

- in vivo? —Role of Clearance of Type II Collagen by Collagenase in Osteoarthritis—
10 International Symposium on biomimetic Materials Processing and first International Symposium on Water Science and Technology. 2010. 1. 26-29. Nagoya (Japan)
- 4) 小嶋俊久、Mort JS、Poole AR、石黒直樹。
カテプシンKによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2K) の年齢、性による変化—コラゲナーゼによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2C)、NTxとの比較—
第23回日本軟骨代謝学会 2010. 4. 1-2 鹿児島
- 5) 小嶋俊久、萩野昇、森美賀子、石黒直樹、宮坂信之、山中寿、竹内勤、當間重人、山本一彦
人工関節置換術を施行した関節リウマチ患者の治療状況—全国10000例の横断的疫学調査より— 2010. 5. 27-30 第83回日本整形外科学会
- 6) T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, N. Ishiguro
Association of the Dysfunction of Upper Limbs with Depression in the Patients with Rheumatoid Arthritis Controlled to Low Disease Activity by Treatment Using Infliximab Combined with MTX
eular2010 2010. 6. 16-19 Rome (Italy)
- 7) T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, Y. Hirano, T. Oguchi, H. Takagi, H. Ishikawa, Y. Yabe, A. Kaneko, N. Ishiguro, TBC
Drug Survival Rate for Infliximab and Etanercept Combined with Low Dose MTX in Japan— Results from 6 years of Surveillance of Clinical Practice in Japanese TBC Registry for the Patients with Rheumatoid Arthritis Using Biologicseular2010 2010. 6. 16-19 Rome (Italy)
- 8) 小嶋俊久、金山康秀、林真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、金子敦史、高木英希、小口武、平野裕司、石川尚人、矢部裕一郎、山本一彦、石黒直樹
関節リウマチのエタネルセプトによる治療状況—2つの多施設共同研究から—
第22回中部リウマチ学会 2010. 9. 4 新潟
- 10) 小嶋俊久、John S. Mort、Anthony R. Poole、石黒直樹
II型コラーゲン分解におけるカテプシンKの役割—コラゲナーゼによるII型コラーゲン分解、アグリカンの分解との比較—
第25回日本整形外科学会基礎学術集会 2010. 10. 14-15
- 11) Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, John S Mort, Anthony R Poole
The role of cathepsin K on IL-1-induced degradation of type II collagen in explants culture of human cartilage with measurement of cathepsin K-generated specific site
2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society 2011. 1. 13-16 Long Beach (USA)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
特許 1件
登録番号：特許第 4535691 号
発明の名称：生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体
特許出願 1件
特許出願：2008-241066
発明の名称：肺炎の治療および予防用医薬組成物
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

関節液中間葉幹細胞による解析

研究分担者

宗田 大 東京医科歯科大学 大学院 運動器外科学 教授

研究要旨

変形性関節症膝の関節液中に存在する間葉幹細胞は、滑膜・骨髄液由来のものとしてどちらに類似するか、それはどのような遺伝子発現に起因するかを検討した。細胞形態と遺伝子プロファイル解析で、関節液中に存在する間葉幹細胞は滑膜由来のものに類似した。関節液・滑膜の間葉幹細胞で高く、骨髄間葉幹細胞で低く発現する遺伝子を 10 個抽出し、定量 RT-PCR で確認した。

A. 研究目的

私たちは 2008 年に、前十字靭帯損傷膝の関節液中には正常膝よりも多くのコロニー形成細胞が存在し、滑膜由来の間葉幹細胞の特徴を有することを報告した。また本プロジェクトにおいて昨年まで、関節液中の間葉幹細胞の数は、前十字靭帯損傷膝では関節鏡評価による軟骨変性度に、変形性膝関節症膝ではレントゲンによる重症度と相関することを明らかにした。今回変形性関節症膝の関節液中幹細胞は滑膜・骨髄液由来のものとしてどちらに類似するか、それはどのような遺伝子発現に起因するかを検討した。

B. 研究方法

変形性膝関節症に対して人工膝関節置換術を施行時に関節液、滑膜、骨髄液を採取した。それぞれの細胞成分を 14 日間培養し、コロニー形成細胞をまとめて回収し、下記の 4 点に着目して解析した。

①細胞の形態

②マイクロアレイによる遺伝子プロファイルのクラスター解析 (n=1)

③骨髄間葉幹細胞と比較し、滑膜間葉幹細胞と関節液間葉幹細胞での発現が高い遺伝子の抽出

④定量 RT-PCR で確認 (n=4)

（倫理面への配慮）

関節液、滑膜、骨髄液は人工膝関節置換術時に麻酔下にて採取した。本研究を施行するにあたり、本学の倫理委員会に承認を得た。

C. 研究結果

①関節液中の間葉幹細胞は骨髄間葉幹細胞よりも、細胞質が細く核が明確な点で、滑膜間葉幹細胞に形態が類似していた。

②関節液中の間葉幹細胞は骨髄液由来のものよりも滑膜由来のものに遺伝子プロファイルが類似した。

③滑膜/骨髄、関節液/骨髄の発現倍率変化が 30 以上で、滑膜/関節液の倍率変化が 1.5

以下の遺伝子は TNXB, IL13RA2, OLFML1, FBLN2, EPB41L3, TNFSF15, ACE, TNXA, PRG4, PLXDC1 の 10 個であった。

④定量 RT-PCR で遺伝子プロファイル解析結果を確認した。

D. 考察

今回抽出した遺伝子は、in vitro での検証であるが、関節液・滑膜由来の間葉幹細胞と骨髄間葉幹細胞を鑑別する in vivo マーカーとして有用である可能性がある。

E 結論

1. 変形性関節症膝の関節液中に存在する間葉幹細胞は、骨髄由来のものよりも滑膜由来のものに類似した。
2. 関節液・滑膜由来の間葉幹細胞で発現が強く、骨髄由来で弱い遺伝子を 10 個抽出した。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichinose S, Muneta T, Koga H, Segawa Y, Tagami M, Tsuji K, Sekiya I.
Morphological differences during in vitro chondrogenesis of bone marrow-, synovium-MSCs, and chondrocytes.
Laboratory Investigation :
90(2):210-21. 2010
2. Shimaya M, Muneta T, Ichinose S, Tsuji K, I. Sekiya I.
Magnesium enhances adherence and cartilage formation of synovial mesenchymal stem cells through integrins. Osteoarthritis and

cartilage:18.1300-1309. 2010

3. 関矢一郎, 宗田 大
滑膜間葉幹細胞の鏡視下移植術
臨床整形外: Vol. 45 (9).791-5. 2010
4. 関矢一郎, 宗田 大
再生医療の変形性膝関節症への応用と今後の展望: Osteoarthritis Update
No. 3, 37-41. 2010

II. 学会発表

1. 関矢一郎, 森戸俊行, 尾島美代子, 朱寧進, 山崎順也, 島谷雅之, 山賀美芽, 宗田大
関節液中の間葉幹細胞は軟骨変性に応じて増加する
JOSKAS 2010.7.3 那覇
2. 関矢一郎
滑膜細胞の挙動から膝関節疾患の病態と治療を考える
中央区・港区整形外科医会学術講演会
2010.10.8
3. 関矢一郎, 森戸俊行, 二村昭元, 古賀英之, 島谷雅之, 宮本崇, 中村智祐, 鈴木志郎, 小田邊浩二, 朱寧進, 山崎順也, 片桐洋樹, 望月智之, 堀江雅史, 四宮謙一, 宗田大
滑膜間葉幹細胞による軟骨再生医療の開発
日本整形外科学会基礎学術集会シンポジウム 2010.10.14 京都
4. 関矢一郎, 宗田大
滑膜幹細胞による軟骨再生医療
日本再生医療学会シンポジウム運動機能の回復をめざした再生医療
2011.3.2 東京
5. 関矢一郎, 宗田大
滑膜間葉幹細胞を用いる低侵襲軟骨再

生医療におけるマグネシウムの細胞接着
促進効果

第 24 回日本軟骨代謝学会シンポジウム
組織工学的手法を用いた軟骨病変の治療
の現状と展望 2011.3.4 福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

関節マーカーを用いた早期診断と予後予測の確立に関する研究

研究分担者 岩崎 倫政 北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野准教授

研究要旨：ヒト変形性関節症（OA）軟骨組織サンプルを採取し、その N 型糖鎖構造解析を行い、変化している N 型糖鎖を同定した。さらに血清中の型糖鎖構造解析を行った。マウスを用いたモデル実験により、ヒト軟骨において同定した N 型糖鎖およびその関連酵素が OA 発症のメカニズムに深く関与していることを示した。この結果より、N 型糖鎖がヒト OA の発症に関与し、早期 OA マーカーになる可能性が示唆された。

A. 研究目的

- 1) OA患者の軟骨組織および血清中で変化しているN型糖鎖を同定する。
- 2) ヒトで同定されたN型糖鎖のOAの発症・進行における機能を解明する。

B. 研究方法

ヒト正常群およびOA群の軟骨および血清を採取し、そのN型糖鎖構造解析を行い、OA群において変化している糖鎖を同定する。ヒトで同定されたN型糖鎖に注目し、マウスOAモデルにおいてOA発症に関連した機能解析を行う。

(倫理面への配慮)

学内の倫理委員会の承認のもとに研究を施行した

C. 研究結果

ヒトOA軟骨においてhigh-mannose型糖鎖が変化していることを明らかにした。OA血清中でも一部の糖鎖構造が変化していることは確認した。マウスOAモデルにおいて同定した糖鎖が軟骨におけるサイトカインやタンパク分解酵素の発現を制御していることが明らかになった。

D. 考察

ヒトOAの発症ではhigh-mannose型糖鎖が重要な機能を担っている可能性が示された。血清中で、同定したN型糖鎖変化が生じている可能性がある。今後、さらに血清サンプル数を増やし解析を行うことで同定したN型糖鎖もしくはその関連酵

素がOAマーカーになりうる可能性がある。また、同定された糖鎖のOAの病態における機能も証明されたので、同時に治療ターゲットになりうる可能性も示唆された。

E. 結論

High-mannose型糖鎖はOAの病態において重要な機能を担っており、血清中でこの糖鎖の変化をとらえることでOAマーカーになりうる可能性がある。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Amano M, Iwasaki N, et al. Threshold in stage specific embryonic glyco-type uncovered by a full portrait of dynamic N-glycan expression during cell differentiation. Mol Cell Proteomics 9:523-537, 2010

2. 学会発表

- 1) 瓜田淳、岩崎倫政
OA進行に伴うハイマンノース型糖鎖の変化および糖転移酵素とMMP-13、ADAMTS-5との関連. 瓜田淳、岩崎倫政、他. 第23回日本軟骨代謝学会
- 2) 瓜田淳、岩崎倫政、他
OA進行に伴う高マンノース型糖鎖の変化および糖転移酵素(GnT-1)とMMP-13、ADAMTS-5との関連. 第25回日本整形外科学会基礎学術集会

3) Seito N, Iwasaki N, et al
Glycosphingolipids-deficiency
enhances aging-associated
osteoarthritis in mice. Seito N,
2011 Annual
Meeting of Orthopaedic Research
Society

4) 清藤直樹、岩崎倫政
マウス軟骨組織におけるスフィンゴ糖
脂質の欠損は加齢による OA 進行を助
長する
第 24 回日本軟骨代謝学会

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

複数の既知マーカーの組み合わせによる変形性関節症の病態評価
およびバイオマーカーの関節組織における発現の検討

分担研究者 福井 尚志 （独）国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 研究部長

研究要旨：変形性関節症（OA）の病態を正確に把握するために surrogate marker の確立が重要である。OA の病態と関連するマーカーの探索は従来から試みられてきたが、現在までに単独で病態とよく相関する因子は見出されていない。本研究の目的は OA の病態との相関が報告されている因子を複数測定し、その値の組み合わせによって OA の病態をより高い精度で評価する方法を確立することである。研究第3年度の本年は膝関節の OA 症例から得られた血液、尿における各種既知マーカーの計測結果の解析を行い、（1）血清中のヒアルロン酸、血清ピリジノリン、尿中 II 型コラーゲンの変性断片の3つの因子を組み合わせることで非常に高い精度で OA 症例と高齢健常者を識別でき、さらに OA 症例の中で末期の症例とそれ以外の症例を識別することができること、（2）しかし OA 症例の中で関節裂隙の狭小化が進行する症例と進行しない症例の識別は今回検討した因子をどのように組み合わせても困難であることが明らかになった。

A. 研究目的

変形性関節症（OA）は先進国においてもっとも患者数が多い関節疾患であるが、その病態を客観的に評価する方法は確立されていない。OA の進行抑止法を確立するためにも、OA の予後や重症度を高い精度で示すバイオマーカーを確立することが重要である。

OA の病態（重症度あるいは進行速度）と関連するバイオマーカーについては既に多くの報告があり、病態と相関する因子も今までに 10 を越えるものが報告されている。しかし現在までのところ単独で高い精度で OA の病態を示すことのできるマーカーは確立されていない。本研究の目的は既知の OA のバイオマーカー（以下既知マーカー）を複数測定し、それらを適切に組み合わせることによって OA の病態をより正確に評価する方法を見出すことである。

B. 研究方法

保存的な治療を受けた膝関節 OA の症例 43 例を 2 年間にわたってフォローし、6 ヶ月ごとに血液（血清、血漿）、尿、画像（片

脚立位、膝伸展位と膝関節軽度屈曲位での単純 X-p 前後像）、専用のチャートによる臨床所見、Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM; Akai M, et al. *J Rheumatol* 2005) による患者の自覚的な愁訴を記録した。またこの対照として比較的若年の健常者群（若年対照群：29 例、平均 53.7 歳）、および OA 症例と同等の年齢の健常者群（高齢対照群：30 例、平均 69.8 歳）の二群を設けてそれぞれの被験者から血液と尿を単回採取した。これらの検体において以下に示す合計 19 項目（血液 15 項目、尿 4 項目）の既知マーカーを Luminex あるいは市販および自家作製の ELISA キットにより行った。

□血液：MMP-3、MMP-8、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2、COMP、ヒアルロン酸、CPII (C-terminal propeptide of type II collagen)、CILANP (N-terminal propeptide of type IIA collagen)、YKL-40、高感度 CRP、アグリカン*、ケラタン硫酸*、PGE2、CS846

□尿：CTX-II (C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen)、CII neo-epitope、アグリカン*、ケラタン硫酸* (注：*の2項目については血液、尿の両方で測定。また尿中のマーカーについては尿中クレアチニン濃度で標準化した。)

本研究では解析を(1)健常者とOAの各グレードの識別に有用なバイオマーカーの組み合わせ(2)OA症例におけるレントゲン上の進行を示すバイオマーカーの組み合わせ、の2通りの方向で行った。いずれの解析においてもROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を行ってOAの病態または進行と関連する2~4個の因子の組み合わせを見出し、これらによる病態の評価法を確立した。

本年度はまたフォローアップの際に得たデータから、保存的に治療された膝OA症例について臨床症状とレントゲン上のOA変化の進行の関連も検討した。

(倫理面の配慮)

研究への参加に際しては患者本人に対して研究の目的、研究参加に伴う利益・不利益、得られた個人情報の保護など必要な情報を十分説明した上で、研究参加への同意を書面により得て行った。検体の解析は連結可能な形で匿名化して行い、個人情報は別に情報管理者を設定して管理した。

C. 研究結果

1. 膝OA症例のX-p変化と症状の関連

はじめに膝OA症例のレントゲン上の変化と臨床所見の関連に関する結果を示す。今回対象とした症例の中で2年間経過をフォローした症例は43例86関節(平均71.2歳)であった。このうち2年のフォロー期間中に関節裂隙の狭小化が生じた症例は全体の22% (19関節)であり、骨棘スコアの増加が見られた症例は全体の61.6% (53関節)例であった。

つぎにレントゲン上の変化と臨床所見の関連を検討したところ、関節裂隙狭小化が生じた症例ではJKOMスコアで評価した症

状の強さが有意に強い傾向があること、しかしそのような傾向は骨棘成長の有無については見られないことが明らかになった(図1)。

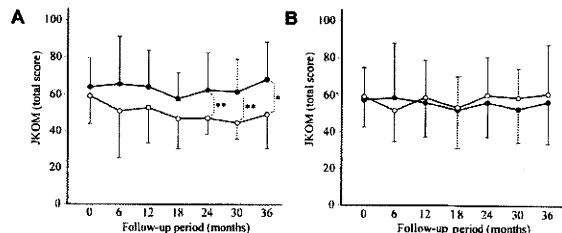


図1. 関節裂隙の進行した症例(●)と非進行例(○)(A)および骨棘スコアの有意な増加が見られた症例(●)とみられなかった症例(○)(B)のJKOMスコアの経時的な変化。*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ 。

2. 複数の既知マーカーの組み合わせによるOAの病態識別の試み

(1)OA症例と高齢対照群を識別できるマーカーの組み合わせを探索したところ、血清のデオキシピリジノリン(PYD)、ヒアルロン酸(HA)、尿中のII型コラーゲン変性断片(CIINE)の3因子を組み合わせることによって高齢対照群とOA症例を感度86.8%、特異度90.0%で識別することができた(図2A)。また同じ3因子によってOA症例の中でgrade I-IIIの症例とgrade IVの症例を感度100%、特異度89.6%で識別することができた(図2B)。

(2)次にOA症例の進行を予測する因子の組み合わせを探った。当初混合効果モデル、周辺モデルの二つの解析手法によってOA症例の関節裂隙狭小化の進行例と非進行例の間で有意に異なる因子を選択したところ、それぞれ7個および3個の因子が選び出された。次にこの2つの解析で見出された合計8個の因子(2因子は両解析で共通して見出されたため2群間で有意差のある因子の合計は10個ではなく8個となる)をさまざまに組み合わせて関節裂隙狭小化の進行例と非進行例の識別を試みたが、もっとも識別能が高かった血清中のケラタン硫酸(KS)とII型コラーゲンC端プロペプチド

(CIIP) の組み合わせでも感度 86.1%、特異度 36.8%に過ぎず、進行群、非進行群を臨床的に有用なレベルで識別することは困難と思われた (図 2)。

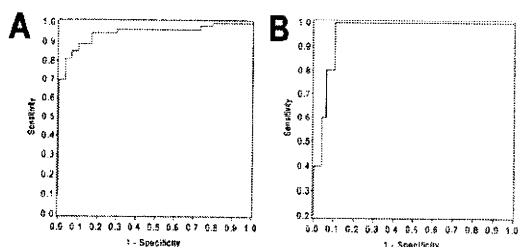


図 2. 複数の既知マーカーの組み合わせによる OA 症例の識別。血清 PYD、血清 HA および尿中 CIIP の 3 因子の組み合わせによる OA 症例と高齢対照群 (A)、OA 症例の中で K/L grade 1-III の症例と grade IV の症例 (B) の識別能をそれぞれ ROC 解析によって検討した結果を示す。Area under the curve (AUC) の値はそれぞれ 0.946 および 0.958 であった。

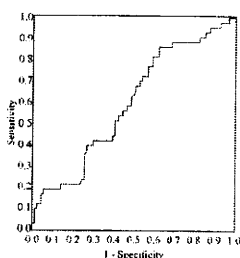


図 3. 多因子による膝 OA 進行例の識別。OA 症例のうち関節裂隙狭小化が生じた症例と生じなかった症例の血清 KS と CIIP による識別能を ROC 解析で検討した結果。AUC は 0.587 であった。

D. 考察

研究第 3 年度の本年は OA 症例と対照群から得られた検体の解析結果から本来の目的である既知マーカーの組み合わせによって OA の病態評価が可能かという問いに対する回答を得べく計測データの解析を行った。結論として OA 症例と健常者を識別することは高い精度で可能であるが、OA 症例の中で進行する症例 (関節裂隙の狭小化が進む症例) と進行しない症例を識別することは今回検討した既知マーカーをどのように組み合わせても困難なことが明らかになった。一方でフォローアップの際に記録した臨床所見から膝 OA の症例の中で関節裂

隙の狭小化が進行する症例では強い痛みが持続する傾向があることが明らかになり、これは今後 OA の病態を考える上で重要な手掛かりとなるのではないかと考えられた。

OA の病態と関連する因子を見出すことが困難なことは周知の事実である。しかし今回の結果から OA 症例と健常者を識別することは、複数の因子を組み合わせることによって相当に高い確度で可能であることがわかった。また OA 症例の中で K/L 分類で grade IV に相当する末期の症例では一部の既知マーカーの値がより早期の症例と有意に異なっており、K/L grade IV の症例は grade I~III の症例から 3 つの既知因子の組み合わせによって高い確度で識別された。このことは末期 OA では関節内に生じている変化がより早期の OA 例とは異なっていることを示唆する。この知見は OA の病態を知る上で重要な手がかりの一つとなるのではないかと考えられる。

一方今回の検討から、OA 症例の中で関節裂隙が進行する症例を非進行例から見分けることは既知マーカーに頼る方法では極めて困難であると考えられた。OA 症例の間には進行や症状に関して大きな heterogeneity があり、これが OA 治療薬を開発する際に大きな制約となっている。今後新規マーカーの探索も含めた新たな手法によって OA の進行例と非進行例を高い確度で区別できるようになることが望まれる。

E. 結論

既知の複数のバイオマーカーの組み合わせによる高い精度の OA の病態評価の可能性を目指して OA 症例と対照群から血液、尿の検体を採取し、19 項目に及ぶ既知マーカーを計測して種々の解析を行った結果、OA 症例と健常対照者を高い精度で識別できる因子の組み合わせを見出した。しかし OA 症例の中で関節裂隙の狭小化が進行する症例と進行しない症例の識別は今回計測した因子をどのように組み合わせても困難であることも明らかになった。信仰する可能性のある OA 症例を高い精度で識別できるマ-

カーの確立は今後の課題である。

G. 研究発表

1. 総説

1. 福井尚志. 症状から見た変形性関節症の病態. 特集 ロコモティブシンドローム、運動器の基礎研究 5. 治療学 44:762-765, 2010.
2. 福井尚志. 加齢による関節の変化と変形性関節症. 特集 ロコモティブシンドローム、各論—加齢に伴う身体機能の変化とその評価法. 診断と治療 49:1791-1797, 2010.
3. 福井尚志、渡部欣忍、中野哲雄、澤口 毅、松下 隆. 大腿骨頸部・転子部骨折の予後. 整形・災害外科 53:893-902, 2010.

2. 論文発表

1. Katsuragawa Y, Saitoh K, Fukui N, et al. (14名中ラスト). Changes of human menisci in osteoarthritic knee joints. *Osteoarthritis and Cartilage* 18:1133-1143, 2010.
2. Fukui N, Yamane S, Ishida S, et al. (8名中1番目) Relationship between radiographic changes and symptoms or physical examination findings in subjects with symptomatic medial knee osteoarthritis: a three-year prospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 11:269-, 2010.
3. Taketomi S, Nakagawa T, Fukui N, et al. (12名中11番目) Anatomical placement of double femoral tunnels in anterior cruciate ligament reconstruction: anteromedial tunnel first or posterolateral tunnel first? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19:424-431, 2011.
4. Matsuoka T, Mitomi H, Fukui N, et al. (7名中3番目) Cluster analysis of claudin-1 and -4, E-cadherin and β -catenin expression in colorectal cancers. *J Surg Oncol* (in press).
5. Fukui N, Ikeda Y, Tanaka N, Fukui N, et al. (14名中1番目) α v β 5 integrin promotes dedifferentiation of monolayer-cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* (in

press).

6. Fukui S, Fujita J, Fukui N, et al. (6名中6番目) Late referrals to home palliative care service affecting death at home in advanced cancer patients in Japan: a nationwide survey. *Ann Oncol* (in press).
7. Iwaso H, Uchiyama E, Sakakibara S, Fukui N. Modified double-row technique for arthroscopic Bankart repair: surgical technique and preliminary results. *Acta Orthop Belg* (in press).

3. 学会発表

1. Fukui N, Yamane S, Tanaka N, et al. Progression of symptomatic medial knee osteoarthritis. Relationship between radiographic changes and symptoms over a 3-year period. 2nd JOSKAS/7th APOSSM. 2010.7.2-4、沖縄市.
2. Fukui N, Ikeda Y, Tanaka N, et al. Exploration of possible acatabolic factors for cartilage matrix in osteoarthritic synovial fluid. 2010 World Congress on Osteoarthritis. 2010.9.23-26, Brussels, Belgium
3. Fukui N. Dedifferentiation of monolayer cultured chondrocytes could be promoted by α v β 5 and α 5 β 1 integrins. The 1st OARSI China Forum. 2010.10.5-6, Nanjing, People's Republic of China
4. 福井尚志. レーザー・キャプチャー・マイクロダイセクションのヒト軟骨組織への応用—変形性関節症の病態解明への試み—. 第31回日本レーザー医学会総会 2010.11.13-14、名古屋.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

- ・培養関節軟骨細胞の表現型維持に関する新規の方法 (特許出願中)
- ・変形性関節症の新規バイオマーカー (特許出願中)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
平成 22 年度分担研究報告書

一般住民における血漿ペントシジン濃度と変形性膝関節症との関連

分担研究者

阿久根徹	東京大学大学院	22 世紀医療センター	臨床運動器医学講座	特任准教授
研究協力者				
吉村典子	東京大学大学院	22 世紀医療センター	関節疾患総合研究講座	特任准教授
岡 敬之	東京大学大学院	22 世紀医療センター	関節疾患総合研究講座	特任助教
村木重之	東京大学大学院	22 世紀医療センター	臨床運動器医学講座	特任助教

研究要旨

研究目的：変形性膝関節症の早期発見のために血漿ペントシジンの有用性を一般住民を対象とした population-based study で検証すること。

研究方法：和歌山県の山村及び漁村住民 1,690 人(男性 596 人、女性 1,094 人)を対象として行った骨関節疾患予防検診結果から、検診参加者の両膝立位正面 X 線像を Kellgren-Lawrence 重症度分類を用いて整形外科医が分類し、さらに変形性膝関節症の指標値として、内側膝関節裂隙幅最小値、内側膝関節裂隙面積、外側膝関節裂隙幅最小値、外側膝関節裂隙面積、脛骨内側骨棘面積を測定した。血漿ペントシジン値は FSK pentosidine ELISA kit (伏見製薬所)を用いて測定した。

結果と考察:血漿ペントシジン濃度の平均値は男性 0.064 (標準偏差(SD) 0.062) $\mu\text{g/mL}$ 、女性では 0.057 (0.031) $\mu\text{g/mL}$ であった。変形性膝関節症 (KL) \geq 3)の有無を目的変数とし、ペントシジン値を説明変数として交絡要因を調整したロジスティック回帰分析をおこなったところ、ペントシジン値は変形性膝関節症の有無と有意な関連を示した ($p < 0.05$)。同様に膝の指標とも有意に関連していた ($p < 0.05$)。

結論：血漿ペントシジン高値は変形性膝関節症の有無や膝指標値と有意に関連しており、診断マーカー候補となりうる。

A. 研究目的

変形性膝関節症は、膝痛や下肢動作障害により、高齢者の日常生活活動障害を引き起こし、関節障害は要支援・要介護の主要原因の一つとなっている。従って、変形性膝関節症の予防が重要な課題である。しかしながら、変形性膝関節症を評価できる関節マーカーは少ない。本研究の目的は、血漿ペントシジン濃度と変形性膝関節症の有無および KOACAD による変形性膝関節症のレントゲン指標値との関連を明らかにし、関節マーカーとしての有用性について検討することである。

B. 研究方法

我々は、山村部として和歌山県 H 町、漁村部として和歌山県 T 町を選び、各地域における 1,690 名の一般住民（男性 596 名、女性 1,094 名、平均年齢男性 66.3 歳、女性 64.7 歳）の参加を得て、膝の立位単純 X 線撮影および、生活習慣に関する問診票調査、運動機能調査、骨密度測定、血液・尿検査、整形外科医師による診察を行った（ベースライン調査）。

問診票は、腰痛、職業歴、家族歴、既往歴、嗜好品(たばこ、コーヒー、食事、飲酒)、身体状況、服薬、栄養調査、関節障害、股関節の状況、介護状況、精神状況、認知機能、QOL (SF-8, EQ5D)、下肢機能 (WOMAC)、

転倒など約 400 項目からなる。

変形性膝関節症の診断は、立位正面単純 X 線像を整形外科医が読影し、Kellgren-Lawrence 分類にて grade 3 以上のものを変形性膝関節症ありと診断した。また、膝レントゲン画像自動測定プログラム（文献 1）を使用して、変形性膝関節症の指標値として、内側膝関節裂隙幅最小値、内側膝関節裂隙面積、外側膝関節裂隙幅最小値、外側膝関節裂隙面積、脛骨内側骨棘面積を計測した。

血漿ペントシジン濃度は、FSK pentosidine ELISA kit（伏見製薬所）を用いて測定した。

変形性膝関節症の有無および各指標値と血漿ペントシジン濃度との関連を、ロジスティック回帰分析により検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「骨軟骨変性疾患の危険因子に関する研究」として平成 17 年 11 月 28 日東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承

認されている。また、本研究課題は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）および、東京大学医学部研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して遂行した。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

参加者の身体特性を表に示す（表 1）。平均年齢は男性 66.3 歳、女性 64.7 歳となっており、男性に有意に高い傾向にあった（ $p < 0.01$ ）。また身長も体重も男性の方が高く、体格指数も男性の方に高い傾向にあった（ $p < 0.05$ ）。地域別にみると、漁村の参加者の方が山村の参加者より年齢が若いことから、身長も体重も高い傾向にあったが（いずれも $p < 0.001$ ）、体格指数は地域による差を認めなかった。

表 1. コホート調査参加者の身体特性

	男性		女性	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
年齢（歳）	66.3	11.7	64.7	12.1
身長（cm）	163.4	7.2	150.7	6.9
体重（kg）	62.2	10.9	52.0	8.8
体格指数（ kg/m^2 ）	23.2	3.2	22.9	3.5

表 2. 血漿ペントシジン濃度および膝レントゲン指標値

	男性		女性	
	平均	標準偏差	平均値	標準偏差
血漿ペントシジン濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）	0.064	0.062	0.057	0.031
内側最小関節裂隙（mm）	3.00	1.02	2.47	1.04
内側関節裂隙面積（ mm^2 ）	104.2	32.5	82.3	31.3
外側最小関節裂隙（mm）	4.32	1.12	3.76	1.16
外側関節裂隙面積（ mm^2 ）	130.8	31.5	101.7	28.9
骨棘面積（ mm^2 ）	1.91	5.29	4.74	10.2

次に男女それぞれにおける血漿ペントシジン値と膝指標値を測定したところ表 2 の通りとなった。血漿ペントシジン濃度は男性のほうが高く、膝の各指標値も男性のほうが高値を示したが、骨棘面積は女性のほうが高値であった。

変形性膝関節症 (KL)≥3)の有無を目的変数とし、ペントシジン値を説明変数として年齢、性、体格指数の交絡要因を調整したロジスティック回帰分析をおこなったところ、ペントシジン値は変形性膝関節症の有無と有意な関連を示し (p<0.05)、ペントシジン濃度が1標準偏差高くなると変形性膝関節症が1.2倍多いことが明らかとなった。同様に膝の指標とも有意に関連 (p<0.05) していることが明らかとなった。

D. 考察

本研究では、山村と漁村の1,690人からなる住民コホートのベースライン調査データを用いて、一般住民における血漿ペントシジン濃度を明らかにし、変形性膝関節症の有無および膝の各指標値とペントシジンとの関連を検討した。血漿ペントシジン濃度は、変形性膝関節症の有無および膝指標値と有意な関連があったことより、関節症マーカーとなりうる可能性が示唆される。今後のコホート縦断データの解析を行うことにより、その有用性について検証し、また疫学的に影響を及ぼす要因についても明らかにしていきたい。

E. 結論

血漿ペントシジン高値は変形性膝関節症の有無や膝指標値と有意に関連しており、診断マーカー候補となりうる。

F. 健康危険情報

特になし

文献

1. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 1300-1306, 2008.

G. 研究発表

I. 論文発表

a) 雑誌 (原著)

1. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, and Kawaguchi H: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med* 16: 678-686, 2010.
2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Cohort profile: research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Int J Epidemiol* 39: 988-995, 2010.
3. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Impact of knee and low back pain on health-related quality of life in Japanese women: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD). *Mod Rheumatol* 20: 444-454, 2010.
4. Muraki S, Akune T, Oka H, Enyo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: the ROAD study *Osteoarthritis Cartilage* 18: 1227-1234, 2010.
5. Oka H, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Normal and threshold values of radiographic parameters for knee osteoarthritis using a computer-assisted measuring system (KOACAD): the ROAD study. *J Orthop Sci* 15: 781-789, 2010.
6. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, Bierma-Zeinstra SM, Carr A, Cooper C, Dai J, Doherty M,

- Doherty SA, Felson D, Gonzalez A, Gordon A, Harilainen A, Hart DJ, Hauksson VB, Heliovaara M, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Jonsdottir I, Kawaguchi H, Kloppenburg M, Kujala UM, Lane NE, Leino-Arjas P, Lohmander LS, Luyten FP, Malizos KN, Nakajima M, Nevitt MC, Pols HA, Rivadeneira F, Shi D, Slagboom E, Spector TD, Stefansson K, Sudo A, Tamm A, Tamm AE, Tsezou A, Uchida A, Uitterlinden AG, Wilkinson JM, Yoshimura N, Valdes AM, van Meurs JB: Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 254-264, 2011.
7. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, Lories RJ, Karassa FB, Tylzanowski P, Bos SD; arcOGEN Consortium, Akune T, Arden NK, Carr A, Chapman K, Cupples LA, Dai J, Deloukas P, Doherty M, Doherty S, Engstrom G, Gonzalez A, Halldorsson BV, Hammond CL, Hart DJ, Helgadottir H, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Kaprio J, Kawaguchi H, Kisand K, Kloppenburg M, Kujala UM, Lohmander LS, Loughlin J, Luyten FP, Mabuchi A, McCaskie A, Nakajima M, Nilsson PM, Nishida N, Ollier WE, Panoutsopoulou K, van de Putte T, Ralston SH, Rivadeneira F, Saarela J, Schulte-Merker S, Shi D, Slagboom PE, Sudo A, Tamm A, Tamm A, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Yoshimura N, Zeggini E, Zhai G, Zhang F, Jonsdottir I, Uitterlinden AG, Felson DT, van Meurs JB, Stefansson K, Ioannidis JP, Spector TD; Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA): Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 70: 349-355, 2011.
 8. Akune T, Kawaguchi H: Human genetic studies on osteoarthritis from clinicians' viewpoints. *Osteoarthritis Cartilage* 19:251-253, 2011.
 9. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss in Japanese men: 10-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 29: 96-102, 2011.
 10. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of Knee Osteoarthritis with the Accumulation of Metabolic Risk Factors Such as Overweight, Hypertension, Dyslipidemia, and Impaired Glucose Tolerance in Japanese Men and Women: The ROAD Study. *J Rheumatol* (in press).
 11. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: the ROAD study. *Arch Osteoporos* (in press)
 12. Muraki S, Akune T, Oka H, Enyo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: the ROAD study. *Spine (Phila Pa 1976)* (in press)
 13. Muraki S, Oka H, Akune T, Enyo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment of the knee: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* (in press).

14. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect; the Taiji study. J Bone Miner Metab (in press).

II. 学会発表

a) 国際学会等

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with metabolic syndrome: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCE010), Florence Italy, 2010. 5. 5-8
2. Oka H, Muaki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Magnetic resonance image analysis using semi-automated software for quantification of knee articular cartilage, IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCE010), Florence Italy, 2010. 5. 5-8
3. Muraki S, Akune T, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of occupational activity with minimum joint space width, joint space area, and osteophyte area at the knee in the elderly of a population-based cohort: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCE010), Florence Italy, 2010. 5. 5-8
4. Akune T, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with physical function: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCE010), Florence Italy, 2010. 5. 5-8
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Longitudinal course of osteopenia: A 10-year follow-up of the Miyama cohort, Japan. The 37th Annual Meeting of the European Calcified Tissue Society (ECTS), Glasgow UK, 2010. 6. 26-30.
6. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis at the knee: the ROAD study. (OARSI) Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2010 World Congress on Osteoarthritis. Brussels, Belgium, 2010. 9. 23-26.
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T : Association of Changes in Serum Levels of Intact Parathyroid Hormone with Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density: A 10-year Follow-up of the Taiji Cohort. (ASBMR) 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research , Toronto, Canada, 2010. 10. 15-19
8. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N :Gender Differences in Factors Associated with Falls in a Population-Based Cohort Study in Japan: The ROAD Study. (ASBMR) 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research , Toronto, Canada, 2010. 10. 15-19
9. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T : Physical activity and osteoporosis, osteoporotic fractures, and disabilities in Asia: Insights from a

- population-based cohort study.
IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010. 12. 10-13
10. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Gender differences in incidence of falls and its associated factors in a population-based cohort study in Japan: The RAOD study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010. 12. 10-13
- b) シンポジウム, 学術講演等
1. 岡敬之、吉村典子、村木重之、中村耕三、川口浩、阿久根徹
日本一般住民における膝 X 線自動評価システムを用いた変形性膝関節症の検討 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京国際フォーラム ホール A、東京 2010. 5. 27
2. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子
大規模コホートスタディによる骨関節疾患と食事および運動との関連 —The ROAD study— パネルディスカッション 骨・関節のアンチエイジング (抗加齢) の食事と運動学 第 12 回日本骨粗鬆症学会 大阪国際会議場 大阪 2010. 10. 23
- C) 全国学会
1. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子
高解像度 MRI を用いた膝軟骨自動定量システムの確立 第 23 回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010. 4. 2-3
2. 森田充浩、山田治基、吉村典子、伊達秀樹、岡敬之、村木重之、阿久根徹、川口浩、中村耕三
地域住民コホートにおける変形性膝関節症および腰部変形性脊椎症の病期と生物学的マーカーとの関係 -第 2 報- 第 23 回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010. 4. 2-3
3. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
変形性膝関節症と日常生活活動度の低下との関連—the ROAD study— 第 30 回日本骨形態計測学会 鳥取、2010. 5. 13-15
4. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
職業歴が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD study— 第 30 回日本骨形態計測学会、鳥取、2010. 5. 13-15
5. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
ロコモティブシンドロームの基礎疾患である変形性膝関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症の有病率と運動機能との関連 —The ROAD study— 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010. 5. 27-30
6. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
変形性膝関節症における関節裂隙狭小化および骨棘形成に影響する職業関連因子—The ROAD study— 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010. 5. 27-30
7. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
変形性腰椎症と日常生活活動度の低下との関連: The ROAD study 第 83 回日本整形外科学会学術総会 2010. 5. 27-30
8. 綿貫匡則、筒井俊二、山田宏、吉田宗人、延與良夫、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之: 腰椎変性側弯の発生率とその特徴
地域コホート 15 念の追跡より 第 83 回日本整形外科学会学術総会 2010. 5. 27-30
9. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b (TRACP5b) 値と骨粗鬆症との関: The ROAD Study Serum levels of tetracycline-resistant acid phosphatase 5b and osteoporosis: The ROAD Study: 第 28 回日本骨代謝学会学術集会、東京 2010. 7. 21-23
10. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) 値と骨粗鬆症との関連 The ROAD Study Serum levels of undercarboxylated osteocalcin and osteoporosis: The ROAD Study 第 28 回日本骨代謝学会学術集会、東京

2010. 7. 21-23

11. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連：第28回日本骨代謝学会学術集会、東京 2010. 7. 21-23
12. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連—The ROAD study：日本骨粗鬆症学会 大阪、2010. 10. 21-23
13. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：地域在住高齢者の要介護移行の頻度とその危険因子：The ROAD Study：第69回日本公衆衛生学会 東京、2010. 10. 27-29
14. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連—The ROAD study：第25回日本整形外科学会基礎学術集会 京都、2010. 10. 14-15
15. 吉村典子、西脇祐司、吉田英世、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：要介護移行率の推定とその予測因子の検討：The LOCOMO Study：第24回日本軟骨代謝学会 福岡、2011. 3. 4-5

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 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レイアウト

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
森田充浩 山田治基	特集 リウマチ性疾患における骨・軟骨病変と治療 ・ 変形性関節症における関節マーカーと臨床応用	リウマチ科	43	469-473	2010
森田充浩 山田治基	関節リウマチに対する生物学的製剤の使用経験 －4 製剤使用の観点から－	中部整災誌	53	1273-1274	2010
森田充浩 山田治基 伊達秀樹	特集 変形性膝関節症の治療戦略 診断 軟骨代謝マーカー	関節外科	29	995-999	2010
加藤 誠 森田充浩 金治有彦 中川雅人 安藤謙一 山田治基	口腔内常在菌 Streptococcus gordoniiによる人工股関節遅発性感染の1例	東海関節	2	59-62	2010
加藤誠 金治有彦 森田充浩 中川雅人 安藤謙一 山田治基	フォンダパリヌクスナトリウム1.5mg製剤と2.5mg製剤の安全性と有効性の比較 －人工股関節置換術後におけるD-dimer値の推移を中心に－	東海関節	2	27-30	2010
大石央代 早川和恵 伊達秀樹 前原一之 中川研二 山田治基	TKA後のDVT予防に対する抗凝固剤の使用経験 －アリクストラ2.5mg、1.5mg、クレキサン、ノボ・ヘパリンの副作用、血栓防止効果について検討－	東海関節	2	31-34	2010
木村昌芳 安藤謙一 森田充浩 中川雅人 深谷英一 小崎直人 山田治基	Perthes様変形による二次性股関節症に合併した大腿骨頭壊死の1例	東海関節	2	73-76	2010
森田充浩 安藤謙一 中川雅人 金治有彦 加藤誠 深谷英一 小崎直人 山田治基	人工股関節感染に対する抗菌薬含有骨セメントを用いた再置換術の治療について －Vancomycin, Teicoplanin, Amikacin含有骨セメントとRifampicin内服併用の有用性－	日本人工関節学会誌	40	228-229	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤誠 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 金治有彦 山田治基	人工股関節再置換術におけるBunny ringの中長期成績	日本人工関節学会誌	40	104-105	2010
金治有彦 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 加藤誠 山田治基	高位脱臼性股関節症に対するSmith-Petersen進入による人工股関節置換術の中・長期成績	日本人工関節学会誌	40	194-195	2010
森田充浩 山田治基	骨・関節疾患アプローチのための解剖生理	薬局 2011年3月増刊号 病気と薬 パーフェクトBOOK(南山堂)	2011		2011
Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, and Kawaguchi H	Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development.	Nature Med	16	678-686	2010
Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N	Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: The ROAD Study.	Osteoarthritis Cartilage	18	1227-1234	2010
Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T	Cohort profile: research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study.	Int J Epidemiol	39	988-995	2010
Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N	Impact of knee and low back pain on health-related quality of life in Japanese women: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD).	Mod Rheumatol	20	444-454	2010