

# 整形外科

## 1 構成員

	平成 14 年 3 月 31 日現在
教授	1 人
助教授	1 人
講師（うち病院籍）	2 人（ 2 人）
助手（うち病院籍）	5 人（ 2 人）
医員	4 人
研修医	6 人
特別研究員	0 人
大学院学生（うち他講座から）	5 人（ 0 人）
研究生	0 人
外国人客員研究員	0 人
技官（教務職員を含む）	1 人
その他（技術補佐員等）	5 人
合 計	30 人

## 2 教官の異動状況

- 長野 昭（教授）（期間中現職）
- 串田 一博（助教授）（期間中現職）
- 宮本 繁仁（講師）（H13.9.30 辞職）
- 村田 英之（講師）（期間中現職）
- 山崎 薫（講師）（～ H13.9.30 浜松医科大学助手，H13.10.1 以降現職）
- 高橋 正哲（助手）（期間中現職）
- 影山 康德（助手）（期間中現職）
- 佐野 倫生（助手）（期間中現職）
- 星野 裕信（助手）（期間中現職）
- 荻原 弘晃（助手）（期間中現職）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	21 編（13 編）
そのインパクトファクターの合計	15.21
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2 編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	14 編（13 編）
そのインパクトファクターの合計	0

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	20 編	(19 編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	9 編	( 7 編)
そのインパクトファクターの合計	2.10	
(6) 国際学会発表数	7 編	

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Hasegawa Y., Schneider P., Reiners C. (2001) Age, sex, and grip strength determine architectural bone parameters assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) at the human radius. *J Biomechanics* 34 : 497-503.
2. Kawana K., Takahashi M., Hoshino H., Kushida K. (2001) Circulating levels of vitamin K1, menaquinone-4, and menaquinone-7 in healthy elderly Japanese women and patients with vertebral fractures and patients with hip fractures. *Endocr Res* 27 (3): 337-343.
3. Kageyama Y., Koide Y., Nagata T., Uchijima M., Yoshida A., Arai T., Miura T., Miyamoto S., Nagano A. (2001) Toxic shock syndrome toxin-1 accelerated collagen-induced arthritis in mice. *Journal of Autoimmunity* 16 : 125-131.
4. Zhang H., Kitazawa A., Kushida K., Nagano A. (2001) Longitudinal Study of Age-and Menopause-Related Metacarpal Index Changes in Japanese Adult Females. *J Clinical Densitometry* 4 (1): 43-49.
5. Doi M., Nagano A., Nakamura Y. (2002) Genome-wide Screening by cDNA Microarray of Genes Associated with Matrix Mineralization by Human Mesenchymal Stem Cells in Vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 290 (1): 381-390.
6. 影山康徳, 宮本繁仁, 鈴木基裕, 市川哲也, 長野 昭 (2001) 各種関節炎の関節液中 Interleukin-16 について. *中部リウマチ* 32(1) : 28-29.
7. 串田一博 (2001) 骨折リスクと骨代謝マーカー. *Osteoporosis Japan* 9(2) : 279-282.
8. 村田英之, 高橋正哲, 山梨晃裕, 長野 昭 (2001) 掌蹠膿疱症性脊椎炎における画像所見の検討. *中部整災誌* 44(5) : 1063-1064.
9. 西村行秀, 山崎 薫, 梅原慶太, 串田一博, 長野 昭 (2001) 同一被験者における踵骨 SOS と BMD 値の検討. *日骨形態誌* 11(2) : 47-51.
10. 鈴木基裕, 宮本繁仁, 影山康徳, 市川哲也, 長野 昭 (2001) 慢性関節リウマチの前足部形成術における吸収性スクリーンの有用性の検討. *中部整災誌* 44(5) : 1201-1202.
11. 高橋正哲, 宮本繁仁, 長野 昭 (2001) TKA 後, 膝蓋大腿関節 soft tissue impingement に対する関節鏡視下手術の検討. *関節鏡* 26(1) : 43-46.
12. 高橋正哲, 小林 剛, 小出陽一, 串田一博, 長野 昭 (2001) 大腿骨顆上骨折手術例の検討: 高エネルギー受傷群と低エネルギー受傷群の比較. *中部整災誌* 44(6) : 1299-1300.
13. 山崎 薫 (2001) 超音波骨量測定機器の互換性に関する検討. *Osteoporosis Japan* 9(3) : 509-511.
14. 影山康徳, 宮本繁仁, 小関孝夫, 鈴木基裕, 市川哲也, 永房鉄之, 長野 昭 (2002) 慢性関節リウマチにおける抗 SEB 抗体価と抗 TSST-1 抗体価について. *中部リウマチ* 33(1) : 14-15.

15. 串田一博, 岸本英彰, 白木正孝, 福永仁夫, 武谷雄二, 水口弘司, 井上哲郎, 森田陸司, 森井浩世, 山本吉藏, 折茂 肇 (2002) 骨粗鬆症患者に対するリセドロネート長期投与時の有効性と安全性の検討. Osteoporosis Japan 10(1) : 85-97.

インパクトファクターの小計 [9.22]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

1. Koshizuka Y., Ikegawa S., Sano M., Nakamura K., Nakamura Y. (2001) Isolation, characterization, and mapping of the mouse and human wdr8 genes, members of a novel wd-repeat gene family. Genomics 72 : 252-259.
2. Nishizawa Y., Nakamura T., Ohata H., Kushida K., Gorai I., Shiraki M., Fukunaga M., Hosoi T., Miki T., Nakatsuka K., Miura M. (2001) Guidelines on the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2001). J Bone Miner Metab 19 (6): 338-344.
3. 松本行弘, 高橋正哲, 緒方正史 (2001) 糖尿病網膜症の硝子体における glycooxidation とサイトカインの関係. 日本眼科学会誌 105(7) : 435-441.
4. Takahashi T., Kato A., Ikegaya T., Takita T., Maruyama Y., Hishida A. and Takahashi M. (2002) Ultrasound changes of the carpal tunnel in patients receiving long-term hemodialysis: a cross-sectional and longitudinal study. Clinical Nephrology 57 (3): 230-236.
5. 岸本英彰, 串田一博, 白木正孝, 福永仁夫, 武谷雄二, 水口弘司, 井上哲郎, 森田陸司, 森井浩世, 山本吉藏, 折茂 肇 (2002) 退行期骨粗鬆症ならびに卵巣機能欠落に伴う骨量減少例に対するリセドロネート (NE-58095) の有効性および安全性の検討. Osteoporosis Japan 10 (1) : 61-83.
6. 松本行弘, 高橋正哲, 筑田 眞, 新井清美 (2002) ヒト硝子体中成熟架橋と advanced glycation end products 性架橋の定量. 日本眼科学会誌 106(1) : 9-15.

インパクトファクターの小計 [5.99]

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Hoshino H. (2001) Arthroscopic surgery of the hip-its technique and benefit. 慶北醫大・日本浜松醫大 the first joint symposium : 33-34.
2. 長野 昭 (2001) 脊髄造影・電気生理学的診断と肋間神経移行術による治療. 第23回末梢神経を語る会 腕神経叢損傷の診断と治療 : 1-13.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

### (3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Nagano A. (2001) Intercostal Nerve Transfer for Elbow Flexion. *Techniques in Hand and Upper Extremity Surgery* 5 (3): 136-140.
2. 星野裕信, 山崎 薫 (2001) 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの臨床応用とその限界. *CLINICAL CALCIUM* 11(7) : 863-867.
3. 星野裕信, 長野 昭 (2001) 骨粗鬆症. *デンタルハイジーン別冊* : 112-113.
4. 串田一博 (2001) 骨粗鬆症 - 最近の話題 -. *MEDICAMENT NEWS* 1678 : 30-31.
5. 串田一博 (2001) 画像診断 (X 線像) から. *Clinical Calcium* 11(12) : 1555-1560.
6. 大石 強, 串田一博 (2001) 骨折と骨代謝マーカーの臨床的意義 - 骨代謝マーカーに対する骨折の影響 -. *CLINICAL CALCIUM* 11(7) : 884-888.
7. 高橋正哲 (2001) 骨代謝マーカー. *整・災外* 44(6) : 763-768.
8. 山崎 薫 (2001) 日本人骨塩量の基準値および cut-off 値. *THE BONE* 15(3) : 233-237.
9. 串田一博 (2002) 閉経後骨粗鬆症と脆弱性骨折の予防. *産婦人科の実際* 51(1) 63-71.
10. 串田一博 (2002) 骨粗鬆症 骨塩定量と臨床応用の進歩 : 総論. *日本臨牀* 60(増刊号 3) : 174-178.
11. 串田一博 (2002) 骨粗鬆症の自己管理. *日本薬剤師会雑誌* 54(3) : 587-592.
12. 村田英之 (2002) 本邦臨床統計集 強直性脊椎炎. *日本臨牀* 60(増刊号 1) : 411-416.
13. 高橋正哲 (2002) 骨粗鬆症 骨形成マーカー. *日本臨牀* 60(増刊号 3) : 236-242.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, 串田一博, 宮本繁仁, 宗圓 聰, 西村純二, 大橋靖雄, 細井孝之, 五來逸雄, 田中弘之, 猪飼哲夫, 岸本英彰 (2001) 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2001 年度改訂版). *日本骨代謝学会雑誌* 18(3) : 18-24.

### (4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 星野裕信, 串田一博 (2001) PTH と関連ペプチド [河合 忠編 基準値と異常値の間 - その判定と対策 -, p.284-287], 中外医学社
2. 星野裕信, 串田一博 (2001) オステオカルシン [河合 忠編 基準値と異常値の間 - その判定と対策 -, p.288-290], 中外医学社
3. 星野裕信, 串田一博 (2001) ピリジニウム・クロスリンクス (ピリジノリン, デオキシピリジノリン) [河合 忠編 基準値と異常値の間 - その判定と対策 -, p.291-293], 中外医学社

4. 星野裕信, 串田一博 (2001) カルシウム (Ca) [河合 忠編 基準値と異常値の間－その判定と対策－, p.538-540], 中外医学社
5. 星野裕信, 串田一博 (2001) リン (P) [河合 忠編 基準値と異常値の間－その判定と対策－, p.541-543], 中外医学社
6. 串田一博 (2001) 整形外科卒後研修 Q & A 改訂第 4 版 問題編 解説編 [日本整形外科学会 Q & A 委員会編], 南江堂
7. 串田一博 (2001) X 線像による骨萎縮度 [中村利孝編 骨粗鬆症ナビゲーター, p.160-161], メディカルレビュー社
8. 串田一博 (2001) 骨粗鬆症 [泉 孝英編 ガイドライン外来診療 2001, p.200-206], 日経メディカル開発
9. 串田一博, 青島宏枝 (2001) 骨折リスクの評価 [西沢良記編 骨代謝マーカー, p.156-164], 医薬ジャーナル社
10. 串田一博 (2001) X 線写真の読み方 [福永仁夫, 佐藤光三監 骨・関節の X 線写真の撮り方・読み方, p.28-32], 山之内製薬株式会社.
11. 長野 昭 (2001) 機能再建術の適応とタイミング [阿部宗昭編 新 OS NOW9 神経修復術と機能再建手技－麻痺との対決, p.7-10], メジカルビュー社
12. 長野 昭 (2001) 神経剥離・縫合・移植術 [石井清一編 経験すべき手術 28, p.126-130], メジカルビュー社
13. 長野 昭 (2001) ステッドマン医学略語辞典 [ステッドマン医学略語辞典編集委員会編], メジカルビュー社
14. 長野 昭 (2001) オートバイ事故による右上肢麻痺を訴える 28 歳男性 [内西兼一郎編 整形外科専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 1 末梢神経疾患, p.128-135], 日本醫事新報社
15. 長野 昭 (2001) 末梢神経の外傷 [岩田 誠, 織田敏次, 小坂樹徳, 杉本恒明, 大熊輝雄監 新・病気とからだの読本 4 脳・神経と精神の病気, p.149-168], 暮らしの手帖社
16. 高橋正哲 (2001) 加齢と骨形成, 骨吸収 [中村利孝編 骨粗鬆症ナビゲーター, p.200-201], メディカルレビュー社
17. 高橋正哲 (2001) 尿中デオキシピリジノリン [Medical Practice 編集委員会編 臨床検査ガイド 2001 - 2002, p.1020-1022], 文光堂
18. 高橋正哲 (2001) CTx. [西沢良記編 骨代謝マーカー, p.50-57], 医薬ジャーナル社
19. 山崎 薫 (2001) 踵骨超音波測定法 [中村利孝編 骨粗鬆症ナビゲーター, p.178-179], メディカルレビュー社

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Tajima F., Ogata H., Mizushima T., Nakamura T., Nagano A. (2001) Age related-medical issues in workers with physical disabilities. [Shiraki K., ed. Physical Fitness and Health Promotion in Active Aging, p.201-212], Backhuys Publishers

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

## (5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Omura T., Nagano A., Murata H., Takahashi M., Ogihara H., Omura K. (2001) Simultaneous Anterior and Posterior Interosseous Nerve Paralysis with Several Hourglass-like Fascicular Constrictions in both Nerve. J Hand Surg 26A (6): 1088-1092.
2. Takahashi M., Murata H., Ohmura T., Nagano A. (2001) A congenital dermal sinus presenting the muscle fasciculation and hypertrophy. Acta Neurol Scand 103 : 323-326.
3. 阿部雅志, 高橋正哲, 三浦克敏, 大村亮宏, 藤田倫匡, 長野 昭 (2001) 膝関節限局性結節性滑膜炎と思われた3例の検討. 整形外科 52(6) : 677-681.
4. 神谷光太郎, 岡田雅仁, 影山康徳, 青島宏枝, 井上哲郎, 串田一博 (2001) 転倒により生じた大腿二頭筋腱皮下断裂の1例. 整形外科 52(7) : 814-815.
5. 金 洪海, 甲田賢治, 長野 昭, 岡田雅仁, 石原智覚, 鈴木基裕, 北山康彦, 長谷川晃三, 豊山起光 (2001) 右足部に発生した myxofibrosarcoma と思われる1例. 東海骨軟部腫瘍 12 : 51-53.
6. 澤田智一, 星野裕信, 西村行秀, 山崎 薫, 長野 昭 (2001) 股関節開排位強制により関節唇断裂をきたした1例. 整形外科 52(13) : 1673-1675.
7. 高橋正哲, 阿部雅志, 藤田倫匡, 長野 昭 (2001) タナ障害に続発して生じた膝蓋大腿関節の限局性結節性滑膜炎の1例. 整形外科 52(11) : 1427-1429.
8. 市川哲也, 宮本繁仁, 小関孝夫, 影山康徳, 鈴木基裕, 永房鉄之, 長野 昭 (2002) 肺炎球菌による化膿性肩関節炎を合併した慢性関節リウマチの1例. 中部リウマチ 33(1) : 34-35.
9. 西山真之, 長野 昭, 星野裕信, 荻原弘晃 (2002) 分娩麻痺回復経過中に肩関節前方脱臼をきたした1例. 日小整会誌 11(1) : 38-40

インパクトファクターの小計 [2.10]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

## (6) 国際学会発表

1. Takahashi M., Miyamoto S., Sakata S., Nagano A. (2001) Arthroscopic treatment of soft tissue impingement under the patella after total knee arthroplasty. 13th triennial congress Asia Pacific Orthopaedic Association, April, Adelaide, Australia.
2. Kawana K., Takahashi M., Hoshino H., Kushida K., Nagano A. (2001) The effect of menopause and osteoporosis with fractures on serum c-terminal telopeptide of type 1 collagen. 13th triennial congress Asia Pacific Orthopaedic Association, April, Adelaide, Australia.

3. Sakata S., Takahashi M., Kushida K., Oikawa M., Nagano A. (2001) Relationship between serum pentosidine (an advanced glycation endproduct) and hemodialysis related carpal tunnel syndrome-four years longitudinal study-. 13th triennial congress Asia Pacific Orthopaedic Association, April, Adelaide, Australia.
4. Ogihara H., Nagano A., Takahashi M., Omura T., Nishimura Y. (2001) The psychogenic paralysis of upper limbs suspected for brachial plexus injury. 8th congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand, July, Istanbul, Turkey
5. Omura T., Nagano A., Ogihara H., Murata H., Sano M. (2001) A simultaneous anterior and posterior interosseous nerve palsy with multiple hourglass like fascicular constriction in both nerve. 8th congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand, July, Istanbul, Turkey
6. Atsumi K., Kushida K., Okamoto S., Aoshima H. (2001) Bone mineral density at various sites for prediction of vertebral fractures in hemodialysis patients. Twenty-third annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, October, Phoenix, Arizona, USA
7. Schneider P., Hasegawa Y., Reiners C. (2001) Age, sex, and grip strength determine architectural bone parameters assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) at the human radius. Twenty-third annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, October, Phoenix, Arizona, USA

#### 4 特許等の出願状況

	平成 13 年度
特許取得数 (出願中含む)	0 件

#### 5 医学研究費取得状況

	平成 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	5 件 ( 460 万円)
(2) 厚生科学研究費	1 件 ( 260 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件 ( 万円)
(4) 財団助成金	1 件 ( 250 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件 ( 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	26 件 (1,639 万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

高橋正哲 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「HPLC 法によるヒト総合組織中コラーゲンとエラスチン架橋物質の同時測定法の確立」80 万円 (継続)

長野 昭 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「神経再生の実験的研究 血液 - 神経関門の破綻と再生」70 万円 (新規)

荻原弘晃 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「関節軟骨欠損に対する軟骨細胞移植における軟骨細胞三次元培養包埋材料の研究」110 万円 (新規)

佐野倫生（代表者）奨励研究（A）「末梢神経再生部で発現している新規遺伝子の単離」100万円（新規）

星野裕信（代表者）奨励研究（A）「尿中コラーゲン架橋によるビスフォスフォネート治療感受性のスクリーニング法の確立」100万円（新規）

(2) 厚生科学研究費

山崎 薫（分担者）長寿科学総合研究事業「プロテクターによる高齢者の転倒障害予防」260万円（継続）代表者 国立療養所中部病院医長 原田 敦

(4) 財団助成金

山崎 薫（代表者）第9回骨粗鬆症財団研究助成金「日本人の超音波測定機器による基準値（互換性を含む）に関する研究」250万円（新規）

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

## 7 学会活動

	平成13年度
(1) 特別講演・招待講演回数	1件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	0件
(3) 学会座長回数	14件
(4) 学会開催回数	0件
(5) 学会役員等回数	9件

(1) 学会における特別講演・招待講演

長野 昭（2001）日本肘関節研究会における基礎的研究，第16回日本整形外科学会基礎学術集会，10月，広島

(3) 座長をした学会名

長野 昭	第1回静岡県西部バイオアクティブペースト懇話会	2001年4月13日，浜松
長野 昭	第74回日本整外科学会学術集会	2001年4月21日，千葉
長野 昭	第44回日本手の外科学会学術集会	2001年5月11日，大阪
長野 昭	第96回中部日本整形外科災害外科学会	2001年5月31日，大阪
長野 昭	第4回浜松整形外科セミナー	2001年6月20日，浜松
長野 昭	第12回日本末梢神経学会学術集会	2001年8月25日，大阪
長野 昭	第16回日本整形外科学会基礎学術集会	2001年10月19日，広島
長野 昭	第96回中部日本整形外科災害外科学会	2001年5月31日，大阪
長野 昭	第97回中部日本整形外科災害外科学会	2001年10月12日，岐阜
長野 昭	第5回浜松整形外科セミナー	2001年11月12日，浜松
長野 昭	第2回バイオアクティブペースト研究会	2001年11月30日，名古屋
長野 昭	第14回日本肘関節研究会	2002年2月2日，札幌
申田一博	第74回日本整外科学会学術集会	2001年4月22日，千葉

申田一博 第3回日本骨粗鬆症学会 2001年9月14日, 大阪

(5) 役職についている学会名とその役割

長野 昭 日本整形外科学会 理事  
長野 昭 中部日本整形外科災害外科学会 理事  
長野 昭 日本手の外科学会 理事  
長野 昭 日本肘関節研究会 理事  
長野 昭 日本末梢神経学会 理事  
申田一博 日本骨代謝学会 評議員  
申田一博 日本骨形態計測学会 評議員  
申田一博 中部日本整形外科災害外科学会 評議員  
申田一博 日本骨粗鬆症学会 監事

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	平成13年度
学術雑誌編集数	0件

## 9 共同研究の実施状況

	平成13年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	0件

## 10 産学共同研究

	平成13年度
産学共同研究	0件

## 11 受賞 (学会賞等)

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 末梢神経損傷モデルの確立

末梢神経損傷は臨床的に I. Neurapraxia, II. Axonotmesis, III. Neurotmesis (Seddon 分類) に分類され, その損傷型によって治療法, 予後が異なる。そのため, いずれの病型であるかの診断が重要であるが, 理学的診察法, 電気生理学検査や各種画像検査ではその診断が困難であることが多い。これまで, 実験動物を用いて, これらの病型のモデル, 特に I. Neurapraxia モデルは確立されていない。我々は, ラットを用いて各病型のモデルを確立し, その電気生理学的, 組織学的, 機能的な裏付けを得た。このモデルを用いて, それぞれの病態の解明を, blood nerve barrier の観点, 分子生物学的観点, 免疫組織学的観点から解明を進めてゆく予定である。

(佐野倫生, 長野 昭, 大村威夫, 大村久美子, 長谷川智彦)

## 2. 末梢神経損傷後に起こる病態の分子生物学的解析

本研究の目的は、末梢神経切断部及び切断部ニューロン細胞体において発現している新規遺伝子の単離である。これまでに、シリコンチューブを用いた移植などが検討されているが、飛躍的な進歩はなされていない。本研究では末梢神経再生部で発現している栄養因子・成長因子を単離することによって、末梢神経切断部における神経再生の分子生物学的な機序を解明する。

これまでに、ラットにおいて坐骨神経を切断し、脊髓前角、後根神経節、切断部シュワン細胞から RNA を抽出し、既知の遺伝子において、経時的な発現の変化を RT-PCR によって検討した。また、in situ hybridization 法を用いて、部位特異的な発現の変化を検討中である。

今後は、subtraction 法を用いて新規遺伝子の単離を行う予定である。

(佐野倫生, 長野 昭, 大村威夫, 大村久美子, 長谷川智彦)

## 3. 尿中コラーゲン架橋によるビスフォスフォネート治療感受性のスクリーニング法の確立

ビスフォスフォネート製剤であるダイドロネルは強力な骨吸収抑制剤であり、骨粗鬆症患者に投与することにより、骨密度の増加が期待できるが、治療に反応しない患者も存在する。我々は、骨粗鬆症患者にダイドロネルを 1 日 200mg を 2 週間投与、10 週間休薬を 2 クール行い、治療により骨密度の増加した responder 症例 10 例、骨密度の増加しなかった non-responder 症例 10 例の骨吸収マーカーである尿中ピリジニウムクロスリンクスのペプチド結合分画を測定し、responder, non-responder の特性を検討した。responder, non-responder ともピリジニウムクロスリンクスのフリー分画は有意に減少し、分子量 10000MW 以上の大きなペプチドを結合した分画はダイドロネル投与前後において有意に減少したのみならず、ダイドロネル投与前の測定で non-responder 群と比較して responder 群において有意に高値であった。この結果は、実際にダイドロネルを投与前に骨粗鬆症患者の尿中ピリジニウムクロスリンクスの分子量 10000MW 以上の大きなペプチドを結合した分画を測定することにより、治療に反応するのか、そうでないのかを事前に予測できる可能性を示唆している。また測定精度を検討する上で、% CV を健常人サンプル 7 回連続測定により測定したところ、6.5 %から 12.2%であった。今後、さらなる測定精度の妥当性の検証と測定正常範囲を算出するための健常人での測定を行っていく予定である。

(星野裕信, 山崎 薫, 高橋正哲, 長野 昭)

## 4. ビデオマイクロスコピーによる破骨細胞の酸分泌機能解析

破骨細胞は、骨表面に付着し酸を分泌することにより骨の主成分であるハイドロキシアパタイトを溶かし、骨吸収に関与している。我々は、8 - 10 週齢の日本白色家兎の四肢長管骨より分離した成熟破骨細胞を、カバーガラス上および I 型コラーゲンゲル上で培養し、ビデオ強化型微分干渉顕微鏡 (video-advanced differential interference contrast microscope : VEC-DIC) および全反射式蛍光顕微鏡 (total internal reflection fluorescence microscope : TIRFM) を用いて成熟破骨細胞のダイナミックな微小形態の観察を行い、その微小形態をリアルタイムに評価可能かどうかを検討した。VEC-DIC による観察では、ガラス上で培養した破骨細胞は、多数の偽足様突起

を細胞辺縁部に出し高い運動性をリアルタイムに描出できたが、I型コラーゲンゲル上で培養した破骨細胞の偽足様突起は細胞辺縁部では確認できず、細胞下のコラーゲンゲル内に波状縁を形成していると推察した。TIRFMを用いての観察では多数の蛍光スポットが細胞全体で観察され、それぞれのスポットはブラウン運動を呈しており、酸を放出する小胞のガラス接着面における分布を反映している可能性が示された。今後、TIRFMで検出された蛍光スポットが、酸放出を反映しているのかどうかをpH感受性の試薬を使用して証明しなければならない。またガラス上で培養した破骨細胞とI型コラーゲンゲル上で培養した破骨細胞での観察に形態的な相違があった点をより詳しく解明する予定である。

(星野裕信, 永房鉄之, 櫻井孝司<sup>1</sup>, 寺川 進<sup>1</sup>, 長野 昭)<sup>1</sup>光量子医学研究センター)

## 5. ヒト結合組織中のコラーゲン, エラスチン架橋物質に関する研究

コラーゲンとエラスチンは組織および臓器の強度と弾力性を保つために欠かせない細胞外基質である。コラーゲンとエラスチン線維の安定性を維持するために、成熟架橋物質が重要な役割を果たしている。これまでよく研究されているコラーゲン, エラスチンの架橋物質には、成熟架橋であるピリジノリン類 (ピリジノリン, デオキシピリジノリン), デスモシン類 (デスモシン, イソデスモシン) や advanced glycation endproducts (AGE: 糖化タンパク最終生成物) 架橋物質のペントシジンがあり、これらは組織の成熟, 変性, 加齢などの変化に関与している。これまでに、我々は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い、これらの架橋物質を組織や血清, 尿, 関節液などの体液中で測定する方法を確立した。この手法を用い、主に筋骨格系の結合組織中の架橋物質と加齢, 病態との関連を検討するため研究している。具体的には、下記に挙げる個々の研究を行っている。

### 1) 脊椎黄靭帯におけるコラーゲン架橋およびエラスチン架橋変化の検討

脊椎黄靭帯はコラーゲンとエラスチンの両者に富む組織である。脊柱管狭窄症は黄靭帯が肥厚することが、その病態の主因である。

### 2) 前十字靭帯再建に用いる膝蓋腱とハムストリングス腱におけるコラーゲン, エラスチンの比較検討

現在、膝前十字靭帯再建は自己の靭帯, 腱を採取して行う autograft がほとんどである。移植材料としては骨付き膝蓋腱 (bone patella tendon bone: BTB) か、半腱様筋および薄筋などのハムストリングのどちらかが用いられる。欧米では圧倒的に BTB が多く用いられ、本邦では現在ハムストリングが用いられることがやや多い。両者は臨床的には、ほぼ同等という報告が多い。基礎的研究では、biomechanical に検討した研究は多いが、biochemical に比較した研究はほとんどない。本研究により、移植材料として、BTB とハムストリングスを用いた場合の再建靭帯における生化学的環境や治癒過程を明らかにすることにより、前十字靭帯再建に対する両者の利点, 欠点を生化学的に評価する。

### 3) ホルマリン固定が結合組織中のコラーゲン, エラスチン架橋物質に与える影響

本邦では凍結組織や新鮮死体より組織サンプルをある程度数を得ることは困難である。一方、我々はコラーゲン, エラスチン架橋物質がホルマリン固定後の組織からも測定できることに気付いていた。よって、検体採取として解剖用遺体に注目した。組織をホルマリン固定後、経

時的に架橋物質を測定し、ホルマリン固定が結合組織中のコラーゲン、エラスチン架橋物質に与える影響を検討した。

#### 4) 糖化タンパク最終生成物，ペントシジンが血液透析患者の筋・骨格系軟部組織合併症発症に果たす役割

血液透析患者の筋・骨格系合併症として、軟部組織の硬化、弾力性の低下・肥厚等の変性が起こることにより手根管症候群、弾発指、腱鞘炎、手指の可動性の低下等が生じる。ペントシジン等の AGE が血液透析患者の脳硬膜、皮膚、眼のレンズ、腎糸球体、大動脈、軟骨などの組織に蓄積することが報告されていることから、我々は血液透析患者の軟部組織合併症発症に、糖化タンパク最終生成物であるペントシジンの蓄積や、結合組織の架橋物質の変化が重要な役割を果たしている可能性に着目した。まず、我々は血清中ペントシジン濃度が血液透析患者における破壊性脊椎炎、手根管症候群発症と関連することを明らかにした。ついで、血液透析患者の手根管症候群発症に手根管内の横手根靭帯中のペントシジンが関与することを示した。現在、血液透析患者における subclinical な手根管症候群と手根管症候群発症と、血液中ペントシジン濃度の関係、および手根管症候群手術患者における靭帯、腱膜中のコラーゲン、エラスチン架橋物質、AGE 濃度との関係を研究中である。

(高橋正哲，荻原弘晃，山梨晃裕，大村威夫，阿部雅志，堀内健太郎 (生命科学)，長野 昭)

#### 6. 軟骨細胞移植による関節軟骨欠損の修復

軟骨組織は再生しないため、外傷による軟骨欠損や変形性関節症等による軟骨組織の変性・破壊・消失に対し、生理的方法で治療することは極めて困難で、変形性関節症の軟骨欠損に対しては、一般的に人工関節置換が選択されている。外傷による軟骨欠損に対しては、骨膜などの軟骨以外の組織移植が行われているが、関節軟骨として治療されがたいという問題があり、その目的を達していない。最近、近接する、または他の部位の軟骨を一部採取し、移植する方法が報告されているが、採取する組織に制限がある。本法では軟骨細胞を採取し、in vitro で培養・増殖後、適当な基質とともに、軟骨欠損部に移植することにより、軟骨欠損を生理的に治療できる可能性がある。これまでの研究では、単層自家軟骨細胞培養移植での軟骨全層欠損の修復が報告されたが、この軟骨細胞は線維芽細胞様の形態を示し、細胞外マトリックスの産生を促進する能力を失っていた。また、浮遊液での移植は移植細胞の漏出の問題があった。近年、コラーゲンゲルによる三次元培養が行われ、関節軟骨欠損部にコラーゲンゲル包埋細胞を自家移植し、細胞外マトリックスを産生する硝子様軟骨の修復が可能となった。しかし、採取可能な自家軟骨細胞は限られており、十分な細胞数を得られないこと、ゲルの硬度が十分でなく、また、移植後軟骨層の菲薄化がおこること、正常部との境界が残存すること等の問題がある。

我々は、関節軟骨欠損に対する軟骨細胞三次元培養に関し、新しい培養細胞包埋材料の研究として、キトサンゲルに注目し、軟骨細胞三次元培養包埋材料として有用であるか検討している。この基礎研究により、将来、軟骨欠損患者に対し培養軟骨細胞移植を臨床で行う準備中である。

(高橋正哲，阿部雅志，長野 昭)

## 7. 生化学マーカーによる関節症・関節炎の研究

変形性関節症をはじめとした関節症、関節炎は軟骨の障害を生じる疾患であるが、高齢者人口の増加にともない近年医学的、社会的に重大な疾患となっている。しかし、変形性膝関節症における疾患の進行を反映する客観的で確実な基準はない。X線写真や血液検査による現在の方法は、客観的評価に使用できるほど正確なものではない。疾患の進行を客観的に評価できる生化学マーカーと画像マーカーが使用可能となれば、効果的な薬物治療や、手術する時期、手術法の選択が正確にされうる。その一つとして、生化学的関節マーカーは有望な客観的評価法である。これまで、我々は関節マーカーのうち、基質分子マーカーであるコラーゲン架橋のピリジノリン、II型コラーゲン分解産物（CartiLaps）と非コラーゲン蛋白質の YKL-40、酵素マーカーの matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinase を検討し、発表してきた。現在、変形性関節症の中で最も多い変形性膝関節症と原発性に多数の関節に変形性関節症を生じる全身性骨関節症における生化学的関節マーカーの研究、慢性関節リウマチにおける薬物治療における生化学的関節マーカーによるモニタリングとリウマチ疾患活動性の評価等を行っている。

（高橋正哲，鈴木基裕，阿部雅志，長野 昭）

## 8. 筋骨格系の手術前後における当該筋肉の生理学的変化の筋電図による検討

筋骨格系の疾患では当該筋肉には廃用性委縮等が生じ、また、手術的治療により、一端筋肉に侵襲が加えられた後に、手術治療効果、術後リハビリテーション効果により、筋肉の回復が起こるが、この過程は、疾患、手術法により異なることが推察される。よって、表面電極による筋電図測定により、intergraded EMG や Muscle Endurance, Power spectrum 等のパラメーターを検討することにより、その病態を検討する。具体的には下記の2つの疾患（手術）について、研究遂行中である。

### 1) 腰椎椎間板ヘルニアに対する内視鏡的椎間板摘出術（MED）前後における脊椎傍脊柱筋の表面電極による筋電図の推移。従来法（Love 法）との比較検討

MED は従来法に比し、低侵襲手術と考えられる。これまで、術後離床期間、術後在院日数、術後発熱期間、術後の CRP の推移、術後鎮痛剤使用量等の臨床評価による報告は多いが、ほかの報告では、術後の MRI による報告があるのみであり、手術的侵襲が加わる脊椎傍脊柱筋の表面電極による筋電図測定を行い、MED の低侵襲性を評価している。

### 2) 人工膝関節置換術（TKA）前後における大腿四頭筋の表面電極による筋電図による検討

変形性膝関節症患者では、元々大腿四頭筋の筋萎縮が存在するうえに、人工膝関節置換術（TKA）では、大腿四頭筋に手術的侵襲が加わり、さらに大腿四頭筋の機能は低下する。

術前と術後の継時的な変化を筋電図を用い、検討する。

（高橋正哲，村田英之，大村威夫，田島文博，長野 昭）

## 9. 慢性関節リウマチ関節炎モデルにおける DNA プラスミド療法の開発

慢性関節リウマチにおいて近年、抗サイトカイン療法をはじめとする各種治療法が臨床応用されつつある。しかし、これらの治療においてコストの問題、治療の永続性の問題などが残されている。そこで我々は DNA プラスミドによる慢性関節リウマチ治療をめざし、現在までにリウマ

チの動物モデルと考えられている II 型コラーゲン関節炎モデルにおいて IL-4 プラスミドの遺伝子銃投与での関節炎抑制効果を確認した。今後、さらに関節炎抑制効果が期待できる Th2 系サイトカイン誘導物質である TARC, Eotaxin cDNA を含有するプラスミドを作成し, II 型コラーゲン関節炎モデルにおける治療効果を検討し, リウマチの新たな治療法開発への基礎研究を進める予定である。

(影山康德, 永房鉄之, 小出幸夫, 長野 昭)

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

15 新聞, 雑誌等による報道