

整形外科

1 構成員

	平成19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	1人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	9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	26人

2 教員の異動状況

長野 昭（教授）	（平成10年5月1日～現職）
山崎 薫（助教授）	（平成18年5月1日～現職）
高橋 正哲（講師）	（平成18年4月1日～現職）
影山 康德（講師）	（平成18年6月1日～現職）
佐野 倫生（助手）	（平成11年4月1日～平成19年3月31日）
星野 裕信（助手）	（平成 9年4月1日～現職）
大村 威夫（助手）	（平成18年4月1日～現職）
長谷川智彦（助手）	（平成18年7月1日～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	18編（11編）
そのインパクトファクターの合計	10.13
(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）	9編（8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）	8編（8編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	8編（5編）

そのインパクトファクターの合計	2.64
-----------------	------

(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. Sawada T., Sano M., Ogihara H., Omura T., Miura K., Nagano A.: The relationship between pre-operative symptoms, operative findings and postoperative complications in schwannomas. J Hand Surg (Br) 31 (6) : 629-634, 2006.
2. Takahashi M., Doi M., Abe M., Suzuki D., Nagano A. : Anatomical study of the femoral and tibial insertions of the anteromedial and posterolateral bundles of human anterior cruciate ligament. Am J Sports Med 34(5) : 787-792, 2006.
3. Takahashi M., Matsubara T., Doi M., Suzuki D., Nagano A. : Anatomical study of the femoral and tibial insertions of the anterolateral and posteromedial bundles of human posterior cruciate ligament. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 14 : 1055-1059, 2006.
4. Torikai E., Kageyama Y., Takahashi M., Suzuki M., Ichikawa T., Nagafusa T., Nagano A. : The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 45 : 761-764, 2006.
5. Torikai E., Kageyama Y., Takahashi M., Nagano A. : The effect of methotrexate on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 16 : 350-354, 2006.
6. Yamato Y., Matsukawa M., Otani T., Yamazaki K., Nagano A. : Distribution of longitudinal wave properties in bovine cortical bone in vitro. Ultrasonics 44 : e233-e237, 2006.
7. 土井光人, 高橋正哲, 鈴木大介, 松原隆将, 小山博史, 土井 俊, 内藤健一, 長野 昭 : スポーツ外傷によるアキレス腱皮下断裂の検討. 東海スポーツ傷害研究会会誌 24 : 38-40, 2006.
8. 星野裕信, 山崎 薫, 美崎朋子, 西山真之, 小山博史, 長野 昭 : Type C2大腿骨頭壊死症における保存的治療症例の検討. 中部整災誌 49(2) : 251-252, 2006.
9. 星野裕信, 森本祥隆, 山崎 薫, 山梨晃裕, 美崎朋子, 長野 昭 : 歩行開始後に診断された先天性股関節脱臼症例の検討. 中部整災誌 49(5) : 949-950, 2006.
10. 長谷川晃三, 鈴木義司, 三浦智彦, 西原 淳, 猿川潤一郎, 長野 昭 : 三次元誘導の骨孔形成のもとに膝蓋腱を用いて行った前十字靭帯再建術～当科における検討～. 整形・災害外科 49 (10): 1143-1147, 2006.
11. 影山康徳, 鳥養栄治, 高橋正哲, 市川哲也, 長野 昭 : 関節リウマチ (RA) 患者に対する infliximab 投与の短期臨床成績. 中部整災誌 49(1) : 81-82, 2006.
12. 西原 淳, 鈴木義司, 三浦智彦, 長谷川晃三, 長野 昭 : 成長期腰椎分離症に対するMRIの役割. 東海スポーツ傷害研究会会誌 24 : 1-3, 2006.
13. 大石 強, 土川拓也, 宮本竜兵 : 競輪選手における外傷の部位別頻度について. 臨床スポーツ医学 14 : 20-23, 2006.
14. 鈴木大介, 高橋正哲, 阿部雅志, 内藤健一, 長谷川晃三 : 前十字靭帯損傷における臨床所見陽性率の検討. 整スポ会誌 26(2) : 273-277, 2006.
15. 鈴木重哉, 佐野倫生, 細川智弘, 船橋伸司, 長野 昭 : 指趾骨内軟骨腫に対するイメージ下

および鏡視下搔爬を併用する単純搔爬術の経験. 整形外科 57(9) : 1201-1204, 2006.

16. 高橋正哲, 猿川潤一郎, 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高位脛骨骨切り術を併用した鏡視下microfracture. 関節鏡 31(2) : 43-47, 2006.

インパクトファクターの小計 [10.13]

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. Imaeda T., Hirata H., Toh S., Nakao Y., Nishida J., Ijichi M., Nagano A. : Comparative responsiveness of Japanese versions of the DASH and SF-36 questionnaires and physical measurement to clinical changes after carpal tunnel release. Hand Surgery 11(1&2) : 27-33, 2006.
2. 村田英之, 山梨晃裕, 長谷川智彦, 藤田倫匡, 長野 昭 : 棘突起縦割式頸椎椎弓形成術における術後CT評価－蝶番の折損, 位置に関する検討－. 中部整災誌 49(4) : 781-782, 2006.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. Yamato Y., Mizukawa H., Yanagitani T., Matsukawa M., Yamazaki K., Nagano A. : Longitudinal wave velocity and orientation of HAp crystallites in local area of bovine femoral cortical bone. Proc Symp Ultrason Electron. 27(15-17): 301-302, 2006.

(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. Takahashi M. : Pentosidine, an advanced glycation endproduct, and arthritis. Current Rheumatology Reviews 2(4) : 319-324, 2006.
2. 星野裕信, 長野 昭 : 関節唇損傷に対する鏡視下手術 特集／鏡視下手術の進歩 股関節. 整形外科 57(8) : 1017-1022, 2006.
3. 長野 昭 : 肘部管症候群. 関節外科 25(1) : 80-83, 2006.
4. 長野 昭 : 手根管症候群の治療法. 整形・災害外科 49(5) : 487-491, 2006.
5. 大村威夫, 長野 昭, 荻原弘晃, 佐野倫生 : 腕神経叢損傷神経術中診断における硬膜内記録電極を用いた脊髄誘発電位測定の有用性. 別冊整形外科 No.49 末梢神経障害の基礎と治療戦略 : 133-136, 2006.
6. 佐野倫生, 大村威夫, 大村久美子, 長野 昭 : 神経再生と血液神経関門(blood-nerve barrier). 別冊整形外科 No.49 末梢神経障害の基礎と治療戦略 : 2-7, 2006.
7. 高橋正哲, 長野 昭 : 膝窩嚢腫に対する関節鏡視下手術. 整形外科57(8) : 1080-1084, 2006.
8. 高橋正哲 : ピリジノリン・デオキシピリジノリン. リウマチ科 35(6) : 542-550, 2006.
9. 山崎 薫 : 医療面接(病歴の聴取). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版 : 15-16, 2006.

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. 星野裕信 : 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－中外医学社 : 295-298, 2006.
2. 星野裕信 : 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－中外医学社 : 299-301, 2006.
3. 星野裕信 : 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－ 中外医学社 : 302-305, 2006.
4. 星野裕信 : 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－中外医学社 : 566-568, 2006.
5. 星野裕信 : リン(P). 河合 忠(編) 基準値と異常値の間－その判定と対策－中外医学社 : 569-571, 2006.
6. 長野 昭 : 肘関節・前腕の診断 守屋秀繁(編) 整形外科診療実践ガイド 文光堂 : 36-38, 2006.
7. 長野 昭 : 外傷性腕神経叢損傷 守屋秀繁(編) 整形外科診療実践ガイド 文光堂 : 569-572, 2006.
8. 長野 昭 : 絞扼性末梢神経障害. 山浦 晶(編) 脳神経外科学体系15 インフォームドコンセント 中山書店 : 301-308, 2006.

(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., Sano M., Ishihara C., Suzuki Y., Nagano A. : Flexor tendon ruptures in both small fingers of a patient with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 12(2) : 103-104, 2006.
2. Takahashi M., Koyama H., Matsubara T., Murata H., Miura K., Nagano A. : Mixed germinoma and choriocarcinoma in the intramedullary spinal cord: case report and review of the literature. J Neuro-Oncology 76 : 71-75, 2006.
3. Torikai E., Kageyama Y., Sugiyama E., Ogiwara Y., Irisawa S., Nagano A. : The occurrence of a geode in the olecranon of a patient with rheumatoid arthritis. Arch Orthop Trauma Surg 126 : 111-112, 2006.
4. 坂野友啓, 高橋正哲, 猿川潤一郎, 鈴木大介, 柳原世津, 長野 昭 : 化膿性膝滑液包炎に対し鏡視下洗浄でデブリドマンを行った1例. 整形外科 57(10) : 1374-1375, 2006.
5. 藤田倫匡, 三好光太, 三上容司 : 異なる馬尾神経より同一高位に2個発生し摘出に注意を要した神経鞘腫の1例. 関東整災誌 37(3) : 97-101, 2006.
6. 猿川潤一郎, 高橋正哲, 鈴木大介, 長野 昭 : 前内側半月大腿靭帯を関節鏡視中に観察しえた1例. 整形外科 57(7) : 826-827, 2006.
7. 鈴木基裕, 西村行秀, 花田 充, 井上哲郎 : 穿通動脈皮弁による仙骨部・臀部褥瘡の再建. 東三河医学会誌 28 : 28-32, 2006.
8. 豊山起光, 小出陽一, 長野 昭 : 外傷性母指手根中手関節脱臼の1例. 整形外科 57(5) : 555-

4 特許等の出願状況

	平成18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18年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (535万円)
(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 (82万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	17件 (909万円)

(1) 文部科学省科学研究費

長野 昭（代表者）基盤研究C「神経再生におけるTNF α , IL10の経時的・部位的变化の検討」
220万円（新規）

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（継続）代表者 同志社大学工学研究科 片山傳生

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」100万円（継続）

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」
100万円（継続）

鳥養栄治（代表者）特別研究員奨励費DC「関節リウマチ治療における光線力学療法（PDT）の
応用」100万円（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	11件
(2) シンポジウム発表数	0件	5件
(3) 学会座長回数	1件	3件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	10件
(6) 一般演題発表数	5件	

(1) 国際学会等開催・参加

4) 座長をした学会名

山崎 薫 17th International Bone Densitometry Workshop (IBDW) 2006年11月9日京都市

5) 一般発表

口頭発表

1. Yamato Y., Matsukawa M., Yanagitani T., Yamazaki K., Nagano A.: Effect of hydroxyapatite crystallite orientation on ultrasonic velocity in bovine cortical bone. 4th Joint Meeting of the Acoustic Society of America and the Acoustic Society of Japan. November 2006, Honolulu, USA
2. Suzuki S., Sano M., Omura T., Hosokawa T., Funahashi S., Matsubara K., Nagano A.: Simple endoscopic curettage for the treatment of enchondroma of the phalanges. The 6th Congress of the Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand. November 2006, Bangkok, Thailand
3. Omura T., Nagano A., Sano M., Ogihara H., Sawada T., Suzuki S., Morimoto Y., Funahashi S., Matsubara K.: Hourglass-like constrictions of the anterior interosseous nerve. 10th triennial congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand. March 2007, Sydney, Australia
4. Sawada T., Sano M., Ogihara H., Omura T., Suzuki S., Funahashi S., Morimoto Y., Nagano A.: The relationship between pre-operative clinical findings, operative findings and post-operative neurological complications in schwannomas. 10th triennial congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand. March 2007, Sydney, Australia

ポスター発表

1. Torikai E., Kageyama Y., Hirano T., Kohno E., Terakawa S., Nagano A.: Photodynamic effects of Laserphyrin on synovial membrane from rheumatoid arthritis patients and collagen induced arthritis rats. International photodynamic association. March 2007, Shanghai, China

(2) 国内学会の開催・参加

1) 国内学会・会議等の開催

第49回日本手の外科学会

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 長野 昭：末梢神経障害の診断と治療，第92回神奈川県臨床整形外科医会学術講演会，5月，横浜市
2. 長野 昭：分娩麻痺の診断と治療，第79回日本整形外科学会学術総会，5月，横浜市
3. 長野 昭：末梢神経障害の治療，第3回徳島しびれ・痛み・脱力研究会，8月，徳島市
4. 長野 昭：末梢神経障害の診断と治療，日本リハビリテーション医学会中部・東海地方会東海地方専門医・認定医生涯教育研修会，9月，名古屋市
5. 影山康德：当院におけるRAの手術療法，浜松リウマチ疾患懇話会，9月，浜松市
6. 長野 昭：末梢神経麻痺の診断と治療，第41回東海接骨学会・第88回中部接骨学会，11月，

浜松市

7. 長野 昭：会長推薦臨床実践講座 第49回日本手の外科学会のトピックス，第34回日本リウマチ・関節外科学会，11月，新潟市
8. 山崎 薫：大腿骨頸部骨折を防ぐ工夫，駿遠整形外科医会講演会，12月，沼津市
9. 星野裕信：先天性股関節脱臼の診断と治療，第4回東海小児整形外科研修会，12月，名古屋市
10. 長野 昭：肘関節部における末梢神経障害，第21回東日本手の外科研究会，2007年1月，東京
11. 長野 昭：前・後骨間神経麻痺，第14回奈良手の外科懇話会，2007年3月，奈良市

3) シンポジウム発表

1. 星野裕信，森本祥隆，山崎 薫，美崎朋子，長野 昭：診断が遅れた小児股関節疾患に対する治療とその予後 歩行開始後に発見された先天性股関節脱臼症例の検討，第106回中部日本整形外科災害外科学会，4月，大阪市
2. 佐野倫生，大村威夫，大村久美子，長野 昭：神経再生と血液神経関門(blood-nerve barrier)，第49回日本手の外科学会学術集会，4月，浜松市
3. 澤田智一，長野 昭，佐野倫生，船橋伸司，森本祥隆：神経原性腫瘍の自然経過，第49回日本手の外科学会学術集会，4月，浜松市
4. 大村威夫，長野 昭，佐野倫生，荻原晃晃，山本真一：前骨間神経麻痺における砂時計様くびれ，第49回日本手の外科学会学術集会，4月，浜松市
5. 影山康徳，鳥養栄治，河野栄治，平野 達，長野 昭：RA培養滑膜細胞に対する光線力学療法(PDT)，第16回日本光線力学学会，5月，東京都

4) 座長をした学会名

- 長野 昭 第17回日本末梢神経学会学術集会 2006年 8月19日広島市
長野 昭 第107回中部日本整形外科災害外科学会 2006年10月 7日神戸市
長野 昭 第21回日本整形外科学会基礎学術集会 2006年10月19日長崎市

(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 基礎学術集会会長，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

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

- 長野 昭 3回 Journal of Orthopaedics Science (日本)
 高橋正哲 1回 Clinical Orthopaedics and Related Research (U.S.A)
 大村威夫 1回 Journal of Neurochemistry (U.S.A)

9 共同研究の実施状況

	平成18年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	3件
(3) 学内共同研究	2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 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）

フランスの研究機関のスタッフが2週間同志社大学で共同研究（18年度）

共同シンポジウムの開催および発表（18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 44: e233-237, 2006.

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

株式会社テイエフビー OA発症マウスを用いた、関節マーカーとOA発症および進行との関連性の検討

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

(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

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

10 産学共同研究

	平成18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. 神経再生におけるTNF α 、IL10の経時的・部位的变化の検討

ラット坐骨神経圧挫モデルを用いて、末梢神経におけるWaller変性と引き続きおこる神経再生時におけるTNF α (Tumor necrosis factor-alpha), IL-10 (Interleukin-10) の経時的・部位的变化の検討を行った。成熟ラットの坐骨神経を坐骨切痕の下で155g/mm²圧の血管クリップにて圧挫し、axonotmesisモデルを作製する。損傷後1, 3, 7, 14, 21, 28, 56日に坐骨神経を坐骨切痕中枢から末梢まで採取し、免疫組織化学染色・ELISAを用いて検討を行った。

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、有意差がなくなった。損傷後14日に末梢5・15mmでさらに減少がみられた後、21日から56日後では有意差がなくなった。TNF α 陽性細胞数の大きさはWaller変性時に有意に大きくなっていった。TNF α は前炎症性サイトカインであり、血液-神経関門(BNB)の破綻やmacrophageの神経内誘導に関与しているといわれている。我々の以前の検討では末梢神経損傷後、軸索の変性に伴いBNBは3日で一斉に破綻し、中枢部より14日から徐々に回復していたことより、TNF α がBNBの変化に深く関わっていることが考えられた。一方、IL-10陽性細胞数は損傷後翌日に有意に減少し、3日で一斉に増加に転じ、7日後に末梢全てにおいて最大となった。以降、徐々に中枢より減少し、56日では末梢全ての部位で有意差はなくなった。ELISAによるIL-10の蛋白量も同様の結果を示した。IL-10は抗炎症サイトカインであり、これらの結果より、末梢神経損傷とそれに伴う再生時において、IL10の変化はTNF α の変化に先立っておきており、IL-10はTNF α の変化の鍵になっていることが示唆された。

(澤田智一, 佐野倫生, 大村威夫, 船橋伸司, 長野 昭)

2. 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、Wister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, NGgR2, NgR3を特異的に認識する35S標識した合成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-AはCNS全域にわたりneuron, oligodendrocyte両者に豊富に発現し、MAG, OMgpはoligodendrocyteで豊富に発現していることがわかった。NgR1-3は終脳、間脳、大脳でそれぞれ異なる発現分布を示したが、中脳、橋、延髄、脊髄では発現が見られなかった。NgR1-3の発現はモノアミン作動性neuronや小脳核、reticular thalamic nucleusなどの比較的神経可塑性を有する部位では欠如しており、NgR1-3を欠くneuronが高い再生能を持つ可能性が示唆された。また、Neuronにおいて、発現するNogo-receptorのhomologの組み合わせによって、それぞれのligandに対して異なる反応を示す可能性が示唆された。

(船橋伸司, 佐藤康二, 大野浩司, 長谷川智彦, 長野 昭)

3. 脊髄・末梢神経損傷におけるプレセニリン-1の経時的・部位的变化の検討

家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として、プレセニリン-1 (presenilin 1:PS1) は1995年に同定された。現在までにPS1の成体の脳における機能は多く報告がされているが、いまだに脊髄損傷時や末梢神経損傷時における脊髄、後根神経節、末梢神経での機能動態の報告はない。そこで、ラット脊髄・坐骨神経切断モデルを用いたPS1遺伝子ならびに蛋白質の発現に着目して検討する。従来の研究では脊髄損傷に対するマーカーのひとつにAPP (amyloid precursor protein) が挙げられていた。また、末梢神経損傷時に経時的にAPPの発現が増加したとの報告がありAPPが神経損傷のマーカーとして密接な関与が考えられていた。したがってAPPを切断するガンマセクレターゼの活性中心であるPS1も神経再生時に発現が高くなり、重要な役割を担っていると予想する。現在、雄性Wistar系ラット (7週齢) の脊髄を第6胸髄で半切し、脊髄損傷モデルを作成した。また、坐骨神経を坐骨切痕の下で切断し末梢神経損傷モデルを作製した。損傷前、損傷後1, 3, 7, 14, 28日の6群に分け、各群6匹とする。そして、各群それぞれのラット脊髄・坐骨神経の切断レベルから中枢と坐骨神経損傷ラットの当該後根神経節、脊髄を採取し、未固定凍結横断切片を作製し、まず分子生物学的手法を用いた検索として、上記採取検体のPS1の遺伝子発現をRT-PCR法、*in situ* hybridization法を用いて検討する。また免疫組織学的検索として、上記採取検体をPS1:抗PS1抗体やAPP:抗APP抗体などを用いて免疫組織化学染色を行い、検討をすすめている。

(小林 祥, 片山泰一, 長谷川智彦, 佐藤康二, 長野 昭)

4. 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。また近年骨のハイドロキシアパタイト結晶の配向性が骨質の一指標として注目されている。超音波骨評価装置は音速と減衰を測定

することが可能であるが、超音波指標の意義について検討するために超音波音速とハイドロキシアパタイト結晶配向および骨密度の関連性について検討した。ウシの大腿骨骨幹部の皮質骨の円環状試料における局所の音速と同部位の試料表面のハイドロキシアパタイト結晶の配向性をX線回折法で測定した。また同部位の骨密度も測定し検討した。微細構造ごとに検討すると、音速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。しかし音速と骨密度は有意な相関を示さなかった。これらの結果より皮質骨において音速を測定することは骨量ではなく、配向しているハイドロキシアパタイト結晶の数を測定している可能性が示された。今後、人の大腿骨においてさらに検討を進める予定である。

(大和 雄, 山本和史, 山崎 薫, 松川真美¹, 長野 昭)¹同志社大学工学部

5. 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) 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。
- 2) コラーゲン関節炎モデルにおいてはATX-S10 (Na)の使用による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。
- 3) 光センシタイザーのラットの関節内投与によるPDT実験ではレザフリン使用によるPDTが効果を示しており, 今後臨床応用の可能性が予想されている。

(影山康徳, 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)

6. 整形外科領域の悪性骨軟部腫瘍におけるレザフィリンを用いた光線力学療法の応用

悪性骨軟部腫瘍の治療は外科的な治療が主体であり, 術前の化学療法・放射線療法が治療効果を左右する。しかし, 術前の化学療法・放射線療法が無効な腫瘍が多く, 縮小手術により, 患肢機能を温存するためにはいかに有効な術前治療が行えるかが大きな鍵となる。今回, 各種悪性骨軟部腫瘍細胞株に対してレザフィリンを用いたPDTを施行し, 悪性骨軟部腫瘍の新たな治療法としてのPDTの可能性を検討した。

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レザフィリンを投与し, 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

- ① in 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。
- ② in 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。
- ③ in vivo実験において、PDT後の抗腫瘍効果・肺転移抑制効果は照射量、光感受性物質濃度に依存して増加した。
- ④ in 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, 影山康徳, 長野 昭) (光量子医学研究センター: 河野栄治, 平野 達)

7. 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

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、破骨細胞の細胞内構造体の変化、吸収窩形成速度に及ぼす影響を調べた。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、ビデオ強化型微分干渉顕微鏡 (VEC-DIC) システムと位相差培養顕微鏡を用いてリン酸カルシウムコートカバースリップ上で培養を行い、コントロールメデイウムとカルシトニン添加した後の破骨細胞の細胞内での形態的变化および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。カルシトニン添加群はコントロール群と比較して、カルシトニン添加後に吸収窩形成速度が有意に遅くなった。さらにカルシトニンを添加することにより、細胞内の液胞の形成が保たれているにもかかわらず、吸収窩を形成しなくなった破骨細胞が観察できた。これは破骨細胞自体の活性があるにもかかわらず、リン酸カルシウム面との接着面で吸収が阻害されている可能性を示唆している。現在、この事実のより詳細な検証とカルシトニンの破骨細胞の細胞内構造体に対する影響を調べるため、細胞と骨マトリックスの接着に参与するアクチンリングに蛍光能を有する破骨細胞に対してカルシトニン添加による詳細な解析を行っている。今後はより強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート存在下に培養を行い、破骨細胞の細胞内構造体の変化、吸収窩形成速度に及ぼす影響を調べる予定である。

(森本祥隆, 星野裕信, 長野 昭, 寺川 進)

8. 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、手術しか

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。今後、基礎的研究を踏まえ、前十字靭帯再建術に反映させていく予定である。

この期間中の研究成果

- (1) Takahashi M., Doi, M., Abe M., Suzuki D., Nagano A. : Anatomical study of the femoral and tibial insertions of the anteromedial and posterolateral bundles of human anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med* 34(5) : 787-792, 2006.
- (2) Takahashi M., Matsubara T., Doi, M., Suzuki D., Nagano A. : Anatomical study of the femoral and tibial insertions of the anterolateral and posteromedial bundles of human posterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14 : 1055-1059, 2006.
- (3) 高橋正哲, 船橋伸司, 鈴木大介, 長野 昭, 三浦克敏: ACL再建後に紐状結合組織によりPF関節インピンジメントを生じた1例. 第12回東海関節鏡研究会 (2006. 1. 14) 名古屋市
- (4) 鈴木大介, 高橋正哲, 阿部雅志, 長谷川晃三, 内藤健一, 金 洪海, 鈴木義, 長野 昭: 前十字靭帯損傷における臨床所見の検討. 第17回日本臨床スポーツ医学会学術集会 (2006. 11. 2・11. 3) 新潟市
(高橋正哲, 阿部雅志, 土井光人, 鈴木大介, 猿川潤一郎, 長野 昭)

9. 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。

この β -キチンと同じキチン質であるキトサンとの軟骨細胞培養における作用の比較検討をおこなった。さらに、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についても研究中である。

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。

この期間中の研究成果

- (1) 鈴木大介, 高橋正哲, 阿部雅志, 土井光人, 猿川潤一郎, 長野 昭: 軟骨細胞培養担体としてのキチンとキトサンの比較検討. 第20回日本軟骨代謝学会 (2007. 3. 2-3. 3) 岡山市 (鈴木大介, 猿川潤一郎, 土井光人, 阿部雅志, 高橋正哲, 田村 裕¹, 戸倉清一¹, 長野 昭)
¹関西大学工学部

10. 自然発症変形性膝関節症モデルであるSTR/ortマウスを用いた、関節マーカーとOA発症および進行との関連性の検討

【背景】変形性関節症 (以下OA) の発症・進行度・治療効果は、X線を用いて評価されるのが一般的であるが、近年、骨・軟骨代謝マーカーを用いてこれら进行评估しようとする試みがなされている。OAの進行と共に関節マーカー値の変動が認められるとの報告はあるが、発症の予測や早期診断の可否について研究した報告は少ない。

【目的】STR/ortマウスに対して骨・軟骨代謝マーカー (尿中Pyr, Dpyr, Pen, CTX-II) を経時的に測定し、OA発症や進行度との関連について検討すること。

【方法】STR/ortマウス (雄), controlとしてCBA/JNCrljの尿を採取。STR/ortはn=20, controlはn=10のtotal 30匹で開始。8~40週齢まで4週毎に採取。また各週数でネブタール麻酔下に軟X線撮影 (膝関節側面)・DXA (両大腿骨骨幹部) を行う。また、40週齢で麻酔下に大静脈より採血後、両膝関節を採取。X線撮影後、膝関節部組織標本を作製。

【研究成果】全体の約8割の検体に対し、サンプルの採取が完了した。今後は膝関節切片の作成、染色、尿中マーカーの測定及びそれらとX線所見の関連について検討を行う予定である。

(猿川潤一郎, 高橋 正哲, 土井 光人, 鈴木 大介, 長野 昭)