

ナルを CAGA-luc レポーターを用いて検討したが、いずれの ALK2 変異体も活性化しなかった(図2B)。

さらに、ウェスタンブロット法で ALK2 変異体による細胞内シグナルの活性化を検討した。BMP 受容体の基質となる Smad1 のリン酸化は、G356D < R206H < Q207D の順で誘導されたが、ERK1/2 や p38 MAP キナーゼのリン酸化は誘導されなかった(図 1C)。

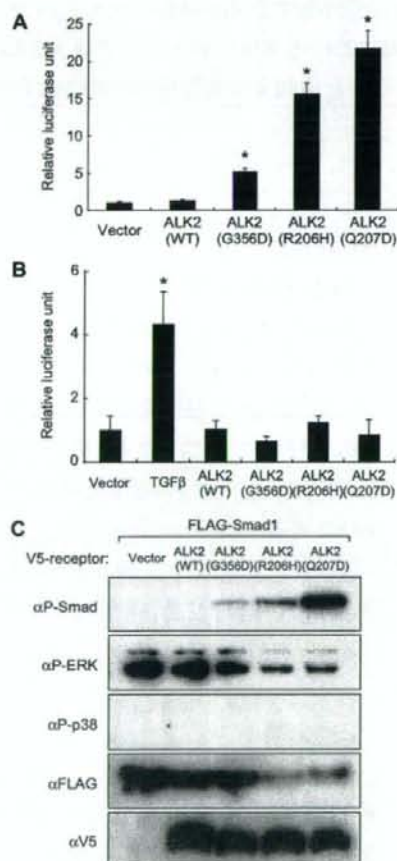


図 1. ALK2 変異体による細胞内シグナルの活性化

ALK2 変異体の筋分化に対する影響を検討

したところ、G356D < R206H < Q207D の順でミオシン重鎖陽性の筋細胞への分化を抑制した(図 2A)。骨芽細胞の分化マーカーとなるアルカリホスファターゼ (ALP) 活性も、Smad1/5/8 との発現で ALK2(G356D)により有意に誘導されたが、その ALP 活性は ALK2(R206H)や ALK2(Q207D)によって誘導されたものよりも弱かった(図 2B)。ALK2(G356D)は、ALK2(R206H)と同様にリガンド存在下で ALP 活性を誘導し、特に BMP-7 と相乗的に ALP 活性を誘導した(図 2C)。

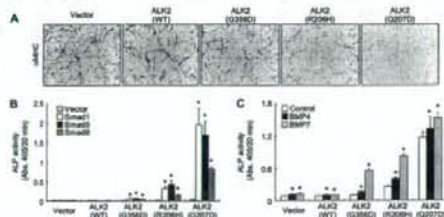


図 2. ALK2 変異体の筋分化および骨芽細胞分化に対する影響

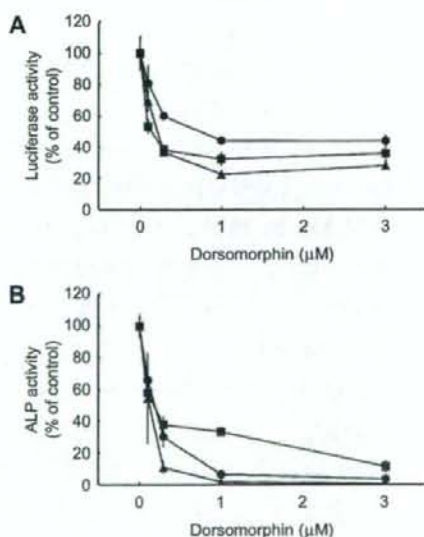


図 3. Dorsomorphin による ALK2 変異体の抑制

ALK2(G356D)に対する BMP 受容体阻害剤 Dorsomorphin の効果を検討した。Dorsomorphin は、ALK2(R206H) や ALK2(Q207D)の場合と同様に、ALK2(G356D) 変異体が誘導する IdWT4F-luc や ALP 活性を濃度依存的に抑制した(図 3)。

D. 考察

これまでに、国内の FOP 症例の遺伝的変異として ALK2(R206H)のみが知られていた。最近、新しい ALK2 の変異として、臨床症状がやや異なる FOP 症例から、ALK2(G356D)変異が見いだされた。本症例は、特に母趾が欠失する点では従来の FOP よりも重篤な症例とも考えられるが、その一方で筋組織内での異所性骨化の進展は極めて遅い特徴を併せ持つ。そこで、これらの症状の機序を解明する目的で、変異 ALK2 を *in vitro* で生化学的に解析した。

ALK2(G356D)は、BMP のレポーター遺伝子を活性化すると共に、筋分化を抑制し、骨芽細胞分化を誘導したことから、従来の R206H 変異と同様に構成的活性型であることが明らかとなった。しかし、その活性は R206H や Q207D 変異体に比べて極めて弱いことが判明した。これらの活性は、BMP 受容体の細胞内基質である転写調節因子 Smad1 のリン酸化レベルと良く相関していた。従って、ALK2(G356D)変異体による異所性骨化は、受容体の構成的活性によるもので、本症例の進行が遅いことは、受容体のキナーゼ活性が弱いためと考えられた。

一方、母趾の欠失のように、G356D 変異の方が重篤な症状を呈する原因は、Smad1/5/8 リン酸化とは別の機序によると推測された。そこで、ALK2(G356D)が Smad1/5/8 ではなく、一般的に TGF- β 受容体の基質と考えられてい

る Smad2/3 を活性化するか否かを検討した。しかし、CAGA-luc の活性化は認められず、Smad 以外の ERK1/2 や p38 MAP キナーゼの活性化も認められなかった。現時点で G356D による母趾の欠失機序は明らかでないが、今後、タンパクの安定性や細胞内局在の変化などを検討する必要があると思われる。

従来の ALK2(R206H)による FOP 症例と、今回見いだされた ALK2(G356D)による症例の特徴から、ALK2 には少なくとも2つの働きがあることが推察される。すなわち、1つは胎生期における手足の指の形成制御であり、もう1つは FOP における筋組織での異所性骨形成の誘導である。本研究により、少なくとも後者の作用は、細胞内の Smad1/5/8 のリン酸化を介した作用であることが示唆され、このシグナル計の阻害剤である Dorsomorphin のような薬剤が有効であることが示された。

E. 結論

FOP は、ALP2 の変異によって起こる疾患であり、変異部位の違いにより誘導される細胞内シグナルの量的・質的さにより、症状に差が認められる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuda T, Kanomata K, Nojima J, Kokabu S, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Komori T, Maruki Y, Matsuoka M, Miyazono K, Nakayama K, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Haga N, Furuya H, and Katagiri T. (2008) A unique mutation of ALK2, G356D, found in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva

is a moderately activated BMP type I receptor. *Biochem Biophys Res Commun* **37**: 905-909.

2) Kaplan FS, Shen Q, Lounev V, Seemann P, Groppe J, Katagiri T, Pignolo RJ, and Shore EM. (2008) Skeletal Metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Metab* **26**: 521-530.

3) The International Clinical Consortium on FOP, (Katagiri T, contributing member). The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP3* (1):1-82, 2008.

4) Fukuda T, Kohda M, Kanomata K, Nojima J, Nakamura A, Kamizono J, Noguchi Y, Iwakiri K, Kondo T, Kurose J, Endo K, Awakura T, Fukushi J, Nakashima Y, Chiyonobu T, Kawara A, Nishida Y, Wada I, Akita M, Komori T, Nakayama K, Nanba A, Maruki Y, Yoda T, Tomoda H, Yu PB, Shore EM, Kaplan FS, Miyazono K, Matsuoka M, Ikebuchi K, Ohtake A, Oda H, Jimi E, Owan I, Okazaki Y, and Katagiri T. (2008) Constitutively activated ALK-2 and increased Smad1/5 cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem*, in press.

5) Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cune GD, Buxsein ML, Hong DW, McManus PM, Katagiri T, Sachidanandan C, Kamiya N, Fukuda T, Mishina Y, Peterson RT, and Bloch KD. (2008) BMP type I receptor inhibition prevents ectopic ossification in a mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Med* **14**: 1363-1369.

2.学会発表

1) 大竹 明、織田弘美、池淵研二、片桐岳信、岡崎康司：進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP) の5症例. 第2回埼玉北西部骨代謝研究会

2) 大竹 明、織田弘美、池淵研二、片桐岳信、岡崎康司：進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP) の5症例. 第38回埼玉小児発育障害研究会

3) 野島淳也、古株彰一郎、依田哲也、片桐岳信：筋分化におけるSmad4 - E4F1相互作用の役割. 第50回歯科基礎医学会

4) 古株彰一郎、野島淳也、依田哲也、片桐岳信：BMPシグナルにおけるSmad1のリン酸化と脱リン酸化の役割. 第50回歯科基礎医学会学術大会

5) Nojima J, Kanomata K, Fukuda T, Nakamura A, Tsukui T, Okazaki Y, Kamiyo R, Yoda T, Katagiri T.: Dual Roles of Smad Proteins in the Conversion from

Myoblasts to Osteoblastic Cells by BMPs.
30th ASBMR (American Society for Bone
and Mineral Research) annual meeting

6) 鹿又一洋、福田 亨、野島淳也、中村
厚、古株彰一郎、片桐岳信：BMP補助受容
体DRAGONはBMPによる骨芽細胞分化を抑制
する。第6回RCGMフロンティアシンポジウ
ム

7) 古株彰一郎、野島淳也、福田 亨、鹿
又一洋、中村 厚、依田哲也、片桐岳信：
R-SmadのホスファターゼPPM1AはSmadの脱
リン酸化ではなく分解を促しBMP活性を抑制
する。第6回RCGMフロンティアシンポ
ジウム

8) 野島淳也、鹿又一洋、福田 亨、中村
厚、古株彰一郎、岡崎康司、依田哲也、片
桐岳信：BMPはSmad4-E4F1を介して筋分化
を抑制する。第15回BMP研究会

9) 古株彰一郎、野島淳也、福田 亨、鹿
又一洋、依田哲也、片桐岳信：R-Smadのホ
スファターゼPPM1AによるBMP活性の抑制
はSmadの脱リン酸化に依存しない分解を
介す。第15回BMP研究会

10) 野島淳也、鹿又一洋、福田 亨、中
村 厚、古株彰一郎、依田哲也、片桐岳
信：BMPシグナルは核内のSmad4とE4F1の相
互作用によって筋分化を抑制する。第26
回日本骨代謝学会学術集会

11) 鹿又一洋、福田 亨、野島淳也、中
村 厚、古株彰一郎、片桐岳信：BMP補助

受容体DRAGONはBMPによる骨芽細胞分化を
抑制する。第26回日本骨代謝学会学術集会

12) 古株彰一郎、野島淳也、福田 亨、
鹿又一洋、依田哲也、片桐岳信：Smadのホ
スファターゼPPM1AはSmadの脱リン酸化で
はなく分解を促進してBMPシグナルを抑制
する。第26回日本骨代謝学会学術集会

13) 古株彰一郎、野島淳也、福田 亨、
中村 厚、鹿又一洋、依田哲也、片桐岳信：
R-SmadのホスファターゼPPM1AによるBMP
の活性抑制には脱リン酸化に依存しない
Smadの分解が重要である。第31回日本分
子生物学会年会・第81回日本生化学会大会
合同大会 (BMB2008)

14) 野島淳也、鹿又一洋、福田 亨、中
村 厚、古株彰一郎、岡崎康司、依田哲也、
片桐岳信：BMPシグナルはSmad4-E4F1を介
して筋分化を制御する。第31回日本分子
生物学会年会・第81回日本生化学会大会合
同大会 (BMB2008)

15) 片桐岳信：成長に伴い筋が骨化する
難病・進行性骨化性線維異形成症。第19
回小児成長研究会・教育講演

16) Katagiri T.: Constitutively
activated ALK2 and increased Smad1/5
cooperatively induce BMP signaling in
fibrodysplasia ossificans progressiva.
7th International Conference on BMPs.

17) Katagiri T.: Constitutively
activated ALK2 and increased Smad1/5

cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva.
Gordon Research Conference on
Musculoskeletal Biology &
Bioengineering.

18) 片桐岳信:全身の骨化を伴う難病:進行性骨化性線維異形成症(FOP) —発症メカニズムの解明から治療法に向けて—
第50回歯科基礎医学会・シンポジウム3

19) 片桐岳信:難病・進行性骨化性線維異形成症(FOP)研究の進歩. 第6回RCGM
国際シンポジウム

20) 片桐岳信:進行性骨化性線維異形成症(FOP)研究における最近の進歩. 第15
回BMP研究会・教育講演

21) 片桐岳信:筋組織が骨化する難病・進行性骨化性線維異形成症(FOP). 第26
回日本骨代謝学会学術集会・ミニシンポジウム9

22) 片桐岳信:小児の難病・進行性骨化性線維異形成症(FOP). 第26回小児代謝性骨疾患研究会・教育講演

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

進行性骨化性線維異形成症の4例

研究分担者 中島康晴 九州大学整形外科講師
神菌淳司 北九州小児救急医療センター 部長

要旨 進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP）の4例を報告した。4例中3例に生下時より外反母趾の変形が存在した。全例幼児期から始まる背部の骨化が頸部と腰部、さらには四肢の大関節周囲に及び、可動域制限を有していた。インフォームドコンセントを得た後に施行した遺伝子解析では、全例に BMP type I receptor である ACVR1 の遺伝子変異を認めた。

A. 目的

進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP）は小児期より全身の骨格筋、腱、靭帯などが進行性に骨化し、四肢および体幹の可動域低下と変形を来す疾患である。終末期には呼吸機能低下と開口障害に至り、生命予後も不良であるとされる。発生頻度は200万人に1人ときわめて稀な疾患であり、本症の認知度は低いが、医原性に骨化に誘発する場合があります、注意を要する。ここでは自験例4例について報告する。

B. 症例

症例1 15歳 男性

主訴：多関節および体幹の可動域制限 既往歴：乳児期に外反母趾の手術歴あり
3歳ころより背部への腫瘤形成が始まり、徐々に拡大した。8歳ころには上肢（肩、肘）の可動域制限も出現した。現在は頸部、両肩、右肘、両股、右膝関節に制限を有す

る。

理学的所見：拇趾は両側ともに短縮し、軽度の外反を認める。X線では手術歴のある左側では明らかではないが、右側では中足骨の短縮と趾骨の形成不全を認める。前屈時のFFD（床—指尖距離）は-30cmである。左上腕は屈曲105度と著明に制限され、X線では上腕骨から離れた部位、おそらくは筋肉内で骨化が始まり、徐々に増大し、2006年には上腕骨と骨化巣は癒合している。（図1）また両股、両膝周囲にも骨化が確認され、



右股は屈曲90度、右膝は屈曲90度程度である。

図 1: 症例 1 の左上腕の経年的骨化

症例 2 7歳 女児

主訴: 両上肢の可動域制限 既往歴: 全身性皮膚色素性母斑、滲出性中耳炎

4歳時に家族が背部の腫瘤に気づいた。5歳時に腫瘤が増大したために骨腫瘍の疑いで切開生検術を受けた。その術後より腫瘤は肩甲部から側胸部に広がり、両上肢の挙上が困難となった。現在は頸部もほとんど動きがない。

理学的所見: 拇趾は両側ともに変形を認めない。前屈時の FFD は -50cm である。両肩の屈曲 60 度と著明に制限され、右肘は屈曲 90 度が限度である。X 線では母趾に骨性の異常は認めない。頸椎では第 2 頸椎～第 6 頸椎までの後方要素の骨性癒合が確認される。

症例 3 24歳 女性

主訴: 多関節の可動域制限 既往歴: 先天性股関節脱臼

生下時より外反母趾あり。8歳時に背部に腫脹を伴う硬い腫瘤形成が始まった。近医にて切除術を受けたものの、その後も腫瘤形成は続いた。同時期、頸部の動きも不良となった。

理学的所見: 拇趾は両側ともに短縮、外反変形を認める。X 線では中足骨の短縮と趾骨の形成不全および癒合を認める。頸椎は可動性がなく、軽度屈曲のまま強直の状態である。X 線では全頸椎で前方および後方要素の骨性癒合が確認される。

症例 4 4歳 男児

主訴: 両上肢の可動域制限 既往歴: 口蓋・口唇裂

1歳時に家族が背部の腫瘤に気づいた。その後も背部や頭部に腫脹と硬い腫瘤形成、その後の消退を繰り返している。頸部にはほとんど動きがない。

理学的所見: 拇趾は両側ともに短縮、外反変形を認める。X 線ではこれまでの例と同様に中足骨の短縮と趾骨の形成不全および癒合を認める。頸椎の可動性は伸展方向に制限を有する。

遺伝子解析

本人および家族にインフォームドコンセントを得た後に遺伝子解析を行った。206番目のアルギニンがヒスチジンにかわるミス変異が 4 例ともに確認され、報告されている FOP の変異と同様のものであった。

C. 考察

本症にはいくつかの特徴が存在する。まず生下時より存在する変化は母趾に外反と短縮変形を有する点であり、FOP 中のかなりの例で認められると報告されている。我々も 4 例中 3 例ではほぼ同様の所見が確認された。異所性骨化は乳児期～学童期に初発し、部位的には背部に形成されることが多い。皮下に腫脹と腫瘤を生じ、熱感や疼痛を伴うことがある。この発作は flare-up と呼ばれ、外傷などを契機に発症する場合もあるが、誘因がない場合もある。これを繰り返しながら、骨化が進行し、脊椎・関節の強直に至る。注意すべきは針刺しや手術などの医療行為が flare-up の誘引になることである。自験例でも 3 例で、生検も含めたなんらかの手術が施行されており、その後の flare-up が発生している。手術の部位に

よっては、重大な後遺症を残す可能性があり、医療者は本症の存在を知っておくべきである。

遺伝形式は常染色体優性遺伝とされているが、ほとんどは孤発例であるために、明らかではなかった。しかしながら近年、BMP type I receptor である ACVR1 の遺伝子変異であることが明らかとなり、自験例でも全例に同様の変異が確認された。本疾患の病態と治療を考える上で大きな breakthrough であり、予後不良な本症の治療につながることを期待される。

D. 結論

1. FOP の 4 症例を報告した
2. 外反母趾を伴うことが多く、体幹から四肢に進行する可動域制限で著しい ADL 障害を有する
3. まれな疾患ではあるが、医療行為によって悪化する場合があります、注意を要する
4. 今後の治療法の開発に期待される

E. 研究発表

学会発表

第 24 回 九州小児整形外科集談会（福岡市、2008 年 1 月 19 日）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

FOP の足部変形に関する研究

研究分担者 川端 秀彦 大阪府立母子保健総合医療センター整形外科主任部長

研究要旨 母趾の短縮変形，特に外反母趾は FOP に特徴的な所見とされているが，その詳細を形態学的にみた報告はない．そのため本研究では FOP の足部変形の特徴の抽出を試みた．結果，FOP における外反母趾は一般集団で見られる外反母趾とは異なり，基節骨の形態異常が原因であること，必ずしも外反母趾が FOP に必発ではないことが明らかになった．

A. 研究目的

母趾の短縮変形は FOP に特徴的な所見とされているが，その詳細を形態学的にみた報告はない．そのため本研究では今後 ADL・QOL との関係や phenotype と genotype の関連を検討する基礎データとして，FOP の足部変形の特徴の抽出を試みた．

B. 研究方法

入手可能であった 5 例の足部正面 X 線写真を元に，以下の項目を計測した．

1. 母趾短縮の程度
2. 外反母趾の程度
3. 同一個体における左右差
4. 異所性化骨の有無
5. 第 2 趾以下の変形の有無
(倫理面での配慮)

使用した画像は総て匿名で個人を特定できないものである．

C. 研究結果

1. 母趾短縮を 4 例 8 足 80% に認めた．短縮の主たる要因は基節骨にあった．中足骨の短縮は認めなかった．

2. 外反母趾がない症例が 1 例 1 足あったが，その足では MTP 関節の骨性癒合を認めた．1 例 2 足では外反はごく軽度であった．これらを

除く 4 例 7 足の外反母趾の中で 6 足の外反母趾の原因は基節骨のデルタ骨変形であった．

3. 同一個体で左右差があった例は 1 例のみであった．

4. 異所性化骨は 27 歳例で両側に認められたが，より若い他の 4 例では生じていなかった．

5. 第 2 趾以下に異常を認めたものは 1 例 1 足のみであった．

D. 考察

遺伝的に均一な疾患である FOP であるが，足部・母趾の変形は通常見られる外反母趾のような単純な表現形ではなかった．さらに加齢に伴う変化も加わって同一個体でも左右が出現し多彩なものであった．外反母趾の主たる要因は基節骨にあり，その成因や治療を考えるとときにこの点は重要であると思われた．

E. 結論

母趾の短縮変形，特に外反母趾は FOP に特徴的な所見とされているが，一般に見られる外反母趾とは成因が異なっている．

F. 研究発表

未発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

進行性骨化性線維異形成症の異所性骨化に対する予防薬に関する研究

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 講師

研究要旨 1040 種類の薬剤を用いた薬効スクリーニング法により、カルシウム拮抗薬である Fendiline と Perhexilene が、C2C12 細胞における BMP シグナルを抑制することを確認した。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) では炎症などを契機として BMP レセプター (ALK2) の恒常的活性化が生じ、その標的遺伝子である Id1 の発現が促進することにより異所性骨化が進行する。本研究の目的は、Id1 遺伝子のプロモーター領域に作用し、その発現を抑制する薬剤を薬効スクリーニング法により同定することである。

B. 研究方法

FOP における ALK2 の遺伝子変異 (R206H) をベクターを用いてマウス筋芽細胞株 C2C12 細胞に遺伝子導入し、BMP シグナルを恒常的に強制発現させる。次に、Id1 遺伝子のプロモーター領域を含むルシフェラーゼベクターをその細胞株に導入し、ルシフェラーゼによるプロモーターアッセイ系を確立する。米国食品医薬品局 (FDA) で認可されている 1040 種類の薬剤をこの系に添加して、ルシフェラーゼ活性を測定することにより、BMP シグナルを抑制する薬剤を同定する。

同定した薬剤の *in vitro* における骨芽細胞への分化抑制効果は、骨形成マーカー (骨型アルカリフォスファターゼなど) の測定により評価する。また、ラットの筋肉内に BMP-2 を注射して異所性骨化モデル

を作製し、同定した薬剤の *in vivo* における骨組織形成抑制能を検討する。

C. 研究結果

複数回にわたり全薬剤についてスクリーニングを施行し、その結果を統計的に解析したところ、カルシウム拮抗薬である Fendiline hydrochloride (Fendiline) と Perhexilene malate (Perhexilene) が Id1 のプロモーターを抑制しうる薬剤であることを確認した。これらの薬剤は、濃度依存性にルシフェラーゼによる発光量および Id1 mRNA の発現を抑制した。C2C12 細胞の骨芽細胞分化のマーカーであるアルカリフォスファターゼも同様に、これらの薬剤により濃度依存性に活性の低下を認めた。

D. 考察

Fendiline はカルシウム拮抗以外の作用として、カルシウム感知受容体のアゴニストとも考えられている。一方、Perhexilene は再発冠動脈疾患に対する有用性が認められている。しかし、両薬剤ともに骨形成抑制作用についての報告はない。

本研究はすでに認可されている薬剤を用いたスクリーニングであるため、研究成果の臨床応用がただちに可能となる。

FOP は進行性の異所性骨化により関節不動化をきたしADLが著しく低下するが、外科的侵襲は炎症を惹起するため禁忌とされている。本研究によりFOPにおける異所性骨化を抑制する薬剤が同定されれば、新たな骨化の予防に役立つだけでなく、その薬剤の術前投与により、異所性骨化の外科的切除が可能になるかもしれない。また、異所性骨化による開口障害や胸郭運動制限を予防することで、FOP患者の予後改善に結びつく可能性もある。

E. 結論

1040 種類の薬効スクリーニングにより、カルシウム拮抗薬である Fendiline および Perhexilene が Id1 遺伝子のプロモーター活性を抑制し、アルカリフォスファターゼ活性を抑えることを明らかにした。今後、これらの薬剤の作用機序を明らかにするために、SMAD を中心とした細胞内シグナルの変動と、動物実験における骨組織形成抑制効果の検討をさらに進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
竹下克志	頸椎症の病態と治療—アウトカムを中心に—	福永仁夫	医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2008	1091-1096
播広谷勝三、前田健、岩本幸英	胸椎後方インストゥルメンテーション	馬場久敏	OS NOW Instruction No.6 Spine Instrumentation最良のQOL向上をめざしたコツ&トラブルシューティング	メジカルビュー社	東京	2008	81-84
村上英樹、富田勝郎、川原範夫	胸椎OPLLに対するdekyphosis stabilizationを加えた脊髄全周除圧術	馬場久敏	Spinal Instrumentation 最良のQOL向上をめざしたコツ&トラブルシューティング	メジカルビュー社	東京	2008	90-98
芳賀信彦	小児の骨系統疾患，代謝性疾患	越智隆弘、総編集、藤井敏男、中村耕三	最新整形外科学大系 24巻 小児の運動器疾患	中山書店	東京	2008	306-318
芳賀信彦	先天性疾患	岩谷力、黒澤尚、江藤文夫、赤居正美、星野雄一、飛松好子	運動器リハビリテーションクルズ	南江堂	東京	2008	360-367
米延策雄	診察と診断，診断の進め方，問診，視診。	戸山芳昭	最新整形外科学大系10「脊椎・脊髄」	中山書店	東京	2008	150-159
加藤真介	頸椎後縦靭帯骨化症	豊島良太	整形外科看護	メディカ出版	大阪	2008	13: 15-17

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujita N, Imai J, Suzuki T, Yamada M, Ninomiya K, Miyamoto K, Iwasaki R, Morioka H, Matsumoto M, Chiba K, Watanabe S, Suda T, Toyama Y, and Miyamoto T.	Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for nucleus pulposus cells in the intervertebral disc.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	372	367-372	2008
Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, Seichi A, Shimamura T, Shirado O, Taguchi T, Takahashi K, Takeshita K, Tani T, Toyama Y, Wada E, Yonenobu K, Tanaka T, and Hirota Y.	Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire. Part 3. Validity study and establishment of the measurement scale : Subcommittee on Low Back Pain and Cervical Myelopathy Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association, Japan.	<i>J Orthop Sci</i>	13	173-179	2008
Xia Y, Ishii K, Matsumoto M, Nakamura M, Toyama Y, and Chiba K.	Radiographic predictors of residual low back pain after laminectomy for lumbar spinal canal stenosis: minimum 5-year follow-up.	<i>J Spinal Disord Tech</i>	21	153-158	2008
Hikata T, Takaishi H, Takito J, Hakozaki A, Furukawa M, Uchikawa S, Kimura T, Okada Y, Matsumoto M, Yoshimura A, Nishimura R, Reddy S V, Asahara H, and Toyama Y.	PIAS3 negatively regulates RANKL-mediated osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblasts.	<i>Blood</i>			

Hirose Y, Chiba K, Karasugi T, Nakajima M, Kawaguchi Y, Mikami Y, Furuichi T, Mio F, Miyake A, Miyamoto T, Ozaki K, Takahashi A, Mizuta H, Kubo T, Kimura T, Tanaka T, Toyama Y, and Ikegawa S.	A functional polymorphism in THBS2 that affects alternative splicing and MMP binding is associated with lumbar-disc herniation.	<i>Am J Hum Genet</i>	82	1122-1129	2008
Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Takeshita K, Seichi A, Nakamura K, Arimizu J, Fujibayashi S, Hirabayashi S, Hirano T, Iwasaki M, Kaneoka K, Kawaguchi Y, Ijiri K, Maeda T, Matsuyama Y, Mikami Y, Murakami H, Nagashima H, Nagata K, Nakahara S, Nohara Y, Oka S, Sakamoto K, Saruhashi Y, Sasao Y, Shimizu K, Taguchi T, Takahashi M, Tanaka Y, Tani T, Tokuhashi Y, Uchida K, Yamamoto K, Yamazaki M, Yokoyama T, Yoshida M, and Nishiwaki Y.	Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multi-institutional retrospective study.	<i>Spine</i>	33	1034-1041	2008
Matsumoto M, Watanabe K, Tsuji T, Ishii K, Takaishi H, Nakamura M, Toyama Y, and Chiba K.	Risk factors for closure of lamina after open-door laminoplasty.	<i>J Neurosurg Spine</i>	9	530-537	2008

Miyake A, Nishimura G, Futami T, Ohashi H, Chiba K, Toyama Y, Furuichi T, and Ikegawa S.	A compound heterozygote of novel and recurrent DTDST mutations results in a novel intermediate phenotype of Desbuquois dysplasia, diastrophic dysplasia, and recessive form of multiple epiphyseal dysplasia. <i>J Hum Genet</i> 53: 764-768, 2008.	臨床整形外科	43(3)	253-258	2008
Morisue H, Matsumoto M, Chiba K, Matsumoto H, Toyama Y, Aizawa M, Kanzawa N, Fujimi TJ, Uchida H, and Okada I.	Novel apatite fiber scaffolds can promote three-dimensional proliferation of osteoblasts in rodent bone regeneration models.	<i>J Biomed Mater Res A,</i>			2008
Nakamura M, Ishii K, Watanabe K, Tsuji T, Takaishi H, Matsumoto M, Toyama Y, and Chiba K.	Surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: prognosis and complications.	<i>Spinal Cord</i>	46	282-286	2008
大島和也、岩崎幹季、坂浦博伸、村尾良治、岡久仁洋、吉川秀樹	非外傷性後頭骨環椎間回旋異常を呈した症例(3D-Computer visualization analysis systemが有効な例)。	中部整災誌	51(4)	607-608	2008
高杉紳一郎、岩本幸英	腰痛の物理療法	MB Med Reha	98	25-31	2008
Kawaguchi Y, Seki S, Hori T, Kimura T	Characteristics of ossified lesions in the upper cervical spine associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the lower cervical spine	<i>J Bone Joint Surg Am</i>	90	748-753	2008
堀 岳史、川口善治、木村友厚	頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣は頸椎椎弓形成術後にどのように伸展するか？	整形外科	59	555-559	2008

Matsunaga S, Nakamura K, Seichi A, Yokoyama T, Ttoh S, Ichimura S, Satomi K, Endo K, Ymamoto K, Kato Y, Ito T, Tokuhashi Y, Uchida K, Baba H, Kawahara N, Tomita K, Matsuyama Y, Ishiguro N, Iwasaki M, Yoshikawa H, Yonenobu K, Kawakami M, Yoshida M, Inoue S, Tani T, Kaneko K, Taguchi T, Imakiire T, Komiya S	Radiographic predictors for the development of myelopathy in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. a multicenter cohort study	Spine	33	2648-2650	2008
Matsunaga S, Koga H, Kawabata N, Kawamura I, Otsuji M, Imakiire T, Komiya S	Ossification of the posterior longitudinal ligament in dizygotic twins with schizophrenia: a case report	Modern Rheumatology	18	277-280	2008
佐々木裕美、井尻幸成、永吉隆作、小宮節郎	感染性脊椎炎の骨破壊	西日本脊椎研究会誌	34(1)	14-16	2008
鮫島浩司、川内義久、楊昌樹、松永俊二、古賀公明、川畑直也、湯浅伸也、小宮節郎	感染性脊椎疾患に対する高気圧酸素療法を併用した治療経験	西日本脊椎研究会誌	34(1)	33-34	2008
山元拓哉、井尻幸成、石堂康弘、宮口文宏、長友淑美、田邊史、竹之内剛、佐々木裕美、武富栄二、米和徳、小宮節郎	腰仙椎移行部の感染性脊椎疾患に対する固定術の術後成績	西日本脊椎研究会誌	34(1)	77-80	2008
田邊史、武富栄二、山元拓哉、石堂康弘、井尻幸成、米和徳、小宮節郎	化膿性脊椎炎に対する後方・前方同時手術の有用性	西日本脊椎研究会誌	34(1)	82-86	2008
田邊史、武富栄二、山元拓哉、石堂康弘、井尻幸成、米和徳、小宮節郎	環軸椎固定術(Magerl法)における合併症回避の為の術前・術中の工夫	西日本脊椎研究会誌	34(2)	220-223	2008

松永俊二	多施設研究・頰椎後縦靱帯骨化症における神経症状発現の画像的予測因子に関する研究	厚生労働省難治性疾患克服研究事業脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 平成19年度総括・分担研究報告書		13-16	2008
松永俊二	患者立脚型観点からみたリウマチ頰椎手術成績の評価に関する研究	厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 リウマチ頰椎病変の治療に関するエビデンス形成のための体制確立と技術開発 平成19年度研究報告書	第1冊分	189-191	2008
松永俊二	患者立脚型観点からみたリウマチ頰椎手術成績の評価に関する研究	厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 リウマチ頰椎病変の治療に関するエビデンス形成のための体制確立と技術開発 平成19年度総括・分担研究報告書		9-11	2008
松永俊二、古賀公明、川畑直也、河村一郎、今給黎尚典、小宮節郎	特集：整形外科基礎研究のUp to Date 加齢に伴う頰椎椎間板変性の基礎と臨床	関節外科	27(2)	55-61	2008
松永俊二	医学研究雑感	整形外科	59(3)	268	2008
松永俊二	整形外科における生体内医療材料の安全な取り扱い	脊椎脊髄ジャーナル	21(10)	963-964	2008
米和徳、井尻幸成、山元拓哉、永吉隆作、坂本光、小宮節郎	下垂足の鑑別疾患	脊椎脊髄ジャーナル	21(9)	929-933	2008

救仁郷修、井尻幸成、山元拓哉、宮口文宏、長友淑美、佐々木裕美、米和徳、小宮節郎、牧伸也、丸山裕之	特発性多発性骨折をきたした2症例	整形外科と災害外科	57(1)	10-12	2008
田邊史、武富栄二、石堂康弘、砂原伸彦、恒吉康弘、松山金寛、山元拓哉、井尻幸成、小宮節郎	頸部神経根症に対する後方侵入内視鏡下手術の治療経験	整形外科と災害外科	57(1)	121-124	2008
椿博則、川畑英之、井尻幸成、小宮節郎、田邊史、砂原伸彦、恒吉康弘、武富栄二、石堂康弘	白蓋側に骨移植を行ったRA患者の初回THA短期成績	整形外科と災害外科	57(2)	187-190	2008
石堂康弘、田邊史、武富栄二、山元拓哉、井尻幸成、米和徳、小宮節郎	腰椎外側神経根障害に対する内視鏡下手術の小経験	整形外科と災害外科	57(2)	218-220	2008
松山金寛、田邊史、武富栄二、石堂康弘、山元拓哉、井尻幸成、米和徳、小宮節郎	2根障害を呈した遊走ヘルニアに対する内視鏡下手術の小経験	整形外科と災害外科	57(2)	221-224	2008
田邊史、武富栄二、砂原伸彦、恒吉康弘、尾辻正樹、山元拓哉、石堂康弘、井尻幸成、米和徳、小宮節郎	腰椎病変における後方進入椎体間固定術の小経験	整形外科と災害外科	57(3)	424-427	2008
松山金寛、石堂康弘、武富栄二、田邊史、砂原伸彦、恒吉康弘、尾辻正樹、山元拓哉、井尻幸成、米和徳、小宮節郎	腰椎椎間関節嚢腫に対する内視鏡下摘出術の経験	整形外科と災害外科	57(3)	431-434	2008

松本守雄、千葉裕一、戸山芳昭、竹下克志、星地亜都司、中村耕三、有水淳、藤林俊介、平林茂、平野徹、岩崎幹季、金岡恒治、川口善治、井尻幸成、前田健、松山幸弘、三上靖夫、村上英樹、長島英樹、永田見生、中原進之介、野原裕、岡史朗、阪本圭造、猿橋康雄、笹生豊、清水克時、田口敏彦、高橋誠、田中靖久、谷俊一、徳橋泰明、内田研造、山本謙吾、山崎正志、横山徹、吉田宗人、西脇祐司	胸椎後縦靭帯骨化症に対する手術成績に影響を与える因子の検討—多施設後ろ向き研究—	臨床整形外科	43(6)	531-538	2008
Sato S, Kimura A, Ozdemir J, Asou Y, Miyazaki M, Jinno T, Ae K, Liu X, Osaki M, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kawaguchi H, Haro H, Shinomiya K, Karsenty G, Takeda S.	The distinct role of the Runx proteins in chondrocyte differentiation and intervertebral disc degeneration: Findings in murine models and in human disease.	Arthritis & Rheumatism	58(9)	2764-75	2008
Tomizawa S, Kawabata S, Komori H, Hoshino Fukuoka Y, Shinomiya K.	Evaluation of segmental spinal cord evoked magnetic fields after sciatic nerve stimulation.	Clinical Neurophysiology	119(5)	1111-8.	2008
Yoshii T, Sotome S, Torigoe I, Tsuchiya A, Maehara H, Ichinose S, Shinomiya K.	Fresh bone marrow introduction into porous scaffolds using a simple low-pressure loading method for effective osteogenesis in a rabbit model.	Journal of Orthopaedic Research.	27(1)	1-7	2009
Torigoe I, Sotome S, Tsuchiya A, Yoshii T, Maehara H, Sugata Y, Ichinose S, Okawa A, Shinomiya K	Bone regeneration with autologous plasma, bone marrow stromal cells and porous beta-tricalcium phosphate in non-human primates	Tissue Engineering			2009 in press