

学位論文

「Expression and Regulation of Macrophage-inducible C-type lectin
in human synovial macrophages」

(ヒト滑膜組織における C 型レクチン受容体 Macrophage
inducible C-type lectin の発現とその制御機構の検討)

指導教授名 高相 晶士

申請者氏名 森谷 光俊

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

論文要旨

【はじめに】

変形性膝関節症は、関節軟骨の変性、骨の増殖性変化、滑膜の過形成を特徴とする退行性変性疾患である。近年、変形性膝関節症の原因の一つとして、滑膜炎が疼痛や関節機能不全などの徴候に関連し、軟骨変性を促進するといわれており、関節症進行の予防に滑膜炎の制御が重要である。

滑膜表層細胞層に存在するマクロファージは、炎症誘発や組織破壊に関与している。マクロファージの活性化が滑膜炎において重要な役割を果たすことから、マクロファージを標的とした滑膜炎の制御が重要である。

骨髄球系細胞の表面に発現する C 型レクチン受容体 Macrophage inducible C-type lectin (Mincle) は、免疫活性化受容体である。Mincle は病原体や組織損傷に伴い放出される内因性糖脂質を認識し、マクロファージの活性化に関与する。生体防御やホメオスタシスに寄与する一方で、そのリガンドの発現制御機構に異常をきたすと、過剰な炎症を引き起こす。変形性関節症の滑膜マクロファージにおける Mincle の役割は明らかになっていない。本研究では、ヒト膝滑膜組織における Mincle の局在と発現制御機構を検討することを目的とした。

【対象と方法】

変形性膝関節症に対して人工膝関節全置換術施行した 19 例から滑膜組織を採取した。免疫組織化学染色で、滑膜組織における Mincle の局在を検討した。滑膜組織をコラゲナーゼ処理後、抗 CD14、CD45、CD90、Mincle 抗体を用いて、フローサイトメトリーによる Mincle 発現細胞の検討を行った。磁気ビーズと抗 CD14 抗体を用いて、マクロファージ分画と線維芽細胞分画に分離後、Mincle の発現をリアルタイム PCR 法で検討した。また、分離したマクロファージを TNF- α で 24 時間刺激後、Mincle mRNA の発現をリアルタイム PCR 法で検討した。

【結果】

免疫組織化学染色で、Mincle 陽性細胞は TNF- α と共に滑膜表層に存在した。フローサイトメトリーでは、CD45+CD14+ のマクロファージは、CD45 - CD14 - の線維芽細胞と比較して Mincle 発現細胞が明らかに多いことが示された。リアルタイム PCR 法では、CD14、Mincle、TNF- α の発現は、CD14 陽性細胞分画で CD14 陰性細胞分画に比べ有意に多かった。また CD14 陽性細胞において、Mincle mRNA 発現は TNF- α の添加で有意に増加し、TNF- α 中和抗体の添加で有意に減少した。

【考察と結論】

Mincle mRNA 発現は、マウスマクロファージ cell line において LPS、TNF- α 、IL-6 などの炎症性刺激に応答して誘導されることが報告されている。本研究では、滑膜表層に Mincle

と TNF- α は存在し、CD14 陰性細胞に比べ CD14 陽性細胞で Mincle、TNF- α の発現が高かった。また、TNF- α 添加で CD14 陽性細胞における Mincle の発現が増加した。これらのことより、滑膜マクロファージは Mincle を発現し、その発現はマクロファージが産生する TNF- α によって制御されていると考えられた。

Mincle は自然免疫の一つであるが、これまでに関節リウマチや脳卒中、急性腎障害など、炎症増悪への関与の報告がある。Mincle は滑膜マクロファージを介した関節症の発症、進行メカニズムに重要な役割を果たしている可能性があり、Mincle を抑制することは変形性膝関節症における滑膜炎の治療標的になり得る可能性が示唆された。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 方法	
2-1. 対象 -----	2
2-2. 免疫組織学染色 -----	3
2-3. フローサイトメトリー -----	4
2-4. RT-PCR (CD14 陽性細胞および CD14 陰性細胞の分離) -----	5
2-5. 統計学的検討 -----	5
3. 結果	
3-1. 滑膜組織における Mincle の局在の検討-----	6
3-2. 滑膜組織における Mincle の発現細胞の検討-----	6
3-3. 滑膜組織における Mincle mRNA 発現に及ぼす TNF- α の影響-----	6
4. 考察	
4-1. 本研究結果の小括 -----	7
4-2. Mincle の発現に関する報告-----	8
4-3. 炎症性サイトカインによる Mincle の発現制御-----	8
5. 総括 -----	9
6. 今後の課題 -----	9
7. 謝辞 -----	9
8. 引用文献 -----	11
9. 業績目録 -----	14
10. 図表・説明 -----	21

1. 序論

変形性膝関節症は、関節軟骨の変性、骨の増殖性変化、滑膜の過形成を特徴とする退行性変性疾患である⁽¹⁾。近年、変形性膝関節症の原因の一つとして、滑膜炎が疼痛や関節機能不全などの徴候に関連し、軟骨変性を促進するとの報告がある⁽²⁾。滑膜炎は、関節の構造自体を変化させ、関節症の病期の進行に寄与すると考えられ、関節症進行の予防に滑膜炎の制御が重要である。滑膜炎は、変形性膝関節症の病態に重要な役割を持つが、その制御に関与する分子シグナルは完全には解明されていない。

滑膜組織は、様々な機能を有する高度に特殊化された構造を持ち、その表層細胞層に線維芽細胞とマクロファージが滑膜細胞表層に存在している⁽³⁾。マクロファージは、変形性膝関節症の滑膜組織における炎症性シグナルの主要な原因の1つであり、炎症誘発や組織破壊に関与し、関節破壊および疼痛の一因となる可能性がある⁽⁴⁻⁶⁾。マクロファージの活性化が滑膜炎において重要な役割を果たすことから、マクロファージを標的とした滑膜炎の制御が重要である。

骨髄球系細胞の表面に発現するC型レクチン受容体 Macrophage inducible C-type lectin (Mincle) は、免疫活性化受容体である^(7,8)。Mincle は主に単球およびマクロファージで発現し、病原体や組織損傷に伴い放出される内因性糖脂質を認識し、マクロファージの活性化に関与する。生体防御やホメオスタシスに寄与する一方で、そのリガンドの発現制御機構に異常をきたすと、過剰な炎症を引き起こす⁽⁹⁻¹⁵⁾。関節リウマチ患者のヒト血液単

球および骨髄単核細胞 (BMMC) では、健康者よりも高い Mincle の発現を認めた^(14,15)。

また、肥満のヒトおよびマウスの脂肪組織のマクロファージ中に、高レベルの Mincle の発現を認め⁽¹⁰⁾、シスプラチン誘発腎損傷マウスモデルの腎細胞においても高濃度の Mincle 発現を認めたとの報告がある⁽¹¹⁾。変形性膝関節症の滑膜マクロファージにおける Mincle の役割は明らかになっていない。

近年の多くの研究で、Tumor necrosis factor α (TNF- α) が滑膜組織で増加しており、この炎症性シグナルの発現と変形性関節症の病態との関連が示唆されている^(4,5,16,17)。滑膜マクロファージ、特に M1 型マクロファージは、TNF- α を産生し、変形性膝関節症マウスモデルおよび膝関節症患者から抽出された滑膜線維芽細胞において、A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 (ADAMT S4) を有するマトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloproteases, MMPs)の発現を誘導する^(5,6)。さらに、いくつかの炎症性刺激がマクロファージにおいて高レベルの Mincle 発現を誘導し^(9,12,13)、炎症状態の維持に関与することが示されている⁽¹²⁾。これらの知見に基づいて、我々は滑膜マクロファージが産生する TNF- α が Mincle 発現を制御していると推測した。本研究では、変形性膝関節症患者のヒト膝滑膜組織における Mincle の局在と発現制御機構を検討することを目的とした。

2. 方法

2-1. 対象

本研究は北里大学の施設内倫理委員会の承認を得て実施した（参照番号：KMEOB13-113）。膝関節単純 X 線写真における Kellgren/Lawrence 分類で、grades 3 以上の変形を認める変形性膝関節症の症例で、当科で人工膝関節置換術を施行した 19 例を対象とした。性別は男性 4 例、女性 15 例で、手術時年齢は 56～85 歳（平均±標準偏差：72.2±7.0 歳）、Body mass index（BMI）は平均 25.5±3.2 kg/m²（範囲：18.8～30.9 kg/m²）であった。手術中に、膝関節の膝蓋上嚢から滑膜組織を採取した。手術患者には全員、手術前日に滑膜の採取と研究目的での使用について説明を行い、同意を得た。

2.2. 免疫組織化学染色

Mincle の局在を検討するため、滑膜組織の検体を 4%パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液（和光純薬、大阪、日本）中で 48 時間した。固定後、滑膜組織をパラフィンに包埋し、厚さ 4μm の切片を作成後、キシレン代替溶媒（Clear-plus[®]、ファルマ、東京、日本）中で、1 時間脱パラフィンを行った。エタノール（100%、95%、80%、75%）、蒸留水中で親水化後、切片を抗 Mincle マウスモノクローナル一次抗体（1:200; clone AT16E3, GeneTex, LA, USA）と抗 TNF-α マウスモノクローナル一次抗体（1:100;

clone 2C8, Abcam, Cambridge, UK) と共に 4°C で 6 時間培養した。

2.3. フローサイトメトリー

滑膜組織における Mincle の発現細胞を同定するため、フローサイトメトリーによる検討を行った。滑膜組織を 1mg/ml コラゲナーゼ溶液 (Sigma, MO, USA) を含む培地 (α -minimum essential medium, α -MEM, Invitrogen, CA, USA) 中で、37°C の振盪機上で 2 時間酵素処理を行った。抽出した細胞を phycoerythrin (PE) 標識抗 CD14 マウスモノクローナル抗体 (1:20; clone M5E2, Biolegend, CA, USA)、fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識抗マウス CD45 モノクローナル抗体 (1:20; clone LCA, BD Biosciences, San Jose, CA, USA)、allophycocyanin (APC) /Cy7 標識抗 CD31 マウスモノクローナル抗体 (1:20; clone WM59, Biolegend)、APC 標識抗 CD90 マウスモノクローナル抗体 (1:20; clone 5E10, Biolegend)、抗 Mincle ラットモノクローナル抗体 (1:200; clone 1H2, MBL, Nagoya, Japan) と共に 4°C で 45 分間培養した。滑膜細胞を PBS で 2 回洗浄した後、氷冷 PBS に再懸濁し、brilliant violet 421 標識抗ラット IgG ヤギポリクローナル抗体 (1:100; clone Polu4054, Biolegend) と反応させた。PBS で 2 回洗浄後、細胞をフローサイトメトリー装置 (FACSVerse TM; BD Biosciences) を用いて解析した。Isotype control をポジティブゲートとして使用した。

2.4. CD14 陽性細胞および CD14 陰性細胞の分離

Mincl 1 の発現制御機構における TNF- α の役割を調べるため、10 例の変形性膝関節症患者の滑膜組織から滑膜線維芽細胞 (CD14 陰性細胞) およびマクロファージ (CD14 陽性細胞) を抽出した。滑膜組織をコラゲナーゼ処理後、抽出した細胞をビオチン結合マウス抗ヒト CD14 モノクローナル抗体 (1 : 20 ; クローン M5E2、バイオレジェンド) と共に、4°C で 30 分間培養した。続いて細胞を PBS で 2 回洗浄し、ストレプトアビジン結合磁性粒子 (BD Biosciences, CA, USA) と組み合わせて、磁気分離システム (BD IMag TM cell separation system, BD Biosciences) で CD14 陽性細胞と CD14 陰性細胞に分離した⁽⁴⁾。5 例の患者からの CD14 陽性および CD14 陰性細胞を定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (quantitative polymerase chain reaction: qPCR) を用いて TNF- α 、CD14、Mincl 1 の発現について分析し、残りの 5 例の患者の細胞は、6 ウェルプレート上で 7 日間培養した。7 日間培養後、細胞を α -MEM (vehicle)、10ng/ml ヒト組換え TNF- α (Biolegend)、または 10ng/ml TNF- α + 1 μ g/ml の抗 TNF- α 抗体 (lone Mab11, Biolegend) で 24 時間刺激した。24 時間後 RNA を抽出し、qPCR を行った。

2.5. 統計学的検討

全ての統計学的検討は統計分析ソフト SPSS ソフトウェア (v. 25.0; SPSS, Chicago, IL, USA) を用いた。CD14 陰性細胞と CD14 陽性細胞との間の有意差は、t 検定を用

いて評価した。Tukey の多重比較検定による一元配置分散分析を使用して、複数のグループ間の比較を行った。有意水準はいずれの検討においても $P < 0.05$ とした。

3. 結果

3.1. 滑膜組織における Mincle の局在の検討

Mincle および TNF- α の免疫組織化学的染色とフローサイトメトリーを行い、Mincle を発現する変形性膝関節症患者の滑膜内層の細胞を同定した (図 1、2)。Mincle 陽性細胞は TNF- α 陽性細胞と共に滑膜組織の表層細胞層に存在した (図 1A-D)。

3.2. 滑膜組織における Mincle の発現細胞の検討

フローサイトメトリーでは、CD45+CD14+のマクロファージは、CD45 - CD14 - の線維芽細胞と比較して Mincle 発現細胞が明らかに多いことが示された (図 2)。qPCR 分析では、CD14、Mincle、TNF- α の発現は、CD14 陽性細胞分画は CD14 陰性細胞分画に比べ有意に高かった (図 3、 $P=0.010$)。

3.3. 滑膜組織における MINCLE mRNA 発現に及ぼす TNF- α の影響

TNF- α 刺激後、培養 CD14 陽性分画における MINCLE mRNA の発現は vehicle 刺激と比較して有意に増加した (8.9 倍、 $P=0.042$)。一方、この発現増加は TNF- α 中和抗体

存在下で有意に減少した(P=0.040)。

4. 考察

本研究において、Mincle 陽性細胞が変形性膝患者の滑膜表層細胞層に存在することを示した。CD45 + CD14 + 細胞は Mincle 陽性であり、CD14 + 滑膜細胞および単離された CD14 陽性細胞は、CD14 陰性細胞と比較して高レベルの Mincle を発現した。さらに TNF- α による CD14 陽性細胞の刺激により *MINCLE* 発現が誘導された。滑膜マクロファージにおいて Mincle の発現が認められ、その発現は炎症性サイトカイン存在下で惹起されたことから、Mincle は滑膜マクロファージを介した滑膜炎に関して、重要な役割を果たす可能性があることが示唆された。

Mincle は当初、マウスの腹腔マクロファージにおいて、核因子インターロイキン-6 (NF-IL-6; C/EBP) の下流ターゲットとして認識された。ヒト Mincle は、循環単球由来マクロファージ、脂肪組織中のマクロファージおよび骨髄細胞によって発現される^(10,14,15)。Ichioka 等は、変形性関節症患者よりも RA 由来の骨髄細胞において高レベルに *MINCLE* が発現していたと報告した⁽¹⁴⁾。本研究では、変形性膝関節症患者の滑膜表層細胞層に Mincle 陽性細胞が観察された。CD14 陽性滑膜細胞は、CD14 陰性細胞に比べて高レベルの Mincle を発現していた。Mincle 作動薬は、ヒト Mincle Tg マウスにおいて皮膚炎症を誘発した。さらに Mincle 作動薬は、ヒト血液単球由来マクロファージにおいて TNF- α の産生を誘導

したが、これは抗ヒト Mincle 抗体によって完全に抑制された⁽¹⁵⁾。これらの知見は、Mincle が、変形性膝関節症におけるマクロファージ関連の滑膜炎において重要な役割を果たしている可能性があることを示唆している。

Mincle は、マクロファージにおける IL-6、リポ多糖 (LPS)、インターフェロン (IFN) - γ などの多数の炎症性刺激によって強く誘導される^(9,12,13)。これらの炎症メディエーターによる治療では、IL-6 欠損マウスのマクロファージにおける *Mincle* mRNA 誘導を著しく減少させた⁽¹³⁾。さらに、LPS はマウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 において *Mincle* mRNA 発現を刺激した⁽¹²⁾。本研究において、Mincle および TNF- α は滑膜内層に局在化し、外因性 TNF- α を有する培養 CD14 陽性分画の刺激は、Vehicle 刺激細胞と比較して *MINCLE* mRNA 発現を有意に上昇させた。Mincle の活性化はケモカインおよびサイトカインの産生、好中球の動員および他の炎症反応を引き起こす⁽¹⁸⁾。Mincle のシグナル伝達は炎症を促進し、またマウスの急性腎炎における炎症状態を維持する⁽¹²⁾。TNF- α を介した Mincle 発現は、滑膜炎における重要な役割を果たしているかもしれない。

総括

滑膜マクロファージにおいて Mincle の発現を認め、それは TNF- α によって制御された。Mincle は滑膜マクロファージを介した変形性関節症の発症、進行メカニズムに重要な役割を果たしており、Mincle を抑制することは変形性膝関節症における滑膜炎の

治療標的になり得る可能性が示唆された。

5. 今後の課題

Minckle の発現と変形性膝関節症の病態との関連性や治療標的としての有用性を検討する必要がある。

6. 謝辞

本研究には、北里大学医学部整形外科学 高相晶士主任教授、内田健太郎先生のご指導および多大なる貢献があったことを特記し、心から感謝を申し上げます。また、北里大学大学院整形外科学研究室の皆様、北里大学医学部整形外科学医局員の各先生からのご協力を賜って本研究を終えたことに深謝致します。

7. 引用文献

1. Lietman C, Wu B, Lechner S, et al. (2018), Inhibition of Wnt/beta-catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis, *JCI.Insight*.
2. Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, et al. (2006), The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis, *Arthritis Res.Ther.* 8: R187
3. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S (2017), Synovial tissue macrophages: friend or foe?, *RMD.Open.* 3: e000527
4. Takano S, Uchida K, Inoue G, et al. (2017), Nerve growth factor regulation and production by macrophages in osteoarthritic synovium, *Clin Exp.Immunol.* 190: 235-243
5. Uchida K, Satoh M, Inoue G, et al. (2015), CD11c(+) macrophages and levels of TNF-alpha and MMP-3 are increased in synovial and adipose tissues of osteoarthritic mice with hyperlipidaemia, *Clin Exp.Immunol.* 180: 551-559
6. Uchida K, Takano S, Matsumoto T, et al. (2017), Transforming growth factor activating

- kinase 1 regulates extracellular matrix degrading enzymes and pain-related molecule expression following tumor necrosis factor-alpha stimulation of synovial cells: an in vitro study, *BMC.Musculoskelet.Disord.* 18: 283
7. Richardson MB, Williams SJ (2014), MCL and Mincle: C-Type Lectin Receptors That Sense Damaged Self and Pathogen-Associated Molecular Patterns, *Front Immunol.* 5: 288
 8. Yamasaki S, Ishikawa E, Sakuma M, et al. (2008), Mincle is an ITAM-coupled activating receptor that senses damaged cells, *Nat.Immunol.* 9: 1179-1188
 9. Behler F, Steinwede K, Balboa L, et al. (2012), Role of Mincle in alveolar macrophage-dependent innate immunity against mycobacterial infections in mice, *J Immunol.* 189: 3121-3129
 10. Ichioka M, Suganami T, Tsuda N, et al. (2011), Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans, *Diabetes* 60: 819-826
 11. Inoue T (2017), M1 macrophage triggered by Mincle leads to a deterioration of acute kidney injury, *Kidney Int.* 91: 526-529

12. Lv LL, Tang PM, Li CJ, et al. (2017), The pattern recognition receptor, Mincle, is essential for maintaining the M1 macrophage phenotype in acute renal inflammation, *Kidney Int.* 91: 587-602
13. Matsumoto M, Tanaka T, Kaisho T, et al. (1999), A novel LPS-inducible C-type lectin is a transcriptional target of NF-IL6 in macrophages, *J Immunol.* 163: 5039-5048
14. Nakamura N, Shimaoka Y, Tougan T, et al. (2006), Isolation and expression profiling of genes upregulated in bone marrow-derived mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients, *DNA Res.* 13: 169-183
15. Hattori Y, Morita D, Fujiwara N, et al. (2014), Glycerol monomycolate is a novel ligand for the human, but not mouse macrophage inducible C-type lectin, Mincle, *J Biol.Chem.* 289: 15405-15412
16. Grunke M, Schulze-Koops H (2006), Successful treatment of inflammatory knee osteoarthritis with tumour necrosis factor blockade, *Ann.Rheum.Dis.* 65: 555-556
17. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Watt I, et al. (2010), Treatment with TNF-alpha inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis, *Osteoarthritis.Cartilage.* 18: 1256-1262

18. Lu X, Nagata M, Yamasaki S (2018), Mincle: 20 years of a versatile sensor of insults,
Int.Immunol. 30: 233-239

8. 業績目録

(I) 原 著

1. Moriya M, Uchida K, Takano S, Iwase D, Inoue G, Mukai M, Tazawa R, Aikawa J, Sekiguchi H,
Takaso M : Expression and Regulation of Macrophage-inducible C-type lectin in human
synovial macrophages. Central European Journal of Immunology, 2018 in press
2. Zang J, Uchiyama K, Moriya M, Li Z, Fukushima K, Yamamoto T, Liu J, Feng W, Takahira N,
Takaso M : Intracapsular cuneiform osteotomy compared with in-situ pinning for the
management of slipped capital femoral epiphysis. J Pediatr Orthop B, 27(6):491-495, 2018
3. Nakawaki M, Fukushima K, Inoue G, Moriya M, Uchiyama K, Takahira N, Takaso M : Use of
the painDETECT questionnaire to differentiate the nature of hip pain associated with a labrum
tear. Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol. 11:1-5, 2018
4. Zang J, Uchiyama K, Moriya M, Li Z, Fukushima K, Yamamoto T, Takahira N, Takaso M, Liu J,
Feng W : Long-term clinical and radiographic results of the cementless Spotorno stem in
Japanese patients: A more than 15-year follow-up. J Orthop Surg (Hong Kong). 26(1), 2018
5. Uchiyama K, Moriya M, Fukushima K, Yamamoto T, Takahira N, Takaso M : Clinical Results

- and Prognostic Factors for Outcomes of Valgus Femoral Osteotomy Combined with Chiari Pelvic Osteotomy for Osteoarthritis of the Hip. JB JS Open Access. 2(2), 2017
6. Fukushima K, Takahira N, Uchiyama K, Moriya M, Takaso M : Pre-operative simulation of periacetabular osteotomy via a three-dimensional model constructed from salt. SICOT J. 3:14, 2017
 7. Moriya M, Fukushima K, Uchiyama K, Takahira N, Yamamoto T, Minegishi Y, Takaso M : Clinical results of arthroscopic surgery in patients over 50 years of age - what viability does it have as a joint preservative surgery? Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 12(1):2, 2017
 8. 森谷 光俊、内山 勝文、福島 健介、山本 豪明、峯岸 洋次郎、高平 尚伸、高相 晶士: 患者立脚型股関節疾患評価法(JHEQ)を用いた股関節温存手術の継時的な臨床成績. Hip Joint, 41 巻, 171-175, 2017
 9. Uchiyama K, Yamamoto T, Moriya M, Fukushima K, Minegishi Y, Takahira N, Takaso M : Early fracture of the modular neck of a MODULUS femoral stem. Arthroplast Today. 3(2):93-98, 2016
 10. Fukushima K, Takahira N, Uchiyama K, Moriya M, Minato T, Takaso M : The incidence of deep vein thrombosis (DVT) during hip arthroscopic surgery. Arch Orthop Trauma Surg. 136(10):1431-5, 2016

11. Nishimura M, Takahira N, Fukushima K, Uchiyama K, Moriya M, Yamamoto T : Comparison of Gait Motion Including Postoperative Trunk Deflection Between Direct Lateral and Anterolateral Approaches in Supine Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 31(7):1603-8, 2016
12. 森谷 光俊、内山 勝文、福島 健介、山本 豪明、峯岸 洋次郎、高平 尚伸、高相 晶士: 三次元画像処理ワークステーションによる寛骨臼・後捻の定量的評価の試みー正常股と寛骨臼回転骨切り術 (CPO) 後との比較ー. Hip Joint, 42 卷, 412-416, 2016
13. 西村 雅道、高平 尚伸、福島 健介、内山 勝文、森谷 光俊、山本 豪明: 末期変形性股関節症に対する Chiari 骨盤骨切り術と大腿骨外反骨切り術の併用手術例の歩行解析. 北里医学, 46, 41-47, 2016
14. Fukushima K, Uchiyama K, Takahira N, Moriya M, Yamamoto T, Itoman M, Takaso M : Prevalence of radiographic findings of femoroacetabular impingement in the Japanese population. J Orthop Surg Res. 9:25, 2014
15. Uchiyama K, Takahira N, Fukushima K, Moriya M, Yamamoto T, Minegishi Y, Sakai R, Itoman M, Takaso M : Two-stage revision total hip arthroplasty for periprosthetic infections using antibiotic-impregnated cement spacers of various types and materials. ScientificWorldJournal. 147248, 2013
16. Uchiyama K, Moriya M, Yamamoto T, Fukushima K, Takahira N, Itoman M : Revision total hip arthroplasty using an interlocking stem with an allograft-prosthesis composite. Acta Orthop

Belg. 79(4):398-405, 2013

17. 森谷 光俊、内山 勝文、高平 尚伸、福島 健介、山本 豪明、河村 直、塗山 正宏、峯岸 洋次郎、糸満 盛憲、高相 晶士: 術式の異なる寛骨臼回転骨切り術を施行した両側臼蓋形成不全股の検討. Hip Joint, 39 巻, 306-310, 2013
18. Moriya M, Uchiyama K, Takahira N, Fukushima K, Yamamoto T, Hoshi K, Itoman M, Takaso M. Evaluation of bipolar hemiarthroplasty for the treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 36(10):2041-7, 2012
19. Yamamoto T, Uchida K, Naruse K, Suto M, Urabe K, Uchiyama K, Suto K, Moriya M, Itoman M, Takaso M : Quality assessment for processed and sterilized bone using Raman spectroscopy. Cell Tissue Bank. 13(3):409-14, 2012
20. Uchiyama K, Takahira N, Fukushima K, Yamamoto T, Moriya M, Itoman M : Radiological evaluation of allograft reconstruction in acetabulum with Ganz reinforcement ring in revision total hip replacement. J Orthop Sci. 15(6):764-71, 2010
21. 橋爪 孝典、森谷 光俊、高田 研、岩瀬 大、黒田 賢二、内山 勝文、高相 晶士 : 大腿骨転子部骨折術後に仮性動脈瘤を生じた 1 例 —術中肢位からの実践的検証—. 関東整形災害外科学会誌, 50 巻 4 号, 2019 年 8 月 in press

(II) 著 書

な し

(Ⅲ) 総説・講座

1. 内山 勝文、高平 尚伸、福島 健介、山本 豪明、森谷 光俊、峯岸 洋次郎、高相 晶士. 人工股関節周囲骨折に対する治療のコツとピットフォール. *Bone Joint Nerve* 5(4),785-793,2015
2. 内山 勝文、福島 健介、山本 豪明、森谷 光俊、峯岸 洋次郎、井上 玄、高相 晶士. 人工股関節再置換術における認定組織バンクから供給された保存同種骨の安全性と有用性. *別冊整形外科* 68,59-63,2015
3. 内山 勝文、峯岸 洋次郎、山本 豪明、森谷 光俊、福島 健介、高平 尚伸、狩野 有作、高相 晶士. PJI 診断における新しい分子生物学的手法の試み -PCR ラテラルフロー法による迅速遺伝子細菌検査法-. *関節外科* 34(9),28-34,2015
4. 内山 勝文、高平 尚伸、福島 健介、山本 豪明、森谷 光俊、高相 晶士: 人工股関節置換術後のステム周囲骨折に対する再置換術. *関節外科* 32(8),944-950,2013
5. 高平 尚伸、内山 勝文、福島 健介、森谷 光俊、薬師地 俊光、西村 雅道、糸満 盛憲: THA 後のスポーツ活動 末期股関節症に対する THA 後のスポーツ参加状況 実施率、種目、開始時期、頻度、中止理由について. *関節外科* 31(11),1340-1345,2012
6. 高平 尚伸、内山 勝文、福島 健介、森谷 光俊、河村 直、高相 晶士、糸満 盛憲: 進行期・末期股関節症の手術療法 大腿骨外反屈曲骨切り術. *臨床整形外科* 47(4),345-351,2012

7. 内山 勝文, 高平 尚伸, 福島 健介, 森谷 光俊, 高相 晶士, 糸満 盛憲: 人工骨頭・人工股関節ステム周囲骨折(Vancouver 分類 type-B3)に対する allograft-prosthesis composite を用いた再置換術. 整形・災害外科 54(13),1597-1602,2012
8. 高平 尚伸、内山 勝文、福島 健介、河村 直、森谷 光俊 : 症例から学ぶ 患者の 状態別人工股関節再置換術とケア 人工股関節ステム周辺骨折により再建術となった症例. 整形外科看護 16(2) 142-149,2011
9. 高平 尚伸、内山 勝文、福島 健介、森谷 光俊、糸満 盛憲: 若年者の進行期・末期股関節症に対する関節温存手術. 関節外科 30(9) 63-68,2011

(IV) 症例・臨床治験・その他

1. Fukushima K, Takahira N, Uchiyama K, Moriya M, Yamamoto T, Takaso M : Ankle fracture as a complication of hip arthroscopy: A case report. J Orthop Sci. 23(2):420-423. 2018
2. 森谷 光俊、内山 勝文、福島 健介、山本 豪明、峯岸 洋次郎、糸満 盛憲、高平 尚伸、高相 晶士: Modulus stem (Lima)を使用した人工関全置換術の治療成績. 日本人工関節学会誌, 45 巻, 789-790, 2015
3. 森谷 光俊、内山 勝文、高平 尚伸、福島 健介、山本 豪明、峯岸 洋次郎、糸満 盛憲、高相 晶士: 大腿骨外反骨切り術後の人工股関節全置換術における大腿骨側の中期成績. 日本人工関節学会誌, 43 巻, 445-446, 2013

4. Uchiyama K, Takahira N, Narahara H, Fukushima K, Yamamoto T, Moriya M, Kawamura T, Urabe K, Sakai R, Itoman M, Takaso M : Revision total hip replacement using a cementless interlocking distal femoral stem with allograft-cemented composite and the application of intramedullary and onlay cortical strut allografts: two case reports. J Orthop Sci. 17(3):323-7, 2012

9. 図表・説明

図1：免疫化学染色による滑膜組織 Mincl および TNF- α の局在

A : Mincl 100 倍 B : Mincl 400 倍 C : TNF- α 100 倍 D : TNF- α 400 倍

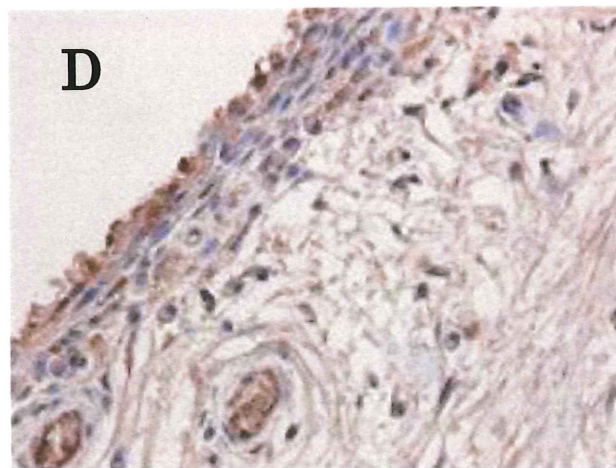
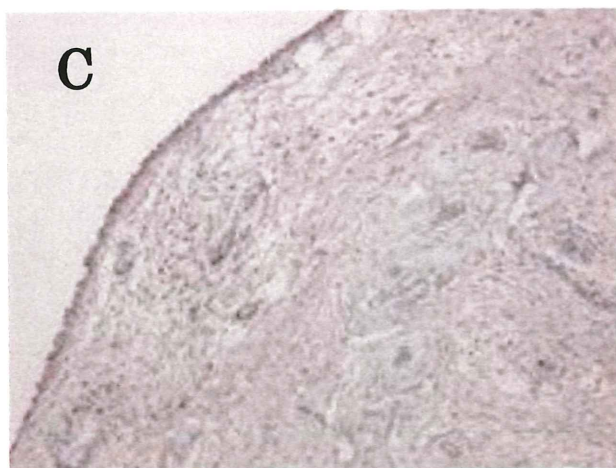
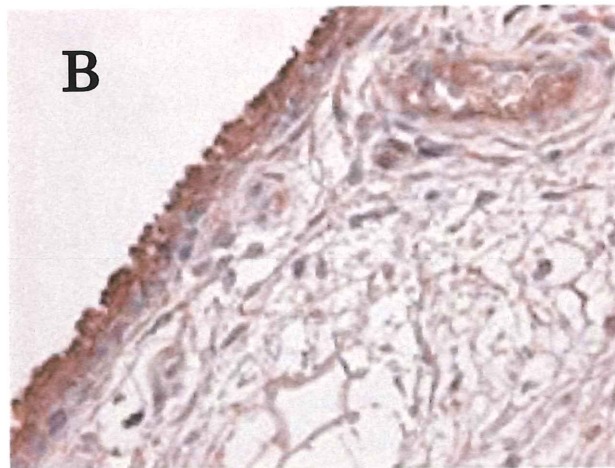
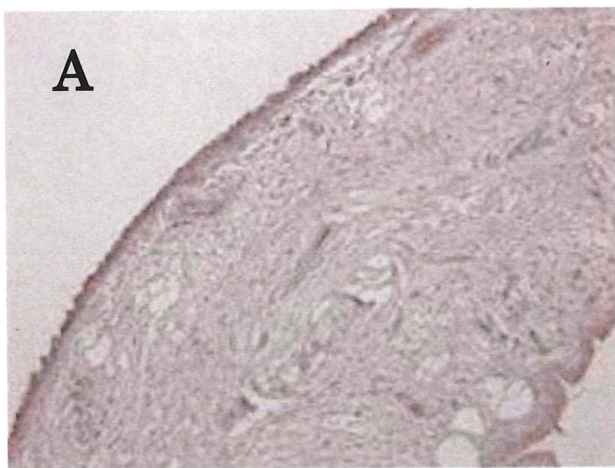
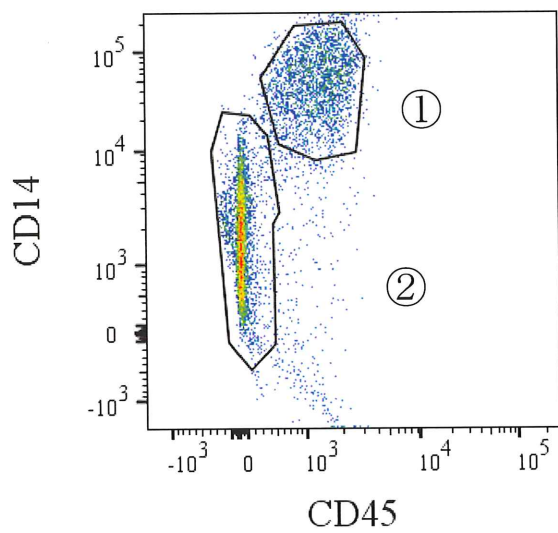


図 2 : フローサイトメトリーによる Mincle 発現細胞の検討

A : Dot-plot analysis

B : Histogram analysis (B-1 : CD45+CD14+gate、B-2 : CD45-CD14-gate)

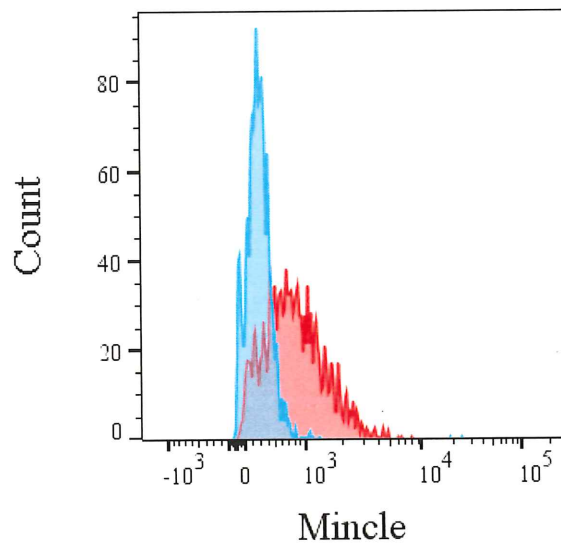
A



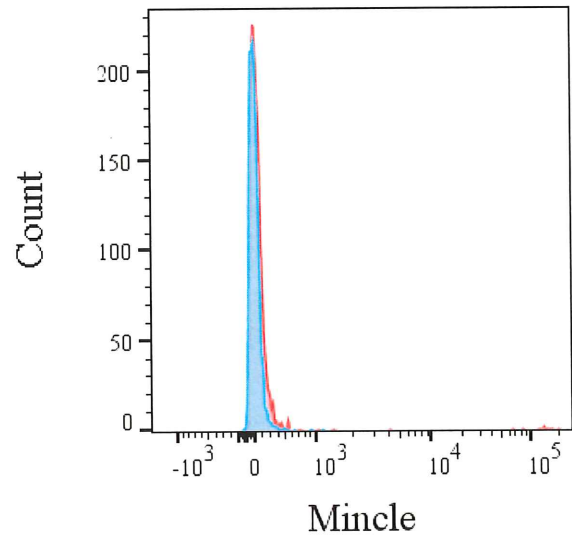
① CD45+CD14+

② CD45-CD14-

B-1



B-2

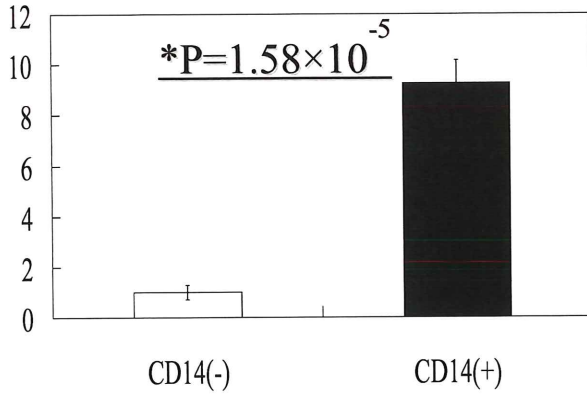


■ Isotype control

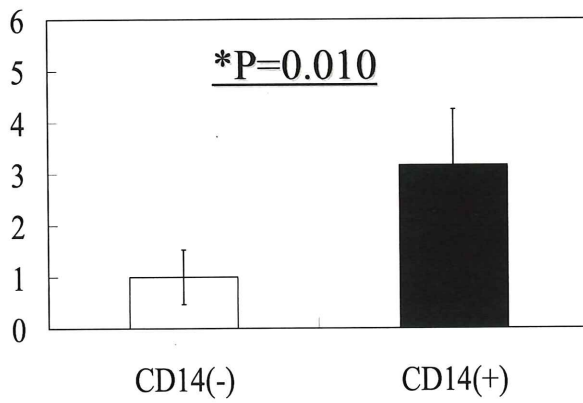
■ Anti-Mincle antibody

図 3 : PCR 分析による CD14、Mincle、TNF- α の発現

CD14



Mincle



TNF- α

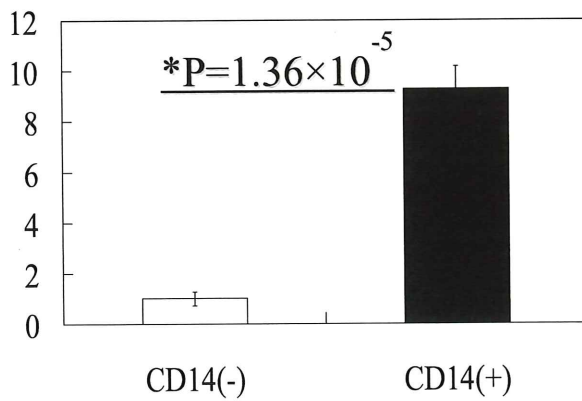


図4：リアルタイム PCT による Mincle mRNA の発現

