

令和 2 年 4 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04312

研究課題名(和文) FGFR3シグナルの活性化による骨軟骨機能の検討

研究課題名(英文) Investigation of osteochondral function via activation of FGFR3 signaling

研究代表者

鬼頭 浩史 (Kitoh, Hiroshi)

名古屋大学・医学部・招へい教員

研究者番号：40291174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：FGFR3が活性化しているマウスでは、骨延長における骨再生能が旺盛であり、また軟骨下骨の骨硬化が抑制されることにより関節機能が維持された。すなわち、骨軟骨機能に関しFGFR3は骨再生促進作用と関節軟骨保護作用を有するといえる。一方、FGFR3は骨伸長に対しては抑制的に作用するが、塩酸メクリジンの投与により骨伸長は促進した。薬剤の至適用量は2mg/kg/dayであり、20mg/kg/day以上の濃度では肝毒性が出現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FGFR3の異常活性化によって発症する難病である軟骨無形成症において、動物モデルを使用して病態メカニズムを解明した。また、根本的治療薬となり得る塩酸メクリジンの動物モデルにおける至適用量と毒性を示す最小用量を同定した。前者は、軟骨無形成症患者の治療(骨延長術)および成人期における問題(変形性関節症)に対する治療介入に対する有用な情報を与えることができる。後者は、医師主導治験にむけたメクリジンのFGFR3抑制作用に関する有効性を示すエビデンスとなり得る。ヒトにおける難病を動物モデルを使用して病態メカニズムを解明し、新たな治療法の開発に結びつく研究であり、社会的意義は大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that new bone formation was accelerated during limb lengthening surgery and cartilage degeneration was inhibited via suppressing subchondral bone sclerosis in transgenic mice expressing activated fGFR3 signaling. We concluded that FGFR3 has a positive effect of bone regeneration and joint cartilage preservation. On the other hand, although it is known that FGFR3 signaling suppresses longitudinal bone growth, meclizine, which we found as a drug of FGFR3 inhibitor, significantly promoted bone growth in mice carrying a FGFR3 activating mutation. We determined that the optimal dose of meclizine on bone growth was 2mg/kg/day, and the minimal hepatotoxicity dose of meclizine was 8 mg/kg/day.

研究分野：整形外科学

キーワード：FGFR3 骨軟骨機能 軟骨無形成症 骨延長 変形性関節症 塩酸メクリジン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

軟骨無形成症 (achondroplasia: ACH) は著明な低身長を特徴とする最も頻度の高い骨系統疾患で、軟骨細胞で発現する線維芽細胞増殖因子受容体 3 (fibroblast growth factor receptor 3: FGFR3) の活性型変異で発症する。①ACH の低身長に対し我々は骨延長術を積極的に行っているが、他の疾患と比較して本症では大量延長が可能である。また、②我々が行った成人の ACH 患者に対する大規模な QOL に関するアンケート調査において、QOL の低下をきたす要因として脊柱管狭窄症があげられたが、変形性関節症は検出されなかった。さらに、ACH に対する根本的治療薬は未だ実用化していないが、③我々は網羅的な薬剤スクリーニングで FGFR3 シグナルを抑制する薬剤として塩酸メクリジン (メクリジン) を同定した。

2. 研究の目的

FGFR3 シグナルの活性化による①骨組織再生能および②関節軟骨変性に関する作用を FGFR3 活性型の ACH モデルマウスを用いて検討する。また、種々の濃度のメクリジンをモデルマウスに投与することにより、骨伸長作用を呈する至適用量と、毒性を示す最小容量を決定する。

3. 研究の方法

① FGFR3 シグナルの骨再生作用に関する研究

遺伝子改変動物における骨形成を評価するために、我々はマウスにおける四肢骨延長モデルを世界に先駆けて開発した。また、2種類の延長モデル (短期延長モデルは 0.4mm/day で 5 日間の延長、長期延長モデルは 0.6mm/day で 7 日間の延長) を確立した。骨延長モデルで得られた新生骨に対し、マイクロ CT を用いた骨形態学的検討により新生骨量をモデルマウスと Wild type マウス (WT) で比較する。また各種免疫組織学的検討 (COL2A1、COL10A1、ALP、TRAP など) により、新生骨部位における骨化形態の差を両群間で比較する。

② FGFR3 シグナルの関節軟骨変性に関する作用の研究

自然発症の変形性関節症 (OA) マウスとして 12 か月齢の加齢マウスを、OA 誘発モデルとしては手術的に内側半月板切除を施行した 12 週齢のマウス (DMM モデル) を使用する。それぞれのモデルに関し、WT および ACH モデルマウスの大腿骨遠位および脛骨近位の関節軟骨をサフラニン O で染色し、coronal 面の切片で Osteoarthritis Research Society International (OARSI) スコアを用いて軟骨変性を評価する。また、マイクロ CT により大腿骨遠位および脛骨近位の関節軟骨、骨端部、骨幹端部の骨形態学的計測を行い、特に軟骨下骨の骨形態に注目して OARSI スコアとの関連を検討する。

③ FGFR3 抑制剤の開発に関する研究

生後 7 日目の WT およびモデルマウスにメクリジンを体重当たり 1mg、2mg、6mg、20mg、1 日 1 回ないし 2 回、ゾンデを用いて 10 日間強制経口投与し、体長および尾長を経時的に測定する。投与終了後には屠殺して長管骨、頭蓋骨、脊椎の長さおよび bone volume をマイクロ CT により定量化し、薬剤投与の有無で比較する。これにより、臨床使用可能な範囲内でのメクリジンの至適用法、用量が決定される。また、体重当たりメクリジン 2mg、6mg、20mg を 1 日 1 回ないし 2 回の反復経口投与を 1 週間ないし 2 週間行い、それぞれの血漿中薬物濃度を測定し、薬剤蓄積性の有無を検討する。また、FGFR3 シグナルが亢進している低リン血症性くる病モデルマウス (Hyp マウス) に対しても同様な実験を行い、メクリジンの至適用量を決定する。

4. 研究成果

① FGFR3 シグナルの骨再生作用に関する研究

2 種類のマウス骨延長モデル (短期延長モデル、長期延長モデル) を用いて、新生骨をマイクロ CT で ACH モデルマウスと WT で比較したところ、モデルマウスにおいて有意に骨形成が促進していた。各種免疫組織学的検討により、モデルマウスでは新生骨部位において内軟骨性骨化が亢進していることが明らかとなった。すなわち、FGFR3 は内軟骨性骨化を促進し、延長仮骨の骨形成を促進させることが明らかとなった。

② FGFR3 シグナルの関節軟骨変性に関する作用の研究

自然発症の OA マウスおよび OA 誘発モデル (DMM モデル) において、WT および ACH モデルマウスの大腿骨遠位および脛骨近位の関節軟骨をサフラニン O で染色し、OARSI スコアを用いて軟骨変性を評価したところ、モデルマウスでは WT と比較して有意に関節軟骨が維持されていた。モデルマウスでは FGFR3 の活性化により軟骨下骨の骨硬化が抑制され、このことが関節軟骨維持に関連していることが示唆された。

③ FGFR3 抑制剤の開発に関する研究

7 日齢の ACH モデルマウスおよび Hyp マウスに、さまざまな濃度の塩酸メクリジンを 10 日間、1 日 2 回傾向投与して骨伸長を評価した。ACH モデルマウスではメクリジンの濃度が 4mg/kg/day までには有意に骨伸長作用を認めたと、8mg/kg/day では明らかな骨伸長作用は認めず、20mg/kg/day では無効であったばかりか、体重の減少を認めた。マイクロ CT による骨長、骨量の計測では、2mg/kg/day では有意に骨長、骨量ともに増加したが、4mg/kg/day では増加量はやや減少し、8mg/kg/day では骨長、骨量ともに増加を認めなかった。また、20mg/kg/day

以上投与すると、肝腫大が明らかとなった。一方、Hyp マウスでは 2mg/kg/day 投与により骨伸長および骨の石灰化が促進した。以上の結果より、動物モデルでは骨伸長の至適濃度は 2mg/kg/day であり、20mg/kg/day 以上では肝毒性が出現することを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N	4. 巻 104
2. 論文標題 Physical, mental, and social problems of adolescent and adult patients with achonroplasia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Calcif Tissue Int	6. 最初と最後の頁 364-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-019-00518-z.	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 Fujio M, Osawa Y, Matsushita M, Ogisu K, Tsuchiya S, Kitoh H, Hibi H	4. 巻 141
2. 論文標題 A mouse distraction osteogenesis model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vis Exp	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/57925.	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 Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N	4. 巻 41
2. 論文標題 Longitudinal study of the activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Disabil Rehabil	6. 最初と最後の頁 366-704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09638288.2017.1405083.	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 Oda T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H, Sakai T	4. 巻 8
2. 論文標題 A novel heterozygous mutation in the T-box protein 4 gene in an adult case of small patella syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Orthop Case Rep	6. 最初と最後の頁 85-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.13107/jocr.2250-0685.1012.	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 Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H	4. 巻 36
2. 論文標題 Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Orthop Res	6. 最初と最後の頁 300-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2017.05.016.	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 Hasegawa S, Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N	4. 巻 27
2. 論文標題 Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pediatr Orthop B	6. 最初と最後の頁 31-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BPB.0000000000000430.	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 Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Nishida Y, Ishiguro N	4. 巻 24
2. 論文標題 Early radiographic risk factors for rigid relapse in idiopathic clubfoot treated with the Ponseti method	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Foot Ankle Surg	6. 最初と最後の頁 509-513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fas.2017.06.003.	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 Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, Ishiguro N	4. 巻 27
2. 論文標題 Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pediatr Orthop B	6. 最初と最後の頁 535-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BPB.0000000000000526.	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 Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N	4. 巻 19
2. 論文標題 Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord	6. 最初と最後の頁 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-018-2195-3.	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 Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, Ishiguro N	4. 巻 -
2. 論文標題 Extensive bone lengthening for a patient with linear morphea	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Rep Orthop	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/4535804.	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 Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H	4. 巻 19
2. 論文標題 Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurosurg Pediatr	6. 最初と最後の頁 91-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2016.7.PEDS16199	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 Kohno Y, Nakashima Y, Kitano T, Irie T, Kita A, Nakamura T, Endo H, Fujii Y, Kuroda T, Mitani S, Kitoh H, Matsushita M, Hattori T, Iwata K, Iwamoto Y	4. 巻 22
2. 論文標題 Is the timing of surgery associated with avascular necrosis after unstable slipped capital femoral epiphysis? : A multicenter study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Orthop Sci	6. 最初と最後の頁 112-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2016.08.012.	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 Matsushita M, Mishima K, Iwata K, Hattori T, Ishiguro N, Kitoh H	4. 巻 96
2. 論文標題 Percutaneous pinning after prolonged skeletal traction with the hip in a flexed position for unstable slipped capital femoral epiphysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e6662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000006662	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 Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohgasawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H	4. 巻 105
2. 論文標題 Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 42-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2017.05.016.	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 Matsushita Masaki, Esaki Ryusaku, Mishima Kenichi, Ishiguro Naoki, Ohno Kinji, Kitoh Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 e7371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-07044-8	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 Okura Toshiaki, Matsushita Masaki, Mishima Kenichi, Esaki Ryusaku, Seki Taisuke, Ishiguro Naoki, Kitoh Hiroshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Orthop Res	6. 最初と最後の頁 300-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.23608	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 Hasegawa S, Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N	4. 巻 27
2. 論文標題 Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pediatr Orthop B	6. 最初と最後の頁 31-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BPB.0000000000000430	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 Mishima Kenichi, Kitoh Hiroshi, Matsushita Masaki, Sugiura Hiroshi, Hasegawa Sachi, Kitamura Akiko, Nishida Yoshihiro, Ishiguro Naoki	4. 巻 24
2. 論文標題 Early radiographic risk factors for rigid relapse in idiopathic clubfoot treated with the Ponseti method	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Foot Ankle Surg	6. 最初と最後の頁 509 - 513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fas.2017.06.003	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 Nakahara Yasuo, Kitoh Hiroshi, Nakashima Yasuharu, Toguchida Junya, Haga Nobuhiko	4. 巻 41
2. 論文標題 Longitudinal study of the activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Disabil Rehabil	6. 最初と最後の頁 699 - 704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09638288.2017.1405083	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 Haga Nobuhiko, Nakashima Yasuharu, Kitoh Hiroshi, Kamizono Junji, Katagiri Takenobu, Saijo Hideto, Tsukamoto Sho, Shinoda Yusuke, Sawada Ryoko, Nakahara Yasuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 3-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14065	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 Nagata Tadashi, Matsushita Masaki, Mishima Kenichi, Kamiya Yasunari, Kato Kohji, Toyama Miho, Ogi Tomoo, Ishiguro Naoki, Kitoh Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Severe achondroplasia due to two de novo variants in the transmembrane domain of FGFR3 on the same allele: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1148	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 Matsushita Masaki, Mishima Kenichi, Yamashita Satoshi, Haga Nobuhiko, Fujiwara Sayaka, Ozono Keiichi, Kubota Takuya, Kitaoka Taichi, Ishiguro Naoki, Kitoh Hiroshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 109-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-01033-9	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 Kaneko Hiroshi, Kitoh Hiroshi, Mishima Kenichi, Matsushita Masaki, Hattori Tadashi, Noritake Koji, Ishiguro Naoki, Yoshihashi Yuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of surgical and nonsurgical containment methods for patients with Legg-Calve-Perthes disease of the onset ages between 6.0 and 8.0 years	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Orthopaedics B	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BPB.0000000000000710	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28件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Osawa Y, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H
2. 発表標題 Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutations in Fgfr3
3. 学会等名 Annual meeting of Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kitoh H
2. 発表標題 Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and PRP during lower limb lengthening
3. 学会等名 Asia Pacific Stem Cells and Cartilage Repair Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N, Fujiwara S, Haga N, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K
2. 発表標題 Long-term health-related quality of life in patients with achondroplasia and hypochondroplasia
3. 学会等名 Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma for bone regeneration. Comprehensive clinical study of the lower limb lengthening
3. 学会等名 EPOS/POSNA combined annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Clinical feasibility of meclozine for improvement of short stature in achondroplasia
3. 学会等名 EPOS/POSNA combined annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Satoshi Yamashita, Hiroshi Sugiura, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Long term health-related quality of life in achonroplasia
3. 学会等名 EPOS/POSNA combined annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kaneko, Tadashi Hattori, Koji Iwata, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kitoh
2. 発表標題 Disappearance of soft tissue interposition after gradual reduction using overhead traction in late-presenting DDH. A prospective comparative study on serial MRIs between pre-walking and walking children
3. 学会等名 EPOS/POSNA combined annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Tadashi Hattori
2. 発表標題 Secondary spherical remodeling from the healed stage to skeletal maturity in Legg-Calve-Perthes Disease treated with Salter innominate osteotomy
3. 学会等名 EPOS/POSNA combined annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kaneko, Koji Iwata, Tadashi Hattori, Hiroshi Kitoh
2. 発表標題 Salter innominate osteotomy for DDH in childhood does not predispose to anterior over-coverage and posterior under-coverage in adulthood
3. 学会等名 EPOS/POSNA combined annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during lower limb lengthening
3. 学会等名 The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masaki Matsushita, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno, Hiroshi Kitoh
2. 発表標題 Clinically feasible dose of meclozine improves bone growth, bone volume, and bone quality in mouse model with achondroplasia
3. 学会等名 The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiaki Okura, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima, Ryusaku Esaki, Taisuke Seki, Naoki Ishiguro, Hiroshi Kitoh
2. 発表標題 Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia
3. 学会等名 The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yusuke Osawa, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno, Hiroshi Kitoh
2. 発表標題 Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis
3. 学会等名 The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno
2. 発表標題 Oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia
3. 学会等名 The 13th International Skeletal Dysplasia Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Treatment of deformities in lower extremity by a multi-axial external fixation system
3. 学会等名 The 61st Korean Orthopaedic Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鬼頭浩史、石黒直樹
2. 発表標題 培養骨髓細胞と多血小板血漿の移植を併用した下肢骨延長術
3. 学会等名 第11回骨軟骨フロンティア (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鬼頭浩史
2. 発表標題 小児整形外科領域における骨系統疾患
3. 学会等名 第10回胎児骨系統疾患フォーラム学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞とPRPを用いた骨延長術
3. 学会等名 第2回JAPSAM幹細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yusuke Osawa, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno, Hiroshi Kitoh
2. 発表標題 Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutations in Fgfr3
3. 学会等名 Annual meeting of Orthopaedic Research Society（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Kitoh, Tadashi Hattori, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima
2. 発表標題 Current techniques to prevent avascular necrosis in unstable slipped capital femoral epiphysis
3. 学会等名 12th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Kitoh
2. 発表標題 Diagnosis and treatment of a rare disease in orthopaedic clinical practice: hypophosphatasia -a treatable disease not to be missed-
3. 学会等名 12nd Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長田侃、神谷庸成、石黒直樹
2. 発表標題 骨系統疾患における成人期以降の問題点
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼頭浩史
2. 発表標題 骨形成不全症と軟骨無形成症
3. 学会等名 第9回東北小児整形外科研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Ryusaku Esaki, Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno
2. 発表標題 Repositioning for FGF23-mediated hypophosphatemia: Disulfiram lowers FGF23 production
3. 学会等名 Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼頭浩史
2. 発表標題 骨系統疾患
3. 学会等名 第26回日本小児整形外科学会研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼頭浩史
2. 発表標題 小児科を受診しやすい小児整形外科疾患について
3. 学会等名 第13回東海地区小児神経セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼頭浩史、松下雅樹、三島健一、長田侃、神谷庸成
2. 発表標題 軟骨無形成症治療薬の開発 医師主導治験の実施
3. 学会等名 第30回日本小児整形外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Mano, Fujiwara Sayaka, Kazuyuki Takamura, Hiroshi Kitoh, Shinichiro Takayama, Tsutomu Ogata, Nobuhiko Haga
2. 発表標題 Congenital transverse limb deficiency in Japan: Clinical features from the cross-sectional nationwide survey
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鬼頭浩史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 486
3. 書名 TEXT整形外科学改訂5版	

〔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	三島 健一 (Mishima Kenichi) (40646519)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	松下 雅樹 (Matsushita Masaki) (60721115)	名古屋大学・医学系研究科・寄附講座助教 (13901)	
研究分担者	長田 侃 (Nagata Tadashi) (80815324)	名古屋大学・医学部附属病院・医員 (13901)	