

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17591546
 研究課題名（和文） 人工股関節素材摩耗粉に対する DGK 依存性骨髄マクロファージ反応機構の解析
 研究課題名（英文） Analysis on phagocytic activities of titanium particles by macrophages derived from rat bone marrow.
 研究代表者
 高木 理彰（ TAKAGI MICHIAKI ）
 山形大学・医学部・准教授
 研究者番号：40241707

研究成果の概要：

チタン顆粒に対する骨髄マクロファージの貪食能について検討した。チタン顆粒を貪食した骨髄マクロファージにジアシルグリセロールキナーゼ（DGK）の発現を初めて確認し、DGK の経時的な発現の抑制が認められた。DGK シグナル伝達系がオステオライシスの病態形成に関与する可能性があると考えられた。また、この変化は自然免疫応答に関与する Toll-like receptor: (TLR) 4, 9 の動態と類似していた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	900,000	0	900,000
2006年度	1,300,000	0	1,300,000
2007年度	600,000	45,000	645,000
2008年度	600,000	54,000	654,000
年度			
総計	3,400,000	99,000	3,499,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：人工関節，骨溶解現象，骨髄マクロファージ，シグナル伝達，細胞性生体反応，チタン顆粒，Toll-like receptor

1. 研究開始当初の背景

人工股関節全置換術は末期変形性股関節症や炎症性股関節疾患に対する有効な治療手技の1つとなった。しかし、人工股関節全置換術後に生じるインプラントの非感染性の弛み、骨溶解現象（オステオライシス）は多くの病的、臨床的研究がなされているにもかかわらず、いまだ未解決の問題点が多く残され、長期成績の向上や再置換術の際に大きな障害因子となっている。

人工股関節の弛みについては多くの研究報告がある。インプラントの材質や形状、固定方法などの物理工学的な問題と骨・インプ

ラント間境界面に生じる生体反応は弛みのメカニズムを理解するうえで重要であり、介在肉芽組織の解析に始まり、in-vitro, in-vivo の解析が盛んに行われてきた。そのなかで、われわれはインプラントに対する生体反応機構に着目し、以前よりインプラント周囲の摩耗粉による炎症性の異物肉芽反応について検討してきた。弛みを生じた人工股関節周囲の炎症性介在肉芽組織では、種々の大きさのインプラント摩耗粉とそれを貪食した多数のマクロファージが観察され、摩耗粉に対する宿主マクロファージの貪食に始まる異物肉芽反応が生じていることを明らかにしてきた。また、これら炎症性介在肉芽

組織における核酸および蛋白質レベルの検討により interleukin(IL)-1, IL-6, prostaglandin E₂ (PGE₂), macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), matrix metalloproteinases (MMPs), cathepsin K の病的産生が報告されている。一方, ジアシルグリセロール (DG) をリン酸化しホスファチジン酸 (PA) に変換し, protein kinase C (PKC) を間接的に制御しシグナル伝達系に關与するとされている, ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) 依存性 DG-PA の情報伝達系が, マクロファージの細胞機能に重要な役割を果たすことが報告されているが, 人工股関節周囲の生体反応に關与するマクロファージにおける DGK の役割は未だ検討されていない。また, 近年分子免疫学の研究の進展とともに, 感染症や異物に対する生体防御において自然免疫が大きな役割を果たしていることが明らかとなりつつある。その中でも, 初期の生体防御反応に深く關わる Toll-like receptor (TLR) に大きな注目が集まっている。人工股関節周囲の炎症性介在肉芽組織に認められるマクロファージでも TLR の発現や反応機構の關与が示唆されているが, その詳細は未だ不明である。

人工股関節インプラントは骨髓, 骨組織と接しており, 骨髓由来のマクロファージがその病態形成に關与する可能性が示唆されている。本研究では, 人工股関節における弛みのメカニズムを解明するために, 初代骨髓由来マクロファージに着目し, 分離・培養した細胞にチタン顆粒を添加することにより病的骨吸収とオステオライシスに關与するとされる因子の検討を行った。

2. 研究の目的

本研究では病的な細胞外基質の分解亢進や骨吸収に關与する MMP-9 と酸性条件下の破骨細胞刷子縁で類骨基質の分解に關与する cathepsin K, 自然免疫応答に關与する TLR, さらに DGK アイソザイムの中でもマクロファージの貪食機能に深く關与するとされる DGK に着目し, 初代骨髓培養マクロファージにおけるこれらの発現を検討した。

3. 研究の方法

(1). 細胞培養

8 週齡, 雌 Wistar ラットから, 両側大腿骨を無菌的に採取した。大腿骨の近位および遠位端を切除し, 18G 針をつけたシリンジから Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) を用いて骨髓腔を洗い流した。得られた細胞浮遊液を 200G, 7 分間遠沈し, 上清を吸引除去した。沈殿した細胞に 10% ウシ胎児血清含有 DMEM 25ml を添加懸濁し, 2 枚重ねにしたレンズペーパーを用いて細胞浮遊液を濾過した。濾過した細胞懸濁液に

M-CSF を 10ng/ml 添加し, 75cm² のフラスコに播種後, 37 °C, 5% 二酸化炭素含有大気, 湿度 100% で培養した。72 時間後, 上清を吸引除去して 4 回リン酸緩衝液でフラスコ 3 回洗浄後, 0.25% trypsin-ethylenediamine tetraacetic acid を添加し, 壁吸着性細胞分画を 4×10^5 /ml の密度で再び播種し, 細胞機能について解析した。

(2). 培養細胞の表現形質

壁吸着性細胞分画を 24, 48, 72 時間後に単球・マクロファージマーカー ED1 (mouse anti rat CD68 antibody) を用いて免疫細胞科学的に検討し, ED1 陽性率を算定した。壁吸着性細胞における墨汁およびチタン顆粒に対する貪食能を検討した。墨汁は添加後, 24, 48, 72 時間で, 貪食能を観察した。貪食した細胞数を計算して%表示とした。

平均粒子径 5.59 μ m, 比表面積 0.72cm²/ml のチタン顆粒を使用した。今回, エンドトキシンに対して処理を行わなかった。チタン顆粒は 135 μ m, 15 分間オートクレーブ処理後, DMEM で 0.15% (weight %) に濃度調整した。添加直前に 30 分間超音波破砕処理により均等に顆粒を分散し壁吸着性細胞分画に添加した。貪食した細胞数を計算して%表示とした。チタン顆粒添加群では, チタン顆粒添加後 0.5, 1, 3, 6, 12 時間で観察した。

(3). reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) および定量的 real-time polymerase chain reaction (PCR)

チタン顆粒添加後 0.5, 1, 3, 6, 12 時間で ISOGEN Kit を用い total RNA の抽出を行った。Super Script™ First-strand synthesis system を使用して RNA を逆転写し cDNA ラブラリーを作製した。Light Cycler® を使用し, 特異的プライマーを用いて PCR を行った。内部標準として Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), 外部標準として human β -actin を使用して標準化した。

4. 研究成果

(1). 培養細胞の表現形質

壁吸着性細胞分画は, ED1 陽性率 $99.55 \pm 0.14\%$ であり培養 72 時間まで維持されていた (表 1)。貪食能では, $99.34 \pm 0.12\%$ が墨汁貪食能を有し, 添加後 72 時間まで貪食能が維持されていた (表 1)。チタン顆粒貪食では, $99.52 \pm 0.13\%$ に貪食を認め, 添加後 12 時間まで維持されていた (表 2)。24 時間以後, 細胞融解が認められ, 生細胞数の減少が認められた。

(2). RT-PCR および定量的 real-time PCR

生細胞数の維持されていたチタン顆粒添加後 12 時間までについて解析を行った。チタン顆粒添加群/コントロール群の比で検討すると, 骨髓由来初代培養細胞において

MMP-9 の mRNA は、チタン顆粒添加後 6 時間をピークとして最大 6.7 ± 6.7 倍まで、cathepsin K の mRNA は 5.8 ± 2.1 倍まで経時的に発現の亢進が認められた (図 1, 2)。チタン顆粒添加後 12 時間では MMP-9 は 3.4 ± 1.0 倍、cathepsin K は 4.8 ± 2.2 倍と減少傾向が認められた (図 1, 2)。また、DGK の mRNA は、チタン顆粒添加後 0.5 時間の 0.86 ± 0.28 倍から経時的に抑制されチタン顆粒後 12 時間で 0.42 ± 0.093 倍まで低下していた (図 3)。TLR4 の mRNA は 3, 6, 12 時間で抑制させ、それぞれ 0.32 ± 0.02 倍、 0.46 ± 0.05 倍、 0.38 ± 0.02 倍であった (図 4)。TLR9 の mRNA も同様に 3, 6, 12 時間で抑制され、 0.28 ± 0.03 倍、 0.24 ± 0.02 倍、 0.38 ± 0.07 倍であった (図 4)。

表 1

	24 時間	48 時間	72 時間
ED 1	99.55 ± 0.36	99.39 ± 0.44	99.72 ± 0.39
墨汁	99.23 ± 0.77	99.51 ± 0.50	99.27 ± 0.74

表 2

	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間
チタン	99.51 ± 0.85	99.55 ± 0.79	99.67 ± 0.58	99.58 ± 0.72	99.29 ± 1.2

図 1

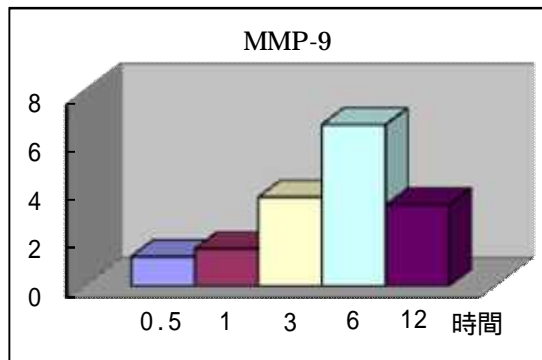


図 2

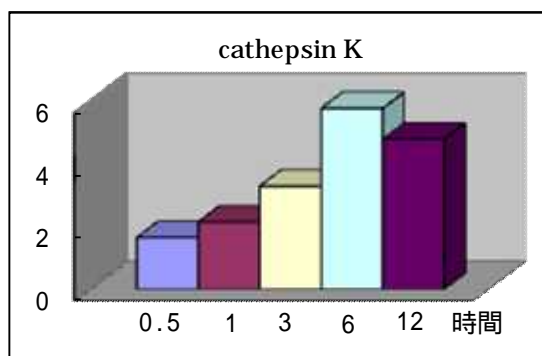


図 3

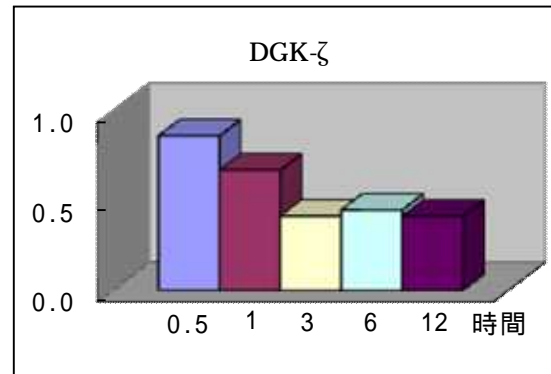
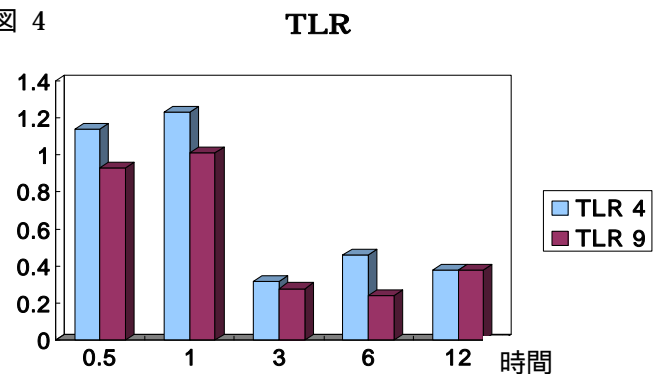


図 4



考察

本研究の骨髄由来初代培養細胞は、マクロファージマーカー ED1 が陽性で 72 時間の培養期間中、ED1 に対する陽性反応が維持されていた。また、墨汁およびチタン顆粒の異物貪食能も維持されていた。本培養系では M-CSF を添加し、単球・マクロファージ系細胞を誘導し骨髄マクロファージを高率に純度よく分離・培養・維持することが可能であった。

これまで in-vitro でのチタン顆粒添加によるマクロファージの cathepsin K の発現動態については不明であった。cathepsin K は、破骨細胞に局在し、酸性条件下で骨基質を分解し骨吸収に関与するとされている。一方、オステオライシスを生じた介在肉芽組織のマクロファージにも cathepsin K の局在が報告され、マクロファージ由来の cathepsin K がインプラント周囲の骨吸収に直接関与する可能性が指摘されている。本研究では、初代培養骨髄マクロファージにチタン顆粒を添加することにより経時的に cathepsin K の発現が亢進しており、in-vitro の実験系で初めてチタン顆粒添加による骨髄マクロファージの cathepsin K の動態が明らかになった。

また、弛みを生じたインプラント周囲の病的な細胞外基質の分解亢進と骨吸収に関与する MMP-9 の発現が、インプラント周囲の介在肉芽組織内の単球とマクロファージで報告されている。今回の培養骨髄マクロファージにチタン顆粒を添加する in-vitro の研究

でも MMP-9 の mRNA 発現が亢進していた。

弛みを生じたインプラント周囲組織の pH 測定によるインプラント周囲環境の酸性変化、インプラントの接した炎症性介在肉芽組織内のマクロファージに cathepsin K の発現が確認されている。また MMP-9 の発現が確認され、脱灰され脆弱化したオステオライシス周囲骨組織に接して異物を貪食したマクロファージ、骨組織の形態学的、機能的検討、さらに、Mudy CR による末梢血単球による骨吸収の検討 (Science, 1977), Blair HC による酸性条件下におけるマクロファージの骨吸収に関する in-vitro での検討 (Calcif Tissue Int, 1985) もなされている。in-vivo, in-vitro の報告から病的な細胞外基質の分解に始まる高回転型のインプラント周囲組織の病的なりモデリングを引き起こし、インプラント周囲の組織、骨質の脆弱化を引き起こし、マクロファージによる直接的な骨吸収、結合組織の脆弱化が行われ、インプラント周囲オステオライシス、弛みの発生や進展に関与する可能性が考えられた (Takagi M, J Bone Miner Res, 2001, Konttinen YT, J Bone Miner Res, 2001)。

これまでインプラント周囲オステオライシスに関連した DGK の報告はなく、本研究では、初代培養骨髄マクロファージにチタン顆粒を添加することにより経時的に DGK の発現を観察することができた。その結果、DGK の発現が抑制されており、in-vitro の実験系で初めてチタン顆粒添加による骨髄マクロファージの DGK の動態が明らかになった。

DGK のアイソザイムである DGK は、虚血心筋壊死組織周囲に集まるマクロファージに発現の亢進が認められ、PA を介したスカベンジャーとして働き、線維性および癒痕性の組織治癒過程を促進し、しっかりした線維性組織を形成していると考えられる。

一方、骨髄マクロファージによるチタン顆粒貪食では、経時的に DGK の発現が抑制され、DGK によりリン酸化される細胞内の DG の濃度が相対的に上昇している可能性が示された。DG は conventional PKC や novel PKC の活性化に働き細胞外基質蛋白分解酵素 MMP-9 と MMP-2 の発現亢進に関与する可能性が指摘されている。オステオライシスにおける脆弱な人工関節周囲の炎症性肉芽組織形成の場面で DGK の抑制に連動した DG の相対的細胞内濃度の上昇が細胞外基質の病的分解を助長し、人工関節周囲オステオライシスの病態形成と関係している可能性があると思われた。また自然免疫応答に深く関与する TLR4, 9 の動態は MMP-9, cathepsin K と異なり、DGK と類似の動態を示した。この結果はマクロファージにおける DGK と TLR の役割の関連性を示唆

する所見として興味深い。Zhong XP らは TLR と DGK について DGK は TLR を介する炎症誘発性サイトカインの産生を促進していると報告している (Immunol Rev, 2008)。

今後、オステオライシス発生機序の分子メカニズムをより詳細に明らかにするために、マクロファージの摩耗粉貪食における transcription factors nuclear factor B (NF- B), receptor activator of nuclear factor B ligand (RANKL) と合わせて、DGK-DG のシグナル伝達系の詳細な解析も必要と考えられた。

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 16 件)

1. Takakubo Y, Takagi M, Maeda K, Tamaki Y, Sasaki A, Asano T, Fukushima S, Kiyoshige Y, Orui H, Ogino T, Yamakawa M: Distribution of myeloid dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells in the synovial tissues of rheumatoid arthritis. The Journal of Rheumatology 35 1919-1931 2008 査読有
2. 平山朋幸, 高木理彰, 玉木康信, 高窪祐弥, 荻野利彦, 石井政次: 人工関節周囲骨溶解組織における免疫担当細胞の検討. 日本人工関節学会誌 38 72-73 2008 査読無
3. 高木理彰, 玉木康信: 分子レベルからみた整形外科疾患 人工股関節周囲微小環境における生体反応 Toll-like receptor (TLR) の組織局在・発現 整形・災害外科 51 1638-1639 2008 査読無
4. 高木理彰: 人工股関節周囲微小環境と骨溶解現象 (オステオライシス) 日本口腔インプラント学会誌 21 338 2008 査読無
5. Tamaki Y, Sasaki K, Sasaki A, Takakubo Y, Hasegawa H, Ogino T, Konttinen YT, Salo J, Takagi M: Enhanced osteolytic potential of monocyte/macrophages derived from bone marrow after particle stimulation. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 84 191-204 2008 査読有
6. 玉木康信, 高木理彰, 小林真司, 高窪祐弥, 平山朋幸, 佐々木幹, 川路博之, 石井政次: 弛緩人工関節および感染性人工関節周囲組織における Toll-like receptor (TLR) 4,9 発現に関する検討. 日本人工関節学会

- 誌 37 卷 168-169 2007 査読無
7. 高木理彰, 玉木康信, 小林真司, 高窪祐弥, 平山朋幸, 石井政次, 川路博之, 佐々木幹: 人工関節周囲組織における Toll-like receptor (TLR) の発現に関する検討. Hip Joint 33 卷 394-398 2007 査読無
 8. 高窪祐弥, 高木理彰, 玉木康信: Vocabulary oll-like receptor 整形外科 58 9 号 1256 2007 査読無
 9. Takagi M, Tamaki Y, Hasegawa H, Takakubo Y, Konttinen L, Tiainen VM, Lappalainen R, Konttinen YT, Salo J: Toll-like receptor in the interface membrane around loosening total hip replacement implants. Journal of Biomedical Materials Research Part A 81 1017-1026 2007 査読有
 10. 玉木康信, 高木理彰, 小林真司, 浦山安広, 長谷川浩士, 高窪祐弥, 朴哲, 石井政次, 佐々木幹: 摩耗とオステオライシス弛緩人工関節周囲組織と培養マクロファージにおけるジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) の発現に関する検討. 日本人工関節学会誌 36 卷 156-157 2006 査読無
 11. 高木理彰, 高窪祐弥, 玉木康信: 最新基礎科学 知っておきたい Toll-like Receptor 臨床整形外科 41 卷 12 号 1296-1298 2006 査読無
 12. 高木理彰, 玉木康信, 小林真司, 川路博之, 佐々木幹, 佐藤哲也, 浦山安広, 大染勝之, 井田英雄, 石井政次: 弛緩人工関節骨インプラント境界面における破骨細胞非依存性骨吸収の可能性. Hip Joint 32 卷 513-516 2006 査読無
 13. 高木理彰, 玉木康信, 高窪祐弥, 長谷川浩士, 小林真司, 川路博之, 佐々木幹, 石井政次: 人工関節素材摩耗粉に対する生体反応 Toll-like receptor 2,4 の組織局在に関する検討. 東日本整形災害外科学会雑誌 18 卷 2 号 119-123 2006 査読有
 14. 玉木康信, 高木理彰, 佐々木幹, 佐々木明子, 長谷川浩士, 荻野利彦, 石井政次: ラット骨髄由来初代培養マクロファージのチタン貪食後の細胞動態. 日本人工関節学会誌 35 卷 87-88 2005 査読無
 15. 高木理彰, 小林真司, 川路博之, 高窪祐弥, 玉木康信, 塚本重治, 佐々木幹, 石井政次: 【人工関節における摩耗とインターフェイスの諸問題】人工関節周囲の微少環境 骨・インプラント境界面の生体反応. バイオマテリアル-生体材料- 23 卷 6 号 422-430 2005 査読無
 16. 玉木康信, 高木理彰, 佐々木幹, 佐々木明子, 長谷川浩士, 荻野利彦, 後藤薫: ラット骨髄由来初代培養マクロファージのチタン貪食能の検討. 東日本整形災害外科学会雑誌 17 卷 2 号 211-218 2005 査読有

[学会発表](計 27 件)

1. Tamaki Yasunobu, Takagi Michiaki: Different profiles of Toll-like receptors (TLRs) expression in aseptic loose periprosthetic tissues and septic synovial membranes around total hip implants. 55th Annual Meeting of the Orsopaedic Research Society February 22-25 2009 Las Vegas, Nevada
2. 高木理彰: 変形性股関節症滑膜組織における TLR の発現に関する検討. 第 35 回日本股関節学会 2008 年 12 月 5-6 日 大阪
3. 高木理彰: 人工股関節周囲病的微小環境における Toll 様受容体発現に関する検討. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 年 10 月 24-25 日 京都
4. 高窪祐弥: 関節リウマチにおける indoleamine 2,3-dioxygenase 陽性 plasmacytoid dendritic cells の分布とその役割. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 年 10 月 24-25 日 京都
5. 玉木康信: 弛緩人工股関節周囲組織における Toll-like receptor (TLR) アダプター分子の解析. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 年 10 月 24-25 日 京都
6. 平山朋幸: 人工関節周囲骨溶解組織における抗原提示細胞の検討. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 年 10 月 24-25 日 京都
7. Takakubo Yuya: Localization and the role of myeloid dendritic and plasmacytoid dendritic cells in the synovial tissues of rheumatoid arthritis. The 10th International Symposium of Dendritic cells October 1-4 2008 Kobe, Japan
8. 玉木康信: 変形性関節症の基礎と臨床 人工関節周囲非感染性弛緩および感染における Toll-like receptor (TLR) の解析. 第 52 回日本リウマチ学会 2008 年 4 月 20-23 日 札幌
9. 平山朋幸: 人工関節周囲骨溶解組織, 関節リウマチ, 変形性関節症における免疫担当細胞の検討. 第 52 回日本リウマチ学会 2008 年 4 月 20-23 日 札幌
10. Tamaki Yasunobu: Toll-like receptors (TLRs), sensitive receptor of danger enemies around artificial hip joints. 54th Annual Meeting of the Orsopaedic Research Society March 2-5 2008 San Francisco, CA
11. 高木理彰: Osteolysis の基礎研究 人工関節周囲骨溶解現象における自然免疫系

- 細胞動態 . 第 22 回日本整形外科学会基礎
学術集会 2007 年 10 月 25-26 日 浜松
- 12 . 高窪祐弥 : 関節リウマチの滑膜組織にお
ける Forkhead Box P3(FOXP3)陽性細胞
の局在とその働き . 第 22 回日本整形外
科学会基礎学術集会 2007 年 10 月 25-26 日
浜松
- 13 . 玉木康信 : 人工股関節周囲無菌性肉芽腫
炎と感染における Toll-like Receptor(TLR)の
組織局在と発現に関する検討 . 第 22 回日
本整形外科学会基礎学術集会 2007 年 10
月 25-26 日 浜松
- 14 . Tamaki Yasunobu : Expression of
Toll-like receptors(TLRs) on synovial-like
membrane in aseptic and septic total hip
joints. 6th Combind Meeting of the
Orthopaedic Research Societies Octobar
20-24 2007 Honolulu Hawaii
- 15 . 高木理彰 : 弛緩人工股関節周囲組織にお
ける Toll-like receptor の発現に関する検
討 . 第 34 回日本リウマチ・関節外科学会
2006 年 11 月 10-11 日 新潟
- 16 . 高窪祐弥 : 関節リウマチ(RA)における
myeloid dendritic cell と plasmacytoid
dendritic cell の分布 . 第 51 回日本リウマ
チ学会総会・学術集会 2007 年 4 月 26-29
日 横浜
- 17 . 玉木康信 : 非感染性弛緩および感染性人
工関節周囲組織における Toll-like
receptor(TLR)発現様式の比較検討 . 第 51
回日本リウマチ学会総会・学術集会 2007
年 4 月 26-29 日 横浜
- 18 . 高木理彰 : 非感染性弛緩人工股関節周囲
組織における Toll-like Receptor の発現に
関する検討 . 第 21 回日本整形外科学会基
礎学術集会 2006 年 10 月 19-20 日 長崎
- 19 . 高窪祐弥 : 関節リウマチにおける
Dendritic Cells の局在とその役割 . 第 21
回日本整形外科学会基礎学術集会 2006 年
10 月 19-20 日 長崎
- 20 . 玉木康信 : 弛緩人工股関節周囲微少環境
における基礎的研究 ラット骨髄マクロ
ファージにおける Toll-like receptor(TLR)
の検討 . 第 21 回日本整形外科学会基礎学
術集会 2006 年 10 月 19-20 日 長崎
- 21 . 高窪祐弥 : 関節リウマチ(RA)における
indoleamine 2,3-dioxy-genase (IDO) 陽
性 plasmacytoid dendritic cells(pDCs)の
局在とその役割 . 第 50 回日本リウマチ学
会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長
崎
- 22 . 玉木康信 : ラット骨髄マクロファージに
おける toll-like receptor(TLR)の検討 . 第
50 回日本リウマチ学会総会・学術集会
2006 年 4 月 23-26 日 長崎
- 23 . 塚本重治 : 変形性関節症 弛緩人工股関
節周囲組織における toll-like receptor

- (TLR)の発現 . 第 50 回日本リウマチ学会総
会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
- 24 . 高木理彰 : 弛緩人工股関節周囲組織マク
ロファージにおけるジアシルグリセロー
ルキナーゼ・ゼータの局在と細胞機能に關
する検討 . 第 20 回日本整形外科学会基礎
学術集会 2005 年 10 月 20-21 日 伊勢
- 25 . 玉木康信 : ラット骨髄マクロファージの
チタン顆粒貪食による MMP-TIMP 産生能
の検討 . 第 20 回日本整形外科学会基礎学
術集会 2005 年 10 月 20-21 日 伊勢
- 26 . 高木理彰 : 人工股関節素材摩擦粉に対す
る生体反応 . 第 54 回東日本整形災害外
科学会 2005 年 9 月 23-24 日 東京
- 27 . 玉木康信 : チタン顆粒貪食ラット骨髄マ
クロファージのサイトカイン, 蛋白分解酵
素産生能に関する検討 . 第 49 回日本リウ
マチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月 17-20
日 横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高木 理彰 (TAKAGI MICHIAKI)
山形大学・医学部・准教授
研究者番号 : 4 0 2 4 1 7 0 7

(2)研究分担者

(3)連携研究者

後藤 薫 (GOTO KAORU)
山形大学・医学部・教授
研究者番号 : 3 0 2 3 4 9 7 5

荻野 利彦 (OGINO TOSHIKO)
山形大学・医学部・教授
研究者番号 : 6 0 1 0 9 4 3 6

高原 政利 (TAKAHARA MASATOSHI)
山形大学・医学部・准教授
研究者番号 : 1 0 2 3 6 3 4 1

武井 寛 (TAKEI HIROSHI)
山形大学・医学部・講師
研究者番号 : 4 0 2 9 2 4 3 7

小林 真司 (KOBAYASHI SHINJI)
山形大学・医学部・助教
研究者番号 : 6 0 3 1 2 7 4 0