

平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

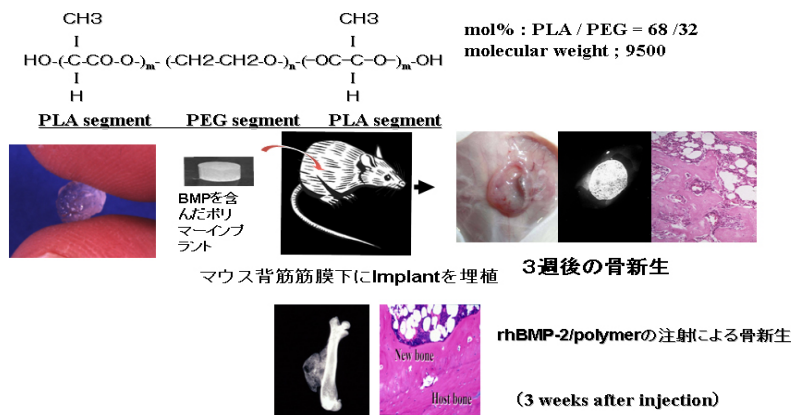
ローマ字		TAKAOKA KUNIO					
①研究代表者氏名		高岡 邦夫		②所属研究機関・部局・職		大阪市立大学・大学院医学研究科・教授	
③研究課題名	和文	合成骨形成蛋白の骨形成能を臨床実用化するための統合的技術の開発					
	英文	Comprehensive Study to Realize Clinical Use of Bone Morphogenetic Protein for Regeneration of Skeletal Defects.					
④研究経費		平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総 合 計
18年度以降は内約額 金額単位：千円		14,700	33,900	13,400	13,400	0	75,400
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在							
氏 名		所属研究機関・部局・職		現在の専門		役割分担（研究実施計画に対する分担事項）	
高岡 邦夫		大阪市立大学・大学院医学研究科・教授		整形外科学		研究企画立案、推進、総括、協力企業との連携、情報収集	
香月 憲一		大阪市立大学・大学院医学研究科・助教授		整形外科学		動物実験管理、備品管理、研究計画管理	
小林 章郎		大阪市立大学・大学院医学研究科・講師		整形外科学		研究遂行、結果分析と検定、研究材料デザイン、備品管理	
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
背景と目的 再生医療が注目され始めてから久しい。しかしその研究成果の実用化によって患者の治療に汎用されているものは現時点では極めて少ないといわざるを得ない。組織または器官再生と医学への利用にはまだ長い時間が必要と感じられる。しかし、骨再生の領域では骨再生修復反応の主役をなすとされる生理的活性蛋白である「骨形成蛋白」（BMP）が研究の歴史が長く、その分子の同定、遺伝子組み換えによる合成（BMP-2, BMP-4, BMP-7）にも成功し臨床応用が限定的に可能となっている。これらを効果的に用いれば骨再生反応を誘発することができ、骨損傷や骨欠損の修復再生が容易にできることが期待されているが汎用化されていない。その大きな理由として動物実験結果からヒトに臨床利用するための種々の実用化技術開発、とくに BMP の薬物伝達系に関する研究の遅れがある。 明らかにする研究事項： (1) BMP の DDS の実用性利便性を高め、その効果を検証する。 局所的骨形成を促進するための効果的で安全性、実用性の高い BMP の薬物伝達系（DDS）を開発する。申請者は BMP の DDS を構築する担体として新規合成ポリマーをすでに開発し、特許も得ている。これをさらに実用性、利便性を高める。 (2) BMPの活性促進法の探索。 ヒトではBMPに対する応答性が低く多量のBMPを要する（1 cm³の骨の形成に約1 mgのBMPを要する。）。その結果高価な医療技術となっている。経済性を高めるためにBMPの生物作用を増強する新技術を開発する。その方法の有効性を検証する。またその作用機序をあきらかにする。 (3) 複合人工骨材の開発と有効性検定。 様々な形態の骨欠損の再生のため上記 BMP/DDS 複合体に、さらに生体材料（生体吸収性アパタイト）を複合し、生体吸収性で可塑性がある骨再生用人工骨を創製する。人に近い BMP の感受性を有した動物（イヌ）で前臨床研究を行いその有効性有用性を検定する。 (4) 人工合成物（BMP、ポリマー、生体吸収性材料）による新しいテーラーメイド化骨再生システム開発 A. 巨大骨欠損モデルとして長管骨中間部骨欠損、肋骨欠損、人工関節の緩みによる骨欠損の早期修復技術の開発。 B. 低侵襲（BMP の DDS の経皮的注入など）での骨折や骨切部の修復促進 C. 有効な脊椎固定に利用可能な新しい骨新生促進活性を有する人工材料を開発し前臨床試験を行う。 D. 骨欠損部の CT 画像のコンピューターデータを用いて欠損形態に相当する人工骨を切削作製し BMP の DDS と複合して骨欠損部の骨再生促進する技術システムの構築を行う。また骨腫瘍切除など術中骨欠損の場合を想定して術前予定切除部分に合致した骨切除を可能とする手術ナビゲーションシステムを追加する。その有効性を大型動物で検証する。							

⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

1. BMP の効果的薬物伝達系の開発。

ヒト型 BMP-2, BMP-7 が遺伝子組み換え技術によって動物細胞（CHO 細胞）で工業的に合成され、欧米で脊椎固定手術、難治性骨折治療などに限定的臨床応用がされ始めている（本邦では現時点で未承認）。その際の局所的骨形成誘発のための BMP の薬物伝達系（DDS）または担体として家畜（ウシ）由来のコラーゲンが用いられている。しかし、このコラーゲン使用についての問題点として 1）狂牛病などの感染症伝播の潜在的リスク 2）力学的強度不足による成型の困難、3）免疫反応のリスクなどが指摘されている。BMP の生産効率の低さによる高価格もあって局所的骨再生が必要な整形外科疾患治療に汎用されるに至っていない。より安全かつ効果的な担体が求められている。申請者らはこの問題解決のために生体吸収性合成ポリマーの開発を行った。（Nature Biotech 19:332-335 2001）またこの合成担体に含有させる BMP 濃度の最適化を行った。（Biomaterials.27:2035-2041,2006）この BMP/担体複合体を多孔性生体材料（チタン、セラミックなど）に含浸させると骨誘導活性を有した人工材料とすることが可能であり動物の骨欠損修復が可能であった（J Biomater Res 62: 169-174, 2002., Biomaterials 24:2153-2159,2003. Biomaterials 26:5145-5152, 2005）。しかしこの合成ポリマーは室温での粘着性が高く、術中の成型がやや困難であり実用性に問題があるために、生体吸収性生体材料である β tricalcium phosphate (TCP) 粉末を加えて粘土状とした。これは塑性を有し術中成型が容易で実用性が向上したものとする。またその骨形成誘発効果骨欠損修復効果についても脊椎固定モデルで検証を終えている（Spine 30:1717-1722,2005）。さらに、これまで試みられることが少なかった切除肋骨の再生、人工股関節置換の際の骨欠損修復をイヌのモデルで検証中である。

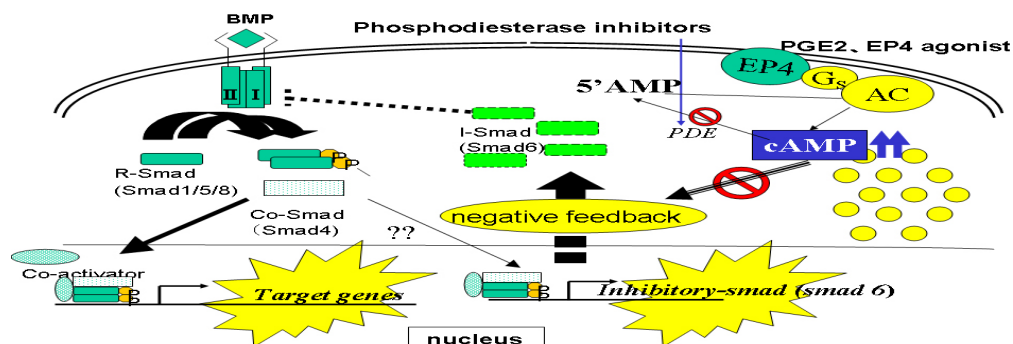
PLA-PEG-PLA Block Copolymer



2. BMP の骨誘導能を活性化する薬剤の探索とその作用機序

ヒトでは BMP に対する反応性が低く再現性よく骨形成を誘発し、骨再生を完成するためには多量の BMP が必要となる。その結果 BMP による骨再生は高価な治療法となる。この問題のひとつの解決策として BMP の生物活性を促進する薬剤の併用が考えられる。これまでに細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させる作用のある phosphodiesterase 阻害剤（ペントキシフィリン、ロリプラム）、prostaglandinE2 受容体 EP4 アゴニスト（ONO4819）、副甲状腺ホルモン剤などが BMP の骨誘導活性を促進することを明らかにした（Bone 27:811-817,2000. Bone 28:290-294, 2001. Bone 30:589-593, 2002. Bone 31:396-401,2002. BBRC 318:704-709, 2004）。特に EP4 アゴニストは上記ポリマー担体に BMP とともに混入すると BMP による骨形成量が 2 倍となることを明らかにした（Bone 37:555-562,2005）。現在は BMP の細胞内シグナル伝達系（Smads 系）による遺伝子発現調節への cAMP によって活性化される PKA 系の関与について検索している（Bone 37 in press）。

Elevated cAMP enhances BMP signaling



⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）**3. テーラーメイド化した骨再生システム構築**

骨欠損の部位、大きさ、形態は症例によって千差万別である。したがってその骨欠損再生に必要な新生骨の形態の制御が望ましい。特に骨腫瘍切除例など術中に骨欠損が生じる場合には術前に骨切除による骨欠損形態を想定し、その形態と同一の生体材料（上記 BMP の DDS を添加された骨形成活性を有する人工骨）を術前に作製する必要がある。そのためには想定骨欠損形態を 3 次元 CT 画像上で決定し、その骨欠損画像データを用いてコンピューター制御によって生体材料を切削して作製する必要がある。また、骨切除は術前計画どおりに行うためには、術前計画に沿った正確な骨切除が必要であり、その目的には 3 次元 CT データによる CT ベースのナビゲーション手術が必要である。すなわち術前の 3 次元 CT 画像データを基に想定欠損に合致した BMP 活性を付加された生体材料作製系とコンピューターナビゲーション手術を組み合わせた効果的かつ能率的な骨再生システムを構築している。イヌを用いた予備的実験では骨盤の欠損が理想的な形態に再生修復されている。いろいろな骨欠損修復をこのシステムでおこないつつある。

⑧特記事項（これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。）

1. BMP の新規 DDS の開発

遺伝子組み換え技術で合成したヒト型 BMP (rhBMP-2) の骨誘導活性を局所的に発現させて骨再生に利用するための薬剤伝達系 (drug delivery system, DDS) を作るための担体物質として PLA-PEG-PLA block copolymer の開発に成功した (Nature Biotech 19:332-335 2001)。その結果、BMP の担体として広く用いられている動物由来コラーゲンに代わる新しい人工合成担体として利用可能となり、コラーゲン使用による潜在的リスク (BSE などの病原体伝播、移植免疫反応など) の回避が可能となった。またこの人工担体/BMP 複合体を更に多孔性生体親和性人工材料 (チタン合金、セラミックス、 β TCP など) と複合させることで、自家骨移植に変わる骨誘導活性を有する人工骨の開発が可能となり、骨再生が容易となった (J Biomater Res 62: 169-174, 2002., Biomaterials 24:2153-2159, 2003. Biomaterials 26:5145-5152, 2005. Biomaterials. 27:2035-2041, 2006.)

2. 汎用性の高い骨再生用活性材料の開発

BMP/合成ポリマー/ β TCP 粉末の適正配合によって、粘土状の骨誘導活性材料を作製した。この材料は塑性があるため様々な任意に形状に成型可能であり、また種々の材料表面に塗布可能であり、任意の部位の骨再生、骨形成の目的に広く利用可能である。また脊椎固定などの目的に応用すれば自家骨移植なしに脊椎固定が可能である (Spine 30:1717-1722, 2005)。また人工関節再置換術の際に見られる大きな骨欠損修復にも応用可能である (投稿準備中)。

3. BMP の骨誘導活性促進法の開発とその作用機序の解明

BMP の骨誘導活性の促進活性を有する薬物のスクリーニングと作用機序の解明を行った。BMP の細胞内シグナル伝達系は BMP 受容体による R-Smads (Smad1, 5, 8) のリン酸化と C-Smad (Smad 4) との複合体形成、核への移行、BMP responsive element (BRE) への結合による遺伝子発現の過程によって達成されていることが知られている。申請者らはこの遺伝子発現調節機序に対して細胞内 cyclicAMP 濃度が正の制御を行っていることを発見した。すなわち細胞内 cAMP 濃度を上昇させる作用があるホルモンや薬剤 (PTH, PGE2, Phosphodiesterase inhibitors, PGE2 EP-4 receptor agonist) が BMP の骨誘導活性を増幅することを発見した (Bone 27:811-817, 2000. Bone 28:290-294, 2001. Bone 30:589-593, 2002. Bone 31:396-401, 2002. BBRC 318:704-709, 2004)。その機序は BMP のシグナル伝達系で PKA 系を介して CREB のリン酸化を促進し、その DNA 結合部位 (CRE) を介して BRE のエンハンサーとして作用していること、さらに Inhibitory Smad (Smad6) の発現抑制によって BMP シグナル伝達系での negative feed back 系を抑制していることを明らかにした (投稿準備中)。この結果は BMP の骨誘導活性を増幅させ、BMP の骨誘導活性をより効果的に利用する技術の開発が可能であることを示すものであり、その臨床応用にむけて今後の大きな研究課題となるものと考えている。

⑨研究成果の発表状況（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

- Nawata, M., Wakitani, S., Nakayta, A., Tanigami, A., Seki, T., Nakamura, Y., Saito, N., Sano, K., Hidaka, E. and Takaoka, K.: Use of bone morphogenetic protein 2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. *Arthritis & Rheumatism*, 52: 155-163, 2005.
- Tada, M., Inui, K., Koike, T. and Takaoka, K.: Use of local electroporation enhances methotrexate effects with minimum dose in adjuvant-induced arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52: 637-641, 2005.
- Kaito, T., Myoui, A., Takaoka, K., Saito, N., Nishikawa, M., Tamai, N., Ohgushi, H. and Yoshikawa, H.: Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite. *Biomaterials*, 26: 73-79, 2005.
- Saito, N. Murakami, N. Takahashi, J. Horiuchi, H. Ota, H. Okada, T. Nozaki, K. and Takaoka, K.: Synthetic biodegradable polymers as drug delivery systems for bone morphogenetic proteins. *Advanced Drug Delivery Review*, 57:1037-1048, 2005.
- Yoneda, M. Terai, H. Imai, Y. Okada, T. Nozaki, K. Inoue, H. Miyamoto, S. and Takaoka, K.: Repair of an intercalated long bone defect with a synthetic biodegradable bone-inducing implant. *Biomaterials*, 26:5145-5152, 2005.
- Ohta, H. Wakitani, S. Tenshou, K. Horiuchi, H. Wakabayashi, S. Saito, N. Nakamura, Y. Nozaki, K. Imai, Y. and Takaoka, K.: The effects of heat on the biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J. Bone & Miner. Metab.*, 23: 426-434, 2005.
- Nakamura, Y. Wakitani, S. Saito, N. and Takaoka, K.: Expression profiles of BMP-related molecules induced by BMP-2 or -4 in muscle-derived primary culture cells. *J. Bone & Miner. Metab.*, 23:426-434, 2005.
- Tamai, N. Myoui, A. Hirao. Kaito, T. Ochi, T. Tanaka, J. Takaoka, K. and Yoshikawa, H.: A new biotechnology for articular cartilage repair: subchondral implantation of a composite of interconnected porous hydroxyapatite, synthetic polymer (PLA-PEG), and bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *Osteoarthritis and Cartilage*, 13: 405-417, 2005.
- Nakaya, H. Shimizu, T., Isobe K., Tenshou, K., Okabe, T. Nakamura, Y., Nawata, M., Yoshikawa, H. Takaoka, K. and Wakitani, S.: Microbubble-enhanced ultrasound exposure promotes uptake of methotrexate into synovial cells and enhanced antiinflammatory effects in the knees of rabbits with antigen-induced arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52: 2559-2566, 2005.
- Sugama, R. Koike, T. Imai, Y. Nomura-furuwatari, C. and Takaoka, K.: Bone morphogenetic protein activities are enhanced by 3',5'-cyclic adenosine monophosphate through suppression of Smad6 expression in osteoprogenitor cells. *Bone*, 37:206-214, 2005.
- Namikawa T, Terai H, Suzuki E, Hoshino M, Toyoda H, Nakamura H, Miyamoto S, Takahashi N, Ninomiya T and Takaoka K.: Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered by a synthetic polymer and beta-tricalcium phosphate in a rabbit model. *Spine*, 30: 1717-1722, 2005.
- Tokuyama, M. Ohhashi, H. Iwamoto H. Takaoka, K. and Okubo, M.: Individuality and reproducibility in high speed motion of volleyball spike jumps by phase-matching and averaging. *Journal of Biomechanics*. 38: 2050-2057, 2005.

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

- Imai Y, Terai H, Nomura-Furuwatari C, Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T, Takaoka K.: Hepatocyte Growth Factor Contributes to Fracture Repair by Upregulating the Expression of BMP Receptors. J Bone Miner. Res., 20: 1723-1730, 2005.
- Toyoda H, Terai H, Sasaoka R, Oda K, Takaoka K.: Augmentation of bone morphogenetic protein-induced bone mass by local delivery of a prostaglandin E EP4 receptor agonist. Bone, 37: 555-562, 2005.
- 大田陽一、中川敬介、今井祐記、野村千澄、片桐岳信、高岡邦夫：BMP SignalingへのcAMPの増幅効果のメカニズム。第20回日本整形外科学会基礎学術集会。三重。平成17年10月。
- 野村千澄、大田陽一、今井祐記、中川敬介、高岡邦夫：BMP4によるPhosphodiesterase 4の発現誘導。第20回日本整形外科学会基礎学術集会。三重。平成17年10月。
- 星野雅俊、寺井秀富、並川 崇、加藤相勲、豊田宏光、高岡邦夫：BMP担体としての β -TCP/PLA-DX-PEG Polymer混合体の有用性。第20回日本整形外科学会基礎学術集会。三重。平成17年10月。
- 中川敬介、大田陽一、豊田宏光、今井祐記、野村千澄、高岡邦夫：Prostaglandin E2 EP4 Agonist(ONO-4819)によるBMP骨形成作用促進効果の作用機構解明。第20回日本整形外科学会基礎学術集会。三重。平成17年10月。
- 並川 崇、寺井秀富、鈴木英介、中村博亮、小田和健、高岡邦夫：RhBMP-2使用家兎脊椎固定術モデルにおけるProstaglandin E EP-4 Receptor Agonist局所徐放の骨形成促進効果。第20回日本整形外科学会基礎学術集会。三重。平成17年10月。
- 洲鎌 亮、小池達也、今井祐記、野村千澄、高岡邦夫：サイクリックAMPはSmad6抑制によりBMP-4活性を増強する。第20回日本整形外科学会基礎学術集会。三重。平成17年10月。
- 鈴木亨暢、並川 崇、豊田宏光、寺井秀富、高岡邦夫：生体吸収性ポリマーを用いたBMPと抗生剤の徐放 感染性骨欠損に対する新治療法の開発。第20回日本整形外科学会基礎学術集会。三重。平成17年10月。
- Horiuchi, H., Hashikura,Y., Hisa,K., Saito, N., Ikegami, T., Nakazawa, Y., Karakida, O., Kobayashi, S., Nawata, S., Kawasaki, S. and Takaoka, K.: Osteonecrosis of the femoral head in Japanese adults after liver transplantation: a preliminary report. J Orthop. Sci., 9: 119-121, 2004.
- Sasaoka, R, Terai, H., Toyoda, H., Imai, Y., Sugama, R. and Takaoka, K., A prostanoid receptor EP4 agonist enhances ectopic bone formation induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2. Biochemical and Biophysical Research Communication, 318, 704-709, 2004.
- Akita, S., Tamai, N., Myoui, A., Nishikawa, M., Kaito, T., Takaoka, K. and Yoshikawa, H.: Capillary vessel network integration by inserting a vascular pedicle enhances bone formation in tissue-engineered bone using interconnected porous hydroxyapatite ceramics. Tissue Engineering, 10: 789-795, 2004.
- Saito, N., Horiuchi, H., Kobayashi, S., Nawata, M. and Takaoka, K.: Continuous local cooling for pain relief following total hip arthroplasty. Journal of Arthroplasty, 19:334-337, 2004.
- Matsusita,N., Terai,H., Okada,T., Nozaki,K., Inoue,H. Miyamoto,S. and Takaoka,K.: A new bone-inducing biodegradable porous beta-tricalcium phosphate. J Biomed. Mater. Res., 70(A): 450-458, 2004.
- Horiuchi, H., Saito, N., Kinoshita, T., Wakabayashi, S., Tsutsumimoto, T. Otsuru, S. and Takaoka,K.: Enhancement of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP)-induced new bone formation by concurrent treatment with parathyroid hormone and phosphodiesterase inhibitor, pentoxifylline. J Bone Miner. Metab., 22: 329-334, 2004.
- Hata,Y., Saitoh, S., Murakami, N., Kobayashi, K. and Takaoka,K.: Atrophy of the deltoid muscle following rotator cuff surgery. J Bone Joint Surgery. 86-A: 1414-1419, 2004.
- Toyoda, H., Nakamura, H., Konishi, S., Terai, H. and Takaoka, K.: Does chronic cervical myelopathy affect respiratory function? J Neurosurg. Spine, 2:175-178, 2004.

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

- Isobe, K., Shimizu, T, Nikaido, T and Takaoka, K.: Low-voltage electrochemotherapy with low-dose methotrexate enhances survival in mice with osteosarcoma. Clin. Orthop, 426:226-231, 2004.
- Toyoda, H., Seki, M., Nakamura, H. Inoue, Y., Yamano, Y. and Takaoka, K.: Intradural extramedullary hemangioblastoma differentiated by MR images in the cervical spine: a case report and review of the literature. J Spinal Disord.Tech., 4:343-347, 2004.
- Minoda, Y., Sakawa, A., Fukuoka, S., Tada, K. and Takaoka, K.: Blood management for patients with hemoglobin level lower than 130 g/l in total knee arthroplasty. Arch Orthop. Trauma Surg., 124: 317-319, 2004.
- Hoshi M, Wanibuchi H, Salim E. I., Morimura K, Murai T, Nomura T, Takaoka K, Fukushima S.: Carcinogenic Potential of 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) in Severe Combined Immunodeficient (SCID) Mice. Journal of Toxicologic Pathology, 17:17-23, 2004.
- Saito N, Horiuchi H, Murakami N, Takahashi J, Okada T, Nozaki K, Takaoka K: New Synthetic Biodegradable Polymers for Bone Morphogenetic Protein Delivery Systems. 475-482, 2004.
- Okamoto, T., Namikawa, K., Asano, T., Takaoka, K. and Kiyama, H.: Differential regulation of regulatory subunit for phosphatidylinositol 3-kinase in response to motor nerve injury. Molecular Brain Research, 2004.
- 寺井秀富、高岡邦夫. BMPによる骨形成の制御. Medical Science Digest, 30: 91-94, 2004.
- Yoneda M, Terai H, Egi T, Kazuki K, Takaoka K: Repair of intercalated bone defects with biodegradable β -tricalcium phosphate combined with a novel delivery system for recombinant bone morphogenetic protein-2. The 5th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins. Nagoya, September, 2004.
- Terai H, Sasaoka R, Toyoda H, Imai Y, Sugama R, Takaoka K: Prostaglandin EP4 agonist enhances BMP-induced bone formation. The 5th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins. Nagoya, September, 2004.
- Yoneda M, Terai H, Miyamoto S, Takaoka K: Repair of intercalated long bone defect with biodegradable β -tricalcium phosphate added by a new delivery system for recombinant human bone morphogenetic protein-2. The 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Seattle, October, 2004.
- Namikawa T, Terai H, Suzuki E, Hoshino M, Toyoda H, Nakamura H, Miyamoto S, Takaoka K: Evaluation of new drug delivery system for rhBMP-2 in a rabbit lumbar spine fusion model. The 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Seattle, October, 2004.
- Toyoda H, Terai H, Sasaoka R, Oda K, Takaoka K: Local release of a prostanoid receptor Ep4 agonist with rhBMP-2 enhances bone morphogenetic protein-induced bone formation. The 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Seattle, October, 2004.
- 豊田宏光、寺井秀富、笹岡隆一、小田和健、高岡邦夫：Prostaglandin E EP4 Agonistの局所徐放はRhBMP-2誘導骨形成作用増強をさせる．第22回日本骨代謝学会学術集会．大阪．平成16年8月．
- 米田昌弘、寺井秀富、恵木丈、香月憲一、高岡邦夫：新しいrhBMP-2のデリバリーシステムをしようした長管骨欠損修復．第22回日本骨代謝学会学術集会．大阪．平成16年8月．
- 政田俊明、金城養典、大橋弘嗣、高岡邦夫：ステロイドによる特発性大腿骨頭壊死(ION)の発生素因について－家兎骨壊死モデルを用いた研究－．第22回日本骨代謝学会学術集会．大阪．平成16年8月．
- 小池達也、豊田宏光、高岡邦夫、趙 宝紅、上條竜太郎、片桐岳信：へパリンはin vivoにおけるBMP-2の骨誘導活性を促進する．第22回日本骨代謝学会学術集会．大阪．平成16年8月．
- 趙 宝紅、片桐岳信、高田貴虎、豊田宏光、高岡邦夫、小池達也、上條竜太郎：へパリンは閥内のリン酸化Smadレベルを高く保つことでBMP活性を促進する．第22回日本骨代謝学会学術集会．大阪．平成16年8月．

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

- ・ 野村千澄、洲鎌 亮、小池達也、高岡邦夫：骨芽細胞におけるPDE4 splicing variantの発現と骨分化に与える影響について。第22回日本骨代謝学会学術集会。大阪。平成16年8月。
- ・ 並川 崇、寺井秀富、鈴木英介、星野雅俊、中村博亮、高岡邦夫：新しいrhBMP-2デリバリーシステムを使用した家兎腰椎後側方固定術での脊椎固定率に関する研究。第22回日本骨代謝学会学術集会。大阪。平成16年8月。
- ・ 米田昌弘、寺井秀富、恵木 丈、香月憲一、高岡邦夫： β -TCP/PLA-DX-PEG/rhBMP-2を使用した長管骨欠損修復。第23回日本運動器移植・再生医学研究会。岡山。平成16年9月。
- ・ 並川 崇、寺井秀富、鈴木英介、星野雅俊、中村博亮、高岡邦夫：PLA-DX-PEG/ β -TCP compositeをrhBMP-2の担体として用いた家兎腰椎後側方固定術での脊椎固定率に関する研究。第23回日本運動器移植・再生医学研究会。岡山。平成16年9月。
- ・ 星野雅俊、恵木 丈、寺井秀富、並川 崇、高岡邦夫：犬巨大胸壁欠損モデルに対するBMP/PLA-PEG/ β -TCPを用いた肋骨再生。第23回日本運動器移植・再生医学研究会。岡山。平成16年9月。
- ・ 松下直史、寺井秀富、高岡邦夫：新しいrhBMP-2デリバリーシステムを使用した骨皮質欠損の修復家兎大腿骨皮質骨欠損モデルでの評価。第19回日本整形外科学会基礎学術集会。東京。平成16年10月。
- ・ 並川 崇、寺井秀富、鈴木英介、星野雅俊、中村博亮、高岡邦夫：新しいrhBMP-2デリバリーシステムを使用した家兎腰椎後側方固定術での脊椎固定率に関する研究。第19回日本整形外科学会基礎学術集会。東京。平成16年10月。
- ・ 米田昌弘、寺井秀富、恵木 丈、香月憲一、高岡邦夫：新しいrhBMP-2デリバリーシステムを使用した長管骨欠損修復 家兎大腿骨欠損モデルでの評価。第19回日本整形外科学会基礎学術集会。東京。平成16年10月。
- ・ 豊田宏光、寺井秀富、笹岡隆一、高岡邦夫：Prostaglandin E EP 4 Agonistの局所徐放によるRhBMP-2誘導骨形成作用増強効果。第19回日本整形外科学会基礎学術集会。東京。平成16年10月。
- ・ 野村千澄、洲鎌 亮、寺井秀富、小池達也、高岡邦夫：骨形成に関与するPDE 4 Splicing Variantの同定。第19回日本整形外科学会基礎学術集会。東京。平成16年10月。
- ・ 並川 崇、寺井秀富、鈴木英介、星野雅俊、中村博亮、高岡邦夫：rhBMP-2/PLA-DX-PEG/ β -TCP compositeを使用した家兎腰椎後側方固定術での脊椎固定率に関する研究。第24回整形外科セラミックス・インプラント研究会。東京。平成16年12月。
- ・ 星野雅俊、恵木 丈、寺井秀富、並川 崇、高岡邦夫：犬巨大肋骨骨欠損モデルに対するBMP/PLA-PEG/ β -TCPを用いた骨再生。第19回日本整形外科学会基礎学術集会。東京。平成16年10月。