

201331011A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と
予防法開発への応用

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

平成 26 年 3 月

研究代表者 岩本幸英

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と
予防法開発への応用

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

平成 26 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病因遺伝子解析と予防法開発への応用 研究代表者 岩本幸英 | 3 |
| 3. 研究成果の刊行に関する一覧 | 9 |
| 4. 分担研究報告 | |
| 1) 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用 池川志郎（理化学研究所統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム） | 25 |
| 2) 骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害-特発性大腿骨頭壊死症との鑑別点 坂本悠磨、山本卓明、岩本幸英（九州大学大学院医学研究院整形外科） | 27 |
| 3) 血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果の検討 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） | 30 |
| 4) ステロイド性家兎骨壊死モデルにおけるエンドセリン誘発血管攣縮の関与 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英 （九州大学大学院医学研究院整形外科） | 33 |
| 5) 高コレステロール食を投与した家兎におけるステロイド骨壊死についての検討 趙嘎日達、山本卓明、池村 聡、本村悟朗、山口亮介、岩崎賢優、岩本幸英 （九州大学大学院医学研究院整形外科） | 37 |
| 6) ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の試み -SLE 新患患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防に関する 臨床試験およびステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同研究- 山本卓明、岩本幸英（九州大学医学研究院整形外科） | 40 |
| 7) SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発症率に関するワルファリンと スタチンの効果 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） | 42 |

研究者名簿

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用

平成 25 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 | 池川 志郎 | 独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・ 骨関節疾患研究チーム |
| | 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 整形外科 |

総括研究報告

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用

(H23 - 実用化 (難病) - 一般 - 011)

研究代表者 岩本幸英
九州大学大学院医学研究院
整形外科学 教授

特発性大腿骨頭壊死症は、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。本症は、青・壮年期に好発し、股関節機能障害による歩行障害を来す。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。しかし、その原因は未だ不明で、有効な予防法、決定的な治療法がない。このような背景に基づき、本研究の目的は、次世代シーケンス解析により、本症の原因遺伝子を解析し、また臨床における予防法を確立することである。

本研究の特色は、本事業の拠点研究班、他の一般研究班、及び既存の難病研究班との密接な連携下に、効率的、戦略的に大規模シーケンス解析、臨床応用研究を行うことで、解析情報の集約化、実験ノウハウの効率的な蓄積が可能となる点である。また、特発性大腿骨頭壊死症調査研究班（以下、難病班と略）との連携も積極的に行う。難病班には国内の大腿骨頭壊死症に対する治療を行っている主な施設がすべて参加している。この All Japan の体制下に収集した質の高い症例を包括的に解析する。そして、その結果を難病班で38年間にわたり蓄積された豊富な臨床データと合わせて解析する。加えて、難病班にて世界に先駆けて開発されたステロイド性骨壊死実験動物モデルを利用し、本研究班で得られたデータを有機的に統合し、臨床における予防法を確立する。

本年度は、昨年度に引き続き特発性大腿骨頭壊死症患者およびその関連疾患症例の収集を全国レベルで行い、それらの DNA サンプルの集積と解析、疫学情報の集積とその解析、実験動物モデルを用いた予防法開発に向けた基礎的研究に重点を置き研究を行った。

1. 研究の目的

特発性大腿骨頭壊死症に対し、その原因遺伝子の解明と、それに基づく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のない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。

しかし、現在、特に遺伝的要因（原因遺伝子）については全く研究がない。多くの有効な外科的治療も開発されているが、外科的侵襲の回避という観点からも、ADL 障害のない健康な生活を営むためには、本症の原因解明は急務で、原因遺伝子の同定及びそれに基づく発症のリスクの予測は、予防医学の観点からも必須である。

3. 研究の特色・独創性

本事業の拠点研究班、他の一般研究班、及び既存の難病研究班との密接な連携下に、効率的、戦略的に大規模シーケンス解析、臨床応用研究を行うこと

で、解析情報の集約化、実験ノウハウの効率的な蓄積が可能となる点である。また、難病班との連携も積極的に行う。難病班には国内の大腿骨頭壊死症に対する治療を行っている主な施設がすべて参加している。この All Japan の体制下に収集した質の高い症例を包括的に解析する。そして、その結果を難病班で 38 年間にわたり蓄積された豊富な臨床データと合わせて解析する。質の高い症例と臨床データに基づき、多施設共同でゲノム解析を行う点が最大の特徴である。以下にその特色を述べる。

・特発性大腿骨頭壊死症調査研究班との連携

上記研究班は 38 年間継続しており、膨大な臨床データの蓄積、正確な疾患知見の集積など、ゲノム疫学研究への大きなインフラがある。これと密に連携し研究を行うことができるので、患者集積、臨床データの解析等に全く問題がない。最大の特徴は、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。さらに、この難病研究班で行われた動物モデルを用いた研究成果もフィードバックする。

・世界初の特発性大腿骨頭壊死症の全ゲノムシーケンス解析

ゲノムシーケンスのみならず、本症の大規模なゲノム解析の研究は過去にない。我が国の他のグループや外国のように、単に診断名だけで患者を集めて、ゲノムをシーケンスして遺伝子を捜すのではなく、本症に精通する特発性大腿骨頭壊死症調査研究班（班長は本研究申請者の岩本幸英）で蓄積されてきた質の高い臨床データとの照合を行うことで、高い精度で原因遺伝子を突き止めることが可能となる。

・拠点研究班との密な連携と、それによるゲノム研究の十分な実績と実力

共同研究者の池川は、骨関節の遺伝性難治疾患、11 疾患で原因遺伝子を同定するなど、難病の原因解明に数多くの実績がある。また、池川の属する理化学研究所（以下、理研）ゲノム医科学研究センターは、ゲノムプロジェクト、国際 Hapmap プロジェクトで明らかかなようにゲノムデータ解析で世界をリードしている。シーケンス拠点研究班として、全エクソンシーケンスで日本で一番の原因遺伝子同定の実績のある松本直通的の拠点と連携して研究を推進する。松本班は本研究班を含む 4 つ一般班の拠点となっている。

4. 研究計画

1) 全体研究計画

研究は以下の主項目からなる。

- (1) 特発性大腿骨頭壊死症と鑑別困難な骨系統疾患の exome sequence
- (2) 狭義の特発性（非ステロイド性、非アルコール性）大腿骨頭壊死症の全ゲノムシーケンス解析
- (3) ステロイド性大腿骨頭壊死症の感受性遺伝子の同定のための re-sequence。相関解析で決定した領域の exome sequence
- (4) 狭義の特発性、ステロイド性、アルコール性の全てを含めた大腿骨頭壊死症のゲノム解析
- (5) 真の骨壊死患者の絞りこみのための、正確な診断基準の確立
- (6) 遺伝子情報と疫学情報の統合によるリスク予測モデルの開発と応用
- (7) ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発

上記の 7 つの研究項目について、3 名の分担研究者とそれぞれの研究協力者、および全国の 15 施設からなる協力施設において研究を行った。

2) 個別の研究計画

(1) 症例集積とゲノム解析（池川、山本、多田、岩本）：1-3 年目

特発性大腿骨頭壊死症（狭義の特発性、ステロイド性、アルコール性）患者約 1000 名を収集する。さらに骨壊死と類似の臨床像を呈する骨系統疾患患者 10-20 名、ステロイド投与歴があるが大腿骨頭壊死症を発生していない患者群を 100 名程度も収集する。

収集と同時に匿名化された血液サンプルから DNA を抽出し、拠点班と連携して、ゲノムシーケンスを解析する。さらに、理研ゲノム医科学研究センターにおいて、患者群のゲノム情報と対照群のゲノム情報を統計学的に比較検討すると共に、疫学的情報、生化学的情報との相関も検討する。具体的な解析項目は、以下を予定している。

- a) 大腿骨頭壊死症と類似の臨床像を呈する骨系統疾患の エキソンチャプチャー法による exome sequence（全エキソンのシーケンス解析）
- b) 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の全ゲノムのシーケンス解析
- c) ステロイド性大腿骨頭壊死症の相関解析で決定した領域の感受性遺伝子同定のための exome sequence による re-sequence

(2) 生活環境・投与薬剤等の疫学的調査 (山本) :
1-3 年目

対象の特発性大腿骨頭壊死症患者に対し、「特発性大腿骨頭壊死症 臨床情報調査票」を用いて生活環境・投与薬剤等に関する疫学的調査を行い、臨床疫学データベースを構築する。

(3) ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発 (山本) : 1-3 年目

難病研究班との連携により開発された、ステロイド性骨壊死動物モデルを用い、主に肝臓におけるステロイド代謝酵素に着目し、その発現様式、遺伝子多型を解析し、病態解明を行う。あわせて、予防法開発に向け、各種薬剤を用いた骨壊死発生予防効果を検討する。

5. 本年度の成果と総括

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。

(1) 理化学研究所の池川は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にゲノム医科学的解析を行なった。

「GWAS」

得られた genotyping データをもとに imputation を行ない、様々な層別化での相関を検討した。以下のような数のゲノムレベルでの相関 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を示す SNP (single nucleotide polymorphism) を同定した。

1. 特発性大腿骨頭壊死症 (全体)

6 SNP ($P = 6.33 \times 10^{-10} \sim 1.11 \times 10^{-28}$)

2. ステロイド性大腿骨頭壊死症

2 SNP ($P = 3.29 \times 10^{-8}, 5.48 \times 10^{-22}$)

3. アルコール性大腿骨頭壊死症

16 SNP ($P = 2.47 \times 10^{-8} \sim 6.51 \times 10^{-25}$)

「exome 解析」

まず、家族歴の明らかなもの、X 線上の特徴的な表現型を持つもの等、臨床的に単一遺伝子の変異による骨頭壊死、骨頭骨化障害が強く疑われる 12 例について、II 型コラーゲンをコードする *COL2A1* 遺伝子を候補遺伝子として変異を調べた。5 例で遺伝子変異を同定した。4 例は新規の変異で、いずれもコラーゲンの triple helical domain のグリシンの置換であった。1 例は東アジア人に多く見られる既知の

大腿骨頭壊死の変異 (Gly1170Ser) であった。これら以外の例に対して全 exome 解析を行った。17 例について、次世代シーケンシングとそれに続くデータ解析を終了し、複数例に共通し、少なくとも 1 つはタンパク質に明らかに構造異常を起こすと考えられる変異 (stop codon 変異、もしくは splice-site 変異) を持つ遺伝子を 6 つ同定した。

(2) 九州大学の坂本、山本、岩本らは、骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害について、大腿骨頭壊死症との鑑別点に関する研究を行った。

骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害においては、骨化障害の程度が軽微な場合、特発性大腿骨頭壊死症と類似した所見を呈することがある。両者の病態や遺伝性は異なるため、治療方針や患者説明も異なる。そのため、特発性大腿骨頭壊死症の診断の際には、骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害との鑑別が必要となる。

(3) 九州大学の池村、山本、岩本らは、家兎ステロイド性骨壊死モデルを用いて血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果を検討した。

45 羽の成熟日本白色雄家兎を 2 群に分類した。Fasudil (ファスジル) 投与群 (25 羽) には、メチルプレドニゾロン (MPSL) 20mg/kg 筋注直前より、Fasudil (15mg/kg) + 生理食塩水 50ml を 7 日間、1 日 2 回 30 分かけて点滴静注を行った。Control 群 (20 羽) には MPSL 20mg/kg 1 回筋注のみ行った。2 週で犠牲死とし、病理組織学的検討を行った結果、Fasudil 投与群の骨壊死発生率は 32% (8/25 羽) であり、Control 群 (75%: 15/20 羽) に比し有意に抑制されていた ($P < 0.01$)。

(4) 九州大学の山口、山本、岩本らは、ステロイド性家兎骨壊死モデルにおけるエンドセリン誘発血管攣縮の関与について検討した。

ステロイド投与が血管に及ぼす影響として、NO 産生低下を介した血管内皮障害や、endothelin-1 などの血管平滑筋収縮の効果増強が報告されており、ステロイド性骨壊死発生に血管攣縮が関与している可能性が示唆されている。本研究の目的は、ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける endothelin-1 誘発血管攣縮の関与を検討することである。28 週齢以上の日本白色家兎 30 羽に対して、メチルプレドニゾロン 20mg/kg 筋注直前からエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン 15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、1 週間継続した。2 週後の病理学的評価にて骨壊死が

認められたのは 5/20 (25%) であり、約 7 割の発生率が期待されるステロイド性家兎骨壊死モデルにおいて、骨壊死発生抑制効果が示唆された。

(5) 九州大学の趙、山本、岩本らは、高コレステロール食を投与した家兎におけるステロイド性骨壊死について検討した。

市販の高コレステロール食を2週間与えた28週齢以上の雄日本白色家兎 20羽 (CHOL 群) と、通常食を与えた20羽 (CTR 群) に対して、メチルプレドニゾロン 20mg/kg を単回筋注し、2週後に犠牲死とした。CTR 群ではステロイド投与後に高コレステロール血症、中性脂肪高値が認められ、骨壊死発生率は60% (12/20) であった。一方、CHOL 群はステロイド投与前から著明な高コレステロール血症を呈したが、骨壊死発生率は15% (3/20) と有意に低かった。

(6) 九州大学の山本、岩本らは、ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の試みとして、SLE 新患患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防に関する臨床試験およびステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同研究を立ち上げた。

ステロイド性骨壊死発生予防を目指して、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法開発に向けた臨床試験を計画した。抗血小板薬(プラビックス)、スタチン(リパロ)、抗酸化剤(ユベラ)の3剤併用投与による臨床試験を行う。さらにステロイド感受性に関する遺伝子解析を行い、骨壊死の発生の有無に基づいたステロイド感受性に関するゲノム調査を行った。

(7) 佐賀大学の多田らは、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発症率に関するワルファリンとスタチンの効果を検討した。

ステロイド性大腿骨頭壊死症 (ONF) は全身性エリテマトーデス (SLE) において高頻度に発生する合併症であり、治療開始後早期に発生する。以前より我々は、ワルファリンとスタチンを用いて SLE における ONF の発生・発症を予防する研究を行ってきた。今回は、既に終了した多施設共同研究の症例に加えてそれ以後の症例も含めた当施設単独での予防投与の成績に関し、特に ONF 発症の予防について検討を行った。予防投与群は3か月間投薬を行った群と少なくとも1か月以上服薬した群を設定し、予防を行わなかった群と比較した。予防完遂群27例、1か月以上投与群34例、対照群12例であった。ONF 発生率はそれぞれ19%、24%、42%、ONF 発症率は7%、9%、

25%であった。ONF 非発症の生存率は予防完遂群、1か月以上投与群ともに対照群よりも良好であった。予防群における発生率、発症率は前回の多施設共同研究とほぼ同程度であったが、非発症率の推移からはワルファリンとスタチンによる予防の有効性が示唆された。

6. 評価

1) 達成度について

全体研究計画に沿って、進捗状況および達成度を記載する。

1・症例収集とゲノム解析

既に、池川がゲノムワイド相関解析により、特発性大腿骨頭壊死症の疾患感受性に関連する22個のSNPを同定した。また、次世代シーケンサーを用いたexome解析により、6つ大腿骨頭壊死症の候補疾患遺伝子を発見するなど、極めて有益なデータが蓄積された。さらに収集症例数1500例を超え、当初の予定を達成している。

2・生活環境・投与薬剤等の疫学的調査

既に、特発性大腿骨頭壊死症の発生率を世界で初めて明らかにし、診断基準の確立、鑑別疾患の整理を行っており、予定した研究成果が得られた

3・ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発

動物モデルの解析により、臨床試験のプロトコル案が作成された。

具体的には、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法開発に向けた臨床試験として、抗血小板薬(プラビックス)、スタチン(リパロ)、抗酸化剤(ユベラ)の3剤併用投与による臨床試験が行われることとなり、さらにステロイド投与による骨壊死の発生の有無に基づいたステロイド感受性に関するゲノム調査を開始するなど、順調に研究が行われた。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

特発性大腿骨頭壊死症は厚生労働省の難治性特定疾患に指定されており、国家的に重要な疾患と認識されている。本研究は、ゲノム解析に基づき、骨壊死発生の憂いのない社会を導くものである。予防医学が重要とされる今、その成果が医学的・社会的に、そして世界的に期待されている。かつて人類が、薬剤により結核を克服したのと同様、60年余にわた

り苦しんできた骨壊死の撲滅は、外科的治療の回避にもつながり、今般の厳しい医療経済に対しても、多大な貢献が期待できる。

その予防法開発のカギとなる原因遺伝子の解明は、いまだ世界的にもなされておらず、各国が凌ぎを削っているのが現状である。本研究班が、松本班を中心とする一大ゲノムシーケンス拠点、並びに特発性大腿骨頭壊死症調査研究班と共同し、これまでに蓄積された質の高いデータを基に原因遺伝子を解明することは、厚生労働省による難病研究の横断的連携の成果として価値が高いものであるとともに、知財確保にもつながり日本国民の医療経済の観点からも意義がある。さらに韓国との国際共同研究も行う予定であり、世界初の試みとして注目に値する。

本疾患はステロイド剤投与に関連して発生する医原性の側面を持つ。今後も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。本研究により、ステロイド性骨壊死の憂いなくステロイド治療を受けれる時代を導くことは、患者サイドのみならず、医療経済的、労働経済的にも大きな意義がある。さらに、本研究は、疫学特性の経年変化を把握することも目的としており、行政的な取り組みの効果を客観的に評価できる。

また本症の最新の診断基準を確立したことにより、全国共通で確実な診断が可能となり、真の大腿骨頭壊死症患者を絞りこむことができることが可能となった。特にこれまでは、大腿骨頭軟骨下骨折の患者が骨壊死に4-10%含まれているとの報告もあり、そのような疾患を鑑別疾患に盛り込むことが出来たことは、医療費補助が行われており本症への適切な医療費助成という観点からも大きな意義がある。

3) 今後の展望について

再現性の確認のための更なる症例数の集積と、それに基づいた追加のゲノム解析および臨床における予防法開発について、引き続き研究を行うことで、予防につながる新知見が得られる可能性が極めて高い。

4) 研究内容の効率性について

本研究は、各専門領域に基づいた全国規模の多施設学際的研究を行っており、さらに韓国との国際共同研究も行う予定であり、世界に類をみない研究体

制である。適材適所の観点からも研究班の効率は極めて良好である。

研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

研究代表者：岩本幸英

- Sato T, Nakashima Y, Akiyama M, Yamamoto T, Mawatari T, Itokawa T, Ohishi M, Motomura G, Hirata M, Iwamoto Y
Comparison of polyethylene wear between highly crosslinked and annealed UHMWPE and conventional UHMWPE against ceramic heads in total hip arthroplasty.
Bioceramics 2013;24:279-284.
- Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwamoto Y
Radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years.
J Orthop Sci 2013;18:277-283.
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y
Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
Bone 2013;53(2):329-335.
- Sato T, Nakashima Y, Matsushita A, Fujii M, Iwamoto Y
Effects of posterior pelvic tilt on anterior instability in total hip arthroplasty: A parametric experimental modeling evaluation.
Clin Biomech(Bristol, Avon) 2013;28(2):178-181.
- Nakashima Y, Mashima N, Imai H, Mitsugi N, Taki N, Mochida Y, Owan I, Arakaki K, Mawatari T, Motomura G, Ohishi M, Doi T, Kanazawa M, Iwamoto Y
Clinical and radiographic evaluation of total hip arthroplasties using porous tantalum modular acetabular components: 5-year follow-up of clinical trial.
Mod Rheumatol 2013;23(1):112-118.
- Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y
The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head.
Bone Joint J 2013;95-B(3):320-325.
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Iwamoto Y
Radiologic measurements associated with the prognosis and need for surgery in patients with subchondral insufficiency fractures of the femoral head.
AJR Am J Roentgenol 2013;201(1):W97-W103.
- Itokawa T, Nakashima Y, Yamamoto T, Motomura G, Ohishi M, Hamai S, Akiyama M, Hirata M, Hara D, Iwamoto Y
Late dislocation is associated with recurrence after total hip arthroplasty.
Int Orthop 2013;37(8):1457-1463.
- Hara D, Nakashima Y, Yamamoto T, Higashihara S, Todo M, Hirata M, Akiyama M, Iwamoto Y
Late Failure of annealed highly cross-linked polyethylene acetabular liner.

- J Mech Behav Biomed Mater 2013;23:206-212.
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
The utility of clinical features for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head.
Arch Orthop Trauma Surg 2013;133(12):1623-1627.
 - Sakamoto Y, Yamamoto T, Motomura G, Sakamoto A, Yamaguchi R, Iwasaki K, Zhao G, Karasuyama K, Iwamoto Y
Osteonecrosis of the femoral head extending into the femoral neck
Skeletal Radiol 2013;42(3):433-436.
 - Hirata M, Nakashima Y, Ohishi M, Hamai S, Hara D, Iwamoto Y
Surgeon error in performing intraoperative estimation of stem anteversion in cementless total hip arthroplasty
J Arthroplasty 2013(in press)
 - Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwasaki K, Iwamoto Y
Cholesterol- and lanolin-rich diets may protect against steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
Acta Orthopaedica(in press)
 - Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y
Cytochrome P4503A activity affects the gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
Int J Exp Pathol 2013(in press)
 - Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head.
Br J Radiol (BJR) 2012;85:214-218.
 - Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y
Effects of an anti-platelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
Rheumatology 2012;51:789-793.
 - Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Mid-term results of transtrochanteric anterior rotational osteotomy combined with shelf acetabuloplasty for osteonecrosis with acetabular dysplasia: a preliminary report.
J Orthop Science 2012;17(3):239-243.
 - Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.
J Orthop Science 2012;17(4):390-396.
 - Sato T, Nakashima Y, Akiyama M, Yamamoto T, Mawatari T, Itokawa T, Motomura G, Ohishi M, Hirata M, Iwamoto Y
Wear resistant performance of highly crosslinked and annealed ultra-high molecular weight polyethylene against ceramic femoral heads in total hip arthroplasty.
J Orthop Res 2012;30(12):2031-2037.
 - Akiyama M, Nakashima Y, Fujii M, Sato T, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Matsuda S, Iwamoto Y

- Femoral anteversion is correlated with acetabular version and coverage in Asian women with anterior and global deficient subgroups of hip dysplasia. A CT study
Skeletal Radiol 2012;41(11):1411-1418.
- Kawahara S, Nakashima Y, Oketani H, Wada A, Fujii M, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Satoh T, Akiyama M, Fujii T, Takamura K, Iwamoto Y
High prevalence of acetabular retroversion in both affected and unaffected hips after Legg-Calve-Perthes disease.
J Orthop Science 2012;17(3):226-232.
 - Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational osteotomy.
Orthopaedic Review and Research 2012;4:5-8.
 - Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y
Alcohol-induced osteonecrosis -Dose and duration effect
Int J Exp Path 2012;93:78-80.
 - Kumamaru H, Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Iwamoto Y, Okada S
Age-related differences in cellular and molecular profiles of inflammatory responses after spinal cord injury
J Cell Physiol 2012;227(4):1335-1346.
 - Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Iwamoto Y, Miyanishi K, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H, Okano K, Karita T, Ando K, Hamaki T, Hirayama T, Iwata K, Nakasone S, Matsuura M, Mawatari T
Osteoarthritis hip joints in Japan -Involvement of acetabular dysplasia-
J Orthop Sci 2011;16(2):156-164.
 - Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head.
J Bone Joint Surg 2011;93B:184-187.
 - Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y
Incidence of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population
Arthritis Rheum 2011;63:3169-3173.
 - Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y
Lipid metabolism abnormalities in alcohol-treated rabbits: a morphometric and haematologic study comparing high and low alcohol doses
Int J Ex Path 2011;92:290-295.
 - Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults.
Clinical Imaging 2011;35:208-213.
 - Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y

- MRI-detected double low-intensity bands in osteonecrosis of the femoral head
J Orthop Science 2011;16:471-475.
- Nakashima Y, Kubota H, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y
Transtrochanteric rotational osteotomy for late-onset Legg-Calve-Perthes disease.
J Pediatr Orthop 2011;31:S223-228.
 - Fujii M, Nakashima Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y
Effect of intra-articular lesions on the outcome of periacetabular osteotomy in patients with symptomatic hip dysplasia.
J Bone Joint Surg 2011;93B:1449-1456.
 - Okada S, Saiwai H, Kumamaru H, Kubota K, Harada A, Yamaguchi M, Iwamoto Y, Ohkawa Y
Flow cytometric sorting of neuronal and glial nuclei from central nervous system tissue
J Cell Physiol 2011;226(2):552-558.
 - Doi T, Harimaya K, Mitsuyasu H, Matsumoto Y, Masuda K, Kobayakawa K, Iwamoto Y
Right thoracic curvature in the normal spine
J Orthop Surg Res 2011;14:6(1):4.
 - Takeuchi N, Mitsuyasu H, Nakanishi T, Nishimura S, Shimoto T, Higaki H, Hashizume M, Iwamoto Y
The orientation of orthopaedic metallic devices relative to the frequency-encoding gradient affects susceptibility artifacts: An experiment using open MR imaging
Fukuoka Acta Med 2011;102(5):185-194.
 - Fujii M, Nakashima Y, Sato T, Akiyama M, Iwamoto Y
Pelvic deformity influences acetabular version and coverage in hip dysplasia
Clin Orthop Relat Res 2011;469:1735-1742.
 - 岩本幸英
難治性疾患の今～臨床のピットフォール～
第20回特発性大腿骨頭壊死症
Medical Tribune 2011;44(45):56.
 - 岩本幸英
特発性大腿骨頭壊死症-厚生労働省班研究の成果-
日整会誌 2011;85:225-232.
 - 岩本幸英、久保俊一、松本忠美、渥美敬、菅野伸彦、田中栄、山本卓明、廣田良夫、長澤浩平
特発性大腿骨頭壊死症
重篤副作用疾患対策マニュアル 第5集 175-193 日本医薬情報センター 2011
 - 井浦国生、中島康晴、秋山美緒、池田啓一、岩本幸英
ペルテス病後に発生した Femoroacetabular impingement の一例
整形外科と災害外科 2013;62(1):119-123.
 - 中川剛、糸川高史、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、大石正信、秋山美緒、岩本幸英
32mm 径骨頭は人工股関節置換術後の脱臼率を低下させる
整形外科と災害外科 2013;62(2):217-219.

- ・ 本村悟朗、山本卓明、阿部光一郎、中島康晴、大石正信、濱井敏、本田浩、岩本幸英
 特発性大腿骨頭壊死症における SPECT/CT 融合画像の応用
 Bone Joint Nerve 2013;3(3):457-460.
- ・ 山本卓明、岩本幸英
 ステロイド性大腿骨頭壊死の診断・治療・予防
 特殊な状況と合併症への対応 特集 寛解を目指す膠原病診療
 内科 2013;112(1):85-90.
- ・ 中島康晴、秋山美緒、藤井政徳、原大介、平田正伸、山本卓明、本村悟朗、大石正信、濱井敏、岩本幸英
 Periacetabular osteotomy における臼蓋骨片の至適移動方向の検討
 Hip Hoint 2013;13(39):12-18.
- ・ 山本卓明、岩本幸英
 特発性大腿骨頭壊死症.
 医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック 寺本民生監修、日本臨床社、大阪、2013:606-608.
- ・ 編集委員：岩本幸英、安田和則、馬場久敏、金谷文則
 担当編集委員：岩本幸英
 OS NOW Instruction No. 25 人工関節置換術の合併症対策テクニック 予防と対処のコツ
 メジカルビュー社、東京、2013
- ・ 岩本幸英
 神中整形外科学 改訂 23 版 上巻、総論 部位別疾患
 編集 岩本幸英
 南山堂、東京、2013
- ・ 山本卓明、岩本幸英
 大腿骨頭壊死症 整形外科医が知っておくべき非腫瘍性骨関節疾患の組織像
 整形外科 2012;63(6):574-576.
- ・ 山本卓明、岩本幸英
 特発性大腿骨頭壊死症
 Ⅲ. 副作用各論-重大な副作用-骨・関節 医薬品副作用学 (第 2 版) -薬剤の安全使用アップデート-
 日本臨床 2012;70(6):749-754.
- ・ 山本卓明、岩本幸英
 特発性大腿骨頭壊死症 [股関節]
 第 4 章関節の外傷と障害
 できる! 画像診断入門シリーズ 骨軟部画像診断のここが鑑別ポイント改訂版
 編集: 福田国彦、羊土社、東京、84-85, 2012 (分担執筆)
- ・ 桑島海人、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、大石正信、秋山美緒、岩本幸英
 寛骨臼移動術後に発生した恥骨疲労骨折の検討
 整形外科と災害外科 2012;61(1):17-20.
- ・ 川原慎也、中島康晴、藤井政徳、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、松下昌史、高杉紳一郎、岩本幸英
 ペルテス病後の臼蓋後捻の検討

- 整形外科と災害外科 2012;61(2):270-273.
- 本村悟朗、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、大石正信、岩本幸英
特発性大腿骨頭壊死症に対する bipolar 型人工骨頭置換術の成績不良因子の検証
Hip Joint 2012;38:17-19
 - 山本卓明、山口亮介、岩本幸英
変形性関節症、整形外科医が知っておくべき非腫瘍性骨関節疾患の組織像
整形外科 2012;63(4):358-359.
 - 山本卓明、岩本幸英
関節内脆弱性骨折の画像診断
骨質評価法：骨イメージング-2
Osteoporosis Japan 2012;20(2):58-62.
 - 山本卓明、岩本幸英
急速破壊型股関節症 整形外科医が知っておくべき非腫瘍性骨関節疾患の組織像
整形外科 2012;63(7):668-669.
 - 岡崎賢、岩本幸英
最新の軟骨画像評価技術
MB Orthop 2012;25(6):7-13.
 - 中島康晴、岩本幸英
寛骨臼移動術の適応と限界②私の治療法
Arthritis 運動器疾患と炎症 2012;10(2):20-26.
 - 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 整形外科医が知っておくべき非腫瘍性骨関節疾患の組織像
整形外科 2012;63(12):1288-1289.
 - 岡崎賢、岩本幸英
T1 ρ (rho) マッピングおよび T2 マッピング MRI による関節軟骨基質の評価
運動器疾患の画像診断、III. MRI 診断、1. 関節軟骨の評価
別冊整形外科 2012;62:70-73.
 - 岩崎賢優、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英
MRI による大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の予後予測の試み
運動器疾患の画像診断、III. MRI 診断、9. その他
別冊整形外科 2012;62:154-157.
 - 本村悟朗、山本卓明、岩本幸英
骨 SPECT/CT 融合画像を用いた大腿骨頭壊死症の病態評価
運動器疾患の画像診断、VI. その他の画像診断
別冊整形外科 2012;62:208-210.
 - 中島康晴、岩本幸英
変形性股関節症
ロコモティブシンドロームの原因疾患と治療、特集/ロコモティブシンドローム診療の実際

- 臨床と研究 2012;89(11):41-45.
- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
臨床雑誌「整形外科」 2012;63(12):1288-1289.
 - 馬渡太郎、岩本幸英
リセドロネート治療における治療開始時骨密度
Osteoporosis Japan 2012;20(1):226,
 - 中島康晴、佐藤太志、岩本幸英
骨溶解(osteolysis)の診断と対策 臨床的立場から
THAの合併症対策
関節外科 2012;31(2):180-187.
 - 山本卓明、岩本幸英
第12章：骨・関節系疾患の医療ニーズ
第3節 特発性大腿骨頭壊死症
希少疾患／難病の診断・治療と製品開発、1212-1217, 2012
 - 高杉紳一郎、河野一郎、上島隆秀、増本賢治、岩本幸英
太極拳による高齢者の運動機能向上
III.ロコモティブシンドローム対策トレーニング
ロコモティブシンドローム
メディカルレビュー社、大阪、263-269, 2012 (分担執筆)
 - 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と一過性大腿骨頭萎縮症 [股関節]
第4章関節の外傷と障害
できる！画像診断入門シリーズ 骨軟部画像診断のここが鑑別ポイント改訂版
編集：福田国彦、羊土社、東京、86-87, 2012 (分担執筆)
 - 金沢正幸、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、岩本幸英
Tantalum porous 白蓋コンポーネントを用いたTHA 中期成績
整形と災害外科 2011;60(1):1-4.
 - 松浦達巳、中西義孝、日垣秀彦、白石善孝、梅野貴俊、下戸健、石川篤、三浦裕正、岩本幸英
人工関節の表面テクスチャリングが高分子量ポリエチレンの摩耗に及ぼす影響
臨床バイオメカニクス 2011;32:231-238.
 - 東藤貢、北村英輔、藤井政徳、佐藤太志、中島康晴、岩本幸英
有限要素法による表面置換型人工関節置換股の応力解析
臨床バイオメカニクス 2011;32:353-358.
 - 神宮司誠也、大藤さと子、祖父江牟婁、廣田良夫、糸満盛憲、松本忠美、浜田良機、進藤裕幸、
高取吉雄、山田治基、安永裕司、伊藤浩、森論史、大湾一郎、藤井玄二、大橋弘嗣、岩本幸英、
宮西圭太、伊賀敏朗、高平尚伸、杉森端三、杉山肇、岡野邦彦、苅田達郎、安藤謙一、浜木隆成、
平山光久、岩田憲、仲宗根聰、松浦正典、馬渡太郎

本邦の変形性股関節症における臼蓋形成不全の関与

日整会誌 2011;85(7):469.

- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭壊死症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊方股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断
Orthopaedics 2011;24(2):9-16.
- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭壊死と軟骨下脆弱性骨折
整形・災害外科 2011;54:541-548.
- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭壊死症
整形外科看護、2011年春季増刊145-151, 2011
- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭前方回転骨切り術の適応と限界 特集：大腿骨頭壊死症-関節温存手術とその限界-
Orthopaedics (Monthly Book) 2011;24(8):25-30.
- 山本卓明、岩本幸英
軟骨下脆弱性骨折 特集・骨折の画像診断2011
臨床画像別刷Clinical Imagiology 2011;27(9):1054-1060.
- 小早川和、本村悟朗、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、岩本幸英
大腿骨頭の骨化症が示唆された2例
整形外科 2011;62(5):450-454.
- 福士純一、岩本幸英
関節液 9.その他の分泌液・穿刺液、第2部各論
臨床検査ガイド2011~2012、文光堂、東京、1000-1001, 2011 (分担執筆)

研究分担者：池川志郎

- Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, et al.
PAPSS2 mutations cause autosomal recessive rachyolmia.
J Med Genet 2012;49:533-538.

研究分担者：多田芳史

- Koarada S, Tashiro S, Nagao N, Suematsu R, Ohta A, Tada Y
Increased RP105-negative B cells in IgG4-related disease.
The Open Rheumatology Journal 2013;7:55-57.
- Koarada S, Tada Y
Autoantibody-producing RP105-negative B cells in human and a murine model of lupus erythematosus.
Systemic lupus erythematosus (SLE): Prevalence, pathophysiology and prognosis.
Koarada S (Eds) Nova Science publishers Inc, 2013:159-166.
- Koarada S, Sadanaga Y, Nagao N, Tashiro S, Suematsu R, Tada Y. et al.