

令和 2 年 5 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10993

研究課題名(和文)人工股関節置換術後の骨溶解を制御する新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic intervention for controlling inflammatory osteolysis leading to total hip arthroplasty

研究代表者

テルカウィ アラー (Terkawi, Alaa)

北海道大学・医学研究院・助教

研究者番号：00723074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は人工関節置換術後の無菌性緩みに対する新規治療方法の開発として、炎症性骨吸収におけるマクロファージ、樹状細胞、好中球の機能を解明することである。人工的に作成した超高分子量ポリエチレンとヒトマクロファージを用いた網羅的遺伝子発現解析では、これまで未報告の炎症性サイトカインが多数同定された。その中で2つの破骨細胞誘導因子を同定し、さらにIL-27が炎症性骨吸収の抑制因子であることを報告した。これらの知見は、無菌性緩みをはじめとする炎症性骨吸収メカニズムの解明に寄与するのみでなく、将来的に検査・治療応用に繋がるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工関節置換術は股関節が高度に破壊された症例に対して行われる手術である。一般的に人工股関節の術後耐用年数は10年～20年とされるが、人工関節の「緩み」は、長期使用により関節面から発生する摩耗粉がマクロファージなどの免疫細胞を活性化し、最終的に局所的な骨溶解を引き起こされることで起こる。現在の所、「緩み」に対する治療方法は再手術しかないのが現状である。

そこで本研究では、摩耗粉と反応するマクロファージと、それに関連する因子を調べ、そのメカニズムを解析した。本研究結果から、再手術に頼らない、人工股関節の「緩み」に対する治療方法を将来的に確立することが出来ると考えている。

研究成果の概要(英文)：The objective of current study is to investigate role of macrophages, DCs and neutrophils in pathogenesis of inflammatory osteolysis as a step to develop therapy for aseptic loosening. Transcriptional profiling of macrophages exposed to polyethylene UHMWPE uncovered large number of inflammatory genes that were not identified before in macrophages response to implant wear particles. Bioinformatic analysis identified IL-27 as regulatory factor in inflammatory osteolysis in addition to 2 novel osteoclastogenic factors that promote inflammation and bone resorption in vitro and in vivo. The current data provide novel and fundamental knowledge on cellular and molecular pathogenesis of osteolysis leading to aseptic loosening. Such findings shed the light on new molecular candidates for therapeutic intervention and diagnostic application. Continuing research on our identified molecules as therapeutic targeting may aid in the design of novel medications for prevention of implant loosening.

研究分野：免疫学

キーワード：人工股関節置換術後の無菌性緩み マクロファージ サイトカイン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人工関節置換術は関節が高度に障害された場合の一般的治療法であり、国内で年間 17 万件以上が行われている。一方、術後長期間経過すると関節面で発生するポリエチレン摩耗粉により、免疫細胞の活性化による炎症反応と、破骨細胞の活性化による骨の吸収が引き起こされ、結果的に人工関節のゆるみが発生する。

現在の所、マクロファージや好中球、樹状細胞などの免疫細胞がゆるみを引き起こす分子メカニズムについては不明な点が多い。このため人工関節のゆるみに対する治療法は、再手術しかなく、これは患者に多大な負担を強いるものである。

2. 研究の目的

このような背景から申請者は、免疫細胞が骨吸収を引き起こす分子メカニズムを解明し、人工関節のゆるみに対する新規治療法を開発することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) ポリエチレン摩耗粉と反応させたヒトマクロファージ由来因子の同定

まず申請者は、人工関節関節面に最もよく使用されている材質である超高分子量ポリエチレン (ultra-high molecular weight polyethylene、以下 UHMWPE) と健常ヒトマクロファージとの共培養を行い、RNA シークエンス解析を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。コントロールとして UHMWPE の代わりにリポポリサッカライド (lipopolysaccharide、以下 LPS) を使用し、健常マクロファージと共培養を行った。これら 2 つのグループに対して RNA シークエンス解析を行った。マクロファージを選択した理由は、樹状細胞・好中球では qRT-PCR にて炎症性サイトカインや骨吸収関連マーカーがほとんど上昇しなかったためである。

RNA シークエンス解析からヒトマクロファージ由来の骨吸収関連因子をいくつか同定した。これらの因子に対して、最初の実験と同様に健常ヒトから得たマクロファージと網羅的遺伝子発現解析で同定した因子を共培養し、培養 8 日目にマクロファージから誘導された破骨細胞数を計測した。ネガティブコントロールとして、マクロファージ分化に必須であるマクロファージコロニー刺激因子 (以下、M-CSF) を用いた。ポジティブコントロールとして破骨細胞分化の必須因子である receptor activator of NFκB ligand (以下、RANKL) を用いた。さらに誘導された破骨細胞が骨吸収能を持つかどうかを検討するために、象牙質切片上に上記同様に共培養する骨吸収アッセイを用いて検証した。

(2) ビタミン E 添加ポリエチレン摩耗粉に着目した抗炎症反応因子の同定

次に申請者は、抗酸化剤であるビタミン E を添加した UHMWPE (以下、VE-UHMWPE) とマクロファージとの反応に着目した。近年、VE-UHMWPE を人工関節摺動面素材に使用することにより、従来の UHMWPE で引き起こされる関節摩耗粉による人工関節の緩みが減弱されるとの報告が散見され、すでに臨床応用されている。しかしながら、その分子生物学的機序については不明のままである。申請者はビタミン E 添加により、マクロファージ/破骨細胞による人工関節周囲の骨吸収が抑制されており、そこに何らかの因子の介入があると仮説を立て、研究を開始した。

上述の実験と同様に、健常ヒトマクロファージを単離し、そこに人工的に作成した VE-UHMWPE、UHMWPE、LPS をそれぞれ共培養した。培養 8 日目に RNA を抽出し、それぞれのグループで RNA シークエンス解析を行った。解析結果から、骨吸収抑制に働くと考えられる因子を同定した。この因子について、マウス頭頂骨粗鬆骨モデルを用いた動物実験と、in vitro での破骨細胞誘導数の計測と象牙質切片上での骨吸収窩測定を行った。

(3) ポリエチレン摩耗粉と反応させたヒトマクロファージ由来ケモカインの同定

(1) の実験によって得られた、UHMWPE と健常ヒトマクロファージを用いた RNA シークエンス解析において、骨吸収に関連すると思われるケモカインを一つ同定した (以下、この因子を X とする)。この因子 X について、前述のモデルマウスと in vitro での実験を用いて、骨吸収に対する反応を検証した。

(4) ポリエチレン摩耗粉と反応させたヒトマクロファージ由来サイトカインの同定

(1) の実験によって得られた、UHMWPE と健常ヒトマクロファージを用いた RNA シークエンス解析において、骨吸収に関連すると思われるサイトカインをいくつか同定した。これらのサイトカインは、骨吸収に関連する疾患である関節リウマチと悪性腫瘍骨転移のデータベース上にある遺伝子プロファイルを参照にして同定した。同定した因子について、前述の破骨細胞誘導数を計測することにより、最も破骨細胞を誘導した因子に焦点を当て、in vitro、in vivo での機能解析と、RNA シークエンス解析によるメカニズム解析を行った。

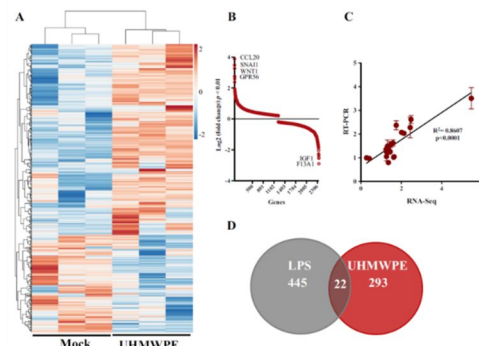


図1. ヒトマクロファージとUHMWPE及びLPS(Mock)の共培養から抽出したRNAによるシークエンス解析結果。A) 各グループの発現遺伝子のヒートマップ。赤が上昇、青が減少を示している。B) 発現遺伝子の散布図。C) RNAシークエンス解析結果と申請者が行ったRT-PCR結果との相関。D) UHMWPEとLPSで発現上昇を認める遺伝子のベン図。22の共通遺伝子を認めた(p<0.01)。

4. 研究成果

(1) ポリエチレン摩耗粉と反応させたヒトマクロファージ由来因子の同定

結果を図1に示す。図1から、1218の遺伝子が発現上昇しており、1126の遺伝子が発現低下していることが明らかとなった ($P < 0.01$)。また一般的に炎症反応を惹起するLPS群と比較して、図1Dから明らかなようにUHMWPEのみで上昇する因子が293個存在した。これらの中から申請者は、関節リウマチにおいて発現上昇を認めるTNFスーパーファミリー-15(以下、TNFSF15)とケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド20(以下、CCL20)に着目した。関節リウマチは関節における滑膜増殖・骨破壊を引き起こす自己免疫性疾患であるが、関節における骨破壊においては、病的骨吸収が起こるという点で人工関節の緩みと共通点がある。最初の実験と同様に健常ヒトから得たマクロファージとTNFSF15及びTNFSF15+CCL20とを共培養した結果を図2に示す。図2A、Bから、TNFSF15及びTNFSF15+CCL20がMCSF単独群と比較して有意に破骨細胞を誘導し、その破骨細胞が骨吸収能を示すことがわかる。そしてこれらの因子が人工関節の緩みに関与している可能性が高いことが示された(Terkawi et al., 2018 Acta Biomaterialia)。

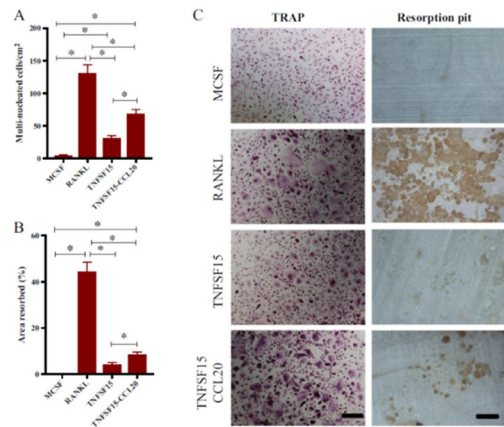


図2. ヒトマクロファージとTNFSF15・CCL20との共培養結果。A) 誘導破骨細胞数の結果。MCSFと比較してTNFSF15及びTNFSF15+CCL20で有意な上昇を認めた。B) 骨吸収アッセイにおける骨吸収領域の結果。MCSFと比較してTNFSF15及びTNFSF15+CCL20で有意な上昇を認めた ($p < 0.05$)。C) 左) 誘導された破骨細胞。右) 象牙質切片における骨吸収領域。スケールバー: 100 μ m

(2) ビタミンE添加ポリエチレン摩耗粉に着目した抗炎症反応因子の同定

結果を図3に示す。図3Cより、VE-UHMWPE群単独で有意差を認める因子が83個あることがわかる。また、図3DからVE-UHMWPE群において最も発現上昇を認めるパスウェイがWntシグナルパスウェイであることを示している。このWntシグナルパスウェイはインターロイキン10、ベータ型変異増殖因子(TGF- β)、インターロイキン27(以下、IL-27)の産生により抗炎症作用に関連する経路として知られている。この結果からも、ビタミンE添加により抗炎症反応が惹起されていることが示唆された。これら3つの因子の中でも、とりわけIL-27が我々の研究結果からVE-UHMWPE群で有意に上昇していることが判明した ($p = 0.0084$)。そこで申請者はIL-27がVE-UHMWPEの作用機序に重要な役割を持つと仮説を立て、IL-27に着目した研究を行った。

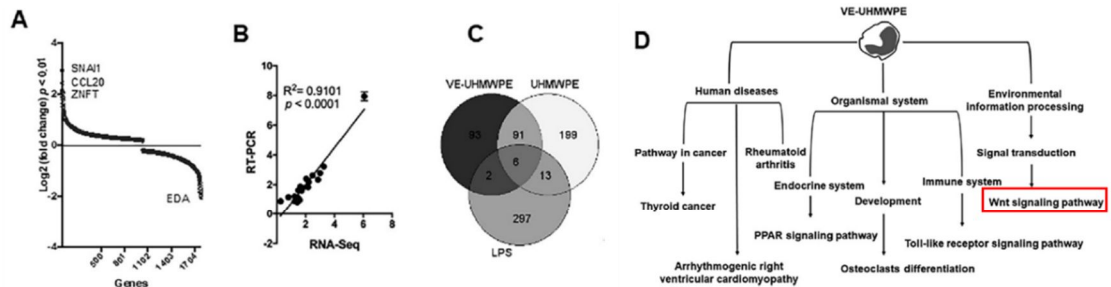


図3. ヒトマクロファージとVE-UHMWPE、UHMWPE、LPSをそれぞれ共培養しRNAシーケンス解析を行った結果。A) 発現遺伝子の散布図。B) RNAシーケンス解析結果と申請者らが行ったRT-PCR結果との相関。C) それぞれのグループで有意に発現を認めた因子数 (fold change) > 1.5 。D) パスウェイエンリッチメント解析結果。図中の赤枠が最も有意に上昇しているパスウェイであることを示す。

この仮説を検証するために、申請者はマウス頭頂骨粗鬆骨モデルを用いた。これは、マウス頭頂骨皮下に摩耗粉や組換えタンパク質などを移植し、1週間後に頭蓋骨を摘出する。摘出した頭蓋骨について、骨吸収領域の定量評価、炎症細胞の浸潤、破骨細胞の浸潤(酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ染色、以下TRAP染色)を行い、骨吸収効果を検証するものである。本実験では、UHMWPE・IL-27共に投与しない群(Sham群)、UHMWPEのみを移植する群(UHMWPE群)、UHMWPE・IL-27を共に移植する群(IL-27群)の3群間で骨吸収を比較した。その結果を図4に示す。

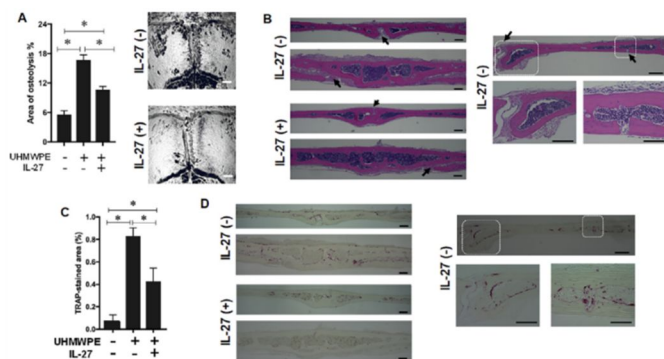


図4. マウス頭頂骨粗鬆骨モデルを用いたIL-27の骨吸収抑制効果の検証。A) 各グループの骨吸収率の定量評価。右) マウス頭頂骨のマイクロCT画像。B) マウス頭頂骨の冠状断病理切片像(ヘマトキシリン・エオジン染色)。図中矢印部分に炎症反応の浸潤、骨溶解を認める。C) マウス頭頂骨のTRAP染色の定量評価。D) マウス頭頂骨冠状断病理切片像(TRAP染色)。図中赤色部分がTRAP染色域を示す ($p < 0.05$)。スケールバー: 100 μ m

図 4A から、UHMWPE を移植することにより有意に骨吸収領域が上昇するが、IL-27 の投与によりそれが抑制されることがわかる。また図 4C、D から、UHMWPE 投与により TRAP 染色域の増大(破骨細胞浸潤の増大)を認めるが、IL-27 投与によりそれが有意に抑制されることがわかる。以上の結果からマウスでの IL-27 の骨吸収抑制効果が示唆された。さらに *in vitro* 環境での効果を検証するために、前述の破骨細胞誘導アッセイ及び、骨吸収アッセイを用いて IL-27 の破骨細胞抑制効果を検証した。その結果を図 5 に示す。

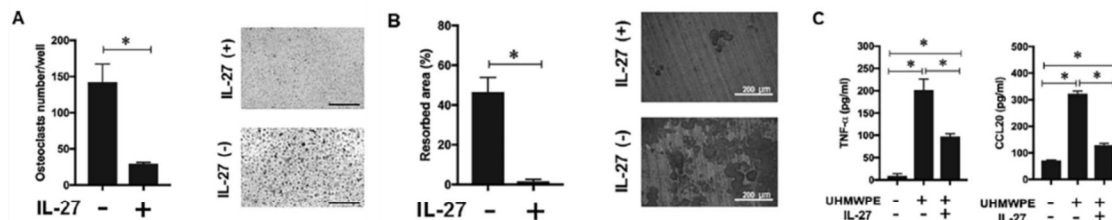


図5. *In vitro*におけるIL-27の破骨細胞抑制効果。A) 健康ヒトから採取したマクロファージとRANKLを共培養した。IL-27を加えることにより、破骨細胞の誘導が抑制されている。B) 同じく象牙質切片上で、IL-27を加えることにより、骨吸収領域の有意な低下が認められる。C) 炎症性サイトカインのTNF- α とCCL20の発現をIL-27の有無により比較したもの。IL-27の投与により両者とも有意に低下を認める(p<0.05)。スケールバー：(A)100 μ m、(B)200 μ m

図 5A から、ヒト健康マクロファージに RANKL を加え、破骨細胞を誘導しているが、IL-27 の投与によりその数が優位に減少することがわかる。また図 5B より、象牙質切片上での骨吸収域の低下も認められる。さらに共培養において一般的な炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF- α) と CCL20 の発現をみたところ、IL-27 の投与により有意に減少することがわかる。

以上の *in vivo*、*in vitro* での実験結果から、IL-27 が VE-UHMWPE 使用時における骨吸収抑制効果の一因であることが判明した (Terkawi et al., 2019 Acta Biomaterialia)。

(3) ポリエチレン摩耗粉と反応させたヒトマクロファージ由来ケモカインの同定

結果を図 6 に示す。図 6A から、因子 X をマウス頭頂骨に移植することにより、有意に骨吸収域が増加した。さらに頭頂骨の HE 染色 (図 6B 下段) では、因子 X の移植により有意に TRAP 染色域が増加した。また、同じくマウス頭頂骨を用いた実験で、因子 X の抑制剤を移植したところ、コントロール群と比較して有意に骨吸収域が低下した (図 7A)。さらに組織標本では、TRAP 染色域が有意に低下し、骨吸収低下と矛盾ない結果であった (図 7B)。

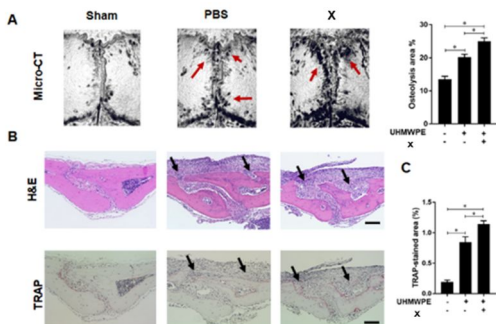


図6. マウス頭頂粗鬆骨モデルを用いた因子Xの骨吸収効果の検証。A) 左)マウス頭頂骨のマイクロCT画像。図中赤矢印は骨吸収域を示す。右)各グループの骨吸収率の定量評価。B) マウス頭頂骨の冠状断病理切片像 (上: HE染色、下: TRAP染色)。各染色における黒矢印は骨吸収域を示す。C) TRAP染色域の定量評価 (p<0.05)。スケールバー: 100 μ m

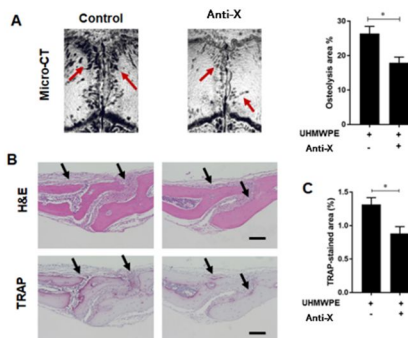


図7. 因子Xの抑制剤をマウス頭頂粗鬆骨モデルに対して使用した実験結果。A) 左)マウス頭頂骨のマイクロCT画像。図中赤矢印は骨吸収域を示す。右)各グループの骨吸収率の定量評価。B) マウス頭頂骨の冠状断病理切片像 (上: HE染色、下: TRAP染色)。各染色における黒矢印は骨吸収域を示す。C) TRAP染色域の定量評価 (p<0.05)。スケールバー: 100 μ m

次に、*in vitro* での因子 X の効果を検証した (図 8)。健康ヒトマクロファージに MCSF と RANKL を加え、さらに因子 X を投与したところ、投与しない群と比較して有意に誘導破骨細胞数が増加した (図 8A)。誘導された破骨細胞に対して、Actin 染色を行ったところ、破骨細胞に典型的である、細胞周囲が赤く染色された (図 8B)。また、象牙質切片上で同様の共培養を行ったところ、因子 X を加えた群において有意に骨吸収域が増加した。

以上の考察から、マクロファージ由来ケモカインである因子 X は MCSF、RANKL 存在下に、マクロファージから破骨細胞への分化を増強する作用があることが示された。本研究に関しては、現在論文投稿中である。

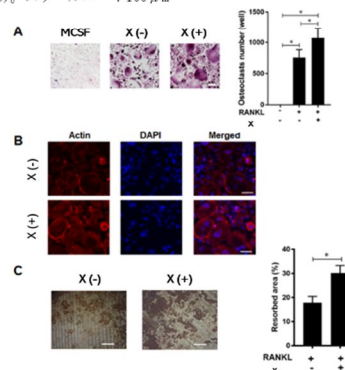


図8. *In vitro*における因子Xの効果検証結果。A) 左)誘導された破骨細胞。右)誘導された破骨細胞数の計測結果。B) 誘導された破骨細胞に対してActin染色を行った結果。C) 象牙質切片上での骨吸収像。右)骨吸収域の定量評価 (p<0.05)。スケールバー: 200 μ m

(4) ポリエチレン摩耗粉と反応させたヒトマクロファージ由来サイトカインの同定

まず、(1)の実験に使用した RNA シークエンスデータから発現上昇している因子を抽出し、それらと関節リウマチ・悪性腫瘍の骨転移の遺伝子プロファイルと比較することにより、14 個のマクロファージ由来分泌因子を同定した (図 9)。

得られた 14 個の因子に対して、in vitro における破骨細胞誘導数に基づくスクリーニングを行った (図 10)。これにより、因子 Y が RANKL に次いで破骨細胞を誘導することが判明した。象牙質切片上での培養でも、骨吸収を示した (図 10 右)。そこで、因子 Y に焦点をあて、その機能解析を行った。

前述と同様のマウス頭頂骨粗鬆骨モデルを用いて、因子 Y の骨吸収に関する効果を検証した。結果を図 11 に示す。マイクロ CT による骨吸収域評価では、因子 Y を移植することにより、骨吸収域が有意に増加し (図 11 左上)、骨密度は有意に低下した (図 11 右上)。組織標本に関しては、HE 染色でマウス頭頂骨上の炎症細胞の浸潤が有意に増加し (図 11 左下)、TRAP 染色域も有意に増加した (図 11 右)。

次に、因子 Y の破骨細胞誘導メカニズムを解明するため、健常ヒトマクロファージと因子 Y を共培養させたものに対して、RNA シークエンスによる網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果を図 12 に示す。解析のうち、有意に発現上昇している遺伝子は 94 個であった。この 94 個に対して、Gene Ontology Enrichment Analysis (GO enrichment 解析) を行った。この結果、KEGG パスウェイにおいて、破骨細胞分化が有意に増加しており、その破骨細胞分化に関与する因子として、因子 W と因子 Z を同定した (それぞれ log2 fold change = 9.8, 8.9)。因子 Y とヒトマクロファージを 24 時間共培養したものに対して、因子 W、Z の遺伝子発現を確認したところ、因子 Z が有意に増加をした。このことから、因子 Z は因子 Y による破骨細胞分化の初期の段階に関与することが示唆された。

今後、24 時間刺激のみでなく、3 日、6 日刺激と共培養時間を変化させ、同定した因子の遺伝子発現とタンパク質発現を確認していく。また、因子 Y の siRNA を用いて、破骨細胞形成が抑制されるかどうかを確認する。最後に、同定した破骨細胞分化経路に関与する抑制剤と、前述のモデルマウスを用いて、骨吸収抑制効果を検証する予定である。研究が終了次第、論文投稿を予定している。

(5) 研究総括

申請者はこれまで、マクロファージ由来分泌因子に着目して、人工関節置換術後のゆるみに関与する因子を同定し、そのメカニズムの解析を行ってきた。

現在の所臨床応用可能な薬剤の開発には至っていないが、今後さらなる研究を行い、効果的な治療法開発を目指す予定である。

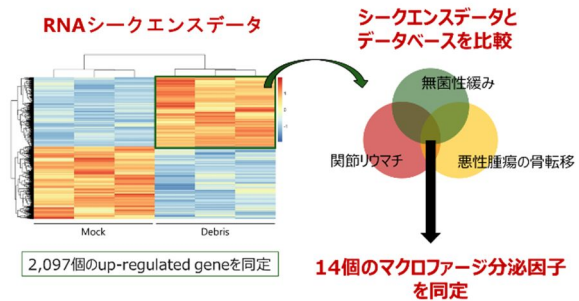


図9. RNAシークエンスデータから有意に発現上昇している因子を抽出し、関節リウマチと悪性腫瘍の骨転移に関する遺伝子プロファイルと比較することにより、14個のマクロファージ分泌因子を同定した。

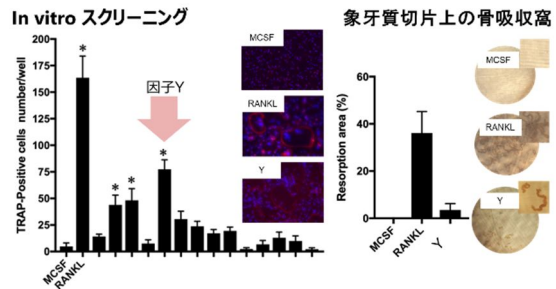


図10. 14個のマクロファージ由来因子のうち、因子Yが最も破骨細胞を誘導した。中央は誘導された破骨細胞のActin染色を示す。右は象牙質切片上での骨吸収高を示している (p<0.05)。

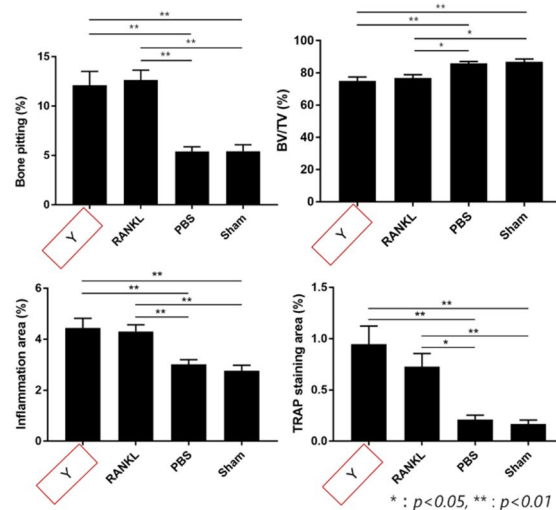


図11. In vivo実験における因子Yの効果。因子Yはマウス頭頂骨の骨密度の低下、炎症細胞の浸潤、TRAP染色域の有意な増加を示した。

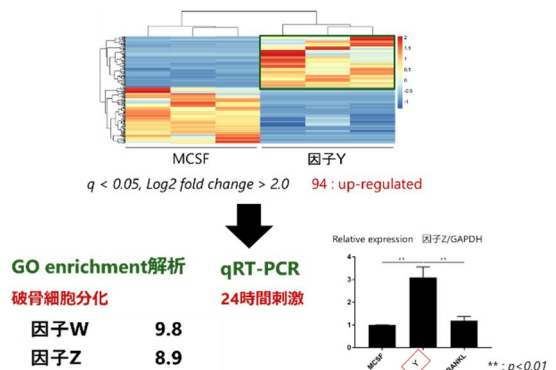


図12. 破骨細胞分化における因子Yとnegative controlとを比較したRNAシークエンス結果。94個の発現上昇遺伝子を同定し、GO enrichment解析では破骨細胞分化が有意に増加していた。その中でも因子Wと因子Zのlog2 fold changeが増加した。ヒトマクロファージを因子Yにより24時間刺激すると、RANKL刺激と比較して有意に因子Zが発現上昇することが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Terkawi Mohamad Alaa, Kadoya Ken, Takahashi Daisuke, Tian Yuan, Hamasaki Masanari, Matsumae Gen, Alhasan Hend, Elmosry Sameh, Uetsuki Keita, Onodera Tomohiro, Takahata Masahiko, Iwasaki Norimasa	4. 巻 In press
2. 論文標題 Identification of IL-27 as potent regulator of inflammatory osteolysis associated with vitamin E-blended ultra-high molecular weight polyethylene debris of orthopedic implants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2019.03.028	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 Terkawi Mohamad Alaa, Hamasaki Masanari, Takahashi Daisuke, Ota Masahiro, Kadoya Ken, Yutani Tomoyo, Uetsuki Keita, Asano Tsuyoshi, Irie Tohru, Arai Ryuta, Onodera Tomohiro, Takahata Masahiko, Iwasaki Norimasa	4. 巻 65
2. 論文標題 Transcriptional profile of human macrophages stimulated by ultra-high molecular weight polyethylene particulate debris of orthopedic implants uncovers a common gene expression signature of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 417 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2017.11.001	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14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 Gene profiling of macrophages stimulated by vitamin E-blended ultra-high molecular weight polyethylene debris of orthopedic implants identifies IL-27 as potent regulator of osteolysis
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society Annual Meeting ORS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 Macrophages: A double-edged sword in aseptic loosening of total joint arthroplasty
3. 学会等名 Asia Pacific Society for Biology and Medical Sciences (APSBMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 Regulatory role of annexin A1 in inflammatory osteolysis and osteoclastogenesis triggered by polyethylene wear debris of orthopedic implants
3. 学会等名 The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Bone Metabolism
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 炎症収束性マクロファージ由来の新規骨吸収抑制因子の同定 - 骨粗鬆症に対する新たな治療法開発に向けて
3. 学会等名 第34回日本整形外科基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 Macrophage-secreted factors due to stimulation by implant wear debris promote osteoclast formation and function in bone loss
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society Annual Meeting ORS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 Gene profiling of macrophages stimulated with vitamin E-blended polyethylene orthopedic implants debris identifies IL-27 as potent regulator of osteolysis
3. 学会等名 33rd Annual Research Meeting of the Japanese Orthopaedic Association
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 The crucial role of neutrophils in resolution of inflammation elicited by polyethylene debris of orthopedic implants
3. 学会等名 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Biomaterials
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 Gene profiling of macrophages stimulated by vitamin E-blended ultra-high molecular weight polyethylene debris of orthopedic implants identifies IL-27 as potent regulator of osteolysis
3. 学会等名 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Alaa Terkawi
2. 発表標題 Transcriptional profile of stimulated macrophages by ultra-high molecular weight polyethylene debris of orthopedic implants implies a novel mechanism of osteolysis
3. 学会等名 18th Japan-France Orthopedic Society Conference SOFJO (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Terkawi MA, Hamasaki M, Ota M, Takahashi D, Alhasan H, Takahashi M, Asano T, Irie T, Kadoya K, Iwasaki N.
2. 発表標題 Macrophage-secreted factors due to stimulation by implant wear debris promote osteoclast formation and function in bone loss
3. 学会等名 2018 Orthopaedic Research Society meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Terkawi MA, Hamasaki M, Ota M, Takahashi D, Alhasan H, Iwasaki N.
2. 発表標題 Transcriptional profile of human macrophages stimulated by ultra-high molecular weight polyethylene particulate debris of orthopedic implants reveals a novel mechanism of osteolysis
3. 学会等名 12th World Immune Regulation Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Terkawi MA, Hamasaki M, Takahashi D, Iwasaki N
2. 発表標題 Transcriptional profile of human macrophages stimulated by ultra-high molecular weight polyethylene particulate debris of orthopaedic implants uncovers a common gene expression signature of rheumatoid arthritis
3. 学会等名 The 16th Awaji International Forum of Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Terkawi MA, Hamasaki M, Takahashi D, Kadoya K, Asano T, Irie T, Onodera T, Iwasaki N
2. 発表標題 Transcriptional profile of human macrophages exposed to ultra-high molecular weight polyethylene particles reveals a common gene expression signature of rheumatoid arthritis
3. 学会等名 The 32nd Annual Research Meeting of the Japanese Orthopaedic Association
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Terkawi MA, Hamasaki M, Takahashi D, Iwasaki N
2. 発表標題 Comparison of gene expression profiles of human macrophages stimulated by conventional and vitamin E-blended ultra-high molecular weight polyethylene particles of orthopedic implants
3. 学会等名 The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Biomaterials
4. 発表年 2017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