

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09613

研究課題名(和文)腰痛症の原因となる器質的疾患の病態解明とそれに基づく新たな治療戦略の確立

研究課題名(英文) Novel treatment strategy based on molecular mechanisms of various diseases causing low back pain

研究代表者

千葉 一裕 (Chiba, Kazuhiro)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院 整形外科・教授)

研究者番号：80179952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：穿刺、放射線照射、コンドリアーゼ注入によるラット椎間板変性モデルの作成を試みた。コンドリアーゼ椎間板注入が最もヒトに類似した変化を生じた。本モデルを用いた抗酸化剤を含めた種々の物質、因子による椎間板変性抑制効果を検討中である。悪性骨軟部腫瘍に対する各種薬剤の抗腫瘍効果を検討した。トラベクテジンは骨肉腫の肺転移に対し、細胞内のシグナル伝達経路ERK MAP kinaseの活性を阻害し、腫瘍細胞の遊走・浸潤を抑制することで極めて強力な抑制作用を有することが示された。エリブリンは、滑膜肉腫細胞に対し腫瘍内微小血管数を増加させ、腫瘍内低酸素を是正することで強い抗腫瘍作用を示すことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、椎間板細胞の変性機序そのものに注目してその分子遺伝学的メカニズムを解明し、その知見から特に重要な形質や因子を同定し、機能破綻を来す以前に椎間板変性過程そのものを遅延あるいは停止あわよくば逆行させるといふ、全く新たな発想に基づくより低侵襲かつ経済的な治療戦略確立の可能性を模索する独創的なものであり、患者のQOLの向上は勿論、医療経済上も大きな恩恵をもたらすものと期待される。また、脊椎腫瘍に関しては、悪性骨軟部腫瘍に対する新規薬剤の抗腫瘍作用を詳細に検討することで、新たな分子メカニズムを解明し、副作用が少なくより有効な新規治療法の開発に繋がるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We attempt to establish rat model of intervertebral disc degeneration by needle puncture, radiation, and enzyme injection. Injection of condoliase produced changes most similar to human disc degeneration. Using this model, we are testing feasibility of various drugs and cytokines to slow down or possibly reverse disc degeneration, thereby establishing new treatment strategy for degenerative disc diseases. We found that trabectedin significantly suppressed pulmonary metastasis in mouse osteosarcoma model by inhibiting cell migration potentially through down-regulating ERK1/2, intracellular molecules that are critically involved in cell motility regulation. We also found that eribulin exhibited potent antitumor activity against synovial sarcoma by inducing intussusceptive angiogenesis, distinct form of angiogenesis potentially involved in vascular remodeling, thereby improving intratumoral hypoxia. These finding may lead to establishment of new treatment strategy against spinal tumors.

研究分野：脊椎脊髄外科学

キーワード：腰痛 椎間板 椎間板変性 動物モデル 脊椎腫瘍 骨肉腫 滑膜肉腫

## 1. 研究開始当初の背景

腰痛は、8割の人がその生涯で一度は経験すると言われ、整形外科初診患者の主訴として最も多い。厚生労働省が3年に1回実施している国民生活基礎調査でも毎回国民が有している愁訴の第1位は腰痛であり、通院率も常に上位に入っている。腰痛は、就業不能あるいは労働災害の原因として最も多く、就業不能による労働機会の消失と休業補償を合わせた経済損失は治療費の3倍に及ぶとの試算もある。幾多の研究によって腰痛の病態が明らかにされ、新たな診断・治療法が開発されてきたにも関わらず患者数はむしろ増加しており、治療にかかる医療費も年々増大している。腰痛は国民健康に加え、医療・社会経済の面からも大きな問題であり、その有効かつ効率的な治療による早期社会復帰が求められている。

主任研究者は、30年以上にわたり腰痛の原因として最も頻度の高い椎間板変性の機序解明に関する研究を続けており、生化学的・分子生物学的研究を通じて椎間板細胞の増殖・代謝に影響を与える数多くのタンパク・酵素を初めとする生理活性物質を同定し、報告してきた。また、椎間板変性に遺伝が関与することは以前より指摘されており、1500以上の症例ならびに3000以上の対照者の血液サンプルを確保し、理化学研究所ゲノム医科学研究センターとの共同研究として最先端高速遺伝子タイピング技術を駆使した大規模症例対照相関解析を実施し、数多くの疾患感受性遺伝子を同定し、さらにそれら遺伝子の機能解析を通じて椎間板変性における役割を解明してきた。

その他にも共同研究として、蛍光色素を導入した細菌を使用し、動物を屠殺すること無く感染症の発症・進展を経時的に観察できる生体モデルを作成し、脊椎感染症治療への応用を模索してきた。さらに悪性腫瘍の脊椎転移に対する新規診断法や低侵襲治療開発などの研究にも関わってきた。

本助成によって脊椎関連研究をさらに進めることで、脊椎疾患に対する新たな診断、低侵襲治療法の開発に資する知見のより一層の蓄積を目指した。具体的には、椎間板変性に対しては、より再現性が高く、ヒト椎間板変性に近い動物モデルを作成・確立し、種々の薬剤の椎間板への投与、液性因子の椎間板細胞の基質代謝に与える影響を *in vivo* において検索し、その治療への応用を模索する。

脊椎腫瘍に関しては、まず近年新たに臨床応用され始めた新たな抗がん剤の骨軟部腫瘍に対する抗腫瘍作用を分子レベルで解明し、脊椎腫瘍への治療に応用しつつ、さらに防衛医大生理学講座で研究が進められている光線力学的治療や施設内に実験用装置が常設されている高気圧酸素療法等と新規の抗がん剤による化学療法を組み合わせることでより効果の高い新たな治療法による治療の開発を目指す。

現在、国内外で椎間板変性疾患に対する研究が盛んに行われており、その多くは変性が進行し機能が破綻した進行期変性椎間板へ増殖因子を投与し代謝活性を亢進させたり、髄核細胞や間葉系幹細胞を移植する細胞移植療法など変性の進行した椎間板を外的に再生させるとの視点で研究が進められている。しかもこうした研究では、関節軟骨など他領域の研究に知見に基づいた増殖因子や幹細胞が用いられている。一方、われわれの研究は、椎間板細胞の変性機序そのものに注目してその分子遺伝学的メカニズムを解明し、その知見から特に重要な形質や因子を同定し、機能破綻を来す以前に椎間板変性過程そのものを遅延あるいは停止あわよくば逆行させるという、全く新たな発想に基づくより低侵襲かつ経済的な治療戦略確立の可能性を模索する独創的なものであり、患者のQOLの向上は勿論、医療経済上も大きな恩恵をもたらすものと期待される。

また、脊椎腫瘍に関する研究も、新しい抗腫瘍薬の作用機序の解明し、さらに光線力学的治療や高

気圧酸素療法を組み合わせると言う従来に無い手法を用いた基づく極めてユニークな研究である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、国民病とも言えるほど罹病率が高く医療経済上も大きな問題となっている腰痛症の発生原因となるさまざまな脊椎疾患、特に加齢に伴う椎間板変性疾患、脊椎感染症そして転移性脊椎腫瘍の病態解明とそれに基づく診断・治療体系の確立による新しい治療戦略の確立に資する知見を集積することである。従来、椎間板変性疾患、感染症や脊椎腫瘍に対する治療として、保存療法が無効な場合、病巣摘出、変形矯正、高額なインプラントと骨移植を用いた再建・固定術などが用いられている。一方、椎間板変性に対しては椎間板への幹細胞移植など再生医学的アプローチに基づく研究が数多く進められているが、移植細胞ソース、栄養の乏しい椎間板内での細胞生着率の低さ等が大きな障壁となり、その実現性が疑問視されている。

本研究は椎間板変性機序を解明し変性の進行自体を遅延あるいは停止、さらには逆行させる、あるいは腫瘍細胞の局所骨微小環境におけるにおける遊走・定着、そして増殖といった転移巣成立の分子メカニズムを解明し、その知見に基づき、生体内イメージングという新たな手法による超早期診断を確立し、さらに新たな抗腫瘍薬に光線力学的治療や高気圧酸素療法などを組み合わせることにより低侵襲な治療法の開発を目指すことを目的とした。

- 1) まず、ヒト椎間板変性に近い動物実験モデルを作成・確立し、これまで主任研究者が実施してきた椎間板細胞・組織培養を用いた椎間板代謝変動解析実験、髄核細胞表面マーカー解析、全ゲノム症例対照相関解析等によって治療法への応用の可能性が示唆された各種液性因子・薬剤の椎間板変性への影響を *in vivo* で解析する。特に椎間板変性への関与が明らかになった酸化ストレスに対するこれら生理活性因子・薬剤の影響を検証し、臨床応用の可能性を模索する。
- 2) 近年、悪性骨軟部腫瘍に対し、従来の抗がん剤とは機序の異なる新たな抗腫瘍薬が登場している。これら新規薬剤の抗腫瘍作用の分子メカニズムを解明することで、悪性腫瘍の脊椎転移に対する新たな治療法の開発に繋がる知見を得る。こうした新たな抗腫瘍薬に光線力学的治療や高気圧酸素療法などを組み合わせることにより効果の高い治療法の開発を模索する。

## 3. 研究の方法

### 1) 椎間板変性疾患に関する研究

従来、椎間板変性の動物モデルは椎間板穿刺による外傷を加える、あるいは尾椎に変形や圧を加えることで変性を誘導していた。しかし、こうしたモデルは線維輪に構築学的破綻が生じ、髄核が脱出したり変形・偏位することで急激かつ非生理的に変化が発生・進行し、変性と言うよりむしろ外傷・損傷モデルに近い。そこで本研究では従来の穿刺モデルを対照として、低線量の放射線照射、椎間板髄核の構成成分であるグリコサミノグリカンを分解するコンドリナーゼの注入による椎間板変性モデルの妥当性を検証した。こうして作成・確立した椎間板変性動物モデルを使用し、主任研究者が長年にわたり携わってきた椎間板組織・細胞培養実験によって同定してきた椎間板代謝に影響を与える数多くのタンパク、酵素を初めとする生理活性物質、さらには椎間板変性発症の候補遺伝子同定のため実施してきた全ゲノム解析の結果から同定された候補遺伝子によって規定されるさまざまなサイトカイン、増殖因子、基質分解酵

素、転写因子、ホルモンなどが、治療薬剤として臨床応用できないかの可能性を模索する。特に酸化ストレス細胞内の活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROSs) を蓄積させ、組織障害を生じることで加齢のみならず椎間板変性の発生にも関与していることがわれわれの共同研究によって明らかとなった。そこで、本研究では、椎間板変性モデルを用いて、8-OHdG、イソプラスタンなどの酸化ストレスマーカーをはじめ、多くの酸化ストレス関連の遺伝子発現をRT-PCRやDNAマイクロアレー法で網羅的に解析し、さらにTNF- $\alpha$ やIL-1などの腫瘍炎症性サイトカインの発現を生化学的に解析することで酸化ストレスによる椎間板細胞障害と椎間板変性との関連を検討する。最終的には、上述の様々な因子が酸化ストレスの抑制を通じて椎間板変性を遅延、停止、逆行させうるか否かを検証する。

## 2) 原発性・転移性脊椎腫瘍に関する研究

悪性骨軟部腫瘍に対する化学療法として従来用いられてきた標準治療薬であるドキソルビシン、イフォマイド、シスプラチンなどは有効性は高いものの、正常細胞に対する障害も強く、その副作用が問題とされている。近年、骨肉腫に対するトラベクテジン、滑膜肉腫に対するエリプリンなどより副作用の少ない新たな抗腫瘍薬が開発され、臨床応用が始まっているが、その抗腫瘍作用の詳細は明らかでない。本研究ではこうした薬剤の抗腫瘍作用の分子メカニズムを解明し、それを脊椎転移性腫瘍の治療に応用する事で、より副作用が少なく、有効性の高い治療法開発に繋がる知見を得る。さらに本研究では、こうした新たな抗腫瘍薬と光線力学治療や高気圧酸素療法など、骨軟部腫瘍には使用されていない治療法との組み合わせにより、腫瘍細胞への影響をDNAマイクロアレーによる遺伝子発現解析、Western blot法によるタンパク発現解析、上記免疫組織化学やin situハイブリダイゼーション、遺伝子・蛋白解析などの分子病態的手法を用いて検討する。さらに腫瘍細胞の各種抗がん剤に対する感受性の変化についても検討し、薬剤耐性腫瘍を含めた腫瘍性疾患に対する新しい集学的治療の開発を目指す。

## 4. 研究成果

まずラット尾椎椎間板に種々の径の穿刺針を刺入し、椎間板変性モデルを作成した。その結果、穿刺群では非穿刺対照群と比較し、活性酸素種のマーカーであるNitrotyrosine陽性細胞数が増加した。また、採取椎間板組織における遺伝子発現変化を解析したところ、2型コラーゲンやアグリカンなどの細胞外基質タンパクのmRNAの発現が抑制され、TNF、COX-2など炎症性サイトカインのmRNA発現が亢進していた。しかし、こうした結果の再現性が不十分であった。そこで、放射線照射により、線維輪に損傷を与えること無く、髄核変性を誘導するモデルの作成にとりかかった。ラット尾部に4-8グレイの放射線を照射し、4-8週後に組織学的解析を行った。照射群ではアルシアンブルーによる染色性の低下、髄核細胞数の現象、髄核の線維化が観察され、遺伝子発現解析でiNOS、TNF、IL-1などのmRNAの発現が上昇するとの結果が得られている。

ただし、放射線施設・装置の使用を含めた実験の効率化の観点から、放射線照射による椎間板変性モデルは効率的とは言えない。これにかわる再現性のある椎間板変性モデルの確立を目指し、髄核に豊富に存在するプロテオグリカン中のコンドロイチンやコンドロイチン硫酸を特異的に分解するグリコサミノグリカン分解酵素コンドリナーゼを椎間板内に注入し、プロテオグリカンを特異的に分解し髄核の抱水能を低下させて椎間板内圧を減じることで、加齢に伴う



退行変性により近い椎間板変性モデルが作成可能と考えた。コンドリアーゼの容量・濃度など条件設定に難渋したが、組織学的にヒト椎間板変性に類似した変化を誘導しえる至適条件を得るに至った。今後、免疫染色にてヒトの椎間板変性との組織学的比較検討を行い、椎間板モデルとしての再現性・有用性をさらに検討する予定である。加えて、酸化ストレス関連分子の発現を解析し、椎間板変性における酸化ストレスの関与を詳細に解明する。さらにN-アセチルシステインなどの抗酸化剤の椎間板変性治療への応用の可能性を模索する。

脊椎腫瘍に対する新規治療法開発に向けた前段階の試験として、トラベクテジン、エリブリンなど新規抗腫瘍薬の有用性を検討した。

マウス骨肉腫LM8細胞株モデルに対してDNAのマイナーグループに結合しDNA複製、RNA転写の抑制をするトラベクテジンの腫瘍作用をマトリゲル浸潤モデルさらに同細胞を皮下に移植したマウス肺転移モデルを作成しトラベクテジンの抗腫瘍効果、肺転移抑制作用を確認したところ、*in vitro*、*in vivo*ともに従来の標準的抗腫瘍剤であるドキソルビシンと同程度かより強い作用を有することが明らかとなった。そのメカニズムを*in vitro*にてさらに検討したところ、本剤は細胞内のシグナル伝達経路であるERK MAP kinaseの活性を阻害し、骨肉腫細胞の遊走・浸潤を抑制することが明らかとなった。一方トラベクテジンでは、AKT-mTOR経路は恐らく影響を受けないことが示唆された。これらの所見を英語論文にまとめ発表した。今後は、細胞骨格の変化、Rhoキナーゼ関連のシグナルの解析や肺転移に関係することが示唆されているケモカイン発現解析、遺伝子発現プロファイルのマイクロアレイによる解析などを実施する予定である。

また、微小管形成阻害薬であるエリブリンも滑膜肉腫の細胞株 (*in vitro*) ならびに同細胞移植マウスモデル (*in vivo*) においてドキソルビシンに比し著しく強い抗増殖抑制作用を示した。特にエリブリンでは、腫瘍血管の再構築のメカニズム、腫瘍血管再構築による低酸素状態・ドラッグデリバリーの改善のメカニズムを中心に検討を進めたところ、本剤は腫瘍内の微小血管数を増加させ、腫瘍内低酸素を是正する作用を有することが示された。興味深いことに、新生血管の誘導は古典的な発芽血管新生ではなく、重積血管新生を介したものであることが、組織学的に示唆された。これらの所見も英語論文にまとめ発表した。

今後、転移性脊椎腫瘍に対するこれらの抗腫瘍薬の有用性をマウスモデルにて検討し、さらに光線力学治療や高気圧酸素療法との併用の有効性を検証する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsuchihara Toyokazu, Nukada Hitoshi, Nakanishi Kuniaki, Morishita Ryuichi, Amako Masatoshi, Arino Hiroshi, Nemoto Koichi, Chiba Kazuhiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Efficacy of nonviral gene transfer of human hepatocyte growth factor (HGF) against ischemic-reperfusion nerve injury in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0237156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0237156	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 Amako Masatoshi, Tsuda Yoshifumi, Chiba Kazuhiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Comparison of reliability, validity and responsiveness of the Japanese Orthopaedic Association Shoulder 36 Ver. 1.3 among different diagnoses of shoulder lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 ePub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.03.018	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 Mizuno Sakiko, Yoda Masaki, Kimura Tokuhiko, Shimoda Masayuki, Akiyama Haruhiko, Chiba Kazuhiro, Nakamura Masaya, Horiuchi Keisuke	4. 巻 134
2. 論文標題 ADAM10 is indispensable for longitudinal bone growth in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115273 ~ 115273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115273	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 伊佐治雅、須佐美智郎、山田真央、堀内圭輔、尼子雅敏、千葉一裕	4. 巻 32
2. 論文標題 まれな手部巨大脂肪種の7例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 東日本整形災害外科学会誌	6. 最初と最後の頁 561-565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 寺本裕明、今林英明、脇田晃充、小柳津大樹、佐々木惇也、田口瑛子、松橋優介、千葉一裕	4. 巻 51
2. 論文標題 T11/12 椎間に生じた硬膜外ganglion cyst の1 例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 関東整形災害外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 266-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 小柳津 大樹, 今林 英明, 千葉 一裕	4. 巻 67
2. 論文標題 分子標的薬クリゾチニブの副作用である多発性腎嚢胞の感染に続発した化膿性脊椎炎の1 例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 防衛衛生	6. 最初と最後の頁 57-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 畔柳 裕二, 佐々尾 宙, 松橋 優介, 力武 創, 千葉 一裕	4. 巻 33
2. 論文標題 大学相当の自衛隊教育機関の学生における短靴を履く際の痛みと足のサイズ(長さ, ウィズ) の関係	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 靴の医学	6. 最初と最後の頁 64-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Matsuyama Y., Chiba K.	4. 巻 55
2. 論文標題 Condoliase for treatment of lumbar disc herniation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drugs of Today	6. 最初と最後の頁 17~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1358/dot.2019.55.1.2899445	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 該当する

1. 著者名 Mizuno Sakiko, Yoda Masaki, Kimura Tokuhiko, Shimoda Masayuki, Akiyama Haruhiko, Chiba Kazuhiro, Nakamura Masaya, Horiuchi Keisuke	4. 巻 134
2. 論文標題 ADAM10 is indispensable for longitudinal bone growth in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115273 ~ 115273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115273	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 該当する

1. 著者名 Matsukawa Keitaro, Yato Yoshiyuki, Imabayashi Hideaki, Asazuma Takashi, Chiba Kazuhiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Feasibility of using tapping torque during lumbar pedicle screw insertion to predict screw fixation strength	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 389 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2019.05.009	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 該当する

1. 著者名 Kou Ikuyo, Otomo Nao, Takeda Kazuki, Momozawa Yukihide, et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11596-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 該当する

1. 著者名 Mizuno Tsukasa, Susa Michiro, Horiuchi Keisuke, Shimazaki Hideyuki, Nakanishi Kuniaki, Chiba Kazuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Spontaneous Regression of Myxofibrosarcoma of the Thigh after Open Biopsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 364 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000500504	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 該当する



〔学会発表〕 計38件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Otomo N, Takeda K, Ogura Y, Takahashi Y, Kawakami N, Uno K, Ito M, Minami S, Taneichi H, Inami S, Suzuki T, Sudo H, Yonezawa I, Kaito T, Watanabe K, Taniguchi Y, Harimaya K, Kotani T, Fujita N, Yagi M, Chiba K, et al
2. 発表標題 Fourteen Novel Susceptibility Loci and Genetic Architecture in Adolescent Idiopathic Scoliosis
3. 学会等名 55th Scoliosis Research Society Annual meeting & Course (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Otomo N, Takeda K, Ogura Y, Takahashi Y, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Watanabe K, Kaito T, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Sugawara R, Fujita N, Yagi M, Okada E, Hosogane N, Chiba K, et al
2. 発表標題 Genetic Prediction of Onset and Progression of Adolescent Idiopathic Scoliosis.
3. 学会等名 55th Scoliosis Research Society Annual meeting & Course (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsushashi Y, Horiuchi K, Takahashi Y, Watanabe K, Ikegawa S, Matsumoto M, Chiba K.
2. 発表標題 Conditional abrogation of Lbx1 in skeletal muscle results in defective forelimb development.
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue M, Horiuchi K, Susa M, Chiba K.
2. 発表標題 Trabectedin suppresses osteosarcoma lung metastasis
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2020 Annual Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井大輔, 今林英明, 天野翔太, 佐々木大雄, 寺本裕明, 井上雅博, 田口瑛子, 松橋優介, 安岡宏樹, 千葉一裕
2. 発表標題 後頭・頸椎間の後方除圧固定術後にヒンジ付きロッドの破損を認めた2症例
3. 学会等名 第60関東整形災害外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今林英明, 三宅敦, 今井大輔, 佐々木大雄, 天野翔太, 寺本裕明, 脇田晃充, 石坂隆博, 井上雅博, 田口瑛子, 松橋優介, 安岡宏樹, 千葉一裕
2. 発表標題 脊椎手術における手術部位感染の術前危険因子について
3. 学会等名 第49日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今林英明, 三宅敦, 今井大輔, 佐々木大雄, 天野翔太, 寺本裕明, 脇田晃充, 石坂隆博, 井上正広雅博, 田口瑛子, 松橋優介, 安岡宏樹, 千葉一裕
2. 発表標題 手術部位感染の予防に向けて 手術侵襲による免疫反応に関連する因子の検討
3. 学会等名 第49日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅敦, 天野翔太, 今井大輔, 佐々木大雄, 脇田晃充, 安田明正, 今林英明, 千葉一裕
2. 発表標題 コンドリアーゼ注入療法の治療成績 適応拡大への試み
3. 学会等名 第69東日本臨床整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木大雄, 三宅敦, 今林英明, 安田明正, 脇田晃充, 寺本裕明, 今井大輔, 天野翔太, 遠藤想, 千葉一裕
2. 発表標題 早期の手術療法で完全寛解した特発性硬膜外血腫の1例
3. 学会等名 第69東日本臨床整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千葉一裕, 松山幸弘, 加藤文彦, 岩田久
2. 発表標題 基礎研究に裏づけられたコンドリアーゼの可能性と限界
3. 学会等名 第35日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南 昌平, 宇野耕吉, 川上紀明, 伊東 学, 佐藤達哉, 渡邊 慶, 海渡貴司, 柳田晴久, 種市洋, 播広谷 勝三, 谷口優樹, 重松英樹, 飯田尚裕, 出村 諭, 菅原 亮, 藤田順之, 八木 満, 岡田 英次郎, 細金直文, 河野克己, 千葉一裕, 他
2. 発表標題 遺伝情報と臨床情報を用いた思春期特発性側弯症の発症予測モデル
3. 学会等名 第54日本側弯症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南 昌平, 宇野耕吉, 川上紀明, 伊東 学, 佐藤達哉, 渡邊 慶, 海渡貴司, 柳田晴久, 種市洋, 播広谷 勝三, 谷口優樹, 重松英樹, 飯田尚裕, 出村 諭, 菅原 亮, 藤田順之, 八木 満, 岡田 英次郎, 細金直文, 河野克己, 千葉一裕, 他
2. 発表標題 遺伝情報を用いた思春期特発性側弯症の進行予測モデル
3. 学会等名 第54日本側弯症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松橋優介, 堀内圭輔, 高橋洋平, 渡邊航太, 池川志郎, 松本守雄, 千葉一裕
2. 発表標題 思春期特発性側弯症関連遺伝子 Lbx1 を骨格筋特異的に欠損したマウスは前肢の低形成を来すが, 脊柱変形は生じない
3. 学会等名 第93日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上雅博, 堀内圭輔, 須佐美知郎, 千葉一裕
2. 発表標題 マウス腫瘍移植モデルにおいてtrabectedinは骨肉腫増殖・転移を抑制する
3. 学会等名 第35日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 力武創, 須佐美知郎, 堀内圭輔, 千葉一裕
2. 発表標題 CTデータによる前立腺がん造骨性骨転移巣の骨密度の検討
3. 学会等名 第35日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口瑛子, 堀内圭輔, 須佐美知郎, 石坂隆博, 松橋優介, 瀬野尾章, 千葉一裕
2. 発表標題 ribulinは腫瘍血管のリモデリングを介し腫瘍組織内の血管還流域を増加させる
3. 学会等名 第35日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野早希子, 依田昌樹, 中村雅也, 千葉一裕, 堀内圭輔. ADAM10はCXCL12-CXCR4を介して軟骨細胞の肥大化に作用する
2. 発表標題 ADAM10はCXCL12-CXCR4を介して軟骨細胞の肥大化に作用する
3. 学会等名 第35日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内圭輔, 須佐美知郎, 千葉一裕
2. 発表標題 肉腫における腫瘍血管と抗腫瘍血管新生療法
3. 学会等名 第35日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大伴直央, 南昌平, 宇野耕吉, 川上紀明, 伊東学, 米澤郁穂, 渡辺慶, 海渡貴司, 柳田晴久, 種市洋, 播谷勝三, 谷口優樹, 重松英樹, 飯田尚裕, 出村論, 菅原亮, 藤田順之, 八木満, 岡田英次郎, 細金直文, 河野克己, 千葉一裕, 他
2. 発表標題 Polygenic risk score を用いた遺伝情報を用いた思春期特発性側弯症の発症および進行予測モデル
3. 学会等名 第35日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上雅博, 堀内圭輔, 須佐美知郎, 千葉一裕
2. 発表標題 マウス腫瘍移植モデルにおいてtrabectedinは骨肉腫肺転移を抑制する
3. 学会等名 第53日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野司, 須佐美知郎, 近藤晋哉, 堀内圭輔, 千葉一裕
2. 発表標題 正中神経障害を呈し膿瘍との鑑別を要した偽性筋原生血管内皮腫の1例
3. 学会等名 第53日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須佐美知郎, 吉山晶, 笠原知樹, 菊田一貴, 中山口バート, 竹内克仁, 渡部逸央, 堀内圭輔, 森岡秀夫, 千葉一裕
2. 発表標題 キャニュレイテッドスクリューを用いた小児単純性骨嚢腫に対する減圧術の治療効果
3. 学会等名 第53日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口瑛子, 堀内圭輔, 須佐美知郎, 井上雅博, 松橋優介, 石坂隆博, 千葉一裕
2. 発表標題 Eribulinは滑膜肉腫の微小血管数を増加させ腫瘍内低酸素を改善する
3. 学会等名 第53日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 七條由佳, 須佐美知郎, 江戸博美, 井上堂司, 堀内圭輔, 新本弘, 千葉一裕
2. 発表標題 Chronic expanding hematoma診断におけるMRI画像の検討
3. 学会等名 第53日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南昌平, 宇野耕吉, 川上紀明, 伊東学, 米澤郁穂, 渡辺慶, 海渡貴司, 柳田晴久, 種市洋, 播 広谷勝三, 谷口優樹, 重松英樹, 飯田尚裕, 出村論, 菅原亮, 藤田順之, 八木満, 岡田英次朗, 細金直文, 河野克己, 千葉一裕、他
2. 発表標題 世界最大規模のゲノムワイド関連解析による思春期特発性側弯症の疾患感受性遺伝子の同定
3. 学会等名 第49日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南昌平, 宇野耕吉, 川上紀明, 伊東学, 米澤郁穂, 渡辺慶, 海渡貴司, 柳田晴久, 種市洋, 播 広谷勝三, 谷口優樹, 重松英樹, 飯田尚裕, 出村論, 菅原亮, 藤田順之, 八木満, 岡田英次朗, 細金直文, 河野克己, 千葉一裕、他
2. 発表標題 Polygenic risk scoreを用いた遺伝情報を用いた思春期特発性側弯症の発症 予測モデル
3. 学会等名 第49日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松橋優介, 堀内圭輔, 高橋洋平, 渡辺航太, 池川志郎, 松本守雄, 千葉一裕
2. 発表標題 思春期突発性側弯症関連遺伝子Lbx1を骨格筋特異的に欠損したマウスは前肢の低形成を来すが, 脊柱変形は生じない
3. 学会等名 第93日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内圭輔, 水野早希子, 依田昌樹, 千葉一裕, 中村雅也
2. 発表標題 ADAM10はCXCL12-CXCR4を介して肥大化軟骨細胞の最終分化を制御する
3. 学会等名 第93日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須佐美知郎, 吉山晶, 笠原知樹, 浅野尚文, 菊田一貴, 中山口パート, 竹内克仁, 渡辺逸央, 堀内圭輔, 森岡秀夫, 千葉一裕
2. 発表標題 小児単純性骨嚢腫に対するキャニキュレテッドスクリュウーを用いた減圧術の治療成績
3. 学会等名 第93日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsuhashi Y, Horiuchi K, Takahashi Y, Watanabe K, Ikegawa S, Matsumoto M, Chiba K
2. 発表標題 Conditional abrogation of Lbx1 in skeletal muscle results in defective forelimb development
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society (ORS), 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue M, Horiuchi K, Susa M, Chiba K
2. 発表標題 Trabectedin suppresses osteosarcoma lung metastasis .
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society (ORS), 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fujie A, Sasaki J, Nagatani K, Chiba K .
2. 発表標題 Two cases of primary obturator internus pyomyositis
3. 学会等名 19eme Reunion de la Societe Franco-Japonaise d'Orthopdie (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野司, 須佐美知郎, 黒澤理人, 堀内圭輔, 千葉一裕
2. 発表標題 自然退縮が認められた粘液線維肉腫の1例
3. 学会等名 第59回関東整形災害外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀内圭輔, 湯浅和樹, 依田昌樹, 伊藤良樹, 石井康行, 千葉一裕, 中村雅也
2. 発表標題 p38 MAPキナーゼはカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼを介して筋萎縮を制御する
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 力武創, 須佐美知郎, 堀内圭輔, 千葉一裕
2. 発表標題 大腿骨近位造骨性転移巣における有限要素法を用いた骨強度解析
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南昌平, 宇野耕吉, 他
2. 発表標題 遺伝子情報を用いた思春期特発性側弯症の発症予測モデル
3. 学会等名 第53回日本側弯症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大伴直央, 黄郁代, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南昌平, 他
2. 発表標題 思春期特発性側弯症の遺伝子研究
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 美馬雄一郎, 藤田順之, 鈴木悟士, 藤井武, 渡邊航太, 辻崇, 宮本健史, 千葉一裕, 松本守雄, 中村雅也
2. 発表標題 Semaphorin3Aの椎間板変性に対する抑制効果.
3. 学会等名 第27回日本腰痛学会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------