

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 18 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

脊柱靱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. 後縦靱帯骨化症の遺伝子解析	13
理化学研究所・遺伝子多型研究センター 池川志郎	
2. 頰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	15
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. 頰椎後縦靱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	19
今給黎総合病院整形外科 松永俊二 鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科学 井尻幸成、小宮節郎	
2. 患者立脚型健康関連 QOL 尺度を用いた脊柱靱帯骨化症患者の痛みの実態調査	24
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大学院看護学研究科 藤原奈佳子	
3. 強直性脊椎炎の原因遺伝子同定を通じての頰椎後縦靱帯骨化症の原因遺伝子同定 に関する研究	26
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

V. 分担研究報告書

1. PLZF, FAZF の骨芽細胞分化制御への関与 31
東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
井ノ上逸朗
2. 骨形成における Wnt アンタゴニスト Sfrp4 の in vivo 解析 34
京都大学大学院医学研究科整形外科
中西りか、秋山治彦、根尾昌志、中村孝志
3. XI 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖 (COL11A2) 遺伝子の骨組織における発現メカニズムの解析
に関する研究 35
徳島大学整形外科
安井夏生
4. 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 37
新潟大学大学院医歯学総合研究科
川島博行
5. 脊柱靭帯骨化に対する Runx の作用に関する研究 38
東京医科歯科大学整形外科
四宮謙一
6. 後縦靭帯骨化症 (OPLL) 患者由来靭帯細胞における遺伝子発現への Runx2 ノックダウン
の影響 39
弘前大学・薬理学、整形外科
岸谷正樹
弘前大学・整形外科
工藤整
弘前大学・薬理学
金丸幸太、元村成、古川賢一
弘前大学・整形外科
横山徹、植山和正、藤哲

7.	¹⁸ F-Fluoride-Ion -PET を用いた脊椎骨代謝の定量解析	43
	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域	
	内田研造、馬場久敏、宮崎剛、中嶋秀明、彌山峰史、佐藤竜一郎	
	福井大学放射線医学総合研究所	
	土田龍朗、米倉義晴	
8.	脊柱靭帯の特性に関する研究	
	—ラット黄色靭帯における靭帯骨化の場としての検討—	47
	自治医科大学整形外科	
	中間季雄、遠藤照顕、井上泰一、安食孝士、大山素彦、星野雄一	
9.	Zucker Fatty Rat アキレス腱培養細胞における骨化因子の検討	51
	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	
10.	脊柱靭帯骨化と後期糖化産物(AGEs: Advanced Glycation End-Products)	54
	に関する研究	
	久留米大学医学部整形外科	
	永田見生	
11.	脊柱靭帯骨化症に関する研究	57
	昭和大学整形外科	
	阪本桂造	
12.	脊柱靭帯骨化症に関する研究	59
	新潟大学整形外科	
	遠藤直人	
13.	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の発見	60
	久留米大学医学部整形外科	
	永田 見生	
14.	三次元有限要素法による脊椎の生体力学的検討	62
	山口大学整形外科	
	田口敏彦、加藤圭彦	
15.	圧迫ならびに虚血負荷によるラット脊髄神経回路網機能障害に関する	
	膜電位イメージング解析	64
	慶應義塾大学整形外科	
	戸山芳昭、福田健太郎、中村雅也、松本守雄、千葉一裕	

16. 頸髄固有ニューロンの機能検査法の確立
 -腕の運動にかかわる脊髄固有ニューロンの左右差について- 71
 杏林大学整形外科
 里見 和彦
 市村 正一、佐野 秀仁
 杏林大学統合生理学教室
 大木 紫
17. 18FDG-PET による頸椎後縦靭帯骨化症の脊髄グルコース代謝解析 74
 福井大学医学部 器官制御医学講座 整形外科学領域
 内田 研造、馬場 久敏、中嶋 秀明、彌山 峰史、佐藤 竜一郎
18. Flexercell strain unit™を用いた機械的伸展ストレスに対する
 初代培養脊髄神経細胞・グリア細胞の生存応答 78
 福井大学医学部 器官制御医学講座 整形外科学領域
 内田研造、中嶋秀明、犬飼智雄、高村敬晴、久保田力、彌山峰史、佐藤竜一郎、馬場久敏
19. OPLL 脊髄症 (twy/twy) に対する AdV-BDNF 遺伝子逆行性導入による
 神経保護効果とアポトーシス抑制 83
 福井大学医学部 器官制御医学講座 整形外科学領域
 内田研造、中嶋秀明、犬飼智雄、高村敬晴、久保田力、彌山峰史、佐藤竜一郎、馬場久敏
20. 自家細胞移植による損傷脊髄再生の可能性
 - 骨髄間質細胞由来シュワン細胞移植の検討 - 88
 千葉大学大学院医学研究院整形外科学
 染谷幸男
 千葉県立東金病院整形外科
 国府田正雄
 京都大学大学院医学研究科生体構造医学講座機能微細形態学
 出澤真理
 千葉大学大学院医学研究院環境生命医学
 門田朋子
 千葉県立東金病院整形外科
 橋本将行
 千葉大学大学院医学研究院整形外科学
 鎌田尊人、西尾 豊、門田 領、萬納寺誓人、宮下智大、大河昭彦、山崎正志、守屋秀繁

21. 非骨傷性頸髓損傷と後縦靭骨化症との関連 -保存的治療を行なった C3/4 非骨傷性頸髓損傷患者 129 例の検討- 九州大学整形外科 岩本幸英, 岡田誠司, 前田 健、土井俊郎、松本嘉寛 総合せき損センター 芝啓一郎、植田尊善	100
22. 頸髄症に対する早期 or 予防的手術の是非に関する研究 獨協医科大学整形外科 野原 裕、木家哲郎、中村 豊	106
23. 頸椎 OPLL 術後 C5 麻痺例に関する研究 国立岡山医療センター整形外科 中原進之介	108
24. 頸椎椎弓形成術後の上肢運動麻痺-前向き研究- 大阪大学整形外科 吉川秀樹	109
25. 頸胸椎後縦靭帯骨化症手術における術中超音波診断に関する研究 日本大学医学部附属板橋病院整形外科 徳橋泰明	114
26. 頸椎後縦靭帯骨化症における手術前後の短潜時体性感覚誘発電位変化と臨床成績 京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学 (整形外科) 三上靖夫、林田達郎、小倉 卓、池田 巧、長谷 斉、久保俊一	115
27. 歯突起後方の脊柱管内に骨化病変を有する頸椎後縦靭帯骨化症の検討 Ossified lesions in the spinal canal at the upper cervical spine behind the dens 富山大学医学部整形外科 川口善治、関 庄二、堀 岳史、木村友厚	120
28. 頸椎後縦靭帯骨化症の骨化進展を 26 年に渡り観察することができた 1 例 東京大学整形外科 村上元昭、星地亜都司、竹下克志、川口 浩、筑田博隆、原 慶宏、中村耕三	123
29. 骨化増大により再手術を行った頸椎後縦靭帯骨化症例に関する研究 日本大学医学部附属板橋病院整形外科 徳橋 泰明	125

30. 後方除圧長期経過後に骨化による脊髄の再狭窄をきたした後縦靭帯骨化症の2例	126
東京大学医学部整形外科	
筑田博隆、星地亜都司、竹下克志、村上元昭、原慶宏、川口浩、中村耕三	
31. 頰椎後縦靭帯骨化症に関する根治的手術に関する研究	
第2報：新しい軸椎部後方除圧法	129
岐阜大学整形外科	
清水克時	
32. 高度後縦靭帯骨化症に対する顕微鏡下前方除圧固定術	
椎弓形成術との比較検討	130
高知大学医学部整形外科	
牛田享宏、谷口愼一郎、井上真輔、池本竜則、谷 俊一	
33. 後縦靭帯骨化症および頰椎症による頰髄症に対する深部筋群温存による	
椎弓形成術の成績	135
北海道大学大学保健管理センター	
鏡 邦芳	
北海道大学整形外科	
小谷善久、伊東 学、高畑雅彦、須藤英毅、大嶋茂樹、三浪明男	
34. 頰部後方筋群を温存した頰椎脊柱管拡大術に関する臨床研究	138
弘前大学整形外科	
藤 哲	
35. 頰椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術	
(後方インストゥルメンテーション固定併用椎弓形成術)の中短期成績	139
千葉大学大学院医学研究院整形外科学	
山崎正志、大河昭彦、染谷幸男、藤由崇之、川辺純子、遠藤友規、	
古矢丈雄、国府田正雄、守屋秀繁	
36. 胸椎黄色靭帯骨化症の手術成績に影響を与える不良因子に関する研究	146
和歌山県立医科大学整形外科	
吉田宗人	
37. 胸椎後縦靭帯骨化症の手術的治療	
-局所骨化角が与える影響について-	148
中部労災病院整形外科	
伊藤圭吾	

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、石黒直樹

38. 胸椎靱帯骨化症難治例に関する研究 152

東海大学医学部外科学系整形外科学

持田讓治

39. 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 153

筑波大学臨床医学系整形外科

落合 直之、金岡 恒治

40. 胸椎 OPLL に対する“Dekyphosis”を加えた脊髄全周除圧術に関する研究 154

金沢大学整形外科

富田勝郎

- VI. 研究成果の刊行に関する一覧表 159

I 班 員 構 成

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班

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
	鏡 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
	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	
三上 靖夫	京都府立医科大学整形外科	講師	
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	
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部	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

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 罹患同胞対法による連鎖解析を計画しており、現在 68 のサンプル収集が行われた。一般向け診療ガイドラインは委員会で原稿が作成され、関係団体との調整を経て来年度の策定を予定している。多施設研究として胸椎後縦靱帯骨化症の手術患者調査の追加調査が継続し、頸椎後縦靱帯骨化症患者の神経障害悪化の因子調査は一次解析が終了、患者立脚型健康関連 QOL 尺度を用いた脊柱靱帯骨化症患者の痛みの実態調査が進行中である。

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
鏡 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
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
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
三上靖夫	京都府立医科大学整形外科講師
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
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部助教授

A. 研究目的

脊柱靱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靱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、一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、脊柱靱帯骨化症に対して、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

一昨年までの班活動により孤発例サンプルは 700 を越えて解析に十分な数となったが、sib pair のサンプル収集に困難を来たしてきた。そこで昨年度から福井大整形外科馬場教授をリーダーとして脊柱靱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 の収集を引き続き行う。

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18年度は昨年度に引き続き採血および匿名化されたゲノム DNA 収集を行う。

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。昨年度より、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りつつ、米延策雄大阪南医療センター副院長を中心として12名からなるガイドライン委員会が作られた。さらに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。今年度は患者の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、その結果を反映させつつ委員会で原稿作成を行う。

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ており、来年度に詳細な解析を行う予定である。昨年度に各施設調査が行われた頸椎後縦靭帯骨化症患者の神経障害悪化の因子解析はプライマリーな解析を行う。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は昨年ドラフトが作成され、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を得た後、各施設でのデータ収集に入る。

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

全臨床関連施設で倫理委員会の承認が得られ、現時点で24施設より68のサンプル収集が行われた。

一般向け診療ガイドライン

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った。要望を分析後にガイドライン原稿のドラフト決定後、解剖、疫学、成因・病態、診断、治療、社会保障関連の6章からなる原稿を作成した。今後医療関係のNPOによる原稿のチェックや日本整形外科学会・日本脊椎脊髄病学会との意見調整を行った後、出版スケジュールを決めていく。

多施設研究

頸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13施設から156例の症例の調査用紙を回収し、一次調査として解析した。

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)では倫理委員会の承認を得た後、各施設のデータ収集中で、現在239件の調査票を回収した。

別個に分担研究者により遺伝子から細胞レベルの骨ないし脊髄関連、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。

医療におけるパターン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

後縦靭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 後縦靭帯骨化症 (Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: OPLL) の原因の解明、分子病態の解明、そして画期的な治療法の創出のために、まずその遺伝的要因を明らかにしようとしている。本学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、分子病態を明らかにすること。

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。

B. 研究方法

本学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。

C. 研究結果

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。

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・リウマチ痛風センター、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 24 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。

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。

参加施設/大学	罹患同胞対サンプル数
福井医科大学	13
高知医大	5
富山大学	4
鹿児島大学	4
名古屋大学	4
山口大学	4
自治医科大学	4
東京医科大学	4
東京大学	3
東北大学	2
和歌山県立医大	2
新潟大学	2

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (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

筑波大学	2	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 (福井医科大学 馬場久敏先生担当) には 63 サンプルと増加しているのので、今後のサンプル増加に期待したい。
聖マリアンナ	2	
北海道大学	2	
昭和大学	2	
慶応大学	1	
京都大学	1	
国立大阪南病院	1	
滋賀医大	1	
久留米大学	1	
独協医大越谷病院	1	
杏林大学	1	
国立病院岡山医療センター	1	

計

67

3. 知識を元に決定した候補遺伝子 35 遺伝子について、相関解析を行なった。TGFB3 遺伝子で有意な相関 (P=0.00040) を認めた。過去に相関が報告されていた COL11A2、NPPS、TGFB1 遺伝子の相関は再現されなかった。

4. 富山大学 (川口義治先生)、東北大学 (小澤浩司先生) にて大家系が発見された。川口先生からは、既に家系の DNA が到着、小澤先生には家系の確認をお願いしている。

D. 考察

E. 結論

患者サンプル (同胞対、大家系) の収集を待つて解析に取りかかる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Horikoshi T, Maeda K, Kawaguchi Y, Chiba K, Mori K, Koshizuka Y, Hirabayashi S, Sugimori K, Matsumoto M, Kawaguchi H, Takahashi M, Inoue H, Kimura T, Matsusue Y, Inoue I, Baba H, Nakamura K, Ikegawa S. A large-scale genetic association study of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. Hum Genet 119(6): 611-6, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

頤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 診療ガイドラインは「ある問題について、臨床医と患者が治療方針の選択を適切に行えるよう支援するための総合的な規定」とされる。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、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。アンケートにより患者が求める情報がなにか、臨床医が患者あるいは一般人に求める知識がなにかを調査した。また、これに基づき、医師向け診療ガイドラインにそった一般向け診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

本症は希少疾患といえるものであり、これに関わる知識は患者・一般人には十分でない。一方、いわゆる「難病」と言われることがあり、本症と診断されることで知識不足から過剰な心理的負荷をうける。これを解消し、適正な療養姿勢が保つことができるように援助するために、患者・一般向け診療ガイドラインの開発が必要である。

患者がどのような情報を求めているか、また臨床医が診療にあたり患者や家族が知っておいて欲しい知識とは何かについてアンケート調査を行い、これに基づいて患者・一般人向け診療ガイドラインを開発した。

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調査したアンケートと本疾患患者の日常診療を携わっている整形外科医が、しばしば受ける質問がどのようなものであるかを調査したアンケートの結果を分析した。

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の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. 患者支援団体と作成した患者・一般向け診療ガイドラインについて、表現方法などについて、聞き取り調査をおこなった。

C. 研究結果

解剖、疫学、診断、治療など4章からなる解説記事と40個程度のよくある質問とそれに対する回答からなる、約4万字の診療ガイドラインを作成した。

患者支援団体と作成された診療ガイドラインについて聞き取り調査をし、一般人に

は理解できない、あるいは難しい表現を修正し、さらに理解を助けるための、図表の作成を行った。

D. 考察

完成された形式がないため、作成は試行錯誤的となった。しかし、患者と臨床医から求められる知識、情報を整理したことで双方の必要性を満たすものができた。また、一般向け診療ガイドライン作成の経験を持つ患者支援団体との検討により、より理解し易い診療ガイドラインができた。今後はこの診療ガイドラインの効用を検討する必要がある。

E. 結論

一般向け診療ガイドラインの作成ができた。今後はその診療における意義を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 学会発表

岩崎幹季、奥田真也、宮内晃、坂浦博伸、向井克容、米延策雄、吉川秀樹：頤椎OPLLに対する外科的治療戦略 後方法vs. 前方法。日本整形外科学会雑誌 80:S210 2006

岩崎幹季、奥田真也、宮内晃、坂浦博伸、向井克容、米延策雄、吉川秀樹：頤椎OPLLに対する後方法の限界と前方法の利点。日本脊椎脊髄病学会雑誌 17: 1(1/2) 43-44, 2006

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