

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09069

研究課題名(和文) バイオフィームによるインプラント感染症撲滅への新たな戦略

研究課題名(英文) New strategy for eradication of implant related infection with biofilm

研究代表者

今井 智恵子(野口智恵子)(Imai, Chieko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員

研究者番号：90746653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：体内に埋入する医療用生体材料は多種多様が存在し、多くの患者さんに福音をもたらしている。しかし、細菌感染を起こすとバイオフィームを形成して難治性のインプラント感染症を発症することが社会的問題となっている。本研究では、人工材料表面への細菌付着からバイオフィーム形成に至る過程に關与する環境因子を詳らかにし、バイオフィーム形成の阻害、インプラント感染症の発生率低減に効果的な予防対策を提案することができた。研究機関中の学会演題発表は50回(その内招待講演8回)であり、論文掲載は20編(その内英字論文7編でSCIEジャーナルは6編)であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代医学において、外科手術分野で未解決の課題である感染症、特に治療に難渋するインプラント関連感染症の機序と予防法に迫る本研究の意義は大きい。時に死に至る術後感染症の発生率を低減し、長期間の薬物治療と複数回の手術に苦しむ患者さんを少しでも減らすための知見を社会に提供することができた。

研究成果の概要(英文)：A wide variety of solid, artificial biomaterials are implanted in the human body for a range of different purposes and have made a significant contribution to medical progress. However, one disadvantage with these biomaterials is that they provide a suitable site for bacterial colonization in implant-related infection. The biofilm that envelope the bacteria protect them from the immune system and anti-bacterial agents, so implant-related infections are extremely difficult to treat. This study revealed that some environmental factors participating bacterial adherence and biofilm formation. We achieved 50 conference presentations involving 8 invited lectures, and 20 scientific manuscripts involving 7 SCIE journals.

研究分野：感染症学

キーワード：術後感染症 バイオフィーム インプラント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人工金属生体材料は生体親和性が高く、低腐食性で機械的特性に優れていることから、骨接合器具、人工関節、歯科インプラント、血管内ステント、脳動脈クリップ、心臓人工弁など医療分野で広く応用されている。しかし、こうした金属材料は細菌によるインプラント感染症の問題がある。細菌が生体材料表面に付着、増殖すると、glycoprotein などのムコ多糖類を分泌して、細菌集団の周囲にバイオフィルムを形成する。バイオフィルムに包まれた細菌群は生体の免疫能や抗菌薬の作用から免れることが可能となるため、極めて難治性となる¹⁾。特に糖尿病や膠原病など基礎疾患を有する患者は免疫能が低下しているため、健常人よりも発症率が高く、治療効果も低い。人工材料を除去して感染制圧、鎮静化を図ることも少なくともなく、複数回手術、膨大な医療費、長期にわたる治療期間、患者への甚大な苦痛を強いることとなる。しかし、バイオフィルムの形成は、細菌側因子、人工材料側因子、生体内の環境因子が複雑に絡み合って起こる現象であり、未だ解明に至っていない。従って、インプラント感染症に対する有効な打開策が見いだせていないのが臨床的課題であり、その発生率は整形外科手術例の 0.2~17.3%から減少できていない²⁾。

2. 研究の目的

我々は、これまでバイオフィルム形成を抑制し得る人工生体材料の特徴について検証し、表面の粗さ、ぬれ性、表面自由エネルギーが関与することを解明した^{3,4)}。本研究では、これまでに培った経験をもとに、バイオフィルム形成過程に影響する温度や血糖値、タンパク濃度や抗菌剤濃度などの体内環境因子を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) バイオフィルム形成に至る機序解明

細菌付着、バイオフィルム形成に影響する環境側因子(温度、湿度、糖分、脂質、タンパク質、摩耗粉、pH、体液の流れ)を特定する。

特定された因子を標準化した上で、各因子について分析を進める。

対象：表皮ブドウ球菌 (strain RP62A (ATCC35984)) を対象菌とする。人工材料は、臨床で使用されている Oxinium (ASTM F-2384)、Cobalt-Chromium-Molybdenum 合金 (ASTM F75 high carbon)、Titanium 合金 (Ti-6Al-4V) (ASTM F136)、Pure Titanium (cp-Ti) (ASTM F-67)、Stainless steel (SUS316L) とする。

方法： 2.0×10^7 CFU/ml (対数増殖: $OD_{600}=0.2$) の表皮ブドウ球菌液に人工材料試験片を浸漬して細菌を付着させ、攪拌、超音波洗浄後に希釈平板法にて付着菌数を算出する。各材料の物理的特性を統一させる。バイオフィルムの定量化: クリスタルバイオレットで染色後にデジタル実体顕微鏡で撮影し、バイオフィルム占拠率 (BCR: biofilm coverage rate) を計測する。生体環境因子として、温度、湿度、糖分、脂質、タンパク質、摩耗粉、pH、体液の流れなどの影響について厳密な条件設定を行い、細菌付着量およびバイオフィルム形成量との関係を統計学的に分析する。また、走査型電子顕微鏡でバイオフィルムの形態的特徴を観察する。

(2) 治療薬物とバイオフィルム形成の関係

抗菌剤の濃度と細菌付着、バイオフィルム形成の関連性を明らかにする。

浮遊菌とバイオフィルム形成菌でのタンパク解析、DNA 分析を行う。

他菌株（黄色ブドウ球菌，緑膿菌，及び耐性菌）での評価を行う。

対象： 対象菌を黄色ブドウ球菌，緑膿菌，及びそれらの薬剤耐性株に広げる。

方法： 骨関節感染症ガイドラインで推奨されている抗菌薬(CEZ, VCM, LZD, DAP)を用いて，抗菌剤の濃度と浮遊菌量，およびバイオフィルムの形成量との相関を検証する。抗菌剤による細菌の動向を明らかとし，その現象を引き起こすシグナルが DNA 変異によるものか，RNA レベルなのか，タンパクレベルなのかを，Isoplant（日本ジーン）による DNA 抽出と Miseq（イルミナ）による解析後，NCBI のデータベースと照らし合わせることで特定する。糖鎖解析はマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法で行う。その他，バイオフィルムの生菌と死菌，細胞外マトリックスの構造を Live/Dead Staining Kit と共焦点レーザー顕微鏡で観察すると同時に，VCC（viable cell count），ATP-bioluminescence（ATP）も算出する。各材料間，及び時間軸における VCC，ATP 値を統計学的に比較する（一元配置分散分析：ANOVA，多重比較定）。

（3）インプラント感染症に対するアプローチ

ラット大腿骨インプラント感染モデルを作製し，抗菌薬の効果を判定する。

酸化チタンの抗菌性と超音波刺激による対バイオフィルム効果を評価する。

対象： 8 週齢の SPF Wistar 系ラット 200 匹

方法： ペントバルビタールナトリウム（40mg/kg）の腹腔内投与による全身麻酔下に，ラットの後肢膝関節から大腿骨内に直径 10mm の髓内釘を挿入する。同時に，表皮ブドウ球菌を接種してインプラント感染症モデルを作製する。（1），（2）での結果をもとに抗菌薬を投与し，発熱状態，局所の腫脹，発赤などの臨床所見を記録する。各治療期間終了後，ペントバルビタール麻酔にて安楽死させ，後肢を周囲の軟部組織とともに一塊として採取する。病理組織切片を作製し，インプラント感染の程度や経時的変化を評価し，免疫染色による組織観察を行う。取り出した髓内釘の表面を走査型電子顕微鏡で観察し，バイオフィルムの形状を観察し，（1）と同様にして定量的評価を行う。また，過去に紫外線刺激で抗菌性を証明した酸化チタン技術を用いて，バイオフィルムの形成予防，破壊効果を検証する。インプラント感染ラットモデルの体表から低出力超音波パルス刺激（強度：30mW/cm²，周波数：1.5MHz）を 20 分照射し，感染の抑制効果を検証する。

4．研究成果

（1）材料別の菌付着能

表皮ブドウ球菌の平均付着菌量（ $\times 10^5$ /mL）は，OXINIUM：12.5，CoCrMo：9.7，Ti6Al4V：15.8，cp-Ti：16.3，SUS：15.5 であり，CoCrMo は Ti6Al4V，cp-Ti，SUS に対して統計学的有意に低い値を示した。

（2）材料別のバイオフィルム形成能

2 時間培養後のバイオフィルム占拠率は，コバルトクロムが平均 $8.0 \pm 3.6\%$ ，チタン合金が平均 $24.7 \pm 11.3\%$ ，純チタン平均 $22.7 \pm 5.8\%$ であり，コバルトクロムはチタン合金と純チタンよりもバイオフィルムの発育度が低かった（ $p < 0.01$ ）。4 時間培養すると，全試験基板の BCR 値は 2 時間値よりも上昇した。統計学的有意差はないものの，コバルトクロムの BCR 値は，チタン合金と純チタンよりも低い傾向が認められた。6 時間培養後の BCR 値はコバルトクロムが最も低く，チタン合金との間に統計学的有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。培養 2～6 時間の経時的変化をみると，チタン合金と純チタンはほぼ同じ値で推移しており，コバルトクロムは一貫して比較的低い値を示した。

(3) 細菌付着における環境因子

「BSA 添加：非添加」における付着菌数の平均値 ($\times 10^5/\text{ml}$) は、OX 7.1 : 12.3 , Co-Cr-Mo alloy 2.2 : 9.3 , Ti-6Al-4V 7.6 : 15.1 , cp-Ti 8.3 : 16.6 , SUS316L 7.9 : 15.1 , 3Y-TZP 9.3 : 14.0 , Alumina 7.1 : 14.5 , ZTA 10.9 : 13.2 であり、BSA 添加することによって有意に細菌付着が抑制された ($P < 0.05$)。また、室温と 37 度の比較では、37 度条件での付着菌数が多い傾向を認めた。低タンパク血症 (低栄養) 患者のインプラント感染率が高いことを示唆する結果であった。

(4) バイオフィーム形成過程における抗菌薬抵抗性発現

ステンレス表面に表皮ブドウ球菌を付着させ、VCM の投与開始時期と濃度の違いによるバイオフィームの形成量を評価した。付着直後に VCM を投与すると $4\mu\text{g}/\text{ml}$ で効果がみられたのに対し、2 時間後に投与すると $8\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間後では $16\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8 時間後では $128\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度を要した。また、付着から 4 時間以上経過すると高濃度の VCM でもバイオフィームの形成を完全に抑制することはできなかった。

(5) バイオフィーム形成と環境因子

生体人工材料の種類の違いでは、純チタン、チタン合金でバイオフィームが形成されやすく、表面粗さ、ぬれ性、表面自由エネルギーなどの物理的特性との関連性が示唆される。牛血清アルブミン (10% BSA) の有無と温度の違い (室温・37 度) で比較すると、BSA を添加した群でバイオフィーム形成が抑制され、室温よりも 37 度で培養した群でバイオフィーム形成量が多かった。BSA の疎水性特質と温度による細菌付着量の違いが影響したと考えられる。一方、糖の有無によって形成されるバイオフィーム量に差は認めなかったものの、糖を加えて形成されたバイオフィームは VCM に対して高い抵抗性を示した。

(6) 抗菌薬とバイオフィーム形成

最小発育阻止濃度 (MIC) 以上のセファゾリンとバンコマイシンは、浮遊細菌数と生体金属材料表面のバイオフィーム被覆率を低下させた。しかし、MIC 未満では浮遊細菌数は減少傾向を示したものの、バイオフィームの範囲は拡大する傾向を示した。低濃度の抗菌薬は生体金属材料表面におけるバイオフィーム形成を促進するため、インプラント関連感染症を難治化させる要因となりかねない。

(7) 酸化チタン (TiO_2) の光触媒殺菌活性

TiO_2 薄膜処理を施した医療用の純チタンとステンレス鋼の基板に黄色ブドウ球菌標準株の菌液を滴下し、紫外線 (UV-A) を照射した。希釈平板法にて生菌率を算出した結果、 TiO_2 群では照射 30 分と 45 分時点で有意に生菌率を抑制した。完全に不活化したのは、純チタンで 90 分、ステンレス鋼で 60 分時点であった。

(8) 創外固定のピン刺入部感染予防効果

TiO_2 処理した創外固定ピンをラットの大腿骨に挿入した後、黄色ブドウ球菌 ($10^8 \text{ CFU}/\text{mL}$) を接種し、1 日 30 分間 UV-A を照射した。2 週間後の肉眼的感染徴候は未処理ピンで 76.7% (「炎症・浸出液あり」53.3% , 「排膿あり」23.3%) に認められたが、 TiO_2 ピンでは 36.7% (「炎症・浸出液あり」30.0% , 「排膿あり」6.7%) であった。病理組織像における感染スコアと細菌コロニー・好中球占拠率は TiO_2 群で有意に低く、骨接触率は TiO_2 群が有意に高かった。更に、 TiO_2 ピン周囲には細菌や炎症細胞の浸潤、及び骨融解像や膿瘍性変化はほとんど認められなかった。 TiO_2 の光触媒活性は、光の種類や量を調整することによって殺菌活性を自由に調節することができ、菌種を問わず殺菌効果を発揮することに加え、耐性菌の誘導も起こらない。また、光刺激によって誘発される触媒反応であるため、体内で溶出・蓄積することがなく、生体組織への影響は極めて少ない。

(9) 低出力超音波パルス (LIPUS) による酸化チタン (TiO_2) の抗バイオフィルム効果
基板上の菌液中の生菌数は、対コントロール比で LIPUS 群 : 98% , TiO_2 群 : 91% , TiO_2 + LIPUS 群 : 93%であった。一方、BCR は LIPUS 群 : 79% , TiO_2 群 : 137% , TiO_2 + LIPUS 群 : 42%であり、 TiO_2 + LIPUS 群は他群よりも有意にバイオフィルム形成量が少なかった (ANOVA: $P < 0.05$)。 TiO_2 群でバイオフィルム形成率が高かったのは、表面粗さが影響した可能性がある。にもかかわらず、 TiO_2 + LIPUS 群で有意に BCR が低かったことから、LIPUS 自体とそれによって励起された TiO_2 の光触媒活性がバイオフィルムの形成を阻害したと考えられる。現在、実験回数を重ねつつ、結果の再現性を確認している段階である。

(10) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルムマトリックスタンパク質の質量分析

ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) では全サンプルの総蛋白質が抽出できた。バイオフィルムに特異的なタンパク質バンドは、CBB (Coomassie Brilliant Blue) 染色で 10 箇所、銀染色でも 10 箇所に認められた。各バンドサンプルをマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計 (MALDI-TOF MS) 分析すると、CBB 染色から pflB、銀染色から tuf と rpsD が同定された。SDS-PAGE でバイオフィルムに特異的に検出されたバンド内には、多くの異なるタンパク質が混在しており、MS 分析による特定のタンパク同定には至らなかった。しかし、浮遊菌が人工物表面に付着し、EPS を分泌しながらバイオフィルムを形成する過程でタンパク質組成が変化することを証明できた。

本研究の結果は、インプラント感染症の発生リスク評価や周術期管理において一つの指標を提言した。また、インプラント感染動物モデルを使って低出力超音波パルスと光触媒酸化チタンによるインプラント感染症の治療効果を検証し、斬新なインプラント温存治療法を模索した。インプラント感染症発生率を低下させ、インプラントを抜去せずに治療できる方法が確立されれば、手術を受ける患者やその家族に大きな福音をもたらすことができる。

- 1) Stewart PS, *et al.* Lancet 358: 135-138, 2001.
- 2) Phillips CB, *et al.* J Bone Joint Surg Am 85-A (1): 20-26, 2003.
- 3) Koseki H, *et al.* PLOS ONE 2014 9;9 (10): e107588.
- 4) Itaru Y, *et al.* BMC Microbiol 2014, 14: 234, DOI 10.1186/s12866-014-0234-2, 2014

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 小関弘展, 米倉暁彦, 野口智恵子, 中添悠介, 砂川伸也, 松村 海, 渡部果歩, 水上 諭, 尾崎 誠	4. 巻 55(8)
2. 論文標題 非接触型膝前十字靭帯損傷の下肢前額面アライメント	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床整形外科	6. 最初と最後の頁 933-938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1408201770	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 Shinya Sunagawa, Hironobu Koseki, Chieko Noguchi, Akihiko Yonekura, Umi Matsumura, Kaho Watanabe, Makoto Osaki	4. 巻 2020 Jul 20;S0195-6701(20)
2. 論文標題 Airborne particle dispersion around the feet of surgical staff while walking in and out of a bio-clean operating theatre	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hosp Infect	6. 最初と最後の頁 30347-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhin.2020.07.016.	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 小関弘展	4. 巻 645
2. 論文標題 手術室内における微粒子飛散 塵埃 (飛塵) 感染の予防と対策	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 長崎市医師会報	6. 最初と最後の頁 29-35
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 小関弘展, 梶山史郎, 砂川伸也, 松村 海, 渡部果歩, 尾崎 誠	4. 巻 63(12)
2. 論文標題 整形外科手術操作による眼粘膜曝露の危険性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 1701-1705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/se.0000001530	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 小関弘展	4. 巻 31(1)
2. 論文標題 バイオクリーン室内の歩行による塵埃飛散 細菌汚染による手術部位感染の予防を目指して	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 クリーンテクノロジー	6. 最初と最後の頁 13-16
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小関弘展	4. 巻 98
2. 論文標題 浮遊微粒子研究からわかってきた問題と対策	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 整形外科最小侵襲手術ジャーナル	6. 最初と最後の頁 27-33
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小関弘展, 今井智恵子	4. 巻 37(3)
2. 論文標題 医療用インプラント関連感染症に対する光触媒酸化チタンの応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 バイオマテリアル-生体材料-	6. 最初と最後の頁 174-181
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 Takashi Higuchi, Hironobu Koseki, Akihiko Yonekura, Ko Chiba, Yusuke Nakazoe, Shinya Sunagawa, Chieko Noguchi, Makoto Osaki	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Comparison of radiological features of high tibial osteotomy and tibial condylar valgus osteotomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-019-2764-0	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 小関弘展, 依田 周, 梶山史郎, 樋口隆志, 砂川伸也, 尾崎 誠	4. 巻 53 (2)
2. 論文標題 抗菌薬の濃度が浮遊生菌数とバイオフィーム形成に及ぼす影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床整形外科	6. 最初と最後の頁 151-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1408201023	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 小関弘展, 堀内英彦, 野口智恵子, 本田祐一郎, 佐々部陵, 坂本淳哉, 樋口隆志, 尾崎 誠, 沖田 実	4. 巻 35 (1)
2. 論文標題 不動性骨萎縮ラットの大腿骨遠位骨幹端部三次元骨微細構造の経時的変化解明の試み	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 理学療法	6. 最初と最後の頁 79-85
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 オープンアクセスとしている (また, その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小関弘展, 大石勝規, 花木 瞳, 樋口隆志, 砂川伸也, 岩永 育	4. 巻 46 (6)
2. 論文標題 肘関節肢位が握力と手関節可動域に与える影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 総合リハビリテーション	6. 最初と最後の頁 551-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1552201338	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 小関弘展, 本田祐一郎, 佐々部陵, 坂本淳哉, 樋口隆志, 砂川伸也, 尾崎 誠, 沖田 実	4. 巻 52 (8)
2. 論文標題 荷重を許容した不動性骨萎縮の皮質骨微細構造解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 理学療法ジャーナル	6. 最初と最後の頁 771-775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1551201288	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 小関弘展, 尾崎 誠	4. 巻 37 (2)
2. 論文標題 バイオクリーンルームでの歩行動作による塵埃飛散	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本関節病学会誌	6. 最初と最後の頁 105-109
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小関弘展, 米倉暁彦, 砂川伸也, 樋口隆志, 尾崎 誠	4. 巻 93 (1)
2. 論文標題 歩行障害を伴う重度内側型変形性膝関節症に対する脛骨顆外反骨切り術の2例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 長崎医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 46-50
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 小関弘展, 樋口隆志, 砂川伸也, 渡部果歩, 米倉暁彦, 尾崎 誠
2. 発表標題 高位脛骨骨切り術と脛骨顆外反骨切り術の臨床成績比較
3. 学会等名 第48回日本関節病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関弘展, 砂川伸也, 松村 海, 渡部果歩, 岩永 育, 尾崎 誠
2. 発表標題 荷重位X線撮影法の違いによる変形性膝関節症の関節裂隙評価
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関弘展, 米倉暁彦, 中添悠介, 砂川伸也, 松村 海, 渡部果歩, 尾崎 誠
2. 発表標題 非接触型膝前十字靭帯損傷のX線学的下肢アライメント
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関弘展, 梶山史郎, 砂川伸也, 松村 海, 渡部果歩, 尾崎 誠
2. 発表標題 整形外科手術操作による眼粘膜曝露の危険性
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米倉暁彦, 岡崎成弘, 中添悠介, 滝田裕之, 千葉 恒, 小関弘展, 尾崎 誠
2. 発表標題 脛骨顆外反骨切り術 (TCVO) の臨床成績に影響を与える因子の検討
3. 学会等名 第12回JOSKAS
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 さあ、歩きましょう。ロコモ、フレイル、サルコペニアへの対応～
3. 学会等名 令和2年度長崎北ロータリークラブ講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関弘展, 梶山史郎, 砂川伸也, 松村 海, 渡部果歩, 尾崎 誠
2. 発表標題 手術操作による眼粘膜曝露の危険性
3. 学会等名 第43回日本骨・関節感染症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 医療用インプラント関連感染症に対する光触媒酸化チタンの応用
3. 学会等名 第43回日本骨・関節感染症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関弘展, 梶山史郎, 尾崎 誠
2. 発表標題 手術室での一足制の問題点
3. 学会等名 第43回日本骨・関節感染症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶原康宏, 小関弘展, 松林昌平, 尾崎 誠
2. 発表標題 ベルト電極式骨格筋電気刺激装置が不動性萎縮骨の強度に及ぼす効果
3. 学会等名 第49回日本リハビリテーション医学会九州地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 砂川伸也, 渡部果歩, 西山裕太, 竹内明日香, 小関弘展
2. 発表標題 バックスクワットの動作速度が床反力に及ぼす影響
3. 学会等名 第49回日本リハビリテーション医学会九州地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 搔破行動を科学する ~ 搔痒感の客観的評価の試み ~
3. 学会等名 第29回国際痒みシンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米倉暁彦, 岡崎成弘, 千葉 恒, 小関弘展, 中添悠介, 尾崎 誠
2. 発表標題 脛骨顆外反骨切り術における矯正角度と術前内外反ストレス角度の関係
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

1. 発表者名 小関弘展, 米倉暁彦, 樋口隆志, 砂川伸也, 尾崎 誠
2. 発表標題 膝前十字靭帯損傷の骨解剖学的リスク因子
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

1. 発表者名 小関弘展, 松林昌平, 尾崎 誠
2. 発表標題 ギブス外固定による不動性骨萎縮の皮質骨微細構造の経時的変化
3. 学会等名 第55回, 日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 砂川伸也, 小関弘展, 杉本奈々美, 大石勝規, 花木 瞳, 岩永 斉
2. 発表標題 荷重・非荷重運動における内側広筋の筋活動分析～表面筋電図での評価～
3. 学会等名 第55回, 日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花木 瞳, 大石勝規, 江島美希, 杉本紘介, 砂川伸也, 山口雅則, 岩永 斉, 小関弘展
2. 発表標題 足関節背屈運動における距腿関節と足部骨配列のX線学的評価
3. 学会等名 第55回, 日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展, 樋口隆志, 砂川伸也, 梶山史郎, 尾崎 誠
2. 発表標題 手術室内での微粒子飛散による眼粘膜曝露の危険性
3. 学会等名 第33回, 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展, 樋口隆志, 砂川伸也, 尾崎 誠, 沖田 実
2. 発表標題 不動性骨萎縮の機械的骨強度
3. 学会等名 第33回, 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展, 梶山史郎, 尾崎 誠
2. 発表標題 インプラント感染における細菌バイオフィルム
3. 学会等名 第45回, 日本股関節学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展, 樋口隆志, 砂川伸也, 梶山史郎, 尾崎 誠
2. 発表標題 整形外科手術操作による眼粘膜曝露の危険性
3. 学会等名 第41回, 日本骨・関節感染症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米倉暁彦, 岡崎成弘, 千葉 恒, 中添悠介, 小関弘展, 尾崎 誠
2. 発表標題 脛骨顆外反骨切り術における矯正角度と術前内外反ストレス角度の関係
3. 学会等名 第41回, 日本骨・関節感染症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三根立己, 砂川伸也, 大石勝規, 小関弘展
2. 発表標題 スクワットの動作速度が大腿四頭筋の筋活動に与える影響
3. 学会等名 第29回, 長崎県理学療法学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江島美希, 大石勝規, 杉本紘介, 飯塚 瞳, 山口雅則, 岩永斉, 小関弘展
2. 発表標題 足関節柔軟性が距腿関節動態及びアーチ高率に与える影響
3. 学会等名 九州理学療法士・作業療法士合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 労働者のロコモティブシンドローム対策
3. 学会等名 第152回, 長崎県医師会産業医研修会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 明日からの診療に役に立つ運動器疾患の早期診断と最新治療法
3. 学会等名 平成30年度 東彼杵郡医師会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 高齢社会における整形外科周術期感染の危機管理
3. 学会等名 平成30年度 佐世保臨床整形外科医会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 明日からの診療に役に立つ運動器疾患の早期診断と最新治療法
3. 学会等名 第15回 和仁会グループ合同研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 がんとロコモティブシンドローム；こころとカラダの若返りの秘訣
3. 学会等名 平成30年度，長崎市民健康講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 こころとカラダの若返りのコツ
3. 学会等名 平成30年度，にこにこ健康セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関弘展
2. 発表標題 整形外科手術部位感染症～細菌バイオフィルムと手術室塵埃
3. 学会等名 第136回, 西日本整形・災害外科学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hironobu Koseki and Shiro Kajiyama	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 293
3. 書名 Kenzan Method for Scaffold-Free Biofabrication (English Edition) 1st ed. 2021	

〔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	尾崎 誠 (Osaki Makoto) (20380959)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	
研究分担者	小関 弘展 (Koseki Hironobu) (70457571)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・教授 (17301)	

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