

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591963

研究課題名（和文）酸化ストレスの観点からステロイド誘発骨壊死の機序解明と予防法の開発

研究課題名（英文）The mechanism and prevention method of steroid-induced osteonecrosis from the view point of oxidative stress.

研究代表者

市堰 徹（ICHISEKI TORU）

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：30307631

研究成果の概要（和文）：

我々は、ステロイド性骨壊死の発生と生体内における酸化ストレスとの関係を以下の項目について検討してきた。

1. ステロイド性骨壊死家兎モデルにおいて抗酸化ビタミン投与で骨壊死発生率が有意に減少し、抗酸化剤による骨壊死予防の可能性が示された。
2. 酸化ストレスと骨壊死の関係を詳細に調査するためのモデルとして、酸化ストレス単独誘発によるラットにおけるモデル作成した。酸化誘発剤であるブチオニンスルフォキシミン(BSO)を投与し、一過性の酸化ストレスを誘発することで新たな骨壊死モデルを作製した。
3. ブチオニンスルフォキシミン(BSO)ラット骨壊死モデルでの骨内における虚血の状態と虚血に陥る時期を確認した。HIF-1の発現は酸化誘発からすでに6時間から虚血が発生している可能性が示唆された

研究成果の概要（英文）：

We performed investigation of steroid-induced osteonecrosis at the view of oxidative stress.

1. We reported the possibility of prevention of steroid-induced osteonecrosis by administration of antioxidant Vitamin E in a rabbit model.
2. We reported that Oxidative stress induced osteonecrosis in rats. This model is a novel and simple. We hope this rat model is very useful for investigation of mechanism of osteonecrosis in the near future.
3. Using rat osteonecrosis model, the ischemic event in bone occurred within 6 hours after BSO administration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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

キーワード：大腿骨頭壊死症、骨壊死、酸化ストレス、動物モデル、虚血

## 1. 研究開始当初の背景

ステロイド誘発骨壊死は難治性の疾患であり、本疾患の機序解明と予防法の究明は非常に重要な問題である。これまで、脂質代謝障害や凝固線溶系異常説など様々提唱されてきたが、未だはっきりしていない。また、予防法の確立には及んでいない。近年、我々はステロイド性骨壊死モデルを使用し、酸化ストレス説を提唱してきた。また、予防に関しても抗酸化剤の投与で骨壊死予防に近づいた。従って、本研究をより確実に進めることが重要と考えられた。

## 2. 研究の目的

大腿骨頭壊死は難治性の疾患とされており、一旦壊死に陥ってしまった場合、ADLは非常に障害されるため、手術加療を余儀なくされてしまうことが多い。しかしながら、本疾患の機序に関してはこれまでの盛んな研究が行われてきたが、未だ解明には至らず、予防法も確立されていない。従って、本疾患の機序解明および予防法の確率は非常に重要な課題とされている。

(1) これまでに当科では、近年種々の疾患で関与が報告されている生体内酸化ストレスに注目し、家兎に対してステロイド投与後早期にDNA酸化障害が発生していること、またステロイド投与家兎骨壊死モデルを用いて抗酸化剤であるグルタチオン投与により骨壊死発生が有意に抑制されたことを報告し、骨壊死と酸化ストレスとの関係についての検討を行ってきた。

ステロイド投与家兎骨壊死モデルに対して、グルタチオンを大量投与した結果、骨壊死発生率は0%と十分な抑制効果が確認できた。しかし、同モデルに対して臨床的な常用量であるグルタチオンを投与した際には、骨壊死発生率は30%と有意な抑制効果は認められたが、その効果は完全ではなかった。従って、更なる予防効果が期待できる、臨床的に安全で一般的に使用されている薬剤が必要と考えられる。

近年、グルタチオンを含めた抗酸化物質の内、特に効果が強いといわれている抗酸化ビタミンが注目されている。臨床においても、心疾患など酸化ストレス関連疾患に対して発症予防目的によく利用されており、十分な予防効果が報告されている。抗酸化ビタミンの中ではビタミンEが特に抗酸化作用を有しており、また一般的に臨床で使用され、安全性も高いといわれている。従って、抗酸化作用を有するビタミンEを投与することによりステロイドによる生体内酸化ストレスを抑制することができれば、骨壊死発生を予防できる可能性が考えられる。

従って、本研究の目的はステロイド投与家

兎骨壊死モデルを使用し、ビタミンEによる骨壊死発生抑制効果に関して検討することである。

(2) 我々は家兎およびラットに対する酸化誘発剤(buthionine sulphoximine: 以下BSO)を14日間連続皮下投与することで骨壊死の発生を確認した。この報告によって骨壊死が酸化ストレス単独でも発生することが証明でき、骨壊死発生機序に酸化ストレスが非常に重要な役割をしていることを示した。しかしながら、これらのモデルではBSOを14日間連続投与しているため、実際に骨壊死が一度のみの酸化ストレスで発生するものなのか、また虚血などの骨内における事象がいつ起こっているのかが不明瞭であった。

今回我々はラットの腹腔内に酸化誘発剤を単回投与することにより新たな骨壊死モデルを開発を試みた。このモデルが確立すれば、作成方法も簡便な上に、遺伝子学的検討も家兎よりも行いやすく、多方面からの骨壊死の研究がしやすくなる。このモデルを用いて、骨壊死の発生および発生時期について検討した。

(3) 大腿骨頭壊死症は最終的には骨内の虚血によって発症すると考えられている。虚血が生じる時期に関しては、未だに不明瞭な部分が多く、虚血発生時期が判明すれば骨壊死機序解明や予防薬等の投与時期も考えやすくなり、予防法の確率に向けた研究がしやすくなる。

当科での酸化ストレス誘発剤単回投与ラット大腿骨頭壊死モデルの検討では、早いものでBSO投与から5日目に骨壊死が確認されており、7日目以降は骨壊死の発生率に明らかな変化を認めなかった。つまり、BSO投与から少なくとも5日以内に骨壊死に至る虚血を含む事象が起こっていると考えられる。しかしながら、直接虚血を示唆する現象を捉えてはならず、実際に骨内に虚血が生じているかどうかは不明であった。我々は、同ラット骨頭壊死モデルにおいて組織の低酸素状態の指標であるHIF-1 $\alpha$ を用いて骨内の低酸素状態の発生の確認とその時期の検討を行った。また、腹部大動脈を取り出し血管においても低酸素性事象の発生の有無と時期の検討を行った。

## 3. 研究の方法

(1) まず酢酸メチルプレドニゾロン(以下MPSL)40mg投与群の作成を行なった。体重約3.5kgの成熟雌性日本白色家兎に対しMPSL40mgを1回のみ殿筋内に筋注した15羽をS群とした。次にMPSL+ビタミンE投与群の作成を行なった。

実験1と同様に MPSSL40 mg投与した家兎に対してビタミン E を 50 mg/kg 連日静注した 10 羽を E 群とした。

両群 2 週間後に犠牲死とし、各群において下記の(1)、(2)を検討した。

#### ①病理組織学的検討

2 週間後に犠牲死とした家兎の両側大腿骨を摘出し、各群において H-E 染色標本を作製し、光学顕微鏡にて大腿骨近位内側部における骨壊死の有無について検討した。

#### ②血液生化学的検討

酸化ストレスの指標としてグルタチオン (GSH) 値を測定した。当科の研究にて、ステロイド投与後早期に生体内酸化が生じていることが示唆されている為、ステロイド投与後早期に集中し、MPSSL 投与前、1、3、5、7、14 日目に採血を行った。

(2) 24 週齢の Wister 系ラットに BS0500mg/kg を 1 回のみ腹腔内投与し、12 時間、1 日、3 日、5 日、7 日、14 日で犠牲死とし、それぞれ B12h 群(10 匹)、B1d 群(10 匹)、B3d 群(10 匹)、B5d 群(10 匹)、B7d 群(20 匹)、B14d 群(20 匹)とした。犠牲死時に腹部大動脈から採血し、両大腿骨を取り出した。未処置のラット 10 匹を N 群とし検討に加えた。

病理組織学的検討として H-E 染色標本を作製し、大腿骨頭における骨壊死発生の有無について検討した。骨壊死の定義は病理学的判定に基づき検討した<sup>5)</sup>。また、酸化の指標として肝還元型グルタチオン(以下、GSH)を測定した。

(3) BS0 単回投与ラット大腿骨頭壊死モデル(24 週齢の Wister 系ラットに BS0500 mg/kg を 1 回のみ腹腔内投与)を用いた。

#### ①：免疫組織化学的検討

骨内の組織の低酸素状態の指標として、各群における HIF-1 $\alpha$  の発現を観察した。

BS0 投与、6 時間、12 時間、1 日目、3 日目、5 日目、7 日目、に犠牲死として両大腿骨を取り出した。各群 n=5 とした。また、腹腔内に生理食塩水を一回のみ投与し犠牲死とした 5 例を N 群とし検討に加えた。

#### ②：Western blot 法による検討

ラットの両側の骨頭から蛋白質を抽出し、Western blot 法にて HIF-1 $\alpha$  の発現について検討した。実験 1 の 6 時間群で HIF-1 $\alpha$  の陽性所見を認めたので、BS0 投与後 1 時間、3 時間の群を加えて検討を行った。

③：ラットの腹部大動脈から蛋白質を抽出し、Western blot 法にて HIF-1 $\alpha$  の発現について検討した。BS0 投与後 1 時間、3 時間、6 時間、12 時間、1 日、3 日、5 日、7 日に犠牲死とした群で検討を行った。

## 4. 研究成果

(1) ① S 群では 15 羽中、14 羽に骨壊死を認め、骨壊死発生率は 93%であった。

一方、E 群では、骨壊死は 10 羽とも認めなかったが、骨髄壊死を 1 羽に認め、今回骨壊死発生率は 10%とカウントした。有意に骨壊死発生率は抑制されていた ( $P < 0.05$ )。

② S 群では MPSSL 投与後、1 日目から急激に GSH 値の低下を認め、7 日目まで統計学的に有意な GSH 値の低下を認めた ( $P < 0.05$ )

E 群では S 群と比較して、MPSSL 投与 1 日目、3 日目で GSH 値の低下が有意に抑えられていた ( $P < 0.05$ )。

通常、生体内では酸化還元のパランスは平衡に保たれている。しかし、過剰のステロイドが投与されると、酸化還元のパランスが崩れ、生体内に過剰の酸化ストレスが加わることになる。つまり、生体内で過酸化の連鎖反応が起こり、最終産物である過酸化物質が体内に蓄積することが考えられる。生体内に過酸化物質が蓄積すると、更に酸化還元のパランスが崩壊し、酸化ストレスが増加するという負のサイクルを生じる。

今回検討したビタミン E は、強力な抗酸化剤として知られており、過酸化反応の連鎖を停止させ、過酸化物質の蓄積を抑制する効果を有する。本実験より直接的な抗酸化作用を有しているビタミン E を投与することによって有意な骨壊死抑制効果が確認できた。従って、これまで予防困難とされてきた骨壊死発生を臨床的にも予防できる可能性が考えられた。

(2) GSH は B12h、B1d 群では N 群に比べて低下していた ( $p < 0.05$ )。

病理組織学的検討において、N 群では骨壊死を認めなかった。同様に B12h 群、B1d 群、B3d 群、B5d 群でも骨壊死は認めなかった。B7d 群において 20 匹中 7 匹、B14d 群で 20 匹中 8 匹の大腿骨頭に empty lacunae を認め骨壊死と判断した。

これまでに行ったラットに BS0 を 14 日間連続皮下投与した実験では 7 匹中 3 匹(42%)に大腿骨頭部の骨壊死を認めており、今回行った BS0 単回投与 B7d、B14d 群とほぼ同様な発生率だった。また、以前の本班会議で BS0 の投与回数を増やすことによる骨壊死発生の増加は認めなかった事を報告しており、本検討でも B7d 群、B14d 群間でも発生率の有意差はなかった。これらの事を考えると、骨壊死に至る虚血等のイベントは、単回の酸化ストレス暴露のみで 7 日目までに発生し得ることがわかった。ラットでは、Osteocyte のアポトーシスは虚血から 12 時間ではじまり、

96 時間で empty lacunae が出現したとの報告があり、諸家の報告でもおおむね 4 日～5 日で核の消失が見られると報告されている。今回のモデルで最初に骨壊死が確認された 7 日目より逆算すると、BSO 投与から 3 日目ころまでに骨壊死にいたるイベントが起こっていると推察できる。従って、薬剤投与から 3 日目ころまでを重点的に検索することが壊死の発生過程の原因究明につながると考えた。

- (3) ① HIF-1 $\alpha$  陽性細胞は N 群でははっきりとした発現を認めないが、B6 時間群で陽性所見を認めた。陽性細胞は日数が経過するにつれて染色が弱まっていた。  
② n 群では HIF-1 $\alpha$  の発現はごくわずかであった。3 時間以降では、発現は増強しており、別の個体でも同様の傾向を認めた。  
③ n 群では発現を認めなかったが、すべての個体で 1 時間以降の群で発現の増強を認めた。また、7 日目の群で発現が低下していた。

HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ) は転写因子の一つであり、低酸素の指標として様々な分野で研究されている。HIF-1 $\alpha$  は正常酸素濃度下では速やかに分解されるが、低酸素状態では分解されず、HIF-1 $\alpha$  蛋白の濃度は上昇するとされている。<sup>3-4)</sup> 本検討では、免疫組織学的検討において HIF-1 $\alpha$  陽性細胞は n 群と比較し、B6 時間群ですでに陽性細胞が多数存在していた。このことから、BSO 投与後すでに 6 時間で骨内が低酸素状態に陥っていると考えられた。

ウェスタンブロット法による検討では、いずれも n 群では HIF-1 $\alpha$  の発現はごくわずかであった。BSO 投与後 3 時間以降では発現の増強を認めたことから、BSO 投与後 3 時間ですでに骨内に低酸素状態が生じていると考えた。また、6 時間以降の群では HIF-1 $\alpha$  の発現に差がみられた。本モデルでの骨壊死の発生率は 7 日で約 40% である。今回の検討でも、個体によって薬剤投与により生じる低酸素状態に差がある可能性が考えられた。これが骨壊死を生じる個体と生じない個体との差であるかは不明であるが、興味深い部分である。また、腹部大動脈では BSO 投与後 1 時間以降の群で HIF-1 $\alpha$  の発現の増強を認め、薬剤投与後 1 時間で低酸素状態が生じていると考えられた。加えて 7 日目の群では HIF-1 $\alpha$  の発現が低下したことから、低酸素状態は一過性の事象であった可能性があり、今後は 7 日以降も確認する必要があると考える。本検討の重要なポイントとしては、低酸素性事象の発生は、薬剤投与後非常に早期に生じていること、一過性の事象である可能性があ

ること、血管での変化も早期に生じる可能性があること、さらに全個体で多かれ少なかれいったんは虚血性変化が生じていること、以上の 4 つが挙げられる。本モデルは酸化ストレス誘発剤を直接腹腔内に投与しており、投与後早期に生体内に酸化ストレスが誘発されている。また、大腿骨頭部の血管と大動脈が同じであるという断定は出来ないが、血管においても酸化ストレス誘発後に何らかの障害を生じた可能性が考えられた。

これらの点から、慢性的な血流や骨内の変化ではなく、酸化誘発から起こる急激なおかつ一過性の血流障害が発生しており、今後は薬剤投与後早期の血管攣縮などを含めた一過性の病態も検索する必要があると考えた。また、薬剤投与後非常に早期に全個体で一旦虚血に陥るが、壊死を発生するまでに至る個体と壊死発生を回避する個体があるということが考えられた。従って、壊死発生に至らない個体で起こっている虚血後の事象を調査することも予防法の確立のためには重要であることが考えられた。

## 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 18 件)

① T. Ichiseki, A. Kaneuji, Y. Ueda, S. Nakagawa, T. Mikami, K. Fukui, T. Matsumoto, Osteonecrosis development in a novel rat model characterized by a single application of oxidative stress, *Arthritis Rheum*, 査読有、Vol. 63、2011、2138-2141、doi 10.1002/art.30365

② 市堰 徹, 兼氏 歩, 松本忠美、ステロイド性骨壊死における酸化ストレス発生と予防法：整形—ステロイドによる大腿骨頭壊死発生予防の確立に向けて—、*関節外科*、査読有、30巻、2011、844-848

③ K. Fukui, A. Kaneuji, T. Sugimori, T. Ichiseki, K. Kitamura, T. Matsumoto, Wear comparison between a highly cross-linked polyethylene and conventional polyethylene against a zirconia femoral head: Minimum 5-year Follow-Up, *J Arthroplasty*, 査読有、Vol. 26、2011、45-49、<http://www.sciencedirect.com>

④ K. Fukui, A. Kaneuji, T. Sugimori, T. Ichiseki, K. Kitamura, T. Matsumoto, Should the well-fixed, uncemented femoral components be revised during isolated acetabular revision?, *Arch Orthop Trauma Surg*, 査読有、Vol. 131、2011、481-485、<http://www.springerlink.com>

⑤ K. Fukui, A. Kaneuji, T. Sugimori, T. Ich

iseki, T. Matsumoto, A radiological study of the true anatomical position of the acetabulum in Japanese women. Hip Int, 査読有、Vol. 21、2011、311-316、doi: 10.5301/HIP.2011.8395

⑥ T. Mikami, T. Ichiseki, A. Kaneuji, Y. Ueda, T. Sugimori, K. Fukui, T. Matsumoto, Prevention of steroid-induced osteonecrosis by intravenous administration of vitamin E in a rabbit model, J Orthop Sci, 査読有、Vol. 15、2010、674-677、<http://www.springerlink.com>

⑦ 奥田鉄人, 藤田拓也, 兼氏 歩, 波多野栄重, 市堰 徹, 安田佳史, 福井清数, 松本忠美, 末期変形性股関節症における腰椎分離、すべりおよび変性側弯の合併頻度について、J Spine Res、査読無、1巻、2010、1964-1967

⑧ 奥田鉄人, 藤田拓也, 兼氏 歩, 波多野栄重, 市堰 徹, 安田佳史, 福井清数, 三秋恒平, 細川栄隆, 松本忠美, Hip-spine症候群—変形性股関節症患者に合併する腰椎分離すべりおよび変性側弯の疫学調査、別冊整形外科、査読有、2010、57巻、156-159

⑨ 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 福井清数, 松本忠美, 成人変形性股関節症に対する大腿骨減捻骨切り術の成績、Hip Joint、査読無、2010、36巻、348-350

⑩ 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 福井清数, 松本忠美, 細粒状骨移植を併用したセメントレスポーラスカップによる臼蓋側再置換術、別冊整形外科、査読有、2010、57巻、113-116

⑪ 高橋詠二, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 松本忠美, 関節リウマチに対して臼底部骨移植を併用したセメントレスカップの成績、中部整災誌、査読無、2010、53巻、161-162

⑫ 高橋詠二, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 湯浅泰広, 松本忠美, Polished tapered stem を用いた hybrid THA の中期成績、日人工関節会誌、査読無、2010、40巻、402-403

⑬ 福井清数, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 北村憲司, 松本忠美, 臼蓋側単独再置換例における非置換ステムの成績、中部整災誌、査読無、2010、53巻、23-24

⑭ 福井清数, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 北村憲司, 松本忠美, Revision THAにて摘出したジルコニア骨頭の相転移と面租度に関する検討、中部整災誌、査読無、2010、53巻、809-810

⑮ 福井清数, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 北村憲司, 松本忠美, 臼蓋側再建において緩みのないセメントレスステムは抜去す

べきか、日人工関節会誌、査読無、2010、40巻、110-111

⑯ 市堰 徹, 兼氏 歩, 北村憲司, 松本忠美, ステロイド性骨壊死と酸化ストレス、整形・災害外科、査読無、2009、52巻、965-968

⑰ 三上友明, ステロイド投与家兎における抗酸化ビタミンを用いた骨壊死予防効果についての検討、金沢医科大学雑誌、査読有、2010 34 巻、87-92

<http://mol.medicalonline.jp>

⑱ 中川慎太郎, ラットに対する酸化誘発剤の単回投与による骨壊死モデル、金沢医科大学雑誌、査読有、2010、34 巻、107-113

<http://mol.medicalonline.jp>

〔学会発表〕(計 15 件)

① 金子聖司, 酸化誘発ラット骨壊死モデルにおける早期の骨内虚血状態、第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会、2011 年 10 月 20 日、前橋 (ハイア文化ホール)

② 市堰 徹, ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける生体内過酸化発生時期—N Epsilon-(hexanoyl) lysine、8-OH d G による検討—、第38回日本股関節学会学術集会、2011年10月7日、鹿児島(かごしま県民交流センター)

③ 金子聖司, 酸化誘発ラット骨壊死モデルにおける骨内の HIF-1 $\alpha$  の発現、第 38 回日本股関節学会学術集会、2011 年 10 月 7 日、鹿児島 (かごしま県民交流センター)

④ 市堰 徹, 酸化ストレスおよび抗酸化力の観点からみる難治性疾患ステロイド性大腿骨頭壊死症、第 64 回日本酸化ストレス学会、2011 年 7 月 2 日、北海道 (ルスツリゾートホテル & コンベンション)

⑤ 市堰 徹, 特発性大腿骨頭壊死症に対する bipolar hemiarthroplasty —20 年以上経過例における検討—、第 84 回日本整形外科学会学術総会、2011 年 5 月 12 日、Web開催

⑥ 市堰 徹, ステロイド性大腿骨頭壊死症に対する Bipolar Hemiarthroplasty 20 年経過例における検討、第 38 回日本関節病学会、2010 年 11 月 18 日、京都 (ウェスティン都ホテル京都)

⑦ 三上友明, 抗酸化ビタミンを用いたステロイド性骨壊死予防効果についての検討、第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会、2010 年 10 月 14 日、京都 (国立京都国際会館)

⑧ 中川慎太郎, 酸化誘発剤の単回投与によるラット骨壊死モデル、第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 2010 年 10 月 14 日、京都 (国立京都国際会館)

⑨ 市堰 徹, ステロイド性大腿骨頭壊死症に対する Bipolar Hemiarthroplasty —15 年以上経過症例における検討—、第 37 回日本股関節学会学術集会、2010 年 10 月 1 日、福岡 (福岡国際会議場)

- ⑩ 堰 徹, 酸化ストレスによる骨壊死発生とビタミンEによる骨壊死抑制、第114回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会、2010年4月10日、名古屋(愛知産業労働センター)
- ⑪ 市堰 徹, ステロイド性骨壊死における酸化ストレスの関与と抗酸化剤による骨壊死予防、第37回日本関節病学会、2009年11月19日、神奈川(横浜プリンスホテル)
- ⑫ T. Ichiseki, Prophylactic effect of antioxidant vitamins against osteonecrosis after steroid administration in a rabbit model. Association Research Circulation Osseous 15<sup>th</sup> International Symposium on Bone Circulation(ARCO 2009) 2009年11月18日、神奈川(横浜プリンスホテル)
- ⑬ K. Kitamura, Prevention of steroid-induced osteonecrosis by glutathione in rabbit models. Association Research Circulation Osseous 15<sup>th</sup> International Symposium on Bone Circulation(ARCO 2009)、2009年11月18日 神奈川(横浜プリンスホテル)
- ⑭ 市堰 徹, 家兎骨壊死モデルにおけるステロイド投与後早期の骨内環境、第36回日本股関節学会学術集会、2009年10月31日、京都(京都国際会館)
- ⑮ 三上友明, ステロイド投与家兎における抗酸化ビタミンを用いた骨壊死予防効果についての検討、第36回日本股関節学会学術集会、2009年10月31日、京都(京都国際会館)

[図書] (計1件)

- ① 市堰 徹, 他、金芳堂、京都、特発性大腿骨頭壊死症、2010、6

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

市堰 徹 (ICHISEKI TORU)  
金沢医科大学・医学部・講師  
研究者番号：30307631

### (2) 研究分担者

上田 善道 (UEDA YOSHIMICHI)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号：50271375  
松本 忠美 (MATSUMOTO TADAMI)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号：90173905  
(H23:連携研究者)  
兼氏 歩 (KANEUJI AYUMI)  
金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：00303305  
(H23:連携研究者)