九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

関節リウマチ・変形性関節症の軟骨変性における遺伝子発現の制御

岡崎, 賢
九州大学大学院医学研究院整形外科

岩本, 幸英
九州大学大学院医学研究院整形外科

https://doi.org/10.15017/25261

出版情報：福岡醫學雜誌. 103 (9), pp.175-181, 2012-09-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

関節リウマチ・変形性関節症の軟骨変性における遺伝子発現の制御

九州大学大学院医学研究院 整形外科

岡　崎　　賢，岩　本　幸　英

はじめに

関節軟骨は細胞周囲に特徴的な基質が豊富に存在しており，その粘弾性・保水性によって平滑で弾力に富んだ組織を形成している．健常軟骨では，その基質の分解と産生は緻密にコントロールされており，恒常性が保たれている．関節リウマチの真の病因は未だに明らかではないが，免疫反応の異常により，種々のサイトカインネットワークの不均衡が生じ，炎症性サイトカインの過剰な産生が滑膜炎を惹起することによって，炎症性の骨・関節破壊を生ずると考えられている[1]．一方，変形性関節症は，過剰なメカニカルストレス，外傷による直接的な損傷や関節面の変形などにより，関節軟骨の恒常性が保てなくなり，変性・構造破壊が生じてくる疾患である[2]．変形性関節症では外的要因以外に，加齢による変化や遺伝的素因という内的要因も関与している．根本的な病因は全く異なる疾患であり，関節の変形の程度やパターンも異なるが，細胞レベルでの動態では類似点も認められる．

1．変形性関節症軟骨でおきている現象

Fukui らは人工関節置換術施行時に採取された変形性関節症軟骨での遺伝子発現を，軟骨の表層，中間層，深層と分けて，それぞれについて詳細に検討した[3]．それによると，遺伝子発現パターンは層ごとに異なっており，Matrix metalloproteinase（MMP）2，MMP3，MMP11，MMP13，ADAMTS（A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin motifs）-5 などの基質分解酵素は表層により発現が強く，そのうち MMP11 と MMP13 は正常軟骨と比べて，変形性関節症で著しく発現が更新していた．また，個々のサンプル間において，それぞれの遺伝子の発現量はよく相関していた．基質タンパク質については，表層では type I collagen α 2（COL1A2），periostin，tetranectin などの骨芽細胞関連遺伝子の発現が増強しており，一方，深層では type X collagen α 1（COL10A1），wingless-type MMTV integration site family 5B（WNT5B）などの軟骨細胞の肥大軟骨細胞への表現型の変化を示唆する遺伝子の発現が増強していた．変形性関節症軟骨において，COL10A1 のような，正常の軟骨では発現しない肥大化マーカーが発現してくるという，表現型の変化が認められるのはよく知られている[4]．他にも type III collagen や type VI collagen，indian hedgehog など，正常関節軟骨にはほとんど発現が認められない遺伝子の発現が認められる[5]．MMP-13 に関しても，成長軟骨板においては，肥大軟骨細胞層に発現が認められるので[6]，その発現には軟骨細胞の表現型変化が関与しているとも捉えられる．

基質再生をうながす変化も同時に生じている．Type II collagen α 1（COL2A1）は初期の変形性関節症軟骨の表層部分では発現が抑制されているが，進行した変形性関節症軟骨ではむしろ発現増強が認められる[7)8]．COL2A1 のみではなく，type IX collagen α 2（COL9A2），type XI collagen α 1（COL11A1），aggrecan などの軟骨特異的基質タンパク質も軟骨の深層などで発現増強しており[3)4]，基質の再生を促しているのかもしれない．現に，bone morphogenetic protein 2 などの成長因子の発現も増強している部分

Ken Okazaki and Yukihide Iwamoto
Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Gene Regulation with Cartilage Degeneration in Rheumatoid arthritis and Osteoarthritis

があり[9)10)]，軟骨基質分解に向かう反応と軟骨基質再生に向かう反応がともに存在するのが変形性関節症の病態の特徴ともいえよう．しかしながら，本来の正常軟骨では，例えば type IX collagen や type XI collagen が type II collagen と結合して collagen fibril を形成しているように，種々の軟骨基質は巧妙に形成された高次構造を呈しており，それを再現できるほど繊細・精密に再生できないためか，いったん恒常性が破綻されると，正常な軟骨が再生されることはなく，構造破壊は進行していくことが多い．

病期によっては細胞増殖が盛んな部分もあり，cloning 現象をおこした細胞集塊を形成している部分がある．この部では ADAM12m が発現しており，Insulin-like growth factor の結合蛋白を分断化してシグナルを活性化することで細胞増殖を調節していると報告されている[11)]．

2．関節リウマチ滑膜での骨・軟骨破壊関連因子の発現

関節リウマチにおける関節内では滑膜炎が病態の中心であり，滑膜内ではリンパ球や単球などの炎症性細胞浸潤や著明な血管新生，滑膜表層細胞の増殖が認められる．浸潤した血球系の細胞や滑膜細胞自身からも tumor necrosis factor-α（TNF-α）や interleukin（IL）-1 β，IL-6，IL-17 などの炎症性サイトカインが分泌されている．これらのサイトカインは滑膜において，プロスタグランジンなどの炎症伝達物質の誘導，vascular endothelial growth factor（VEGF）などの血管新生刺激因子の誘導，MMP などの器質分解酵素の発現促進，骨破壊の原因となる破骨細胞の分化に必須である receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand（RANKL）の発現の誘導など，様々な病態に関与している．臨床上，これらのサイトカインをターゲットとした分子標的治療が，有効な病態修飾効果を発揮する根拠の一つとなっている．我々の研究では，転写因子 CCAAT/enhancer-binding protein（C/EBP）β が滑膜細胞において，これら炎症性サイトカイン TNF-α，IL-1 β，IL-6，IL-17 のいずれによっても発現誘導され，MMP-1，MMP-3，MMP-13，VEGF，RANKL の発現を促進することが明らかとなった[12)]．

3．変性軟骨での遺伝子発現調節

変形性関節症の病因については議論の多いところである．加齢による軟骨細胞と軟骨基質の変化に，メカニカルストレス，軟骨細胞の肥大軟骨細胞への表現型変化，炎症性サイトカインの関与などの種々の病態が加わり，さらに遺伝的素因も関与しており，どの病態がより病因に近いのか明らかではない[13)]．異常な免疫反応によって活性化されたサイトカインシグナルが病態の首座となる関節リウマチと比較しても，変形性関節症での関節軟骨では，もっと複雑な病態となっていると言えるかもしれない．

1）炎症性シグナルの関与

関節リウマチでは，滑膜から分泌された炎症性サイトカインが関節軟骨にも影響を与えることは推察できる．変形性関節症においては，炎症性サイトカインがその病態にどのくらい関与しているかも議論のあるところであるが，活性化した B リンパ球や T リンパ球が浸潤した滑膜炎が，変形性関節症においてもしばしば認められるのは事実である[14)]．変形性関節症での軟骨細胞も IL-1 β や TNF-α を初めとする種々のサイトカインやケモカインを産生したり，それに反応して基質分解へ向かう現象を引き起こしたりする[15)]．なぜこのような炎症性サイトカインシグナルが生ずるのかはよく分かっていないが，関節軟骨への過度のメカニカルストレスによっても，炎症性サイトカインや基質分解酵素の発現が誘導される[16)]．また，メカニカルストレスや基質分解酵素によって切断された type II collagen や fibronectin などの基質のフラグメントも IL-1 β などの炎症性サイトカインの発現を誘導し，MMP-3，MMP-13 や aggrecanase などの基質分解酵素の発現を刺激する[17)18)]．そして，変形性関節症の，特に cloning を生じているクラスターの部位の軟骨細胞では，IL-1 β や IL-1 β converting enzyme，type I IL-1 receptor などが発現しており，その部では MMP-1，3，8，13 などの基質分解酵素が共発現していることより[15)]，局所で形成された炎症性サイトカインが変形性関節症においても基質分解酵素発現の誘導因子の一つであることは事実であろう．IL-1 β は，他にも cyclooxygenase-2（COX2）や phospholipase A2（PLA2）を誘導して prostaglandin E2

の産生を促進したり，inducible nitric oxide synthetase を誘導して nitric oxide の産生を促進したりする[19)20)]．更に，IL-1 βは IL-6 や leukemia inhibitory factor や多くのケモカインの発現を刺激する他に，COL2A1 や aggrecan などの基質タンパク質の発現を抑制させる作用がある[21)]．また，IL-1 βがこれらの基質分解へ向かう現象に関与している一方で，軟骨細胞から増殖や基質産生を促す BMP-2 の発現を刺激する作用も有していることは，変形性関節症の病態を考える上で興味深い[10)]．

2）肥大化シグナルの関与

正常の関節軟骨には分化した軟骨細胞が存在し，無血管・低酸素環境の中で代謝活性の低い状態で生存している．恒常状態では，軟骨細胞はその表現型をかえることなく，基質の改変のスピードは非常にゆっくりである．しかしながら，変形性関節症では，COL10A1 の発現を特徴とした，肥大軟骨細胞への表現型の変化が認められる[4)]．Kamekura らはマウスの半月板切除変形性関節症モデルの関節軟骨において，runt-related transcription factor 2（RUNX-2）が COL10A1 とともに発現することを示した[22)]．そして，やや遅れて MMP-13 の発現が認められた．このことはメカニカルストレスが肥大化シグナルを誘導し，軟骨細胞の表現型の変化を引き起こしたことを示唆する．

3）遺伝子転写調節因子

初期の変形性関節症軟骨の表層では COL2A1 の発現抑制が認められる[7)]．IL-1 βや TNF-αは COL2A1 の主要な発現誘導因子である Sox9 の発現を抑制する[23)]．

変形性関節症の軟骨変性部では MMP-1，3，13 など，様々な蛋白分解酵素が発現している．これら多くの MMP はその転写調節領域に activator protein 1（AP-1）や ETS 結合領域が存在し，IL-1 βや TNF-αなどの炎症性サイトカインの刺激に反応する[24)]．IL-1 βや TNF-αは P38 mitogen-activated protein kinase や JNK シグナルを介して Fos や Jun などの AP-1 構成因子を活性化し，MMP-1 や MMP-13 の転写を刺激する[8)25)]．MMP-13 は type II collagen に対して高い分解活性を有しているのみならず，他の type I，III，IV，IX，X，collagen や tenascin，fibronectin，aggrecan など，多くの基質タンパク質に対して分解活性を有する[26)]．MMP-13 を強制発現させたトランスジェニックマウスでは，変形性関節症と類似の病変が関節に現れることからも[27)]，MMP-13 は変形性関節症の軟骨変性に重要な基質分解酵素と考えられている．また，成長軟骨板での肥大軟骨細胞からも発現しており，軟骨細胞の最終分化にも重要な役割を演じていると考えられている[6)]．MMP-13 の転写には AP-1 や RUNX-2 がプロモーターの比較的下流である-133bp 付近に結合することが重要であると報告されていた[28)29)]．Ijiri らは BMP-2 で誘導される因子である growth arrest and DNA damage-inducible（GADD）45 βが成長板における肥大軟骨細胞に発現しており，AP-1 構成因子である JunD と Fra2 を介して MMP-13 の発現を促進していることを示した[6)]．GADD45 β欠損マウスでは，MMP-13 と COL10A1 の発現が抑制されており，肥大軟骨細胞への分化が阻害されていた．さらに，ヒト関節軟骨においても，初期の変形性関節症軟骨に発現が認められることを示した．

前述の C/EBP βは IL-1 βや TNF-αの刺激によって身体の様々な組織で誘導される転写因子である．変形性関節症や関節リウマチの変性軟骨においても，IL-1 βの発現が認められる cloning を起こしている cluster 部などに，C/EBP βの発現が認められた[30)]．これら変性部の軟骨細胞は MMP-3 や MMP-13 も共発現している．MMP-13 のプロモーターでの C/EBP βの結合配列は複数存在するが，過去に報告された AP-1 や RUNX2 の結合領域よりも上流の-936 bp から-981bp 付近に活性の高い領域が存在し，C/EBP βはこの領域に２つ連続して存在する結合配列に結合して，MMP-13 の発現を刺激する．C/EBP βは MMP-13 だけではなく，MMP-1 に対しても IL-1 βによって誘導される発現を調節することが知られている[31)]．更に，MMP-3 に対しても強力な発現刺激因子であり，多くの蛋白分解酵素の発現を調節している[12)]．また，IL-1 βによって誘導される IL-6，COX2，PLA2 などの炎症関連分子の発現を媒介する重要な転写因子でもある[19)20)32)]．さらに，Sandell らは軟骨細胞において IL-1 β刺激によって誘導される分

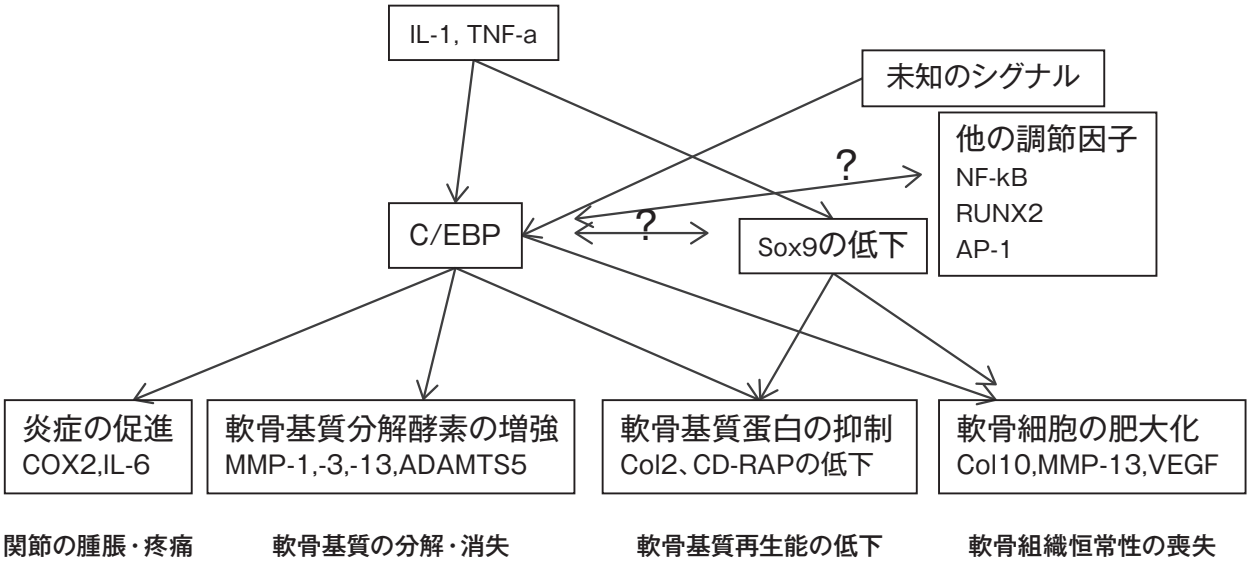

図1　関節炎で生ずる様々な現象にC/EBPによる遺伝子発現調節は深く関わっており，病態の鍵となる因子である．

子を網羅的に検索し，同定されたケモカインの転写調節領域をコンピューター解析した結果，そのほとんどのケモカインで共通してMyocyte enhancer binding factor-3，nuclear factor-kappa B（NF-kB）とC/EBPが調節因子となりうることを示した[21]．C/EBPは，これらの炎症性シグナルによって誘導される多くの因子を制御しているが，軟骨細胞の表現型の変化にも関与している[33]．C/EBP βはIL-1 βによるCOL2A1やCartilage-derived retinoic acid-sensitive proteinの転写抑制も媒介する作用がある[34]．つまり，C/EBP βは炎症性シグナルによって誘導される様々な病態のほとんどに関与している，中心的な転写調節因子であると言える（図1）．

さらに興味深いことに，C/EBP βは肥大化シグナルにも関与している．C/EBP βノックアウトマウスを用いた研究において，C/EBP βの機能不全は軟骨細胞のCol10A1，MMP-13，VEGFなどの肥大化マーカーの発現を低下させ，細胞増殖を促進した[35]．逆にATDC5軟骨細胞にC/EBP βを強制発現させると，これらの肥大化マーカーの発現は亢進し，細胞増殖は抑制された．成長軟骨板においても，C/EBP βは前肥大軟骨細胞から肥大軟骨細胞付近に発現が認められ，RUNX2やGADD45 βとともに肥大化シグナルを伝える因子であることが考えられる．また実際に半月板切除による変形性関節症モデルマウスにおいて，C/EBP βは軟骨変性部に発現が認められるが，C/EBP βノックアウトマウスでは軟骨変性が抑制されていた．

これらのことより，変形性関節症の病態のうち，炎症性シグナルと肥大化シグナルのどちらがより深く病因に関与しているとしても，C/EBP βはどちらのシグナルに対しても反応して，様々な遺伝子の発現調節を司っている，中心的な因子の一つであるといえよう．

おわりに

関節滑膜，軟骨，骨が機能的に結合した構造体である関節では，関節変性を来す疾患病理において，それぞれの組織で異なった病態を形成し，お互いに複雑なクロストークを演じている．しかし，一見バラバラに見える個々の病態においても，いくつかをまとめる共通の遺伝子発現調節メカニズムが存在し，一つの方向性をもって関節全体の病態形成に関わっている．それらを一つ一つ整理し，病態形成により影響の強い因子を明らかにしていくことで，新たな治療標的因子が見つかり，治療が進んでいくことを願っている．

参 考 文 献

1) 小松紀子，高柳広：関節リウマチにおける骨・軟骨病変の形成のメカニズム．Clinical Calcium．22：179-185, 2012.
2) Aigner T : Osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 19 : 427-428, 2007.
3) 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 and Ochi T : Regional differences in chondrocyte metabolism in osteoarthritis : a detailed analysis by laser capture microdissection. Arthritis Rheum. 58 : 154-163, 2008.
4) Aigner T, Fundel K, Saas J, Gebhard PM, Haag J, Weiss T, Zien A, Obermayr F, Zimmer R and Bartnik E : Large-scale gene expression profiling reveals major pathogenetic pathways of cartilage degeneration in osteoarthritis. Arthritis Rheum. 54 : 3533-3544, 2006.
5) Tchetina EV, Squires G and Poole AR : Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions. J Rheumatol. 32 : 876-886, 2005.
6) Ijiri K, Zerbini LF, Peng H, Correa RG, Lu B, Walsh N, Zhao Y, Taniguchi N, Huang XL, Otu H, Wang H, Wang JF, Komiya S, Ducy P, Rahman MU, Flavell RA, Gravallese EM, Oettgen P, Libermann TA and Goldring MB : A novel role for GADD45beta as a mediator of MMP-13 gene expression during chondrocyte terminal differentiation. J Biol Chem. 280 : 38544-38555, 2005.
7) Aigner T, Vornehm SI, Zeiler G, Dudhia J, von der Mark K and Bayliss MT : Suppression of cartilage matrix gene expression in upper zone chondrocytes of osteoarthritic cartilage. Arthritis Rheum. 40 : 562-569, 1997.
8) Aigner T, Zien A, Gehrsitz A, Gebhard PM and McKenna L : Anabolic and catabolic gene expression pattern analysis in normal versus osteoarthritic cartilage using complementary DNA-array technology. Arthritis Rheum. 44 : 2777-2789, 2001.
9) Nakase T, Miyaji T, Tomita T, Kaneko M, Kuriyama K, Myoui A, Sugamoto K, Ochi T and Yoshikawa H : Localization of bone morphogenetic protein-2 in human osteoarthritic cartilage and osteophyte. Osteoarthritis Cartilage. 11 : 278-284, 2003.
10) Fukui N, Zhu Y, Maloney WJ, Clohisy J and Sandell LJ : Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. J Bone Joint Surg Am. 85-A Suppl 3 : 59-66, 2003.
11) Okada A, Mochizuki S, Yatabe T, Kimura T, Shiomi T, Fujita Y, Matsumoto H, Sehara-Fujisawa A , Iwamoto Y and Okada Y : ADAM-12 (meltrin alpha) is involved in chondrocyte proliferation via cleavage of insulin-like growth factor binding protein 5 in osteoarthritic cartilage. Arthritis Rheum. 58 : 778-789, 2008.
12】 Tsushima H, Okazaki K, Hayashida M, Ushijima T and Iwamoto Y : CCAAT/enhancer binding protein beta regulates expression of matrix metalloproteinase-3 in arthritis. Ann Rheum Dis. 71 : 99-107, 2012.
13) Loeser RF : Molecular mechanisms of cartilage destruction : mechanics, inflammatory mediators, and aging collide. Arthritis Rheum. 54 : 1357-1360, 2006.
14) Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB and Bresnihan B : Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 64 : 1263-1267, 2005.
15) Tetlow LC, Adlam DJ and Woolley DE : Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage : associations with degenerative changes. Arthritis Rheum. 44 : 585-594, 2001.
16) Guilak F, Fermor B, Keefe FJ, Kraus VB, Olson SA, Pisetsky DS, Setton LA and Weinberg JB : The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. Clin Orthop Relat Res. 423 : 17-26, 2004.
17) Poole AR, Kobayashi M, Yasuda T, Laverty S, Mwale F, Kojima T, Sakai T, Wahl C, El-Maadawy S, Webb G, Tchetina E and Wu W : Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 61 Suppl 2 : ii78-81, 2002.
18) Stanton H, Ung L and Fosang AJ : The 45 kDa collagen-binding fragment of fibronectin induces matrix metalloproteinase-13 synthesis by chondrocytes and aggrecan degradation by aggrecanases. Biochem J. 364 : 181-190, 2002.
19) Thomas B, Berenbaum F, Humbert L, Bian H, Bereziat G, Crofford L and Olivier JL : Critical role of C/EBPdelta and C/EBPbeta factors in the stimulation of the cyclooxygenase-2 gene transcription by interleukin-1beta in articular chondrocytes. Eur J Biochem. 267 : 6798-6809, 2000.
20) Massaad C, Paradon M, Jacques C, Salvat C, Bereziat G, Berenbaum F and Olivier JL : Induction of secreted

type IIA phospholipase A2 gene transcription by interleukin-1beta. Role of C/EBP factors. J Biol Chem. 275 : 22686-22694, 2000.

21) Sandell LJ, Xing X, Franz C, Davies S, Chang LW and Patra D : Exuberant expression of chemokine genes by adult human articular chondrocytes in response to IL-1beta. Osteoarthritis Cartilage. 16 : 1560-1571, 2008.

22) 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. Arthritis Rheum. 54 : 2462-2470, 2006.

23) Murakami S, Kan M, McKeehan WL and de Crombrugghe B : Up-regulation of the chondrogenic Sox9 gene by fibroblast growth factors is mediated by the mitogen-activated protein kinase pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 97 : 1113-1118, 2000.

24) Han YP, Yan C, Zhou L, Qin L and Tsukamoto H : A matrix metalloproteinase-9 activation cascade by hepatic stellate cells in trans-differentiation in the three-dimensional extracellular matrix. J Biol Chem. 282 : 12928-12939, 2007.

25) Mengshol JA, Vincenti MP, Coon CI, Barchowsky A and Brinckerhoff CE : Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB : differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. Arthritis Rheum. 43 : 801-811, 2000.

26) Fosang AJ, Last K, Knauper V, Murphy G and Neame PJ : Degradation of cartilage aggrecan by collagenase-3 (MMP-13). FEBS Lett. 380 : 17-20, 1996.

27) Neuhold LA, Killar L, Zhao W, Sung ML, Warner L, Kulik J, Turner J, Wu W, Billinghurst C, Meijers T, Poole AR, Babij P and DeGennaro LJ : Postnatal expression in hyaline cartilage of constitutively active human collagenase-3 (MMP-13) induces osteoarthritis in mice. J Clin Invest. 107 : 35-44, 2001.

28) Tardif G, Pelletier JP, Dupuis M, Hambor JE and Martel-Pelletier J : Cloning, sequencing and characterization of the 5'-flanking region of the human collagenase-3 gene. Biochem J. 323 : 13-16, 1997.

29) Mengshol JA, Vincenti MP and Brinckerhoff CE : IL-1 induces collagenase-3 (MMP-13) promoter activity in stably transfected chondrocytic cells : requirement for Runx-2 and activation by p38 MAPK and JNK pathways. Nucleic Acids Res. 29 : 4361-4372, 2001.

30】 Hayashida M, Okazaki K, Fukushi J, Sakamoto A and Iwamoto Y : CCAAT/enhancer binding protein beta mediates expression of matrix metalloproteinase 13 in human articular chondrocytes in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum. 60 : 708-716, 2009.

31) Raymond L, Eck S, Mollmark J, Hays E, Tomek I, Kantor S, Elliott S and Vincenti M : Interleukin-1 beta induction of matrix metalloproteinase-1 transcription in chondrocytes requires ERK-dependent activation of CCAAT enhancer-binding protein-beta. J Cell Physiol. 207 : 683-688, 2006.

32) Akira S, Isshiki H, Sugita T, Tanabe O, Kinoshita S, Nishio Y, Nakajima T, Hirano T and Kishimoto T : A nuclear factor for IL-6 expression (NF-IL6) is a member of a C/EBP family. EMBO J. 9 : 1897-1906, 1990.

33】 Okazaki K, Yu H, Davies SR, Imamura T and Sandell LJ : A promoter element of the CD-RAP gene is required for repression of gene expression in non-cartilage tissues in vitro and in vivo. J Cell Biochem. 97 : 857-868, 2006.

34】 Okazaki K, Li J, Yu H, Fukui N and Sandell LJ : CCAAT/enhancer-binding proteins beta and delta mediate the repression of gene transcription of cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein induced by interleukin-1 beta. J Biol Chem. 277 : 31526-31533, 2002.

35】 Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Ohba S, Kawamura N, Ogasawara T, Kawasaki Y, Saito T, Yano F, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI and Kawaguchi H : C/EBPbeta Promotes transition from proliferation to hypertrophic differentiation of chondrocytes through transactivation of p57. PLoS One. 4 : e4543, 2009.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です.）

プロフィール

岡崎　賢（おかざき　けん）
九州大学講師（大学院医学研究院整形外科学）医学博士

◆略歴：1969 年大分県杵築市に生れ，北九州市で育ち，福岡県立小倉高等学校卒業．1993 年九州大学医学部卒業，九州大学医学部整形外科学教室入局．2000 年九州大学院医学系研究科修了．2000 年ワシントン大学整形外科研究員．2004 年九州大学大学院医学研究院次世代低侵襲治療学助手．2007 年九州大学病院整形外科助教．2011 年より現職．

◆研究テーマと抱負：基礎研究では関節軟骨変性の分子メカニズムの解明と新規治療の開発をめざしており，臨床研究では変形性膝関節症に対する人工関節置換術や，膝関節靱帯損傷や半月板損傷などのスポーツ外傷の治療成績向上のために取り組んでいます．

◆趣味：スキー