

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

平成17(2005)年3月

主任研究者 中 村 耕 三

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

脊 柱 靱 帯 骨 化 症 に 関 す る 調 査 研 究

平成 14 年度～16 年度 総合研究報告書

主任研究者 中村 耕三

目 次

I. 総合研究報告書.....	3
II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	17
III. 研究成果の刊行物・別刷.....	43

I 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

主任研究者 中村 耕三 東京大学大学院医学系研究科整形外科教授

研究要旨 脊柱靱帯骨化症の候補遺伝子として 35 遺伝子を選択し、合計 109SNP のジェノタイピングを行った結果、1 遺伝子の SNP において OPLL 発症との相関が示唆されたが、補正後は $p=0.09$ となり、有意と結論づけられるものではなかった。OPLL との相関が報告されている 3 遺伝子 (COL11A2, NPPS, TGFB1) についても相関は再現されなかったが、偽陰性の危険が残った。
ガイドラインについては、医学文献データベースで文献検索を行った。検索は MEDLINE で 1966～2003、医学中央雑誌で 1983～2003 とし、MEDLINE で 648 篇、医学中央雑誌で 1,687 篇検出された。査読を行い、論文のエビデンスレベルを決定した。疫学・自然経過、成因・病理・病態、診断、治療の 4 項について、約 90 のリサーチクエスションの設定を行い、サイエンティフィックステートメントを作成し、推奨を示した。

分担研究者			
吉川秀樹	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科）教授	田口敏彦	山口大学医学部生体機能統御学・整形外科教授
井ノ上逸朗	東京大学医科学研究所ゲノム情報応用診断部門客員助教授	米延策雄	国立大阪南医療センター整形外科副院長
池川志郎	理化学研究所・遺伝子多型研究センターチームリーダー	中村孝志	京都大学大学院医学研究科教授
岩本幸英	九州大学医学部整形外科教授	守屋秀繁	千葉大学医学部整形外科教授
馬場久敏	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域教授	研究協力者	
木村友厚	富山医科薬科大学医学部整形外科教授	谷 俊一	高知大学整形外科教授
小宮節郎	鹿児島大学医学部整形外科教授	吉田宗人	和歌山県立医科大学整形外科教授
藤 哲	弘前大学医学部整形外科教授	安井夏生	徳島大学医学部整形外科教授
鐙邦芳	北海道大学保健管理センター教授	中原進之介	国立病院岡山医療センター整形外科医長
四宮謙一	東京医科歯科大学医学部整形外科教授	山本謙吾	東京医科大学整形外科教授
戸山芳昭	慶應義塾大学医学部整形外科・脊椎脊髄外科教授	石黒直樹	名古屋大学医学部整形外科教授
国分正一	東北大学大学院医学系研究科医科学専攻外科病態学講座体性外科学分野整形外科学教授	富田勝郎	金沢大学大学院機能再建学講座（旧整形外科学）教授
		松末吉隆	滋賀医科大学整形外科教授
		永田見生	久留米大学医学部整形外科教授
		川島博行	新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能制御学分野教授

A. 研究目的

脊髄麻痺を引き起こす疾患は患者および家族への身体および精神的障害が甚大である。それらの麻痺性疾患のうち慢性発症ではとくに脊柱靭帯骨化症は多発する骨化巣、時間経過にともなう麻痺の進行という特異な病態を有する。さらに一部の患者では麻痺が重篤化し介護・福祉面での社会への負担も大きい。

原因については過去の特定疾患研究班において数々の画期的な解明がなされてきたが、原因遺伝子の同定には至っておらず、原因タンパク質の特定もされていない。さらに治療の必要性・有用性を検定する際に必要となる自然経過の研究は未だ散発的であり、また疾患の進行を予測する指標の選定も充分には行われていない。また診断基準は作成されているが、診断確定に至るまでに必要な診察・検査のアルゴリズムは含まれていない。すなわち診断の手順や個々の症例に則したテイラーメイド的治療法を目指した包括的なガイドラインはこれまで策定されていない。

原因については過去の特定疾患研究班において数々の画期的な解明がなされてきたが、原因遺伝子の同定には至っておらず、原因タンパク質の特定もされていない。さらに治療の必要性・有用性を検定する際に必要となる自然経過の研究は未だ散発的であり、また疾患の進行を予測する指標の選定も充分には行われていない。また診断基準は作成されているが、診断確定に至るまでに必要な診察・検査のアルゴリズムは含まれていない。すなわち診断の手順や個々の症例に則したテイラーメイド的治療法を目指した包括的なガイドラインはこれまで策定されていない。

本研究は、脊柱靭帯骨化症に対して、これまでの特定疾患研究班の研究成果を踏まえ

つつ、基礎研究として原因遺伝子のさらなる絞り込みと原因候補のタンパク質等の検討、臨床研究としてはガイドラインの作成を行うことで、病態解明と診療体系の確立を意図するものである。

B. 研究方法

遺伝子検索では孤発性 OPLL 患者 711 例、OPLL のない対照 1016 例を対象とし、理研 SNP データベースの情報に基づき選択した遺伝子特異的な一塩基多型(以下 SNP と略記)を遺伝的マーカーとして、症例対照相関解析を行った。また、症例群を性別、年齢、罹患椎体数により層別化し、それぞれ独立に解析を行った。統計学的解析には χ^2 自乗検定、もしくは Fisher の正確検定を用いた。

ガイドライン作成は日本整形外科学会による整形外科・脊椎外科疾患領域のガイドライン作成の一環としても行った。文献検索・取得には国際医学情報センターに一部委託しつつ、リサーチクエスションの設定後、文献を査読しガイドラインを策定した。ガイドラインは仮策定後、日本脊椎脊髄病学会・日本整形外科学会での評価ならびに検証を行った。また現時点での診断・治療における問題提起を行い、単施設の研究では困難であった研究課題に対する多施設研究の設定を検討する。

平成 14 年度の分担研究者の研究では基礎的研究として吉川は BMP-2 のシグナル伝達経路の1つとして mitogen-activated protein kinase (MAPK)シグナル経路に注目し、骨芽細胞分化への影響を調べた。井ノ上・小宮らは連鎖解析にて最も強い有意差を認めた 21 番染色体テロメア領域を中心に、SNPs を用いた関連解析を行った。池川・池田は脊柱靭帯骨化症の疾患感受性遺伝子の候補として、MSX2、COL18A1、COL6A1 の 3 遺伝子についてケースコントロール相関解析を行った。内田はアデノウイルスを用いて損傷部位に直接神経栄養因子(glial cell line-derived

neuro-trophic factor: GDNF) 発現ベクターを導入、その遺伝子の脊髄内発現動態を免疫組織化学的に調べた。藤・岩崎はメカニカルストレスによる OPLL 患者由来靭帯細胞 (OPLL 細胞) 並びにその対照としての非 OPLL 細胞の遺伝子発現の変化を RT-PCR にて解析した。また抗ヒト Cbfa1 抗体を用いたヒト脊柱靭帯組織の免疫染色によるメカニカルストレスの影響の解析も行った。四ノ宮・加藤は DNA アレイを用いて、OPLL 臨床検体で強く発現を認める遺伝子の検索、および非骨化靭帯との比較で著明な発現差が認められる遺伝子の検索を行った。中村(孝)・秋山は Cre/loxP recombination system を用いて Sox9 遺伝子を組織特異的および時間特異的に欠失させ脊椎骨の形態的变化を観察した。守屋・橋本はラット脊髄損傷モデルでの osteopontin 発現と、その修復過程における役割を解析した。守屋・腰塚は成マウス脊髄損傷モデルに対し骨髄由来の造血幹細胞分画を移植し、行動学的・組織学的評価をおこない、その効果について検討した。山本・渡辺は異所性骨化誘導因子である recombinant human bone morphogenetic protein-2 を Rat 筋層内投与し、異所性骨化発現を経時的に解析し、糖代謝異常下における骨化関連因子の経時的変化を検討した。山本・木村は脊柱靭帯骨化モデル動物であり、高インスリン血症を発症させたラットを用い、インスリン、IGF-I が脊柱靭帯局所に与える影響を免疫組織学的に検討した。永田は靭帯骨化組織、靭帯未骨化組織の細胞質、細胞膜のプロテオーム解析を行った。川島は腱や靭帯細胞の分化・機能の制御メカニズムを明らかにする目的で、マウス歯根膜(歯周靭帯)細胞株 PDL-L2 を樹立し、その性質を調べた。臨床研究では岩本は頸椎後縦靭帯骨化症に対し頸椎椎弓形成術が施行された症例において、C2 まで椎弓割断を要した症例の術後頸椎前弯及び可動域の変化、あるいは椎弓割断後の後方連続性の再建による術後頸椎アライメ

ントに対する影響について調べた。木村・川口は頸椎 en bloc laminoplasty を施行し、10 年以上を経過した頸椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) 患者における、JOA スコアを用いた臨床成績および X 線学的所見について調べた。小宮・松永は頸椎後縦靭帯骨化症患者において脊髄症状を呈した患者と呈さなかった患者について種々の因子を解析して脊髄症状発症の危険因子を検討した。小宮・林は頸椎後方除圧術として、平林法に準じた片開き式椎弓形成術とハイドロキシアパタイト棘突起スパーサーを用いた棘突起縦割式を行っているため両椎弓形成術における周術期合併症の発生頻度を比較検討した。鑑は胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方進入前方除圧術の効果すなわち骨化靭帯摘出の是非に関する検討を行った。戸山・佐々木は C2 椎弓を拡大することが頸椎アライメントや術後成績に及ぼす影響を検討した。国分・田中は東北大学整形外科及びその関連病院で行っている東北大学脊椎外科懇話会の手術登録から、宮城県内で 1988 年から 2000 年までに手術が行われた全 13112 例を対象に、脊柱靭帯骨化症の疫学調査を行った。田口・豊田は MDCT を撮像した靭帯骨化症の画像所見について検討した。守屋・山崎は胸椎後縦靭帯骨化症の手術例について、術式別の成績を比較検討し、今後の術式選択の基準を解析した。山本・谷は高度の頸椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) に対する手術療法として顕微鏡視下の椎体亜全摘前方除圧固定術(前方法)と椎弓形成術(後方法)のどちらがより安全かを検討した。中原は脊椎黄色靭帯骨化症を合併した胸腰椎移行部圧迫骨折で両下肢麻痺を呈して手術例を評価した。石黒は胸椎後縦靭帯骨化症の手術的治療に関する研究として広範囲後方除圧矯正固定術治療成績を検討した。富田・川原は後縦靭帯骨化症に対する前方・後方アプローチによる脊髄全周除圧術の手術について検討した。

平成 15 年度の分担研究者の研究では基

礎的研究として大阪大学の吉川・樋口らは骨化進展の一機構と思われる機械的ストレスによる細胞骨格変化を調べた。医科学研究所の池田・井ノ上らは OPLL 患者靭帯細胞を骨芽細胞へ分化させた際に発現上昇する遺伝子の同定より、OPLL の骨化制御機構の解明を目指した。九州大学の岩本・塚本らは生体ラットの尾椎を対象とした独自の刺激装置を開発し、靭帯局所への伸張メカニカルストレスによる異所性骨化について検討した。福井大学の内田・馬場らは機械的圧迫ストレス存在下における脊髄神経細胞およびグリア系細胞の神経栄養因子発現を免疫組織化学的に調べた。弘前大学の田中・藤らは感受性遺伝子の網羅的同定を目指し、ゲノム全域連鎖解析を行った。弘前大学の岩澤・藤らはメカニカルストレスを加えた培養脊髄靭帯細胞における遺伝子発現の差異をトランスクリプトーム解析で捕らえた。東京医歯大の四宮は海綿骨からコラゲナーゼ処理して遊離する細胞の増殖能・多分化能を検討した。東京医大の渡辺・山本らは、糖代謝異常下における骨化関連因子の経時的変化を調査した。京都大学の関と中村らは内軟骨性骨化において肥大軟骨細胞に発現する転写因子の解析を行った。千葉大の腰塚・守屋らは慢性圧迫脊髄において正常脊髄と比較して発現量が増加あるいは減少している遺伝子の検索を行った。高知大学の岸本・谷らは脊髄索路症状を伴う頸椎後縦靭帯骨化症において術中に記録した上行性脊髄誘発電位 (SCEP) によって明らかとなった伝導ブロックの程度と重症度や改善率との関係、伝導ブロックのレベルと OPLL の関係について検討した。徳島大学の浜田・安井らは遺伝要因の一因として COL11A2 遺伝子に着目し、散発 OPLL 症例および非 OPLL 症例を対象に SNPs を用いた関連解析、連鎖不平衡解析を行った。久留米大学の永田は脊柱靭帯骨化組織を細胞膜と細胞質に分画し各々のプロテオーム解析を行った。新潟大の川島はマウス靭帯株細胞モデルにして靭帯細胞の骨芽細胞との相違について検討した。

細胞との相違について検討した。

臨床研究では慶応大学の小川・千葉らは分節型頸椎後縦靭帯骨化症に対する片開き式脊柱管拡大術の長期成績を報告した。東北大の田中・国分らは胸椎後縦靭帯骨化症での手術悪化例について検討した。山口大の金子・田口らは頸椎後縦靭帯骨化症の平均 11.7 年の保存的経過症例を検討した。千葉大の山崎らは胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術における術後症状の推移および脊柱アラインメントについて解析を行なった。和歌山県立医大の中川・吉田らは頸胸椎にわたる広範囲 OPLL に対する広範囲脊柱管拡大術手術成績について調査した。国立病院岡山医療センターの中原らは胸椎靭帯骨化症に対する手術成績について検討した。名古屋大の松山・石黒らは術中脊髄機能モニタリング法について報告した。金沢大の川原・富田らは胸椎後縦靭帯骨化症に対する脊髄全周除圧術の治療成績を検討した。滋賀医科大の森・松末らは頸椎後縦靭帯骨化症において体の硬さによる ADL 障害を訴えるものが多いことに着目し、日常生活に関する ADL 評価をおこなった。富山医薬大の川口・木村らは胸椎黄色靭帯骨化症の術後成績を調査した。鹿児島大の松永・小宮らは診療科別による申請状況の実態を知る目的で鹿児島県における頸椎後縦靭帯骨化症患者申請の実態調査を行った。鹿児島大学の林・小宮らは胸椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓切除術の成績を調査した。北海道大学の鏡らは胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方進入前方除圧術での成績不良例の検討を行なった。東京大学の星地・竹下らは星地・竹下らは鋸歯状の胸椎後縦靭帯骨化症の除圧手術におけるナビゲーションシステムを検討した。

平成 16 年度の分担研究者の研究では阪大・吉川らは BMP の内軟骨性骨化における役割を解明するために、骨・軟骨特異的に BMP シグナルの活性化と不活化を行った。医科研・井ノ上らはこれまでの OPLL ゲノム解析

に加え、OPLL に類似した疾患として知られている diffuse idiopathic hyperostosis (DISH) の COL6A1 遺伝子の関与について検討した。九大・岩本らは靭帯局所における伸張方向へのメカニカルストレスが重要な因子として注目し、生体ラットの尾椎に反復伸張ストレスを加え靭帯組織の応答を直接観察する実験モデルを開発した。福井大・馬場らは後縦靭帯骨化症の骨化形成過程におけるサイトカインの発現、詳細な局在について解明するため、手術時に採取した頸椎後縦靭帯骨化巣に対し骨化伸展様式の組織学的検討を行った。富山医薬大・木村らは頸椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) に対し頸椎椎弓形成術を施行し、5年以上経過した症例 55 例を対象として OPLL の骨化伸展の特徴を検討した。鹿児島大・小宮らは 1838 年世界初の後縦靭帯骨化症報告論文の検証・調査した。弘前大・古川らは脊椎靭帯骨化症に対する薬物治療のターゲットの検索を行った。東京医科歯科大・四宮らは頸椎前方除圧固定術後に生じる後咽頭腔の腫脹に関する研究をおこなった。慶応大・戸山らは片開き式脊柱管拡大術の長期成績について、特に重症度別の予後不良因子と術後頸髄症再悪化に着目して検討した。東北大・国分らは宮城県で手術が行われた 14,333 例を対象に、黄色靭帯骨化症による脊髄症の手術数と臨床疫学を検討した。山口大・田口らは脊髄力学特性データを有限要素法に導入し頸髄圧迫コンピュータ・シミュレーションを行い、バーチャル急性および慢性脊髄損傷実験を行った。京大・中村らは内軟骨性骨化における石灰化関連遺伝子群の解析を行った。千葉大・守屋らは損傷脊髄の機能再生に骨髄間質細胞由来シュワン細胞移植がおよぼす効果ならびに頸椎後縦靭帯骨化症に対する前方除圧固定術と椎弓形成術の比較検討を行った。高知大・谷らは脊柱管占拠率が 50%以上或いは 50%未満の頸椎後縦靭帯骨化症手術症例において前方法と後方法の合併症の有無およびその手術成績を比較し

た。和歌山県医大・吉田らは多椎管圧迫が頸髄症の手術成績に及ぼす影響についての研究を行った。徳島大・安井らは C7 棘突起を温存した頸椎椎弓形成術の中長期成績を調査した。岡山医療センター・中原らは頸椎後縦靭帯骨化症に対して手術的加療を行った症例について術後成績の評価ならびに、外傷契機により発症した症例と比較検討を行った。東京医大・山本らはレプチン抵抗性 Rat 脊柱靭帯細胞におけるインスリン・IGF-1 シグナルの検討を行った。名古屋大・石黒らは胸椎 OPLL における術中脊髄モニタリングについて検討した。金沢大・富田らは胸椎脊柱靭帯骨化症に対する小皮切による前方手術に関する研究を行った。滋賀医大・松末らは血清反応陰性脊椎関節症の感受性遺伝子同定に関する研究を行った。久留米大・永田らは脊柱靭帯骨化症における高感度発現プロテオミクス解析を行った。新潟大・川島らは靭帯細胞と骨芽細胞のメカニカルストレス応答性に関する研究を行った。

(倫理面での配慮)

本研究は血液サンプルに関しては、文部科学省・厚生労働省・経済産業省合同により平成 13 年 3 月 29 日に告示された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って行われた。DNA 検体については、当調査研究班に参加する 17 の医療施設における倫理委員会の承認の下、書面による被験者のインフォームドコンセントを得た後に収集されたものである。

C. 研究結果 および D. 考察

候補遺伝子として 35 遺伝子を選択し、合計 109SNP のジェノタイピングを行った結果、1 遺伝子の SNP において OPLL 発症との相関が示唆された (χ 自乗検定: $p=0.00083$)。しかし、

多重検定に対するボンフェローニの補正後は $p=0.09$ となり、完全に有意と結論づけられるものではなかった。また、性別、年齢、罹患椎体数によって層別化したグループに特異的な相関が認められたものはなかった。過去に OPLL との相関が報告されている 3 遺伝子 (COL11A2, NPPS, TGFBI) について、我々の症例を用いて検証を試みたが、3 遺伝子のいずれにおいても相関は再現されなかった。我々の結果が偽陰性である可能性の検証目的に、それぞれに遺伝子型危険率を3と仮定した場合のアレル β 過誤率を算出した。COL11A2, TGFBI の β 過誤率はともに 0.05 以下となり、偽陰性を充分否定できたが、NPPS では 0.13 となり、わずかではあるが偽陰性の危険が残った。結論を得るには今後さらなる解析が必要である。

ガイドライン策定に関しては米延策雄大阪南医療センター副院長を中心としてガイドライン委員会が作られた。本症の診療上の判断において求められるリサーチクエストを 4 章、12 節、約 100 項目設定し、リサーチクエストを分析し、これに対するエビデンス検索のためのキーワード設定をおこなった。設定したキーワードによる文献一次検索により、日本語文献約 800 篇、英語文献約 400 篇を選定した。さらに弁別・取捨選択をおこなって採用した文献を査読委員に委ね、エビデンステーブルを作成した委員によるサイエンティフィックステートメントが作成後、委員会において校閲の後、完成した。これらは現在進行している日本整形外科学会による整形外科・脊椎外科疾患領域のガイドライン作成の一環でもあり、特に頸椎症性脊髄症および腰椎椎間板ヘルニアガイドラインとの整合性にも配慮している。

平成 14 年度の分担研究では吉川は

MAPK/extracellular signal-regulated kinase (MEK)の特異的阻害剤により、骨芽細胞分化マーカーであるアルカリフォスファターゼ活性の上昇と細胞外基質の石灰化の促進を認め、また、間葉系細胞 C2C12 細胞に MEK の活性化型 cDNA を導入すると BMP-2 による骨芽細胞分化が抑制され、逆にドミナントネガティブ型 cDNA を導入するとアルカリフォスファターゼ活性の上昇がみられたことから、MAPK シグナル伝達経路の抑制により BMP 応答性が亢進し、異所性骨化を導くことが推測され、このシグナル伝達系が脊柱靭帯骨化症の成因の一つである可能性を示した。井ノ上・小宮らは SNPs を用いた関連解析を行い、7 遺伝子、14 SNPs で OPLL への関与が示唆する結果を得た。池川・池田は脊柱靭帯骨化症の疾患感受性遺伝子の候補として、MSX2、COL18A1、COL6A1 の 3 遺伝子についてケースコントロール相関解析を行ったが、有意な相関を認めなかった。内田は非増殖型アデノウイルスベクターにより損傷脊髄内の細胞への神経栄養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor: GDNF) 発現ベクターを導入、蛋白発現を確認した。藤・岩崎は OPLL 患者の脊柱靭帯細胞は骨形成系細胞へある程度分化していること、メカニカルストレスによってさらにそれが助長される可能性を示した。四ノ宮・加藤の DNA アレイを用いた研究では骨形成関連因子の顕著な発現は認めず、著明な発現差が見られた遺伝子の中にも骨形成関連因子は認めなかった。中村(孝)・秋山は Pax3-Cre トランスジェニックマウスと Sox9 floxed allele を交配し Sox9 遺伝子を欠失させたところ、これらのコンディショナルノックアウトマウスでは下位胸椎および腰椎が完全に欠損した。その他、肋骨の低形成も認められた。Sox9 は脊

椎骨形成においても必須であることを示した。守屋・橋本は mRNA とタンパクが脊髄損傷後 3 日において増加することならびに osteopontin の発現が炎症反応の進展と関連を示した。守屋・腰塚は造血幹細胞を移植した群では行動の改善が得られ、生着細胞の神経系細胞への分化が認められたことから、骨髓由来の造血幹細胞分画の移植により、マウス脊髄損傷モデルにおいて後肢機能の改善が得られたことを示した。山本・木村はインスリン抵抗性存在下に、Zucker Fatty Rat の椎間板において、インスリン、IGF-I に対する感受性が増強し、MAP キナーゼを介した細胞増殖作用が、椎間板の変性、膨隆に促進的に作用した可能性を示した。山本・渡辺は BMP-2 投与にて異所性骨化を確認することを報告した。永田は後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症の靭帯骨化組織の細胞膜、細胞可溶部分の両方に糖鎖が付いたタンパク質と、糖尿病に重要であると言われる糖タンパク質を見ることができたと報告した。川島は歯根膜細胞は骨芽細胞への分化能を保持しながらも、通常の条件ではその分化が抑制されていること、また、ホメオボックスを持つ転写因子 Msx2 が分化抑制にかかわっていることから、Msx2 の発現低下を来すメカニズムが OPLL 発症機序と深くかわる可能性を明らかにした。

岩本は C2 まで椎弓割断を要した症例は、術後頸椎前弯及び、可動域の減少が有意に大きく、また椎弓割断後の後方連続性の再建については、術後頸椎アライメントに有意な影響を与えなかったことを示した。木村・川口は頸椎 en bloc laminoplasty 施行後 10 年以上を経過した頸椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) 患者では最終調査時の JOA スコア改善率は 50% と保たれており、良好な臨床成績が得られ、X

線学的所見では術後頸椎後彎変形、頸部可動域制限が問題としてあげられることを示した。小宮・松永は靭帯骨化による残余脊柱管径が 6mm 未満の症例は全例脊髄症状を呈して、6mm 以上の症例で脊髄症状の有る症例は無い症例に比べ頸椎の可動域が有意に大きかったことから、脊髄症状発現には静的因子に加えて動的因子の関与が重要であることを明らかにした。小宮・林は神経合併症として、片開き式椎弓形成術では血腫による麻痺が、棘突起縦割式椎弓形成術では C5 麻痺が特徴的であったことを示した。鑑は急峻な後方突出形態を呈した後弯部にある胸椎後縦靭帯骨化症では一次的に骨化靭帯を摘出したほうが、むしろ確実な除圧効果が得られる可能性を示す手術成績を示した。戸山・佐々木は C2 以下の拡大例においては、他群と比し後弯傾向にあるものの有意差はなく、術後の JOA score、改善率、頸肩部痛も有意差なく、良好な結果が得られたことから必要なら C2 椎弓の除圧もためらうべきではないと報告した。国分・田中の疫学調査では脊柱靭帯骨化症は 598 例で、全脊椎手術の 4.5% を占めており、1 年間あたりの手術数はおおよそ 50-60 人/年で増加傾向にあったこと、男女比は 2.6:1 で、手術時平均年齢は男性が 60 歳、女性が 62 歳であったことを示し、さらに頸部脊髄症を呈した手術例のうち、後縦靭帯骨化 (OPLL) が主因と考えられた症例は 18.6% で、一方胸部脊髄症の手術が行われた中の 47.2% が OPLL や黄色靭帯骨化症 (OLF) が原因と考えられる結果を示した。田口・豊田は造影矢状断像では骨性要素に加えて椎間板造影矢状断像は骨性要素に加えて椎間板隙に描出し、術後の除圧状態の確認も良好であったことから MDCT 矢状断像は断層像に匹敵し、断層撮

影は省略可能であると報告した。守屋・山崎は後方除圧術では、術直後の麻痺例および術後短期間での麻痺進行例が存在し、術後中長期的な再悪化の可能性も高いため。椎弓切除単独での適応はなく、原則的に Instrumentation 固定を併用すべきと考えられること、骨化摘出術は、成功例の改善率が極めて良好であり、第一選択とすべき術式であるが、術前脊髄高度障害例では骨化の摘出にこだわるべきではなく、Instrumentation 固定による制動効果に期待してもよいと考えられること、後方除圧固定術では、改善率は比較的良好であり、術直後の麻痺例がなく、中長期的な再悪化もないことから術前脊髄高度障害例、骨化摘出が困難な例には有力な選択肢となり得ることを報告した。山本・谷は機能障害の改善は前方群が有意にすぐれ、神経合併症は後方法では 33%に認められ、前方法ではなかったことから、高度の頸椎 OPLL に後方法を適用する場合、脊髄モニターにより神経合併症の予防に努めると同時にその原因を究明する必要があることを示した。中原は胸腰椎移行部圧迫骨折の患者で両下肢麻痺を呈した場合は、黄色靭帯骨化症の合併に留意しその対応を考慮するべきである、とした。石黒は骨化形態に関係なく広範囲後方除圧矯正固定術は良好な結果であったことを報告した。富田・川原は後縦靭帯骨化症に対する前方・後方アプローチによる脊髄全周除圧術の良好な手術成績を報告した。

平成 15 年度の分担研究では吉川・樋口らはアクチン重合阻害剤の一時処理により、骨芽細胞はアクチンストレスファイバーの消失とその再構築がなされること、このときの骨芽細胞分化マーカーの上昇とオステオカルシン分泌上昇、細胞外基質石灰化亢進は BMP2 存

在下で増強されたことを報告した。これは細胞骨格の変化により BMP 応答性が亢進し、異所性骨化を導くことが推測され、機械的ストレスによる細胞骨格変化が脊柱靭帯骨化症進展の成因の一つである可能性を示している。池田・井ノ上らはヒト間葉系幹細胞 (human Mesenchymal Stem Cell; hMSC)、OPLL 患者の靭帯細胞におけるマイクロアレイ解析で PLZF に着目し、その発現レベルの経時的パターンを調べた。さらに遺伝子発現抑制実験及び強制発現に成功し、PLZF が CBFA1 の上流で働き、骨芽細胞分化に重要な因子であり、OPLL の治療につながる可能性を示した。岩本・塚本らは生体ラットの尾椎に反復する伸張ストレスを負荷することで、異所性骨化および後縦靭帯に沿って新生軟骨の出現を捕らえ、OPLL の成因のうち外的因子として靭帯局所への伸張メカニカルストレスがある可能性を示した。内田・馬場らは機械的ストレスによって引き起こされるニューロンへの刺激伝達障害、アストロサイトによる神経栄養因子産生が誘因となり、各遺伝子発現パターンが変化し、その結果 autocrine, paracrine mechanism により、ニューロン生存、維持機構が作動している可能性を示した。田中・藤らはゲノム全域連鎖解析で、21 番染色体テロメア領域に最も強い連鎖のあることを明らかにした。さらに SNPs を用いた患者・対照関連解析を行い COL6A1 での OPLL への関与の可能性を示した。岩澤・藤らは培養脊柱靭帯細胞にメカニカルストレスを加え、それによる遺伝子発現の差異を cDNA マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析によりこれまでに報告された遺伝子に加え endothelin-1 が同程度の発現増加を認めたことを報告した。さらに RT-PCR 法や ELISA 法などの分析により、OPLL 患者由

来細胞ではメカニカルストレスにより ET-1 の発現が mRNA レベル・タンパクレベルでともに増加し、ET 受容体 A や PGI₂ の介在するパラクライン機構を介して、靭帯の骨化機構が促される可能性を示した。四宮は海綿骨からコラゲナーゼ処理して遊離する細胞は、骨髄液由来接着系細胞と同等の増殖能と多分化能を有することを示し、海綿骨は間葉幹細胞源として有用であることを報告した。渡辺・山本らは rhBMP-2 を Rat 下肢筋層間に挿入することで、異所性骨化発現を経時的に解析し、糖代謝異常下における骨化関連因子の経時変化を検討、報告した。関と中村らは内軟骨性骨化において肥大軟骨細胞に発現する転写因子の解析を行ない、スネイル・ファミリー転写因子(Snail, Slug)が肥大軟骨細胞に強く発現していること、また、軟骨細胞の細胞外基質である 2 型コラーゲンとアグリカンの遺伝子発現を制御していることを見だし、Snail/Slug は骨形成に重要な機序の一つである細胞外マトリクスの転換を調節している分子であると考えられることから、骨化性病変の予防と治療法を開発する上で Snail/Slug が有用な標的分子の一つであることを報告した。腰塚・守屋らは慢性圧迫性脊髄障害モデルとして ttw mouse に対して cDNA マイクロアレイを用い、慢性圧迫脊髄において正常脊髄と比較して発現量が増加あるいは減少している遺伝子の検索をおこない、16 の候補遺伝子について発現量の減少を確認した。現在、これらの遺伝子の脊髄組織における発現について解析を進めており、今後、これらの遺伝子の機能について検討を進めていくとのことであった。岸本・谷らは上行性脊髄誘発電位 (SCEP) によって明らかとなった伝導ブロックの程度と重症度や改善率との関係、伝導ブロックのレベルと OPLL

の関係について検討し、完全ブロックの症例は麻痺の程度は他の症例と差はなかったが、ブロック判定不能群と比べ麻痺の改善率が有意に高く、罹病期間も有意に短かったこと、伝導ブロックは 71 % の症例で OPLL の最大占拠高位に一致して起こっていたことを報告した。浜田・安井らは COL11A2 遺伝子と OPLL の関連を検証したが、今回の解析では OPLL 症例が 75 例と少数であったこともあり疾患と遺伝子多型との相関は検出できなかったと報告した。永田は発現タンパク質として IRS, IGF, グルコース輸送タンパク質などが可溶性細胞膜に存在し、可溶性細胞質には存在しなかったことを示した。川島は靭帯細胞では Runx2 の転写活性が抑制されることにより、骨芽細胞への分化ならびに石灰化が抑制されていることを示した。また、OPLL 患者の靭帯骨化部では Msx2 の著明な減少が認められたところから、Msx2 発現量減少の原因究明が OPLL の発症と治療に必須であると報告した。また、靭帯細胞は、骨芽細胞とは異なり、メカニカルストレスを負荷しても骨芽細胞の分化マーカーを発現したり石灰化したりすることはなかったことからメカニカルストレスの受容とシグナル伝達においても特異な機構が働いている可能性を示した。

小川・千葉らは頸椎分節型 OPLL に対する片開き式脊柱管拡大術の長期成績は非分節型に比べ劣っていることを報告し、非分節型に比べ頸椎可動域が保たれていることがその原因の一つとして推測した。田中・国分らは胸椎 OPLL で易損性の高い脊髄に対して椎弓切除と後方 instrumentation を行う例では、脊髄除圧の椎弓切除術を他の手術操作に優先することを推奨した。金子・田口らは頸椎後縦靭帯骨化症平均 11.7 年の保存的経過症例で

は、骨化の進展の有無や SAC の変化に関しては、JOA score 不変例と低下例に有意な差は認めなかったが、JOA 不変例では、低下例に比較し、有意に頸椎可動域が制限されていることを示した。山崎らは胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術において後弯矯正率と術後成績の間に有意な相関はなかったことと、症状は術後緩徐に改善したことから、後方インストゥルメンテーション固定の主な効果は、後弯矯正ではなく制動であると推察した。中川・吉田らは頸胸椎にわたる広範囲 OPLL に対する広範囲脊柱管拡大術 12 例の手術成績について、術前 JOA score は 1/11 から 9/11、平均 4.4/11 であり、術後 JOA score は 4/11 から 11/11、平均 7.2/11 であり、改善率は 0 から 100% で矢状面アライメントも保持されていたと報告した。中原らは胸椎靭帯骨化症に対する手術成績について臨床評価によるレベル診断は約 2 割に可能であり、CTM 画像によるレベル判断は約 4 割の症例で行われていたことを報告した。松山・石黒らは脊髄誘発電位 (SCEP)・頭蓋刺激脊髄導出法・脊髄刺激筋導出法などの問題点を指摘し、現時点では経頭蓋高頻度電気刺激による筋電位導出法 (CMAP 法) が現実的であるとし、実際の有効例を提示した。川原・富田らは脊髄全周除圧術の後方手術後に症状の改善に乏しい場合には前方除圧固定を行うことが望ましいと報告した。森・松末らは既存の functional index のうち同様に脊柱の骨化をきたす疾患である強直性脊椎炎での日常生活の評価基準 (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASFI) を用い、OPLL 患者での ADL を評価し、BASFI を用いる事の有用性を検討し、将来のより理想的な OPLL 患者の ADL 評価基準の確立につき検討した。

川口・木村らは胸椎黄色靭帯骨化症の患者 22 名の術後成績を調査し、予後に及ぼす要因について検討し、術前深部感覚障害の認められた例の改善率は有意に劣っていることを明らかにした。松永・小宮らは鹿児島県における頸椎後縦靭帯骨化症患者申請の実態で、整形外科からの申請に比べ脳神経外科からの申請患者は軽症である傾向があることを示した。林・小宮らは 22 例の JOA スコアによる改善率は 35.4% であり、術直後悪化例を 4 例認めたので、胸椎 OPLL に対する椎弓切除術の成績は良好とはいえず、術式の検討が必要であると報告した。鏡らは胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方進入前方除圧術について除圧効果は大きいですが、手術のリスクは大きく、後方除圧のみでは脊髄症状の改善が期待できない例に限定されるべきであることと、骨化靭帯の摘出は骨化巣の形態を検討して適応をきめるべきであることを報告した。星地・竹下らは鋸歯状の胸椎後縦靭帯骨化症の除圧手術におけるナビゲーションシステムの有用性を報告した。

平成 16 年度の分担研究では阪大・吉川らは BMP は軟骨で活性化すると軟骨と骨を増大させる方向に働くが、骨で BMP シグナルを活性化し続けると、骨構造の破綻が起きることを明らかにした。医科研・井ノ上らは COL6A1 多型はチェコ DISH 患者との関連は認めなかったものの、イントロン 32(-29) 多型で日本人 DISH と有意な相関を認め、COL6A1 遺伝子は日本人における骨化傾向と関連する遺伝子と推測した。九大・岩本らはラット後縦靭帯、前縦靭帯は純粋な伸張ストレスの影響で、靭帯の肥厚、変性を伴った異所性の軟骨・骨形成がもたらされることが確認した。福井大・馬場らはヒト OPLL 組織における内軟骨性骨化

過程では、non-OPLL 組織において認めた骨棘先端部での骨化形成過程に比べ特に石灰化前線部での活動性の亢進を明らかにした。富山医薬大・木村らは骨化伸展の様式は、およそ以下の 3 群に分けられると報告した。第 1 群:術直後の骨化伸展は緩徐で、1 年以降に大きく伸展が見られるものであり、これらは 40 歳代の比較的若く、連続型、混合型の OPLL に多いという特徴。第 2 群:術直後に骨化伸展が著しく 1 年以降には伸展が緩徐になるものであり、これらは 50 から 60 歳代の高齢者で、連続型、混合型の OPLL に多いという特徴。第 3 群:骨化伸展が顕著でない症例であり、年齢は問わず分節型に多く認められるという特徴。鹿児島大・小宮らは後縦靭帯骨化症の世界初の発表論文を検証し本症の成因に関する考察で大変興味深い知見を得た。弘前大・古川らは治療薬のターゲットとして検討の意義があると報告した。東京医科歯科大・四宮らは最も腫脹が強くなるのは術後 1~2 日であった。また、固定範囲が C4 椎体以上におよぶもの、手術時間が 3 時間以上におよぶもので腫脹が強くなる傾向があることを報告した。慶応大・戸山らは 10 年以上経過観察をした 30 例中 2 例(6.7%)にのみ骨化の進展による頸髄症の再悪化を認めた。このことから本術式の除圧効果は長期的にも維持されると報告した。東北大・国分らは OLF 単独による胸髄症の症例は 141 例、OLF に後縦靭帯骨化(OPLL)を合併した症例は 25 例であったこと、術前の胸髄症スコアは 11 点満点で平均 5.2 点であり、術後平均 2.8 年の経過観察で平均 7.9 点に改善していた。平均改善率は 47%であったと報告した。山口大・田口らは外傷性急性脊髄損傷モデルでは、脊髄内応力は急激に上昇し、脊髄は高度に傷害された、長年ゆ

っくりと脊髄圧迫が進んでいくCSMやOPLLモデルでは脊髄内応力は常に低く保たれ、脊髄傷害は起こしにくく、症状も出にくいと考えられること、またCSMやOPLLの急性悪化モデルは、前方からの慢性圧迫状態に後方から動的圧迫が加わることで再現できたこと、そして脊髄内応力は脊髄の後方を中心に急上昇し、指のしびれ、Numb clumsy hand、手指巧緻運動障害や歩行障害などの臨床症状を説明できたと報告した。京大・中村らは同定された石灰化を促進あるいは抑制していると考えられる遺伝子群の中から OB cadherin に注目し解析を進めた結果、OB cadherin が内軟骨性骨化において重要な役割を果たす事が明らかにした。千葉大・守屋らは脊髄損傷に対する骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植の有用性が証明され、細胞移植療法への応用の可能性を示唆し、また椎弓形成術の成績不良因子として、脊髄の後方移動が不十分なことに加え、最大圧迫高位での椎間可動性の存在を示唆した。高知大・谷らは頸椎部 OPLL に対して前方除圧固定術を施行する場合、顕微鏡を用いて骨化巣を丁寧に、かつ、慎重に薄く削り、骨化巣を前方へ浮上させることで脊髄損傷を回避すれば、後方法に比べて良好な手術成績を得ることができると報告した。和歌山県医大・吉田らは圧迫性頸髄症全体では画像上の多椎間圧迫と JOA 改善率の間には統計学的に有意な相関を認めなかったが、疾患別の検討では OPLL で脊髄圧迫数と JOA 改善率が相関する傾向(p=0.09)を認めると報告した。徳島大・安井らは頸椎症性脊髄症に対する C7 棘突起温存、椎椎弓形成術は長期間にわたり、神経学的改善が維持されていたと報告した。岡山医療センター・中原らは外傷の有無による差異がなかったことを

報告した。東京医大・山本らは主にIRS-1を介する細胞増殖シグナルの亢進がその靭帯骨化過程に関与することを免疫組織学的に示した。名古屋大・石黒らは術中脊髄モニタリングの重要性を報告した。金沢大・富田らは胸椎靭帯骨化症に対する前方・後方アプローチによる脊髄全周除圧術において、我々は前方アプローチを約7cmの小皮切で展開し手術を施行した。小皮切で行うことにより患者の侵襲を小さくすることができ、術後疼痛も軽減することができたと報告した。滋賀医大・松末らはCYP17の遺伝子多型(-34T>C)は日本人男性HLA-B27陰性SNSA患者の発症に有意に関連していると報告した。久留米大・永田らは蛍光染色による高感度発現プロテオーム解析を行うことにより、より多くのタンパク質を検索し、糖鎖修飾作用を観察したところ、タンパク質と糖鎖との共有結合の違いを示した。新潟大・川島らは靭帯細胞には、MSによって誘導される石灰化刺激に対する抑制機構が働いていることが明らかにし、この抑制機構は、以前報告したMsx2を介する抑制機構とは異なるもので、両者は協調的に作用していると考えられると報告した。

E. 結論

骨・軟骨代謝にかかわる遺伝子群の知見は年々増え続けている。より効果的、効率的な原因遺伝子検索に向けて、家系内発症例を用いた連鎖解析は非常に強力なツールとなりうる。具体的には、複数の患者を含む大家系を用いたパラメトリック連鎖解析、もしくは罹患同胞対を用いたノンパラメトリック連鎖解析でゲノム上の責任遺伝子座を大まかに絞った後に、孤発症例を用いた相関解析によって原因遺伝子をピンポイントで特定するという手法である。大家系については、OPLLの発症好発

年齢が中年以降であることを考慮すると、症例収集は困難を極めることが予想される。しかし、同胞相対危険度が30%近い本疾患では、罹患同胞対の収集は比較的容易なはずであり、多数の罹患同胞対を用いたノンパラメトリック連鎖解析は、現時点でとり得る最も有効な方法の一つであろう。そのため今後の班研究では分担研究者を大幅に増加することで、同胞・大家系列の収集を目指す。

出版やインターネットなどによる公開でガイドラインの普及を目指す一方で、未解決の臨床問題への多施設研究を行っていく。脊柱靭帯骨化症の実態調査は昭和60年に大規模に行われているが、20年が経過して脊柱靭帯骨化症の理解が広まり、手術治療を中心とした治療法の進歩や患者数・年齢の変化などにより現状と一致しない点が多くなりつつある。したがって公衆衛生学教室の協力のもとにガイドライン普及前における疾患特異的な実態調査を行い、診療の基礎データ収集を行っていく。

F. 健康危険情報

現在、介入をおこなう研究は行われておらず、またゲノム研究においては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日 文部科学省 厚生労働省 経済産業省)」に従っており、検体の提供者からは、書面によるインフォームドコンセントを取得し、特に、個人情報の保護に留意している。

Ⅱ 研究成果の刊行に関する一覧表

【平成14年度】

【雑誌】

氏名	論文タイトル名	媒体名	巻号	ページ	出版年
○ Koshizuka, Y., Kawaguchi, H., Ogata, N., Ikeda, T., Mabuchi, A., Seichi, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikegawa, S.	Nucleotide pyrophosphatase gene polymorphism associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. 17., 2002.	J Bone Miner Res	17	138-144	2002
○ Ogata, N., Koshizuka, Y., Miura, T., Iwasaki, M., Hosoi, T., Shiraki, M., Seichi, A., Nakamura, K., Kawaguchi, H.	Association of bone metabolism regulatory factor gene polymorphisms with susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine and its severity. 2002.	Spine	27	1765-1771	2002
Higuchi, C., Myoui, A., Hashimoto, N., Kuriyama, K., Yoshioka, K., Yoshikawa, H., Itoh, K.	Continuous inhibition of MAPK signaling promotes the early osteoblastic differentiation and mineralization of the extracellular matrix.	J Bone Miner Res	17	1785-1794	2002
Tsumaki, N., Nakase, T., Miyaji, T., Kakiuchi, M., Kimura, T., Ochi, T., Yoshikawa, H.	Bone morphogenetic protein signals are required for cartilage formation and differently regulate joint development during skeletogenesis.	J Bone Miner Res	17	898-906	2002
Nakase, T., Ariga, K., Meng, W., Iwasaki, M., Tomita, T., Myoui, A., Yonenobu, K., Yoshikawa, H.	Distribution of genes for parathyroid hormone (PTH)-related peptide, Indian hedgehog, PTH receptor and patched in the process of experimental spondylosis in mice.	J Neurosurg	97	82-87	2002
Kuriyama, K., Higuchi, C., Tanaka, K., Yoshikawa, H., Itoh, K.	A novel anti-rheumatic drug, T-614, stimulates osteoblastic differentiation in vitro and bone morphogenetic protein-2 induced bone formation in vivo.	Biochem Biophys Res Commun	299	903-909	2002
妻木範行, 中瀬尚長, 宮地高弘, 越智隆弘, 吉川秀樹.	軟骨形成におけるBMPの役割	骨・関節・ 靭帯	15	255-260	2002
吉川秀樹.	BMPの応答制御機構の解析	The Bone	16	85-89	2002
○ Furushima, K., Shimo-onoda, K., Maeda, S., Nobukuni, T., Ikari, K., Koga, H., Komiya, S., Nakajima, T., Harata, S., Inoue, I.	Large-scale screening for candidate genes of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine.	J Bone Miner Res	17	128-137	2002
Shimo-onoda, K., Tanaka, T., Furushima, K., Nakajima, T., Toh, S., Harata, S., Yone, K., Komiya, S., Adachi, H., Nakamura, E., Fujimiya, H., Inoue, I.	Akaike's information criterion for a measure of linkage disequilibrium.	J Hum Genet	47	649-655	2002

氏 名	論文タイトル名	媒体名	巻号	ページ	出版年
Kurata, K., Higaki, H., Miura, H., Mawatari, T., Murakami, T., Iwamoto, Y.	Influences of newly formed woven bone on tissue stresses in rat dorsal vertebrae subjected to mechanical loading.(A study based on morphological measurement using a Micro-CT and computational stress analysis.	JSME Int J	45	558-566	2002
Maeda, T., Arizono, T., Saito, T., Iwamoto, Y.	Cervical alignment, range of motion and instability after cervical laminoplasty.	Clin Orthop	401	132-138	2002
Sakai, H., Jingushi, S., Shuto, T., Urabe, K., Ikenoue, K., Okazaki, K., Kukita, T., Kurita, A., Iwamoto, Y.	Fibroblasts from the inner granulation tissue of the pseudocapsule in hips at revision arthroplasty induce osteoclast differentiation, as do stromal cells.	Ann Rheum Dis	61	103-109	2002
Tanaka, K., Tsumaki, N., Christine, A.Kozak, Matsumoto, Y., Nakatani, F., Iwamoto, Y., Yamada, Y.	A Kruppel-Associated Box-Zinc finger protein, NT2, represses cell Type-Specific promoter activity of the α (XI) collagen gene.	Mol Cell Biol	22	4256-4267	2002
Matsumoto, Y., Tanaka, K., Hirata, G., Hanada, M., Matsuda, S., Shuto, T., Iwamoto, Y.	Possible involvement of the vascular endothelial growth factor-Flt-1-Focal adhesion kinase pathway in chemotaxis and the cell proliferation of osteoclast precursor cells in arthritic joints.	J Immunol	168	5824-5831	2002
Tschiya, K., Nagamine, R., Iwamoto, Y.	Discover vertebral lesion in ankylosing spondylitis: differential diagnosis with discitis by magnetic resonance imaging.	Mod Rheumatol	12	113-117	2002
Jingushi, S., Urabe, K., Okazaki, K., Hirata, G., Sakai, A., Ikenoue, T., Iwamoto, Y.	Intramuscular bone induction by human recombinant bone morphogenetic protein-2 with beta-tricalcium phosphate as a carrier: in vivo bone banking for muscle-pedicle autograft.	J Orthop Sci	7	490-494	2002
Kawaguchi, Y., Kanamori, M., Ishihara, H., Nakamura, H., Sugimori, K., Kimura, T.	Progression of ossification of the posterior longitudinal ligament following en bloc cervical laminoplasty.	J Bone Joint Surg	83A	1798-1802	2001
Kawaguchi, Y., Kanamori, M., Ishihara, H., Nakamura, H., Sugimori, K., Kimura, T.	Minimum 10-year followup after en bloc cervical laminoplasty.	Clin Orthop			inpress
Maeda, S., Nobukuni, T., Shimo-onoda, K., Hayashi, K., Yone, K., Komiya, S., Inoue, I.	Sortilin is upregulated during osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes extracellular matrix mineralization.	J Cell Physiol	193	73-79	2002
Matsunaga, S., Sakou, T., Hayashi, K., Ishidou, Y., Hirotsu, M., Komiya, S.	Trauma-induced myelopathy in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament.	J Neurosurg (Spine 2)	97	172-175	2002

氏 名	論文タイトル名	媒体名	巻号	ページ	出版年
Hiraoka, K., Zenmyo, M., Komiya, S., Kawabata, R., Yokouchi, M., Suzuki, R., Hamada, T., Kato, S., Nagata, K.	Relationship of p21(waf1/cip1) and differentiation in chondrosarcoma cells.	Virchows Arch	440	285-290	2002
Furushima, K., Shimo-onoda, K., Maeda, S., Nobukuni, T., Ikari, K., Koga, H., Komiya, S., Nakajima, T., Harrata, S., Inoue, I.	Large-scale screening for candidate genes of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine.	J Bone Miner Res	17	128-137	2002
Yamaura, I., Yone, K., Nakahara, S., Nagamine, T., Baba, H., Uchida, K., Komiya, S.	Mechanism of destructive pathologic changes in the spinal cord under chronic mechanical compression.	Spine	27	21-26	2002
shimo-onoda, K., Tanaka, T., Furushima, K., Nakajima, T., Toh, S., Harata, S., Yone, K., Komiya, S., Adachi, H., Nakamura, E., Fujimiya, H., Inoue, I.	Akaike's information criterion for a measure of linkage disequilibrium.	J Hum Genet	47	649-655	2002
横内雅博, 松永俊二, 米 和徳, 小宮節郎, 吉村昭彦.	細胞内蛋白分解系を介する骨吸収調節機構.	THE BONE	16	71-75	2002
福元銀竜, 米 和徳, 井尻幸成, 小宮節郎, 川内義久, 鮫島浩司.	骨粗鬆症性脊椎骨折後遅発性神経麻痺に対する手術成績.	西日本脊椎研究会誌	28	20-23	2002
中村 真, 築瀬光宏, 村永実幸, 田中信次, 川内義久, 小宮節郎.	骨粗鬆症性椎体骨折後遅発性に生じた椎間孔部神経根障害の手術治療.	西日本脊椎研究会誌	28	55	2002
築瀬光宏, 村永実幸, 中村 真, 田中信次, 武富栄二, 小宮節郎.	骨粗鬆症性椎体骨折後遅発性麻痺に対する脊椎後方短縮術の経験.	西日本脊椎研究会誌	28	56	2002
井尻幸成, 武富栄二, 築瀬光宏, 領木良浩, 安松英夫, 米 和徳, 森本典夫, 小宮節郎.	骨粗鬆症性椎体骨折後遅発性麻痺に対する脊椎後方短縮術の経験.	西日本脊椎研究会誌	28	123-125	2002
林 協司, 松永俊二, 米 和徳, 小宮節郎.	低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病に合併した頸椎後縦靭帯骨化症.	西日本脊椎研究会誌	28	139-142	2002
山元拓哉, 恒吉康弘, 井尻幸成, 林 協司, 領木良浩, 小宮節郎, 出沢 明.	胸椎部dumbbell腫瘍に対するVATSの経験.	整形外科と災害外科	51	15-18	2002
長友淑美, 北薊 亨, 菊野光郎, 菊野竜一郎, 林 協司, 松永俊二, 米 和徳, 小宮節郎.	高齢者部脊柱管狭窄症非手術例における臨床症状の変化.	整形外科と災害外科	51	19-20	2002
林 協司, 米 和徳, 松永俊二, 精松昌彦, 神園純一, 春田くみ子, 小宮節郎.	頸椎症性脊髄病に対する椎弓形成術後の頸椎アライメント一片開き式と棘突起縦割式の比較一.	整形外科と災害外科	51	312-314	2002