厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究

平成17年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　中村　耕三

目　次

Ⅰ．班員構成

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 …… 3

Ⅱ．総括研究報告書

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…… 7

Ⅲ．遺伝子解析・ガイドライン

1.　後縦靭帯骨化症の遺伝子解析…… 15
　理化学研究所・遺伝子多型研究センター
　池川志郎

2.　頚椎後縦靭帯骨化症の一般向け診療ガイドライン策定に関する研究…… 17
　独立行政法人国立病院機構　大阪南医療センター
　米延策雄

Ⅳ．多施設研究

1.　頚椎後縦靭帯骨化症における神経症状発現予測因子に関する大規模横断的研究　… 21
　第１報：調査方法について
　鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科学
　松永俊二、林　協司、小宮節郎

2.　胸椎後縦靭帯骨化症手術例の治療成績に関する多施設研究…… 26
　慶應義塾大学整形外科
　松本守雄、千葉一裕、戸山芳昭

3.　脊柱靭帯骨化症患者の痛み調査　多施設研究のためのデザイン作成…… 28
　東京大学整形外科
　竹下克志、星地亜都司、川口　浩、中村耕三
　名古屋市立大学看護学
　藤原奈佳子

Ⅴ．分担研究報告書

1.　網羅的遺伝子発現解析による後縦靭帯骨化症関連遺伝子同定…… 33
　東京大学・医科学研究所
　井ノ上逸朗

2.　強直性脊椎炎の原因遺伝子同定に関する研究…… 38
　滋賀医科大学整形外科

森　幹士、猿橋康雄、高橋　忍、松末吉隆
滋賀医科大学臨床検査部
茶野徳宏、岡部英俊
理化学研究所遺伝子多型センター
池川志郎
3. 脊柱靭帯骨化症に関する研究 …… 40
新潟大学大学院
遠藤直人
4. 脊柱靭帯骨化症に関する研究 …… 41
昭和大学整形外科
阪本桂造
5. 骨系統疾患と脊柱靭帯骨化を持つ症例の遺伝子異常に関する研究 …… 42
徳島大学大学院
安井夏生
6. Runx2 の異所性骨化誘導に関する研究 …… 43
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科学分野
四宮謙一
東京医科歯科大学 COE
竹田　秀
7. Zucker Fatty Rat におけるインスリン—IGF-1 シグナルの検討 …… 45
東京医科大学整形外科学教室
馬嶋正和、山藤　崇、久保宏介、木村　大、山本謙吾
8. Zucker Fatty Rat における交感神経系活動低下と靭帯骨化 …… 50
東京医科大学整形外科
山藤　崇、馬嶋正和、久保宏介、木村　大、山本謙吾
9. ヒト後縦靭帯骨化における骨化伸展様式の病理学的特徴 …… 54
福井大学医学部整形外科
佐藤竜一郎、彌山峰史、内田研造、小久保安朗、小林　茂、馬場久敏
10. 脊椎靭帯細胞の細胞死に関する研究 …… 57
—後縦靭帯骨化症における頚椎黄色靭帯の検討—
自治医科大学整形外科
中間季雄、星野雄一、吉川一郎、渡邊英明、山室健一、大山素彦、大上仁志
栃木臨床病理研究所
菅又昌雄、井原智美
11. 多孔性人工材料による靭帯内骨化に関する研究 …… 60
京都大学大学院医学研究科整形外科

藤林俊介、宗和　隆、竹本　充、根尾昌志、中村孝志
12. 脊柱靭帯骨化症患者由来靭帯細胞においてプロスタサイクリンによって…… 61
誘発される細胞内カルシウムオシレーションの病態生理学的意義
弘前大学・薬理学
古川賢一、橋本美貴、沢田利匡、元村　成
弘前大学・整形外科学
大石裕誉、岩澤智宏、岡田昌博、藤　哲
弘前記念病院
植山和正
青森県立中央病院
原田征行
東京大学医科学研究所
井ノ上逸朗
13. 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…… 64
新潟大学大学院医歯学総合研究科
川島博行
14. ラットを用いた脊柱靭帯への反復伸張ストレス負荷モデル：脊柱靭帯骨化症と
メカニカルストレスとの関連について（第２報）…… 65
九州大学整形外科
岩本幸英、塚本伸章、前田　健、三浦裕正、神宮司誠也、細川　哲、播广谷勝三
九州産業大学機械工学科
日垣秀彦、藏田耕作
15. 後縦靭帯骨化血清プロテオミクスからの特異的タンパク質に関する研究…… 71
久留米大学医学部整形外科
永田見生
16. マウス脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子　Granulocyte colony―
stimulating factor（G-CSF）の治療効果とその機序…… 74
千葉大学整形外科
西尾　豊、染谷幸男、大河昭彦、山崎正志、守屋秀繁
千葉県立東金病院整形外科
国府田正雄
習志野第一病院整形外科
鎌田尊人
千葉県立リハビリテーションセンター
吉永勝訓
17. 頚髄損傷モデルに対する神経栄養因子発現アデノウィルスベクターを用いた

遺伝子逆行性導入…… 86
福井大学医学部整形外科
中嶋秀明、内田研造、犬飼智雄、彌山峰史、佐藤竜一郎、馬場久敏
18. 立体視潜望鏡付き手術顕微鏡の開発…… 92
高知大学医学部整形外科
谷　俊一
19. 頚椎後縦靭帯骨化症（OPLL）における頚椎椎弓形成術後の骨化巣の変化に関する研究… 97
第２報　骨化巣の幅の増大についての検討
富山大学医学部整形外科学
川口善治、堀　岳史、木村友厚
20. 下肢軽症を呈する頚髄症の歩行動作解析…… 100
福井大学医学部附属病院リハビリテーション部
北出一平、佐々木伸一、嶋田誠一郎、小川真裕美、亀井健太、久保田雅史、
川原英夫、小林　茂
福井大学医学部器官制御学講座整形外科学領域
内田研造、馬場久敏
21. 頚髄症患者における末梢神経幹電気刺激による10秒テストの変化と術後予後の
相関についての研究…… 104
和歌山県立医科大学整形外科学講座
吉田宗人
和歌山労災病院整形外科脊椎センター
山田　宏
22. 頚椎後縦靭帯骨化症と外傷に関する研究…… 107
聖マリアンナ医科大学
青木治人
23. 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究…… 108
杏林大学医学部整形外科学
里見和彦
24. 頚椎OPLLに対する片開き式脊柱管拡大術の術後成績不良因子
―頚椎アライメントからの検討―…… 109
慶應義塾大学整形外科
戸山芳昭、小川祐人、松本守雄、中村雅也、千葉一裕
25. 頚椎後縦靭帯骨化症の責任高位と非責任高位のSACと椎間可動域について…… 114
山口大学整形外科
田口敏彦、金子和生
26. 頚椎OPLLに対する後方法の限界と前方法の利点…… 116

大阪大学大学院医学系研究科
吉川秀樹
27. 頚椎後縦靭帯骨化症の除圧術後成績に関与する諸因子の多変量解析…… 118
福井大学医学部整形外科
内田研造、佐藤竜一郎、彌山峰史、中嶋秀明、小林　茂、馬場久敏
28. 頸椎黄色靭帯石灰化症を伴った脊髄症の検討…… 122
国立病院機構岡山医療センター整形外科
中原進之介
29. 頚椎および胸椎脊柱靭帯骨化症における複数回手術例の検討…… 124
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整形外科学分野
小澤浩司、相澤俊峰、川原　央、田中靖久、佐藤哲朗、石井祐信、笠間史夫、
国分正一
30. 定電圧電気刺激による運動誘発電位を用いた頚椎・胸椎靭帯骨化症合併例の
責任病巣高位診断および下肢運動機能予後に関する基礎的研究…… 128
京都府立医科大学大学院医学研究科運動機能再生外科学（整形外科）
久保俊一、三上靖夫、林田達郎、竹下博志、小倉　卓、長谷　斉
31. 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究…… 133
獨協医科大学越谷病院整形外科
木家哲郎、中村　豊、野原　裕
32. 胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方進入前方除圧術の長期成績と成績不良因子
に関する検討…… 134
北海道大学保健管理センター
鐙　邦芳
北海道大学大学院医学研究科整形外科
高畑雅彦、伊東　学、小谷善久、須藤英毅、大嶋茂樹、三浪明男
33. 胸椎後縦靭帯骨化症の後方除圧の適応と限界に関する研究…… 137
日本大学医学部附属板橋病院整形外科
徳橋泰明
34. 胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術
—術後成績から見た術式選択における位置づけ—…… 138
千葉大学医学部整形外科
山崎正志、大河昭彦、門田　領、宮下智大、満納寺誓人、国府田正雄、守屋秀繁
35. 胸椎脊柱靭帯骨化症に対する後方除圧固定手術の成績に関する研究…… 147
金沢大学整形外科
富田勝郎
36. 胸椎 OPLL に対するインストルメンテーション制動下後方除圧術に関する研究…… 148

筑波大学臨床医学系整形外科
落合　直之、金岡　恒治
37. 術後神経症状の悪化を呈した上位胸椎後縦靭帯骨化症の報告…… 149
名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻運動・形態外科学講座整形外科学
松山幸弘、吉原永武、酒井義人、中村博司、片山良仁、石黒直樹
38. 胸椎靭帯骨化症難治例に関する研究…… 162
東海大学医学部外科学系整形外科学
持田譲治
39. 頚椎椎弓形成術後の頚部痛に関する研究…… 163
弘前大学医学部整形外科
藤　哲
40. 頚椎後縦靭帯骨化症に関する根治的手術に関する研究…… 164
第一報：術後軸性疼痛
岐阜大学整形外科　清水克時
41. 頚椎後縦靭帯骨化症における術後しびれの経過について…… 166
鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科学
今村勝行、長友淑美、松永俊二、林　協司、小宮節郎
42. 脊柱靭帯骨化症における効用値…… 171
東京大学整形外科
竹下克志、星地亜都司、村上元昭、橋本　整、原　慶宏、川口　浩、中村耕三
43. 頸椎椎弓形成術前後のQOL評価と患者満足度…… 174
東京大学整形外科
星地亜都司、竹下克志、松平　浩、中村耕三
京都大学医療疫学
森田智視、福原俊一
特定非営利活動法人(NPO)健康医療評価研究機構
高橋奈津子

Ⅵ. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 179

Ⅰ　班員構成

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	中村 耕三	東京大学医学部整形外科	教 授
分担研究者	吉川 秀樹	大阪大学医学部整形外科	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
	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
	岩本 幸英	九州大学医学部整形外科	教 授
	馬場 久敏	福井大学医学部整形外科	教 授
	木村 友厚	富山医科薬科大学医学部整形外科	教 授
	小宮 節郎	鹿児島大学医学部整形外科	教 授
	藤 哲	弘前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整形外科	教 授
	四宮 謙一	東京医科歯科大学整形外科	教 授
	戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部整形外科	教 授
	国分 正一	東北大学医学部整形外科	教 授
	田口 敏彦	山口大学医学部整形外科	教 授
	米延 策雄	国立病院機構大阪南医療センター整形外科	副院長
	中村 孝志	京都大学医学部整形外科	教 授
	守屋 秀繁	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	教 授
	谷 俊一	高知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
	安井 夏生	徳島大学医学部整形外科	教 授
	中原進之介	国立病院機構岡山医療センター整形外科	医 長
	山本 謙吾	東京医科大学整形外科	教 授
	石黒 直樹	名古屋大学医学部整形外科	教 授
	富田 勝郎	金沢大学医学部整形外科	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
	星野 雄一	自治医科大学整形外科	教 授
	里見 和彦	杏林大学医学部整形外科	教 授
	持田 譲治	東海大学医学部整形外科	教 授
	徳橋 泰明	日本大学医学部整形外科	助教授
	久保 俊一	京都府立医科大学整形外科	教 授
	遠藤 直人	新潟大学医学部整形外科	教 授
	清水 克時	岐阜大学医学部整形外科	教 授
	伊藤 達雄	東京女子医科大学整形外科	教 授
	青木 治人	聖マリアンナ医科大学整形外科	教 授
	野原 裕	獨協医科大学越谷病院整形外科	教 授
	阪本 桂造	昭和大学医学部整形外科	教 授
	落合 直之	筑波大学臨床医学系（整形外科）	教 授
	古川 賢一	弘前大学医学部薬理学	助教授
	藤原奈佳子	名古屋市立大学看護学大学院看護学研究科	助教授
事務局		東京大学医学部整形外科 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 TEL: 03-5800-8656 FAX: 03-3818-4082	
経理事務担当者	大津 勝美	東京大学医学部附属病院管理課研究支援室 〒113-8655東京都文京区本郷7-3-1 TEL:03-5800-9753 FAX: 03-5800-8727 E-mail:otsuk@adm.h.u-tokyo.ac.jp	

Ⅱ　総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

脊柱靭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　罹患同胞対法による連鎖解析を計画しており、新たな多型マーカーセットを整備した。同胞サンプルの収集は36施設で登録が終了し、現在33のサンプル収集が行われた。来年度からは全施設にてサンプル収集が可能となるため、今後の増加が期待できる。一般向け診療ガイドラインは委員会が組織され、患者支援団体から聞き取り調査を行った。患者会を通じてガイドラインに関する患者からの要望を募って分析を行っている。今後、関係団体などと意見を調整し、デザイン作成や執筆を行う。多施設研究として胸椎後縦靭帯骨化症の手術患者調査の追加調査、頚椎後縦靭帯骨化症患者の神経障害悪化の因子調査、患者立脚型健康関連 QOL 尺度を用いた脊柱靭帯骨化症患者の痛みの実態調査が準備されている。

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
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
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
岩本幸英	九州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
木村友厚	富山医科薬科大学医学部整形外科教授
小宮節郎	鹿児島大学医学部整形外科教授
藤　哲	弘前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
四宮謙一	東京医科歯科大学医学部整形外科教授
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
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
田口敏彦	山口大学医学部生体機能統御学・整形外科教授
米延策雄	国立大阪南医療センター整形外科副院長
中村孝志	京都大学大学院医学研究科教授
守屋秀繁	千葉大学医学部整形外科教授
谷　俊一	高知大学整形外科教授

吉田宗人	和歌山県立医科大学整形外科教授
安井夏生	徳島大学医学部整形外科教授
中原進之介	国立病院岡山医療センター整形外科医長
山本謙吾	東京医科大学整形外科教授
石黒直樹	名古屋大学医学部整形外科教授
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
星野雄一	自治医科大学整形外科
里見和彦	杏林大学医学部整形外科
持田譲治	東海大学医学部整形外科
徳橋泰明	日本大学医学部整形外科
久保俊一	京都府立医科大学整形外科
遠藤直人	新潟大学医学部整形外科
清水克時	岐阜大学医学部整形外科
伊藤達雄	東京女子医科大学整形外科
青木治人	聖マリアンナ医科大学整形外科
野原　裕	獨協医科大学越谷病院整形外科
阪本桂造	昭和大学医学部整形外科
落合直之	筑波大学臨床医学系（整形外科）
古川賢一	弘前大学医学部薬理学
藤原奈佳子	名古屋市立大学看護学大学院看護学研究科

A. 研究目的

脊柱靭帯骨化症は本邦において再発見された疾患であり、その後の疫学調査から少なくともアジアの一部においては同程度の頻度で見られる疾患であることがわかっているが、欧米からは症例報告が散見される程度である。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が、それらの麻痺性疾患の中でも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。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。

我が国では旧厚生省の難病疾患研究として遺伝子から疫学まで幅広く研究が行われ、手術法の開発・改良による合併症の減少を始め、骨化形成の病態把握、原因遺伝子解明への着実な解析の進展とめざましい業績を挙げてきたが、残念ながら現時点では原因遺伝子の同定には至っていない。診療科の広がりなどによる医療者サイドにおける診断・治療の標準化が求められているが、昨年度までの当班会議によって診療ガイドラインが策定された。

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骨関連タンパク質等の検討、臨床研究としては一般向け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

昨年までの班活動により孤発例サンプルは700 を越えて解析に充分な数となったが、sib pair のサンプル収集に困難を来たしてきた。そこで福井大整形外科馬場教授をリーダーとし

て脊柱靭帯骨化症の診療に携わっている 30 を越える研究者に協力を要請し、主たる全国の施設で sib pair の収集を行う。

同胞サンプルでは罹患同胞対法による連鎖解析を行う。すでに過去の班研究にて収集済みの 140 罹患同胞対に加えることで non parametric linkage analysis を行い遺伝子座位を同定する。大家系サンプルでは non parametric linkage analysis で遺伝子座位を同定する。原因タンパク質の機能の解明は新たな治療法の開発につながる可能性があり、さらに多型を利用したテイラーメイド治療につながる。平成17 年度は昨年度まで参加していた班員は継続して採血および匿名化されたゲノム DNA 収集を行う。新規に参加する班員所属施設は倫理委員会の申請を行い、承認を得られた施設は血液サンプルの収集を始める。

一般向けガイドラインは整形外科領域や脊椎外科領域では策定経験がほとんどない。日本整形外科学会が他の整形外科疾患に検討している一般向けガイドライン作成とも連携を図る予定である。一般向けガイドライン策定委員会を組織し、委員の選定とともに、関係団体などと意見を調整して、ガイドラインのデザインやスケジュールを決めていく。

班内の多施設研究による研究として昨年度よりスタートした胸椎後縦靭帯骨化症の手術患者調査を行う。胸椎部に発生する後縦靭帯骨化症はしばしば多発することと外科治療の困難さから最も難治であり、より詳細な実態調査が望まれていたので昨年度より胸椎後縦靭帯骨化症の手術患者調査を行っているが、平成18年度は更なるデータの補完とデータクリーニングを行ったのちに詳細な解析を行う予定である。他に平成17年度から立ち上げた多施設研究として、頚椎後縦靭帯骨化症患者の神経障害悪化の因子調査、患者立脚型健康関連 QOL 尺度を用いた脊柱靭帯骨化症患者の痛みの実態調査を計画している。平成17年は研究の骨子固めと試行準備を行う。

各分担研究者の研究では関連疾患などの遺伝子解析、骨形成・骨吸収関連サイトカインの発現や機能解析、メカニカルストレスによる発現遺伝子やサイトカインの解析など、さらに臨床研究では治療成績の分析や罹患患者調査、手術ならびに補完手技の開発や改良などが行われる。

（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

遺伝子解析

変形性関節症の遺伝子座位を同定できた新たな多型マーカーセットを整備した。サンプルの収集には 36 施設で登録が終了し、現在 33 のサンプル収集が行われた。倫理委員会の承認や実務体制の整備などで来年度からは全施設にてサンプル収集が可能となるため、今後の増加が期待できる。

一般向け診療ガイドライン

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、委員の選定が行われた。患者支援団体から一般向け診療ガイドラインの

作成について聞き取り調査を行った。次いで患者の会（全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会）を通じて患者からのガイドラインに関する要望を募り、現在分析を行っている。今後医療関係の NPO などの関係団体などと意見を調整して、ガイドラインのデザインやスケジュールを決めていく。

多施設研究

胸椎後縦靭帯骨化症の手術患者調査（慶応大学松本ら）は手術成績が 34.5%平均改善と必ずしも良好でないことを示した。今後追加データによる解析を行う予定である。

頚椎後縦靭帯骨化症における神経症状発現予測因子に関する横断研究（鹿児島大学松永ら）は調査内容と方法が決定され、鹿児島大学医学部倫理委員会にて研究計画の承認を得た。今後、各研究施設の協力の下、調査を実施する予定である。

患者立脚型健康関連 QOL 尺度を用いた脊柱靭帯骨化症患者の痛みの実態調査（東京大学竹下ら）では臨床所見とともに背景因子や心理評価を行う調査として名古屋市大看護学部藤原の協力をえて調査票を作成し、東京大学医学部倫理委員会の承認待ちである。

別個の分担研究者により以下のような研究がおこなわれた。遺伝子から細胞レベル、病態解析、手術成績、QOL と多岐に渡っており、多くの興味深い結果が示されている。

靭帯細胞における網羅的遺伝子発現プロファイルのマイクロアレイ解析による転写因子 PLZF(promyelotic leukemia zinc finger)の発現上昇と TSG-6(tumor necrosis factor alfa stimulated gene6)の発現下降（東大医科研井ノ上）

異所性骨化という共通の所見を持つ強直性脊椎炎に対する遺伝子解析（滋賀医科大森ら）

骨系統疾患患者でOPLLを発症した患者の遺伝子解析（徳島大安井ら）

Runx2 の軟骨分化に関する機能研究（東京医科歯科大四宮ら）

脊柱靭帯骨化モデルでのインスリン受容体基質のイソフォームによる機能の違い、交感神経系の活動低下（東京医科大馬嶋ら）

靭帯骨化巣の形態別組織学的検討（福井大佐藤ら）

骨化症例での黄色靭帯における細胞死の検討（自治医大中間ら）

人工材料での異所性骨化（京大藤林ら）

脊柱靭帯細胞に伸展刺激を加えた際のプロスタサイクリン遊離増大と細胞内カルシウムオシレーション（弘前大古川ら）

シグナル伝達系の相違によるメカニカルストレスにたいする靭帯細胞と骨芽細胞の反応性の違い（新潟大川島）

メカニカルストレスの違いによる靭帯組織の反応の違い（九州大岩本ら）

プロテオミクス解析（久留米大永田ら）

脊髄損傷モデルでの G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）の細胞死抑制（千葉大西尾）

頚髄損傷モデルでのアデノウィルスベクターによる遺伝子導入（福井大中嶋ら）

骨化巣の幅増大の検討（富山大川口ら）

歩行解析（福井大北出ら）

末梢神経幹刺激による 10 秒テストの変化と手術成績（和歌山県医大吉田ら）

脊柱管拡大術成績とアライメント（慶応大戸山ら）

骨化症の責任高位と残余脊柱管径と可動域（山口大田口ら）

頚椎 OPLL 手術の前方・後方法の比較（大阪大吉川ら）

頚椎OPLL手術成績の多変量解析(福井大内田ら)

複数回手術例の検討(東北大小澤ら)

運動誘発電位による骨化巣多発例の責任病巣診断と成績(京都府立医大久保ら)

胸椎 OPLL に対する立体視潜望鏡付き手術顕微鏡の開発(高知大谷ら)

頚胸椎病変への前方手術(獨協医大越谷木家ら)

胸椎 OPLL の後方侵入前方除圧(北大鐙ら)

胸椎OPLLの後方除圧での後弯の意義(日大徳橋ら)

胸椎 OPLL の後方除圧固定(千葉大山崎ら)

胸椎OPLLの後方除圧固定の適応(金沢大富田ら)

胸椎OPLL手術悪化例(名古屋大松山ら)

胸椎OPLL手術例(筑波大落合ら)

胸椎OPLL難治例(東海大持田ら)

頚部痛(弘前大藤ら)

軸性疼痛(岐阜大清水ら)

手術後のしびれ(鹿児島大今村ら)

効用値(東大竹下ら)

術後QOLと満足度分析(東大星地ら)

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・大家系例の収集を目指す。

医療におけるパターナリズムの終焉によって治療が医師と患者の共同作業として捉えられ始めており、患者教育ならびに患者自身の治療選択権を行使する点からも一般向けガイドラインが強く望まれている。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。

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。

Ⅲ　遺伝子解析・ガイドライン

後縦靱帯骨化症の遺伝子解析

分担研究者　池川　志郎
理化学研究所・遺伝子多型研究センター
変形性関節症関連遺伝子研究チーム・チームリーダー

研究要旨　後縦靱帯骨化症（Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: OPLL）の原因の解明のために、まずその遺伝的要因を明らかにしようとしている。本班会議で収集する患者サンプルを用いて、罹患同胞対法 (sib-pair linkage analysis)による連鎖解析 (linkage analysis)、相関解析 (association analysis)により OPLL の疾患を同定する。

A. 研究目的

OPLL の遺伝的要因を明らかにすること。

B. 研究方法

本班会議の臨床医が収集した患者サンプル（血液検体等）から genomic DNA を抽出する。これを用いて遺伝子解析を行なう。

1. OPLL 罹患大家系のサンプルで、non-parametric linkage analysis を行い、遺伝子座位を同定する。

2. OPLL 罹患同胞のサンプルで、罹患同胞対法による連鎖解析を行う。既に、過去の厚生労働省特定疾患対策研究事業にて、鹿児島大、弘前大を中心に収集済みの 140 罹患同胞対 (pair)に加えて、新たに、日本全国の約共同研究機関より、200 pair の OPLL 罹患同胞対を収集する。non-parametric linkage analysis を行い、遺伝子座位を同定する。

3. 罹患同胞対法により限局化したゲノム上の領域の候補遺伝子、及びモデル疾患、モデル動物などの既存の知識を元に決定した候補遺伝子について、相関解析 (case-control association study)を行う。相関の得られた遺伝子について、高密度遺伝子多型地図を作成し、連鎖不平衡マッピング (linkage disequilibrium mapping)を行い、疾患感受性多型を同定する。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあったっては、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・経済産業省告示第 1 号）に従っている。検体の収集を含めた研究計画については、理化学研究所、及び各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

1., 2. 連鎖解析の基盤となるゲノム全域をカバーする多型マーカーについては、東京女子医大・リューマチ痛風センター、猪狩勝則先生の協力のもと、新たに日本人特異的な多型マーカーのセットを整備した。この多型マーカーのセットの有用性は、家族性の変形性関節症に対する連鎖解析でこれを用いて、遺伝子座位を同定できたことで検証済みである。サンプルの収集には３６施設が登録されている。目下、下記の１２施設に協力頂いている。サンプルの到着状況は下記のとおり。

参加施設／大学	罹患同胞対サンプル数
福井医科大学	5
富山大学	3
鹿児島大学	2
国立病院岡山医療センター	2
東北大学	1
山口大学	1
京都大学	1
高知大学	1
和歌山大学	1
東京医科大学	1
久留米大学	1
独協大学	1
計	20

3. 知識を元に決定した候補遺伝子 20 遺伝子について、相関解析を行なった。カイ 2 乗検定、または Fisher 検定での P 値が有意水準(0.05)を満たしたものはなかった。

D. 考察

OPLL の遺伝子解析における、罹患同胞対法による連鎖解析の有効性については、我々のグループも参加した先行研究 (Tanaka T, et al Genomewide linkage and linkage disequilibrium analyses identify col6a1, on chromosome 21, as the locus for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. Am J Hum Genet, 2003.) により証明済みである。解析に十分な数のサンプルの収集が本法の最大の難関で、先行研究もそのため進展しなかった。本研究では、研究班事務局が選定した日本全国の OPLL 医療に中心的な役割をになう 36 施設の協力が得られる見通し。平成 17 年 5 月までの約 3 年間 (東京大学　竹下克志先生担当) には、4 サンプルであったのが、平成 17 年 6 月以降の 5 ヶ月間 (福井医科大学　馬場久敏先生担当) には 16 サンプル (従来からの参加施設から 14、新規参加施設から 2) 追加になっているので、今後のサンプル増加に期待したい。

E. 結論

研究班事務局が取りまとめる患者サンプルの到着を待っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

頚椎後縦靱帯骨化症の一般向け診療ガイドライン策定に関する研究

分担研究者　米延　策雄　独立行政法人　国立病院機構　大阪南医療センター　副院長

研究要旨　平成１６年度に設定された本症の診療ガイドラインは専門医に向けたものであり、診療ガイドラインが患者の意志決定の支援の側面を持つことを考えると、患者あるいは一般向けの診療ガイドラインが必要である。本邦において、脊椎疾患で患者あるいは一般向けに開発された診療ガイドラインは未だないので、いかなる形式、内容の診療ガイドラインが適切であるかを検討した。疾病の種類や想定する対象により、内容や形式をあわせるべきであることが明らかとなった。

A. 研究目的

本症に関わる知識が十分には整理しきれていないため、本症の診療に関わる医師、あるいは患者・家族が本症を的確に理解していないと思われる事例に遭遇することが増えたため、診療ガイドラインを作成した。

この診療ガイドラインは、医師向けに策定されており、本症ならびに脊椎脊髄病を専門としない医師や患者・家族、あるいは一般には理解が困難な点があると考える。そこで、本症に関する正確な知識を患者・家族、また本症の診療に関わる医療関係者に伝えるためにはどのようなすればよいか、その方法を明確にする目的で調査を行った。

B. 研究方法

１．患者・家族がどのような情報を求めているかをアンケートにより調査した。

２．他の疾患で一般・患者向け診療ガイドラインを作成した経験を有する患者支援団体から一般・患者向け診療ガイドライン作成の要点を聞き取り調査した。

３．診療ガイドライン作成について幅広い経験を有する疫学専門家などから、一般・患者向け診療ガイドライン作成の要点を聞き取り調査した。

４．本疾患患者の日常診療を担当している整形外科医などから、しばしば受ける質問がどのようなものであるかをアンケート調査した。

５，本症の専門的治療に携わる脊椎外科医に、診療にあたり、一般あるいは患者が知っておいて欲しい事項（知識）はなにか、などインフォームドコンセント上の支援となるためには、どのような内容が必要かを調査した。

C. 研究結果

記載内容（項目）を選ぶにあって、一般から直接要望をえるよりも、仲介者を立てると整理がし易いことが明らかとなった。

おおよその記載内容が定まった。

D. 考察

完成された形式がないため、試行錯誤的要素は避けられないが、基本的には一般の人を作成作業に加えることが必須であり、また医学記事を書くライターなどの参加も必要であると考える。

E. 結論

一般向け診療ガイドラインは対象とする疾病や想定する対象により、内容や形式をあわせるべきであることが明らかとなった

F. 研究発表

１．論文発表

米延策雄：頚椎後縦靱帯骨化症の診療ガイドライン．日整会誌 79:288-291，2005

２．学会発表

米延策雄、里見和彦、戸山芳昭、田口敏彦、岩崎幹季、松永俊二、田中雅人：診療ガイドラインに何が求められるか？頚椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン策定を通じて．第78回 日本整形外科学会学術総会、横浜2005.5.12-15

里見和彦、吉田宗人、市村正一、千葉一裕、星地亜都司、駒形正志、藤本吉範、伊藤達雄、米延策雄：頚椎症性脊髄症診療ガイドラインの意義と問題点．第78回 日本整形外科学会学術総会、横浜2005.5.12-15

G. 知的財産権の出願・登録状況

研究内容は、特にこれらに該当しない。

Ⅳ　多施設研究