクロファージ、樹状細胞を分化させることに成功したことから、RA 発症機構のみならず薬剤の反応性の研究にも応用が可能である。実際に、iPS から分化した単球は CD14/CD16 を発現しており、炎症性単球の表現型を取り、樹状細胞は T 細胞への抗原提示能を保持していた。残念ながら、CD15 は発現していなかったが、今後 RA 患者からの iPS を用いて検討する必要がある。

2) RA 病態における骨髄間葉系由来の免疫細胞ならびに骨格形成細胞の増殖・分化を相互に制御するネットワークの解析

免疫細胞、骨芽細胞、破骨細胞、軟骨細胞、筋細胞や脂肪細胞を含めたすべての骨格形成細胞のネットワークは極めて重要な課題である。昨年の米国リウマチ学会では骨細胞のアポトーシスが骨芽細胞、破骨細胞の異常につながることを報告され最も注目された。骨芽細胞特異的 bcl2 tg マウスは骨細胞突起が減少し、骨細胞による骨芽細胞ならびに破骨細胞分化制御が不能となる。網羅的遺伝子発現解析から見出された PDK4 は RANKL 発現調節を介して骨代謝をコントロールするという新たな機能が明らかになった。同様に、アポトーシス制御に関わる Mc1-1 の代謝にユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク分解系が関与することがわかり、今後この分子の制御による破骨細胞の制御の可能性もある。Fra-1 とあわせて間葉系細胞の増殖・分化に対する影響を検討したい。

一方、力学刺激環境下における細胞応答解析が、in vitro 三次元培養システムで可能になった意義は大きい。これにより、力学刺激

のシグナル研究が in vitro で可能になった。RA 患者由来の iPS 細胞をこのシステムで培養することにより、より詳細な病態解析が可能になると考えられる。RA の治療の新たな標的分子が見つかる可能性もある。宇宙ステーションに滞在した古川飛行士が、強い骨粗鬆症と筋力低下により歩けなくなったことは、力学的刺激が骨代謝と筋肉代謝に以下に重要な示す。これは加齢や疾患による寝たきり状態でも同じであり、RA の病態のみならず応用範囲は広い。

同様に、筋再生のメカニズムの解明にも応用できる。すでに我々は骨髄細胞が損傷筋に遊走し衛生細胞に分化すること、衛生細胞の増殖に IL-6 が関わることを明らかにしたが、力学刺激の存在下でのサイトカインの作用やシグナル伝達の検討は廃用性筋萎縮の病態の解明、さらには、筋組織再生の至適条件の解明につながる可能性がある。

3) RA 患者における臨床的検証

臨床的検証については、今年度は C1q と RA 重症化との関連検討にとどまったが、今後、前述の骨髄異常との関連を検討することが不可欠である。来年度以降の課題としたい。

E. 結論

1) RA 患者の骨髄における免疫機能の亢進、異常な細胞表面マーカーを有する細胞群の存在が確認された。骨髄異常がどの分化段階で生じているかを明らかにし、根治療法の研究へと結び付けたい。

2) 骨細胞を中心とする骨芽細胞や破骨細胞の分化・増殖・アポトーシスの制御ネットワークの存在と、それに関わる分子が明らかになりつつある。

3) 今後、iPS や in vitro 三次元培養系を用いて、RA 発症機構や薬剤の反応性の研究を行いたい。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol*. 21:10-15, 2011.
2. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Nishimoto N. Underexpression of mitochondrial-DNA encoded ATP synthesis-related genes and DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 15;13(2):R63, 2011. [Epub ahead of print]
3. Hirao M, Nampei A, Shi K, Yoshikawa H, Nishimoto N, Hashimoto J. Diagnostic features of mild cellulitis phlegmon in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2011 May 1. [Epub ahead of print]
4. Murakami M, Nishimoto N. The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid arthritis: current perspective. *Curr Opin Rheumatol*. ;23(3):273-7, 2011.
5. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, Nerome Y, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Nishimoto N, Kishimoto T. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2011 Jun 12. [Epub ahead of print]
6. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Shimaoka Y, Suzuki R, Ochi K, Ochi T, Nishimoto N. Abnormal networks of immune response-related molecules in bone marrow cells from patients with rheumatoid arthritis as revealed by DNA microarray analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 16;13(3):R89.
7. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, Shidara K,

- Sato E, Kitahama M, Seto Y, Tanaka E, Urano W, Ichikawa N, Koseki Y, Momohara S, Taniguchi A, Nishimoto N, Yamanaka H. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2011 Jul 8. [Epub ahead of print]
8. Hirao M, Yamasaki N, Oze H, Ebina K, Nampei A, Kawato Y, Shi K, Yoshikawa H, Nishimoto N, Hashimoto J. Serum level of oxidative stress marker is dramatically low in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Rheumatol Int* 2011 Sep 11. [Epub ahead of print]
 9. Mori S, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mimori A, Nishimoto N, Tasaka S, Hatta K, Matsushima H, Kaise S, Kaneko A, Makino S, Minota S, Yamada T, Akagawa S, Kurashima A; and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol* 2011 Dec 30. [Epub ahead of print]
 10. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*; 50(7): 1268-1274. 2011.
 11. Seta N, Kuwana M. Potential involvement of human circulating CD14⁺ monocytes in tissue repair and regeneration. *Inflam. Regen.*; 32(1): 1-7. 2012.
 12. Hattori H, Suzuki S, Okazaki Y, Suzuki N, Kuwana M. Intracranial transplantation of monocyte-derived multipotential cells enhances recovery after ischemic stroke in rats. *J. Neurosci. Res.*; 90(2): 479-488. 2012.
 13. Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Fujino H, Matsubara H, Adachi S, Suemori H, Nakahata T, Heike T. Neutrophil differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *J. Cell. Physiol.* 226(5):1283-1291, 2011.
 14. Heike T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T., Nakahata T. Autoinflammatory diseases-a new entity of inflammation. *Inflammation and Regeneration* 31:125-136, 2011.
 15. Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica* 96: 814-819, 2011.
 16. Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, Yabe H, Kaneko T, Tsuchida M, Ohara A, Nakahata T, Kojima S. Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica* 96: 771-774, 2011.
 17. Kawagoe S, Higuchi T, Xing-Li M, Shimada Y, Dhimizu H, Fukuda T, Chang H, Nakahata T., Fukada S., Ida H., Ohashi T., Eto Y. Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe-iPS cells into skeletal muscle cells. *Mol. Genet. Metab.* 104: 123-128, 2011.
 18. Niwa A, Heike T, Umeda K, Oshima K, Kato I, Sakai H, Suemori H, Nakahata T, Saito M. A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors. *PLoS ONE*;6(7):e22261, 2011.
 19. Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, Izawa K, Sakai H, Abe J, Tanaka N, Kawai T, Oshima K, Saito M, Nishikomori R, Ohara O, Ishii E, Nakahata T, Horiuchi H, Heike T. Rapid diagnosis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL3) by flow cytometric detection of intraplatelet Munc 13-4 protein. *Blood* 118: 1225-1230, 2011.
 20. Tanaka N, Nishikomori R, Saito M, Izawa K, Sakuma M, Morimoto T, Kambe N, Watanabe S, Oshima K, Ohara O, Goldbach-Mansky R, Aksentjevich I,

- Arostegui J.I, Yague Jm Joost F, van Gijn M.E, SaintBasile G, Pontillo A, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Horiuchi H, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients; the results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum.* 63:3625-3632, 2011.
21. 中畑龍俊: 小児医療をめぐる最先端医学 iPS 細胞を用いた今後の医療。(特集 小児医療の最先端—これからの新たな展望—東京小児科医会報 29(3): 26-33, 2011.
 22. 中畑龍俊: V 分子生物学的方法論と新領域、24 再生医療。『第 3 版 分子生物学』, 田沼靖一編著、丸善出版, 2010.
 23. 中畑龍俊: iPS 細胞の臨床応用の展望。 *BIO Clinica*, 26 (9):16-17, 2011.
 24. 中畑龍俊: 疾患特異的iPS細胞を用いた遺伝子治療・個別化医療, 小児科52 (12) 1743-1749, 2011.
 25. Tao H, Okamoto M, Nishikawa M, Yoshikawa H, Myoui, A. P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, FR167653, inhibits parathyroid hormone related protein-induced osteoclastogenesis and bone resorption. *PLoS One*, 6:e23199, 2011.
 26. Akamine Y, Muroi Y, Nakata K, Kakudo K. Cyclic mechanical loading to human synovial cells in three-dimensional cultured tissue up-regulates inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases *Int J of Oral Maxillofac Surg* PMID:22264498 2012
 27. Takada Y, Gresh L, Bozec A, Ikeda E, Kamiya K, Watanabe M, Kobayashi K, Asano K, Toyama Y, Wagner E.F, Matsuo K. Interstitial lung disease induced by gefitinib and Toll-like receptor ligands is mediated by Fra-1. *Oncogene* 30, 3821-3832, 2011.
 28. Yoshida CA, Komori H, Maruyama Z, Miyazaki T, Kawasaki K, Furuichi T, Fukuyama R, Mori M, Yamana K, Nakamura K, Liu W, Toyosawa S, Moriishi T, Kawaguchi H, Takada K, Komori T. SP7 inhibits osteoblast differentiation at a late stage in mice. *PLoS One*. in press.
 29. Moriishi T, Maruyama Z, Fukuyama R, Ito M, Miyazaki T, Kitaura H, Ohnishi H, Furuichi T, Kawai Y, Masuyama R, Komori H, Takada K, Kawaguchi H, Komori T. Overexpression of bcl2 in osteoblasts inhibits osteoblast differentiation and induces osteocyte apoptosis. *PLoS One*. 6(11):e27487, 2011.
 30. Wang Y, Liu W, Masuyama R, Fukuyama R, Ito M, Zhang Q, Komori H, Murakami T, Moriishi T, Miyazaki T, Kitazawa R, Yoshida CA, Kawai Y, Izumi S, Komori T. Pyruvate dehydrogenase kinase 4 induces bone loss at unloading by promoting osteoclastogenesis. *Bone*. 50(1):409-419. 2012.
 31. Maeno T, Moriishi T, Yoshida CA, Komori H, Kanatani N, Izumi S, Takaoka K, Komori T. Early onset of Runx2 expression caused craniosynostosis, ectopic bone formation, and limb defects. *Bone*. 49(4):673-682. 2011.
 32. Mikasa M, Rokutanda S, Komori H, Ito K, Tsang YS, Date Y, Yoshida CA, Komori T. Regulation of Tcf7 by Runx2 in chondrocyte maturation and proliferation. *J Bone Miner Metab.* 29(3):291-299, 2011.
 33. Yasui T, Hirose J, Tsutsumi S, Nakamura K, Aburatani H, Tanaka S. Epigenetic Regulation of Osteoclast Differentiation: Possible Involvement of Jmjd3 in the Histone Demethylation of Nfatc1. *J Bone Miner Res.*;26(11):2665-2671. 2011 Nov
 34. Matsumoto T, Nagase Y, Iwasawa M, Yasui T, Masuda H, Kadono Y, Nakamura K, Tanaka S. Distinguishing the pro-apoptotic and anti-resorptive functions of risedronate in osteoclasts: Role of the Akt pathway and the Erk/Bim axis. *Arthritis Rheum.* ; 63(12):3908-3917. 2011 Dec.
 35. Furuya Y, Mori K, Ninomiya T, Tomimori Y, Tanaka S, Takahashi N, Udagawa N, Uchida K, Yasuda H. Increased bone mass in mice after a single injection of an anti-RANKL neutralizing antibody: evidence for a bone anabolic effect of PTH in mice with few osteoclasts. *J Biol Chem.*;286(42):37023-31. 2011 Oct 21.
 36. Nagase Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Shoda N, Kadono Y, Matsuda

- S, Nakamura K, Tanaka S. Risk factors of pulmonary embolism and the effects of fondaparinux after total hip and knee arthroplasty: a retrospective observational study using a national database in Japan. *J Bone Joint Surg (Am)*.;93(24):e1461-1467. 2011 Dec 21.
37. Yamada K, Matsumoto K, Tokumura F, Okazaki H, Tanaka S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis? *Clin Orthop Relat Res*.;469(12):3486-3494. 2011 Dec.
38. Miyamoto H, Miura T, Morita E, Morizaki Y, Uehara K, Ohe T, Tanaka S. Fungal arthritis of the wrist caused by *Candida parapsilosis* during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb 15. [Epub ahead of print]
39. Arima Y, Ohira Y et al. Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. *Cell* 148: 447-457, 2012.
40. Kawano F, Ohira Y et al. HSP25 can modulate myofibrillar desmin cytoskeleton following the phosphorylation at Ser15 in rat soleus muscle. *J. Appl. Physiol.* 112: 176-186, 2012.
41. Terada M, Ohira Y et al. Biomedical analysis of rat body hair after hindlimb suspension for 14 days. *Acta Astronaut.* 73: 23-29, 2012.
42. Goto K, Ohira Y et al. Responses of muscle mass, strength and gene expressions to long-term heat stress in healthy human subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111: 17-27, 2011.
43. Ohira T, Ohira Y et al. Possible role of NF- κ B signals in heat stress-associated increase in protein content of cultured c2c12 cells. *Cells Tissues Organs* 194: 363-370, 2011.
44. Ohira Y et al. Effects of creatine and its analog, β -guanidinopropionic acid, on the differentiation and nucleoli in myoblasts. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 75: 1085-1089, 2011.
45. Ohira T, Ohira Y et al. Region-specific responses of adductor longus muscle to gravitational load-dependent activity in Wistar Hannover rats. *PLoS ONE* 6: e21044, 2011.
46. Oke Y, Ohira Y et al. Effects of inhibited antigravity muscle activity on the expression of hippocampal proteins in growing rats. *Jpn. J. Aerosp. Environ. Med.*, in press.
47. Kawano F, Ohira Y et al. Responses of HSC70 expression in diencephalon to iron deficiency anemia in rats. *J. Physiol. Sci.*, in press.
48. Yasuhara K, Ohira Y et al. Absence of heat shock transcription factor 1 retards the regrowth of atrophied soleus muscle in mice. *J. Appl. Physiol.*, in press.
49. Nomura S, Ohira Y et al. Effects of hindlimb unloading on neurogenesis in the hippocampus of newly weaned rats. *Neurosci. Lett.*, in press.

2. 学会発表

- 川合眞一, 西本憲弘. シンポジウム. 日本初の創薬をめざして. わが国の成功例: 抗 IL-6 受容体抗体、トシリズマブの基礎と臨床開発. 第28回日本医学会総会 2011. 2011.4.8-10
- 西本憲弘. シンポジウム. 免疫システムの臨床応用: 課題と今後の展望. 抗 IL-6 受容体抗体による炎症性免疫疾患の治療. 第28回日本医学会総会 2011. 2011.4.8-10
- 西本憲弘. 炎症性免疫疾患に対する IL-6 阻害治療-from bench to bedside-. 第54回日本腎臓学会学術総会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2011.6.16
- 西本憲弘. 免疫内科における免疫抑制剤の使い方. スリーサム 2011 京都 第45回日本眼炎症学会. 2011.7.8
- 西本憲弘. シンポジウム. 生物学的製剤の効果から見た成人の RA の炎症病態. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸ポートピアホテル. 兵庫. 2011.7.18-20
- 西本憲弘. ランチョンセミナー. 実臨床におけるエタネルセプトの有効な使用法-ケーススタディ: 迷った末の選択-. 第55

- 回日本リウマチ学会総会・学術集会.神戸ポートピアホテル.兵庫.2011.7.18-20
7. 和田雅史, 李 慧敏, 青木千恵子, 杉野英彦, 村上美帆, 松谷隆治, 越智隆弘, 西本憲弘. ワークショップ. RA 患者と関節炎を呈する DNase1 KO マウスの骨髄における免疫機能異常の類似性. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会.神戸ポートピアホテル. 兵庫. 2011.7. 18-20
 8. 杉野英彦, 李 慧敏, 青木千恵子, 和田雅史, 村上美帆, 松谷隆治, 越智隆弘, 西本憲弘. ワークショップ. 破骨細胞形成における s100A4 の機能解析. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸ポートピアホテル. 兵庫. 2011.7.18-20
 9. 李 慧敏, 杉野英彦, 青木千恵子, 島岡 康則, 越智健介, 越智隆弘, 西本憲弘. ワークショップ. 関節リウマチ (RA) の骨髄細胞における免疫関連遺伝子の発現異常. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸ポートピアホテル.兵庫.2011.7.18-20
 10. 中野直子, 森谷夕造, 竹本幸司, 中野威史, 石井榮一, 伊藤卓夫, 西本憲弘. 家族性高コレステロール血症及び若年性特発性関節炎の治療中に高安動脈炎を発症したシトステロール血症の一例. 第 21 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 神戸国際会議場. 兵庫. 2011.10.14-16
 11. 松谷隆治, 村上美帆, 李 慧敏, 杉野英彦, 西本憲弘. 毒性水準下レベルの水銀が誘導する自己抗体産生機構の解明. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会ワークショップ. 幕張メッセ. 千葉. 2011.11.27-29
 12. 北浦一孝, 松谷隆治, 藤井克樹, 白井颯治, 鈴木さつき, 高崎智彦, 小笠原康悦, 西本憲弘, 倉根一郎, 鈴木隆二. 新世界ザルにおける T 細胞受容体 β 鎖遺伝子の CDR3 領域における正の選択. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会. 幕張メッセ. 千葉. 2011.11.27-29.
 13. 西本憲弘. シンポジウム臨床薬理と最新治療: リウマチ膠原病. 関節リウマチに対する分子標的治療. 第 32 回日本臨床薬理学会年会. 2011.12.1
 14. 松谷隆治, 李穎, 村上美帆, 松井聖, 關口昌弘, 藤井隆夫, 大村浩一郎, 前田恵治, 黒岩孝則, 入交重雄, 井村嘉孝, 川人豊, 三森経世, 佐野統, 西本憲弘, ABROAD 研究グループ. 生物学的製剤未使用の活動性 RA 患者における T 細胞サブセット解析. 第 26 回日本臨床リウマチ学会. パシフィコ横浜, 神奈川 2011.12.3-4
 15. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Nishimoto N. Underexpressions of mitochondrial-DNA encoded ATP synthesis-related genes and of DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. The Asia pacific league of Association of Rheumatology (APLAR) Symposium 2011, Taipei. 2011.4.15-17
 16. Sugino H, Lee HM, Ochi T, Nishimoto N. Suppression of intracellular S100A4 utilizing siRNA inhibits osteoclastogenesis. EULAR2011. London. 2011.5.25-28.
 17. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Shimaoka Y, Ochi T, Nishimoto N. Comparisons of MHC class I molecule expressions in bone marrow (BM) cells and peripheral blood cells (PBCS) of rheumatoid arthritis (RA). EULAR2011. London. 2011.5.25-28.
 18. Matsutani T, Murakami M, Lee HM, Sugino H, Nishimoto N. Subtoxic dose of mercury reduces splenic marginal zone B cells, resulting in the increase in autoantibodies in murine mercury-induced autoimmunity ACR/ARHP 2011. Chicago. USA. 2011.11.5-9.
 19. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Murakami M, Matsutani T, Ochi T, Nishimoto N. Correlations between S100 gene expression levels and the local and systemic inflammatory markers (matrix metalloproteinase-3, MMP3; erythrocyte sedimentation rate, ESR) in rheumatoid arthritis patients. ACR/ARHP 2011. Chicago. USA. 2011.11.5-9.
 20. Nishimoto N, Murakami M, Matsutani T, Hashimoto J, Takagi N. Interleukin-6 as a therapeutic target in locomotor disorders.

- Bio-Rheumatology International Congress. Tokyo. Japan. 2011.11.14-16.
21. Lee HM, Aoki C, Shimaoka Y, Ochi K, Ochi T, Nishimoto N. Abnormal expressions of immune response-related genes in RA bone marrow cells. Bio-Rheumatology International Congress. Tokyo. Japan. 2011.11.14-16.
 22. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Umegaki N, Katayama I, Furukawa F, Nishimoto N. Association between SLE patients with or without photosensitivity and the expression of mitochondrial encoded ATP synthesis-related and DNArepair genes. The 5th Autoimmunity Congress Asia (ACA 2011), Singapore, 2011.11.17-19.
 23. Murakami M, Matsutani T, Aoki C, Lee HM, Li Y, Nishimoto N. Blocking interleukin-6 signal ameliorates inflammatory manifestations and laboratories of cachexia in a patient with malignant mesothelioma: A case study. The 6th Cachexia Conference. Milan, Italy. 2011,12.8-10.
 24. 下村和範, 北圭介, 金本隆司, 中村憲正, 前達雄, 松尾知彦, 赤峯勇哲, 太田啓介, 金銅真世, 宮本諭, 吉川秀樹, 中田研. ヒト滑膜細胞は, 力学負荷により IL-1 レセプターシグナル, COX-2 を介するメカノトランスダクションによりプロスタグランジン E2 を産生する 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011
 25. 北圭介, 下村和範, 松尾知彦, 前達雄, 太田圭介, 金銅真世, 宮本諭, 吉川秀樹, 中田研. 三次元モデルによる軟骨修復, 第 39 回日本関節病学会 2011
 26. Shimomura K; Kita K; Kanamoto T, Nakamura N, Mae T, Yoshikawa H, Nakata K. Prostaglandin E2 up-regulation by cyclic compressive loading on 3-D tissue of human synovial fibroblasts via COX-2 and IL-1 receptor signal pathway Orthopaedic Research Society 2012 Annual Meeting San Francisco 2012.
 27. Takada Y, Matsuo K. Osteoprotegerin prevents infection-induced bone loss.
 28. Matsuo K. 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, San Diego, USA. September 16-20, 2011.
 29. Valverde-Franco G, Kapoor M, Hum, D, Matsuo K, Lussier B, Pelletier J.-P, Martel-Pelletier J. In vivo effect of bone-specific ephB4 overexpression in mice on subchondral bone and cartilage during osteoarthritis. (Oral) 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, San Diego, USA. September 16-20, 2011,
 30. 松尾光一. 骨細胞による骨溶解について 第 29 回日本骨代謝学会学術集会. 大阪 2011,7,28-30
 31. 高田康成, 松尾光一. Osteoprotegerin による感染性骨破壊の抑制 第 29 回日本骨代謝学会学術集会. 大阪. 2011.7.28-30
 32. 小守壽文. Regulation of bone mass through an osteocyte network. Bio-Rheumatology International Congress. 東京. 2011.
 33. 王宇英, 小守壽文. PDK4 は骨粗鬆症の破骨細胞分化を促進する. 第 53 回歯科基礎医学会. 岐阜. 2011
 34. 田中栄. 第 116 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会岡豊セミナー1「新しい作用機序を有する骨粗鬆症治療薬」. 高知. 2011.4.7
 35. 田中栄. 第 84 回日本内分泌学会学術総会シンポジウム 8 骨代謝調節研究の進展と臨床展開 「骨吸収抑制薬による骨粗鬆症治療」. 神戸. 2011.4.22
 36. 田中栄. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 シンポジウム 1 リウマチ性疾患の新たな治療「骨粗鬆症治療の新展開」. 神戸. 2011.7.18
 37. 田中栄. 第 29 回日本骨代謝学会学術集会シンポジウム 3 リウマチと炎症、破壊、修復 「関節リウマチにおける骨脆弱性と骨破壊」. 大阪. 2011.7.28-30
 38. 田中栄. 第 29 回日本骨代謝学会学術集会ランチョンセミナー9 「エストロゲンの骨作用と SERM による骨粗鬆症治療」. 大

- 阪.2011.7.28-30
39. 田中栄. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会シンポジウム 3 炎症と関節破壊「関節リウマチにおける骨脆弱性と骨破壊」.前橋. 2011.10.20
 40. 田中栄. 第 117 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 長州セミナー6「関節リウマチにおける大関節破壊予防戦略」.宇部. 2011.10.29
 41. 田中栄. 第 13 回日本骨粗鬆症学会 シンポジウム1 骨粗鬆症治療薬の新たな展開「カテプシン K 阻害薬」. 大阪. 2011.11.3-5
 42. 田中栄. 第 13 回日本骨粗鬆症学会.イブニングセミナー2 「新しい活性型ビタミン D3 誘導体による骨粗鬆症治療」.大阪. 2011.11.3-5
 43. 田中栄. 第 13 回日本骨粗鬆症学会.カレントトピックス 基礎から臨床への架け橋「骨粗鬆症治療 From bench to bedside」.大阪. 2011.11.3-5
 44. 田中栄. 第 39 回日本関節病学会. ベイサイドセミナー12 「骨吸収抑制薬による骨粗鬆症治療とその作用機序」. 2011.11.12, 13
 45. Goto K, Ohira Y et al. Adiponectin expression in skeletal muscle cells in response to hypertrophic stimuli. EMBO Myogenesis Conference Series, The Molecular and Cellular Mechanisms, Regulating Skeletal Muscle, Development and Regeneration, May, 2011.
 46. Goto K, Ohira Y et al. Expression of micro-RNA in mouse skeletal muscle after unloading and reloading. The 7th Congress of the Federations of Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS), Taiwan, Sep., 2011.
 47. Ohira T, Ohira Y et al. Body tilting in response to gravity and/or dorsal light response in carp fishes: roles of skeletal muscles and/or fins. The 7th Congress of the Federations of Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS), Taiwan, Sep., 2011.
 48. Ohira T, Ohira Y et al. Effects of 3-month spaceflight on the characteristics of neck muscle in mice. The 7th Congress of the Federations of Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS), Taiwan, Sep., 2011.
 49. Okabe H, Ohira Y et al. Exercise prescription for stimulated mobilization of soleus muscle in human. The 7th Congress of the Federations of Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS), Taiwan, Sep., 2011.
 50. Shibaguchi T, Ohira Y et al. Effects of 3-month exposure to real microgravity environment on epididymal sperm number in mice. The 7th Congress of the Federations of Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS), Taiwan, Sep., 2011.
 51. Yoshioka T, Ohira Y et al. Effects of application of heat-stress for prevention of unloading-related atrophy and stimulation of recovery of skeletal muscle. Space Forum-2011, Dedicated to the 50-th Anniversary of the First Human Space Flight by Yuri Gagarin, Oct., 2011.
 52. Goto K, Ohira Y et al. Effects of 3-month-exposure to microgravity on microRNA expressions in mouse skeletal muscles. 2011 ASGSB/ISGP Joint Conference, American Society for Gravitational and Space Biology (ASGSB) the 27th Annual Meeting International Society for Gravitational Physiology (ISGP) the 32nd Annual Meeting, California, U.S.A. Nov., 2011.
 53. Ohno Y, Ohira Y et al. Up-regulation of heat shock proteins in skeletal muscle of heat shock transcription factor 1-null mice. 2011 ASGSB/ISGP Joint Conference, American Society for Gravitational and Space Biology (ASGSB) the 27th Annual Meeting International Society for Gravitational Physiology (ISGP) the 32nd Annual Meeting, California, U.S.A. Nov., 2011.
 54. Desaphy J -F, Ohira Y et al. The MDS mission:adaptataion of skeletal muscle to long-term microgravity. 2011 ASGSB/ISGP Joint Conference, American Society for

- Gravitational and Space Biology (ASGSB) the 27th Annual Meeting/International Society for Gravitational Physiology (ISGP) the 32nd Annual Meeting, California, U.S.A. Nov., 2011.
55. Ohira Y, et al. Adaptation of mouse brain, testis & epididymis, upper spinal cord, and hair roots to microgravity. 2011 ASGSB/ISGP Joint Conference, American Society for Gravitational and Space Biology (ASGSB) the 27th Annual Meeting International Society for Gravitational Physiology (ISGP) the 32nd Annual Meeting, California, U.S.A. Nov., 2011.
56. Rizzo AM, Ohira Y et al. Effects of long term space flight on erythrocytes and oxidative stress of mice. 2011 ASGSB/ISGP Joint Conference, American Society for Gravitational and Space Biology (ASGSB) the 27th Annual Meeting/International Society for Gravitational Physiology (ISGP) the 32nd Annual Meeting, California, U.S.A. Nov., 2011.
57. Ohira T, Ohira Y et al. Role of skeletal muscles and/or fins during gravity-and/or light-dependent body tilting in carp fishes. 2011 ASGSB/ISGP Joint Conference, American Society for Gravitational and Space Biology (ASGSB) the 27th Annual Meeting/International Society for Gravitational Physiology (ISGP) the 32nd Annual Meeting, California, U.S.A. Nov., 2011.
58. Shibaguchi T, Ohira Y et al. Long-term exposure to real and simulated microgravity depresses the number of epididymal sperm in mice. 2011 ASGSB/ISGP Joint Conference, American Society for Gravitational and Space Biology (ASGSB) the 27th Annual Meeting/International Society for Gravitational Physiology (ISGP) the 32nd Annual Meeting, California, U.S.A. Nov., 2011.
59. Okabe H, Ohira Y et al. Limiting factor(s) during bicycle ergometer exercise in human subjects with altered blood distribution. 2011 ASGSB/ISGP Joint Conference, American

Society for Gravitational and Space Biology (ASGSB) the 27th Annual Meeting/International Society for Gravitational Physiology (ISGP) the 32nd Annual Meeting, California, U.S.A. Nov., 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

発明の名称：多能性幹細胞から樹状細胞への分化誘導法（中畑班員）

出願番号：61/445,856

強度のある細胞担体（吉川班員）

特願 2011-138935 荷重感知遺伝子（小守班員）

1 件申請中（島岡班員）

2. 実用新案登録

特記すべきことなし。

3. その他

特記すべきことなし。