

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12760

研究課題名(和文) iPS細胞とPRPを併用した人工神経の開発 末梢神経再生におけるアンチエイジング

研究課題名(英文) Development of nerve conduit using combination of iPS Cells and PRP for anti-aging in peripheral nerve regeneration

研究代表者

中村 博亮 (Nakamura, Hiroaki)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：60227931

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)：本研究の結果から、若齢・老齢いずれにおいてもiPS細胞付加によって神経再生促進因子の発現増大を認めたがその発現増加は老齢動物で低下傾向であり、老齢動物は若齢動物に比べて移植iPS細胞の生存率は低下していた。さらに高度免疫抑制動物の方が免疫応答動物に比べてより長期間移植iPS細胞は生存していた。また若齢動物由来多血小板血漿フィブリンを人工神経に付加することによって、若齢動物末梢神経再生の促進効果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、「人工神経内に付加/移植したiPS細胞由来神経前駆細胞の生存は、移植動物の週齢や免疫状態により左右されるのか」に対する答えと、「老齢動物においても、人工神経内の環境を若齢動物と同様の環境となるよう調整すれば、末梢神経再生は維持・促進されるのか」に対する答えの足がかりを得た。iPS細胞由来神経前駆細胞と若齢動物由来血漿成分を組み合わせれば、老齢動物でも若齢動物同様に自家神経移植に匹敵する神経再生が得られる可能性がある。超高齢者社会の本邦において、加齢による神経再生能の低下をいかにして抑えるかというアンチエイジングの課題に挑戦するための礎となる重要な基礎研究を実施することができた。

研究成果の概要(英文)：The results of this study showed that the expression of peripheral nerve regeneration promoting factors increased with the addition of iPS cells in both young and old animals, but the increase in expression tended to be lower in old animals, and the survival rate of transplanted iPS cells was lower in old animals than in young animals. Furthermore, transplanted iPS cells survived longer in highly immunosuppressed animals than in immunoresponsive animals. In addition, the addition of platelet rich fibrin derived from young animals to the nerve conduits had the effect of promoting the regeneration of peripheral nerves in young animals.

研究分野：脊椎外科

キーワード：人工神経 iPS細胞 末梢神経再生

### 1. 研究開始当初の背景

これまで我々はマウス坐骨神経損傷モデルにおいて、神経再生誘導管(以下人工神経)を足場とした多能性幹細胞(以下 iPS 細胞)移植による神経再生の有用性を報告してきた(基盤 C 21591904, 25462300, 25350537, 16K01393)。iPS 細胞移植による末梢神経再生を臨床応用するにあたり、iPS 細胞移植の効果を減弱させる大きな問題点は、レシピエント側の加齢による神経再生能の低下と免疫応答による移植細胞の生着率低下であり、これらの影響を基礎実験で検証する必要があった。また加齢による末梢神経再生能力低下の問題を克服するため、若齢の個体の血液に含まれる神経再生促進因子を用いて、老齢の個体の神経再生を促進させることが可能であるか(アンチエイジング効果を得ることができるか)について検証が必要であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、免疫応答(若齢・老齢)マウスを用いて、人工神経内に付加/移植した iPS 細胞由来神経前駆細胞の生存率と生存期間を追跡することで神経再生における加齢の影響を調査し、さらに iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加した人工神経内の神経再生促進因子の発現は、移植された免疫応答マウスの過齢により左右されるのかについて検証した。次に、免疫応答マウスと高度免疫抑制マウスを用いて移植細胞の生存期間を追跡し、移植した iPS 細胞由来神経前駆細胞の生存率と生存期間における免疫応答の影響を検証した。最後に、前述のアンチエイジング効果の検証のための先行実験として、若齢動物(ラット)由来の血漿成分を付加した人工神経を若齢ラットに移植することにより、末梢神経再生が促進されるかについて検証した。

### 3. 研究の方法

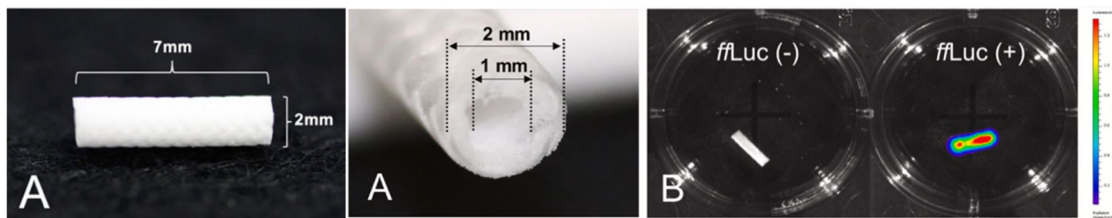
各実験における共通項

人工神経 :人工神経は壁が2層で構成される生体吸収性ポリマーチューブを使用した。内層はポリ乳酸/ポリカプロラクトン(50:50)の共重合体スポンジ、外層はポリ乳酸のマルチファイバーメッシュで構成されている。マウス用人工神経は、坐骨神経に合わせて内径1mm、外径2mm、長さ7mmとし、ラット用人工神経は、内径2mm、外径3mm、長さ12mmとした。この人工神経は内層が蜂巢構造であり、細胞の足場としても機能する。我々はこれまでに、この人工神経を用いてげっ歯類の末梢神経が再生することを報告している。

iPS 細胞から神経前駆細胞への分化誘導 :すでに確立されている分化誘導法に従ってマウス iPS 細胞(iPS-MEF-Ng-178B-5 理化学研究所より提供)から、第2世代の iPS 細胞由来神経前駆細胞を作製した。

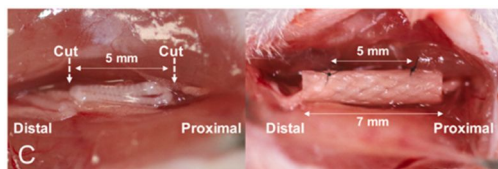
ffLuc 遺伝子導入による移植細胞の標識 :上記の神経前駆細胞に蛍光蛋白質融合ルシフェラーゼ fluorescent protein fused Luciferase (ffLuc) を遺伝子導入して標識し、インビボイメージングによって移植細胞を追跡可能にした。

人工神経へ iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加播種 :iPS 細胞由来神経前駆細胞を人工神経に充填(1本あたり200万-400万個)し、人工神経内で2週間培養を継続することで人工神経の内壁に神経前駆細胞を生着させた。これにより、充填した神経前駆細胞はその一部がシュワン様細胞に分化して人工神経に生着する。



A: マウス用人工神経外観写真 B: ffLuc 遺伝子導入神経前駆細胞が付加播種された人工神経

坐骨神経欠損を架橋再建 :マウスでは、左坐骨神経に長さ5mmの欠損を作成し、人工神経で架橋再建した。人工神経の両端に神経断端を1mmずつ引き込んで人工神経の内壁に顕微鏡下に9-0ナイロンを用いて縫合した(下写真)。ラットでは、坐骨神経の欠損長を10mmとし、同様に人工神経の両端を1mmずつ引き込んで縫合し人工神経で架橋再建した。



左: マウス坐骨神経5mm欠損モデル 右: 人工神経による架橋再建

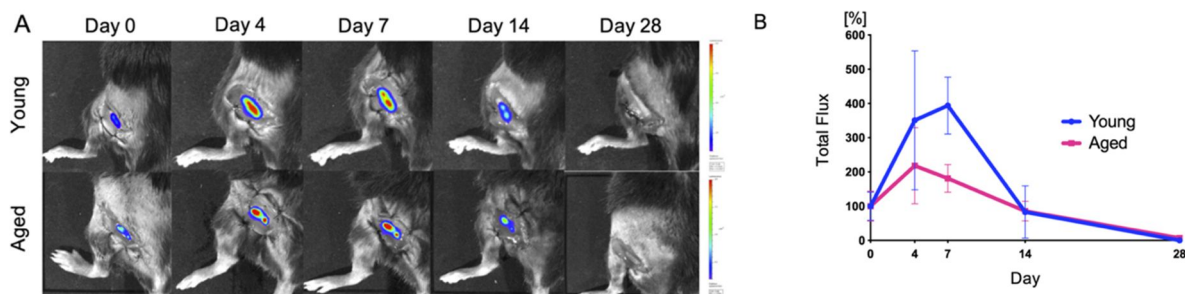
【実験1】免疫応答マウス（若齢・老齢）における移植 iPS 細胞由来神経前駆細胞の生存期間を調査するため、免疫応答若齢マウス（6週齢の雄 C57BL/6 マウス）、免疫応答老齢マウス（96週齢の雄 C57BL/6 マウス）に長さ 5mm の坐骨神経欠損を作成し、前述の発光蛋白 ffLuc が遺伝子導入された iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加した人工神経を用いて架橋再建を行った。インビボイメージングを用いて、移植後経時的（移植後 4, 7, 14, 28 日）に移植細胞の生存率を評価した（実験 1-1）。次に、iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加した人工神経内における神経再生関連因子の発現を調査するため、免疫応答若齢マウス、免疫応答老齢マウスそれぞれの坐骨神経欠損に対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加した人工神経を用いて架橋再建を行った（iPS 群）。対照群（コントロール群）には人工神経単独で架橋再建を行った。移植後 4 日目、7 日目で人工神経内における神経再生関連因子の遺伝子発現について Real time RT-PCR 法を用いて比較した。神経栄養因子として神経細胞の分化・成熟・生存維持にかかわる脳由来神経栄養因子 BDNF (brain-derived neurotrophic factor)、神経保護作用・軸索誘導作用を有するグリア細胞由来神経栄養因子 GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor)、転写因子として神経に対するストレスに反応し細胞周期を制御することで軸索再生を支持する ATF3 (activating transcription factor3) の遺伝子発現を比較した（実験 1-2）。最後に、移植動物の免疫応答によって移植した神経前駆細胞の生存率に差があるのかについて検証した（実験 1-3）。免疫応答若齢マウス、高度免疫抑制若齢マウス（6週齢の雄 NOD/SCID マウス）それぞれの坐骨神経欠損に対して、発光蛋白 ffLuc が遺伝子導入された iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加した人工神経を用いて架橋再建を行い、移植細胞の長期的な生存についてインビボイメージングを用いて調査した。移植後 4 日、7 日、14 日、28 日、8 週、12 週、24 週、48 週と経時的に移植細胞の生存率と生存期間を評価した。

【実験2】若齢動物由来の血漿成分を人工神経に付加することで末梢神経再生が促進されるかについて検証した。当初、若齢マウス由来多血小板血漿 (platelet rich plasma: PRP) の作成を試みたが、採取可能な血液量と PRP の性状の観点から、人工神経内に充填が容易な若齢ラット由来多血小板血漿フィブリン (platelet rich fibrin: PRF) を用いて実験を行うこととした。PRF はラット (12 週齢の雄 Wistar rat) の心臓から採血した血液を直ちに遠心し PRF を作製した。PRF は人工神経の管腔内に充填することで人工神経に付加した。同週齢のラットの左坐骨神経欠損を、1) Phosphate-buffered saline (PBS) 付加人工神経、2) PRF 付加人工神経、3) 自家神経の 3 群で架橋再建した。移植後 12 週で下肢運動機能に関しては Print length factor、腓腹筋の複合筋活動電位を用いて評価し、下肢知覚機能に関しては Von Frey Test を用いて評価した。さらに、人工神経ならびに自家神経の中央部の軸索再生に関してはトルイジンブルー染色で組織学的に評価した。

#### 4. 研究成果

##### 【実験1】

(実験 1-1) 免疫応答マウス（若齢・老齢）における移植 iPS 細胞由来神経前駆細胞の生存期間主たる結果：免疫応答下では若齢、老齢マウスいずれにおいても移植した iPS 細胞由来神経前駆細胞は、移植後 28 日目には消失していた。しかし、移植した iPS 細胞由来神経前駆細胞の生存細胞数は、若齢マウスの方が老齢マウスよりも多い傾向であった。詳細：免疫応答下では若齢マウス、老齢マウス共に、移植後 4, 7 日目にかけて移植細胞の生存率は極大となった後、移植後 14 日目まで移植細胞の発光を確認できた。しかし、移植後 28 日目では、移植細胞の発光はみられなかった。また、若齢マウスの方が老齢マウスに比べて、生存移植細胞数は多い傾向であった（下図）。レシピエント動物の加齢は移植した細胞の生存率に影響を及ぼすことが判明した。



A: インビボイメージング 上段: 若齢マウス、下段: 老齢マウス

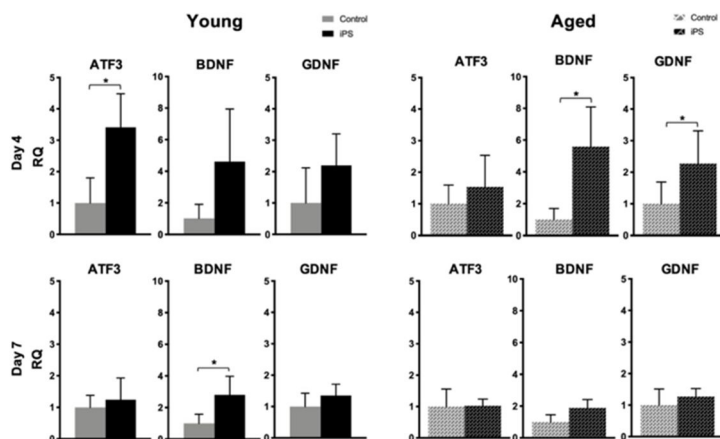
B: 生存している移植細胞の発光量をグラフ化したもの。移植当日を 100%とした。

(実験 1-2) 加齢における iPS 細胞由来神経前駆細胞付加人工神経内の神経再生関連因子の発現の違い (免疫応答若齢・老齢マウス)

主たる果：免疫応答下では若齢・老齢マウスいずれにおいても、iPS 細胞神経前駆細胞を付加した人工神経内では神経再生関連因子が増大していた。神経再生関連因子は若齢マウスの方が老齢マウスよりも神経再生関連因子の発現は増加していた。



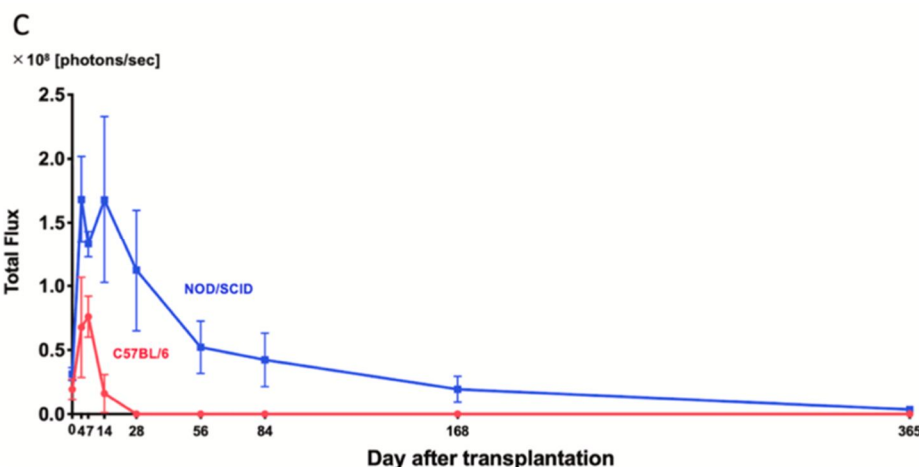
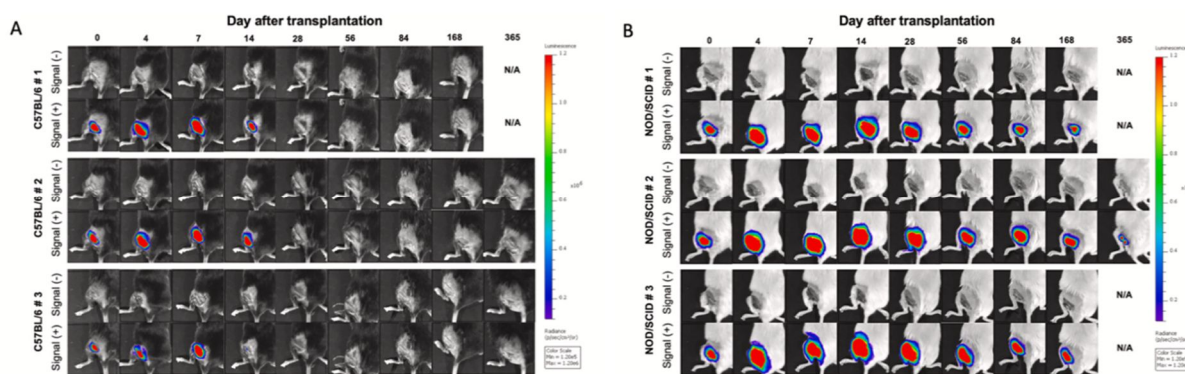
詳細：若齢マウスでは、各因子いずれにおいても iPS 群で遺伝子発現が強い傾向がみられ、その傾向は移植後 4 日目より顕著であった。特に 4 日目の ATF3、7 日目の BDNF は、コントロール群に比べて iPS 群において発現が有意に増加していた。老齢マウスでは、若齢マウスと同様、iPS 群でそれぞれの遺伝子発現が強い傾向がみられ、その傾向は移植後 4 日目より顕著であった。4 日目の BDNF と GDNF は、コントロール群に比べて iPS 群において発現が有意に増加していた。すなわち、移植動物が若齢・老齢のいずれであっても人工神経内への iPS 細胞付加によって神経再生関連因子は増大するが、若齢の方が老齢よりも神経再生因子が増加する傾向があった（下図）。ATF3 は、若齢動物でその発現が低いと報告されており、若齢動物で発現の低い ATF3 が iPS 細胞付加によってより顕著に増加した。また老齢動物で発現が低下している BDNF、GDNF は、iPS 細胞付加によって顕著に増加した。



(実験 1-3) 免疫応答の有無による移植した iPS 細胞由来神経前駆細胞の生存率の差

主たる結果：高度免疫抑制マウスでは免疫応答マウスに比して、移植した iPS 細胞由来神経前駆細胞の生存率はより高く、より長期に生存が継続していた。

詳細：免疫応答若齢マウスでは、移植後 4, 7 日目にかけて移植 iPS 細胞の生存率は極大となった後、移植後 14 日目まで移植細胞の生存を確認できた。しかし、移植後 28 日目では移植細胞は消失していた。一方、高度免疫抑制若齢マウスでは、移植後 28 日目以降も移植後 24 週目まで人工神経内で移植細胞の生存が持続し、最長 48 週目でも移植細胞の生存が確認できた（下図）。すなわち、免疫が高度に抑制された環境では、他家移植された iPS 細胞は最低 1 年間生存することが証明された。ただし完全免疫抑制ではないため、わずかに残る免疫応答によって、移植細胞の生存率は徐々に低下していた。

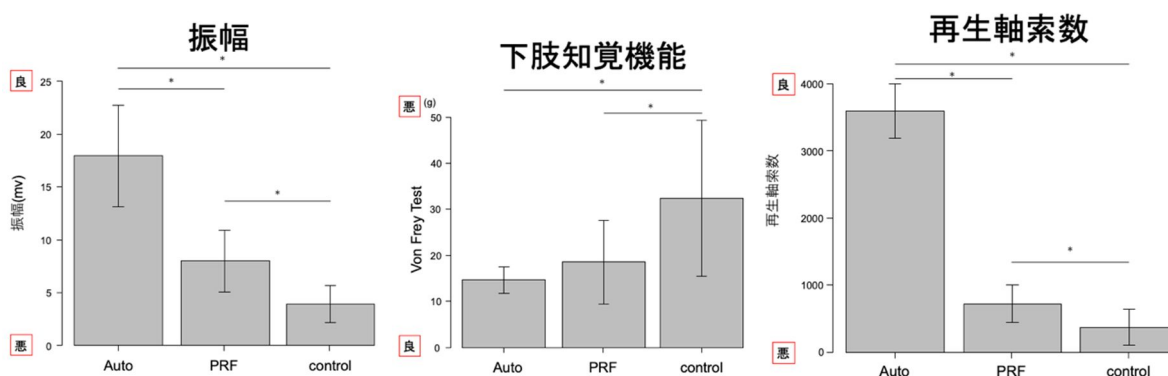


A:免疫応答マウスのインビボイメージング(いずれのマウスでも移植後 28 日目には発光が消失)  
 B:高度免疫抑制マウスのインビボイメージング(移植後 1 年でも発光が持続)  
 C:生存している移植細胞の発光量それぞれをグラフ化したもの(赤:免疫応答マウス 青:高度免疫抑制マウス 生存率は、移植当日の発光量を 100 としてその増減を%で表示して定量化した)

#### 【実験 2】若齢ラット由来 PRF の付加による末梢神経再生促進効果

主たる結果:若齢ラット由来 PRF を付加した人工神経は若齢ラットにおいて、人工神経の神経再生を促進した。

詳細:PRF 付加工人神経群は PBS 付加工人神経群と比較し、腓腹筋の複合筋活動電位の振幅および再生軸索数が有意に増加し、下肢知覚機能も有意に改善した(下図、\*: $p<0.05$ )。これは PRF に含まれる nerve growth factor (NGF) や GDNF などの神経栄養因子によって軸索再生が促進したものと考えられた。一方、自家神経移植群が最も運動機能および知覚機能回復が得られ、再生軸索数も最も多かった。今後さらなる神経再生促進に向けて、人工神経に付加する PRF の濃度や量について検討する必要がある。また PRF 付加による神経再生促進のメカニズムについて解明し、老齢ラットにおける PRF 付加効果(アンチエイジング効果)について検証する必要がある。



#### 研究結果総括とその意義

本研究の結果から、若齢・老齢いずれにおいても iPS 細胞付加によって神経再生促進因子の発現増大を認めたとその発現増加は老齢動物で低下傾向であり、老齢動物は若齢動物に比べて移植 iPS 細胞の生存率は低下していた。さらに高度免疫抑制動物の方が免疫応答動物に比べてより長期間移植 iPS 細胞は生存していた。幹細胞を付加した人工神経に関するこれまでの報告では、いずれも移植細胞の生存に関しては比較的短期間の検討であった。本研究は免疫応答の有無による移植幹細胞の生存の違いを解明し、インビボイメージングで移植細胞の長期間生存の確認を行った初めての研究である。

これにより、本研究課題の学問的問いの1つであった「人工神経内に付加/移植した iPS 細胞由来神経前駆細胞の生存は、移植動物の年齢や免疫状態により左右されるのか」に対する答えを得ることができた。さらに、若齢ラット由来 PRF を人工神経に付加することによって、若齢ラット末梢神経再生の促進効果が得られた。若齢動物由来の血漿成分に含まれる豊富な神経再生促進因子を含有する PRF を人工神経とともに老齢動物に移植すれば、老齢動物の神経再生促進効果も期待できる。これはもう一つの学問的問いであった「老齢動物においても、人工神経内の環境を若齢動物と同様の環境となるよう調整すれば、末梢神経再生は維持・促進されるのか」に対する答えの足がかりとなる。最終的に、iPS 細胞由来神経前駆細胞と若齢動物由来血液成分を組み合わせることによって、たとえ老齢動物であっても若齢動物同様に神経再生が得られ、さらには自家神経移植に匹敵する神経再生が得られる可能性がある。神経移植術の適応/対象が高齢化している超高齢者社会の本邦において、加齢による神経再生能の低下をいかにして抑えるかというアンチエイジングの課題に挑戦するための礎となる重要な基礎研究を実施することができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 20件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yokoi Takuya, Uemura Takuya, Takamatsu Kiyohito, Onode Ema, Shintani Kosuke, Hama Shunpei, Miyashima Yusuke, Okada Mitsuhiro, Nakamura Hiroaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Long-term survival of transplanted induced pluripotent stem cell-derived neurospheres with nerve conduit into sciatic nerve defects in immunosuppressed mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100979 ~ 100979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.100979	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 Yokoi Takuya, Uemura Takuya, Takamatsu Kiyohito, Shintani Kosuke, Onode Ema, Hama Shunpei, Miyashima Yusuke, Okada Mitsuhiro, Nakamura Hiroaki	4. 巻 32
2. 論文標題 Fate and contribution of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres transplanted with nerve conduits to promote peripheral nerve regeneration in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bio-Medical Materials and Engineering	6. 最初と最後の頁 171 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BME-201182	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 Tamai Koji, Suzuki Akinobu, Terai Hidetomi, Hoshino Masatoshi, Toyoda Hiromitsu, Takahashi Shinji, Hori Yusuke, Yabu Akito, Nakamura Hiroaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Time Course of Physical and Mental Well-being Improvements After Cervical Surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 E303 ~ E309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.00000000000003787	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 Nishino Kazuya, Hashimoto Yusuke, Nishida Yohei, Yamasaki Shinya, Nakamura Hiroaki	4. 巻 37
2. 論文標題 Magnetic Resonance Imaging T2 Relaxation Times of Articular Cartilage Before and After Arthroscopic Surgery for Discoid Lateral Meniscus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery	6. 最初と最後の頁 647 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arthro.2020.09.036	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 Ohyama Shoichiro, Hoshino Masatoshi, Takahashi Shinji, Hori Yusuke, Yabu Akito, Kobayashi Akio, Tsujio Tadao, Kotake Shiro, Nakamura Hiroaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Predictors of dropout from cohort study due to deterioration in health status, with focus on sarcopenia, locomotive syndrome, and frailty: From the Shiraniwa Elderly Cohort (Shiraniwa) study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 167 - 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.02.006	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 Ozaki Tomonori, Kawamoto Tatsuya, Iimori Yuki, Takeshita Nobuaki, Yamagishi Yukiko, Nakamura Hiroaki, Kamohara Masazumi, Fujita Kaori, Tanahashi Masayuki, Tsumaki Noriyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Evaluation of FGFR inhibitor ASP5878 as a drug candidate for achondroplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-77345-y	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 Hori Yusuke, Suzuki Akinobu, Hayashi Kazunori, Ohyama Shoichiro, Yabu Akito, Maruf Mohammad Hasib, Habibi Hasibullah, Salimi Hamidullah, Nakamura Hiroaki	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Long-term, Time-course Evaluation of Ligamentum Flavum Hypertrophy Induced by Mechanical Stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine	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) 10.1097/BRS.00000000000003832	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 Onode Ema, Uemura Takuya, Takamatsu Kiyohito, Yokoi Takuya, Shintani Kosuke, Hama Shunpei, Miyashima Yusuke, Okada Mitsuhiro, Nakamura Hiroaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Bioabsorbable nerve conduits three-dimensionally coated with human induced pluripotent stem cell-derived neural stem/progenitor cells promote peripheral nerve regeneration in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-83385-9	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 Orita Kumi, Minoda Yukihide, Sugama Ryo, Ohta Yoichi, Ueyama Hideki, Takemura Susumu, Nakamura Hiroaki	4. 巻 102-B
2. 論文標題 Vitamin E-infused highly cross-linked polyethylene did not reduce the number of in vivo wear particles in total knee arthroplasty	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Bone & Joint Journal	6. 最初と最後の頁 1527 ~ 1534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/0301-620X.102B11.BJJ-2020-0413.R1	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 Tamai Koji, Suzuki Akinobu, Yabu Akito, Terai Hidetomi, Hoshino Masatoshi, Toyoda Hiromitsu, Takahashi Shinji, Ohyama Shoichiro, Hori Yusuke, Nakamura Hiroaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Clinical Impact of Cervical Imbalance on Surgical Outcomes of Laminoplasty	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Spine Surgery: A Spine Publication	6. 最初と最後の頁 E1 ~ E7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BSD.0000000000000849	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 Matsumura Akira, Namikawa Takashi, Kato Minori, Hori Yusuke, Hidaka Noriaki, Nakamura Hiroaki	4. 巻 34
2. 論文標題 Factors related to postoperative coronal imbalance in adult lumbar scoliosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Spine	6. 最初と最後の頁 66 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.6.SPINE20670	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 Yamada Yutaro, Tada Masahiro, Mandai Koji, Hidaka Noriaki, Inui Kentaro, Nakamura Hiroaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1757 ~ 1764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-020-04929-4	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 Onode E, Uemura T, Takamatsu K, Shintani K, Yokoi T, Okada M, Nakamura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nerve capping with a nerve conduit for the treatment of painful neuroma in the rat sciatic nerve	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	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) 10.3171/2018.10.JNS182113.	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 Uemura T, Takamatsu K, Okada M, Yokoi T, Onode E, Miyashima Y, Konishi S, Nakamura H.	4. 巻 73
2. 論文標題 A case series of seven patients with recurrent median nerve neuropathy treated by the revision surgery of median nerve neurolysis and wrapping with radial artery perforator adipose flap.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery	6. 最初と最後の頁 453-459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjps.2019.09.051	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 Uemura T, Onode E, Yokoi T, Shintani K, Okada M, Takamatsu K, Konishi S, Nakamura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nerve capping technique with nerve conduit for treating painful digital neuroma: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	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) 10.1016/j.jos.2019.02.012	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 該当する

1. 著者名 Shintani K, Uemura T, Takamatsu K, Yokoi T, Onode E, Okada M, Tabata Y, Nakamura H.	4. 巻 40
2. 論文標題 Evaluation of dual release of stromal cell-derived factor-1 and basic fibroblast growth factor with nerve conduit for peripheral nerve regeneration: An experimental study in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microsurgery	6. 最初と最後の頁 377-386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/micr.30548.	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 Yamasaki S, Hashimoto Y, Nishida Y, Teraoka T, Terai S1 Takigami J, Nakamura H.	4. 巻 48
2. 論文標題 Assessment of Meniscal Healing Status by Magnetic Resonance Imaging T2 Mapping After Meniscal Repair.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 853-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0363546520904680.	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 Shimatani A, Hoshi M, Oebisu N, Iwai T, Takada N, Nakamura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical significance of thermal detection of soft-tissue tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	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) 10.1007/s10147-020-01658-1.	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 Ohyama S, Hoshino M, Takahashi S, Hori Y, Yabu A, Kobayashi A, Tsujio T, Kotake S, Nakamura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Predictors of dropout from cohort study due to deterioration in health status, with focus on sarcopenia, locomotive syndrome, and frailty: From the Shiraniwa Elderly Cohort (Shiraniwa) study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	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) 10.1016/j.jos.2020.02.006.	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 Tamai K, Yabu A, Takayama K, Kita T, Sakanaka H, Suzuki A, Nakamura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Patient-reported outcomes for cervical disease in end-stage renal disease patients: Propensity matching analysis using volunteer data.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	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) 10.1016/j.jocn.2019.12.045.	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 Tamai K, Suzuki A, Terai H, Hoshino M, Toyoda H, Takahashi S, Ohyama S, Hori Y, Yabu A, Nakamura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Improvement in Patient Mental Well-being After Surgery for Cervical Spondylotic Myelopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Spine	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) 10.1097/BRS.00000000000003337.	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 Ohyama S, Hoshino M, Terai H, Toyoda H, Suzuki A, Takahashi S, Hayashi K, Tamai K, Hori Y, Nakamura H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Sarcopenia is related to spinal sagittal imbalance in patients with spinopelvic mismatch.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Spine Journal	6. 最初と最後の頁 1929-1936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00586-019-06066-2.	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19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Shunpei Hama, Takuya Yokoi, Mitsuhiro Okada, Hiroaki Nakamura
2. 発表標題 Microvascular neural blood flow assessment for chronic nerve compression injury mouse model by fluorescein angiography
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田充弘、濱峻平、斧出絵麻、横井卓哉、中村博亮
2. 発表標題 血管柄付き指動脈脂肪弁を用いた手指の慢性骨髄炎の長期治療成績
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田将伍、岡田充弘、濱峻平、斧出絵麻、横井卓哉、寺井秀富、中村博亮
2. 発表標題 下垂指における術後成績不良例の検討
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横井卓哉、岡田充弘、斧出絵麻、濱峻平、中村博亮
2. 発表標題 手根管症候群におけるring finger splittingの陽性率の検討
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱峻平、岡田充弘、横井卓哉、斧出絵麻、中村博亮
2. 発表標題 インドシアニングリーン/フルオレセイン蛍光法を用いた手根管症候群の重症度評価
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上村卓也、高松聖仁、横井卓哉、岡田充弘、斧出絵麻、新谷康介、中村博亮
2. 発表標題 末梢神経再生と機能再建 人工神経による末梢神経再生 iPS細胞付加による神経再生の促進
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田充弘、濱峻平、斧出絵麻、石河恵、横井卓哉、中村博亮
2. 発表標題 手根管症候群重症例における神経上膜剥離術が及ぼす影響についての検討
3. 学会等名 第63回日本手外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱峻平、岡田充弘、石河恵、横井卓哉、中村博亮
2. 発表標題 Direct Anterior Approachを用いた有茎血管柄付き腸骨移植術 - 大腿骨動脈瘤様骨嚢腫の病巣搔爬後骨折の1例経験から -
3. 学会等名 第47回日本マイクロサージャリー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横井卓哉、岡田充弘、上村卓也、新谷康介、斧出絵麻、中村博亮
2. 発表標題 手根管症候群における手指知覚評価とCTS1-JSSH (CTSボストン質問表) 質問表との関連
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokoi T, Uemura T, Takamatsu K, Shintani K, Onode E, Okada M, Nakamura H.
2. 発表標題 Investigation of nerve regeneration promoting factor in bioabsorbable nerve conduits coated with induced pluripotent stem cell-derived neurospheres
3. 学会等名 International Federation of Societies for Surgery of the Hand (国際学会)
4. 発表年 2019年



1 . 発表者名 Onode E, Uemura T, Takamatsu K, Shintani K, Yokoi T, Okada M, Nakamura H.
2 . 発表標題 Treatment of Painful Neuroma by Nerve Capping Using Nerve Conduits in a Rat Mode
3 . 学会等名 American Academy of Orthopaedic Surgeons ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Onode E, Uemura T, Takamatsu K, Shintani K, Yokoi T, Okada M, Nakamura H.
2 . 発表標題 Treatment of Painful Neuroma by Nerve Capping Using Nerve Conduits in a Rat Mode
3 . 学会等名 International Federation of Societies for Surgery of the Hand ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Onode E, Uemura T, Takamatsu K, Shintani K, Yokoi T, Okada M, Nakamura H.
2 . 発表標題 Treatment of Painful Neuroma by Nerve Capping Using Nerve Conduits in a Rat Mode
3 . 学会等名 57 ° Congresso Nazionale SICM Joint Session SICM/JSSH ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yokoi T, Uemura T, Shintani K, Okada M, Onode E, Nakamura H.
2 . 発表標題 Second to fourth digit Ratio (2D:4D ratio) in dupuytren disease and carpal tunnel syndrome
3 . 学会等名 Annual Meeting of the American Society for Surgery of the Hand ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada M, Shintani K, Yokoi T, Onode E, Nakamura H.
2. 発表標題 Pedicle digital artery perforator adipose flap for treatment of chronic digital osteomyelitis
3. 学会等名 10th World Society for Reconstructive Microsurgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada M, Onode E, Yokoi T, Nakamura H.
2. 発表標題 Arthroscopic Hemitrapeziectomy with Suspensionplasty using a Half Slip of Extensor Carpi Radialis Longus Tendon for Treatment of Thumb Carpometacarpal Arthritis: Five-year follow-up.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society for Surgery of the Hand (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横井 卓哉、上村 卓也、新谷 康介、斧出 絵麻、岡田 充弘、高松 聖仁、中村 博亮
2. 発表標題 iPS細胞由来神経前駆細胞を付加した人工神経内における神経再生因子の遺伝子発現
3. 学会等名 第62回日本手外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横井 卓哉、上村 卓也、新谷 康介、斧出 絵麻、岡田 充弘、高松 聖仁、中村 博亮
2. 発表標題 iPS細胞由来神経前駆細胞を付加したハイブリッド人工神経内における神経再生因子の遺伝子発現
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斧出絵麻、上村卓也、高松聖仁、横井卓哉、岡田充弘、中村博亮
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を付加したハイブリッド型人工神経
3. 学会等名 第38回日本運動器移植・再生医学研究会
4. 発表年 2019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
研究分担者	上村 卓也  (UEMURA Takuya)  (10597321)	大阪市立大学・大学院医学研究科・客員研究員   (24402)	
研究分担者	高松 聖仁  (TAKAMATSU Kiyohito)  (30295688)	大阪市立大学・大学院医学研究科・客員准教授   (24402)	
研究分担者	横井 卓哉  (YOKOI Takuya)  (90711820)	大阪市立大学・大学院医学研究科・客員研究員   (24402)	

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