

- ・ 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 Joint 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、森諭史、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、荻田達郎、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 Boook) 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.

- Illustrated overview of the prevalence and clinical symptoms of systemic lupus erythematosus. Systemic lupus erythematosus (SLE): Prevalence, pathophysiology and prognosis. Koarada S (Eds) Nova Science publishers Inc, 2013:1-48.
- Koarada S, Tada Y, Suematsu R, Soejima S, Inoue H, Ohta A, et al. Phenotyping of P105-negative B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Dev Immunol 2012;2012:198206.
 - Koarada S, Tada Y RP105-negative B cells in systemic lupus erythematosus. Clin Dev Immunol 2012;2012:259186.
 - Tada Y, Suematsu E, Ueda A, Nagano S, Sawabe T, Nishizaka H, et al. Clinical factors to predict a poor prognosis and refractory disease in patients with polymyositis and dermatomyositis associated with interstitial lung disease. Clin Exp Rheumatol 2012;30:450.
 - Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Scand J Rheumatol 2012;41:103-109.
 - Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. J Rheumatol 2012;39:1363-1370.
 - Matsuura E, Ohta A, Suematsu R, Inoue H, Koarada S, Tada Y, et al. Functional disturbance in stress-adaptation system in patients with scleroderma. Mod Rheumatol 2011;21:397-405.
 - Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, Takahashi H, Fujii T, Horiuchi T, et al. Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. Mod Rheumatol 2011;21:397-405.
 - Misago N, Narisawa Y, Tada Y, Nagasawa K Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis caused by cellulitis in a patients with systemic lupus erythematosus. Int J Dermatol 2011;50:1583-1585.
 - 多田芳史 全身性エリテマトーデスとIRF5 臨床免疫・アレルギー科 2013;59:104-109.
 - 近江雅代、鷺尾昌一、堀内孝彦、塚本 浩、多田芳史、他 全身性エリトマトーデス発症に関連する食事因子～栄養素等摂取状況および食品群別摂取について～ 日本病態栄養学会誌 2013;16:99-106.

- 多田芳史
成人Still病に対するアナキンラの効果
リウマチ科 2013;50:233-237.
- 本池 悠、田代知子、永尾奈津美、末松梨絵、小荒田秀一、多田芳史、他
後腹膜線維症の所見を呈した洞組織球症の1例
九州リウマチ 2013;33:119-124.
- 水田和孝、末松梨絵、貞永裕梨、永尾奈津美、田代知子、多田芳史、他
後腹膜神経鞘腫を合併したRS3PE症候群の一例
九州リウマチ 2013;33:108-113.
- 多田芳史
成人スティル病 免疫疾患イラストレイテッド 田中良哉編集 羊土社, 東京, 2013:127-130.
- 小荒田秀一、田代知子、末松梨絵、井上久子、大田明英、多田芳史
自己抗体産生RP105陰性B細胞上に発現するB-Cell maturation antigenは、全身性エリテマトーデスの治療標的となりうるか
日臨免誌 2012;35:38-45.
- 近江雅代、鷲尾昌一、堀内孝彦、塚本 浩、赤司浩一、多田芳史、他
全身性エリトマトーデス発症に関連する食事因子
臨床と研究 2012;89:74-78.
- 多田芳史
免疫抑制薬の臨床応用実践論 RS3PE症候群
炎症と免疫 2012;20:523-527.
- 多田芳史
多発性筋炎／皮膚筋炎の臨床像と予後
リウマチ科 2011;45:113-118.
- 多田芳史
MRL/lpr マウスのループス様病変発症には IRF5 が必須である
リウマチ科 46:552-557.

研究分担者：山本卓明

- 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, 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.
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Iwamoto Y

The radiological measurements associated with the prognosis and need for surgery in patients with subchondral insufficiency fractures of the femoral head.

Am J Roentgenol (AJR) 2013;201:W97-W103.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nakashima Y, Mashima M, Imai H, Mitusgi N, Taki N, Mochida Y, Owan I, Arakaki K, Yamamoto T, 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.
- 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 2013(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.
 - 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.
- 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.
- 山本卓明
骨盤・股関節疾患
整形外科 2013;64(13):1424-1429.
- 山本卓明
骨粗鬆症に伴って発生する関節内脆弱性骨折の予後に関する臨床病理学的検討
Osteoporosis Japan 2013;21(4):59-62.
- 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.
- 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
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）
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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)
 - 小早川和、本村悟朗、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、岩本幸英
大腿骨頭の骨化障害が示唆された2例
整形外科 2011;62(5):450-454.
 - 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、急速破壊型股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断
MB 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(5):541-548.
 - 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
MB Orthopaedics 2011;24(8):25-30.
 - 山本卓明、岩本幸英
軟骨下脆弱性骨折
臨床画像 2011;27(9):1054-1060.
 - 山本卓明
特発性大腿骨頭壊死症
今日の治療指針 私はこう治療している
山口徹、北原光男、福井次矢 (編) : 926-927 医学書院、東京、2011
 - 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭壊死症
整形外科病態生理 32 尾崎敏文 (編) : 145-151 MCメディカ出版、大阪、2011
 - 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
 - 山本卓明
体位と術野の準備 ⑤股関節、骨盤
整形外科手術の要点と盲点 岩本幸英 (編) : 130-132、文光堂、東京、2011
 - 山本卓明
股関節骨切り術の基本手技
整形外科手術の要点と盲点 岩本幸英 (編) : 287-293、文光堂、東京、2011
 - 山本卓明

特発性大腿骨頭壊死症による痛み b. 治療の実際 菊池臣一（編）：209-214、南江堂、東京、2011

- 山本卓明

一過性大腿骨頭壊死症による痛み

股関節の痛み 菊池臣一（編）：215-217、南江堂、東京、2011

- 山本卓明、小田義直

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折

骨軟部の画像診断 青木隆敏（編）：172-173、ベクトルコア、東京、2011

- 山本卓明、小田義直

特発性大腿骨頭壊死症

骨軟部の画像診断 青木隆敏（編）：174-175、ベクトルコア、東京、2011

- 山本卓明、小田義直

股関節唇損傷

骨軟部の画像診断 青木隆敏（編）：176-177、ベクトルコア、東京、2011

分担研究報告

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

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）

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解析を行なった。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した。

1. 研究目的

ゲノム解析により、特発性大腿骨頭壊死症、及びその関連疾患の病因遺伝子（疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子）を同定し、大腿骨頭壊死症の分子病態の解明、及び予防法開発に繋げる。

2. 研究方法

九州大学病院整形外科を中心とする共同研究施設に入院中、もしくは通院中で、厚生労働省診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症、もしくは骨頭骨化障害と診断された患者の中で、本研究への参加に同意した患者を対象とする。対象者から提供された末梢血や病変組織より、ゲノム DNA、RNA、タンパク等の生体分子を抽出する。大規模シーケンス解析の拠点班（松本班）との連携の下に、これらのサンプルを用いて、相関解析（association study）、大規模シーケンス解析（next generation sequencing）、発現解析等のゲノム医学的解析を行なう。これらの解析を通じて、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子を同定し、その機能を解明することで、大腿骨頭壊死症の分子病態に迫る。ゲノム解析の知見に基づき、予防法、治療法を開発する。

3. 研究結果

特発性大腿骨頭壊死症、もしくは骨頭骨化障害と診断された患者から提供された末梢血や病変組織から、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した。約 1,500 例のサンプル、データを得た。

これらを用いて、ゲノムワイド相関解析（genome-wide association study: GWAS）と exome 解析を行った。

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

2) 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、軟骨の主要なコラーゲンである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(参考文献 1-3)。また、骨頭骨化障害を持つ1家系で、*PAPSS2* (phosphoadenosine phosphosulfate transferase)遺伝子の新規の遺伝子変異を発見した。

これら以外の例に対して 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。

4. 考察

世界で初めて特発性大腿骨頭壊死症に対して GWAS を行ない、計 22 個のゲノムレベルでの有意な相関を示す SNP を同定した。これらの SNP は、染色体上の 3p24、8p11、12q24、18q11 の 4 つの locus を示すと考えられた。今後、これらの領域を詳細に解析して、大腿骨頭壊死症感受性遺伝子を同定する。

特発性大腿骨頭壊死症の中には単一遺伝子病として起こるものが存在する(参考文献 1-3)。今回、exome 解析により、新規の大腿骨頭壊死症遺伝子と考えられる遺伝子を 6 つ発見した。今後、更なる exome 解析により、結果の再現性を見ると共に、遺伝子、及び遺伝子変異の機能解析により、これらの遺伝子が真の原因遺伝子であるか検証する。

5. 結論

GWAS により、特発性大腿骨頭壊死症と相関する 22 個の SNP を同定した。exome 解析により、6 つの大腿骨頭壊死症の候補遺伝子を発見した。

6. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Ikegawa S. Rare diseases and common problems: Lessons from one to another. 5th Annual Introductory Course on Skeletal Dysplasias. Freiburg. Jul 17, 2011.
- 2) 池川志郎. 疾患遺伝子研究の現状と未来: 骨・関節疾患を例に. 徳島大学「次世代シーケンサーを用いた最先端研究」. 徳島大学医学部. 2011 年 8 月 26 日.
- 3) 池川志郎. ゲノム時代の骨系統疾患の臨床と研究. 第 23 回 日本整形外科学会 骨系統疾患研究会. 京都. 2011 年 12 月 9 日.
- 4) Ikegawa S. Next steps for genetic study of skeletal diseases- problems and solutions from 10 years' experience. Symposium on Developmental Genomics and Genetics Disorders. Hong Kong. Jan 17, 2012.
- 5) Ikegawa S. Genomic study of bone and joint diseases

- Where we were, and where we are going. Nature Genetics China. Hangzhou. May 19, 2012.

- 6) Ikegawa S. Genomic study of common polygenic diseases - where we are, and where we are going. 21st KOGO Annual Conference. Seoul. Sep 13, 2012.
- 7) Ikegawa S. Association studies of bone and joint diseases by China-Japan collaboration. 7th International Congress of Chinese Orthopaedic Association. Beijing. Nov 17, 2012.
- 8) 池川志郎. 股関節疾患と遺伝 - 大腿骨頭壊死症を中心に -, 第 4 回股関節疾患研究会、北九州、2012.08.01
- 9) 池川志郎. 小児整形外科疾患の遺伝子解析、第 27 回 日本整形外科学会基礎学術集会、名古屋、2012.10.27
- 10) Ikegawa S. Genetics of Bone and Joint Disease: From Genome to Personalized Medicine. ASBMR annual meeting. Baltimore. Oct 4, 2013.
- 11) Ikegawa S. Genetic Risk Factors for Common Skeletal Disorders. Croucher Foundation Advanced Study Institute symposium. Hong Kong. Dec 19, 2013
- 12) 池川志郎. ゲノム解析による疾患の原因と病態の解明: パーソナルゲノム時代の疾患研究、東京医科歯科大学 大学院特別講義、東京、2013.10.29
- 13) 池川志郎. ゲノム解析による疾患の遺伝的要因の解明: 目の前の患者さんを出発点とした病気の原因の研究、医の原点(東京大学医学部)、東京、2013.10.31
- 14) 池川志郎. 変形性関節症の遺伝子解析、第 41 回 日本関節病学会、名古屋、2013.11.2
- 15) 池川志郎. ゲノム解析研究の整形外科疾患への応用、第 4 回 Orthopaedic Research Club、木更津、2013.11.10
- 16) 池川志郎. 股関節疾患と遺伝 - 大腿骨頭壊死症を中心に -, 第 4 回股関節疾患研究会、北九州、2012.08.01
- 17) 池川志郎. 小児整形外科疾患の遺伝子解析、第 27 回 日本整形外科学会基礎学術集会、名古屋、

2012.10.27

- 18) 中島康晴.坂本悠磨.池川志郎.西村玄.岩本幸英.
新規の遺伝子変異が同定されたⅡ型コラーゲン異常症の1家系、第25回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、横浜、2013.11.09
- 19) 山本卓明.坂本悠磨.本村悟朗.中村吉秀.池川志郎.
岩本幸英. 成人時に股関節痛で発症した *COL2A1* 遺伝子変に伴う骨化障害例の検討、第25回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、横浜、2013.11.09

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 2005; 352:2294-2301.
- 2) Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, Haga N, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calvé-Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet* 2007; 121:625-629.
- 3) Su P, Li R, Liu S, Zhou Y, Wang X, Patil N, Mow CS, Mason JC, Huang D, Wang Y. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:1701-1706.

ゲノム解析用の臨床情報調査票による特発性大腿骨頭壊死症患者の疫学調査

坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、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)

平成 23 年 2 月末から平成 24 年 2 月末までの 1 年間に当科外来を受診した特発性大腿骨頭壊死症患者 306 人について、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究のために、新たに作成したヒトゲノム解析用の臨床情報調査票を用いて疫学的調査を行った。男女比は約 6:4 であった。調査時平均年齢は 53.0 歳で、発症時平均年齢は 41.4 歳であった。男性は 30 代、女性は 40 代に発症のピークを認めた。誘因は、「ステロイド投与歴のみあり」23.9%、「アルコール愛飲歴のみあり」33.3%、「両方あり」39.2%、「両方なし」3.6%であった。治療では保存療法が右股 26%、左股 21%に選択されており、他では手術療法が行われていた。ステロイド投与対象疾患の内訳では SLE が 29.5%と最も多く、全体でも 18.6%を占めていた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は、難治性疾患罹患患者への医療費助成制度である特定疾患治療研究事業において特定疾患に指定されており、病歴、所見、治療について医師により記載された臨床調査個人票をもとに各道府県で認定が行われている。

我々は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・責任者・池川志郎)との共同で、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究に着手している。実際には、当科外来を受診した ION 患者を対象に研究の趣旨を説明し、同意を得られた患者より遺伝子解析用の血液を採取しているが、その際にヒトゲノム解析用に新たに作成した臨床情報調査表を用いた疫学データ収集も行っている。

本調査の目的は、今回ゲノム解析用に作成した臨床情報調査票を用いて、当科における ION 患者の疫学調査を行うことである。

2. 研究方法

平成 23 年 2 月末から平成 24 年 2 月末の 1 年間に九州大学病院整形外科外来を受診した ION 患者合計 306 人を調査対象とした。臨床情報調査票から、性別、年齢分布、社会活動、家族歴などの基本情報に加え、

診断時所見、病期、病型などの画像所見、治療法や誘因、ステロイド対象疾患や大腿骨頭以外の壊死部位の有無について調査を行った。

3. 研究結果

男性 191 人 (62%)、女性 115 人 (38%) で、受診時平均年齢は 53.0 歳、発症時平均年齢は 41.4 歳であった (表 1a,b)。なお、本研究での発症時とは、疼痛出現時とした。調査時および発症時の年齢分布を示す (図 1a,b)。男性は 30 代、女性は 40 代に発症のピークを認めた。ION 患者全体での発症時平均身長は 163.3 cm、平均体重は 61.7 kg、平均 BMI は 23.0 であった (表 2)。

基本情報では、発症時は就労や就学などの社会活動を行っている割合が高かったが、調査時はその割合また活動程度が低下していた。(図 2)。ほとんどの患者では家族歴は認められなかったが、7 人が家族歴ありと答えた。2 親等内に家族歴を有したものは 4 人で、内訳は母 1 人、娘 1 人、兄 2 人であった。ただし、実際に家族の ION の有無を確認できたのは 1 人のみである。また、この 7 人を誘因別にわけてみると、アルコール愛飲歴を 5 人に認め、狭義の ION 患者は認められなかった (表 3)。喫煙歴は 182 人 (59%) に認めた (表 4)。発症時に何らかの運動歴を有していたものは 106 人 (35%) であった (表

5)。

罹患側は両側例 193 人(63%)、右側のみ 63 人(21%)、左側のみ 49 人(16%)と若干右側に多かった(図 3)。

全体での誘因は、「ステロイド全身投与歴(のみ)あり」73 人(23.9%)、「アルコール愛飲歴(のみ)あり」102 人(33.3%)、「両方あり」120 人(39.2%)、「両方なし」11 人(3.6%)であり(図 4)、狭義の特発性 ION の率が極端に低かった。「アルコール愛飲歴(のみ)あり」は多くが男性で、「ステロイド全身投与歴(のみ)あり」は多くが女性であった。

また、両側罹患例、片側罹患例をそれぞれ誘因別に分類してみると、両側罹患例ではアルコール愛飲歴とステロイド投与歴の「両方あり」の割合が高く、「両方なし」の割合が低かった(図 5a-c)。

画像所見としては、「帯状硬化像」、「圧潰」、「MRI」の順に認められる所見が多く、過去の我々の報告²⁾とは一致していなかった(図 6)。病期は「stage 3a」が最も多く、病型では「type C2」が最も多かった(図 7, 8)。

治療では保存療法が右股 26%、左股 21%に選択されており、残りの股関節には手術が行われていた。初回手術法としては、「骨切り術」が最も多かった(図 9)。

大腿骨頭以外の部位に壊死を生じていた症例は 25 人であった(図 10a)。壊死部位の頻度は膝関節・肩関節・足関節の順に高かった(図 10b)。また、この 25 人の ION 誘因を検討したところ、「両方あり」または「ステロイド全身投与歴(のみ)あり」のどちらかであり、(図 10c)、「アルコール愛飲歴(のみ)あり」は認めなかった。

ステロイド投与疾患の内訳(計 193 人)としては、「SLE」が 57 人(29.5%)と最も多く、ついで白血病(骨髄移植含む)や悪性リンパ腫などの「血液疾患」が 19 人(9.8%)、乾癬や天疱瘡などの「皮膚疾患」が 18 人(9.3%)と多かった。(図 11)。また、本研究の ION 患者 306 人全体で見ると SLE 罹患者の割合は 18.6%であった。腎移植・骨髄移植・角膜移植等の移植医療を受けた患者は 16 人(8.3%)であった。

また、ステロイドパルス治療歴の有無に関しては、「有」56 人、「無」101 人、「不明」36 人であった。

表 1a 性別人数と調査時平均年齢

| | 男性 | 女性 | 全体 |
|---------|---------|---------|---------|
| 人数 | 191 人 | 115 人 | 306 人 |
| 比 | 62.4% | 37.6% | 100% |
| 受診時平均年齢 | 53.5 歳 | 52.3 歳 | 53.0 歳 |
| 年齢幅 | 26-85 歳 | 20-84 歳 | 20-85 歳 |

表 1b 性別人数と発症時平均年齢

| | 男性 | 女性 | 全体 |
|---------|---------|---------|---------|
| 人数 | 191 人 | 113 人 | 304 人 |
| 比 | 62.8% | 37.2% | 100% |
| 受診時平均年齢 | 41.7 歳 | 41.1 歳 | 41.4 歳 |
| 年齢幅 | 15-69 歳 | 15-73 歳 | 15-73 歳 |

※2 人の女性が未発症(疼痛無し)であり、除外した。

図 1a 調査時年齢分布(%表示)

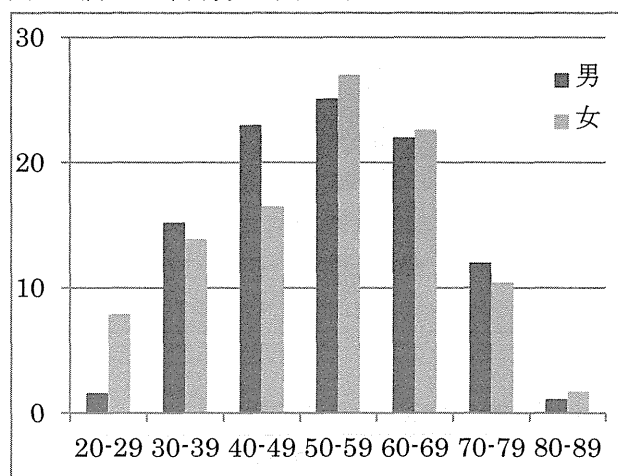


図 1b 発症時年齢分布(%表示)

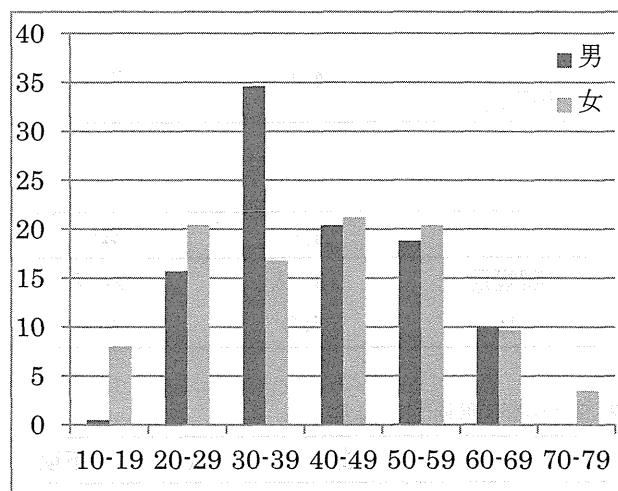


表2 発症時の平均身長と平均体重

| | 男性 | 女性 | 全体 |
|--------|------------|------------|------------|
| 平均身長 | 168.4 cm | 154.8 cm | 163.3 cm |
| 身長幅 | 152-186 cm | 137-169 cm | 137-186 cm |
| 平均体重 | 66.6 kg | 53.5 kg | 61.7 kg |
| 体重幅 | 42-101 kg | 35-90 kg | 35-101 kg |
| 平均 BMI | 23.4 | 22.3 | 23.0 |

図2 発症時と調査時の社会活動の比較(%表示)

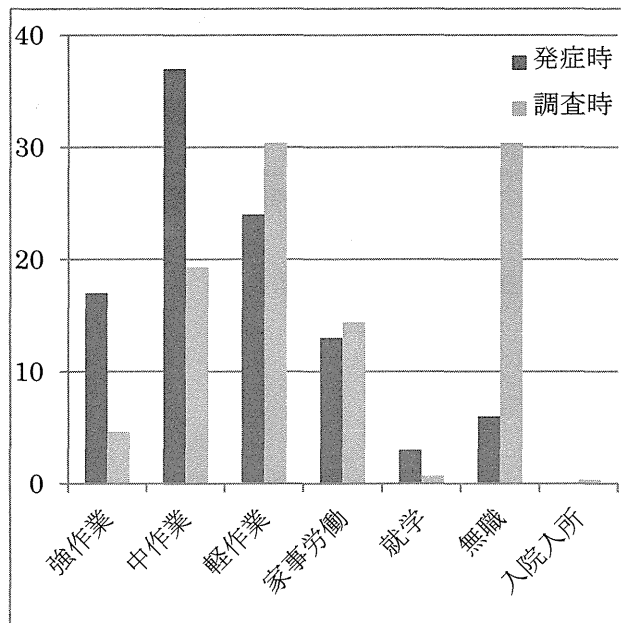


図3 罹患側(%表示)

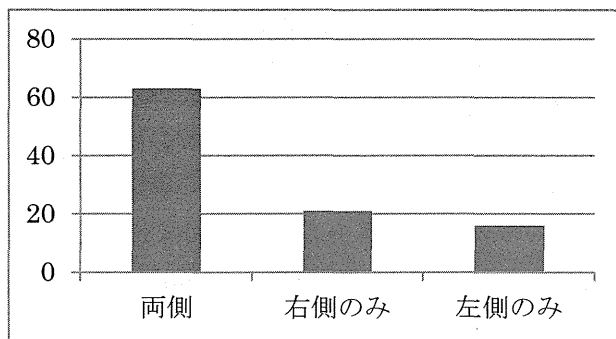
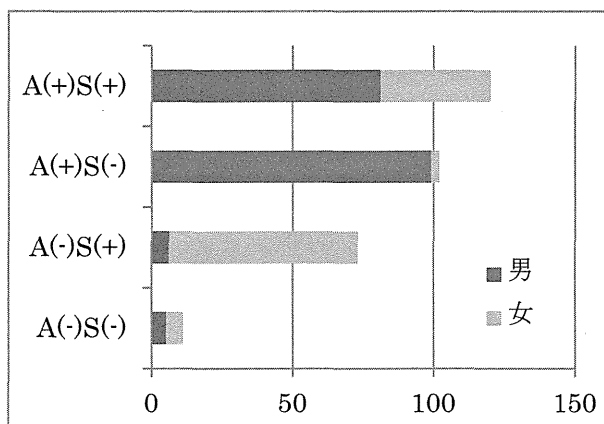


図4 全体での誘因(単位:人)



※A:アルコール愛飲歴, S:ステロイド全身投与歴あり

表3 家族歴ありと答えた7人の誘因

| | アルコール愛飲歴(+) | アルコール愛飲歴(-) |
|-------------|-------------|-------------|
| ステロイド投与歴(+) | 1人 | 2人 |
| ステロイド投与歴(-) | 4人 | 0人 |

表4 喫煙歴の有無

| | あり | なし |
|-----|------|------|
| 喫煙歴 | 182人 | 124人 |
| 比 | 59% | 41% |

表5 発症時運動歴の有無

| | あり | なし | 不明 |
|--------|-------|-------|------|
| 発症時運動歴 | 106人 | 198人 | 2人 |
| 比 | 34.6% | 64.7% | 0.7% |

図5a 両側罹患例193人の誘因(%表示)

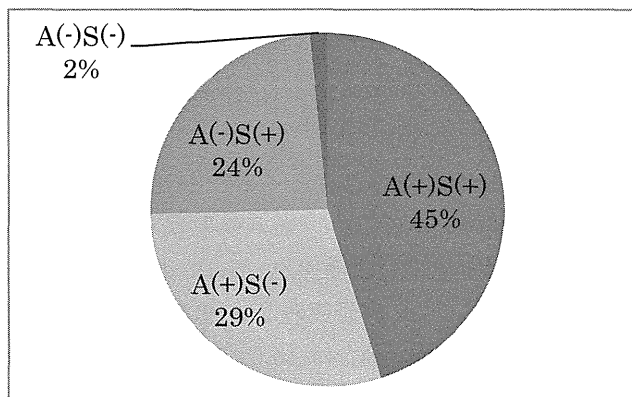


図5b 右側のみ罹患例63人の誘因(%表示)

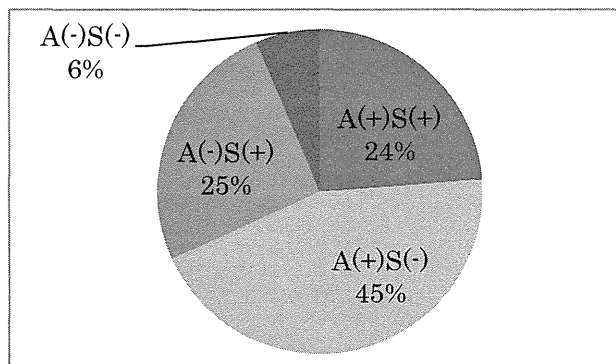


図 5c 左側のみ罹患例 49 人の誘因(%表示)

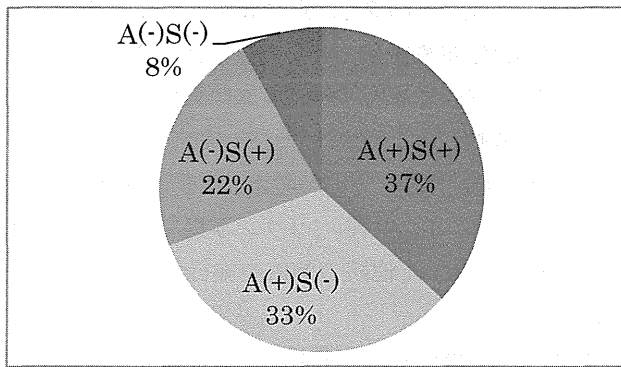


図 6 画像所見(%表示)

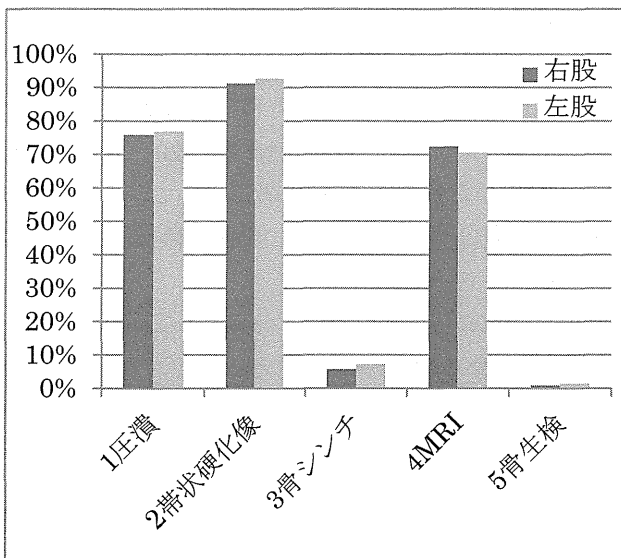
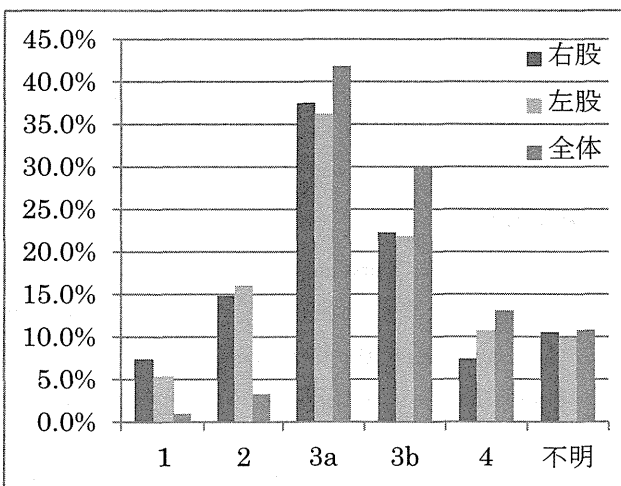
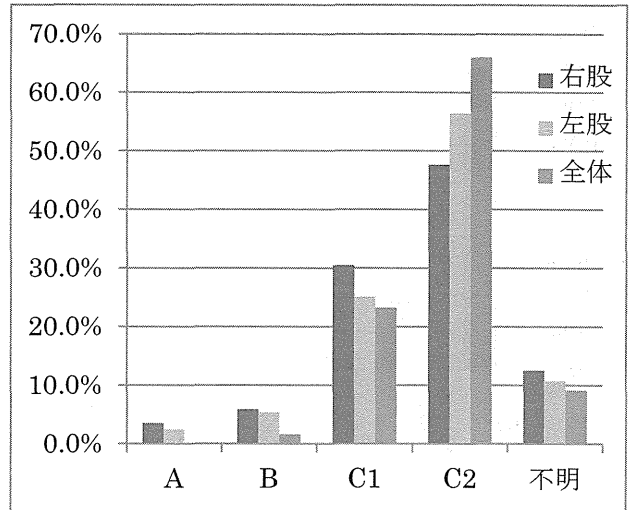


図 7 病期(%表示)



※「全体」の病期は、両側罹患の場合はより進行している側の病期を採択。片側の病期が不明の場合は不明とした。ただし、一侧が Stage 4 の場合は、もう一侧が不明な場合でも Stage 4 に分類した。

図 8 病型



※「全体」の病型は、両側罹患の場合はより進行している側の病型を採択。片側の病型が不明の場合は不明とした。ただし、一侧が Type C2 の場合は、もう一侧が不明な場合でも Type C2 に分類した。

図 9 初回手術法(%表示)

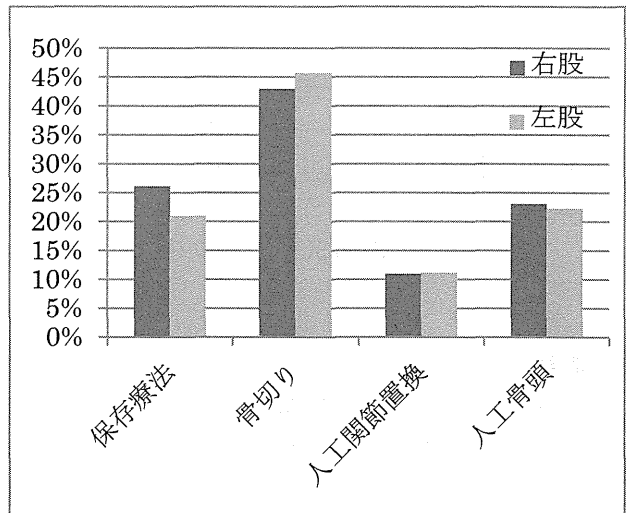


図 10a 大腿骨頭以外の骨壊死部位の有無(%表示)

