

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06863

研究課題名(和文) 糖尿病での骨損傷後の修復障害における骨髄幹細胞異常とマクロファージ機能の解明

研究課題名(英文) Elucidation of macrophage function and abnormal of bone marrow stem cells in delayed bone repair in diabetic mice

研究代表者

岡田 清孝 (OKADA, Kiyotaka)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：20185432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：マウスのSTZ誘発糖尿病モデルとDex長期投与モデルでは、骨髄幹細胞異常とマクロファージ誘導の低下を伴う骨損傷後の修復遅延が認められた。この骨修復遅延には、線溶系の阻害因子であるPAI-1の関与が示唆された。また、STZモデルでは、血糖値の上昇と骨密度の低下が見られたが、Dex長期投与モデルでは正常範囲であった。両モデルにおける骨修復遅延に対するPAI-1の関与は、異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病で誘発される骨粗鬆症またはグルココルチコイド長期投与により誘発される糖尿病や骨粗鬆症は、骨折リスクを高める一要因とされている。しかし、その詳細な機序は不明であった。本研究では、マウスの異なるモデルを使用し、骨損傷後のマクロファージ低下を伴う修復遅延にPAI-1が関与することを示唆した。糖尿病やグルココルチコイドで誘発される骨修復遅延に対するPAI-1を標的として新たな治療法が期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigate the role of macrophages in diabetic delayed bone repair after femoral bone injury in streptozotocin (STZ)- or dexamethasone (Dex)-treated and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)-deficient female mice. STZ- or Dex-treatment induced a significant delay in bone repair after bone injury in wild-type mice. PAI-1 deficiency significantly blunted Dex-induced delayed bone repair in mice. STZ- or Dex-treatment significantly decreased the numbers of macrophages at the damaged site on day 2 after femoral bone injury in mice. On the other hand, PAI-1 deficiency significantly attenuated a decrease in the number of macrophages induced by STZ- or Dex-treatment at the damaged site on day 2 after bone injury in mice. PAI-1 is involved in delayed bone repair after bone injury induced by type 1 diabetes or glucocorticoid in mice. PAI-1 may influence early stage osteoblast differentiation and apoptosis during the osteoblastic restoration phase of the bone repair process.

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨修復 糖尿病 マクロファージ 骨髄幹細胞 PAI-1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 骨組織では、骨芽細胞と破骨細胞により常に骨リモデリングを行っている。骨には、骨髄組織があり、造血幹細胞(HSC)や間葉系幹細胞(MSC)が存在し、必要に応じて分化して末梢血や各組織へ動員される。申請者は、骨損傷後の修復過程で stromal cell derived factor 1(SDF-1; CXCR12)で誘導される骨髄幹細胞数変化を認め報告した¹⁾。また、骨髄のHSCは、骨髄内の至適微細環境(ニッチ)下に存在する。このニッチに関わる骨芽細胞やCXCL12-abundant reticular (CAR)細胞は、SDF-1を発現し造血幹細胞を制御している。

一方、血液線溶系は、血管内で生じた血栓を溶解する系として知られている。最近、この線溶系因子が細胞の遊走、浸潤、転移や血管新生、さらには組織修復などにも重要な役割を果たすことが解明されつつある。申請者は、線溶系因子である plasminogen (Plg) の遺伝子欠損(KO)マウスは、骨損傷後にマクロファージの減少と血管新生の低下を伴う骨修復遅延をしめした²⁾。また、骨損傷後の修復過程では、好中球やマクロファージが動員され、障害部位の貪食や修復のためのサイトカイン分泌などに関わる。マクロファージは、組織修復の際の血管新生に vascular endothelial growth factor (VEGF)の分泌や血管の伸展に関わる。

糖尿病は、骨粗鬆症を誘発し、骨折リスクを高める一要因とされている。また、糖尿病病態では、骨髄MSCの分化・動員異常で骨折後の骨軟骨修復障害が起こるとされている。また、グルココルチコイド長期投与は、糖尿病や骨粗鬆症を誘発し、骨折リスクを高めることが知られている。申請者は、マウスにおいてグルココルチコイドの一種であるコルチコステロンの徐放投与で高血糖を伴う骨密度の低下を報告した³⁾。このモデルでは、線溶系の阻害因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)が脂肪組織で発現増加し、病態発症に関与することが示唆された。さらに、別のグルココルチコイドであるデキサメサゾン(Dex)の腹腔内長期投与では、骨損傷後の修復遅延が推測される。

2. 研究の目的

本研究では、マウスの糖尿病誘発モデルとグルココルチコイド長期投与モデルを用いて骨損傷後の修復過程での骨髄幹細胞異常によるマクロファージ動員および血管新生の抑制機序を解明し、その機序における線溶系因子の役割を明らかにする。また、マウスの糖尿病誘発モデルとグルココルチコイド長期投与モデルでの骨損傷後の修復遅延の機序の差異を明らかにする。さらに、糖尿病による骨損傷後の修復不全に対する線溶系制御に基づいた新たな治療法の開発を模索する。

3. 研究の方法

(1) 動物実験

実験動物：PAI-1KOマウスとその野生型(PAI-1WT)マウスは、8-9週令の雌を使用した。糖尿病を誘発して2週間後のマウスを実験に使用した。本研究で使用した遺伝子組換え生物は「近畿大学遺伝子組換え実験安全規定」に基づき機関の承認を得て使用した。また、本研究で行った全ての動物実験は、「近畿大学動物実験委員会」の承認を得て、動物の愛護および管理に関する法律、研究機関等における動物実験の実施に関する基本方針、近畿大学動物実験規定を遵守して適正に行った。

マウス糖尿病モデル：マウスに膵β細胞に選択毒性をもつストレプトゾトシン(STZ, Sigma)(50mg/kg 体重)を腹腔内4日間連続投与して、糖尿病を誘発させた。STZ投与から4日後に随時血糖値が300mg/dL以上を糖尿病とみなした。

マウスグルココルチコイド長期投与モデル：マウスにグルココルチコイドの一種であるデキサメサゾン(Dex, Wako)(2mg/kg 体重)を腹腔内に3週間連続投与した。

マウス骨欠損モデル：マウスを麻酔下で右大腿骨にドリルで直径0.9mmの骨損傷を作製し、骨欠損モデルを作成した。

(2) 解析

骨損傷後の修復能：マウスを麻酔下で大腿骨損傷部位をX-ray CT system(Latheta LCT200:Hitachi)を用いてスキャンし、その画像解析から損傷後の修復能を測定した。

骨髄幹細胞解析：骨損傷マウスから骨髄細胞を採取し、FACSaria™ III (BD Biosciences)フローサイトメトリー解析により表面マーカータンパク質の色素標識した抗体を用いてHSCsとMSCsを測定する。

遺伝子発現解析：マウス大腿骨中の各因子の遺伝子発現は、Fast SYBR GREEN PCR Master

Mix (Life Technologies)を用いて StepOne Plus cycler で解析した。RNA は、大腿骨検体を液体窒素中で破壊後、RNeasy kit (Qiagen)を用いて抽出した。

組織免疫学的解析：骨損傷後の大腿骨を経時的マウスから麻酔下で採取し、4%パラホルムアルデヒドで固定後パラフィンにて切片を作製した。大腿骨切片は各抗体を用いて組織学的免疫学的解析を行った。

統計解析：データは、平均値 ± 標準誤差で表した。統計学的有意差検定は、unpaired t-test と ANOVA を用いて行った。

4. 研究成果

(1) 糖尿病モデル

糖尿病モデルマウスの状態

STZ 投与マウスの血糖値は、STZ 非投与マウスに比べ有意に増加した。その血糖値は、PAI-1WT と PAI-1KO の間で差はなかった。また、STZ 投与マウスの体重は、STZ 非投与マウスに比べ有意に低下した。その体重は、PAI-1WT と PAI-1KO の間で差はなかった。STZ 投与によるマウス糖尿病モデルは、PAI-1WT と PAI-1KO マウスで同等状態であった。

骨損傷後の修復過程

STZ 投与マウスの骨損傷後の修復は、非投与マウスに比べ有意に遅延した。骨修復の遅延は PAI-1KO マウスで回復した。この結果より、STZ 投与によるマウス糖尿病モデルでは、骨損傷後の修復遅延に PAI-1 の関与が示唆された。

骨髄幹細胞解析

STZ 投与マウスの骨損傷後 2 日目の骨髄 HSC 数は、STZ 非投与マウスに比べ有意に低下した。その低下率は、PAI-1WT と PAI-1KO の間で差はなかった。STZ 投与によるマウス糖尿病モデルにおける骨髄 HSC 数の低下には、PAI-1 の関与が少ないことが示唆した。

マクロファージ解析

PAI-1WT マウスの STZ 投与後の骨損傷部位の F4/80(マクロファージ細胞マーカー)陽性細胞は、損傷 2 日後で非投与マウスに比べ有意に低下した。この F4/80 陽性細胞の低下は、PAI-1KO マウスで回復した。また、PAI-1WT マウスの貪食性マクロファージは、損傷 2 日後で非投与マウスに比べ有意に低下した。この低下は、PAI-1KO マウスで回復した。一方、PAI-1WT マウスのマクロファージの誘導に関わる M-CSF の mRNA 発現は、損傷 2 日後で非投与マウスに比べ有意に低下した。これらの結果より、STZ 投与によるマウス糖尿病モデルでは、骨損傷後のマクロファージ誘導の低下に PAI-1 の関与が示唆された。

(2) グルココルチコイド長期投与モデル

グルココルチコイド長期投与モデルマウス

PAI-1WT の血中 PAI-1 濃度は、Dex 投与群で非投与群に比べ約 7 倍増加した(図 1)。また、マウス組織中の PAI-1 mRNA の発現は、脂肪と筋肉で有意に増加した(図 1)。Dex 投与マウスの血糖値は、Dex 非投与マウスと同等であった。その血糖値は、PAI-1WT と PAI-1KO の間で差はなかった。また、Dex 投与マウスの体重は、Dex 非投与マウスに比べ有意に低下した。その体重は、PAI-1WT と PAI-1KO の間で差はなかった。マウス Dex 長期投与モデルでは、脂肪由来の血中 PAI-1 が増加した。

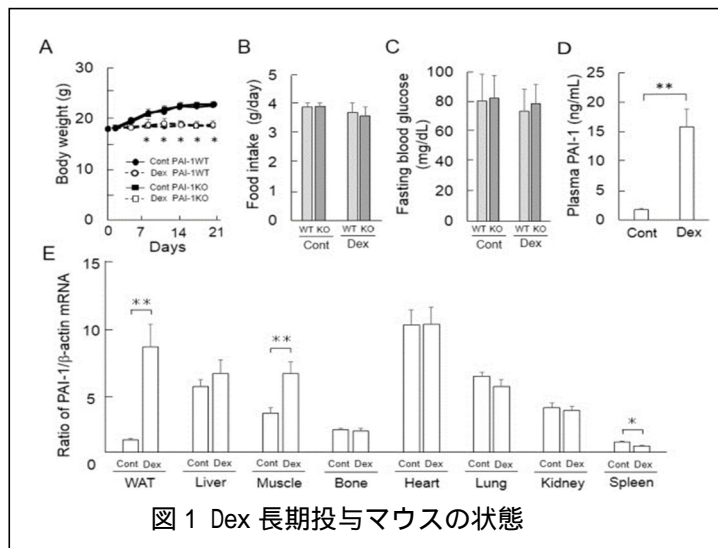


図 1 Dex 長期投与マウスの状態

骨損傷後の修復過程

Dex 長期投与マウスの骨損傷後の修復は、非投与マウスに比べ有意に遅延した。骨修復の遅延は、PAI-1KO マウスで回復した(図2)。この結果より、マウスの Dex 長期投与モデルでは、骨損傷後の修復遅延に PAI-1 の関与が示唆された。

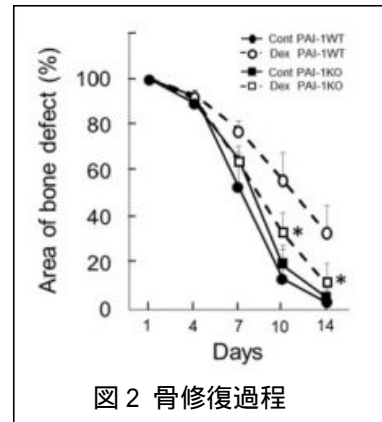


図2 骨修復過程

骨髄幹細胞解析

Dex 投与マウスの骨髄 HSC 数は、Dex 非投与マウスに比べ有意に低下した。その低下率は、PAI-1WT と PAI-1KO の間で差はなかった。マウスの Dex 長期投与モデルにおける骨髄 HSC 数の低下には、PAI-1 の関与が少ないことが示唆された。

骨芽細胞解析

PAI-1WT マウスの Dex 投与後の骨損傷部位のアルカリフォスファターゼ(ALP;骨芽細胞マーカー)陽性細胞は、損傷 4 日後で非投与マウスに比べ有意に低下した。この ALP 陽性細胞の低下は、PAI-1KO マウスで回復傾向を示した(図3)。一方、PAI-1WT マウスの Dex 投与後の骨損傷部位の TUNEL (アポトーシスマーカー)陽性細胞は、損傷 2 日後で非投与マウスに比べ有意に増加した。この TUNEL 陽性細胞の増加は、PAI-1KO マウスで回復傾向を示した(図3)。また、PAI-1WT マウスの骨芽細胞初期分化に関わる Runx2 の mRNA 発現は、損傷 2 日後で非投与マウスに比べ有意に低下した(図3)。この Runx2 mRNA 発現低下は、PAI-1KO マウスで回復した。これらの結果より、マウスの Dex 長期投与モデルでは、骨損傷後の骨芽細胞の初期分化段階の抑制に PAI-1 の関与が示唆された。

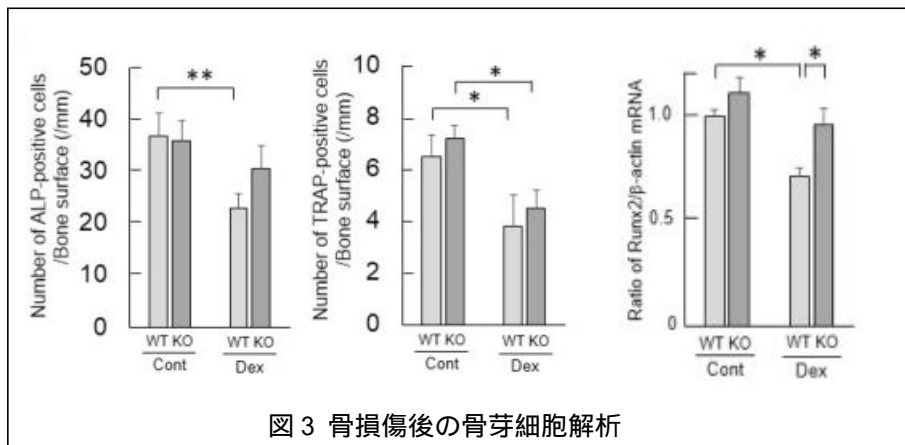


図3 骨損傷後の骨芽細胞解析

マクロファージ解析

PAI-1WT マウスの Dex 投与後の骨損傷部位の F4/80 陽性細胞は、損傷 2 日後で非投与マウスに比べ有意に低下した。この F4/80 陽性細胞の低下は、PAI-1KO マウスで回復した。また、PAI-1WT マウスの M-CSF の mRNA 発現は、損傷 2 日後で非投与マウスに比べ有意に低下した。この M-CSF mRNA 発現の低下は、PAI-1KO マウスで回復した。これらの結果より、マウスの Dex 長期投与モデルでは、骨損傷後のマクロファージ誘導の低下に PAI-1 の関与が示唆された。

血管新生解析

PAI-1WT マウスの Dex 投与後の骨損傷部位の CD31(血管内皮細胞マーカー)陽性細胞は、損傷 2 日後で非投与マウスに比べ有意に低下した。この CD31 陽性細胞の低下は、PAI-1KO マウスで回復傾向を示した。これらの結果より、マウスの Dex 長期投与モデルでは、骨損傷後の血管新生の抑制に PAI-1 の関与が示唆された。

<引用文献>

Okada K, Kawao N, Yano M, Tamura Y, Kurashimo S, Okumoto K, Kojima K, Kaji H. Stromal cell-derived factor-1 mediates changes of bone marrow stem cells during the bone repair process. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016, 310(1), E15-23.
Kawao N, Tamura Y, Okumoto K, Yano M, Okada K, Matsuo O, Kaji H. Plasminogen plays a crucial role in bone repair. *J Bone Miner Res.* 2013, 28(7), 1561-74.
Tamura Y, Kawao N, Yano M, Okada K, Okumoto K, Chiba Y, Matsuo O, Kaji H. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in glucocorticoid-induced diabetes and osteopenia in mice. *Diabetes.* 2015, 64(6), 2194-206.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Okada K, Okamoto T, Okumoto K, Takafuji Y, Ishida M, Kawao N, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 134
2. 論文標題 PAI-1 is involved in delayed bone repair induced by glucocorticoids in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115310.	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 Takafuji Y, Tatsumi K, Ishida M, Kawao N, Okada K, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 234
2. 論文標題 Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency suppresses osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Physiol	6. 最初と最後の頁 9687-9697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.27655.	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 Okada K, Kawao N, Tatsumi K, Ishida M, Takafuji Y, Kurashimo S, Okumoto K, Kojima K, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Roles of plasminogen in the alterations in bone marrow hematopoietic stem cells during bone repair.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone Rep	6. 最初と最後の頁 195-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2018.04.005.	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 Shimoide T, Kawao N, Tamura Y, Okada K, Horiuchi Y, Okumoto K, Kurashimo S, Ishida M, Tatsumi K, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 159
2. 論文標題 Role of macrophages and plasminogen activator inhibitor-1 in delayed bone repair in diabetic female mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1875-1885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00085.	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 Tamura Y, Kawao N, Shimoide T, Okada K, Matsuo O, Kaji H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Role of plasminogen activator inhibitor-1 in glucocorticoid-induced muscle change in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 148-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-017-0825-8.	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 Moritake A, Kawao N, Okada K, Ishida M, Tatsumi K, Matsuo O, Akagi M, Kaji H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Plasminogen activator inhibitor-1 is involved in interleukin-1 -induced matrix metalloproteinase expression in murine chondrocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1525018.	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 Ishida M, Kawao N, Okada K, Tatsumi K, Sakai K, Nishio K, Kaji H.	4. 巻 159
2. 論文標題 Serpina3n, dominantly expressed in female osteoblasts, suppresses the phenotypes of differentiated osteoblasts in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 3775-3790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00639.	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 Okada K, Nishioka M, Kaji H.	4. 巻 40
2. 論文標題 Roles of fibrinolytic factors in the alterations in bone marrow hematopoietic stem/progenitor cells during bone repair.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 22-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-020-00128-5.	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15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Okada K, Okamoto T, Takafuji Y, Ishida M, Kawao N, Matsuo O, Kaji H.
2. 発表標題 The roles of PAI-1 in the delayed bone repair induced by glucocorticoid.
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田清孝、河尾直之、下出孟史、石田昌義、高藤義正、松尾 理、梶 博史 .
2. 発表標題 グルココルチコイドによる骨修復遅延にplasminogen activator inhibitor (PAI)-1が関与する .
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田昌義、河尾直之、岡田清孝、辰巳公平、高藤義正、峯嘉宏、松尾理、梶博史 .
2. 発表標題 RanBP3LはPlasminogen activator inhibitor (PAI) -1のマウス骨芽細胞作用における性差に関与する .
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田清孝、河尾直之、蔵下伸治、奥本勝美、石田昌義、高藤義正、松尾理、梶博史 .
2. 発表標題 骨修復早期の組織線溶系を介する骨髄造血幹細胞誘導にTGF- β が関与する .
3. 学会等名 第29回日本病態生理学会 .
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田清孝、河尾直之、蔵下伸治、奥本勝美、石田昌義、高藤義正、松尾 理、梶 博史.
2. 発表標題 骨損傷後に誘導される骨髄造血幹細胞の変化に対するプラスミノゲンとTGF- β の役割.
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada K, Kawao N, Tatsumi K, Ishida M, Takafuji Y, Kurashimo S, Okumoto K, Matsuo O, Kaji H.
2. 発表標題 Roles of plasminogen in the alterations in bone marrow hematopoietic stem cells during bone repair.
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimoide T, Kawao N, Tamura Y, Okada K, Okumoto K, Kurashimo S, Horiuchi Y, Tatsumi K, Matsuo O, Kaji H.
2. 発表標題 Roles of macrophages and plasminogen activator inhibitor-1 in delayed bone repair induced by diabetic state in female mice.
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2018 Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田清孝、河尾直之、下出孟史、辰巳公平、石田昌義、高藤義正、蔵下伸治、奥本勝美、松尾 理、梶 博史.
2. 発表標題 骨修復早期には組織線溶系を介する骨髄造血幹細胞誘導にTGF- β が関与する
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下出孟史、河尾直之、田村行識、岡田清孝、蔵下伸治、奥本勝美、堀内喜高、辰巳公平、松尾 理、梶 博史 .
2. 発表標題 糖尿病による骨修復遅延でのマクロファージ機能低下におけるPlasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) の役割
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田清孝、河尾直之、辰巳公平、石田昌義、高藤義正、蔵下伸治、奥本勝美、松尾 理、梶 博史 .
2. 発表標題 骨修復初期におけるプラスミノーゲンのSDF-1とTGF- β 発現調節による骨髄造血幹細胞誘導
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田昌義、河尾直之、岡田清孝、辰巳公平、松尾理、梶博史.
2. 発表標題 RanBP3L はPlasminogen activator inhibitor(PAI)-1 のマウス骨芽細胞作用における性差に関与する .
3. 学会等名 第29回日本病態生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawao N, Shimoide T, Tamura Y, Okada K, Okumoto K, Kurashimo S, Horiuchi Y, Tatsumi K, Matsuo O, Kaji H.
2. 発表標題 Roles of macrophages and PAI-1 in diabetic delayed bone repair in female mice.
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takafuji Y, Tatsumi K, Ishida M, Kawao N, Okada K, Matsuo O, Kaji H.
2. 発表標題 PAI-1 is crucial in osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells.
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下出孟史、河尾直之、田村行識、岡田清孝、蔵下伸治、奥本勝美、堀内喜高、辰巳公平、松尾理、梶博史.
2. 発表標題 糖尿病による骨修復遅延におけるマクロファージの機能低下とPAI-1の役割.
3. 学会等名 第18回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河尾直之、森竹章公、岡田清孝、奥本勝美、辰巳公平、松尾理、赤木将男、梶博史.
2. 発表標題 変形性膝関節症病態の軟骨下骨減少におけるPAI-1の役割.
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018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	河尾 直之 (KAWAO Naoyuki) (70388510)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	

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