

テオポンチンなどの骨関連マーカー遺伝子の上昇もみられる。なお遺伝子発現は real time TaqMan 法により定量化をおこなっている。OPLL 患者から得られた靭帯細胞がより強い骨化傾向を示したが、用いたサンプル数が少なく (3 例)、今後の検討を要する。

#### D. 考察

後縦靭帯骨化症の成因解明のためには、責任遺伝子同定の重要性はもちろんであるが、その機能的な関与へのアプローチが必要である。また創薬など新規治療法の開発には病態と関連をもつ実験システムが求められる。細胞機能への影響を検討するためには OPLL のモデルとなる細胞系が必要である。その目的に患者棘間靭帯組織から培養細胞を得ている。OPLL は全身性の骨化傾向を特徴とするので、患者棘間靭帯組織から得られた培養細胞でも骨化傾向亢進にともなう変化が存在すると予想される。興味深いことに、靭帯細胞を骨芽細胞へと分化誘導を試みると、形態的变化がみられると共に、アルカリフォスファターゼ活性の上昇を認めた。この傾向は OPLL 患者からの靭帯細胞に強く観察され、骨化傾向の亢進状態を反映しているものと考えられた。よって遺伝子変異にともなう機能変化を検討するに、靭帯細胞の有用性の高さが期待できる。現時点では新規 OPLL 遺伝子は同定されていないので、実験系の構築は不可能であるが、OPLL 責任遺伝子、およびその変異によりどのような機能変化がみられるかの検討のために靭帯細胞培養を継続する必要がある。

#### E. 結果

本分担研究は臨床サイドからの支援研究として、基礎研究に必要なサンプルの供給を使命とする。手術時に得ることができる摘出サンプル

を培養靭帯細胞へと有効利用することができた。初代培養細胞なので、できるだけサンプル数を増やし、今後の基礎研究に役立つようなバンクをつくる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 急性脊髄損傷後の apoptosis のメカニズム. 中原真二, 米 和徳, 吉野伸司, 和田正一, 山浦一郎, 永野 聡, 日本パラプレジア医学会雑誌 13 : 140- 141, 2000

2) 慢性脊髄圧迫における脊髄変性機械序. 山浦一郎, 米 和徳, 中原真二, 吉野伸司, 長嶺智徳, 永野 聡, 馬場久敏, 内田研造, 日本パラプレジア医学会雑誌 13 : 142- 143, 2000

3) 環軸椎脱臼を合併した OPLL の一症例. 古賀公明, 米 和徳, 谷口 昇, 山口正男, 松永俊二, 西日本脊椎研究会誌 26 : 245- 347, 2000

4) 慢性脊髄圧迫モデル (twy/twy) における脊髄細胞のアポトーシスと脊髄変性の進展. 米和徳, 中原真二, 山浦一郎, 石堂康弘, 小宮節郎, 松永俊二, 厚生省特定疾患対策研究事業脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班平成 11 年度研究報告書 pp93-94

5) 頸椎後縦靭帯骨化症の上位頸椎不安定性について. 瀬戸口啓夫, 井尻幸成, 古賀公明, 永野 聡, 松永俊二, 米 和徳, 整形外科と災害外科 49 : 985- 988, 2000

6) Mechanism of destructive pathological changes in the spinal cord under chronic mechanical compression. Ichiro Yamaura, Kazunori Yone, Shinji Nakahara, Tomonori Nagamine, Hisatoshi Baba, Kenzo Uchida and Setsuro Komiya, Spine in press

##### 2. 学会発表

1) 損傷脊髄に対する神経栄養因子遺伝子の

導入. 内田研造、馬場久敏、前沢靖久、久保田力、米 和徳、中原真二、第19回日本骨・関節・軟部組織移植研究会、金沢、2000年10月

2) 後縦靭帯骨化症における遺伝子座位の同一コラーゲン11A2の遺伝子的関与一、古賀公明、前田真吾、武富栄二、米 和徳、松永俊二、沼沢拓也、猪狩勝則、酒匂 崇、井ノ上逸朗、日本整形外科学会学術集会、神戸、2000年4月

3) 慢性圧迫におけるアポトーシスの誘導と脊髄変性機序. 山浦一郎、米 和徳、中原真二、永野 聡、石堂康弘、小宮節郎、馬場久敏、内田研造、第15回日本整形外科学会基礎学術集会、京都、2000年9月

4) 遺伝子と骨化・骨吸収. 小宮節郎、前田真吾、石堂康弘、古賀公明、松永俊二、米 和徳、今村健志、井ノ上逸朗、第15回日本整形外科学会基礎学術集会、京都、2000年9月

5) 急性脊髄損傷後の脊髄内BMP-7m-RNAの発現の変化. 瀬戸口啓夫、米 和徳、永野 聡、本部卓志、出雲周二、小宮節郎、第15回日本整形外科学会基礎学術集会、京都、2000年9月

6) Mechanism of destructive pathological changes in the spinal cord under chronic mechanical compression. Ichiro Yamaura, Kazunori Yone, Shinji Nakahara, Tomonori Nagamine and Setsuro Komiya Cervical Spine, Research Society European Section 16th Annual Meeting, London, Jun 2000

7) The role of nitric oxide in destructive spinal cord changes after acute injury in rats. Shinji Nakahara, Kazunori Yone, Ichiro Yamaura, Kousei Ijiri and Setsuro Komiya Cervical Spine Research Society 28th Annual Meeting, Charleston, November 2000

## G 知的所有権の取得状況

### 4. 特許取得

なし

### 5. 実用新案登録

なし

### 6. その他

なし

## 別添 6

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井ノ上逸朗	遺伝子多型を利用した疾患遺伝子検索法	松原, 榊 (監修)	ポストシーケンスのゲノム科学	中山書店	東京	2000	47-69
井ノ上逸朗 前田真吾 猪狩 勝則	後縦靭帯骨化症遺伝要因の解明	杉岡 (監修)	整形外科 - 診断と治療の最先端	先端医療技術研究所	東京	2000	19-26
Takafumi Yokoyama, <u>Seiko</u> <u>Harata</u> , Satoshi Toh, Yasushi Kumazawa, Hiroyuki Akimoto, Kazuaki Fuji	Vascularized pedicle bone-grafting for experimental necrosis of the femoral head. New Directions for Cellular and Organ Transplantation	M. Sasaki	New Directions for Cellular and Organ Transplantation	Elsevier	Tokyo	2000	211-216

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Maeda, S., Ishidou, Y., Koga, H., Taketomi, E., Ikari, K., Komiya, S., Takeda, J., Sakou, T., <u>Inoue, I.</u>	Functional impact of human collagen $\alpha 2$ (XI) gene polymorphism in pathogenesis of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine.	<i>J. Bone. Miner. Res.</i>	16	948-957	2001
Aihara, Y., Onda, H., Teraoka, H., Yokoyama, Y., Seino, Y., Kasuya, H., Hori, T., Tomura, H., Inoue, I., Kojima, I.,	Assignment of SLC17A6 (alias DNPI), the gene encoding brain/pancreatic islet-type Na <sup>+</sup> - dependent inorganic phosphate	<i>Cytogenet. Cell Genet.</i>	92	167-169	2001

Takeda, .	cotransporter to human chromosome 11p14.3.				
Yabe, I., Sasaki, H., Yamashita, I., Tashiro, K., Tatei, A., Suzuki, Y., Kida, H., Takiyama, Y., Nishizawa, M., Hokezu, Y., Nagamatsu, K., Oda, T., Ohnishi, A., <u>Inoue, I.</u> , Hata, A.	Predisposing chromosome of spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) in Japanese.	<i>J. Med. Genet</i>	38	328-333	2001
Nishigori, H., Tomura, H., Kanamori, M., Yamada, S., Kikuchi, N., Sho, K., Tonooka, N., Onigata, K., <u>Inoue, I.</u> , Kojima, I., Yamagata, K., Yang, Q., Matsuzawa, Y., Kohama, T., Miki, T., Seino, S., Kim, M., Choi, H., Moore, D., Takeda, J.	Mutations in the small heterodimer partner gene are associated with mild obesity in Japan.	<i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i>	98	575-580	2001
Takeoka, S., Unoki, M., Onouchi, Y., Doi, S., Fujiwara, H., Miyatake, A., Fujita, K., <u>Inoue, I.</u> , Nakamura, Y., Tamari, M.	Amino-acid substitutions in the IKAP gene product significantly increase risk for bronchial asthma in children.	<i>J. Hum. Genet.</i>	46	57-63	2001
Maeda, S., Koga, H., Matsunaga, S., Numasawa, T., Takeda, J., Harata, S., Sakou, T., <u>Inoue, I.</u>	Gender-specific haplotype association of collagen $\alpha 2$ (XI) gene in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine.	<i>J. Hum. Genet</i>	46	1-4	2001
Aihara, Y., Mashima, H., Onda, H., Hisano, S., Kasuya, H., Hori, T., Yamada, S., Tomura, H., Yamada, Y., <u>Inoue, I.</u> , Kojima, I., Takeda, J.	Molecular cloning of a novel brain-type $\text{Na}^+$ -dependent inorganic phosphate cotransporter.	<i>J. Neurochem.</i>	74	2622-2625	2000
中島菊雄、大竹進、	筋ジストロフィーにおけ	整形・災害外科	Vol.44	169-175	2001

原田征行、毛糠英治、 山田史朗	る脊柱靱帯骨化の疫学調査と素因についての研究 —筋緊張性ジストロフィー—		N0.2		
植山和正、原田征行、 岡田晶博、越後谷直樹、 横山徹、岩谷道生	弘前市（地方都市）における側彎症検診の現状と問題点 —アドバンテージ・ディスアドバンテージ—	整形・災害外科	Vol.44 No.1	15-19	2001
桜田純人、大塚博徳、 徳谷聡、若井裕司、 原田征行、岡村良久	家兎膝関節軟骨全層欠損に対する自家骨膜移植術と自家軟骨膜移植術の比較検討。	日関外誌	Vol.19 No.2	109-118	2000
南雲明、安田和則、 遠山晴一、原田征行	TGF- $\beta$ およびEGFの投与が前縦字靱帯 in situ 凍結解凍処理後の膝前後動揺性および大腿骨-前縦字靱帯-脛骨複合体の構造特性に与える効果。	日本臨床バイオメカニクス学会誌	Vol.21	121-126	2000
Satoshi Toh, Akihiko Nagao, <u>Seiko Harata</u>	Severely Displaced Scaphid Fracture Treated by Arthroscopic Assisted Reduction and Osteosynthesis.	<i>J. Orthopaedic Trauma.</i>	Vol.14,	299-302	2000
Satoshi Toh, Kenji Tsubo, Hisamichi Arai, <u>Seiko Harata</u>	Vascularized Free Flaps For Reconstruction After Resection of Congenital Arteriovenous Malformations of the Hand.	<i>J. Reconstructive Microsurgery.</i>	Vol.16	511-517	2000
大塚博徳、原田征行	テーピング。	理学診療マニュアル-運動器疾患のリハビリテーション-	改訂第2版	114-119	2000
盛島利文、岩崎光茂、 富田卓、大竹進、 原田征行、植山和正、 新戸部泰輔、岩谷道生	長期経過で高度側彎を呈した非手術例の検討。	青森スポーツ医学研究会誌	vol.14	143-146	2000
横山徹、原田征行、 植山和正、岡田晶博、	腰痛後のスポーツ復帰（手術例を含む）-腰椎分離	青森スポーツ医学研究会誌	vol.9	26-29	2000

越後谷直樹、李 勤	症・腰椎椎間板ヘルニア-満足度調査.				
佐々木知行、 <u>原田</u> 征行、石橋恭之、長尾秋彦、小山隆男、岡村良久	スポーツ外来における腰痛症：スポーツにおける腰痛の特殊性とメディカルチェック.	青森スポーツ医学研究会誌	vol.9	15-18	2000
越後谷直樹、 <u>原田</u> 征行、植山和正、岡田晶博、横山徹、荒井久典	3 椎体に腰椎分離が発生したハンドボール選手の 1 例.	青森スポーツ医学研究会誌	vol.9	8-11	2000
原田征行	頸椎部の痛み.	特集整形外科領域における痛みと病態-診断と治療-医学と薬学	第 44 卷第 1 号	13-20	2000
<u>原田</u> 征行、岡田晶博	強直性脊椎炎.	総合臨床	vol.49	563-564	
<u>原田</u> 征行、越後谷直樹	骨関節炎.	総合臨床	vol.49	565	2000
石橋恭之、 <u>原田</u> 征行	疲労骨折.	臨床スポーツ医学臨時増刊号スポーツ医学における MR 画像の応用-診断と再診の研究・展望を中心に-	vol.17	318-329	2000
原田征行	脊柱靭帯骨化症の疫学.	骨・関節・靭帯	13 卷	311-315	2000
<u>原田</u> 征行、岡田晶博	腰椎部腫瘍の診断と治療.	リウマチ科	23 卷	361-373	2000
中原真二、 <u>米</u> 和徳、吉野伸司、和田正一、山浦一郎、永野 聡	急性脊髄損傷後の apoptosis のメカニズム.	日本パラプレジア医学会雑誌	13	140-141	2000
山浦一郎、 <u>米</u> 和徳、中原真二、吉野伸司、長嶺智徳、永野 聡、馬場久敏、内田研造	慢性脊髄圧迫における脊髄変性機械序.	日本パラプレジア医学会雑誌	13	142-143	2000
古賀公明、 <u>米</u> 和徳、谷口 昇、山口正男、松永俊二	環軸椎脱臼を合併した OPLL の一症例.	西日本脊椎研究会誌	26	245-247	2000
瀬戸口啓夫、井尻幸成、古賀公明、永野	頸椎後縦靭帯骨化症の上位頸椎不安定性について.	整形外科と災害外科	49	985-988	2000

聡、松永俊二、米 和 徳					
Ichiro Yamaura, Kazunori Yone, Shinji Nakahara, Tomonori Nagamine, Hisatoshi Baba, Kenzo Uchida, Setsuro Komiya	Mechanism of destructive pathological changes in the spinal cord under chronic mechanical compression.	Spine in press			
S. Matsunaga, K. Ijiri, H. Koga	Results of longer than 10-year follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated by occipitocervical fusion.	Spine	25	1749-1753	2000
井尻幸成、武富栄二、 松永俊二、石堂康弘、 領木良浩、酒匂 崇、 小宮節郎	頰椎後縦靱帯骨化症の長 期手術成績-10 年以上経過 例の検討-	臨床整形外科	35	429-432	2000
T. Sakou, S. Matsunaga, H. Koga	Recent progress in the study of pathogenesis of ossification of the posterior longitudinal ligament	<i>J Orthop Sci.</i>	5	310-315	2000
S. Matsunaga, K. Ijiri, K. Hayashi	Nonsurgically managed patients with degenerative spondylolisthesis: a 10-to 18-year follow-up study	<i>J Neurosurg</i>	93	194-198	2000
S. Matsunaga, T. Sakou, Y. Arishima, H. Koga, K. Hayashi, S. Komiya	Quality of life in elderly patients with ossification of the posterior longitudinal ligament	Spine	26	494-498	2001
K. Ijiri, H. Koga, S. Matsunaga, K. Yone	Epidemiology of ossification of the posterior longitudinal ligament	Osteological Bulletin	2	43-46	2000

20000257

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。