

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10980

研究課題名（和文）障害骨組織における再生遺伝子Regの発現動態の解析および骨再生促進法の開発

研究課題名（英文）Analysis of Reg gene expression and development of methods to promote osteogenesis in damaged bone tissue.

研究代表者

藤間 保晶（Tohma, Yasuaki）

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：60448777

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトの障害組織の修復部位や各種炎症疾患で再生遺伝子（Reg遺伝子）が発現することは報告されていた。本研究では運動器損傷修復の観点から動物骨折モデルで分子生物学的、組織学的に検証した。その結果、骨組織にもReg遺伝子が存在することを発見し、Reg遺伝子は骨折後の修復期に発現、局在は主に骨膜組織にあることを解明した。遺伝子学的解析から、その作用点はapoptosis（細胞死）に關与するBim遺伝子との関連が見出した。一方、臨床医療に反映すべく障害骨モデルとして、国民病の変形性膝関節症、骨壊死に注目し、自己組織を温存する手術方法、骨癒合の促進、壊死骨の修復技術の開発を行い、その普及活動も行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

整形外科領域における骨組織の修復再生は重要であり、外傷による骨折のみならず、先天疾患や外傷、2本歩歩行の宿命である変形性膝関節に伴う下肢の変形や骨壊死に対する骨組織の修復治療は日常生活における活動性の改善の為に必須である。本研究に於いては、外傷による骨組織での傷害、更には手術による骨組織の（骨折手術や骨切り術）修復を目指し、障害骨での修復メカニズムの解明、局在を解明した。修復のメカニズムと局在の解明は臨床治療での治療において、骨組織の修復メカニズムを侵すことなく、温存する手術操作や手術手技の開発、リハビリテーションに貢献する。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that regenerative genes (Reg genes) are expressed at repair sites of damaged tissues in humans and in various inflammatory diseases. In this study, we examined molecular biology and histology in an animal fracture model from the viewpoint of repair of musculoskeletal injuries. As a result, we found that the Reg gene is also present in bone tissue, and it was clarified that the Reg gene is expressed during the repair period after fracture, and that localization is mainly in the periosteum tissue. Genetic analysis revealed that the point of action is related to the Bim gene, which is involved in apoptosis. On the other hand, in order to reflect this in clinical medicine, we focused on osteoarthritis of the knee and osteonecrosis, which are said to be national diseases, as models of damaged bones. We are developing surgical methods that preserve our own tissues, promoting bone fusion, and repairing necrotic bones, and are also engaged in activities to disseminate them.

研究分野：再生医療、膝関節外科

キーワード：再生遺伝子 Reg遺伝子 骨組織 骨膜 骨折 骨癒合 骨切り術

1. 研究開始当初の背景

整形外科領域において、悪性骨腫瘍に対する手術治療で行われる患肢切断術は運動機能を大きく破綻させ、日常生活へ多大な制限を生む。特に小児では成長に伴う健側との脚長差や学校生活においても非常に心身苦痛たるものであり、酷な治療法となる。現在、患肢温存を目標として、手術中に癌細胞に侵された骨組織（骨肉腫、傍骨性骨肉腫、軟骨肉腫、骨巨細胞腫等）を一旦切断摘出して、体外にて熱処理や放射線処理による癌細胞殺処理を行い、機能再建を目指して再び患部に戻す手法も一部の病院では行われる。更に、一般の外来診療においても、小児先天性疾患（脚変形を併発する Blount 病、くる病、Morquio 症候群、Turner 症候群等）、外傷後や感染症後、二本足歩行の人類にとって不可避な変形性膝関節症、骨壊死に伴う下肢変形に頻繁に遭遇する。

近年、乳癌、卵巣癌などの癌治療薬として創薬の分野で注目されているポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤を用いた研究が報告され、PARP は損傷部位に結合して活性化する。このメカニズムによる損傷臓器の再生促進が多くの組織で報告され、その再生組織において特異的に発現する再生遺伝子 *Reg* (regenerating) 遺伝子が種々の臓器では見出されていたが、運動器での報告はされていなかった。

研究代表者は以前より、再生医療技術とセラミックスに関する基礎研究を行い、臨床医療への応用を含めて検討してきた¹。整形外科での人工材料とレシピエント骨組織との固着については材料工学や再生医療学で種々研究されている。いわゆる腫瘍切除や四肢変形矯正術での骨欠損に対して使用される人工骨と母床骨との骨癒合については、特に巨大な骨欠損部、骨壊死部では十分な骨修復・再生が円滑に進まないことが臨床の現場では散見される。欠損組織に対する人工関節をはじめとする器械への置換術の発展はめざましいが、小児では人工材料の弛みや再手術の懸念、安静を強いられた生活を鑑みると、出来れば自らの組織を温存したい。また、変形性膝関節症をはじめとする変性疾患においても、高齢者の社会進出や健康寿命の延伸を考えると、やはり自らの組織を温存したい。このような観点から、四肢機能再建手術においての、いわゆる障害骨における修復・再生のメカニズムの解明は、臨床で行われる手術手法や、手術で使用される人工材料の効率的な使用法の開発にもつながっていくと考えられた。

2. 研究の目的

各種炎症疾患や損傷臓器の組織再生において特異的に発現する再生遺伝子 *Reg* が見出されていたが、運動器での報告はされていなかった。この組織再生メカニズムのトリガーとして放射線、炎症による短時間かつ急激な DNA 損傷病態が報告されてきた。骨組織は外傷による骨折や手術による侵襲、放射線等による殺細胞処理、骨欠損部に対する骨移植など多くの損傷形態がある。それに伴う患者の機能障害や社会復帰への困難、更には医療経済面でもマイナスである。我々はこれまで未発見であった骨組織において、急激な炎症モデルを用いて、*Reg* 遺伝子の発現の発見および局在を見出し、骨組織での *Reg* 蛋白質-*Reg* 受容体系による組織再生について検討した。

また、組織修復・再生の手法としては、以前、我々が再生医療により獲得した自家骨髄由来間葉系幹細胞を移植することで、骨形成を付加する技術（特許第 3951023 号：細胞致死化処理骨に生細胞を搭載した骨補填システム）²を開発しており、更には臨床での適応拡大を目指し、細胞活性低下同種骨にも応用できる技術にまで展開している³。この技術は、培養により獲得した細胞を移植骨に注入するという臨床応用に即した簡便な手法であり、損傷組織の修復・再生の手法として、更には、壊死骨や人工骨の骨形成能の付与手技として応用が可能であることから、臨床に即した手技の開発の手段として取り入れて検討した。

3. 研究の方法

(1) 骨組織に対する *Reg* 遺伝子の発現の検証

種々の臓器における *Reg* 蛋白質-*Reg* 受容体系による組織再生の報告から、*Reg* 遺伝子の発現するタイミングは何らかの障害に陥ったときと想定される。このことは「岡本モデル」として報告される⁴。骨組織において *Reg* 遺伝子発現が誘発される病態は、これまで我々が研究してきた放射線や液体窒素等によるダメージや「急性炎症」を惹起する病態として外傷、いわゆる骨折などが考えられた。本研究では動物実験モデルとして、Fischer 344 rat を用いた骨折モデルを作成した。“放射線”、“液体窒素”を用いた殺細胞処理骨移植の臨床に相当する悪性骨腫瘍手術を鑑みても、処理骨と正常骨の境界を接合することに関しては骨折の手術と同じである。

“骨折”ラットの骨折モデルは大腿骨に人為的に骨折を起こし、ネジ付き鋼線による髓内釘固定により作成できる（右図）。この髓内釘固定という手法は実際の大腿骨骨折に対する治療と同様のもの



である。

このモデルの骨障害部位（赤丸内：骨折部）より骨組織を採取、更には周囲の筋組織や骨膜組織を分離し、コントロール部位との比較を行い、*Reg* 遺伝子の発現の検証を行った。*Reg* 遺伝子は family として *Reg-1*, *PAP-1(Reg-2)*, *PAP-2(Reg-3)*, *PAP3*, *Reg-4* が報告されており⁵、組織や病態により出現は異なることから、報告論文に準じ *Reg-1*, *PAP-1*, *PAP-2*, *PAP-3*, *Reg-4* mRNA について継時的な発現を検討した。

(2) *Reg* 遺伝子発現カスケードの詳細とその発現局在の同定

上記の骨障害モデルでの *Reg* 遺伝子発現のタイミング、局在の解析が必要である。骨折モデルにおいては前述のように各組織の抽出が可能である。組織別に上記の *Reg* family member 遺伝子 *Reg-1*, *PAP-1*, *PAP-2*, *PAP-3*, *Reg-4* 各種 mRNA の発現を継時的に測定するとともに、発現蛋白の局在も免疫組織学的染色等により検証する。

(3) *in vitro* *Reg* 遺伝子の発現の検証

in vivo 骨再生における *Reg* 遺伝子の発現を検証するにあたり、障害を負った後の細胞レベルで *Reg* 遺伝子が発現しているかの確認が必要である。*in vitro* 細胞レベルでの *Reg* 遺伝子の発現の検討は前述同様に Fischer 344 rat を用い、rat 大腿骨骨髄から(1)の結果に基づいて間葉系細胞を採取・増殖させ、プレート上に間葉系細胞のシートを作成する。そのシートに細胞レベルでの損傷モデルとして、炎症惹起物質である IL-6 を添加した。また、Knockout 検証として、骨膜由来間葉系幹細胞での組織再生・修復過程に關与するターゲット *Reg 1* の siRNA を培地に添加して knockdown することにより骨組織再生の促進に障害が出現するか検討した。

(4) *in vitro* *Reg* 遺伝子の作用点の検討

骨膜由来間葉系細胞をプレート上で培養し、その際に傷害モデルとして炎症惹起物質である IL-6 を添加した群と非添加群を培養し、プレート上の細胞より mRNA を抽出して、*Reg-1* 遺伝子の作用点が、細胞分化か、細胞増殖か、細胞増殖のサイクルかについて分析した。

分化については骨関連分化因子である *ALP*, *Sox-9*, *Cathepsin K* の遺伝子発現を測定した。

細胞増殖については WST assay で増殖を測定し、細胞増殖のサイクルについては Cell cycle regulator である *CDK4*, *E2F* mRNA 解析を行った。

(5) 臨床医療における障害骨の骨再生、人工骨使用に関する問題点の確認

Reg 遺伝子発現のメカニズムは障害骨で再現されるという仮説のもと、少しでも早く世の中に還元できる技術を開発すべく臨床治療に直結する基礎研究計画となるよう、骨腫瘍における患肢温存手術や下肢変形矯正手術での骨癒合促進、遷延癒合の防止、骨欠損部の補填手技、人工骨の効率的な使用手技などを、臨床の場での問題点を通常の臨床治療や学会活動を通じて集積して、開発することを試みた。

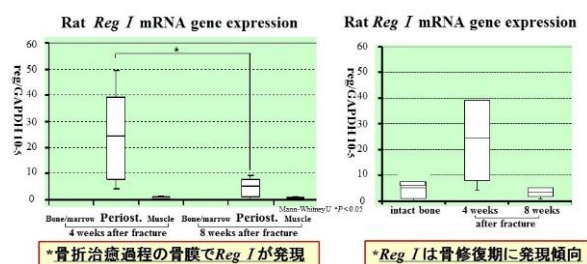
4. 研究成果

(1) 骨組織に対する *Reg* 遺伝子の発見

大腿骨骨折モデルより、骨折部の組織を切除し、骨折をしていない大腿骨骨幹部をコントロールとして、骨折手術後 4 週、8 週の mRNA を抽出して、再生遺伝子 *Reg* family より *Reg-1* 遺伝子の発現を検討した。

その結果、手術後 4 週の骨折部に於いて *Reg-1* 遺伝子の発現を見出した。しかし、*Reg* 遺伝子は骨癒合をし終えると発現していなかった。さらに、骨折部周囲の組織を骨組織、骨膜組織、周囲筋組織に分けて *Reg-1* 遺伝子を検討すると、骨膜組織に発現を認めた。

以上のことから、運動器、骨組織で初めて *Reg* 遺伝子が発見され、*Reg* 遺伝子は修復期に発現することが見出された。

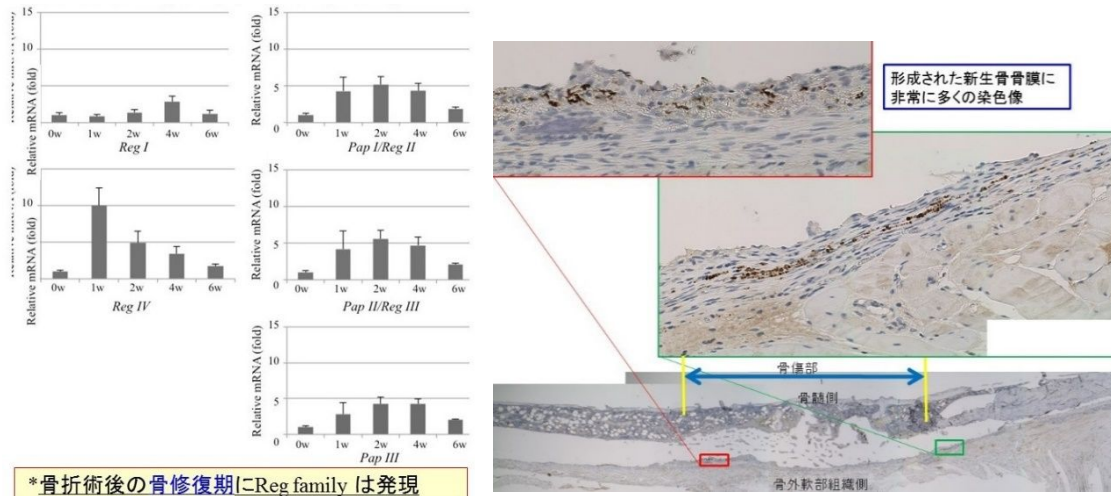


(2) *Reg* 遺伝子発現カスケードと発現の局在の結果

ラット大腿骨骨幹部骨折モデルの骨折部より、骨折手術後 1,2,4,6 週の骨膜およびコントロールとして正常大腿骨骨幹部の骨膜を抽出し、mRNA を抽出した。骨膜骨折治癒過程における骨膜 *Reg* family 遺伝子の経時的な発現変化をみた結果、*Reg-1*, *PAP-1*, *PAP-2*, *PAP-3*, *Reg-4* 各種 mRNA いずれもが骨折修復過程で上昇し、骨癒合が進行するに従い減少した(下図：左)。

(1)の結果を踏まえ、この結果から、再生遺伝子 *Reg* は骨折修復期に発現することが確認された。

Reg-3Gによる免疫組織学的染色では、骨折修復過程において、形成された新生骨の骨膜組織に非常に多くの染色像が認められ、骨折治癒過程における骨膜組織にReg family 遺伝子が確認された(下図:右)。

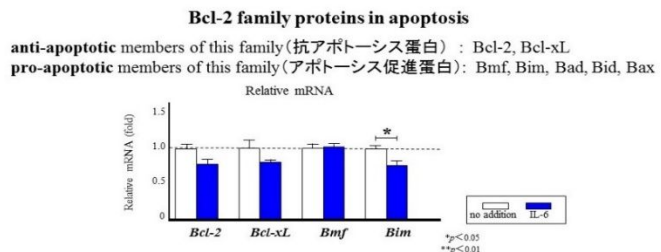


*骨折術後の骨修復期にReg family は発現

(3, 4) in vitro Reg 遺伝子の発現と作用点

骨関連分化因子である ALP, Sox-9, Cathepsin K mRNA の発現について IL-6 添加群と非添加群で明らかな有意差は認めなかった。WST assay による細胞増殖の測定結果では Reg-I siRNA による感作により増殖作用が消失しており、IL-6 (Reg-I 発現下) で細胞数増加していた。しかし、Cell cycle regulator である CDK4, E2F mRNA 解析では Reg-1 が増加している IL-6 刺激には反応せず増加せず、寧ろ減少していた。従って、骨膜由来間葉系細胞の増殖増加は Cell cycle の増進によるものではなく、IL-6 依存性 Reg-I 発現の刺激を介した細胞死 (アポトーシス) 抑制の可能性が示唆された。

従って、IL-6 添加下における骨膜由来間葉系幹細胞での apoptosis-related gene の検討を行うことにし、anti-apoptotic members of this family (抗アポトーシス蛋白) である Bcl-2, Bcl-xL 遺伝子および pro-apoptotic members of this family (アポトーシス促進蛋白) である Bmf, Bim 遺伝子の mRNA を測定した。その結果、anti-apoptotic family gene の表現に影響を与えなかったが、pro-apoptotic gene である Bim の減少を示していた。



以上より、IL-6 は PMSC の増殖を刺激するとともに、pro-apoptotic Bim 遺伝子の発現を抑制しており、骨組織再生・修復における Reg 遺伝子の役割として IL-6 依存性 Reg 遺伝子を介したアポトーシスの抑制による可能性が示唆され、骨膜組織での骨形成能の regulation における IL-6/Reg pathway に関する重要な役割が示唆された。

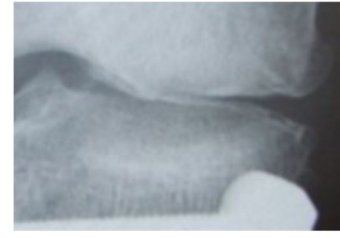
(5) 臨床医療における骨修復・再生を鑑みた手術法、効率的な人工骨使用手技の開発

本研究では、新型コロナウイルス感染症蔓延化での臨床データ集積となり、自らの専門分野である膝関節、変形性膝関節症や骨壊死に対する関節温存・膝周囲骨切り術にターゲットを置き、情報を集積した。

下肢変形を伴う変形性膝関節(左図:左)に対する関節温存手術として、古くは創外固定法(左図:中央)が行われていたが、固定力不足による骨癒合期間の長期化、それに伴う後療法の遅れが示唆され、最近ではプレートおよび人工骨を用いた手術が広まっている(左図:右)。前述の結果から、骨膜を如何に損傷せずに治療するか、幹細胞(一般の治療では骨髄由来の幹細胞に期待することになる)を如何に骨癒合に反映させるかが手技の開発の基本となった。



その結果、骨壊死に対しては(下図:左)骨切り術にあわせて、病巣の搔爬、病巣部に骨穿孔を行うことで骨髄液を病巣に流入させる骨髄刺激法を取り入れることで、骨壊死巣(下図:中央)が修復されることが確認された(下図:右)。



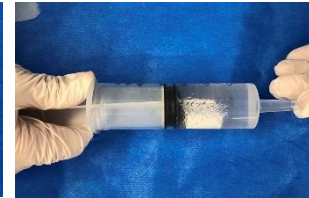
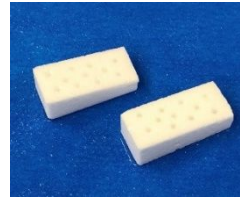
骨壊死 MRI 像

骨壊死関節鏡像

X 線像での骨壊死

X 線像での骨壊死部修復像

人工骨の使用に際しても、大きな人工骨、気孔径の小さい人工骨では人工骨内部での骨形成が乏しいことを研究代表者は報告しており⁶、それを改善すべく、1mm 孔の穴を開け（右図：左）脱気し（右図：右）母床骨からの骨髓液の浸透が円滑に行われる簡便な手法を開発・普及した。



参考文献

1. Early bone in-growth ability of alumina ceramic implants loaded with tissue-engineered bone
Tohma Y, Tanaka Y, Ohgushi H, Kawate K, Taniguchi A, Hayashi K, Isomoto S, Takakura Y
Journal of Orthopaedic Research 2006, 24(4):595-603.
2. Bone marrow-derived mesenchymal cells can rescue osteogenic capacity of devitalized autologous bone
Tohma Y, Ohgushi H, Morishita T, Dohi Y, Tadokoro M, Tanaka Y, Takakura Y
Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2008, 2(1): 61-68.
3. Osteogenic activity of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) seeded on irradiated allogenic bone
Tohma Y, Dohi Y, Ohgushi H, Tadokoro M, Akahanae M, Tanaka Y
Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6(2):96-102.
4. Okamoto H., Takasawa S. Recent advances in the Okamoto model: The CD38-cyclic ADP-ribose signal system and the regenerating gene protein (Reg)-Reg receptor system in β -cells. Diabetes. 2002, 51:S462-S473.
5. Namikawa K., Fukushima M., Murakami K., Suzuki A., Takasawa S., Okamoto H., Kiyama H. Expression of Reg/PAP family members during motor nerve regeneration in rat. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 332:126-134.7.
6. Quantitative analysis of bone formation in the composites of cultured marrow cells and hydroxyapatite by X-ray computed tomography.
Tohma Y, Ohgushi H, Dohi Y, Shimaoka H, Ikeda Y, Mizuta Y, Takakura Y.
Key Engineering Materials 2003, Vols. 240-242, 615-618.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 藤間保晶, 竹内良平, 大澤克成, 田中康仁	4. 巻 95(2)
2. 論文標題 Hybrid closed wedge HT0の手術ピットフォール	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日整会誌(J.Jpn.Orthop.Assoc.)	6. 最初と最後の頁 227
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 藤間保晶, 竹内良平, 大澤克成	4. 巻 11 (4)
2. 論文標題 若手医師のための経験すべき領域別手術講座～高位脛骨骨切り術 (HT0)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形外科Surgical Technique	6. 最初と最後の頁 70-80
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 無
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 藤間保晶	4. 巻 56(9)
2. 論文標題 膝周囲骨切り術を成功に導く基礎知識～膝周囲骨切り術における人工骨の役割	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床整形外科	6. 最初と最後の頁 1167-1173
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 無
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 藤間保晶, 竹内良平, 大澤克成	4. 巻 46(3)
2. 論文標題 Hybrid closed wedge high tibial osteotomy (HCWHTO)の手術ピットフォール	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JOSKAS	6. 最初と最後の頁 611-617
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 竹内良平, 藤間保晶, 大澤克成	4. 巻 94(9)
2. 論文標題 膝関節周囲骨切り術による変形性膝関節症に対する外科的治療戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 563-578
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 無
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 藤間保晶, 竹内良平, 大澤克成, 上松耕太, 田中康仁	4. 巻 94(2)
2. 論文標題 変形性膝関節症に対する膝周囲骨切り術の成績と問題点	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 351
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 Tohma Y, Takeuchi R, Tanaka Y.	4. 巻 29(1)
2. 論文標題 Advantages of creation of holes and removal of air in artificial bone for early bone formation when used artificial bone as a gap filler in open wedge high tibial osteotomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Orthop Surg Traumatol	6. 最初と最後の頁 131-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00590-018-2286-8	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 藤間保晶, 上松耕太, 田中康仁	4. 巻 44(1)
2. 論文標題 Open wedge HT0の適応について ~Hybrid closed wedge HT0と対比して~	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOSKAS	6. 最初と最後の頁 128-129
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 藤間保晶	4. 巻 9(2)
2. 論文標題 【膝周囲骨切り術 新たな治療戦略とピットフォール】 基本的な手術手技と工夫 Hybrid closed wedge high tibial osteotomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 整形外科Surgical Technique	6. 最初と最後の頁 21-28
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 無
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 竹内 良平, 藤間 保晶, 大澤 克成	4. 巻 54(6)
2. 論文標題 変形性膝関節症における関節温存手術 変形性膝関節症に対するMedial Open Wedge High Tibial Osteotomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床整形外科	6. 最初と最後の頁 553 - 560
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 無
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 吉川卓志, 政田純平, 木村祐介, 宮田卓治, 永野巧, 柳原亜紀, 森本翔也, 藤間保晶	4. 巻 46 Suppl.1
2. 論文標題 Hybrid closed wedge HTO術後関節可動域変化と関連する術前因子の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 理学療法学	6. 最初と最後の頁 2
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 吉川卓志, 政田純兵, 宮田卓治, 永野巧, 柳原亜紀, 森本翔也, 藤間保晶	4. 巻 11
2. 論文標題 Hybrid closed wedge high tibial osteotomyと人工膝関節全置換術の術前後における身体機能の比較	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 奈良理学療法学	6. 最初と最後の頁 26
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 藤間保晶, 高沢伸, 土肥祥子, 大串始, 田中康仁	4. 巻 92(8)
2. 論文標題 骨組織修復過程における再生遺伝子Regの発現	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日整会誌(J.Jpn.Orthop.Assoc.)	6. 最初と最後の頁 1879
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 藤間保晶, 上松耕太, 田中康仁	4. 巻 44(1)
2. 論文標題 Open wedge HT0の適応について~Hybrid closed wedge HT0と対比して~	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOSKAS	6. 最初と最後の頁 128-129
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 清水隆昌, 赤羽学, 大西正展, 稲垣有佐, 藤間保晶, 面川庄平, 川手健次, 田中康仁	4. 巻 92(8)
2. 論文標題 細胞シートによる治療の基礎技術 骨髄間質細胞由来骨形成細胞シートを用いた硬組織再生医療の試み	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日整会誌(J.Jpn.Orthop.Assoc.)	6. 最初と最後の頁 1931
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 小川宗宏, 田中康仁, 谷口晃, 藤間保晶, 面川庄平	4. 巻 93(3)
2. 論文標題 舞台医学(stage medicine):わが国の現状と整形外科の役割 ダンサーの下肢傷害について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日整会誌(J.Jpn.Orthop.Assoc.)	6. 最初と最後の頁 477
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 Tohma Y, Fujisawa Y, Takeuchi R, Tanaka Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Important points regarding high tibial osteotomy for asymptomatic bowleg correction in younger patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Orthop.	6. 最初と最後の頁 207-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jor.2016.12.009.	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 該当する

1. 著者名 Tohma Y, Dohi Y, Shobatake R, Uchiyama T, Takeda M, Takasawa T, Tanaka Y, Ohgushi H	4. 巻 18
2. 論文標題 Reg Gene Expression in Periosteum after Fracture and its In Vitro Induction Triggered by IL-6.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 E2257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18112257	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 該当する

1. 著者名 藤間保晶, 竹内良平, 大澤克成, 田中康仁	4. 巻 48 (2)
2. 論文標題 多様な変形性膝関節症に対応した膝周囲骨切り術の発展	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JOSKAS	6. 最初と最後の頁 229-236
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 -

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 27件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 藤間保晶, 高沢伸, 土肥祥子, 大串始, 田中康仁
2. 発表標題 骨組織再生における再生遺伝子Regの発現と役割
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 藤間保晶, 竹内良平, 大澤克成
2. 発表標題 Hybrid closed wedge HT0のピットフォール
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 Hibrid closed wedge high tibial osteotomy
3. 学会等名 第8回関西Knee Osteotomy研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 OWHTO v.s. Hybrid HT0 : Hybrid HT0 の可能性と限界
3. 学会等名 第1回日本Knee Osteotomy and Joint Presevation研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 藤間保晶, 竹内良平, 大澤克成, 上松耕太, 田中康仁
2. 発表標題 Hybrid closed wedge HT0の有用性
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 Tohma Y, Takeuchi R, Osawa K, Tanaka Y
2. 発表標題 Latest surgical techniques and pitfalls in Hybrid closed wedge high tibial osteotomy
3. 学会等名 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 塚田直紀, 河口泰之, 飯田昭夫, 岡橋孝治郎, 藤間保晶, 大村哲司, 田中康仁
2. 発表標題 両側変形性膝関節症に対して異なる術式の高位脛骨骨切り術を施行した1例
3. 学会等名 第32回関西関節鏡・膝研究会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 変形性膝関節症
3. 学会等名 平成31年度三医会関西支部学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 Open wedge HT0における人工骨の効果率的使用について
3. 学会等名 第2回和歌山関節外科研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 AKOの基礎講座
3. 学会等名 第1回蒲田リハビリテーション病院講座（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 再生医療と‘ひざ’
3. 学会等名 川崎市健康塾・健康公開講座（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Tohma Y, Takeuchi R, Osawa K, Tanaka Y
2. 発表標題 Important points regarding AKO (around the knee osteotomy) for asymptomatic bowleg correction in younger patients required to gain artistic impressions
3. 学会等名 第11回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 ひざの痛み～延ばそう！健康寿命～
3. 学会等名 川崎市民公開講座～関節外科フォーラム～（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 合併症から学ぶAround the Knee Osteotomy
3. 学会等名 第7回関西Knee Osteotomy研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 高位脛骨骨切り術による美容的脚矯正の効果
3. 学会等名 第5回舞台医学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 ひざの痛みのあれこれ
3. 学会等名 第6回 地域公開健康講座（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤間保晶, 上松耕太, 田中康仁
2. 発表標題 Open wedge HT0の適応について
3. 学会等名 第10回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Tohma Y, Uematsu K, Tanaka Y
2. 発表標題 Indication for open wedge high tibial osteotomy in comparison with hybrid closed wedge high tibial osteotomy
3. 学会等名 5th Korea-Japan Knee Osteotomy symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤間保晶, 高沢伸, 土肥祥子, 大串始, 田中康仁
2. 発表標題 骨組織修復過程における再生遺伝子Regの発現
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 Around the Knee Osteotomy
3. 学会等名 第1回AKOエデュケーションコース (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Tohma Y, Takeuchi R
2. 発表標題 Efficient surgical application of artificial bone for open wedge high tibial osteotomy
3. 学会等名 11st Murup Hospital Live Surgery 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Ueno Y, Tohma Y, Uematsu U, Kawahara I, Tanaka Y
2. 発表標題 Ideal correction regarding high tibial osteotomy (HTO) for asymptomatic bowlegs in younger sports patients
3. 学会等名 AOA and APKASS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤間保晶, 高沢伸, 土肥祥子, 大串始, 田中康仁
2. 発表標題 骨組織における再生遺伝子Regの発見
3. 学会等名 第24回奈良・横浜・京都バイオメカニクスカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 Hybrid closed HTO
3. 学会等名 第5回関西Knee Osteotomy 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 藤間保晶, 上松耕太, 田中康仁, 藤沢義之
2. 発表標題 青壮年に対する高位脛骨骨切り術の検討
3. 学会等名 第128回中部日本整形外科災害外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 変形性膝関節症の再生医療
3. 学会等名 メディカルノートオンライン講座（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 藤間保晶, 大澤克成, 竹内良平, 田中康仁
2. 発表標題 多様な変形性膝関節症に対応した膝周囲骨切り術 の発展
3. 学会等名 第14回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 Hybrid closed wedge high tibial osteotomy
3. 学会等名 京都AKOハンズオンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 Hybrid closed wedge high tibial osteotomy
3. 学会等名 横浜AKOセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 藤間保晶, 大澤克成, 田畑悦子, 竹内良平
2. 発表標題 Hybrid closed wedge high tibial osteotomy (HCWHTO) におけるヒンジポイントの決定
3. 学会等名 第2回日本Knee Osteotomy and Joint Presevation研究会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 Hibrid closed wedge high tibial osteotomy
3. 学会等名 南東北AKOセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 藤間保晶
2. 発表標題 膝周囲骨切り術における人工骨の使用
3. 学会等名 南東北AKOセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 須藤啓広（分担執筆 藤間保晶）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 260
3. 書名 骨粗鬆症患者に対する手術と成功の秘訣	

1. 著者名 分担執筆 藤間保晶	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 132
3. 書名 整形外科SURGICAL TECHNIQUE 第9巻2号(2019-2)	

1. 著者名 竹内良平(分担執筆 藤間保晶)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 144
3. 書名 膝周囲骨切り術(AKO)	

1. 著者名 津村弘(分担執筆 藤間保晶)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 272
3. 書名 整形外科の疾患・手術・ケア	

1. 著者名 岡崎 賢(分担執筆 藤間保晶)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 276
3. 書名 膝周囲骨切り術のすべて	

1. 著者名 竹内良平（分担執筆 藤間保晶）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 150
3. 書名 症例から学ぶ 膝周囲骨切り術ビットフォール	

1. 著者名 松田秀一、波呂浩孝、岩崎倫政、中島康晴（分担執筆 藤間保晶）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 196
3. 書名 変形性膝関節症 外科的治療の要点と盲点	

〔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	朴木 寛弥 (Honoki Kanya) (40336863)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	
研究 分担者	田中 康仁 (Tanaka Yasuhito) (30316070)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

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