

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21300189

研究課題名（和文） 椎間板変性と関連する腰痛性疾患の病態の解明と最小侵襲治療システムの開発

研究課題名（英文） Patho-mechanism of degenerated disc disorders of lumbar spine and development of the minimally invasive treatment system

研究代表者

西田 康太郎 (NISHIDA KOTARO)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00379372

研究成果の概要（和文）：腰痛性疾患、なかでも腰部脊柱管狭窄症と椎間板ヘルニアは社会的にも極めて重要な疾患である。これらの疾患は椎間板変性との関連が指摘されているが詳細はよくわかっていないのが実情である。本研究によって、1）椎間板変性動物モデルを確立し、これを詳細に検討することによって椎間板変性のメカニズムを理解し、それにしたがって変性椎間板に対する治療方針を決定した。2）腰部脊柱管狭窄症の低侵襲治療を目的として開発中のインプラントの改良／開発が大きく前進した。3）椎間板ヘルニアの動物モデルを作製し、痛みメカニズムを検討することで、新たな治療方法の開発につながるデータを得た。

研究成果の概要（英文）：Low back pain and associated spinal disorders including lumbar disc herniation (LDH) and lumbar spinal-canal stenosis (LSS) are formidable problems for society. In this study, we 1) established animal model of disc degeneration and investigated the significant factors for progressive disc degeneration, and developed a new strategy against degenerated disc; 2) developed and modified the novel implant which enable us for minimally invasive surgery against LSS patients; 3) developed LDH animal model and obtained useful data by analyzing this model, that can be potentially used for the new treatment for LDH patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2010年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2011年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2012年度	2,100,000	630,000	2,730,000
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：低侵襲治療システム

## 1. 研究開始当初の背景

腰痛をはじめとするいわゆる退行性脊椎疾患は、生命にこそ直接は関わらないが、治療費を含めた社会に対する損失も常に上位を占める重要な疾患である。いわゆる腰痛症と同様に、特に問題になっているのは腰椎椎間板ヘルニアと腰部脊柱管狭窄症であろう。椎間板ヘルニアを含めて腰痛は、就労人口において

休業を余儀なくされる原因疾患として最も頻度が高いとされる。腰部脊柱管狭窄症に関しては、高齢化社会に伴って今や椎間板ヘルニアよりも有病率が高いといわれ、60才代で19%、70才代で27%、80才代で38%という国内の報告がある。これらの腰痛性疾患は椎間板の変性との深い関連が言及されて久しいが、椎間板変性そのものの発生メカニズムや、椎間板変

性と腰痛あるいは脊柱管狭窄症との関連に関しては詳しいことはあまりわかっていないのが実情であり、治療に関しても確立されたとはいえない状況である。したがって、病態のさらなる解明とそれに基づいた低侵襲の治療の開発が強く望まれている。

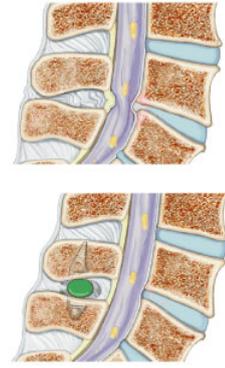
### (1) 椎間板の免疫特権と宿主免疫反応ー 椎間板ヘルニア、椎間板性腰痛に関連して

椎間板ヘルニアでは神経の圧迫だけではなく、ヘルニアに伴う炎症性メディエーターの関与が重要とされる。この椎間板ヘルニアに伴う炎症性メディエーターの産生に関して、私共は椎間板の免疫（学的）特権と宿主免疫の応答が重要であると提唱してきた。椎間板は人体最大の無血管組織であり、宿主の免疫反応が及ばないいわゆる免疫特権を有する組織であることが知られている。我々は、この免疫特権を能動的に維持している分子機構としてFas Ligand (FasL)が椎間板細胞に発現していることを報告し、さらにFasLは発生における椎間板形成期のごく初期から発現し、椎間板にとっては欠くべからざる存在であることを示唆した。椎間板ヘルニアは、この免疫特権を有する髄核組織が宿主免疫に比較的短時間の間に暴露された状態であるとも理解でき、FasLが炎症と関連する事実を考慮すれば、髄核組織あるいはFasLと宿主免疫との関係が重要と考えられる。私共は、椎間板とマクロファージの共培養により、主に髄核と接触したマクロファージによって疼痛性サイトカインとして有名なIL-6が産生されていることも報告している。さらに、いわゆる椎間板性腰痛の一部には椎間板ヘルニアに近い機序が考えられており、ヘルニア組織が脱出し神経根を圧迫する状態とはなっていないとしても、線維輪の亀裂部において髄核組織と宿主免疫応答が生じ、やはり炎症性メディエーターが産生され、腰痛の原因になっている可能性が示唆されている。また、腰痛の原因となっている変性椎間板においては、本来あるはずのない神経組織や血管あるいは炎症性細胞の侵入が椎間板内に認められるとの報告があり、これらの椎間板においては免疫特権が破綻している可能性が指摘されている。したがって、いわゆる腰痛症の一部にも免疫特権と宿主免疫との関係が重要であることが示唆される。

### (2) 椎間板変性と脊柱管狭窄症

脊柱管狭窄症に関しても椎間板変性との関連が示唆されている。理論的には椎間板変性に伴って椎間板高が低下し、一部が後方の脊柱管内へ膨隆することと、それに伴って脊柱管後方の黄色靭帯が「たるむ」あるいは「たくれこむ」ことで、全体として脊柱管が狭小化することが主原因と考えられ、さらには椎間板変性に伴った力学的強度の低下が椎間不安定性を生じ、これに伴った椎間関節の関節

症性変化や骨棘の形成がさらに狭窄状態を悪化させると説明されている。いずれにせよ、脊柱管狭窄症においては姿勢性因子の関与が極めて特徴的とされ、一般的には腰椎を前屈することで前述の狭窄状態が緩和し、症状が軽快する。責任椎間の局所的な腰椎前屈状態を維持する目的で棘突起間にスペーサーを留置する方法が近年開発され、手技の簡便さと低侵襲であることから欧米を中心として広がりを見せている（右図）。本邦においては内視鏡や顕微鏡を使用した低侵襲下での神経除圧術が盛んであることと、現存する棘突起間スペーサーの侵襲が、これらの除圧術とあまり変わらないことなどから、一般的な術式としては普及していない。そこで我々は、これら鏡視下の除圧術と比較しても、はるかに低侵襲に経皮的な挿入が可能な新しい棘突起間スペーサーを開発し、大型動物を用いた基礎実験を続けてきた。この術式の利点は低侵襲かつ手技が簡便であるだけにとどまらず、硬膜外腔を露出する必要がないために、再手術や追加手術が必要になった際にも硬膜管の癒着等の問題が生じず、2回目の手術に影響しないことが挙げられる。また、将来的には局所麻酔下での日帰り手術も可能と思われる。



### (3) 椎間板変性に対する遺伝子治療

私共のグループは、これまでに椎間板変性に対する遺伝子治療研究にも従事してきた。現在までに、安全面で問題が指摘されているウイルスベクターを使用せず、物理的な刺激（超音波コントラスト法）により椎間板内外来遺伝子をin vivo導入する手技を確立し、半年以上の長期間にわたる導入遺伝子の発現が可能であることを確認し報告した。さらに、特定の遺伝子発現を効率よく抑制することが可能ということで近年注目されているRNA干渉と、上記の導入法を組み合わせることで、in vivoでの特定の遺伝子発現を長期間抑制する技術も確立し報告した。したがって、椎間板内に増殖因子などのタンパクを注入したり、遺伝子導入によって特定の遺伝子発現を長期にわたって刺激あるいは抑制したりする技術に関しては既に高い技術を持っており、これらを応用して椎間板変性の予防あるいは再生といった治療へ応用する予定である。

### 2. 研究の目的

今回の研究では椎間板変性のメカニズムという基礎的な部分から始まり、椎間板ヘルニアあるいは椎間板性腰痛における疼痛の発現機序、椎間板変性と脊柱管狭窄症の関連、さ

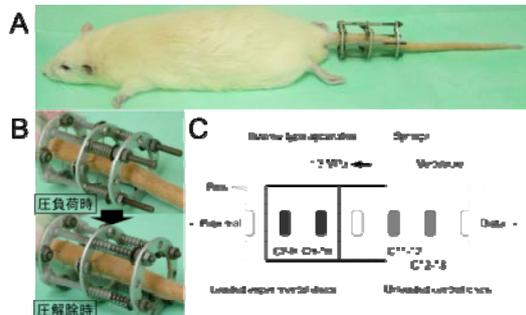
らにはより臨床に近い分野の研究として、腰部脊柱管狭窄症に対する低侵襲での治療をめざして開発中の棘突起間スペーサーの前臨床試験を予定しており、全体として腰痛の基礎から前臨床段階に至る包括的な研究内容となっている。具体的には、1) 椎間板変性と疾患との関連を証明し、椎間板変性モデルの詳細な分子生物学的解析から、椎間板変性のメカニズムを明らかにすること。2) このデータをもとに、遺伝子治療の手法を用いて必要な遺伝子発現を増やし、逆に変性を促進する遺伝子発現を抑制することにより椎間板変性を予防あるいは変性した椎間板を再生する方法を開発すること。3) 椎間板の免疫特権と椎間板ヘルニアあるいは腰痛との関連を明らかにすることで、炎症性メディエーターを介した新たな治療の開発のための基礎とすること、4) さらには腰部脊柱管狭窄症に対する新たな低侵襲の治療方法のために開発中の棘突起間スペーサーの前臨床段階研究を行い、安全性と有効性を評価することである。

### 3. 研究の方法

本実験は神戸大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った。

#### (1) 椎間板変性モデルの作製とその解析

骨格的に成熟した 12 週齢雄 SD ラット 84 匹を用いた。第 8-10 尾椎体にイリザロフ型創外固定器を装着し (図 1A), 1.3MPa の持続的な圧負荷を加えた。圧迫期間を調整し以下の 3 群を作成した (図 1B)。



1. D1 群：圧迫 1 日後に圧負荷を解除した群。
2. D7 群：圧迫 7 日後に圧負荷を解除した群。
3. Sham 群：創外固定を装着したのみで圧負荷を加えなかった群。

各群とも最長 56 日まで実験を継続し、第 8/9, 9/10 尾椎間を圧迫群、第 11/12, 12/13 尾椎間を対照群とし (図 1C), 以下の検討を行った。

#### 画像診断学的検討

各群 0, 1, 3, 7, 9, 14, 28, 56 日に単相 X 線像を撮影し、Masuda らが提唱した Disc Height Index (DHI) 法<sup>11</sup>を用いて椎間板高

を比較検討した (n=12)。また各群 56 日に MRI を撮影し、Pfarrmann らが提唱した T2 強調画像での椎間板髄核輝度を基にした分類法<sup>12</sup>で変性度を評価した (n=12)。

#### 組織形態学的検討

各群 56 日の尾椎から椎間板と椎体を一塊とした組織標本を作成し、Safranin O 染色を行った。Masuda らが提唱した組織学的分類法<sup>13</sup>を用いて変性度を評価した (n=6)。

#### 細胞生物学的検討

各群 0, 1, 3, 7, 9, 14, 28, 56 日の椎間板髄核細胞を回収し、RNA を抽出した。Real-time RT-PCR 法で aggrecan-1, collagen type 2- $\alpha$ 1, MMP-3, ADAMTS-5 の messenger RNA 発現量を検討した (n=6)。内在性遺伝子量の評価には GAPDH を用いた<sup>14</sup>。

続いて各群 56 日の組織標本に脊索由来細胞で強発現を示す cytokeratin-8 および galectin-3<sup>8</sup> の 2 重蛍光免疫染色を行った。両者ともに陽性の細胞を脊索由来細胞と定め、総髄核細胞数および脊索由来細胞数を計測した (n=6)。

その後、MMP-3, ADAMTS-5, MMP 由来 aggrecan 分解産物である<sup>342</sup>FFGVG, aggrecanase 由来 aggrecan 分解産物である<sup>374</sup>ARGSV の免疫染色を行った。総髄核細胞、脊索由来細胞、非脊索由来細胞に占める陽性細胞率をそれぞれ計測した (n=6)。

#### 統計学的検討

実験群間、圧迫および対照椎間、圧迫期間の変数を含めた two/three-way ANOVA および Turkey-Kramer post-hoc test により、 $P < 0.05$  を基準として統計学的有意差を検討した。

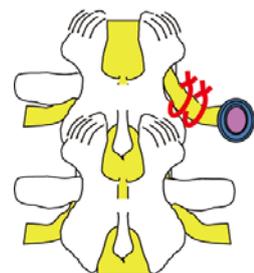
#### (2) 椎間板変性モデルに対する治療の試み

前述の実験 (1) の結果から、MMP-3 が椎間板変性にとって不可避な因子であると判定し、これをノックダウンすべく次の実験を試行した。同様に 12 週齢雄 SD ラットを用いて椎間板変性モデルを作製し、これに対してまずは基礎実験として D7 群の変性モデルに対して上記 MMP-3 を対象とした siRNA を椎間板内に導入し、同様に観察した。

#### (3) 椎間板の免疫特権と椎間板ヘルニア

① 12 週齢 SD ラットの L5 神経根を露出し、後根神経節近位を 10-0 ナイロン糸で結紮、尾椎椎間板を摘出し、神経根の直上へ移植した

(DC 群)。同時に Sham 群、神経根の結紮のみを行った群 (C 群) を作成し、術前、術後の paw withdraw mechanical latency (PWML), paw withdraw thermal latency (PWTl) を von Frey filament 法と hot plate 法で比較した。2. 尾椎から摘出した椎



間板を背部の筋層内に移植し、後日摘出、凍結切片から免疫組織学的検討を行い、移植椎間板におけるマクロファージの浸潤数を求めた。同時に摘出した移植椎間板からmRNAを抽出し、定量PCRを行って移植椎間板におけるIL-1beta, TNFalpha, IL-6, IL-8, COX2, MCP-1, NGF mRNAの発現量を術後14日目の発現量と比較、検討した。

②12週齢雄SDラット24匹を用いた。L5神経根を露出し10-0ナイロン糸で結紮、直上に尾椎椎間板を自家移植した。術翌日に4群に分けて生理食塩水(対象)、抗IL-8抗体、抗TNFalpha抗体、抗IL-8抗体+抗TNFalpha抗体を移植椎間板の直上に緩徐に投与した。以降、術後3、5、7、11、14日目の50%PWMLをvon Frey Hairを使用して測定した。疼痛閾値は同一日付内でグループ同士を比較した。

#### 4) 腰部脊柱管狭窄症に対する新たな低侵襲手術を目的としたインプラントの開発

これに関しては、試作品を作製しつつ、順次デザインの改良を加えた。特許等の申請や企業との独占実施権に関する交渉を引き続き行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 椎間板変性モデルの作製とその解析

単純X線像においてD1群では14日以降に椎間板高は有意に減少せず%DHIは56日に77%と比較的保たれていたのに対し、D7群では進行性の減少を認め%DHIは56日に53%とD1群に比べ有意に低下していた( $P<0.05$ )。MRIでは圧迫期間に伴い髄核輝度が低下しており、sham群、D1群と比較してD7群で有意に変性度が高かった( $P<0.05$ )。

##### 組織形態学的検討

Safranin O染色ではD1群、D7群で線維輪の内側への陥入、髄核細胞の減少および脊索細胞生物学的検討(real-time RT-PCR)由来細胞を示唆する空胞の消失、細胞外基質の凝縮が観察された。Masuda分類ではD7群、D1群、sham群の順で有意に変性度が高かった( $P<0.05$ )。

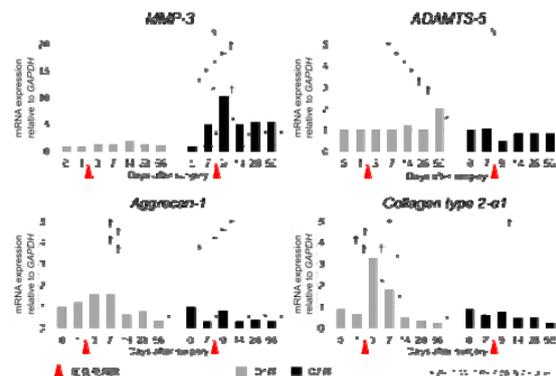
##### 細胞生物学的検討

Real-time RT-PCRにおいてaggrecan-1, collagen type 2- $\alpha$ 1はD1群、D7群で圧迫解除後に一過性の発現増大を示したが、両群とも56日では有意に発現が低下していた( $P<0.05$ )。MMP-3はD1群では変動を認めなかったのに対し、D7群では7日より有意に発現が増大し56日まで持続していた( $P<0.05$ )。ADAMTS-5はD1群では56日に有意の発現上昇を認めたが( $P<0.05$ )、D7群では変動を認めなかった(図)。

蛍光免疫染色において総髄核細胞数はsham群と比較し、D7群、D1群の順で有意に減少していた( $P<0.05$ )。加えて、cytokeratin-8, galectin-3共陽性細胞は

sham群の68%に対してD1群で44%、D7群で20%と、脊索由来細胞が総髄核細胞数に占める割合は圧迫期間に従いさらに減少していた( $P<0.05$ )。

免疫染色におけるMMP-3の陽性細胞率はD7群において有意に増加しており( $P<0.05$ )、特に非脊索由来細胞において著明に増加し



ていた( $P<0.05$ )。ADAMTS-5の陽性細胞率はD1群、D7群ともに全体では増加していなかったものの、非脊索由来細胞において有意に増加していた( $P<0.05$ )。MMP由来aggrecan分解産物の陽性細胞率はD7群、D1群の順に有意に増加しており( $P<0.05$ )、非脊索由来細胞ではD1群、D7群ともに、脊索由来細胞ではD7群でのみ有意の増加を認めた( $P<0.05$ )。Aggrecanase由来aggrecan分解産物の陽性率もMMP由来のものと同様に増加しており( $P<0.05$ )、やはり非脊索由来細胞でその増加が顕著であった( $P<0.05$ )。

以上より、椎間板変性では脊索由来細胞の消失に伴い非脊索由来細胞を中心に細胞外基質の分解が進行し、脊索由来細胞のもつ基質代謝能の破綻がさらに椎間板変性を進行させると考えられた。非進行性の椎間板変性ではADAMTS-5が、進行性の変性ではMMP-3が基質分解の重要な因子であることが示唆され、将来的にこれらの遺伝子は変性度に応じた細胞生物学的治療の標的となり得ると考えられた。

##### (2) 椎間板変性モデルに対する治療の試み

これまで有意と思われるデータを得ていない。D7群ではMMP-3の有意な産生増大が示されていないので、今後D1群を用いて研究を継続する予定。

##### (3) 椎間板の免疫特権と椎間板ヘルニアあるいは腰痛との関連

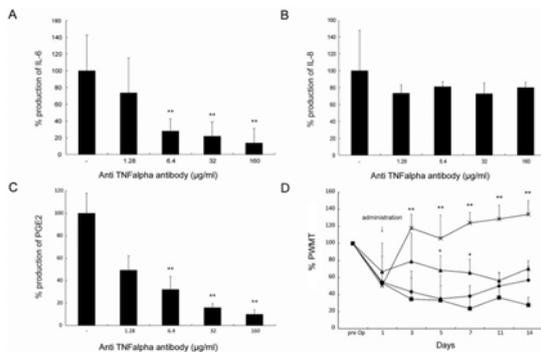
① 1. DC群はC群、Sham群と比較して術後5日目をピークとして有意なPWMLの閾値の低下を示した。PWMLに有意差は無かった。2. 移植椎間板には術後1日目からマクロファージの浸潤が強く観察され、術後7日目をピークとして減少に向かっていた。3. 移植椎間

板にはIL-1beta, TNFalpha, IL-8, COX2, NGF mRNAは移植後1日目に最も多く、IL-6 mRNAは移植後3日目をピークとして最も多く発現し、以後徐々にその発現量は低下していた。MCP-1mRNAの発現量は3日目が最も多く発現していたが、14日目と比較して有意差がなかった。

今回の実験から移植椎間板にはマクロファージが移植早期から浸潤し、炎症惹起物質の強い発現が引き続いて起こり、それに伴ってPWMLの閾値低下が起きることが判明した。今回調査した炎症惹起物質はいずれも疼痛に関与するとされており、今回の実験から椎間板とマクロファージの相互作用が椎間板ヘルニア急性期の疼痛発症機序の中心をなしていると考えられた。

② 生食群と比較して抗IL-8抗体投与群は有意な疼痛閾値の改善を示さなかったが、抗TNFalpha抗体投与群は5、7日目に、抗IL-8抗体と抗TNFalpha抗体を投与した群は術後3、5、7、11、14日目に疼痛閾値の改善を示した。IL-8抗体と抗TNFalpha抗体の両方を投与した群は他群と比較して疼痛閾値の改善が有意に大きかった。

以上の結果は、TNFalpha非依存性の炎症が椎間板ヘルニアの症状発現に関与している可能性を示唆しており、抗IL-8抗体と抗TNFalpha抗体の両方を投与することが有効な治療となり得ることが示された。



(4) 腰部脊柱管狭窄症に対する新たな低侵襲手術を目的としたインプラントの開発

国内某企業との独占実施権に関する契約が成立し、今後製品化へ向けた開発が進むことになった。さらに米国特許が認められた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- ① 高田 徹、西田康太郎: 椎間板ヘルニアの病態、整形外科看護、査読なし、17(6)、2012、546-552
- ② Takada T, Nishida K, Maeno K, Kakutani K, Yurube T, Doita M, Kurosaka M:

Intervertebral disc and macrophage interaction induce mechanical hyperalgesia and cytokine production in a herniated disc model. Arthritis Rheum 64(8):2601-2610, 2012. 査読有。

- ③ Yurube T, Takada T, Suzuki T, Kakutani K, Maeno K, Doita M, Kurosaka M, Nishida K: Rat tail static compression model mimics extracellular matrix metabolic imbalances of matrix metalloproteinases, aggrecanases, and tissue inhibitors of metalloproteinases in intervertebral disc degeneration. Arthritis Res Ther 14(2):R51, 2012. 査読有。
- ④ Nishida K, Doita M, Kakutani K, Maeno K, Yurube T, Kurosaka M: Development of percutaneously insertable/removable interspinous process spacer for treatment of posture-dependent lumbar spinal-canal stenosis: preclinical feasibility study using porcine model. Eur Spine J 21(6):1178-1185, 2012. 査読有。
- ⑤ Yurube T, Takada T, Hirata H, Kakutani K, Maeno K, Zhang Z, Yamamoto J, Doita M, Kurosaka M, Nishida K: Modified house-keeping gene expression in a rat tail compression loading-induced disc degeneration model. J Orthop Res 29(8):1284-1290, 2011. 査読有。
- ⑥ Yurube T, Nishida K, Suzuki T, Kaneyama S, Zhang Z, Kakutani K, Maeno K, Takada T, Fujii M, Kurosaka M, Doita M: Matrix metalloproteinase (MMP)-3 gene up-regulation in a rat tail compression loading-induced disc degeneration model. J Orthop Res 28(8):1026-1032, 2010. 査読有。

[学会発表] (計20件)

- ① 西田康太郎:腰部脊柱管狭窄症の病態と、脊椎外科医が考える治療について。愛媛ペイン2011(第45回日本ペインクリニック学会+第33回日本疼痛学会共催)、松山、7月21~23日、2011。
- ② 西田康太郎、前野耕一郎、角谷賢一郎、由留部崇、張鐘穎、山本潤哉、平田裕亮、黒坂昌弘:腰部脊柱管狭窄症に対する最小侵襲手術を目的とした腰椎棘突起間スペーサーの開発 -ヒト屍体と大型動物を用いた前臨床研究-第40回日本脊椎脊髄病学会(震災のためWeb開催)、4月21日~23日、2011。
- ③ Yurube T, Nishida K, Suzuki T, Zhang Z, Yamamoto J, Kakutani K, Maeno K, Takada

- T, Kurosaka M, Doita M: Imbalanced catabolic and anabolic gene alterations in a rat tail compression loading-induced disc degeneration model. 56th Orthopaedic Research Society (ORS), New Orleans, USA, March 6-9, 2010.
- ④ Yurube T, Nishida K, Suzuki T, Zhang Z, Yamamoto J, Kakutani K, Maeno K, Takada T, Kurosaka M, Doita M: Activated mitochondrial pathway of apoptosis in a rat tail compression loading-induced disc degeneration model. 56<sup>th</sup> ORS, March 6-9, 2010. New Orleans, USA
- ⑤ Yurube T, Nishida K, Suzuki T, Zhang Z, Yamamoto J, Kakutani K, Maeno K, Takada T, Iguchi T, Kurosaka M, Doita M: Actin-beta should not be used as an endogenous control in real-time RT-PCR for intervertebral disc research under mechanical loading stress condition. 37th International Society for the Study of the Lumbar Spine (ISSLS), Auckland, New Zealand, April 13-17, 2010.
- ⑥ Yurube T, Nishida K, Suzuki T, Zhang Z, Yamamoto J, Kakutani K, Maeno K, Takada T, Iguchi T, Kurosaka M, Doita M: Activated apoptotic mitochondrial pathway in a rat tail compression loading-induced disc degeneration model. 37th ISSLS, April 13-17, 2010. Auckland, New Zealand
- ⑦ Yurube T, Nishida K, Suzuki T, Zhang Z, Yamamoto J, Kakutani K, Maeno K, Takada T, Iguchi T, Kurosaka M, Doita M: Imbalanced catabolic relative to anabolic gene alterations in a rat tail compression loading-induced disc degeneration model. 37th ISSLS, April 13-17, 2010. Auckland, New Zealand
- ⑧ Nishida K, Doita M, Maeno K, Kakutani K, Yurube T, Zhang Z, Yamamoto J, Iguchi T, Kurosaka M: Development of a novel percutaneously insertable/removable interspinous process spacer for treatment of LSS patients: feasibility study using porcine model. 37th ISSLS, April 13-17, 2010. Auckland, New Zealand

他 1 2 件

〔図書〕 (計 1 件)

- ① Nishida K, Maeno K, Kakutani K, Yurube T, Kurosaka M: Gene Therapy Applications. Kang C (Ed) pp129-136 Captor 8: Potential gene therapy for

intervertebral disc degeneration. Intech, Croatia, 2011.

〔産業財産権〕  
○出願状況 (計 1 件)

名称: 棘突起間インプラント.  
発明者: 西田康太郎  
権利者: 神戸大学  
種類: 特許  
番号: WO/2011/111301  
出願年月日: 2011年2月  
国内外の別: 国外 (米国)

○取得状況 (計 3 件)

①名称: 棘突起間の開大を目的とした低侵襲インプラントとそれを用いて棘突起間を経皮的に拡大する方法.  
発明者: 西田康太郎、権利者: 神戸大学  
種類: 特許、番号: 4797174  
取得年月日: 2011年8月12日  
国内外の別: 国内

②名称: 棘突起間スペーサー、抜去用ドライバー、固定用内ネジ、手術用キットおよび棘突起間スペーサーの抜き取り方法.  
発明者: 西田康太郎、権利者: 神戸大学  
種類: 特許、番号: 4581097  
取得年月日: 2010年9月10日  
国内外の別: 国内

③名称: 棘突起間の開大を目的とした低侵襲インプラントとそれを用いて棘突起間を経皮的に拡大する方法.  
発明者: 西田康太郎、権利者: 神戸大学  
種類: 特許、番号: 8277487  
取得年月日: 2012年10月2日  
国内外の別: 国外 (米国)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西田 康太郎 (NISHIDA KOTARO)  
神戸大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 00379372

### (2) 研究分担者

土井田 稔 (DOITA MINORU)  
神戸大学・医学研究科・医学研究員  
研究者番号: 60237170  
前野 耕一郎 (MAENO KOICHIRO)  
神戸大学・医学研究科・助教  
研究者番号: 70403269  
角谷 賢一郎 (KAKUTANI KENICHIRO)  
神戸大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 10533739