

Table 2. PAI-1, MTHFR遺伝子型とION発生リスク

	ION		Odds Ratio (OR)			
	発生群	非発生群	Crude OR	p	Adjusted OR*	p
(95% CI)						
PAI-1 遺伝子型 : n (%)						
5G/5G	4 (12.9)	14 (13.2)	1		1	
4G/5G	11 (35.5)	56 (52.8)	0.69	0.57	0.65	0.53
			(0.19~2.49)		(0.17~2.47)	
4G/4G	16 (51.6)	36 (34.0)	1.56	0.49	1.81	0.38
			(0.44~5.47)		(0.48~6.78)	
			Trend: p = 0.19		Trend: p = 0.13	
MTHFR 遺伝子型 : n (%)						
CC	14 (45.2)	39 (36.8)	1		1	
CT	10 (32.3)	50 (47.2)	0.56	0.21	0.52	0.19
			(0.22~1.39)		(0.20~1.39)	
TT	7 (22.6)	17 (16.0)	1.15	0.80	0.96	0.94
			(0.39~3.35)		(0.30~3.08)	
			Trend: p = 0.90		Trend: p = 0.72	
*This model includes sex, age at transplantation, PAI-1 genotype, steroid protocol, immunosuppressant, acute rejection, type of kidney.						

〈PAI-14G/5Gと血漿PAI-1濃度との関連〉

PAI-14G/5Gの各遺伝子型で、血漿PAI-1濃度の中央値は5G/5G：18.0ng/ml (n=11)、4G/5G：24.0ng/ml (n=47)、4G/4G：38.5ng/ml (n=30)であり3群間に統計学的有意差を認めた (P=0.01) (Table 3)。つまり、4G/4Gでは5G/5Gの214%に血漿PAI-1濃度が上昇していた。

〈ION発生と血漿PAI-1濃度との関連〉

血漿PAI-1濃度の中央値はION発生群 (n=19)：35.2ng/ml、非発生群 (n=69)：32.9ng/mlであり、発生群で軽度高値であったが、統計学的有意差は認めなかった (P=0.46, Table 4)。つまり、腎移植後平均60ヵ月 (定常状態) での血漿PAI-1濃度とION発生との関連は見出すことはできなかった。

〈MTHFRCC677Tと血漿ホモシステイン濃度との関連〉

血漿ホモシステイン濃度の中央値は、CC：13.8nmol/ml (n=33)、CT：16.2nmol/ml (n=41)、TT：19.1nmol/ml (n=14)であった。つまり血漿ホモシステイン濃度はCCではTTの72%に減少していた。しかし、3群間に有意差は認めなかった (P=0.22, Table 3)。

〈血漿ホモシステイン濃度とION発生との関連〉

血漿ホモシステイン濃度はION発生群 (n=19)：16.1nmol/ml、非発生群 (n=69)：15.7nmol/mlであり、発生群で軽度高値を認めたが、統計学的有意差は認めなかった (P=0.46)。つまり、腎移植後平均60ヵ月 (定常状態) での血漿ホモシステイン濃度とION発生との関連は認めることはできなかった (Table 4)。

Table 3. PAI-1 遺伝子型と血漿PAI-1濃度および、MTHFR遺伝子型と血漿ホモシステイン濃度

遺伝子型 (n)	中央値 (25th~75th percentile)	p
PAI-1		
血漿 PAI-1 濃度(ng/ml)		
5G/5G (n=11)	18.0 (12.0~24.0)	
4G/5G (n=47)	24.0 (17.0~37.0)	
4G/4G (n=30)	38.5 (21.0~46.0)	0.01*
MTHFR		
血漿ホモシステイン濃度(nmol/ml)		
CC (n=33)	13.8 (12.7~16.6)	
CT (n=41)	16.2 (12.1~19.3)	
TT (n=14)	19.1 (10.4~25.8)	0.22*

*Kruskal-Wallis Test

Table 4. 血漿PAI-1濃度、血漿ホモシステイン濃度とION発生

	ION 発生群 (n=19)	ION 非発生群 (n=69)	p
血漿 PAI-1 濃度(ng/ml)			
中央値	28.0	24.0	
(25 th ~ 75 th percentile)	(19.0~41.0)	(18.0~41.0)	0.46#
血漿ホモシステイン濃度(nmol/ml)			
中央値	16.1	15.7	
(25 th ~ 75 th percentile)	(13.8~19.3)	(11.9~19.4)	0.33#

Wilcoxon Rank sum Test

D. 考察

現在までの本研究班における研究から、ステロイド性IONはステロイド投与後12週以内という早期に発生し、多くの場合壊死領域の拡大や壊死の再発がないことが判明している。すなわち本症を予防できる時期はステロイド投与前あるいは投与開始後のごく限られた時間しかない。したがって、ステロイド投与前から壊死発生を予測し、患者個人の体質の差を見極めていく必要がある²³⁾。

IONに凝固・線溶系の各種生化学データの異常が関与していることが指摘されている⁴⁻⁶⁾。本研究では、心筋梗塞や脳硬塞をはじめとした、血栓性疾患との関係が多く報告されている、PAI-1およびMTHFRの遺伝子多型に注目し、腎移植後ION発生との関連を検討した¹⁷⁻¹⁹⁾。

PAI-1 4G/5G 多型はPAI-1遺伝子のプロモータ領域に存在する遺伝子多型である。4Gアレルは白人で血漿PAI-1濃度を有意に上昇させると報告されている⁸⁾。

GlueckらやFerrariらは、4G/5GとION発生との関係について検討し、ION発生患者で4G/4Gが高頻度であったとしている⁹⁻¹¹⁾。

これに対し、日本人を対象にした本検討では、PAI-1 4G/4GでION発生のodds ratioは上昇を認めたものの、統計学的有意な関連は認められなかった(Adjusted OR=1.81, 95%CI: 0.48~6.78, P=0.38)(Table 2)。GlueckらやFerrariらの結果との違いは、腎移植後のステロイド投与プロトコルの差や、IONの症状の発症とは明確に区別すべきであるION発生の診断方法の違いの他、検討した人種の違いによって腎移植後IONの遺伝的背景と関連した病態が異なるためであると推察する。母集団での4G/4Gの頻度は、白人では約20%であるのに対し⁹⁻¹¹⁾、日本人を対象にした本研究では38%であり、これは以前の日本人を対象にした解析結果と一致する²²⁾。つまり、日本人では4G/4Gの頻度がもともと白人と比較して高い。一方、本検討での4G/4Gでの血漿PAI-1濃度は5G/5Gと比較して、2倍以上であった。すなわち日本人においてもPAI-1 4G/5GはPAI-1を上昇させる機能的な遺伝子多型であった。つまり、PAI-1が血栓性疾患に与える影響において環境因子あるいは人種間で差がある可能性がある。Glueckらは4G/5Gのそれぞれの遺伝子型での血漿PAI-1濃度は述べていないが、ION発生群で血漿PAI-1濃度は非発生群の3倍以上の高値を示し、ION発生の主要な要因であるとしている¹⁰⁾。本研究では血漿PAI-1濃度はION発生群と非発生群で差が認められなかった。以上を総合的に判断すると、日本人では、PAI-1 4G/5Gとそれによって影響される定常状態での血漿PAI-1濃度は、ION発生に関して白人ほど大きな原因にはなっていないと考えられる。

血漿PAI-1濃度はPAI-1遺伝子型以外に、さまざまな環境因子に影響を受けることが知られている⁷⁾。興味深いことにPAI-1のプロモータ領域に機能的なグルココルチコイド応答性配列が存在することが明らかにされている²⁴⁾。本検討での血漿PAI-1濃度の測定時期は、移植後平均60ヵ月後に施行している。ステロイド投与量が多い移植直後では、ステロイドが減量された時期と比較して血漿PAI-1濃度は大きく上昇している可能性がある²⁵⁾。つまり、日本人においては、PAI-1 4G/5G自体の影響は比較的少ないと考えられるが、PAI-1 遺伝子のステロイド反応性の個体差に影響する未知の遺伝子多型が存在し、ION発

生に関与している可能性がある。ION発生時期はステロイド投与後早期である²³⁾ことを考慮すると、今後移植前から血漿PAI-1濃度の変化を検討していく前向き研究を施行する必要がある。

MTHFR677TTでは、CCと比較して血漿ホモシステイン濃度が高いことが報告されている¹⁶⁾。ホモシステインは血管内皮障害性に働き血栓性病変形成に関与すると報告されている¹³⁻¹⁵⁾。Glueckらは先に述べた59人のIONを対象とした検討では、MTHFR C677Tおよび血漿ホモシステイン濃度とION発生との関連は認めなかったと報告しているが¹⁰⁾、その後36人を対象とした検討では、MTHFR C677Tおよび血漿ホモシステイン濃度とION発生との統計学的有意な関連をみとめたと報告している¹¹⁾。またZalavrasらはION患者66名を対象とし、MTHFR C677TとION発生についての検討結果を報告している²⁰⁾。その結果、対照と比較して、有意にMTHFR 677TTの頻度がION発生群で高かったと報告している。しかし、本検討では、MTHFR C677Tとステロイド性ION発生との関連は認められなかった。ステロイド性IONとMTHFR C677Tとの関連は、PAI-1 4G/5Gと同様に日本人では強くはないと考えられる。

本検討では、MTHFR 677 TT、CT、CCの順に、血漿ホモシステイン濃度の中央値は上昇したが、3群間に有意差を認めるまでにはいたらなかった(P=0.22)(Table 3)。血漿ホモシステイン濃度は腎機能の影響や、ビタミンB6、B12などの影響を強く受けることが知られている^{26,27)}。本検討で、遺伝子型と血漿ホモシステイン濃度との統計学的有意差が認められなかった理由として、これらの因子が影響した可能性がある。さらに血漿ホモシステイン濃度をION発生群と非発生群で比較したが、統計学的有意差は認められなかった。病態に影響をおよぼす人種間での遺伝子学的背景の違いに加え、移植腎の状態や、全身状態などの差が白人での報告と異なる結果を導いた可能性がある^{11,20)}。

E. 結論

白人の場合と異なり、日本人の腎移植後ION(つまりステロイド性ION)発生とPAI-14G/5G多型およびMTHFR677Tとの有意な相関は認められなかった。また、ION発生とこれらの遺伝子産物である血漿PAI-1濃度および血漿ホモシステイン濃度との関連も認めなかった。ION発生に凝固・線溶系の異常が関

与していることは現在までの研究から可能性が高い。しかし、ステロイド性ION発生には複数の薬剤感受性遺伝子や疾患関連遺伝子が関与すると考えられ、遺伝学的背景が異なる人種によって、それぞれの要因が病態に与える役割の大きさに違いがある可能性は高い。今後日本人の遺伝子多型情報を基に、IONの原因SNPsを同定することから個人化医療が可能になる可能性がある。

E. 参考文献

- 1) Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326: 1473-9.
- 2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 530-538.
- 3) Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 459.
- 4) Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop* 1997; 334: 43-56.
- 5) Pierre-Jacques H, Glueck CJ, Mont MA, Hungerford DS. Familial heterozygous protein-S deficiency in a patient who had multifocal osteonecrosis. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79: 1079-84.
- 6) Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop* 2000; 378: 306-11.
- 7) Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-801.
- 8) Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 10739-45.
- 9) Ferrari P, Schroeder V, Anderson S, Kocovic L, Vogt B, Schiesser D, Marti HP, Ganz R, Frey FJ, Kohler HP. Association of plasminogen activator inhibitor-1 genotype with avascular osteonecrosis in steroid-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 2002; 74: 1147-52.
- 10) Glueck CJ, Fontaine RN, Gruppo R, Stroop D, Sieve-Smith L, Tracy T, Wang P. The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop* 1999; 366: 133-46.
- 11) Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop* 2001; 386: 19-33.
- 12) Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1042-50.
- 13) Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC, Haber E, Chang TH, Schlegel R, Lee ME. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 97: 146-53.
- 14) Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895-901.
- 15) Lentz SR, Piegors DJ, Fernandez JA, Erger RA, Arming E, Malinow MR, Griffin JH, Bottiglieri T, Haynes WG, Heistad DD. Effect of hyperhomocysteinemia on protein C activation and activity. *Blood* 2002; 100: 2108-12.
- 16) Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995; 10: 111-3.
- 17) Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PW, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 1463-9.
- 18) Morita H, Kurihara H, Tsubaki S, Sugiyama T, Hamada C, Kurihara Y, Shindo T, Oh-hashii Y, Kitamura K, Yazaki Y. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1465-9.
- 19) Morita H, Taguchi J, Kurihara H, Kitaoka M, Kaneda H, Kurihara Y, Maemura K, Shindo T, Minamino T, Ohno M, Yamaoki K, Ogasawara K, Aizawa T, Suzuki S, Yazaki Y. Genetic polymorphism of 5,10-

- methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1997; 95: 2032-6.
- 20) Zalavras CG, Malizos KN, Dokou E, Vartholomatos G. The 677C-->T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. *Haematologica* 2002; 87: 111-2.
- 21) Ono K. Diagnostic criteria, typing, and staging of avascular necrosis of the femoral head. In: Ono K, ed. Annual report of the idiopathic avascular necrosis of the femoral head research committee (In Japanese). Tokyo: Ministry of Health and Welfare of Japan, 1986: 330-6.
- 22) Matsubara Y, Murata M, Isshiki I, Watanabe R, Zama T, Watanabe G, Watanabe K, Ikeda Y. Genotype frequency of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism in healthy Japanese males and its relation to PAI-1 levels. *Int J Hematol* 1999; 69: 43-7.
- 23) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-23.
- 24) van Zonneveld AJ, Curriden SA, Loskutoff DJ. Type I plasminogen activator inhibitor gene: functional analysis and glucocorticoid regulation of its promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 5525-9.
- 25) Sartori MT, Patrassi GM, Rigotti P, Marchini F, Fioretti M, Spiezia L, Girolami A. Improved fibrinolytic capacity after withdrawal of steroid immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 2116-21.
- 26) Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, Han H, Jacques PF, Selhub J, Dworkin L, Rosenberg IH. Determinants of fasting plasma total homocysteine levels among chronic stable renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 257-61.
- 27) Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, Nygard O, Schneede J, Vollset SE, Refsum H. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (>or = 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996; 98: 2174-83.
- F. 研究発表**
1. 学会発表
- 1) 久保俊一：骨における血行とその障害、TAISHO MedicalSymposium、大阪、2002.3.16.
- 2) 久保俊一：骨の循環と骨壊死症、大阪臨床整形外科医会、大阪、2002. 7. 13.
- 3) 久保俊一：大腿骨頭壊死症の診断と治療、第32回南大阪リウマチ・関節外科学研究会、大阪、2002. 7. 27.
- 4) 久保俊一：骨髄浮腫をおこす股関節疾患の鑑別、和歌山整形外科学術講演会、和歌山、2002. 9. 14.
- 5) 久保俊一：Steroidと骨、第21回腎と骨代謝研究会学術集会、東京、2001. 9. 22.
- 6) 久保俊一：骨壊死症の臨床、富山県整形外科医会講演会、富山、2002. 10. 4.
- 7) 久保俊一：股関節疾患の鑑別診断－骨壊死症と周辺疾患－、京都北部整形外科医会記念講演、京都、2002. 10. 17.
- 8) 浅野武志、久保俊一：腎移植後大腿骨頭壊死症の遺伝子解析－チトクロームP450を対象にして－、第17回日本整形外科基礎学術集会、青森、2002. 10. 11.
- 9) 浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、井上重洋、柴谷匡彦、濱口裕之、西野輔翼、久保俊一：ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子解析、第29回日本股関節学会学術集会、札幌、2002. 9. 12.
- 10) 浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、井上重洋、久保俊一：腎移植後大腿骨頭壊死症の遺伝子解析－チトクロームP450を対象にして－、第99回中部日本整形外科災害外科学会、倉敷、2002. 10. 31.
- 11) 久保俊一：ステロイド骨壊死症の病態と予防、第20回四国関節外科学研究会、徳島、2003. 3. 8.
- 12) 久保俊一：骨壊死症の診断と遺伝子解析、第22回滋賀県臨床整形外科医会総会・学術講演会、滋賀、2003. 3. 22.
- 13) 久保俊一：ステロイド性骨壊死症の病態、MOC会 Monthly Orthopaedic Conference、福岡、2003. 3. 24.
- 14) 久保俊一：ステロイド性大腿骨頭壊死症の治療と予防、第10回奈良県骨・関節研究会、奈良、2003. 4. 5.
- 15) 久保俊一：大腿骨頭壊死症の新しい知見－現状と展望－、第4回長崎関節外科懇話会、長崎、2003. 6. 3.

- 16) 久保俊一：ステロイド性骨壊死症の予防、大阪医科大学整形外科学教室同門会教育研修会、大阪、2003. 9. 6.
- 17) 久保俊一：ステロイド性骨壊死症診療の要点、第17回 瑞穂卒後研修セミナー、名古屋、2003. 9. 12.
- 18) 浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、久保俊一：ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子解析－Tailor-made Medicineの確立に向けて－、第18回日本整形外科学会基礎学術集会、北九州、2003.10.16.
- 19) 浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、井上重洋、山添勝一、平田哲朗、西野輔翼、久保俊一：ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子解析－薬物輸送蛋白を対象として－、第30回日本股関節学会学術集会、東京、2003. 10. 30.
- 20) 上島圭一郎、藤岡幹浩、高橋謙治、浅野武志、井上重洋、岡本雅彦、杉岡信行、久保俊一：腎移植患者における大腿骨頭壊死症発生とタクロリムスの生体内利用率の関連について、第30回日本股関節学会学術集会、東京、2003. 10. 30.
2. 論文発表
- 1) Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y and Kubo T, Relationship between post-renal-transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to coagulation and fibrinolytic system in Japanese Transplantation In press.
- 2) Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y and Kubo T, ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation *Pharmacogenetics* 2003 13:675-682.
- 3) Inoue S, Horii M, Suehara H, Ueshima K, Shiga T, Fujioka M, Takahashi K, Asano T, Kim W and Kubo T, Minimum 10-year radiographic follow-up of a cementless acetabular component for primary total hip arthroplasty with a bulk autograft *J Orthop Sci* 2003 8(5):664-668.
- 4) Kishida T, Asada H, Gojo S, Ohashi S, Shin-Ya M, Yasutomi K, Terauchi R, Takahashi KA, Kubo T, Imanishi J and Mazda O, Sequence-specific Gene Silencing in Murine Muscle Induced by Electroporation-mediated Transfer of Short Interfering RNA *J Gene Med* In press.
- 5) Asano T, Takahashi K, Fujioka M, Inoue S, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Takaoka K, Nakajima S and Kubo T, Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head *J Orthop Sci* 2003 8:329-333.
- 6) Terauchi R, Takahashi KA, Arai Y, Ikeda T, Ohashi S, Imanishi J, Mazda O and Kubo T, Hsp70 prevents nitric oxide-induced apoptosis in articular chondrocytes *Arthritis Rheum* 2003 48:1562-1568.
- 7) Horii M, Kubo T, Inoue S and Kim W, Coverage of the femoral head by the acetabular labrum in dysplastic hips: quantitative analysis with radial MR imaging *Acta Orthop Scand* 2003 74(3):287-292.
- 8) Ohashi S, Kubo T, Kishida T, Ikeda T, Takahashi K, Arai Y, Terauchi R, Asada H, Imanishi J and Mazda O, Successful genetic transduction in vivo into synovium by means of electroporation *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002 293: 1530-1535.
- 9) Tomioka M, Sameshima M, Nakano H, Kubo T, Shinohara K, Seyama Y, Kawashima S and Tone S, A possible intermediate step during apoptotic execution *Human Cell* 2002 15: 43-61.
- 10) Horii M, Kubo T, Hachiya Y, Nishimura T and Hirasawa Y, Development of the acetabulum and the acetabular labrum in the normal child: analysis with radial sequence imaging *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2002 22:222-227.
- 11) Kubo T, Arai Y, Takahashi K, Ikeda T, Ohashi S, Kitajima I, Mazda O, Takigawa M, Imanishi J and Hirasawa Y, Expression of transduced HSP70 gene protects chondrocytes from stress *J Rheumatol* 2001 28: 330-335.
- 12) Kubota T, Ushijima Y, Okuyama C, Kubo T and Nishimura T, Tracer accumulation in femoral head during early phase of bone scintigraphy after renal transplantation *J Nucl Med*. 2001 42:1789-94.
- 13) Kubo T, Kimori K, Nakamura F, Inoue S, Fujioka M, Ueshima K, Hirasawa Y, Ushijima Y and Nishimura T, Blood flow and blood volume in the femoral heads of healthy adults according to age: measurement with positron emission tomography (PET) *Ann Nucl Med*

2001 15: 231-235.

- 14) Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, Ueshima K, Yamamoto T and Hirasawa Y, Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application J Ortho Sci 2001 6:92-94.
- 15) Kubo T, Kitajima I, Makinodan A, Niratsuka S, Inoue S, Otsuka G, Ohashi S, Ueshima K and Hirasawa Y, Fibrin monomer could be a useful predictor of pulmonary embolism after total hip arthroplasty: preliminary report J Ortho Sci 2001 6:119-122.
- 16) Kubo T, Arai Y, Namie K, Takahashi K, Hojo T, Inoue S, Ueshima K, Shiga T, Yutani Y and Hirasawa Y, Time-sequential changes in biomechanical and morphological properties of articular cartilage in cryopreserved osteochondral allografting J Ortho Sci 2001 6:276-281.
- 17) Ohashi S, Kubo T, Ikeda T, Arai Y, Takahashi K, Hirasawa Y, Takigawa M, Satoh E, Imanishi J and Mazda O, Cationic polymer-mediated genetic transduction into cultured human chondrosarcoma-derived HCS-2/8 cells J Ortho Sci 2001 6:75-81.
- 18) Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, Shibatani M, Ueshima K, Hamaguchi H, Inoue S, Sugano N, Sakai T, Torii Y, Hasegawa Y and Hirasawa Y, Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns Magn Reson Imaging 2001 19:985-991.
- 19) Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, Kodera Y, Minami S, Morishita Y, Yamada Y and Iwata H, Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation Clin Orthop 2001 382:124-132.
- 20) Cui F, Kishida T, Ohashi S, Asada H, Yasutomi K, Satoh E, Jin M, Kubo T, Fushiki S, Imanishi J and Mazda O, Highly efficient gene transfer into murine liver achieved by intravenous administration of naked Epstein-Barr Virus (EBV)-based plasmid vectors Gene Ther 2001 8:1508-1513.
- 21) Kim KJ, Kotake S, Udagawa N, Ida H, Ishii M, Takei I, Kubo T and Takagi M, Oseteoprotegerin inhibits in vitro mouse osteoclast formation induced by joint fluid from failed total hip arthroplasty J Biomed Mater Res 2001 8:393-400.
- 22) Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz

M and Amiel D, Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model J Orthop Res 2001 19:500-503.

G. 特許の取得

- 1) 久保俊一、浅野武志、高橋謙治、ステロイド性大腿骨頭壊死症診断遺伝子の塩基多型の検出法
特願 2002-186624