201331102A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究

平成24年度　総括・分担研究報告書

平成25年3月

研究代表者　岩本幸英

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究

平成 24 年度　総括・分担研究報告書

平成 25 年 3 月

研究代表者　岩本 幸英

目　　次

１．研究者名簿 …… 1
２．総括研究報告
特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした
全国学際的研究
研究代表者　岩本幸英 …… 5

３．研究成果の刊行に関する一覧
…… 19

４．分担研究報告
1）定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学
—15 年間（1997 年～2011 年）の集計結果（新患例）— …… 51
高橋真治、福島若葉、廣田良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
松野丈夫（旭川医科大学整形外科）
加来信広（大分大学医学部整形外科学）
中村博亮、岩城啓好（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科）
菅野伸彦、西井　孝（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
小宮節郎、石堂康弘、有島善也（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科整形外科学）
松本忠美、兼氏　歩（金沢医科大学運動機能病態学）
加畑多文（金沢大学医学部医学系研究科医薬保健学域医学類）
大園健二（関西労災病院整形外科学）
岩本幸英、山本卓明、本村悟朗（九州大学大学院医学研究院整形外科学）
久保俊一、藤岡幹浩（京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学）
樋口富士男（久留米大学医学部附属医療センター整形外科）
西山隆之（神戸大学大学院医学系研究科整形外科学）
三木秀宣（国立病院機構大阪医療センター整形外科）
佛淵孝夫、馬渡正明（佐賀大学医学部整形外科）
名越　智（札幌医科大学整形外科学）
渥美　敬（昭和大学　藤が丘病院整形外科）
小平博之（信州大学医学部運動機能学）
小林千益（諏訪赤十字病院整形外科）
岸田俊二、中村順一（千葉大学大学院医学研究院整形外科学）
田中　栄（東京大学大学院医学系研究科整形外科学）
山本謙吾（東京医科大学整形外科学）
神野哲也（東京医科歯科大学医学部付属病院整形外科）
進藤裕幸、尾崎　誠（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学）
長谷川幸治（名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学）
安永裕司（広島大学医歯薬学総合研究科整形外科）
眞島任史（北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学）
須藤啓広（三重大学大学院医学系研究科整形外科学）
帖佐悦男（宮崎大学医学部整形外科）
高木理彰（山形大学医学部整形外科学）
稲葉　裕（横浜市立大学医学部整形外科）

2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学
—15 年間（1997 年～2011 年）の集計結果（手術例）— …… 63
高橋真治、福島若葉、廣田良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
松野丈夫（旭川医科大学整形外科）
加来信広（大分大学医学部整形外科学）
中村博亮、岩城啓好（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科）
菅野伸彦、西井　孝（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
小宮節郎、石堂康弘、有島善也（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科整形外科学）
松本忠美、兼氏　歩（金沢医科大学運動機能病態学）
加畑多文（金沢大学医学部医学系研究科医薬保健学域医学類）
大園健二（関西労災病院整形外科学）
岩本幸英、山本卓明、本村悟朗（九州大学大学院医学研究院整形外科学）
久保俊一、藤岡幹浩（京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学）
樋口富士男（久留米大学医学部附属医療センター整形外科）
西山隆之（神戸大学大学院医学系研究科整形外科学）
三木秀宣（国立病院機構大阪医療センター整形外科）
佛淵孝夫、馬渡正明（佐賀大学医学部整形外科）
名越　智（札幌医科大学整形外科学）
渥美　敬（昭和大学　藤が丘病院整形外科）
小平博之（信州大学医学部運動機能学）
小林千益（諏訪赤十字病院整形外科）
岸田俊二、中村順一（千葉大学大学院医学研究院整形外科学）
田中　栄（東京大学大学院医学系研究科整形外科学）
山本謙吾（東京医科大学整形外科学）
神野哲也（東京医科歯科大学医学部付属病院整形外科）
進藤裕幸、尾崎　誠（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学）
長谷川幸治（名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学）
安永裕司（広島大学医歯薬学総合研究科整形外科）
眞島任史（北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学）
須藤啓広（三重大学大学院医学系研究科整形外科学）
帖佐悦男（宮崎大学医学部整形外科）
高木理彰（山形大学医学部整形外科学）
稲葉　裕（横浜市立大学医学部整形外科）

3) 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究 …… 71
福島若葉、高橋真治、廣田良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
岩本幸英、山本卓明、本村悟朗（九州大学大学院医学研究院臨床医学部門整形外科学
松野丈夫、伊藤　浩（旭川医科大学整形外科）
加来信広（大分大学医学部整形外科学）
菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
西井　孝、高尾正樹（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
中村博亮、岩城啓好、高橋真治（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学）
有島善也、石堂康弘（鹿児島大学大学院運動機能修復学整形外科学）
加畑多文（金沢大学医学部医学系研究科機能再建学）
松本忠美、兼氏　歩（金沢医科大学運動機能病態学）
大園健二、花之内健仁（関西労災病院整形外科）
久保俊一、藤岡幹浩（京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学）
西山隆之（神戸大学大学院医学系研究科整形外科学）

馬渡正明、北島　将、河野俊介（佐賀大学医学部　整形外科）
名越　智、岡崎俊一郎（札幌医科大学整形外科学）
渥美　敬、中西亮介（昭和大学藤が丘病院整形外科）
小林千益（諏訪赤十字病院整形外科）
岸田俊二、中村順一（千葉大学大学院医学研究院整形外科学）
田中　栄、伊藤英也（東京大学大学院医学系研究科整形外科学）
山本謙吾（東京医科大学整形外科学）
神野哲也、古賀大介（東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科）
進藤裕幸、尾崎　誠、穂積　晃、後藤久貴
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学）
長谷川幸治（名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学）
中村吉秀、岸谷正樹（弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座）
安永裕司、山崎琢磨（広島大学医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学講座）
眞島任史、高橋大介（北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学）
須藤啓広、長谷川正裕（三重大学大学院医学系研究科整形外科学）
帖佐悦男（宮崎大学医学部整形外科）
高木理彰、佐々木幹（山形大学医学部整形外科学）
稲葉　裕、小林直美（横浜市立大学医学部整形外科）
佐々木 敏（東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学分野）

4）日本人における非外傷性大腿骨頭壊死症の疫学 …… 78
池内一磨、長谷川幸治、関 泰輔、松岡篤史、石黒直樹
（名古屋大学大学院医学系研究科整形外科）

5）臨床調査個人票を用いた福岡県の特発性大腿骨頭壊死症患者の記述疫学調査 …… 84
山口亮介、山本卓明、本村悟朗、岩崎賢優、趙嘎日達、坂本悠磨、烏山和之、岩本幸英
（九州大学大学院医学研究院整形外科学）

6）腎移植後特発性大腿骨頭壊死症の発生は減っているか …… 88
阿部裕仁、高尾正樹、坂井孝司、西井　孝、菅野伸彦
（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）

7）当院における特発性大腿骨頭壊死症の危険因子の検討 …… 92
大西史師[1)]、岡崎俊一郎[2),3)]、名越　智[2)]
（札幌医科大学整形外科講座[1)]、生体工学・運動器治療開発講座[2)]、法医学講座[3)]）

8）ステロイド投与時年齢と骨壊死発生の関連 …… 95
中村順一、岸田俊二、高橋和久（千葉大学大学院医学研究院整形外科）

9）ステロイド性大腿骨頭壊死症に対する副作用救済の現状 …… 98
神野哲也、古賀大介（東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科）

10）DPC データベースを用いた特発性大腿骨頭壊死症患者の入院医療費の検討 …… 101
田中　栄、伊藤英也、田中健之（東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科）
康永秀生 （東京大学医療経営政策学）

11）特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究 …… 104
池川志郎 （理化学研究所ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チーム）

12) 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別を要した骨端異形成症の一家系
-新規 *COL2A1* 一塩基多型(c.1744G>A)の同定- …… 106
岸谷正樹、中村吉秀、大石裕誉（弘前大学大学院医学研究院整形外科）
古川賢一（弘前大学大学院医学研究院薬理学講座）

13) SLE におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の疾患関連 SNPs の探索 …… 108
宮本健史、藤江厚廣、金治有彦、船山　敦、戸山芳昭
（慶應義塾大学医学部整形外科）

14) 全身性エリテマトーデス患者に好発する大腿骨頭壊死症の背景となる免疫関連遺伝子の
発現異常に関する解析 …… 110
竹内　勤 、鈴木勝也（慶應義塾大学医学部リウマチ内科）

15) 破骨細胞分化における動的クロマチン構造変換 …… 114
今井祐記、井上和樹（東京大学分子細胞生物学研究所）

16) 間葉系幹細胞の骨芽細胞分化促進作用を介した大腿骨頭壊死治療の
可能性に関する研究 …… 116
田中良哉、山岡邦宏、園本格士朗、張香梅、岡田洋右、齋藤和義
（産業医科大学医学部第一内科学）

17) 大腿骨頭の血流は加齢とステロイド量により変化する
－SLE における Dynamic MRI－ …… 119
中村順一、岸田俊二、高橋和久（千葉大学大学院医学研究院整形外科）

18) 血管内皮機能障害を背景にした重症下肢虚血モデルにおけるピタバスタチンの
臓器保護効果の検討
粟飯原賢一、吉田守美子、松本俊夫 …… 122
（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科）
赤池雅史（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育学）

19) 内分泌器官としての骨髄脂肪細胞
～各種アディポカインの血中及び骨髄液中濃度の比較検討～ …… 126
福島達也、穂積晃、後藤久貴、津田圭一、尾﨑　誠（長崎大学大学院整形外科）

20) 特発性大腿骨頭壊死症における股関節液中サイトカイン濃度 Stage 間比較 …… 129
阿部裕仁、坂井孝司、高尾正樹、西井　孝、菅野伸彦
（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
中村宣雄　（協和会病院　人工関節センター）
安藤渉 大園健二　（関西労災病院整形外科）
三木秀宣　（国立大阪医療センター整形外科）

21) 酸化誘発ラット大腿骨頭壊死モデルにおける HSP27 発現の検討 …… 133
市堰　徹、金子聖司、兼氏歩、松本忠美（金沢医科大学整形外科）

22) 酸化誘発ラット大腿骨頭壊死モデルにおけるαトコフェロール投与による
予防効果の検討 …… 135
金子聖司、市堰　徹、兼氏　歩、松本忠美（金沢医科大学整形外科）

23) ステロイド性大腿骨頭壊死症ラットモデルにおける酸化ストレス …… 137
岡﨑俊一郎[1),2)]、名越　智[1)]、松本博志[2)]
（札幌医科大学生体工学・運動器治療開発講座[1)]、法医学講座[2)]）

24) Kinase inhibitor のステロイド性大腿骨頭壊死症に対する予防効果 …… 139
岡﨑俊一郎[1),2)]、名越　智[1)]、松本博志[2)]
（札幌医科大学生体工学・運動器治療開発講座[1)]、法医学講座[2)]）

25) Dynamic contrast-enhanced MRI を用いたステロイド性家兎骨壊死モデルの
血行動態の評価 …… 141
林　成樹、藤岡幹浩、池上　徹、齊藤正純、上島圭一郎、池上　徹、
生駒和也、久保俊一（京都府立医大大学院運動器機能再生外科学）
松田　修（京都府立医大大学院医学研究科免疫学）

26) 家兎骨壊死モデルにおけるステロイド投与後早期の血管攣縮関連蛋白の発現
－骨壊死発生、非発生群間での比較－ …… 148
池村　聡、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩崎賢優、岩本幸英
（九州大学大学院医学研究院整形外科）

27) ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける血管攣縮が骨壊死発生に及ぼす影響に
関する検討　－第３報－ …… 150
池村　聡、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩崎賢優、岩本幸英
（九州大学大学院医学研究院整形外科）

28) 大腿骨頭前方回転骨切り術後の骨 SPECT/CT 融合画像
～大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折症例の比較検討～ …… 153
本村悟朗、山本卓明、中島康晴、大石正信、濱井　敏、岩本幸英
（九州大学大学院医学研究院整形外科）

29) 大腿骨頭壊死症における骨 SPECT/CT 融合画像の定量的評価 …… 155
本村悟朗、山本卓明、中島康晴、大石正信、濱井　敏、岩本幸英
（九州大学大学院医学研究院整形外科）
阿部光一郎、本田　浩（九州大学大学院医学研究院放射線科）

30) 特発性大腿骨頭壊死症における大腿骨頭頚部の骨密度検討 …… 157
田村　理、西井　孝、菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
高尾正樹、坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）

31) 大腿骨頭壊死症における骨頭圧潰と大腿骨近位部骨密度の関連 …… 160
久保田聡、稲葉　裕、小林直実、雪澤洋平、池　裕之、阿多由梨加、齋藤知行
（横浜市立大学整形外科）

32) μCTを用いた大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰進行過程の検証 …… 163
高尾正樹、坂井孝司、西井　孝、菅野伸彦（大阪大学大学院医学研究科器官制御外科学）
中村宣雄（協和会病院人工関節センター）

33) 有限要素法解析を用いた大腿骨頭壊死症患者ごとの骨頭圧潰進行予測の試み …… 166
富岡政光、稲葉　裕、小林直実、池　裕之、雪澤洋平、大庭真俊、
久保田聡、阿多由梨加、齋藤知行（横浜市立大学整形外科）

34) ^{18}F-Fluoride PETを用いた特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰の出現予測 …… 168
久保田　聡、稲葉　裕、小林直実、雪澤洋平、池　裕之、阿多由梨加、齋藤知行
（横浜市立大学整形外科）

35) Bone marrow edema syndromeと診断するも特異な経過をたどった症例 …… 170
山本健吾、安藤　渉、小山　毅、花之内健仁、不動一誠、大園健二
（関西労災病院整形外科）

36) 臼蓋側骨壊死を伴った大腿骨頭壊死症の１例 …… 173
竹上靖彦、長谷川幸治、関泰輔 、松岡篤史、池内一磨、石黒直樹
（名古屋大学大学院整形外科）

37) 広範な壊死領域を有した大腿骨頭壊死症の一例 …… 176
坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、坂本昭夫、山口亮介、岩崎賢優、趙嘎日達、
烏山和之、岩本幸英　（九州大学大学院医学研究院整形外科）

38) 非典型的な画像所見を呈した大腿骨頭壊死症の１例 …… 179
烏山和之、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、坂本昭夫、池村　聡、岩崎賢優、
山口亮介、趙嘎日達、坂本悠磨、岩本幸英（九州大学大学院医学研究院整形外科）

39) 保存的に経過観察されている特発性大腿骨頭壊死症の検討 …… 182
安藤　渉、不動一誠、花之内健仁、小山　毅、山本健吾、大園健二
（関西労災病院整形外科）

40) 新規CT-based Navigation Systemを用いた大腿骨転子部骨切り術 …… 185
高尾正樹、西井 孝、坂井孝司、菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究院器官制御外科学）

41) CTデータを用いた簡便な大腿骨頭回転骨切術術前計画 …… 189
池渕充彦、岩城啓好、大田陽一、溝川滋一、箕田行秀、中村博亮
（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科）

42) 骨髄単核球移植術後の早期圧潰に対し大腿骨彎曲内反骨切り術を行った１例 …… 191
山崎琢磨、森　亮、濱西道雄、庄司剛士、石川正和、越智光夫
（広島大学大学院整形外科）
安永裕司（広島大学大学院人工関節・生体材料科学）

43) 圧潰した大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間弯曲内反骨切り術の
骨頭円形度評価 …… 194
関　泰輔、長谷川幸治、松岡篤史、池内一磨、石黒直樹
（名古屋大学整形外科）

44) 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術後の合併症に関する検討 …… 199
烏山和之、山本卓明、本村悟朗、池村　聡、岩崎賢優、山口亮介、趙嘎日達、
坂本悠磨、岩本幸英（九州大学大学院医学研究院整形外科）

45) 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭後方回転骨切り術後のX線学的予後の検討 …… 202
趙嘎日達、山本卓明、本村悟朗、池村　聡、岩崎賢優、山口亮介、
坂本悠磨、烏山和之、岩本幸英（九州大学大学院医学研究院整形外科）

46) 10代の広範囲大腿骨頭壊死に対する大腿骨頭後方回転骨切り術
-術後早期の壊死域修復に対するMRIからの検討- …… 205
石川　翼、渥美　敬、玉置　聡、中西亮介、渡辺　実、小林愛宙、
田邊智絵、梶原俊久（昭和大学藤が丘病院整形外科）

47) 特発性大腿骨頭壊死症に対する高度後方回転骨切り術後の壊死病巣の
局在について …… 207
田邊智絵、渥美　敬、玉置　聡、中西亮介、渡邉　実、小林愛宙、
石川　翼、柁原俊久（昭和大学藤が丘病院整形外科）

48) 大腿骨頭後方回転骨切り術における骨端中心と骨頭中心、頚部軸の関係 …… 210
中西亮介、渥美　敬、玉置　聡、渡邉　実、小林愛宙、田邊智絵、石川　翼
（昭和大学藤が丘病院整形外科）

49) 特発性大腿骨頭壊死症に対する高度後方回転骨切り術によって自然内反が
生じる …… 212
渡邉　実、渥美　敬、玉置　聡、中西亮介、小林愛宙、田邊智絵、石川　翼
（昭和大学藤が丘病院整形外科）

50) 骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害に対する大腿骨骨切り術の
術後長期成績 …… 214
坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、池村　聡、岩崎賢優、山口亮介、
趙嘎日達、烏山和之、岩本幸英（九州大学大学院医学研究院整形外科）

51) 大腿骨頭壊死症患者に対する表面置換型人工股関節全置換術
術中の骨頭内血流評価のためのサーモグラフィーの使用経験 …… 217
花之内健仁、山本健吾、安藤　渉、不動 一誠、小山　毅、大園健二
（関西労災病院整形外科）

52) 患者固有の人工股関節大腿骨ステム設置ガイド …… 220
伊藤英也、田中　栄、田中健之、大嶋浩文、田中滋之
（東京大学整形外科・脊椎外科）

53) 有痛性人工股関節 …… 222
樋口富士男、瓜生拓也、久米慎一郎、吉川英一郎、大川孝浩
（久留米大学医療センター整形外科・関節外科センター）

54) 大腿骨近位固定型人工股関節 CARP-H system
(Clione Anchored Replacement Prosthesis) について …… 225
山崎琢磨、森　亮、濱西道雄、庄司剛士、越智光夫
（広島大学大学院整形外科彦）
安永裕司（広島大学大学院人工関節・生体材料学）

55) 特発性大腿骨頭壊死症（ION）研究班所属整形外科での ION に対する
人工物置換術の登録監視システム　　平成 24 年度調査結果 …… 228
人工物置換術（治療Ⅲ）サブグループ
○小林千益、○松本忠美、大園健二、菅野伸彦（○サブグループリーダー）
久保俊一（前班長）、岩本幸英（班長）

56) 特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）
含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰に対する
安全性に関する臨床試験 …… 240
秋山治彦（京都大学医学部附属病院整形外科）

57) 特発性大腿骨頭壊死の進行抑制に対する PTH 製剤の有効性の臨床評価 …… 242
谷野弘昌、伊藤　浩（旭川医科大学整形外科）

58) 全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における
スタチンの大腿骨頭壊死予防効果の検討 …… 244
黒田　毅（新潟大学保健管理センター）
中枝武司、和田庸子、村上修一（新潟大学大学院腎・膠原病内科）
中野正明（新潟大学医学部保健学科）

59) 抗凝固剤とスタチンの併用によるステロイド性大腿骨頭壊死症の
予防投与における問題点の検討 …… 247
多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵（佐賀大学医学部膠原病・リウマチ内科）
長澤浩平（早良病院膠原病リウマチセンター）

研究者名簿

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療･予防法の開発を目的とした全国学際的研究
平成24年度研究者名簿

区　分	氏　名	所　属
研究代表者	岩本　幸英	九州大学大学院医学研究院整形外科
研究分担者	松本　俊夫	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 プロテオミクス医科学部門生体制御医学講座生体情報内科学
	松本　忠美	金沢医科大学運動機能病態学（整形外科学）
	渥美　　敬	昭和大学藤が丘病院整形外科
	久保　俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学
	竹内　　勤	慶應義塾大学医学部内科学
	馬渡　正明	佐賀大学医学部整形外科
	田中　良哉	産業医科大学第一内科学
	中村　博亮	大阪市立大学大学院医学研究科感覚運動機能大講座 整形外科学
	須藤　啓広	三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻病態修復医学 講座運動器外科学(整形外科学)
	尾崎　　誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学
	安永　裕司	広島大学医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学講座
	大園　健二	関西労災病院整形外科
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻 運動・形態外科学整形外科学
	菅野　伸彦	大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座
	田中　　栄	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 感覚・運動機能医学講座整形外科学
	山路　　健	順天堂大学医学部膠原病内科
	小林　千益	諏訪赤十字病院整形外科
	池川　志郎	独立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・ 骨関節疾患研究チーム
	天野　宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
	福島　若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	樋口富士男	久留米大学医学部整形外科学講座 久留米大学医療センター整形外科・関節外科センター
	黒田　　毅	新潟大学保健管理センター
	多田　芳史	佐賀大学医学部内科学講座膠原病・リウマチ内科
	山本　卓明	九州大学大学院医学研究院人工関節・生体材料学講座

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療･予防法の開発を目的とした全国学際的研究
平成24年度研究者名簿

区　分	氏　名	所　属
研究協力者	廣田　良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	藤岡　幹浩	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学
	小宮　節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座 整形外科学
	加藤　義治	東京女子医科大学整形外科
	三森　経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
	山本　謙吾	東京医科大学整形外科学教室
	帖佐　悦男	宮崎大学医学部整形外科
	眞島　任史	北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学講座
	杉山　　肇	神奈川リハビリテーション病院整形外科第一
	名越　　智	札幌医科大学整形外科学講座
	髙木　理彰	山形大学医学部整形外科学教室
	稲葉　　裕	横浜市立大学医学部整形外科
	赤池　雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 神経情報医学部門医療教育学講座医療教育学分野
	岡田　洋右	産業医科大学第一内科学
	齋藤　和義	産業医科大学第一内科学
	神野　哲也	東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科
	兼氏　　歩	金沢医科大学運動機能病態学（整形外科）
	西山　隆之	神戸大学大学院医学系研究科整形外科学
	岩城　啓好	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学
	加来　信広	大分大学医学部整形外科学
	加畑　多文	金沢大学医学部医学系研究科機能再建学
	西井　　孝	大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座
	石堂　康弘	鹿児島大学大学院医療関節材料開発講座
	野島　崇樹	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
	三木　秀宣	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター整形外科
	小平　博之	社会医療法人財団慈泉会相澤病院整形外科
	岸田　俊二	千葉大学大学院医学研究院整形外科学
	伊藤　英也	東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科九州大学大学院
	中村　吉秀	弘前大学大学院医学研究科整形外科
	宮本　健史	慶應義塾大学医学部寄附講座骨・免疫学
	秋山　治彦	京都大学大学院医学研究科整形外科

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究
平成24年度研究者名簿

区　分	氏　名	所　属
研究協力者	伊藤　　浩	旭川医科大学整形外科
	今井　祐記	東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野
	本村　悟朗	九州大学大学院医学研究院臨床医学部門整形外科学分野
	浦江　明憲	株式会社メディサイエンスプランニング

総括研究報告

特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究

(H21-難治-168)

主任研究者　岩本幸英
九州大学大学院医学研究院
整形外科学　教授

特発性大腿骨頭壊死症は、青・壮年期に好発し、日本全国で毎年2,000～3,000人の新規患者が発生する難病である。股関節機能障害による歩行障害を来たすが、その詳細な病因は未だ不明である。治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな問題となっている。加えて、青・壮年期に好発することから、労働能力の低下をきたし労働経済学的にも大きな問題となっている。このような背景に基づき、昭和50年に本症の調査研究班が組織され、本年で38年が経つ。この間、本研究班は日本のみならず世界的にも多大な業績を残し、医療福祉に貢献してきた。本研究班は、新たに2年間の期間で研究を行う予定で、初年度である本年度は、既に研究体制も確立され、各施設において効果的・効率的な研究が行われている。本研究班の最大の目的は以下の3点である。

- 全国疫学データ収集による、最新かつ正確な疫学データの解析
- 正確な診断基準を確立し、真の大腿骨頭壊死症患者を絞り込む
- ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法をの確立する

全国疫学データによれば、本疾患の約半数が、膠原病や移植など基礎疾患の治療として使用されたステロイド剤に関連して発生している。本症は、いわば医原性の側面を持つ。本事実は、国民の医療に対する安心と信頼に関わる問題になり得る。本症に対して、正確な診断を行い、適切な治療を行い、更に病態を解明し、本症の予防法を確立することは、日本国民にとっての重要な医学的課題である。

方法として、全国規模の疫学調査を行い、最新で正確な実態を明らかにする。疫学調査では過去36年にわたり行われてきた記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法で発生要因についても解明する。

そして、本研究の最大の目的である予防法開発に取り組んだ。世界初のプロジェクトとして、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の3要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の発生予防を臨床研究にて行う。本研究は、全国での学際的研究を行い、ステロイド性骨壊死発生の憂いなく、安心してステロイド治療を受けることのできる時代を導く。

なお、本研究遂行にあたってはヘルシンキ宣言を遵守し、患者の人権を尊重し、動物愛護に配慮するとともに、全ての研究は倫理指針に基づき、法的基準に則った上で行う。

1.　研究の目的

特発性大腿骨頭壊死症に対し、正確な診断基準の確立と、機能回復・再生を目指した医療経済学的に合理的で患者のQOL向上に直結する治療法を開発し、早期社会復帰を促進する。最終的に、安全で信頼性の高い骨壊死発生の予防法を開発し、骨壊死の発生の憂いなくステロイド治療を受けれる社会を導くことである。

2.　研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節破壊による歩行障害をきたし、その結果労働能力の低下をきたすなど労働経済学的に大きな損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。加えて、本疾患の約半数がステロイド剤投与に関連した医原性の側面を持っており、国民の医療に対する安心と信頼に関わる問題である。臓器移植や幹細

胞移植を含めた移植医療の発展に伴い、今後のさらにステロイド剤使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが予想される。

本症の診断・治療体系を確立し、病因を解明して予防法を確立し、ステロイド性骨壊死の憂いなく治療を受けれる時代にする必要がある。

3. 研究の特色・独創性

最大の特色は、全国規模の学際的アプローチを行う点である。具体的には、基礎医学(疫学、分子生物学担当)および臨床医学(内科、整形外科)の専門家が協力して研究を行う。代表的なテーマとして、疫学調査、予防法開発が挙げられる。

1) 全国疫学調査による病態把握

全国疫学調査における推計年間新患数は 2000-3000 人程度とされている。そのため、臨床データを収集するためには疫学的調査が必須である。これまで継続されてきた定点モニタリングシステムは、我が国における新規発生数の 40%を捉えることができるまでに成長した。難治性疾患研究班のなかで、現在まで定点モニタリングシステムを維持・拡大している研究班は他になく、世界的にも注目されている。また、全国疫学調査においても二次調査で欠損データを再調査し補完しているのは当研究班のみである。

2) 全国規模の学際的研究により予防法の開発を目指す

既に、動物実験では有意な効果が得られており、臨床研究で効果が確認できれば、早期に臨床応用が可能となる。世界初である画期的なプロジェクトとして、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の 3 要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の予防法を臨床的に検討する。

4. 研究計画

1) 全体研究計画

1. 疫学調査の継続による最新の患者動向の把握および発生要因の解明
2. 病態解析
   1) ステロイド剤の骨循環に及ぼす影響の解明
   2) 動物モデルを用いた病態の解析
3. 予防法の開発
   1) 酸化ストレス、血液凝固能および脂質代謝異常の抑制による予防法の開発
   2) ステロイド受容体に関する遺伝子解析
4. 診断、治療指針の確立
   1) 最新で正確な診断基準、病型分類、病期分類の確立
   2) 合理的な治療法の確立
      ① 既存治療法の評価
         1. 骨頭温存手術
         2. 人工物置換術
      ② コンピューター手術支援システムの開発・導入
      ③ 再生医療を用いた低侵襲治療法の開発
   3) クリティカルパスの作成
5. 研究成果の普及

上記の 5 つの研究項目について、それぞれの 24 名の分担研究者が研究協力者と共同で、研究を推進する。研究代表者は、その総括、意見集約にあたる。

本年度は下記に重点をおいて研究を遂行した。

1. 定点モニタリングおよび症例・対照研究のデータ収集の継続と解析
2. 新たに開始した症例・対照研究の継続
3. 脂質代謝異常治療薬、抗凝固薬および抗酸化剤の多剤併用療法による臨床的予防への着手
4. 病因としての酸化ストレスと血管内皮障害の評価
5. 遺伝子解析による病因・病態解明
6. 診断基準、病期分類、病型分類の見直し
7. 骨頭温存手術および人工物置換術の有効性の評価の継続

2) 個別の研究計画

1. 疫学調査

これまで 38 年にわたり継続してきた世界最大の新患症例データベースである定点モニタリングを継続して記述疫学特性の経年変化を解析し、多角的に患者像比較を行う。さらに新規研究として、年間 50 セットを収集して多施設参加継続型症例・対照研究で発生要因を監視する。

また、各都道府県単位で申請が行われている本症の特定疾患申請の現状を、調査票に基づき解析し、正確な実態を把握する。さらに、正確な診断基準を作成することで、真の大腿骨頭壊死症患者を絞りこむ。

2. 予防法の開発

世界初の画期的なプロジェクトとして、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の 3 要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の発生予防法を臨床的に検討する。本研究は、全国規模の学際的研究を行い、ステ

ロイド性大腿骨頭壊死症発生の憂いなく、安心してステロイド治療を受けれる時代を導く。

具体的には、SLE 新患患者において、ステロイド剤を初めて投与される患者を対象として、予防薬投与群を 150 症例収集し、骨壊死発生の予防効果を検討する。骨壊死発生の診断には、ステロイド投与前と投与後半年における MRI を用いる。参加施設は、現在のところ 7 施設で、既に各施設における IRB は承認済である。現在は、先進医療申請に向けて準備を行っている。

あわせて、ステロイド反応性を含めた遺伝子解析を行い、多くの危険因子を統合してより確実な本疾患発生の予測法を樹立する。

3. 診断および治療指針の確立

診断基準、病期分類、病型分類の見直しに向けて情報収集を行い、正確な診断基準を確立する。具体的には、骨端異形成症に伴う骨化障害例との鑑別(画像所見および遺伝子解析)、大腿骨頭の軟骨下骨折症例との鑑別を重点的に行う。

骨頭温存手術に関する全国レベルでの調査を継続し、その有効性を評価する。また、人工物置換術の合併症と耐用性および危険因子を明らかにして標準治療を決定するために、世界で最大規模の症例数を誇る人工物置換術の登録監視システムによる調査を継続する。

5. 本年度の成果の総括

本年度の研究成果を項目毎に総括する。なお、詳細な研究成果は各分担研究者による報告を参照されたい。

A. 疫学調査

(1) 大阪市立大学の高橋、福島、廣田らは、定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学について、1997 年から 2011 年までの過去 15 年間の新患例における集計結果を報告した。

解析対象は 3230 例であり、全期間での集計に加え、確定診断年に基づき 5 年毎(1997-2001/2002-2006/2007-2011)に期間を区切った集計も行った。男性の割合は全期間で 62%であり、明らかな経年変化は認めなかった。誘因の経年変化をみると、男性では「ステロイド全身投与歴あり(ステロイド性)」が減少し、「ステロイド全身投与歴・アルコール愛飲歴の両方あり」が増加していたが、有意な変化ではなかった。女性でもステロイド性が減少していたが、有意な変化ではなかった。確定診断時の年齢分布は、男性に関しては、30 歳未満と 40 代が減少し、50 代、60 代、70 代が増加していた。女性に関しては、30 歳未満と 50 代が減少、30 代、60 代、70 代が増加していた。ステロイド全身投与の対象疾患に関して、男性では、全身性エリテマトーデス(SLE)と腎移植が減少傾向であり、肺疾患は有意に増加していた。女性でも SLE は有意に減少、腎移植も減少傾向を示し、肺疾患と皮膚疾患は有意に増加していた。本症は難病であり稀な疾病であるが、本システムの継続により症例数が十分蓄積し、経年変化を捉えることができた。

(2) 大阪市立大学の高橋、福島、廣田らは、定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学について、1997 年から 2011 年までの過去 15 年間の手術例における集計結果を報告した。

解析対象は 2430 例 3103 関節であった。全期間での集計に加え、手術年に基づき 5 年毎(1997-2001/2002-2006/2007-2011)に期間を区切った集計も行った。

男性の割合は全期間で 60%であり、明らかな経年変化は認めなかった。誘因に関しても、男女ともに経年変化は認めなった。男性の手術時年齢に関しては、30 歳未満と 40 代が減少、50 代と 60 代で増加していた。女性に関しても、30 歳未満が減少、30 代、60 代、70 代で増加していた。術式に関しては、男女ともに、骨切り術と人工骨頭置換術が減少し、人工関節置換術が増加していた。本症は難病であり稀な疾病であるが、本システムの継続により症例数が十分蓄積し、経年変化を捉えることができた。

(3) 大阪市立大学の福島、高橋、廣田らは、特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究について報告した。

ステロイド・アルコール以外の要因も含めて特発性大腿骨頭壊死症(ION)の発生関連要因を幅広く調査するため、本研究班の班員が所属する 28 施設の協力を得て、多施設共同症例・対照研究を実施している。症例は、参加施設の整形外科を初診した患者で、初めて ION と確定診断された 20～74 歳の日本人である。対照は、症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者で、各症例に対し、性・年齢(5 歳階級)が対応する患者 2 例である(1 例は整形外科、もう 1 例は他科)。自記式質問票により生活習慣・既往歴等の情報を収集し、佐々木らの「自記式食事歴法質問票(DHQ)」により食習慣の情報を収集する。また、既存の臨床情報(血液検査所見、ステロイド全身投与に関する情報、ION の疾病特性に関する情報)を収集する。平成 22(2010)年 6 月以降、倫理審査の承認を得た施設から順次登録を開始している。平成 24(2012)年 12 月 7 日現在、213 人を登録済みである。このうち、データ解析に必要な情報が提出されており、1:N matched pair が完成している 60 症例 102 対照、60 pair(1:2 matched pair: 42 pair;

1:1 matched pair: 整形対照 14 pair, 他科対照 4 pair)について、食事からのビタミンE摂取とIONの関連を検討した。対象者全員では有意な関連を認めなかった。過去 1 年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合、ION に対するビタミンE摂取量が高い者のオッズ比は、境界域の有意性を伴って低下した(第 3 三分位の調整 OR: 0.29, 95%CI: 0.07-1.13)。この関連は、他科対照のみと比較した場合も保たれていた(第 3 三分位の調整 OR: 0.18, 95%CI: 0.03-0.95)。

昨年度の時点では matched pair の完成数が少なく、予備解析とせざるを得なかったが、今年度は整形外科対照・他科対照ともに登録が順調に進み、詳細な解析に付すことができた。今後、新たな仮説も含めてさらに検討を進めてゆく。

(4)名古屋大学の池内、長谷川らは、日本人における非外傷性大腿骨頭壊死症の疫学について報告した。

愛知県で 1 年間での非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は 130.4 例であった。この結果から日本での非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は約 2253 例、10 万人あたりの発生頻度は 1.76 例と推計された。全国の登録データより 2011 年度の我が国での非外傷性大腿骨頭壊死症の全登録数は 14,812 例であり、申請頻度は 10 万にあたり愛知県 8.04、福岡県 15.24 であり約 2 倍の差があった。非外傷性大腿骨頭壊死症の全申請例のうち、新規申請例の割合は、愛知県 15.7%、福岡県 16.5%と同等の結果となった。全申請例の約 16%が新規申請例と仮定すると日本での新規申請数は約 2370 例と推計された。

(5)九州大学の山口、山本、岩本らは、臨床調査個人票を用いた福岡県の特発性大腿骨頭壊死症患者の記述疫学調査を行った。

平成 21 年 7 月から平成 24 年 6 月までの 3 年間に、福岡県にて新規認定された特発性大腿骨頭壊死症患者 339 人について、臨床調査個人票を用いて記述疫学調査を行った。男女比は約 6:4 であった。発症時平均年齢は 52 歳で、男性は 40 代、女性は 60 代にピークを認めた。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」31%、「アルコール愛飲歴あり」37%、「両方あり」6%、「両方なし」25%であった。ステロイド投与対象疾患はネフローゼ症候群と皮膚疾患が最も多く、次いでSLEであった。パルス治療以外の最大ステロイド投与量は平均 41mg/日であり、平均 4.6 年使用されていた。平均飲酒量は 2.7 合/日であり、平均飲酒年数は 24.5 年であった。

(6)大阪大学の阿部、菅野らは、腎移植後に発生する特発性大腿骨頭壊死症の発生頻度について検討した。

腎臓移植後の免疫抑制療法は抗 CD 25 モノクローナル抗体(シムレクト)の登場により劇的に変化しており、免疫抑制剤やステロイドの投与量が減る一方で急性拒絶反応は減り、移植腎の機能、成績も向上している。以前、当施設で 2003 年以降の腎移植後大腿骨頭壊死症の発生がないことを報告したが、今回症例数を増やし 110 例の腎移植症例に MRI スクリーニングを行ったが大腿骨頭壊死症の発生は認めなかった。2003 年以前での 232 例中 8 例と比して減少傾向にあった(p=0.058)。

(7)札幌医科大学の大西、名越らは、特発性大腿骨頭壊死症の危険因子について検討した。

手術症例を対象とした検討を行った結果、ステロイド性、アルコール性に関する危険因子、基礎疾患、合併症は既報と同様の結果であった。狭義の特発性 15 例では、ウイルス性肝炎を 4 例に、腫瘍性疾患を 4 例に認め、これらが狭義の特発性の危険因子であることが示唆された。

(8)千葉大学の中村、岸田らは、ステロイド投与時年齢と骨壊死発生の関連について報告した。

ステテロイド投与時年齢と骨壊死発生の関連を明らかにするために MRI 前向き研究をおこなった。ステロイド投与後 1 年以内に両股・両膝MRIを撮像し、1 年以上前向きに経過観察しえた、全身性エリテマトーデス 676 関節を対象とした。経過観察率は 100%であった。骨壊死発生頻度は、小児 6%、思春期 49%、成人 41%であった。ロジスティック回帰分析により、思春期および成人は小児に対して、オッズ比で 10.3 倍骨壊死を生じやすかった。ステロイド投与時年齢は骨壊死発生の危険因子の1つであることが示唆された。

(9) 東京医科歯科大学の神野らは、ステロイド性大腿骨頭壊死症に対する副作用救済の現状について検討した。

医薬品医療機器総合機構および厚労省のデータより，わが国におけるステロイド性骨壊死に対する近年の救済の現状を解析した。過去の全国疫学調査から推察される患者数から考えて、救済制度の利用率は 2～3%程度と推察された。認定において因果関係や診断が問題とはなった例はなく、医療費・医療手当は全申請に対して給付が認められていたが、障害年金申請が認められていたのは 3 割弱であった。全国疫学調査に比し、男性にやや多く、原疾患としてSLEより気管支喘息が多い等の特徴がみられた。

(10)東京大学の田中らは、DPC データベースを用いた特発性大腿骨頭壊死症患者の入院医療費について検討した。

診断群分類包括評価(DPC)データベースを用い、全国のDPC導入病院で入院治療が行われた特発性大腿骨頭壊死症例を調査し、各術式ごとの入院医療費や在院日数を調査した。また、患者背景・術式を用いた多変量解析により、入院医療費へ影響を与える因子を検討した。平均入院医療費は人工股関節再置換術(re-THA)、人工股関節置換術(THA)、大腿骨頭回転骨切り術(RO)、人工骨頭置換術(BHA)、大腿骨近位部骨切り術(VO)の順で高く、在院日数は RO、VO、re-THA、BHA、THA の順で長かった。統計学的には、ステロイド傾向摂取、術前併存症数、術式が入院医療費に影響を与えていた。

B. 病態解析

(1)医科学研究所の池川は、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究を行った。

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)の同定、及び分子病態の解明のためのゲノム医科学的研究を行なった。患者サンプル、臨床情報を収集し、ゲノムDNAを抽出し、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化する等の研究インフラの整備を行なった。また、候補遺伝子アプローチにより、特発性大腿骨頭壊死症と診断されている症例の中には、II型コラーゲン遺伝子(*COL2A1*)の変異による単一遺伝子病として発症するものが存在することを発見した。

(2)弘前大学の岸谷、中村らは、特発性大腿骨頭壊死症と鑑別を要した骨端異形成症の一家系について報告した。

COL2A1 の変異は，重症例では高度の骨格形成異常と硝子体変性を来たす骨系統疾患である。近年、脊椎に明らかな異常がなく股関節にその主病変を持つ軽症例の報告が散見される。ION の診断には骨端異形成症を除外することが明記されているが、病態が多様であるがために誤って ION と診断されている可能性がある. 当初 ION と診断され、*COL2A1* 一塩基多型 SNP(c.1744G>A (p.Gly582Ser)) を同定することで確定診断に至った骨端異形成症の1例を経験した。

(3)慶応大学の宮本らは、SLE におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の疾患関連 SNPs を探索した。

特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイドの大量投与やアルコールの多飲などの背景因子に発症することが知られているが、未だ原因が同定されていない。原因遺伝子の同定は、特発性大腿骨頭壊死症の疾患発症予防などの対策開発に役立つと考えられる。

(4)慶応大学の竹内らは、SLE 患者に好発する大腿骨頭壊死症の背景となる免疫関連遺伝子の発現異常に関する解析を行った。

大腿骨頭壊死症は、SLE に高頻度に出現することからこの病態に免疫学的機序が関与する可能性を想定し、SLE 患者末梢血を用いた網羅的遺伝子発現解析を前向きに実施して、発症の背景となる SLE 特有の免疫関連遺伝子の発現を検討した。大腿骨頭壊死症の発症の背景にある SLE に特有な免疫異常に関わる分子群および経路として、プロテアソーム関連遺伝子群、HLA クラス I 遺伝子群、熱ショク蛋白ファミリー群が抽出された。RNAseq の結果からは、SLE 特異的特異的な 9 遺伝子が抽出された。このうち著明に発現亢進している遺伝子として SDC1 が抽出された。大腿骨頭壊死症の発症に SLE 特有の免疫異常および微小血管内皮障害の関与も考えられ、これらの異常がどのように病態に関わるかを今後さらに検討することが重要と考えられた。

(5)東京大学の今井らは、破骨細胞分化における動的クロマチン構造変換について報告した。

特発性大腿骨頭壊死症(ION)における骨破壊は、破骨細胞分化亢進による過剰な骨吸収が関与している可能性が考えられる。これまでに破骨細胞分化を担う転写因子が同定され、破骨細胞分化における転写制御ネットワークの一端が解明されつつあるものの、その全貌の解明には至っていない。そこで、我々は、近年、次世代シーケンサーを用いた DNase シーケンスにより、破骨細胞分化を制御する転写制御ネットワークの解明と、分化制御を担う転写因子を探索・同定を試みた。その結果、我々は、破骨細胞特異的なDNaseI hypersensitive site(DHS)を同定することに成功した。さらに、バイオインフォマティクス解析により、破骨細胞特異的なDHSに結合する転写因子の同定に成功した。今回の結果より、DNase シーケンスが破骨細胞分化の転写制御ネットワークの解明に有用であることが示唆された。本手法により、破骨細胞分化の分子基盤を明らかにすることにより、大腿骨頭壊死症における骨破壊の病態生理の解明に繋がる可能性が考えられる。

(6)産業医科大学の田中らは、間葉系幹細胞の骨芽細胞分化促進作用を介した大腿骨頭壊死症治療の可能性に関する研究を行った。

特発性大腿骨頭壊死症の病態として滑膜の炎症と間葉系幹細胞の異常が報告されている。研究者らは、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いて、骨芽細胞、軟骨細胞への分化誘導機構を研究し、IL-1 刺激により迅速かつ効率的に骨芽細胞へ分化し、wnt5a/ror2 シグナル伝達系の関与を解明した。今年度は、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いて