

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) ストレス強度に応じた関節軟骨細胞のメカノレスポンスの変容機構の解明  
(英語) Mechano-response alteration of articular chondrocytes to various intensity of stress loading

研究開発担当者 (日本語) 医学部附属病院 准教授 齋藤琢  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Associate Professor, Taku Saito

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語)  
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

過剰な力学的ストレスによって関節軟骨が変性するメカニズムとして、*Gremlin1* の発現増加に注目して研究を進めた。*Grem1* の発現増加は軟骨基質分解酵素を誘導するが、この経路を探索し、受容体とシグナル経路を同定した。また *Grem1* の発現誘導をもたらす上流の分子についても同定した。適度な力学的ストレスによる軟骨同化作用の解析についても、負荷条件の最適化を行った。

We have investigated molecular mechanisms of articular cartilage degeneration by excessive stress loading, particularly focused on *Grem1* induction. We have identified the receptor and pathway of catabolic effects of *Grem1*, and upstream molecules. We have also optimized experimental conditions of stress loading to examine anabolic effects of moderate stress loading.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 5 件）

1. Kawata M, Taniguchi Y, Mori D, Yano F, Ohba S, Chung UI, Shimogori T, Mills SS, Tanaka S, and **Saito T\***. Different Regulation of Limb Development by p63 Transcript Variants. *PLOS One* 2017, 12:e0174122.
2. Watanabe S, Ogasawara T, Tamura Y, **Saito T**, Ikeda T, Suzuki N, Shimosawa T, Shibata T, Chung UI, Nangaku M, Uchida S. Targeting Gene Expression to Specific Cells of Kidney Tubules *in vivo*, using Adenoviral Promoter Fragments. *PLOS One* 2017, 12:e0168638.
3. Taniguchi Y, Kawata M, Chang SH, Mori D, Okada K, Kobayashi H, Sugita S, Hosaka Y, Inui H, Taketomi S, Yano F, Ikeda T, Akiyama H, Mills AA, Chung UI, Tanaka S, Kawaguchi H, and **Saito T\***. Regulation of Chondrocyte Survival in Mouse Articular Cartilage by p63. *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69:598-609.
4. Kobahashi H, Chang SH, Mori D, Itoh S, Hirata M, Hosaka Y, Taniguchi Y, Okada K, Mori Y, Yano F, Chung UI, Akiyama H, Kawaguchi K, Tanaka S, and **Saito T\***. Biphasic regulation of chondrocytes by RelA through induction of anti-apoptotic and catabolic target genes. *Nat Commun.* 2016, 7:13336.
5. Aini H, Itaka K, Fujisawa A, Uchida H, Uchida S, Fukushima S, Kataoka K, **Saito T**, Chung UI, Ohba S. Messenger RNA delivery of a cartilage-anabolic transcription factor as a disease-modifying strategy for osteoarthritis treatment. *Sci Rep.* 2016, 6:18743.

\*責任著者

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 齋藤琢：変性性関節症の制御メカニズム 愛媛大学分子病態医学セミナー、松山、2017.2.6. 国内
2. 齋藤琢：過剰な力学的ストレス負荷による関節軟骨変性の分子メカニズム 第39回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.2. 国内
3. 齋藤琢：変性性関節症の制御メカニズム Orthopedic Research Club、木更津、2016.11.19. 国内
4. 齋藤琢：過剰な力学的ストレスによる関節軟骨異化のメカニズム 第10回骨軟骨フロンティア、東京、2016.11.5. 国内
5. Taku Saito: Regulation of Articular Cartilage Homeostasis and Osteoarthritis Development by the NF-kappaB signaling. 2016 Cold Spring Harbor Asia Conference on Bone & Cartilage, Suzhou, China, 2016.10.26. 国外
6. 齋藤琢：Notch・Hes1による軟骨細胞の制御機構 第31回日本整形外科学会基礎学術集会、福岡、2016.10.13. 国内
7. 齋藤琢：過剰な力学的ストレスによる関節軟骨異化のメカニズム 第34回日本骨代謝学会学術集会、大阪、2016.7.21. 国内
8. Taku Saito: Perspective of disease-modifying osteoarthritis drugs 第3回アジア太平洋骨代謝学会議、大阪、2016.7.20. 国内
9. 齋藤琢：分子生物学からみた変形性関節症の背景と病態 第35回 Kyoto Orthopaedic Seminar、京都、2016.4.12. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし