

整形外科

1 構成員

	平成18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）	4人（2人）
医員	4人
研修医	3人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	8人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	4人
合 計	27人

2 教員の異動状況

- 長野 昭（教授）（平成10年5月1日～現職）
 串田 一博（助教授）（昭和61年5月1日～平成18年3月31日）
 村田 英之（講師）（平成7年4月1日～平成18年3月31日）
 山崎 薫（講師）（平成13年10月1日～現職）
 高橋 正哲（助手）（平成10年2月1日～現職）
 影山 康德（助手）（平成12年6月1日～現職）
 佐野 倫生（助手）（平成11年4月1日～現職）
 星野 裕信（助手）（平成11年1月1日～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	22編（10編）
そのインパクトファクターの合計	19.96
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	5編（5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）	6編（6編）
(5) 症例報告数（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	4.1
-----------------	-----

(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. Abe M., Takahashi M., Nagano A.: The effect of hyaluronic acid with different molecular weights on collagen crosslink synthesis in cultured chondrocytes embedded in collagen gels. *J Biomed Mater Res* 75A: 494-499, 2005.
2. Doi S., Kushida K., Miyamoto S., Sekioka Y., Suzuki M., Inoue T., Nagano A.: Calcaneus bone mineral density in Japanese women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 25(3): 195-200, 2005.
3. Hasegawa T., Ohno K., Sano M., Omura T., Omura K., Nagano A., Sato K.: The differential expression patterns of messenger RNAs encoding Nogo-A and Nogo-receptor in the rat central nervous system. *Molecular Brain Res* 133: 119-130, 2005.
4. Ohishi T., Takahashi M., Abe M., Tsuchikawa T., Mori M., Nagano A.: The use of axial reconstructed images from three-dimensional MRI datasets for morphological diagnosis of meniscal tears of the knee. *Arch Orthop Trauma Surg* 125(9): 622-627, 2005.
5. Omura T., Sano M., Omura K., Hasegawa T., Doi M., Sawada T., Nagano A.: Different expressions of BDNF, NT3, and NT4 in muscle and nerve after various types of peripheral nerve injuries. *J Peripheral Nervous System* 10: 293-300, 2005.
6. Omura T., Omura K., Sano M., Sawada T., Hasegawa T., Nagano A.: Spatiotemporal quantification of recruit and resident macrophages after crush nerve injury utilizing immunohistochemistry. *Brain Res* 1057: 29-36, 2005.
7. Takahashi M., Nagano A.: Arthroscopic treatment of popliteal cyst and visualization of its cavity through the posterior portal of the knee. *Arthroscopy* 21(5): 638.e1-638.e4, 2005.
8. Yamanashi A., Yamazaki K., Kanamori M., Mochizuki K., Okamoto S., Koide Y., Kin K., Nagano A.: Assessment of risk factors for second hip fractures in Japanese elderly. *Osteoporos Int* 16: 1239-1246, 2005.
9. Yamato Y., Kataoka H., Matsukawa M., Yamazaki K., Otani T., Nagano A.: Distribution of longitudinal wave velocities in bovine cortical bone in vitro. *Jpn J Appl Phys* 44(6B): 4622-4624, 2005.
10. 阿部雅志, 高橋正哲, 長野 昭: 生体吸収性材料である β -chitinスポンジを用いたスポンジ内家兔軟骨細胞培養による円柱状および大腿骨単顆部形状の軟骨スポンジ複合体の作製. 別冊整形外科No.47 骨・軟骨移植—最近の知見: 213-218. 2005.
11. 星野裕信, 山崎 薫, 美崎朋子, 西山真之, 小山博史, 長野 昭: 変形性股関節症に対する関節温存手術における術前評価としての股関節鏡の意義. *Hip Joint* 31: 341-344, 2005.
12. 影山康德, 鈴木基裕, 市川哲也, 永房鉄之, 鳥養栄治, 長野 昭: 関節リウマチ患者のシアル化糖鎖抗原KL-6値とサーファクタントプロテインD値の検討. *整形外科*56(7): 770-773, 2005.
13. 鈴木大介, 高橋正哲, 長野 昭, 大石 強, 坂田 悟: 受傷原因別にみた膝半月板損傷にお

ける理学所見陽性率の検討. 東海スポーツ傷害研究会会誌23: 41-43, 2005.

14. 高橋正哲, 阿部雅志, 土井光人, 鈴木大介, 長野 昭: 大腿骨内顆部骨壊死に対するモザイクプラスチック+高位脛骨骨切り術の術後鏡視と生検所見. 別冊整形外科No.47 骨・軟骨移植—最近の知見: 224-229, 2005.
15. 高橋正哲, 鈴木大介, 阿部雅志, 土井光人, 長野 昭: ステロイド性大腿骨顆部骨壊死に対する骨軟骨接合術. 別冊整形外科No.48 骨壊死—最新の診断と治療: 204-212, 2005.
16. 高橋正哲, 鈴木大介, 阿部雅志, 土井光人, 長野 昭: 変形性膝関節症に対する鏡視下Microfractureを併用した高位脛骨骨切り術—Second-lookによる再生軟骨様組織の検討—. 膝30(2): 325-328, 2005.
17. 鳥養栄治, 影山康德, 村田英之, 鈴木基裕, 長野 昭: 足関節固定術を施行した5例の経験. 中部整災誌48(3): 519-520, 2005.
18. 山崎 薫, 星野裕信, 串田一博, 長野 昭: 骨量測定結果からみた「妊娠後骨粗鬆症」発症のメカニズム. 中部整災誌48(5): 859-860, 2005.

インパクトファクターの小計 [15.22]

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）

1. 松岡文三, 伊藤倫之, 中村重敏, 斎藤慎也, 森島 優, 美津島 隆, 山内克哉, 高橋正哲, 長野 昭: ACL損傷患者の等速性ハムストリング筋トルク比大腿四頭筋筋トルク比の検討. 東海スポーツ傷害研究会会誌23: 26-27, 2005.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. Fujiwara S., Sone T., Yamazaki K., Yoshimura N., Nakatsuka K., Masunari N., Fujita S., Kushida K., Fukunaga M.: Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. Osteoporos Int 16: 2107-2112, 2005.
2. Furuya R., Kumagai H., Takahashi M., Sano K., Hishida A.: Ultrapure dialysate reduces plasma levels of β 2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. Blood Purif 23: 311-316, 2005.
3. Imaeda T., Toh S., Nakao Y., Nishida J., Hirata H., Ijichi M., Kohri C., Nagano A.: Validation of the Japanese Society for Surgery of the Hand version of the Disability of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire. J Orthop Sci 10: 353-359, 2005.

インパクトファクターの小計 [4.74]

(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. 大和 雄, 松川真美, 柳谷隆彦, 水川裕文, 山崎 薫, 大谷隆彦, 長野 昭: 牛皮質骨の超音波伝搬特性と結晶配向. Proc Symp Ultrason Electron 26(16-18): 155-156, 2005.

(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. 星野裕信, 山崎 薫: 閉経後の骨粗鬆症 診断と薬物治療開始のタイミング. *Mebio* 22(11): 105-111, 2005.
2. 星野裕信, 山崎 薫: 骨代謝疾患の成因と治療 基礎と臨床をつなぐもの ビスホスホネートの作用メカニズム. *Clinical Calcium* 15(7): 1186-1190, 2005.
3. 長野 昭: 肘部管症候群. *関節外科*25(1): 80-83, 2005.
4. 山崎 薫: 病気と薬の説明ガイド2005 骨粗鬆症. *薬局*56 (1月増刊号): 509-517, 2005.
5. 大和 雄, 山崎 薫, 長野 昭, 松川真美, 片岡秀夫: 牛皮質骨の縦波超音波特性 = 縦波音速の分布と構造 = 超音波TECHNO 17(6): 35-38, 2005.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. 長野 昭: 肩周辺神経障害 (肩甲上神経, 腋窩神経) の手術. 松井宣夫他 (編) 上肢・脊椎手術完全マスター メジカルビュー: 47-55, 2005.
2. 長野 昭: 検査. 橋本信夫他 (編) 脳神経外科学大系 11脊椎・脊髄疾患, 末梢神経・自律神経疾患 中山書店: 382-386, 2005.
3. 長野 昭: 絞扼性神経障害. 橋本信夫他 (編) 脳神経外科学大系 11脊椎・脊髄疾患, 末梢神経・自律神経疾患 中山書店: 395-402, 2005.
4. 長野 昭: 前腕の絞扼性神経障害に対する手術的治療. 松井宣夫他 (監) 整形外科術前・術後のマネジメント第2版 医学書院: 130-133, 2005.
5. 長野 昭: 腕神経叢へのアプローチ. 岩本幸英他 (編) 新OS NOW No.28 Useful surgical approach — 定型からオリジナルまで メジカルビュー: 36-42, 2005.
6. 山崎 薫: QUS法. 福永仁夫 (編) 骨粗鬆症の診断と鑑別 — 骨密度測定と脊椎画像診断 — 医薬ジャーナル社: 115-119, 2005.

(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. Kageyama Y., Nagafusa T., Nagano A.: Insufficiency fracture of the tarsal navicular in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 44(7): 949-950, 2005.
2. 古橋亮典, 大石 強, 市川哲也, 西山真之, 船橋伸司, 長野 昭: 弾発現象を呈した分離・独立した外傷性膝蓋上嚢滑液包炎の1例. *関節外科*24(6): 784-787, 2005.
3. 花田 充, 星野裕信, 長野 昭, 須川 勲: Adolescent type Blount病の治療経験. *整形外科*56(11): 1470-1471, 2005.
4. 細川智弘, 佐野倫生, 西村行秀, 神谷光太郎, 三浦克敏, 長野 昭: 横紋筋肉腫成分を伴った高齢発症骨肉腫の1例. *整形外科*56(11): 1467-1469, 2005.
5. 細川智弘, 佐野倫生, 西村行秀, 神谷光太郎, 志賀克元, 三浦克敏, 長野 昭: 左踵骨骨腫

瘍の1例. 東海骨軟部腫瘍17: 25-26, 2005.

6. 小山博史, 高橋正哲, 荻原弘晃, 長野 昭: MRIで早期診断できなかった大腿骨頸部不顕性骨折の1例. 整形外科56(4): 418-421, 2005.
7. 森本祥隆, 佐野倫生, 荻原弘晃, 長野 昭: 上腕骨骨幹部骨折後34年経過後に橈骨神経麻痺をきたした1例. 整形外科56(9): 1238-1239, 2005.
8. 西原 淳, 金 洪海, 鈴木大介, 長野 昭: 両側にOsgood-Schlatter病を併発したSinding-Larsen-Johansson病の1例. 整形外科56(4): 427-430, 2005.
9. 佐野倫生, 細川智弘, 澤田智一, 古橋亮典, 長野 昭, 三浦克敏: 骨シンチグラム・副腎シンチグラムでは発見できずPETで骨転移を診断しえた悪性褐色細胞腫の1例. 整形外科56(7): 783-786, 2005.
10. 高橋正哲, 阿部雅志, 土井光人, 鈴木大介, 長野 昭: 前十字靭帯損傷後20年以上経過後に再建術を行った3例. 整形外科56(7): 821-824, 2005.
11. 高橋正哲, 入澤 寛, 澤田智一, 鈴木大介, 長野 昭: 後十字靭帯と後外側支持機構損傷を伴う脛骨内顆プラトー骨折の1例. 整形外科56(13): 1704-1707, 2005.
12. 大和 雄, 村田英之, 高橋正哲, 山梨晃裕, 長野 昭: 腰椎椎間板囊腫の3例. 中部整災誌47(6): 1295-1296, 2004.
13. 安田達也, 佐野倫生, 藤田倫匡, 長野 昭, 稲川正一: 下肢血管腫に対するポリビニル・アルコールによる塞栓術の経験. 整形外科56(9): 1214-1217, 2005.
14. 安田達也, 鈴木基裕, 藤田倫匡, 井上哲郎: 頸髄損傷後14年で股関節周囲に骨化性筋炎を生じた1例. 東三医学会誌27: 26-27, 2005.

インパクトファクターの小計 [4.1]

4 特許等の出願状況

	平成17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17年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (285万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	3件 (74万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	13件 (567万円)

(1) 文部科学省科学研究費

山崎 薫 (分担者) 学術フロンティア「超音波法による骨構造の非破壊診断技術の開発と応用」

15万円 (新規) 代表者 同志社大学工学研究科教授 片山博生

影山康徳 (代表者) 基盤研究C「関節リウマチにおける光線力学的療法の応用のための基礎的研

究」140万円（新規）

星野裕信（代表者）基盤研究C「ビデオ強化型微分干渉顕微鏡による破骨細胞の動態機能解析」
130万円（新規）

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	2件
(2) シンポジウム発表数	0件	3件
(3) 学会座長回数	0件	7件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	10件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

1. Yamato Y., Matsukawa M., Otani T., Yamazaki K., Nagano A.: Distribution of ultrasonic properties in bovine cortical bone in vitro. World Congress on Ultrasonics- Ultrasonics International 2005. August- September 2005, Beijing, China
2. Yamato Y., Matsukawa M., Yanagitani T., Otani T., Yamazaki K., Nagano A.: The relationship between acoustic anisotropy and crystal orientation in bovine cortical bone. 1st European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone. March 2006, Paris, France

ポスター発表

1. Takahashi M., et al: Anatomical angle of the anterior cruciate ligament in the coronal plane. 5th Biennial ISAKOS Congress. April 2005, Florida, USA
2. Omura T., Sano M., Omura K., Hasegawa T., Sawada T., Nagano A. Different expressions of BDNF, NT3 and NT4 in muscle and nerve after various types of peripheral nerve injuries. 35th Society for Neuroscience Annual Meeting. November 2005, Washington DC, USA

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 山崎 薫：QUS法による骨粗鬆症の診断について，第7回日本骨粗鬆症学会，10月，大阪市
2. 長野 昭：肘関節部における末梢神経障害，第38回中国・四国整形外科学会，11月，広島市

3) シンポジウム発表

1. 仲尾保志，藤 哲，伊地知正光，齊藤 覚，長野 昭：DASHの日本語訳とその使用方法

の実際、第48回日本手の外科学会学術集会、4月、下関市

2. 今枝敏彦, 仲尾保志, 平田 仁, 西田 淳, 長野 昭: 手根管症候群におけるQOL (DASH, SF-36) と理学検査の反応性の比較, 第48回日本手の外科学会学術集会, 4月, 下関市
3. 高橋正哲: 骨粗鬆症と骨代謝マーカー, 第78回日本整形外科学会学術集会, 5月, 横浜市

4) 座長をした学会名

- 長野 昭 第18回日本肘関節学会学術集会
- 長野 昭 第104回中部日本整形外科災害外科学会
- 長野 昭 第48回日本手の外科学会
- 長野 昭 第78回日本整形外科学会学術総会
- 長野 昭 第105回中部日本整形外科災害外科学会
- 長野 昭 第20回日本整形外科学会基礎学術集会
- 影山康德 第105回中部日本整形外科災害外科学会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 長野 昭 日本整形外科学会 代議員
- 長野 昭 中部日本整形外科災害外科学会 評議員
- 長野 昭 日本手の外科学会 会長, 評議員
- 長野 昭 日本末梢神経学会 理事
- 長野 昭 日本肘関節学会 副理事長
- 山崎 薫 中部日本整形外科災害外科学会 評議員
- 山崎 薫 日本骨粗鬆症学会 評議員
- 山崎 薫 日本骨形態計測学会 評議員
- 高橋正哲 日本軟骨代謝学会 評議員
- 影山康德 日本リウマチ学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数 (レフリース数は除く)	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

- 長野 昭, Journal of Orthopaedic Science 3回 (日本)

9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	1件

(1) 国際共同研究

Japan-France Integrated Action Program (SAKURA) (日仏交流促進プログラム)

タイトル：Development of quantitative ultrasound techniques for in vivo assessment of osteoporotic fracture risk

日本側の主たる機関：同志社大学工学部 松川真美 助教授

相手機関：仏外務省

期間：平成17, 18年度

形式：フランスの研究機関で1週間の研修 (17年度：大和 雄, 参加)

共同シンポジウムの開催および発表 (17年度：大和 雄, 発表)

研究成果：

1. Yamato Y., Kataoka H., Matsukawa M., Yamazaki K., Otani, T., Nagano, A.: Distribution of longitudinal wave velocity in bovine cortical bone in vitro. Japanese Journal of Applied Physics. 44-(6B): 4622-4624, 2005.
2. Yamato Y., Matsukawa M, Otani, T, Yamazaki K., Nagano, A.: Distribution of longitudinal wave properties in bovine cortical bone in vitro. Ultrasonics (in press)

研究費の出所：日本学術振興会

(2) 国内共同研究

古谷隆一 (磐田市立総合病院 内科) 透析患者における血中ペントシジンの研究

富士レビオ株式会社 骨代謝マーカーの臨床的意義に関する研究

松川真美 (同志社大学工学部) 超音波法による骨構造の非破壊診断技術の開発と応用

田村 裕 (関西大学工学部) β -キチンを担体とした軟骨細胞及び骨髄間葉系幹細胞の培養, および生体への移植

(3) 学内共同研究

堀内健太郎 (生命科学) 結合組織中の新規架橋物質の同定

10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 末梢神経再生におけるTNF α の変化の検討

神経再生には種々の細胞および栄養因子, サイトカイン, 接着因子, 伝達物質などが複雑に関与している。我々は昨年度までに末梢神経損傷後における血液 — 神経関門 (BNB) の破綻・再生, その過程において遊走・進入する炎症性細胞と抗炎症サイトカインであるIL10の関与について検討してきた。今回, 我々は末梢神経損傷後の神経再生において, 前炎症サイトカインであるTNF α の経時的・部位的变化を検討した。

雌SD系ラット (N=6) を用いて坐骨神経圧挫モデル (axonotmesisモデル) を作製し、損傷後1, 3, 7, 14, 21, 28, 56日に圧挫部から末梢35mmを採取し、5mmごとに分け、凍結横断切片を作製した。抗TNF α 抗体を用い免疫組織化学染色を行い、各部位のTNF α 陽性細胞を画像解析ソフトを用いて計測し、spatiotemporallyに比較検討を行った。controlは正常ラットを用いた。

TNF α 陽性細胞数は損傷後3日で末梢全ての部分において有意に増加し、7日で減少し、以降有意差がなくなった。また、TNF α 陽性細胞については損傷後3日から7日にかけて大型な細胞が陽性になり、その後徐々に小さな細胞が陽性になっていた。

末梢神経損傷後、軸索の変性に伴いBNBは3日で一齐に破綻し、中枢部より14日から徐々に回復する。それに伴いrecruit macrophageは損傷後3日に末梢全ての部分でみられ、14日に最大となり徐々に減少したが、56日後も存在していた。TNF α 陽性細胞数の増加は、BNBの破綻・recruit macrophageの神経内誘導の始まる3日と一致していた。そのため、TNF α がBNBの破綻やmacrophageの神経内誘導に関与していることが示唆された。また、大型な細胞がTNF α 陽性を示したのは、3日から7日は主な産生細胞がSchwann細胞であったのが、macrophageになったためと思われる。

(澤田智一, 佐野倫生, 大村威夫, 船橋伸司, 長野 昭)

2. Semmes-Weinstein testを用いた肘部管症候群の術後感覚機能の検討

肘部管症候群の術後成績評価に関しては、術後感覚機能に関して定量的かつ経時的に検討した報告はなく、感覚の評価は、患者の主観的な評価によるものがほとんどである。当科では肘部管症候群における詳細な感覚機能回復を調べるため、Semmes-Weinstein test (SW) を用いて経時的に術後感覚機能の検討を行っている。肘部管症候群に対し手術を施行し術後2年以上定期的に経過観察できた22例を対象とした。McGowan分類ではGrade IIが9例、Grade IIIが12例であった。術前、術後1, 3, 6, 9, 12, 24ヵ月に、感覚機能評価としてSWを測定した。

Grade IIの症例SWによる知覚評価では術前小指、環指の一部は防御感覚の低下であったが、術後3ヵ月ですべての領域にて触覚の低下にまでに回復し、術後6ヵ月では全領域にて正常に回復した。Grade IIIは術前、尺骨神経固有感覚支配領域である小指は感覚脱失を呈し、術後6ヵ月になり小指は防御感覚の低下、術後9ヵ月では前領域にて触覚の低下となったが、以降の回復は見られなかった。

SWの回復過程より、Grade IIではほぼ完全な術後回復が得られるも、grade IIIでは感覚障害が重度かつ回復が不完全であることより、本症と診断されれば手術を行うべきと考えた。

(大村威夫, 長野 昭, 佐野倫生, 澤田智一, 船橋伸司, 森本祥隆)

3. PalladinとCLP36の結合と坐骨神経切断後の脊髓前角細胞における発現変化

神経軸索伸長には、様々な要素が関与しているが、その一つとして、細胞骨格の変化が重要である。我々はアクチン細胞骨格形成に関与する蛋白palladinについて、その新規結合蛋白質の候補としてPDZ domainを持つ蛋白であるCLP36を同定した。また両者について、坐骨神経切断後の脊髓前角細胞におけるmRNA発現の変化について検討した。pCMV-3B vectorへPalladin遺伝子をligationし、pcDNA3.1細胞に導入、myc-tagを標識したpalladinを作製した。またGFP, GSTで標

識したCLP36も作製した。これらを用いGST-pull down assayを行い両者の結合を検討した。両者の結合部位についてもtwo-hybrid assayを行い検討した。また両者をPC12細胞へ導入し、細胞内での発現の局在を検討した。生体内での神経損傷後の変化を確認するため、Wistar種ラットの坐骨神経切断後脊髄においてin situ hybridizationにて前角細胞でのmRNA発現を検討した。その結果、palladinとCLP36はGST-pull down assayにおいても結合が確認された。PC12細胞への遺伝子導入では、両者の共発現により核内から細胞質への発現部位の移動がみられた。また、生体において坐骨神経切断後の脊髄前角細胞では切断3日の時点で切断側のmRNA発現が増加していることが確認できた。以上の結果から、palladinとCLP36の結合はpalladinのc末端とCLP36のPDZ domainを介して行われ、両者の結合によってpalladinは培養細胞の核内から細胞質へ移動し、一部は突起先端に集積する。生体では、運動神経軸索損傷後の過程においても両者が関与している可能性が示唆された。

(長谷川智彦, 大野浩司, 佐野倫生, 大村威夫, 澤田智一, 船橋伸司, 佐藤康二, 長野 昭)

4. ラット中枢神経におけるNogo-receptor (homolog 1,2,3) 及びその ligand (Nogo-A, MAG, OMgp) のmRNA発現分布についての検討

中枢神経系において軸索再生が制限される要因の一つとしてNogo-A, Nogo-receptorの存在があげられている。当教室では、Nogo-A, Nogo-receptorのラット中枢神経でのmRNA発現分布の検討を行い報告した。Nogo-receptorには現在homolog 1,2,3 (NGR1, NGR2, NGR3) が同定されており、NGR1は細胞骨格を調節することにより、軸索再生を阻害すると知られているが、NGR2, NGR3については、その機能についての詳細は解明されていない。また、Nogo-Aと同様にNogo-receptorを介して神経軸索再生を阻害する蛋白としてミエリン結合糖蛋白質 (myelin associated glycoprotein; MAG), オリゴデンドロサイトミエリン糖蛋白質 (oligodendrocyte myelin glycoprotein; OMgp) が知られている。これらは、Oligodendrocyteにて発現が見られ、神経細胞ではほとんど発現が見られないことが知られているが、詳細な分布やその軸索再生阻害に影響する機能については不明な部分が多い。そこで、ラット中枢神経系全体においてNogo-A, NGR1に加えてNGR2, 3およびMAG, OmgpのmRNAの発現分布を検討することとした。方法は、Wistar種雄性ラットから脳、脊髄を採取し、凍結後200 μ mごとの冠状断面で切片を作成し、Nogo-A, MAG, Omgp, NGR1, NGR2, NGR3を特異的に認識する³⁵S標識した合オリゴヌクレオチドプローブを用いてin situ hybridizationを行った。その結果、Nogo-receptorの各homologの間で異なるmRNAの発現分布が見られ、視床尾側においてNgR2とNgR3の間に相補的な関係が見られた。また、Nogo-Aはneuronとoligodendrocyteの両方に発現が見られたが、特にneuron分布に一致して強い発現が見られた。MAGとOMgpはoligodendrocyteの分布に一致して発現が見られた。今後、さらに詳細に介在ニューロンやモノアミン作動性ニューロンにおける分布を調べ、各receptor, ligandの機能についての検討を継続していく予定である。

(船橋伸司, 佐藤康二, 大野浩司, 佐野倫生, 長谷川智彦)

5. ビデオ強化型微分干渉顕微鏡による破骨細胞の動態機能解析

我々は単離成熟破骨細胞をリン酸カルシウムコートしたカバースリップ上で培養し、ビデオ強

化型微分干涉顕微鏡（VEC-DIC）を用いて、破骨細胞の超微小形態の変化をリアルタイムに評価する手法を確立した。破骨細胞の運動機能および骨吸収能の定量化に関して、本年度は日本白色家兎の四肢長管骨より単離した破骨細胞と、マウス骨芽細胞と骨髄細胞の共存培養より得られた破骨細胞様細胞の2種類を用い、VEC-DIC システムを用い、コントロールメディウムのみでの破骨細胞のリン酸カルシウム基質吸収面積の計測をタイムラプス観察し、DVDメディアに記録後、画像解析を行った。培養環境、およびコントロールメディウムの条件を統一し、それぞれの破骨細胞において、細胞内構造の観察、吸収窩形成速度のコントロール値を算出した。日本白色家兎由来の単離破骨細胞では、細胞内の液胞形成、核の偏在様式、運動能においてばらつきがみられたが、マウス共存培養より得られた破骨細胞様細胞では、液胞形成、核の偏在様式、運動能においてほぼ均一な性質をもった多数の破骨細胞様細胞が同一視野に観察された。これら二つの破骨細胞実験系において、骨吸収に影響を及ぼす薬物の破骨細胞に対する直接的な影響を調べるため、強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートおよび破骨細胞に受容体を有し骨吸収抑制作用を有するカルシトニンの存在下に培養を行い、破骨細胞の運動能、吸収窩形成速度に及ぼす影響を調べ、データ解析中である。

（森本祥隆，細川智弘，星野裕信，長野 昭）

6. 超音波を用いた皮質骨評価法の開発

骨は力学的なストレスやミネラル代謝に応じてリモデリングされており、結果として部位や方向によって異なる力学特性や弾性を示すことが知られている。しかし現在臨床的に用いられている骨評価法はいろいろあるが、骨の異方性を評価できるものはない。そこでウシの大腿骨骨幹部の皮質骨から作製した直方体試料について超音波縦波音速を3つの異なる方向で測定し、弾性の分布と異方性を調べた。また、試料表面のハイドロキシアパタイト結晶の配向性をX線回折法で調べて検討した。音速は荷重軸方向で最も高値であり半径方向とは20%程の差がみられた。荷重軸方向ではハイドロキシアパタイトの結晶配向度と音速は有意な相関を示したが、半径方向、円周方向の非荷重方向では有意な相関はみられなかった。荷重軸のハイドロキシアパタイト結晶配向度は微細構造の違いによって異なり、Haversian構造で高値を示す傾向がみられた。またPlexiform構造ではハイドロキシアパタイト結晶は荷重軸と円周方向の二軸配向を示している可能性がみられた。このように異方性には結晶の配向が強く関与していることが示された。しかし、結晶配向だけでは説明できない部分もあり、コラーゲンなどの関与が示唆された。これらの結果は今後の臨床骨測定および有限要素解析法などのバイオメカニズム研究に役立つと思われる。

（大和 雄，山崎 薫，松川真美¹，長野 昭）¹同志社大学工学部

7. 骨欠損に対する人工骨補填による荷重強度、骨密度の検討

比較的小さな骨腫瘍搔爬後には骨移植を行わなくても骨形成が起きることが判明し、近年では開窓したままとし、自然治癒に任せる手術法が行われている。しかし10cmを超えるような巨大な腫瘍や、脛骨近位・大腿骨遠位などの関節面直下の荷重部では骨移植が行われている。その充填には主に自家骨、人工骨、セメントが用いられている。しかし、実際に上記のような部位に移植された場合、満足いく強度が得られているか疑問であり、実際そのような部位に充填して強度を

測定したという記載は少ない。そこで、ウサギの大腿骨内顆を用い、腫瘍を想定した骨欠損を作成し、その経時的な骨強度、骨密度の測定を行う。方法は日本白色家兎3kg（生後20週）を麻酔後、右大腿骨遠位内顆部を展開、内顆中央に位置するように径8mmのドリルを用い深さ8mmまで骨孔を作成し、同部に人工骨を移植、投与し、閉創した。対側は sham 手術とし、骨孔は作成しなかった。特に外固定等を行わなかった。術直後、2週、4週の群を作成、大量麻酔にて屠殺後、大腿骨を採取、荷重強度、骨密度を測定した。比較群として骨孔作成のみの群、骨セメント群、HA移植群、 α -TCP移植群、 β -TCP群についても同様に行う予定とした。

前実験としてウサギの大腿骨全長を用いた荷重強度の測定法を確立し、再現性のあることを確認した。また、骨孔の大きさについても径8mm、深さ8mmにて正常の約1/2程度の荷重強度になることを確認した。今後実際に人工骨充填し、荷重強度、骨密度の測定を行う予定である。

（細川智弘，佐野倫生，長野 昭）

8. 関節リウマチにおける光線力学療法応用のための基礎的研究

本研究の目的は光線力学療法（フォトダイナミックセラピー）（PDT）を関節リウマチ（RA）患者治療へ臨床応用するための基礎的データを得ることである。

方法として光センシタイザーとしてATX-S10（Na）、フォトフリン、5-ALA、レザフリンを使用し、in vitroの実験ではRAと変形性膝関節症患者の培養滑膜細胞を用い、in vivoの実験ではRAの関節炎モデル（マウス・ラットコラーゲン関節炎）におけるPDTの効果とメカニズムを検討した。その結果、

- 1) RA培養滑膜細胞は変形性膝関節症患者の滑膜よりもATX-S10（Na）のとりこみが多かった。
- 2) 培養滑膜細胞にATX-S10（Na）、フォトフリン、5-ALA、レザフリン使用でPDTを行った時にアクリジンオレンジとエチジウムブロマイド染色により、核の染色性の変化が生じ、PDTが細胞のネクロシスを誘導する可能性が示された。
- 3) コラーゲン関節炎モデルにおいてはPDT後、関節の腫脹の軽減がみられる場合と足指の壊死を生じる場合があり、PDTの照射条件の設定が重要であると考えられた。

現在、光センシタイザーの関節内投与によるPDT実験を行っている。

（影山康德，鳥養栄治，長野 昭）（光量子医学研究センター：河野栄治，平野 達）

9. 整形外科領域の悪性骨軟部腫瘍における光線力学療法の応用

本研究は光線力学療法（フォトダイナミックセラピー）（PDT）を骨軟部腫瘍の治療に応用するための基礎的研究である。

In vitro実験として、整形外科領域の各種悪性骨軟部腫瘍培養細胞に対して光感受性物質であるTalaporphyn Sodiumを投与し、PDT効果を判定し、より有効な光感受性物質を同定する。PDT前後で各種染色を行い、PDTにおける細胞障害機序を明らかにする。また、in vivo実験として、各種悪性骨軟部腫瘍培養細胞をSCIDマウスに移植したモデルを用い、PDTの治療効果を組織学的、分子生物学的に判定し、至適治療条件を設定する。また、照射量、光感受性物質の濃度を変更してより有効な条件を確立する。

研究成果として

- ①in vitroにおいて、線維肉腫，骨肉腫，軟骨肉腫の細胞株に対するPDT効果を確認した。その効果は，照射量，光感受性物質濃度に依存して増加した。
 - ②in vitroにおいて，各種腫瘍細胞に対するPDTによる殺細胞効果は，高照射量，高光感受性物質投与によるPDTではネクロシスが主であり，低照射量，低光感受性物質投与によるPDTではアポトーシスが主であった。
 - ③in vivo実験において，PDT後の抗腫瘍効果は照射量，光感受性物質濃度に依存して増加した。
 - ④in vivo実験において，組織学的検討では光源に近い部位よりネクロシス層，アポトーシス層，腫瘍層を形成していた。これは光源より遠位になるにつれて照射エネルギーが減弱するためと考えられ，in vitro実験の結果を反映しているものと考えられた。
- (鳥養栄治，影山康德，長野 昭)(光量子医学研究センター：河野栄治，平野 達)

10. 関節リウマチ (RA) に対するレミケード・エンブレム投与前後の血液，尿中ケモカイン・サイトカインの変動について

関節リウマチ (RA) に対する新しい治療薬でありTNF-alphaを標的とし，その作用を抑制するレミケード・エンブレムは既存の抗リウマチ薬よりも格段の抗炎症効果をもつ。しかし一方でこれらの薬剤には感染防御力の低下などの問題点がある。レミケードもしくはエンブレムの投与前後において関節の炎症物質の変動を調べ，TNF-alphaの作用機構の下流に存在し，臨床的にRAの病態に関わるケモカイン・サイトカインを同定し，RA病態におけるケモカイン・サイトカインのカスケードを解析した。現在までの結果ではレミケード投与により，血清レベルで低下の見られたケモカイン・サイトカインはIL-15, CXCL-16, Gro-alphaであり，これらは生体内で働くTNF-alphaカスケードと考えられた。さらに他のケモカイン・サイトカインレベルの変動を解析する予定である。

(影山康德，鳥養栄治，長野 昭)

11. 大腿骨頭壊死症の股関節機能的予後予測における股関節単純X線2方向像評価の検討

TypeC1, C2の大腿骨頭壊死症は高率に圧潰をきたすため，種々の骨頭温存手術が考慮される。しかし，手術適応外であったり，手術をすすめるも保存的治療を希望する患者も多く，これらの患者の中には疼痛なく良好なADLを維持できている患者も存在する。そこで大腿骨頭壊死症で圧潰の頻度が高いとされるtypeC1, C2の症例で，保存療法にて経過観察となった患者の股関節単純X線2方向像における壊死領域の評価を行い，予後との関連につきretrospectiveに調査を行った。1991年1月から2001年12月までに当科を受診し，単純X線正面像にてtypeC1またはtypeC2の大腿骨頭壊死症と判定した症例は61例64関節であり，このうち種々の理由により保存的治療を選択した50例53関節の中から，3年以上経過観察でき，最終観察時JOA scoreが70点以上の31例32関節 (C1：11関節，C2：21関節) を保存群，3年以内に人工骨頭置換術または人工股関節置換術となった17例19関節 (C1：8関節，C2：11関節) を手術群と分類した。評価項目は，初診時の単純X線股関節正面像と側面像での壊死領域 (%) および壊死領域の比 (正面像/側面像)，初診時と最終観察時の病期分類を算出し，両群で比較を行った。保存群で病期の進行があったのは32関節中22関節 (C1：3関節，C2：19関節) であったが，手術群では全例に病期の進行がみられた。初診時の単純X線正

面像における壊死領域の比較では、type C1, type C2とも有意差はなかった。単純X線側面像における壊死領域の比較では、type C1では有意差はなかったが、type C2では保存群30.5%、手術群48.1%と手術群で有意に高値であった。正面像と側面像の壊死領域の比を比較すると、type C1では有意差はなかったが、type C2では保存群1.38、手術群0.98と有意に保存群が高値であった。さらに手術群では1.15以上の症例はなく、保存群では1.15以上の症例は87%であった。今回の検討では、予後評価は股関節機能悪化による手術をendpointとした。その結果、同じtype C2の骨頭壊死でも、正面像に比して側面像での壊死領域が狭い方が股関節機能的予後が良好であった。少ない症例より導きだされたカットオフ値ではあるが、壊死領域の比が1.15以上あれば保存療法を試みてもよい可能性があると考えられる。

(星野裕信, 山崎 薫, 伊藤高規, 長野 昭)

12. 軟骨再生医学に関する研究

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術が選択されている。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、関節軟骨として治癒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や、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方法が開発されつつある。我々は、軟骨細胞移植の基礎研究と骨軟骨柱移植 (mosaicplasty) や骨髄からの幹細胞による軟骨再生を促すmicrofracture法などの臨床研究を行っている。

研究成果：

- (1) Abe M, Takahashi M, Nagano A: The effect of hyaluronic acid with different molecular weights on collagen crosslink synthesis in cultured chondrocytes embedded in collagen gels. J Biomed Mater Res A 75: 494-499, 2005
- (2) 阿部雅志, 高橋正哲, 長野 昭：生体吸収性材料である β -chitinスポンジを用いたスポンジ内家兎軟骨細胞培養による円柱状および大腿骨単顆部形状の軟骨スポンジ複合体の作製. 別冊整形外科47: 213-218, 2005
- (3) 高橋正哲, 阿部雅志, 土井光人, 鈴木大介, 長野 昭：大腿骨内顆部骨壊死に対するモザイクプラスティ+高位脛骨骨切り術の術後鏡視と生検所見. 別冊整形外科No.47 骨・軟骨移植—最近の知見: 224-229, 2005.
- (4) 高橋正哲, 鈴木大介, 阿部雅志, 土井光人, 長野 昭：ステロイド性大腿骨顆部骨壊死に対する骨軟骨接合術. 別冊整形外科No.48 骨壊死—最新の診断と治療: 204-212, 2005.
- (5) 高橋正哲, 鈴木大介, 阿部雅志, 土井光人, 長野 昭：変形性膝関節症に対する鏡視下Microfractureを併用した高位脛骨骨切り術—Second-lookによる再生軟骨様組織の検討—. 膝30(2): 325-328, 2005.

(高橋正哲, 阿部雅志, 土井光人, 鈴木大介, 長野 昭)

13. β -キチンを担体とした軟骨細胞及び骨髄間葉系幹細胞の培養, および生体への移植

関節軟骨は、損傷を受けると自然には治癒しにくい修復能力の乏しい組織である。部分欠損の場合、欠損した周囲の軟骨細胞が増殖するがこの反応はわずかであり、十分には修復されない。全層欠損の場合は骨髄から出血が生じ、骨髄中の軟骨前駆細胞が損傷部に遊走し、そこで軟骨細胞へ分化し、周囲に軟骨基質を産生することにより欠損部が修復されることがある。しかし、この再生軟骨は線維軟骨であり、正常軟骨のような硝子軟骨ではない。さらに、全層欠損でも広範囲になると欠損部位全体は軟骨基質で満たされない。

現在、臨床的に広く行われている手術は、骨髄から出血を促し、軟骨前駆細胞とその細胞が軟骨細胞に分化した後に産生される基質で欠損部を満たす方法である。前述のとおり、この再生軟骨は線維軟骨であり、また広範囲欠損に対しては限界がある。このような背景から、自家軟骨細胞培養移植の研究が進み、海外ではシステムが確立され、良好な成績を納めている。国内でも研究が進められ、治験実施が認下されたところであり、今後この修復方法が広まっていく可能性がある。

軟骨細胞を培養する担体は、一般的にはゲル状のコラーゲンが主に使用されている。我々は、生体吸収性材料であるキチンに着目し、その中でも化学反応性に優れた β -キチンを用いることとした。平成15年までの我々の研究から β -キチンは担体として軟骨細胞に適した素材であることが確認された。また、組織修復能があるということも他分野で証明されてきている。我々が考案し、研究中である方法は、ペーパーシート状での単層培養をした後に重層にし、三次元構造を作るという方法で従来の三次元培養と比較して増殖に有利で広範囲軟骨欠損に対しても対応が可能になる方法であると考えられる。

また、他の改良点として、骨髄間葉系幹細胞は軟骨細胞よりも簡便な手技で侵襲も少なく多くの細胞が採取でき、細胞の増殖能は軟骨細胞よりも高く、かつ軟骨への分化が可能であるため、広範囲軟骨欠損に対して有用であるため、これも用いる予定である。

(鈴木大介, 阿部雅志, 高橋正哲, 長野 昭)

14. 前十字靭帯損傷と再建術に関する研究

前十字靭帯損傷の本邦における発生率は不明だが、米国では年間10万件発生すると言われ、人口比で考えると本邦では年間5万件と推測される。前十字靭帯損傷は保存的治療がなく、手術的治療しかない疾患といえる。新鮮例に装具療法を行っている施設もあるが、どちらかという現実的治療であり、一般的ではない。前十字靭帯機能を再獲得するための治療としては、手術ではなく、手術法としては再建術しかない。新鮮例に1次縫合術が試みられているが、これも実験的(研究的)治療段階である。前十字靭帯再建術は米国の統計によると整形外科手術のうち7番目に多く行われている手術である。前十字靭帯再建術の成績は、患者の満足度からみると85%~90%、元のスポーツへの復帰率からみると70%強との報告が多い。現在、治療法として前十字靭帯再建術はほぼ成熟された方法であり、成績も満足すべきものであるが、さらに大きな飛躍を目指すには現在のコンセプトによる再建術では困難である。靭帯を作る線維芽細胞や細胞を封入した生体材料を用いた再生医学的アプローチによる治療法が開発されることが必要である。

我々は、前十字靭帯再建術の治療成績向上のため、いろいろの基礎的研究、臨床的研究を行っている。基礎的研究としては、屍体膝を用いた前十字靭帯の2つの線維束の解剖学的研究を以前か

ら行っており、最近では線維芽細胞とそのscaffoldを用いた研究を開始した。臨床的研究としては疫学、症状、理学所見、手術法とその臨床成績に関する研究等を行ってきた。また、今後、再建術にコンピューターナビゲーションを導入することを検討している。

この期間中の研究成果：

- (1) Takahashi, M, et al. Anatomical angle of the anterior cruciate ligament in the coronal plane. 5th Biennial ISAKOS Congress, April 3-7, 2005, USA
- (2) 高橋正哲, 阿部雅志, 土井光人, 鈴木大介, 長野 昭：前十字靭帯損傷後20年以上経過後に再建術を行った3例. 整形外科56(7): 821-824, 2005.
- (3) 入澤 寛, 高橋正哲, 細川智弘, 鈴木大介, 阿部雅志, 長野 昭：陳旧性前十字靭帯部分断裂に生じたCyclops lesionにより膝伸展障害を生じた1例。第11回東海関節鏡研究会(2005.1.15) 名古屋市
- (4) 鈴木大介, 高橋正哲, 阿部雅志, 長野 昭, 内藤健一, 金 洪海, 長谷川晃三, 鈴木義司：前十字靭帯損傷における臨床所見の検討。第31回日本整形外科スポーツ医学会学術集会(2005.7.1~7.2) 奈良市
- (5) 高橋正哲, 大石 強, 坂田 悟, 内藤健一, 長谷川晃三, 土井 俊, 阿部雅志, 土井光人, 鈴木大介, 金 洪海, 福岡重雄, 長野 昭：Jリーグ・プロサッカーチーム1年間の公式試合における傷害の検討。第31回日本整形外科スポーツ医学会学術集会(2005.7.1~7.2) 奈良市
- (6) 松原隆将, 高橋正哲, 土井光人, 阿部雅志, 鈴木大介, 長野 昭：後十字靭帯前外側線維と後内側線維の大腿骨および脛骨付着部位の解剖学的検討。第20回日本整形外科学会基礎学術集会(2005.10.20~10.21) 伊勢市
(高橋正哲, 阿部雅志, 土井光人, 鈴木大介, 猿川潤一郎, 長野 昭)