

200821074A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

膝痛の診断・治療に関する調査研究
—関節マーカーを用いた早期診断と
予後予測の確立に関する研究—

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 治基

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

膝痛の診断・治療に関する調査研究

—関節マーカーを用いた早期診断と予後予測の確立に関する研究— ----- 5

研究代表者 山田治基 (藤田保健衛生大学医学部整形外科 教授)
研究協力者 森田充浩 (藤田保健衛生大学医学部整形外科 講師)
伊達秀樹 (藤田保健衛生大学医学部整形外科 助教)

II. 分担研究報告

1. 一般住民コホートの設立と膝痛の有病率の推定 ----- 21

研究分担者 馬淵昭彦 (東京大学大学院 医学系研究科国際保健学専攻 人類遺伝学分野 准教授)
研究協力者 吉村典子 (東京大学大学院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任准教授)
阿久根徹 (東京大学大学院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任准教授)
岡 敬之 (東京大学大学院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任助教)
村木重之 (東京大学大学院 22世紀医療センター 臨床運動器医学講座 特任助教)

2. 軟骨に特異的な糖鎖マーカーによる解析 ----- 25

研究分担者 岩崎倫政 (北海道大学病院整形外科 講師)

3. II型コラーゲン由来フラグメントによる解析 ----- 26

研究分担者 石黒直樹 (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 教授)

4. 関節液中間葉幹細胞による解析 ----- 30

研究分担者 宗田 大 (東京医科歯科大学 大学院 運動器外科学 教授)

5. 複数の既知マーカーの組み合わせによる変形性関節症の病態評価 およびバイオマーカーの関節組織における発現の検討 ----- 32

研究分担者 福井尚志 ((独) 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 研究部長)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 39

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 45

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
平成20年度総括研究報告書

膝痛の診断・治療に関する調査研究

—関節マーカーを用いた早期診断と予後予測の確立に関する研究—

研究代表者 山田 治基 藤田保健衛生大学医学部整形外科 教授

研究協力者 森田 充浩 藤田保健衛生大学医学部整形外科 講師

研究協力者 伊達 秀樹 藤田保健衛生大学医学部整形外科 助教

研究要旨

変形性関節症（OA）は運動器に原発する疾患としては高齢者における身体的不自由を来す頻度が最も高いものである。OAは初期には自己修復の期待できる疾患であり高度な機能低下を来す前に早期診断できれば将来の要介護者を効果的に減少させ得る。OAの診断、評価法として関節を構成する軟骨・骨・滑膜の代謝をリアルタイムで反映する関節マーカーはOAの早期診断、病態評価、将来の進行予知などに有用とされている。本研究班では関節マーカーについての有用性を二つの方面より行った。まず本邦における大規模住民コホートにより抽出されたデータベースと検体をもとに関節マーカーによるOAの早期診断における有用性を検証した結果、II型コラーゲンの分解マーカーであるCTX-IIおよび軟骨のマイナー蛋白であるCOMPの血清中濃度がX線上のOA病期と高度に相関している事が明らかとなった。軟骨マトリックスの分解フラグメントがOAの病態に密接に反映しており血中マーカーによるOA病態評価が可能であることを本邦での大規模コホートを使用してはじめて明らかにした。

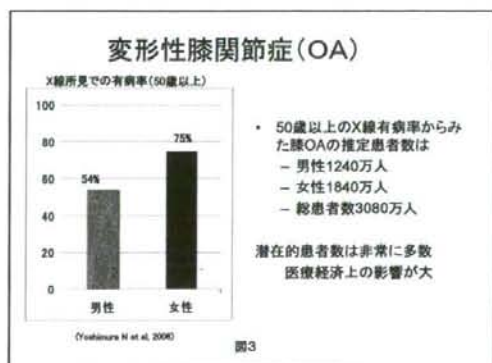
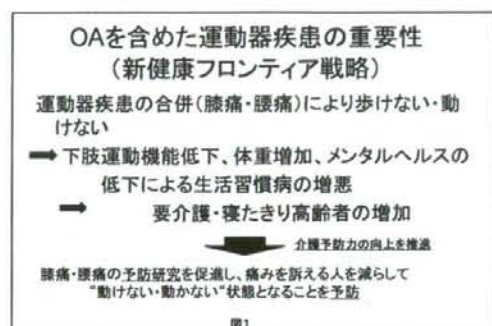
さらにOA病態を特異的に反映する新規マーカーの開発、検証を行い診断及び評価に関する有用性を調査した。ポストゲノムとして注目されている糖鎖のN-glycanを関節マーカーとして応用するための基礎的研究としてマウス軟骨中のN型糖鎖構造解析を行いOA早期より糖鎖構造が変化していることを証明し変化しているN型糖鎖を同定した。この糖鎖構造の変化を生じさせる糖鎖関連酵素の同定にも成功した。本結果よりN型糖鎖がOAの発症もしくは発症後早期の病態に深く関与しておりOA早期マーカーとしての有用性が示唆された。II型コラーゲンフラグメントであるC2Cによる初期病態の検討については生活習慣病の予防のための生活習慣を持つ群と持たない群において軟骨の変性および関節機能をC2Cと精密な関節軟骨画像評価を用いて比較する目的で住民検診体制の整備を完了した。関節液中の間葉幹細胞の解析をOA早期発症の検知と進行予測に応用する研究ではコロニー形成細胞は正常膝にはほとんど存在せず前十字靭帯損傷膝やOA膝には数多く存在し、とくに前十字靭帯損傷膝では関節軟骨の損傷・変性の程度とコロニー形成細胞数が正の相関を示していた。本結果は関節液中のコロニー形成細胞は関節軟骨の損傷・変性の程度を予測するための指標となる新規の評価法としての可能性を示唆している。既存マーカーの効率的組み合わせと病態との相関を検討することでOA重症化の予測を行う研究では本年度は膝OA症例を対象に病態と臨床所見の経時的変化を知り検体を収集するためのフォローアップを開始し、同

時にOA関節における発現解析によってOA病態を解明するための手がかりを得る目的で末期OA膝関節より滑膜を採取してマイクロアレイによる遺伝子発現の解析を行った。OAの病態との相関が既に報告されている複数の因子を同時に測定し組み合わせることによってOAの病態をより高い精度で反映する指標を確立することを次年度の目標としている。

A. 研究目的

「新健康フロンティア戦略」では変形性関節症(OA)など生活機能低下を来す疾患に働き盛りの時期から備える介護予防力育成に対する取り組みが急務であるとしている(図1)。OAは初期には自己修復の期待できる疾患であり高度な機能低下を来す前に早期診断できれば将来の要介護者を効果的に減少させ得る。OAの診断、評価は画像により行われてきたが、過去の変形の蓄積である画像のみに依存しては従来の診断能力の域を出る事が困難である。関節を構成する軟骨・骨・滑膜の代謝をリアルタイムで反映する諸分子は関節マーカーと総称されOA診断法の一つとして認識されつつあるが(図2)、単一マーカーの単発的研究に終始しておりOAの早期診断、重症化予測についての大規模かつ組織的な研究は国内外を通じてない。OAは潜在患者数が約3000万人と推定され重度の関節変形に起因する起立歩行障害は身体活動の低下とともに生活機能全般を脅かす最大の要因であるにも関わらず、正確な病態診断と重症化予測手段が確立しておらず結果的には対症療法と終末期医療である人工関節置換術に依存しているのが現状である(図3)。本プロジェクトの目的は大規模住民コホートにより抽出されたデータベースと検体試料をもとに関節マーカーによるOAの早期診断における有用性を検証し、併せて既発症患者を対象として重症化予測での有用性を検討することにある。さらにOA病態を特異的に反映する新規マーカーの検証を行い診断及び評価に関する有用性を調査する。以上のように本研

究の目的は将来、要介護となる末期OA患者を減少させるためOAを発症、重症化するpopulationを特異的なマーカーにより早期に選別することにある。



B. 研究方法

本研究班の全体構成を図4に示す。1) 大規模住民コホートから抽出した臨床データベースの管理と疫学(馬淵)、2) 同コホートから採取した臨床検体における各種マーカーの測定と臨床症状との相関、評価(山田)により関節マーカーのOAにおける基準値の設定や病態との相関を明らかにし早期診断における有用性を検証する。平行して新規マーカーの検証については既発症OA患者を対象として、3) ポストゲノムとして注目されている糖鎖のN-glycanを用いた検証(岩崎)、4) II型コラーゲンフラグメントであるC2Cによる初期病態の把握(石黒)、5) OAを誘発する膝前十字靭帯断裂例を対象とした関節液中の関節細胞の解析(宗田)にて早期発症の検知と進行予測に関する評価を実施するとともに、既存マーカーの効率的組み合わせと病態との相関を検討すること(福井)で重症化の予測を行う。

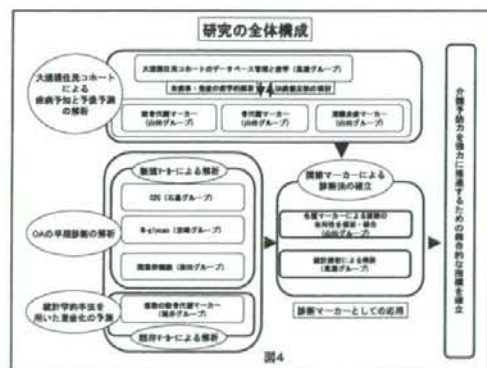


図4

1. 大規模住民コホートにおける関節マーカーの検討

山村部として和歌山県日高川町、漁村部として和歌山県太地町を選び、各地域における中高年男女住民の参加を得て問診票調査、運動機能調査、および膝、腰椎X線撮影を行った(ベースライン調査)。問診票は、腰痛、職業歴、家族歴、

既往歴、嗜好品(たばこ、コーヒー、食事、飲酒)、身体状況、服薬、栄養調査、関節障害、股関節の状況、介護状況、精神状況、認知機能、QOL(SF-8, EQ5D)、下肢機能(WOMAC)、転倒など約400項目からなる。

膝痛の有無については医師の診察時に問診を行い、過去1ヶ月間に持続的膝痛があるとこたえたものを膝痛ありとした。OAの診断は、両膝立位正面および腰椎側面X線像上のKellgren-Lawrence(KL)スケールを用いて整形外科医が分類し、膝では重症側の、腰椎では最重症椎間のKLグレードが2以上をOAありとし、一般住民におけるX線上の変形性膝関節症の有病率を推定した。上記コホート864人から採取した血液尿検体をもとに各種関節マーカーを測定した。今年度に測定した関節マーカーはII型コラーゲンの特異的な分解産物であるCTX-II(cross-linked type II collagen C-telopeptide)と同じくI型コラーゲンの特異的な分解産物であるCTX-I、ヒト軟骨のマイナー蛋白であるCOMP(cartilage oligomeric matrix protein)である。

2. 新規マーカーの開発

1) 糖鎖のN-glycanを用いた検証

マウスOA軟骨のN型糖鎖構造解析を行い、OAの発症・進行に伴い、変化するN型糖鎖とその変化に関連する糖鎖関連酵素を同定するため、*in vitro/in vivo* 評価系によりマウス正常およびOA軟骨のN型糖鎖構造解析を行い、OA軟骨において変化している糖鎖を同定した。同定された糖鎖に関連する軟骨細胞上の糖鎖関連酵素の遺伝子発現変化をRT-PCRにより解析した。

2) II型コラーゲンフラグメントであるC2Cによる初期病態の把握

岐阜県中津川市、和歌山県太地町でヘルスアップ事業への参加者併せて約150名について、その介入効果があり、維持できているグループと介

入効果のなかったおよび維持できなかったグループとで比較検討する準備を行った。上記集団に対して現在の運動、および食習慣を主として生活習慣を詳細にアンケート調査を行い、血液検査にて、糖、脂質代謝（空腹時血糖、HbA1c T-cho HDL, LDL-cho, TG）などについて状態把握（開始時）と経時的変化（半年ごと）を把握するとともに、尿、血液中のコラーゲン分解産物（C2C）を関節マーカーとして測定する予定である。開始時と経時的変化（半年ごと）を解析した。また膝立位レントゲンを開始時、および1年ごとに撮影し、画像解析ソフトを用いて正確に関節裂隙を計測し、膝関節軟骨の状態を経時的に把握する。開始時、半年ごとのWOMACを用いた膝関節痛に対する主観的機能評価を併せて行う予定である。

3) 関節液中の間葉幹細胞の解析

ACL損傷に対する再建術時に関節液を採取し、また関節鏡視による軟骨損傷・変性の定量化（関節軟骨スコア）を記録した（n=19）。OA膝から関節液を採取し（n=45）、またXpによるOAの重傷度との関連を解析できるように準備した。ボランティアから正常膝の関節液を採取した（n=4）。関節液は濾過後、細胞成分を6枚のディッシュに播種し、14日間培養後、3枚をクリスタルバイオレットで染色しコロニー形成数を求め、残りの3枚から細胞数を計測した。

3. 既存マーカーの効率的組み合わせによるOA病態評価と重症化の関連の検討

膝関節OAの症例50例を目標に2年間にわたって6ヶ月ごとに血液（血清、血漿）、尿、画像（片脚立位、膝伸展位と45度屈曲位での単純X-p前後像）、専用のチャートによる臨床所見、Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM; Aka i M, et al. *J Rheumatol* 2005)による患者の自覚的な愁訴を記録する。個々の症例におけるOAの重症度と2年間の進行の速度を単純X-pで評

価し、これと血液、尿中の既知マーカーの変動を関連付けてROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を行うことによってOAの進行と最もよく相関するバイオマーカー2~4個程度の組み合わせを見出し、これらによる病態の評価指数を確立する。以上に加えて既知マーカーのOA関節各組織における発現解析は、他の遺伝子とマーカーの発現の関係を網羅的に評価できる利点を考えてcDNAマイクロアレイにより行うこととした。今年度は滑膜に関する解析を行った。末期OA膝関節20関節（20例）から採取した滑膜組織からRNAを抽出して遺伝子発現をcDNAマイクロアレイ (Whole Human Genome, Agilent社)により包括的に解析し、既知のOAマーカーとOAの進行に関連する可能性のある因子の発現の相関を検討した。

（倫理面への配慮）

ヒトを対象とする臨床的研究および実験動物を使用する基礎的研究ともに各研究機関の倫理審査委員会へ研究内容を提出の上、許可を得た後に施行している。よって倫理面への配慮は十分になされている。当該研究期間に倫理的な問題の発生は報告されていない。

C. 研究結果

1. 大規模住民コホートにおける関節マーカーの検討

膝OAにおけるK-Lグレード2以上の有病率は56.3%であった。関節マーカーのうち血清COMP値と尿中CTX-II値についてはK-Lグレードの上昇とともに有意な正の相関を示した（ $P \leq 0.05$ ）。一方で尿中CTX-IについてはK-Lグレードとの明らかな相関は認めなかった。血清COMP値は性別やBMIとは特に相関関係を認めなかったが、年齢とは弱い正の相関を認めた。一方で尿中CTX-I値と尿中CTX-II値は明らかに性別による有意差を認めた（ $P \leq 0.05$ ）。尿中CTX-Iと尿中CTX-II値との間には弱い正の相関を認めた（ $P \leq 0.05$ ）

。BMIの上昇はK-Lグレードと正の相関を示したが、3種類の関節マーカーとの明らかな相関は認めなかった。歩行能力はK-Lグレードの進行と正の相関を示したが、歩行能力と3種類の関節マーカーとの明らかな相関は認めなかった。

2. 新規マーカーの開発

1) 糖鎖のN-glycanを用いた検証

OAの発症早期から軟骨中のN型糖鎖構造に変化を認めた。変化しているN型糖鎖が同定され、その糖鎖変化を生じさせる軟骨細胞上の糖鎖関連酵素遺伝子も同定された。

2) II型コラーゲンフラグメントであるC2Cによる初期病態の把握

実施施設での研究の承認、質問紙の確定、サンプリング（採血、採尿）、レントゲン撮影測定（抗体などELISAの試薬）の準備が整い、データ集積が順次開始された。20年度内にベースラインサンプルの集積が可能となった。

3) 関節液中の間葉幹細胞の解析

正常膝の関節液中にコロニー形成細胞を認めたのは4例中1例のみであり、その1例も2個のみであった。ACL損傷膝の関節液中に存在する全コロニー数は平均373±378個であった。ACL再建術時の関節軟骨スコアと全コロニー数は正の相関を示した。またACL再建術時の関節液量と全コロニー数は正の相関を示した。OA膝の関節液中に存在する全コロニー数は平均835±798個であった。OA膝の関節液量とコロニー形成数は正の相関を示した。

3. 既存マーカーの効率的組み合わせによるOA病態評価と重症化の相関の検討

現在までに膝OA症例46例についてフォローを始めており、6ヵ月ごとの血液、尿、画像、臨床情報の取得を開始している。マーカーの計測については本年度は得られた検体の一部（20～32検

体）について予備的な検討を行った。その結果、血清中のMMP-3、MMP-8、MMP-9、CS846、また尿中C2Cについて市販のELISAではおもに感度の点で計測が十分行えない可能性が明らかになった。これらの因子のうちMMP-3、CS846については今までに複数の論文でOA患者における計測結果が報告されており、計測のプロトコルなどを検討した上で再度測定を試みる予定である。20症例の滑膜のマイクロアレイのデータから症例間で既知のOAマーカーとOAの病態に関与する可能性のある因子（タンパク分解酵素と内因性阻害剤、サイトカイン、ケモカインおよびその受容体）の発現の相関を検討した。この結果、OAでは滑膜においてCOMPとMMP-2の発現、またYKL-40とMMP-1、3の発現がそれぞれ有意に相関するという結果を得た。

D. 考察

本研究では、1) 現実に要介護者の抑制に効果があることを示すこと、2) 評価法の統一、症例の共有などを通じてOAに関する他の研究（画像、バイオメカ、疫学）などの乗り入れを計ること、3) 分担研究者間での共同研究、4) ある程度、実用性の高いマーカーに重点をおくことを目標とした（図5）。その目標のもとに本研究では1) 大規模地域住民コホートに対する関節マーカーによるOAの病態評価と発症予知（早期診断）、2) 既発症OA患者を対象とした新規の関節マーカーの開発と検証、3) 既存マーカーの効率的組み合わせと病態との相関を柱としている。地域コホートについては概ね3年間におけるOA発症、重症化を経時的に検討し、計画的に複数のマーカー測定を順次行い3年終了時に発症予知が可能か否かを明らかにする。総計約2000名にのぼる大規模住民コホートに対し複数の関節マーカーを応用したOA発症の予見的研究については国内外とも報告がない。OAの病態を反映する新規マーカーによる重症化予

知と並んで本邦の人口構成を考慮した大規模住民コホートにおけるOA発症予知の意義は極めて大きい。本年度は大規模コホートに対して直接検診が行われ、観察期間中のOA発症例が検出される見込みであり、baseline時のマーカーによるコホート内でのOA発症予知力が検証される。また身体活動性の指標となるWOMACや歩行能力等の因子解析を強化して生物学的マーカーとの相関性を解析することにより、介護指標となる運動能力との関連が解明できることが予想される。

本班研究に関して求められていること
1) 現実に要介護者の抑制にどのような効果があるかを示すこと
2) OAに関する他の研究(画像、バイオメカ、疫学)などとの乗り入れ (評価法の統一、症例の共有など)
3) 分担研究者間での共同研究
4) ある程度、実用性の高いマーカーに重点をおくこと

図5

2) の新規マーカーについては軟骨変性に極めて特異性の高い糖鎖であるN-glycanによる解析、関節液中に浮遊する間葉系細胞に対する表面抗原・骨軟骨分化能に対する解析、プロテアーゼ分解によるII型コラーゲン断片アミノ酸配列を特異的に認識するC2Cなどの新規マーカーによる解析に着手している。いずれも新しい観点からの関節マーカーであるが、計画年度内に臨床的な価値を見いだすことができるものを想定している。3) の複数の軟骨マーカーを統計的手法を用いて効率的に組み合わせる手法によるOA重症化予知についてはマイクロアレイと関連させた新規の評価法の開発が期待されている。OAに関する他の研究(画像、バイオメカ、疫学)などとの乗り入れについては、画像に関する長寿科学研究グループに属している島根大学医学部整形外科 内尾裕司教授のもとでのMRI

を用いたOAの画像診断症例の検体を本研究班(藤田保健衛生大学整形外科)で測定する体制が整えられており、画像診断グループとの共同研究が行われている。また、分担研究者間の共同研究についても、東京大学のグループが管理するコホートの一部を使用して名古屋大学が新規のC2Cマーカーを測定する計画が実行されつつある。これらの相互乗り入れ研究、班内での共同研究は単独では得られないマーカー研究における新知見、新発展を生む母床となるものと期待されている。

E. 結論

1. 本邦における大規模コホートを使用した研究結果は関節マーカーが膝OAの病態評価に有用であることを明らかに示している。

2. OAの病態と密接に関連している新規マーカーはOAの特異的かつ早期における診断に有用であることが示唆された。

3. 統計的手法を駆使した既存関節マーカーの組み合わせによる診断法は、経済的かつ効率的なOAの病態評価および進行、重症化予知の手法となることが示唆された。

F. 健康危険情報

本研究のなかには積極的な介入を伴う臨床研究はない。当該研究期間中に研究対象者への健康危険に関する情報、報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

a) 雑誌(原著)

- Ishimura D, Yamamoto N, Tajima K, Ohno A, Yamamoto Y, Washimi O, Yamada H. Differentiation of adipose-derived stromal vascular fraction culture cells into ch

- ondrocytes using the method of cell sorting with a mesenchymal stem cell marker. *Tohoku J Exp Med.* 216:149-156, 2008
2. 山田治基, 森田充浩, 金治有彦, 小崎直人, 伊達秀樹, 石村大輔, 前原一之, 早川和恵
変形性関節症 医療現場での最新治療と新薬開発ファームステージ 7-10:46-51, 2008
 3. 伊達秀樹, 山田治基, 森田充浩, 金治有彦, 市瀬彦聡, 早川和恵, 田島香里, 宮崎匡輔, 増田広之 血清マーカーによる変形性関節症の病態評価, 進行予知 別冊整形外科 53: 60-66, 2008
 4. 山田治基, 森田充浩 股関節疾患由来の股関節痛の治療-変形性股関節症- MB Orthop 21-8:45-54, 2008
 5. 森田充浩, 山田治基, 伊達秀樹 軟骨代謝マーカー THE BONE 22:377-380, 2008
 6. Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Nakamura T. Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future QOL: The Miyama Study. *Osteoporos Int* 19, 21-28, 2008
 7. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 1300-1306, 2008
 8. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. *Ann Rheum Dis*, in press
 9. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kinoshita H, Yoshida M, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship - Is osteoarthritis a predictor for osteoporosis, or vice-versa?: The Miyama Study, *Osteoporos Int*, in press
 10. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. *Arthritis Rheum*, in press
 11. 吉村典子, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 馬淵昭彦, 川口浩, 中村耕三: 骨粗鬆症の発生率と骨代謝マーカー, 内因性ホルモンとの関連: 漁村コホート10年間の追跡. *Osteoporos Jpn* 16, 40-44, 2008
 12. Matsuhashi T, Iwasaki N, et al: Alteration of N-glycans related to articular cartilage deterioration after anterior cruciate ligament transection in rabbits. *Osteoarthritis & Cartilage* 16:772-8, 2008.
 13. Masayo Kojima, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, Takeshi Oguchi, Michinari Oba, Hiroki Tsuchiya, Fumiaki Sugiura, Toshiaki A Furukawa, Sadao Suzuki, Shinkan Tokudome. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of P*

- sychosomatic Research. in press(2009)
14. Yuji Hirano, Toshihisa Kojima, Yasuhide Kanayama, Hisato Ishikawa, Naoki Ishiguro. A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after anti-tuberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. Modern Rheumatology. in press(2009)
 15. T Kojima, M Kojima, K Noda, N Ishiguro, AR Poole. Influences of menopause, aging, and gender on the cleavage of type I collagen in cartilage in relationship to bone turnover. Menopause 15:133-137, 2008
 16. Y Hirano, N Ishiguro, M Sokabe, M Takigawa, K Naruse. Effects of tensile and compressive strains on response of a chondrocytic cell line embedded in type I collagen gel. J Biotechnol 133:245-252, 2008 査読有
 17. J Wasa, Y Nishida, Y Suzuki, S Tsukushi, Y Shido, K Hosono, Y Shimoyama, S Nakamura, N Ishiguro. Differential expression of angiogenic factors in peripheral nerve sheath tumors. Clin Exp Metastasis 25:819-825, 2008 査読有
 18. 石黒直樹. 《特集／関節リウマチの新しい治療方針》Ⅱ関節リウマチの最新薬物療法と理学療法Ⅰ. 薬物療法の基本原則と効果判定法. 整形外科. 59:870-875, 2008
 19. 石黒直樹. リウマチ性疾患. 整形外科59:740-747, 2008
 20. 石黒直樹, 小嶋俊久, 杉浦文昭, 土屋廣起, 石川尚人. 関節リウマチ治療の新展開. 日整会誌. 82:224-229, 2008
 21. Nobunori Takahashi, Toshihisa Kojima, H Ogawa, Naoki Ishiguro. Correlation between parathyroid hormone, bone alkaline phosphatase and N-telopeptide of type I collagen in diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. Nephrology. 12:539-545, 2007
 22. Koshima H, Kondo S, Mishima S, Choi HR, Shimpo H, Sakai T, Ishiguro N: Expression of interleukin-1beta, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2 in a rotator cuff tear in rabbits. J Orthop Res 2007, 25:92-97
 23. T Yamamoto, F Kambe, X Cho, X Lu, N Ishiguro, H Seo. Parathyroid hormone activates phosphoinositide 3-kinase-Akt-Bad cascade in osteoblast-like cells. Bone 40:354-359, 2007 査読有
 24. H Kitoh, T Kitakoji, H Tsuchiya, M Kato, N Ishiguro. Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones. Bone 40:522-528, 2007 査読有
 25. S Tsukushi, Y Nishida, M Takahashi, N Ishiguro. Clavicle pro humero reconstruction after wide resection of the proximal humerus. Clin Orthop 447:132-137, 2006 査読有
 26. Masui T, Hasegawa Y, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, Suzuki S: Increasing postural sway in rural-community-dwelling elderly persons with knee osteoarthritis. J Orthop Sci 2006, 11:353-358
 27. 石黒直樹. 関節リウマチの画像診断: X線所見とその評価法. カレントセラピー 2006, 24:13-17
 28. 石黒直樹. 関節マーカーとしてのストロメライシン. リウマチ科 2006, 35:537-541

29. 石黒直樹. 骨関節疾患と分子マーカー. 分子リウマチ 2006, 4:89-90
30. Fukui N, Ikeda Y, Ohnuki T, et al. (15名中1番目) Regional differences in chondrocyte metabolism in osteoarthritis. A detailed analysis by laser capture microdissection. *Arthritis Rheum* 58:154-163, 2008.
31. Yamane S, Ishida S, Fukui N, et al. (13名中11番目). Proinflammatory role of amphiregulin, an epidermal growth factor family member whose expression is augmented in rheumatoid arthritis patients. *J Inflamm* 2008 (<http://www.journal-inflammation.com/content/5/1/5>).
32. Ishida S, Yamane S, Fukui N, et al. (9名中7番目). LIGHT induces cell proliferation and inflammatory responses of rheumatoid arthritic synovial fibroblasts via lymphotoxin β receptor. *J Rheumatol* 35:960-968, 2003
33. Miyamoto Y, Shi D, Fukui N, et al. (14名中9番目) Common variants in DVWA on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis. *Nat Genet* 40:994-998, 2008.
34. Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, Fukui N. A randomized study assessing efficacy of communication skill training on patients' psychological distress and coping: Nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. *Cancer* 113:1462-1470, 2008.
35. Kishimoto I, Mitomi H, Ohkura Y, Fukui N, et al. (6名中5番目) Abnormal expression of p16INK4a, cyclin D1, cyclin-dependent kinase 4 and retinoblastoma protein in gastric carcinomas. *J Surg Oncol* 98:60-66, 2008.
36. Fukui N, Miyamoto Y, Nakajima M, et al. (15名中1番目) Zonal gene expression of chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 58:3843-3853, 2008.
37. Tanaka K, Horikawa T, Fukui N, et al. (11名中10番目). Inhibition of Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate-1 reduces the severity of collagen-induced arthritis. *J Rheumatol* 35:2316-2324, 2008.
38. Mitomi H, Kishimoto I, Fukui N, et al. (9名中8番目) Advanced gastric cancer showing long-term complete remission in response to S-1 monotherapy: two case reports. *Cases J* 2008 (<http://www.casesjournal.com/content/1/1/405>).
39. Nakajima K, Kakihana W, Fukui N, et al. (10名中ラスト) Addition of an arch support improves the biomechanical effect of a laterally wedged insole. *Gait and Posture* 29:208-213, 2009.
40. Ishida S, Yamane S, Fukui N, et al. (13名中10番目) The interaction of monocytes with rheumatoid synovial cells is a key step in LIGHT-mediated inflammatory bone destruction. *Immunology* (in press)

2. 学会発表

a) 国際学会等

1. M Morita, H Yamada, N Yoshimura, H Date, H Oka, S Muraki, T Akune, H Ichinose, H Kawaguchi, K Nakamura. Evaluation of the usefulness of biomarkers in knee osteoarthritis or lumbar spondylosis in m

- ass cohort study of Japan. 2008 World Congress on Osteoarthritis. Rome, Italy. September, 2008.
2. H Date, H Yamada, M Morita, A Kanaji, H Ichinose, K Tajima, K Miyazaki, H Masuda. Serum cartilage oligomeric matrix protein and hyaluronan levels are useful in the evaluation of knee osteoarthritis and the prediction of disease progression in the following 2 years. 2008 World Congress on Osteoarthritis. Rome, Italy. September, 2008.
 3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Kawaguchi H, Nakamura K: Prevalence and risk factors for radiographic osteoarthritis of the knee and lumbar spine in Japan: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) Study, 35th European Symposium on Calcified Tissues, 2008.5. Barcelona, Spain
 4. Contribution of N-glycosylation to articular cartilage degradation in mice. Urita T, Iwasaki N, et al. 55th ORS Annual Meeting
 5. Hiroshi Kitoh, Motoaki Kawasumi, Naoki Ishiguro. Distraction osteogenesis of the lower limbs with transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma. 54 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. 2008. 3.2~3.5, San Francisco (USA)
 6. Hiroshi Kitoh, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during distraction. osteogenesis-clinical and experimental study-. 15 Triennial Congress of Asia Pacific Orthopaedic Association. 2007. 9.9~9.13, Seoul (Korea)
 7. Masayo Kojima, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, Takeshi Oguchi, Michinari Oba, Hiroki Tsuchiya, Fumiaki Sugiura, ShinkanTokudome. Psychological factors and disease status in rheumatoid arthritis patients. 19 World Congress on Psychosomatic Medicine. 2007. 8.26~8.31, Quebec (Canada)
 8. Yoshihito Sakai, Yukihiro Matsuyama, Hisatake Yoshihara, Hiroshi Nakamura, Yoshito Katayama, Zenya Ito, Naoki Ishiguro. Effect of eperisone hydrochloride in the paraspinal muscle blood flow-randomized controlled trial in patients with chronic low back pain. 33 Annual Meeting of the International Society for the Study of the Lumbar Spine. 2006. 6.13~6.17, Bergen (Norway)
 9. Yoshihiro Nishida, Yoshihisa Yamada, Satoshi Tsukushi, Kozo Hosono, Lisheng Zhuo, Masahiko Yoneda, Koji Kimata, Naoki Ishiguro. Significance of serum levels of hyaluronan and hyaluronan binding protein in patients with primary bone tumors. 12 Annual Connective Tissue Oncology Society Meeting. 2006. 11.2~11.4, Venice (Italy)
 10. Fukui N, Miyamoto Y, Nakajima M, Ikeda Y, Hikita A, Furukawa H, Mitomi H, Tanaka N, Katsuragawa Y, Yamamoto S, Sawabe M, Uji T, Mori T, Suzuki R, Ikegawa S. Zonal gene expression of chondrocytes in osteoarthritic cartilage. 2008 World Congress on Osteoarthritis Roma, Italy. September, 2008.

11. Nakajima K, Kakihana W, Nakagawa T, Mitomi H, Hikita A, Suzuki R, Akai M, Iwaya T, Nakamura K, Fukui N. Addition of an arch support improves the biomechanical effect of a laterally wedged insole. 2008 World Congress on Osteoarthritis Roma, Italy. September, 2008.
 12. Fukui N. Altered chondrocyte metabolism in osteoarthritic cartilage. Can it be normalized? 13th Congress on the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Yokohama, September, 2008.
- b)国内学会, 学術講演, シンポジウム等
1. 伊達秀樹, 山田治基, 森田充浩, 金治有彦, 早川和恵, 田島香里, 宮崎匡輔, 増田広之 変形性膝関節症における血清COMP・HAについての検討 第21回日本軟骨代謝学会, 2008年3月, 京都
 2. 山田治基, 森田充浩, 伊達秀樹, 早川和恵 変形性関節症の薬物療法についての最近の知見 第52回日本リウマチ学会総会, 2008年4月, 札幌
 3. 森田充浩, 山田治基, 伊達秀樹, 増田広之, 宮崎匡輔 関節マーカーによる変形性関節症の病態診断と評価 第13回日本関節症研究会学術集会, 2008年7月, 米子
 4. 森田充浩, 山田治基, 伊達秀樹, 中村耕三, 吉村典子 地域住民コホートにおける変形性膝関節症および腰部変形性脊椎症の病期と生物学的マーカーとの関係 第23回日本整形外科学会基礎学術集会, 2008年10月, 京都
 5. 伊達秀樹, 山田治基, 森田充浩, 金治有彦, 早川和恵, 田島香里, 宮崎匡輔, 増田広之 変形性膝関節症における血清COMP・HA 一2年までの進行予知についての検討- 第23回日本整形外科学会基礎学術集会, 2008年10月, 京都
 6. 山田治基, 森田充浩, 伊達秀樹, 早川和恵 変形性関節症に対するサプリメントの位置づけ 第36回日本関節病学会, 2008年11月, 神戸
 7. 森田充浩, 山田治基, 伊達秀樹 変形性膝関節症のヒアルロン酸注入療法における生物学的マーカーを用いた病態評価と有効性予測 第2回西日本ヒアルロン酸研究会, 2008年11月, 神戸
 8. 伊達秀樹, 山田治基, 森田充浩, 金治有彦, 杉本春夫, 田島香里, 増田広之 関節マーカーによる変形性関節症の病態評価と進行予知 第23回日本臨床リウマチ学会, 2008年11月, 横浜
 9. 伊達秀樹, 山田治基, 森田充浩, 金治有彦, 安藤謙一, 田島香里, 宮崎匡輔, 増田広之 変形性股関節症における血清COMP・HA値の検討 第35回日本股関節学会, 2008年12月, 大阪
 10. 馬淵昭彦, 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 川口浩, 中村耕三: 運動器疾患に対する遺伝子診断の現況. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008.10 京都 (シンポジウム)
 11. 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 馬淵昭彦, 川口浩, 中村耕三: 変形性関節症の疫学研究: ROAD Project. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2008.4札幌 (シンポジウム)
 12. 中村耕三, 川口浩, 吉村典子, 岡敬之, 阿久根徹, 村木重之, 馬淵昭彦: 変形性関節症: その課題とアプローチの現状. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会2008.4札幌 (プレナリーレクチャー)
 13. 川口浩, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 馬淵

- 昭彦、吉村典子、中村耕三：変形性関節症の疫学研究の現状と問題点：ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability)プロジェクト。第81回日本整形外科学会学術総会、2008.5.札幌(シンポジウム)
14. 村木重之、岡敬之、阿久根徹、馬淵昭彦、中村耕三、川口浩、吉村典子：高齢者では腰椎椎間狭小化と腰痛との関連は女性のほうが男性よりも強い-ROADプロジェクト。第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008.10 京都
15. 村木重之、岡敬之、阿久根徹、馬淵昭彦、中村耕三、川口浩、吉村典子：変形性膝関節症における骨棘形成および関節裂隙狭小化の膝痛への影響 -ROADプロジェクト-。第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008.10 京都
16. 松橋智弥、岩崎倫政他、変形性関節症の進行に伴う滑膜組織の糖鎖構造変化。第23回日本整形外科学会基礎学術集会
17. 瓜田淳、岩崎倫政他、軟骨変性に伴う軟骨細胞上の糖鎖構造と糖鎖関連遺伝子の変化。第23回日本整形外科学会基礎学術集会
18. 石黒直樹、小嶋俊久、Robin Poole The relationship between the cleavage of type II collagen by collagenase and cartilage destruction in osteoarthritis 第52回日本リウマチ学会 2008.4.20-4.23(札幌)
19. 小嶋俊久、金山康秀、平野裕司、石川尚人、小嶋雅代、石黒直樹。手術治療を行った関節リウマチ患者における生活の質、抑うつ度の検討。第81回日本整形外科学会学術総会 2008.5.22-5.25
20. 松山幸弘、酒井義人、片山良仁、今釜史郎、伊藤全哉、若尾典充、石黒直樹、佐藤公治、加藤文彦、湯川泰紹、神谷光広、見松健太郎 脊髄髄内腫瘍はいつ手術をおこなうべきか 第37回日本脊髄病学会 2008.4.24-4.26(東京)
21. 石黒直樹 生物学的製剤と整形外科治療 第40回中国・四国整形外科学会 2007.11.24-11.25(徳島)
22. 石黒直樹 ヒアルロン酸による関節症治療：生物学的意義と私の治療戦略 第51回日本リウマチ学会 2007.4.26-4.29(横浜)
23. 石黒直樹 ヒアルロン酸の生理活性と軟骨欠損治療への応用：ヒアルロン酸合成酵素とHA分子量変化の意義 第19回日本軟骨代謝学会 2006.3.3-3.4(横浜)
24. 石黒直樹 サイトカイン制御と関節リウマチ：臨床の現状と将来の方向性 第38回日本結合組織学会 2006.5.11-5.12(前橋)
25. 石黒直樹 関節リウマチの診断と治療の展開：今後の治療の方向性 第79回日本整形外科学会学術総会 2006.5.18-5.21(横浜)
26. 福井尚志。単層培養された関節軟骨細胞の脱分化には少なくとも2種のインテグリン・ヘテロダイマーが関与し、それぞれ脱分化の異なる局面を司る。第7回日本再生医療学会総会 2008年3月、名古屋
27. 福井尚志、池田泰子、大貫俊幸、田中信帆、石田 暁、山根昌治、疋田温彦、桂川陽三、山本精三、宮本恵成、鈴木隆二。ヒト変性性関節症罹患軟骨におけるanabolic factorの探索。第21回日本軟骨代謝学会 2008年3月、京都。
28. 福井尚志、池田泰子、疋田温彦、三富弘之、十字琢夫、森俊仁、桂川陽三、宮本恵成、山本精三、鈴木隆二。インテグリンの活性抑制は変形性関節症罹患軟骨における病的コラーゲンの発現を軽減し、培養軟骨細胞の脱分化を抑制する。第23回日本整形外科学会基礎学術集会。2008年10月、京都。
29. 福井尚志、宮本恵成、中島正弘、池田泰子、

疋田温彦、三富弘之、森俊仁、鈴木隆二、桂川陽三、山本精三、池川志郎. 変形性関節症罹患軟骨における軟骨細胞の代謝活性の検討ーマイクロアレイによる軟骨各層の遺伝子発現の解析結果からー. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会. 2008年10月、京都.

30. 福井尚志. 変形性関節症における軟骨細胞の基質産生の変化ー軟骨細胞の基質産生の正常化は可能か?ー. 第26回日本骨代謝学会学術集会. 2008年10月、大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
平成20年度分担研究報告書

一般住民コホートの設立と膝痛の有病率の推定

研究分担者

馬淵昭彦 東京大学大学院 医学系研究科国際保健学専攻 人類遺伝学分野 准教授

研究協力者

吉村典子 東京大学大学院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任准教授
阿久根徹 東京大学大学院 22世紀医療センター 臨床運動器医学講座 特任准教授
岡 敬之 東京大学大学院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任助教
村木重之 東京大学大学院 22世紀医療センター 臨床運動器医学講座 特任助教

研究要旨

慢性に進行し、発生機転の明らかでない疾患、たとえば変形性関節症を対象として早期診断・早期予後を明らかにするためには、まず対象疾患の実態把握を行い、記述疫学的手法で関連要因について仮説を立てることが予防の第一歩となる。今回関節マーカーを用いた膝痛の早期診断と予後予測を確立するために、まずは目的変数となる疾病の進行の観察を可能とするための、一般住民におけるコホートの設立を目指した。

和歌山県の山村、漁村住民の、主として中高年男女を対象として、骨関節疾患予防検診の対象者の募集を行い、総数1,690人（男性596人、女性1,094人）の参加を得た。これら参加者に、コホートのベースライン調査として問診票調査、X線撮影、運動機能調査および整形外科医師による診察を行い、腰痛の有病率を推定した。ベースライン調査総参加者1,690人のうち、40歳以上の男女1,645人（男性582人、女性1,063人）について、過去1ヶ月間に持続的膝痛を自覚しているとしたものの割合は、男性では22.5%、女性では34.7%となり、女性の方に多かった。

A. 研究目的

膝痛は整形外科の日常診療の場ではよく遭遇するありふれた症状であるといえるが、進行すると歩行障害を来し、生活の質（quality of life: QOL）を著しく阻害する。膝痛の原因となるのは主として変形性関節症（Osteoarthritis: OA）である。OAは関節に非炎症性、進行性に骨形成性の変化をきたし、疼痛によって日常生活に不都合をきたす疾患であるが、加齢とともに発生が増加するため、高齢化が急速に進み続けるわが国においては、その患者数は今後も増加し続けることは明らかであり、その早期発見は喫緊の課題である。

OAの早期発見のためにまずその実態把握が重要である。しかしながら、本疾患は慢性に進行し経過が長いことから発生の日時の特定に困難がつきまとう。そのためOAの予防に必要な基本的疫学指標を把握するためには一般住民の集団を設定して、集団全体について検診を行う必要がある。このような事情のために、患者数が極めて多いと考えられるにもかかわらず、本疾患を目的疾患とした疫学研究は十分とは言えない。

我々は、わが国のOAの早期発見のための良い指標を同定するためには、まずOAの基本的疫学指標を明らかにすることが必要であると考へ、一般住民を対象として大規模

臨床統合データベースの設立を開始した。

B. 研究方法

我々は、山村部として和歌山県日高川町、漁村部として和歌山県太地町を選び、各地域における中高年男女住民の参加を得て問診票調査、運動機能調査、および膝、腰椎 X 線撮影を行った（ベースライン調査）。

問診票は、腰痛、職業歴、家族歴、既往歴、嗜好品（たばこ、コーヒー、食事、飲酒）、身体状況、服薬、栄養調査、関節障害、股関節の状況、介護状況、精神状況、認知機能、QOL（SF-8, EQ5D）、下肢機能（WOMAC）、転倒など約 400 項目からなる。

膝痛の有無については医師の診察時に問診を行い、過去 1 ヶ月間に持続的膝痛があるとこたえたものを膝痛ありとした。

OA の診断は、両膝立位正面および腰椎側面 X 線像上の Kellgren-Lawrence (KL) スケールを用いて整形外科医が分類し、膝では重症側の、腰椎では最重症椎間の KL グレードが 2 以上を OA ありとし、一般住民における X 線上的変形性膝関節症の有病率を推定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「骨軟骨変性疾患の危険因子に関する研究」として平成 17 年 11 月 28 日

東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承認されている。また、本研究課題は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、平成 17 年一部改定）、臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）および、東京大学医学部研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して遂行した。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

山村 864 人、漁村 826 人が参加するベースライン調査が終了し、骨関節疾患予防を目的とした総数 1,690 人（男性 596 人、女性 1,094 人）からなる大規模住民データベースが完成した。

参加者の身体特性を表に示す（表）。平均年齢は男性 66.3 歳、女性 64.7 歳となっており、男性に有意に高い傾向にあった（ $P < 0.01$ ）。また身長も体重も男性の方が高く、BMI も男性の方に高い傾向にあった（ $P < 0.05$ ）。地域別にみると、漁村の参加者の方が山村の参加者より年齢が若いことから、身長も体重も高い傾向にあったが（いずれも $P < 0.001$ ）、BMI は地域による差を認めなかった。

表. コホート調査参加者の身体特性

年齢 (歳)	男性			女性		
	総数	山村	漁村	総数	山村	漁村
-39	14	2	12	31	7	24
40-49	44	7	37	105	17	88
50-59	107	36	71	209	67	142
60-69	157	93	64	325	183	142
70-79	220	150	70	319	196	123
80-	54	31	23	105	75	30
総数	596	319	277	1094	545	549

年齢 [歳]	66.3 (11.7)	69.5 (9.1)	62.6 (13.2)	64.7 (12.1)	68.6 (10.4)	60.8 (12.5)
身長 [cm]	163.4 (7.2)	161.4 (6.9)	165.8 (6.8)	150.7 (6.9)	148.2 (6.7)	153.2 (6.2)
体重 [Kg]	62.2 (10.9)	60.0 (10.2)	64.8 (11.0)	52.0 (8.8)	50.5 (8.6)	53.5 (8.8)
BMI [Kg/m ²]	23.2 (3.2)	23.0 (3.0)	23.5 (3.4)	22.9 (3.5)	23.0 (3.4)	22.8 (3.6)

BMI: body mass index

次に 40 歳以上の男女 1,645 人（男性 582 人、女性 1,063 人）について、過去 1 ヶ月

間に持続的膝痛を自覚しているとしたものの割合を求めると、男性では22.5%、女性では34.7%となり、女性に有意に多かった($P<0.001$)。

さらに40歳以上の男女について、X線上膝OAを認めるものの割合をみると、男性では42.6%、女性では56.4%であり、女性に有意に多かった($P<0.001$)。

ここで膝痛の有無を目的変数とし、X線上の膝OAの有無を説明変数として、性、年齢を調整してロジスティック回帰分析を行ったところ、オッズ比は3.47(95%信頼区間2.68-4.50, $P<0.001$)となり、変形性膝関節症の有無が膝痛に有意に影響していることが明らかになった。

D. 考察

膝痛の早期予防のための第一段階として、一般住民を対象とした観察集団の設立の重要性を鑑み、山村と漁村にそれぞれ800人以上の中老年男女が参加する住民コホートを設立した。

今回はベースライン調査の解析を行い、この集団において男性の1/4、女性の1/3が1ヶ月以上の持続的膝痛を自覚していることを明らかにした。さらに膝痛には膝OAが有意に影響していることも確認した。

我が国において1,500人以上の参加者を有する住民コホートの設立は今後の予防活動のためには必要不可欠であり、なおかつ貴重であると考え。このコホートを今後の追跡することにより、一般住民における膝痛の推移を明らかにし、一次予防に役立てていきたい。これら参加者は血液、尿の採取に同意していることから、今後関節マーカーの測定を行い、膝痛における関節マーカーの役割とその重要性についても明らかにしていく予定である。

E. 結論

山村、漁村住民からなるコホートを設立し、ベースライン調査を行い、膝痛の有病率とともに膝OAとの関連を明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

a) 雑誌(原著)

1. Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Nakamura T. Association between height loss and bone

loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future QOL: The Miyama Study. *Osteoporos Int* 19, 21-28, 2008

2. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 1300-1306, 2008

3. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. *Ann Rheum Dis*, in press

4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kinoshita H, Yoshida M, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship - Is osteoarthritis a predictor for osteoporosis, or vice-versa?: The Miyama Study, *Osteoporos Int*, in press
5. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. *Arthritis Rheum*, in press

6. 吉村典子、岡敬之、村木重之、阿久根徹、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三: 骨粗鬆症の発生率と骨代謝マーカー、内因性ホルモンとの関連: 漁村コホート10年間の追跡. *Osteoporos Jpn* 16, 40-44, 2008

II. 学会発表

a) 国際学会等

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Kawaguchi H, Nakamura K: Prevalence and risk factors for radiographic osteoarthritis of the knee and lumbar spine in Japan: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) Study, 35th European Symposium on Calcified Tissues, 2008.5. Barcelona, Spain