

令和 4 年 9 月 12 日現在

機関番号：82710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09590

研究課題名(和文) Flareに着目した変形性関節症の疼痛発現および進行機序の解明

研究課題名(英文) Exploration for the mechanism(s) underlying pain generation and disease progression in osteoarthritis through the analysis of human samples obtained during flare condition.

研究代表者

岩澤 三康 (Iwasawa, Mitsuyasu)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・診療部・整形外科・部長

研究者番号：60574093

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では変形性関節症の滑膜病変について、滑膜病変が高度に現れた状態である滑膜性フレアの症例から採取された関節液の解析によりその解明を試みた。本研究によってフレアの時期には関節液中のMMP-1、2、3およびウロキナーゼの濃度が上昇し、さらに2プラスミンインヒビター・プラスミン複合体とDダイマーの濃度も上昇することが明らかになった。この結果からOAの滑膜病変に伴ってウロキナーゼが増加し、それによって関節内に線溶活性の亢進が生じる可能性が考えられたが、その詳細や滑膜病変に伴ってウロキナーゼの濃度が増加する機序については研究期間内に明らかにすることができず、それらの解明は今後の課題と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症は社会の高齢化とともに患者数が増加している疾患であるが、その病態には不明な点が多く、疾患の発症や進行を抑制しうる治療法は確立されていない。本研究では変形性関節症において疾患の進行や症状の発現に大きな役割を果たすことが明らかになってきた滑膜病変について、その病的機序の詳細を解明するために研究を行った。本研究では一定の知見が得られたもののまだ未解明の点も多く残り、その成果が直接疾患の治療に役立つわけではない。しかし本研究で得られた知見は、変形性関節症における滑膜病変を解明するうえで有用なものであって、今後変形性関節症の病態研究を進めるうえで重要な基礎的知見となりうると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This project was conducted to dissect the pathology of synovial changes in osteoarthritis through the analyses of synovial fluid (SF) samples collected from osteoarthritic knee joints which underwent synovial flare. In each knee, the SF samples were obtained twice, during flare and after the resolution of flare, and these two samples were analyzed in pairs. In results, the concentrations of MMPs-1, 2, 3, urokinase, 2-plasmininhibitor-plasmin complex and D-dimer were found to be elevated during flare compared to those obtained after the flare, while the concentrations of tissue-type plasminogen activator and PAI-1 changed little during the two points of time. These results suggested the occurrence of enhanced fibrinolysis during flare, possibly induced by urokinase. However, the mechanism(s) underlying the rise in urokinase concentration or the occurrence of fibrinolysis during flare were not determined in this project, which were remained to be answered in future.

研究分野：整形外科

キーワード：変形性関節症 滑膜 ウロキナーゼ

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症（OA）は患者数が極めて多い疾患であるにも関わらず病態の解明は遅れており、疾患の進行を抑制する治療法は確立されていない。しかし一方でOAの病態に関する理解は確実に進んでおり、滑膜の変化もOAの病態において重要な働きを果たすことが明らかになってきた。実際、近年の疫学研究によって膝関節のOAの場合滑膜の病変は症状、とくに痛みと、疾患の進行、すなわち軟骨基質の変性消失の両方に深く関与していることが示されている（Felson DT, *Osteoarthritis Cartilage* 2016; Atukorala I, *Ann Rheum Dis* 2016）。しかしながらOAにおける滑膜病変の本態は依然として不明であり、それが生じる機序についても十分な理解は得られていないのが現状である。

膝OAでは時に非常に強い痛みを訴えるフレアと呼ばれる状態が経験される。フレアについては不明な点も多いが、少なくともフレアの症例の一部は滑膜に強い疼痛を認めることから、滑膜病変が高度に生じた結果、フレアの状態となったと判断される。本研究ではこのような状態をとくに滑膜性フレアとし、この状態に陥った膝OAの症例に着目することでOAにおける滑膜病変解明の手掛かりを得ようとした。非常に興味深いことに、このような滑膜性フレアの症例では強い膝痛に伴って数カ月から半年程度の比較的短い期間に関節裂隙の狭小化が急激に進行する場合がある。つまり滑膜が原因となって生じたフレアは痛みの発現と軟骨基質の変性消失の進行という滑膜病変の特徴が極めて凝集した状態で生じた状態と考えることができる。

本研究では、研究代表者らが収集してきた関節液検体の中から滑膜性フレアと判断された症例の関節液を選び出し、それを解析することによってOAにおける滑膜病変を解明する手掛かりを得ることを試みた。また研究代表者らは滑膜性フレアの症例のうち保存的治療で症状が改善しない症例に対して関節鏡視下に滑膜焼灼術を行っているが、本研究ではこの際に採取された滑膜組織の解析も行い、関節液の解析結果とともに検討することでOAにおける滑膜病変の解明を試みた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、滑膜性フレアが生じた膝OAの症例から採取された関節液と滑膜組織を解析することによって、OAの滑膜病変の機序、および滑膜病変が生じる機序と軟骨基質の変性消失が生じる機序を明らかにすることであった。

3. 研究の方法

本研究において関節液中のMMP-1、2、3、IL-1、TNF- α 、VEGF-A、FGF-2、MIF、PAI-1の濃度の計測はいずれもMagnetic Luminex Performance Assay（R&D Systems、ミネアポリス、アメリカ合衆国）を用い、Luminex 100/200（ルミネックスジャパン、東京）により行った。またtPAの計測にはtPA Human ProcartaPlex Simplex kit（ThermoFisher Scientific、ウォルサム、アメリカ合衆国）を用い、やはりLuminex 100/200により行った。また関節液中のPIC、D-dimerの濃度の計測は、(株)エスアールエル（東京）に受託して行った。

滑膜における各遺伝子の発現解析について、RNAの抽出はRNAeasy Mini Column（キア

ゲン、ヒルデン、ドイツ)、cDNAの合成はGeneAce cDNA Synthesis kit (ニッポンジーン、東京)を用い、いずれもキットのプロトコールに従って行った。qPCRによる解析はLightCycler 96 (ロシュ、バーゼル、スイス)を用いて行った。

4. 研究成果

(1) 研究初年度の2019年度には、滑膜性のflareの症例について、flareの時期とflareが収束した後に採取された関節液検体のペアを選び出し、主要な因子について関節液中の濃度を比較した。初めにまず関節液中のMMP-1、2、3の濃度を計測した。これらのMMPは研究代表者らの所属する研究室において以前の解析によってOA関節からの関節液中に高濃度で存在することが確認されたMMPである。計測の結果、これら3種のMMPはいずれもフレア収束後に比してフレアの時期に関節液中の濃度が有意に高値であることが判った(図1)。

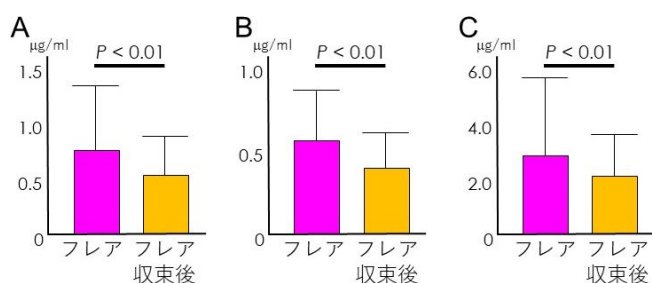


図1. フレアとフレア収束後に採取された関節液中のMMP-1 (A)、MMP-2 (B)、MMP-3 (C)の濃度を示す。いずれのMMPもフレアの収束に伴って濃度が有意に低下した。グラフは平均+標準偏差。有意差検定にはpaired t-testを用いた。

続いてOAの病態との関連が文献上報告されている炎症性サイトカインについて計測を行った。2019年度に計測を行い信頼できるデータが得られたのはIL-1、TNF-の2種だけであったが、これらの

因子はいずれも関節液中の濃度が非常に低く、かつフレアとフレア収束後の関節液の間で濃度に有意の差が

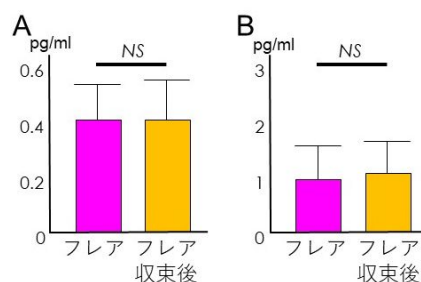


図2. フレアとフレア収束後に採取された関節液中のIL-1β (A)、TNF-α (B)の濃度を示す。いずれのサイトカインもフレアの前後で濃度に有意の変化が見られなかった。グラフは平均+標準偏差。NS、paired t-testで有意差なし。

見られなかった(図2)。

2019年度の後半には研究代表者らがOAにおける滑膜病変において重要と考えている血管新生に関連する因子として、VEGF-A、FGF-2とMIFについて計測を行ったが、これらの因子の中にもフレアの時期に濃度が有意に高値となるものは見出されなかった。

(2) 研究第2年度である2020年度には、当初関節液のプロテオーム解析を行うことを予定していたが、解析に要する費用が高額であることから解析を断念し、代わりに関節液中の因子の濃度の計測を継続して行った。2020年度にまず計測を行ったのがurokinase (uPA)である。uPAは代表者が以前に行ったOA軟骨の解析において、OA軟骨変性部で発現が亢進していることから着目してきた因子である。

フレアの症例から採取した関節液検体についてuPAの濃度を計測したところ、フレアの

時期にはフレア収束後に比して関節液中のurokinase (uPA) の濃度が明らかに高いという非常に興味深い結果が得られた (図3)。フレアの時期に採取された関節液中のuPAの濃度は、症例によっては血漿中の正常値を上回っており、関節液中のuPAが関節内において産生されたものである可能性が示唆された。このため代表者らはつぎにこのuPAが関節内のどの組織で産生されるのかを明らかにすることを試みた。

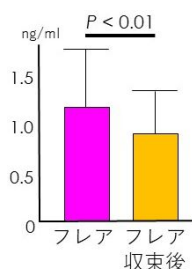


図3. フレアとフレア収束後に採取された関節液中のurokinase (uPA) の濃度を示す。uPAの濃度はフレアの収束に伴って有意に低下した。グラフは平均+標準偏差。有意差検定にはpaired t-testを用いた。

先述のように代表者はOA軟骨変性部においてuPAの発現が亢進していることを見出していたため、OA軟骨からuPAが遊離する可能性をまず考えたが、本研究と並行して行ったOA軟骨からの遊離タンパクの解析の結果からOA軟骨からは実際にはuPAがほとんど遊離しないことが確認された。関節内の組織量を考えれば関節内のuPAのsourceとして、軟骨組織以外に考えるのは滑膜組織だけである。このため次にOA関節から採取された滑膜組織におけるuPAの遺伝子発現を関節リウマチ (RA) の症例の膝関節から採取された滑膜組織と剖検例において病的所見のない膝関節から採取された滑膜組織と比較したところ、uPAの発現レベルは剖検例、RA例のいずれよりも高いことが明らかになった (図4)。

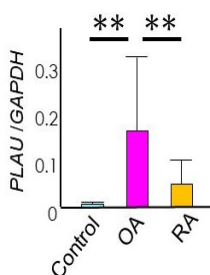


図4. OAおよび関節リウマチ (RA) に罹患した膝関節から採取された滑膜組織と剖検例において病的所見のない膝関節から採取された滑膜組織 (Control) からそれぞれRNAを抽出、cDNAを合成してuPAの遺伝子発現を定量PCRにより比較した。N = 12-32。 **, $p < 0.01$ N

この結果からフレアの際の関節液中のuPAの濃度の上昇は滑膜組織においてuPAの発現機序が増加したためであることが考えられたため、OAの滑膜組織においてuPAの発現が上昇する機序を探ることを試みた。膝OA例の滑膜組織においてuPAの発現と関連しうる種々の遺伝子の発現を調べたところ、OA滑膜においてuPA、MMP-2、14の間に発現レベルに有意の正の相関があることが明らかになった (図5)。

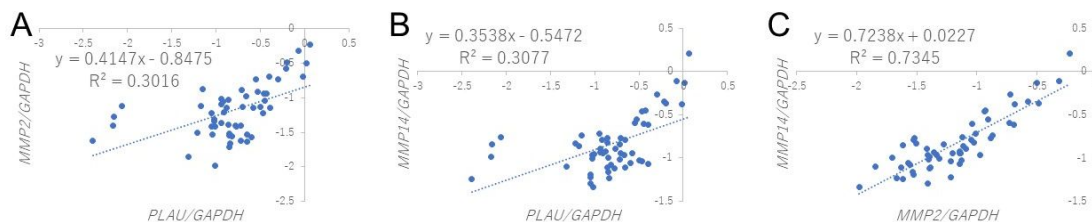


図5. 膝OA症例から採取された滑膜組織における遺伝子発現の解析結果。uPAとMMP-2 (A)、uPAとMMP-14 (B) およびMMP-2とMMP-14 (C) の遺伝子発現の関連を散布図を示した。各グラフにおいて回帰直線を破線で示す。各関節の1-3か所から滑膜を採取しているため、症例数とデータの数は一致していない。

(3) 2021年度には前年度に得られた知見に基づきフレア時とフレア収束後の関節液について線溶活性に関して解析を行った。フレアの時期に関節液中で濃度が上昇することが明らかになった uPA はプラスミノーゼンをプラスミンに変換する酵素であり、同様の活性を持つ酵素として組織型プラスミノーゼンアクチベーター (tPA) が、またこれらの酵素に対する内因性阻害因子として PAI-1 がある。またもし uPA、tPA の作用によって関節液中で実際にプラスミンが産生されるとすれば、プラスミン活性の指標となるプラスミン・アンチプラスミン複合体 (PIC) の濃度が上昇してもおかしくない。また OA 関節にはフィブリンが析出することが知られており、それを考慮すればプラスミン活性の誘導によってフィブリンが分解され、D-dimer の濃度が上昇する可能性も考えられた。このためフレアとフレア収束後に採取された関節液のペアについて tPA、PAI-1、PIC、D-dimer の濃度を計測したところ、tPA、PAI-1 についてはフレアの前後で濃度の変化が見られなかったのに対し、PIC、D-dimer の濃度はいずれもフレアの時期に高値でフレア収束に伴って濃度が低下する傾向があることが明らかになった (図6)。

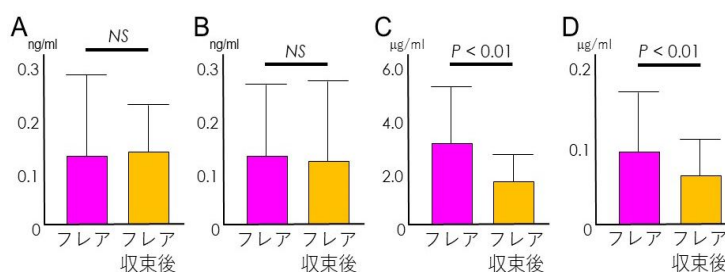


図6. フレアとフレア収束後に採取された関節液中のtPA (A)、PAI-1 (B)、PIC (C)、D-dimer (D) の濃度を示す。グラフは平均+標準偏差。有意差検定にはpaired t-testを用いた。

(4) 以上、本研究の計測の結果から、フレアの時期には関節液中の MMP-1、2、3 の濃度がすべて上昇する傾向があり、さらに uPA の濃度も高値で、また線溶活性の亢進とそれに伴うフィブリンの分解を示す PIC、D-dimer の濃度がいずれも上昇することが明らかとなった。また同時に計測した tPA、PAI-1 の濃度はフレアの前後で変化がなかったことから、フレアの時期に見られた線溶活性の亢進は uPA の濃度の上昇に伴うものである可能性が考えられた。

本研究ではさらにその原因を探るために2種の炎症性サイトカイン (IL-1、TNF- α) の濃度を計測したが、どちらのサイトカインについてもフレアの時期に濃度が上昇する傾向は認められず、上記の MMP や uPA の濃度の上昇、さらに線溶活性の亢進は炎症性サイトカインの関与なしに生じたものと思われた。

本研究ではさらにフレアの時期の uPA の濃度の上昇の機序を探るために膝 OA 例の滑膜組織における遺伝子発現についても調べたが、その結果 uPA、MMP-2、MMP-14 の発現レベルの間に有意の正の相関があることが見いだされたが、この3つの遺伝子はいずれも血管新生に伴い発現が亢進することが知られている。したがってこの結果から、OA 滑膜における uPA の発現上昇は血管新生に伴うものである可能性が示唆された。

以上、本研究ではフレアの症例から採取された関節液の解析を通じて OA の滑膜病変の解明につながる所見を得ることができた。しかし未解明な点もなお多く残っており、それらの解明は今後の課題と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kasai T, Nakamura T, Iwasawa M, Nagase Y, Juji T, Tanaka S, Matsumoto T.	4. 巻 30(3)
2. 論文標題 Factors affecting bone union after distal shortening oblique osteotomy of the lesser metatarsals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol .	6. 最初と最後の頁 502-508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1626972.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimomura K, Yasui T, Teramoto A, Ozasa Y, Yamashita T, Iwasawa M.	4. 巻 42(2)
2. 論文標題 Time Course of Quality of Life Improvement Between Resection Arthroplasty and Metatarsophalangeal Joint-Preserving Forefoot Arthroplasty for Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Foot Ankle Int .	6. 最初と最後の頁 166-175.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1071100720962096.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka N, Tsuno H, Ohashi S, Iwasawa M, Furukawa H, Kato T, Fukui N.	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 The attenuation of insulin-like growth factor signaling may be responsible for relative reduction in matrix synthesis in degenerated areas of osteoarthritic cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord .	6. 最初と最後の頁 231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12891-021-04096-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka N, Tashiro T, Katsuragawa Y, Sawabe M, Furukawa H, Fukui N	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Expression of minor cartilage collagens and small leucine rich proteoglycans may be relatively reduced in osteoarthritic cartilage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord.	6. 最初と最後の頁 232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12891-019-2596-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Lyman S, Omori G, Nakamura N, Takahashi T, Tohyama H, Fukui N, Ikeda H, Sasho T, Saito T, Hayashi Y, Deie M.	4. 巻 24(3)
2. 論文標題 Development and validation of a culturally relevant Japanese KOOS.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Orthop Sci.	6. 最初と最後の頁 514-520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.11.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasai T, Nakamura T, Iwasawa M, Nagase Y, Juji T, Tanaka S, Matsumoto T	4. 巻 30(3)
2. 論文標題 Factors affecting bone union after distal shortening oblique osteotomy of the lesser metatarsals.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 502-508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1626972.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi T, Hirai S, Kaneko M, Ohashi S, Nakajima K, Oguchi F, Kato S, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Hayashi N, Tanaka S, Oshima Y.	4. 巻 31(4)
2. 論文標題 Bone strength of the proximal femur in healthy subjects with ossification of the posterior longitudinal ligament.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Osteoporos Int.	6. 最初と最後の頁 757-763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00198-019-05253-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Shinoda , Hiroshi Kobayashi , Masako Kaneko , Satoru Ohashi , Masahiko Bessho , Naoto Hayashi , Hiroyuki Oka , Jungo Imanishi , Ryoko Sawada , Koichi Ogura , Sakae Tanaka , Nobuhiko Haga , Hirotaka Kawano	4. 巻 24(6)
2. 論文標題 Prediction of the Pathological Fracture Risk During Stance and Fall-Loading Configurations for Metastases in the Proximal Femur, Using a Computed Tomography-Based Finite Element Method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Orthop Sci	6. 最初と最後の頁 1074-1080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2019.08.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内尾 明博、岩澤 三康、大橋 暁
2. 発表標題 関節リウマチの不安定肘に対する人工肘関節全置換術で安定性を得る工夫
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大橋 暁、岩澤 三康、内尾 明博、大野 久美子、大橋 俊郎、谷 知久、松井 利浩、田中 栄、當間 重人、岡 敬之
2. 発表標題 NinJa2018におけるロコモ25と患者背景・状態の関連性についての検討
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、大橋 暁、岩澤 三康、松井 利浩、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症および関節リウマチに罹患した軟骨から荷重によって遊離する因子の網羅的解析
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福井尚志、田中信帆、津野宏隆、大橋 暁、岩澤三康、古川宏
2. 発表標題 変形性関節症における滑膜病変
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中信帆、津野宏隆、大橋 暁、岩澤三康、古川宏、福井尚志
2. 発表標題 タンパク分解酵素の活性化に着目した変形性膝関節症における軟骨の変性機序の検討
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、大橋 暁、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症に罹患した軟骨によって遊離する因子の網羅的解析
3. 学会等名 第74回国立病院総合医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福井尚志、田中信帆、津野宏隆、大橋 暁、岩澤三康
2. 発表標題 変形性関節症の病態に関する最近の理解ー痛みと疾患進行のメカニズムを中心にー
3. 学会等名 第35回 日本整形外科基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩澤三康、田平敬彦、大橋暁
2. 発表標題 工藤式人工肘関節(K-elbow)の歴史と機種デザインから考える人工肘関節のゆるみ
3. 学会等名 第33回日本肘関節学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 信帆、津野 宏隆、大橋 暁、岩澤 三康、田代 俊之、桂川 陽三、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症における軟骨の変性・消失にはプラスミンが関与している可能性がある
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、大橋 暁、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症に罹患した軟骨より荷重によって遊離する因子の網羅的解析
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、大橋 暁、岩澤 三康、松井 利浩、福井 尚志
2. 発表標題 関節リウマチ（RA）と変形性関節症（OA）における疼痛に関与しうるmiRNAの検討-関節液中のexosomeに含まれるmiRNAの解析結果から-
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 信帆、大橋 暁、高群 浩司、増田 公男、田代 俊之、桂川 陽三、福井 尚志、
2. 発表標題 変形性関節症では変性軟骨から遊離した活性型TGF β 1によって滑膜においてウロキナーゼの発現が誘導されている
3. 学会等名 第11回JOSKAS
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukui N, Tanaka N, Ohashi S
2. 発表標題 Significance of Synovitis in Early Osteoarthritis
3. 学会等名 第11回JOSKAS
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩澤 三康, 永瀬 雄一, 田平敬彦
2. 発表標題 人工肘関節ハンズオンセミナー
3. 学会等名 第32回日本肘関節学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内尾明博、大橋暁、岩澤三康、霜村耕太、田平敬彦
2. 発表標題 若年性特発性関節炎後の両強直股に対して前後方同時進入法を用いた両THAを行い良好な短期成績を得た1例
3. 学会等名 第50回日本人工関節学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	福井 尚志 (FUKUI NAOSHI) (10251258)	独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・政策医療企画部・特別研究員 (82710)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大橋 暁 (OHASHI SATORU) (20466767)	独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・外科系臨床研究室・医長 (82710)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	田中 信帆 (TANAKA NOBUHO)	独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・外科系リウマチ研究室・研究員 (82710)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関