

200834017A

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20年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成21年(2009年) 4月

厚生労働科研究費補助金

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20年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成21年(2009年) 4月

目 次

I. 班員構成

II. 総括研究年度終了報告

主任研究者 戸山 芳昭 慶應義塾大学医学部整形外科

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

理化学研究所・ゲノム医科学研究センター

池川 志郎

2. 頰椎後縦靭帯骨化症における疼痛に対する薬物療法選択に関する研究

国立病院機構 大阪南医療センター

米延 太郎

IV. 多施設研究

1. 頰椎後縦靭帯骨化症患者における神経症状発現予測に関する研究

-画像以外の因子を中心として-

今給黎総合病院

松永 俊二

慶應義塾大学医学部整形外科

戸山 芳昭

鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科

小宮 節郎

2. 脊柱靭帯骨化症の痛み・しびれと関連する因子

東京大学整形外科

中村 耕三、竹下 克志

愛知きわみ看護短期大学

藤原 奈佳子

V. 分担研究年度終了報告書

1. 後縦靭帯骨化症のゲノム全域 アソシエーション・スタディに関する研究

東海大学医学部基礎医学系

井ノ上 逸朗

2. 頸椎後縦靭帯骨化症の経年的三次元評価に関する研究
新潟大学整形外科
遠藤 直人
3. 脊柱靭帯の異所性骨化における Runx2 の役割の RNAi による解析
弘前大学整形外科教授
藤 哲
4. 頸椎後縦靭帯骨化症の術中超音波診断
自治医科大学整形外科
星野 雄一、星地 亜都司
5. 生後の骨量調節における Cthrc1 に関する研究
京都大学大学院医学研究科整形外科
中村 孝志、秋山 治彦、根尾 昌志
6. 3.0T MRI/18FDG-PET fusion neuroimaging を用いた脊髄ニューロン代謝の新しい画像解析
福井大学医学部整形外科
馬場 久敏、内田 研造、中嶋 秀明
福井大学放射線科
土田 龍郎、木村 浩彦
高エネルギー研究センター
工藤 崇、岡沢 秀彦
7. 頸椎後縦靭帯骨化症の中期手術成績～前方手術と後方手術の前向き比較～に関する研究
東京医科歯科大学医歯学総合研究科整形外科学
四宮 謙一
8. OPLL 発症機序におけるメカニカルストレスおよび PGE2/EP4 経路の役割
東京医科大学整形外科
山本 謙吾、小坂 泰一、山藤 崇
9. 脊柱支持組織における AGEs-RAGE complex の分子生物学的作用に関する研究
久留米大学整形外科
永田 見生
10. 頸椎椎弓形成術後の C5 麻痺予防に関する臨床的研究
徳島大学大学院 HBS 研究部運動機能外科学
安井 夏生
11. 慢性圧迫下脊髄 (*twy/twy* mice) における TNF- α の発現とオリゴデンドロサイト細胞死の免疫組織化学的検討
福井大学医学部整形外科
馬場 久敏、犬飼 智雄、内田 研造、中嶋 秀明、彌山 峰史

12. 頸椎後縦靭帯骨化症の脊髄症状発現における静的および動的因子の関与-無症候例から見た解析-
千葉大学大学院医学研究院整形外科学准教授
山崎 正志、藤由 崇之、川辺 純子、遠藤 友規、古矢 丈雄、林 浩一、国府田 正雄、
大河 昭彦、高橋 和久
13. DNA マイクロアレイを用いた周期的牽引負荷に対する脊髄ニューロンの神経栄養因子遺伝子解析
福井大学医学部整形外科
馬場 久敏、内田 研造、中嶋 秀明、犬飼 智雄、彌山 峰史
14. 脊髄に運動速度が脊髄障害に及ぼす影響に関する研究
山口大学整形外科
田口 敏彦、加藤 圭彦
15. 三次元 CT を用いた頸椎後縦靭帯骨化症の骨化形態と MRI による脊髄圧迫病変の関連
についての検討
Relationship between the ossified lesions evaluated by 3D-CT and spinal cord
compression in patients with OPLL
富山大学医学部整形外科
木村友厚、川口 善治、関 庄二、浅沼 由美子、堀 岳史
16. 後縦靭帯骨化症に伴った骨傷のない頸髄損傷に関する研究
東海大学医学部外科学系整形外科学
持田 譲治
17. 重度頸椎後縦靭帯骨化症における前方除圧固定術の周術期合併症とその対策
高知大学医学部整形外科
谷 俊一、谷口 慎一郎
18. 低侵襲胸椎前方手術に関する研究
岐阜大学整形外科
清水 克時、細江 英夫
19. 頸椎椎弓形成術における軸椎下深層伸筋温存の意義に関する研究
大阪大学整形外科
吉川 秀樹
20. Complication survey に基づく胸椎後縦靭帯骨化症に対する術式選択と安全性対策
北海道大学保健管理センター
鑑 邦芳
21. 頸髄圧迫病変患者におけるリーチング運動を用いた上肢近位筋運動に関する研究
杏林大学整形外科
里見 和彦

22. 胸椎連続型後縦靭帯骨化症に対する後方除圧術に関する研究
東北大学大学院医学系研究科整形外科学
井樋 栄二、小澤 浩司、相澤 俊峰、星川 隼、日下 部隆
山形大学医学部代謝再生統御学運動機能再建・回復学分野
武井 寛
新潟大学医歯学総合病院整形外科
伊藤 拓緯
独立行政法人国立病院機構西多賀病院整形外科
菅野 晴夫・石井 祐信
23. posterior expansive cervico-thoracic laminoplasty で症状悪化を来した頸胸椎連続型後縦靭帯骨化例の検討
和歌山県立医科大学整形外科
吉田 宗人、高見 正成
24. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する C2 dome laminectomy を併用した片開き式脊柱管拡大術の手術成績
国立病院機構岡山医療センター整形外科
中原 進之介
25. 術中脊髄モニタリングの実態 -脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による多施設調査-
名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学
松山 幸弘
東京医科歯科大学整形外科
四宮 謙一
和歌山労災病院整形外科
安藤 宗治
杏林大学医学部付属病院整形外科
里見 和彦
高知大学医学部整形外科
谷 俊一
名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学
石黒 直樹
26. 若年者および高齢者頸椎後縦靭帯骨化症の臨床的特徴
九州大学整形外科
岩本 幸英、岡田 誠司、播戸谷 勝三、土井 俊郎、松本 嘉寛
総合せき損センター
前田 健、植田 尊善、芝 啓一郎
27. 胸椎後縦靭帯骨化症に対する前方進入前方除圧固定術に関する研究
獨協医科大学整形外科
野原 裕
28. 進行性骨化性線維異形成症の臨床および基礎研究
日本大学松戸歯学部小児歯科
前田 隆秀
北海道大学大学院医学研究科整形外科学
高畑 雅彦、伊東 学、小谷 善久、須藤 英毅、放生 憲博、三田 正俊、三浪 明男

29. Adamkiewicz 動脈を含む脊椎分節動脈の結紮による脊髄血流および機能への影響
金沢大学整形外科
富田 勝郎
30. 頸椎後縦靭帯骨化症患者と頸椎症性脊髄症患者の医師-患者関係に関する研究
脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班、平成 18-19 年度多施設対象「痛み調査」より
愛知きわみ看護短期大学
藤原 奈佳子
東京大学大学院医学系研究科整形外科
竹下 克志、中村 耕三
31. MDCT による頸椎 OPLL 骨化巣の骨梁微細構造解析
慶應義塾大学医学部整形外科
松本 守雄、千葉 一裕

VI. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 分担研究報告書

1. FOP 患者に生じる二次的外傷とその予防策に関する研究
東京大学医学部リハビリテーション医学
芳賀 信彦
2. 国内の FOP 患者で見いだされた新しい ALK2 変異に関する研究
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門
片桐 岳信
東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学
芳賀 信彦
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理
福田 亨
3. 進行性骨化性線維異形成症の 4 例
九州大学整形外科
中島 康晴
北九州小児救急医療センター
神菌 淳司
4. FOP の足部変形に関する研究
大阪府立母子保健総合医療センター整形外科
川端 秀彦
5. 進行性骨化性線維異形成症の異所性骨化に対する予防薬に関する研究
名古屋大学大学院医学系研究科整形外科
鬼頭 浩史

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 班員構成

区分	氏名	所属など	職名
研究代表者	戸山芳昭	慶應義塾大学医学部整形外科	教授
研究分担者	井ノ上逸朗	東海大学医学部基礎医学系 分子生命科学	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
	中村耕三	東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科	教授
	吉川秀樹	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学	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	富山大学医学部整形外科	教授
	小宮節郎	鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科学	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、脊椎脊髄外科	教授
	四宮謙一	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科整形外科学	教授
	井樋栄二	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	教授
	田口敏彦	山口大学大学院医学系研究科整形外科学	教授
	米延策雄	国立病院機構大阪南医療センター脊椎外科	副院長
	中村孝志	京都大学大学院医学研究科整形外科	教授
	山崎正志	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	准教授
	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・脊椎外科	教授
	安井夏生	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部運動機能外科	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	診療部長
	山本謙吾	東京医科大学整形外科学教室	教授
	石黒直樹	名古屋大学整形外科	教授
	富田勝郎	金沢大学医学部整形外科	教授
	永田見生	久留米大学整形外科学講座	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学教室	教授
	持田譲治	東海大学医学部外科学系整形外科学	教授
	遠藤直人	新潟大学教育研究院歯学系整形外科学分野	教授
	清水克時	岐阜大学大学院整形外科学	教授
	野原裕	獨協医科大学整形外科	教授
	岩本幸英	九州大学大学院医学研究院整形外科学	教授
	藤原奈佳子	愛きわみ看護短期大学	教授
	千葉一裕	慶應義塾大学医学部整形外科	准教授
	松本守雄	慶應義塾大学先進脊髄治療学講座	准教授
	芳賀信彦	東京大学医学部リハビリテーション医学	教授
	片桐岳信	埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門	教授
	川端秀彦	大阪府立母子保健総合医療センター整形外科	主任部長
	鬼頭浩史	名古屋大学整形外科	講師
	中島康晴	九州大学病院整形外科	助教
	神菌淳司	北九州市立八幡病院小児救急センター	小児科部長
	前田隆秀	日本大学松戸歯学部小児歯科学	教授
事務局		慶應義塾大学医学部整形外科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35	
経理事務 担当者	鈴木文子	慶應義塾大学医学部・信濃町研究支援センター 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 Tel: 03-5363-3879 Fax: 03-5363-3610 E-Mail: fumiko.suzuki@adst.keio.ac.jp	

Ⅱ. 総括研究年度終了報告書

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究

主任研究者 戸山 芳昭 慶應義塾大学整形外科

研究要旨 脊柱靭帯骨化症は現在でもなお原因不明の難治性疾患である。これまで、疫学調査、家系調査、病理学的研究、HLA 解析、関連分子の機能解析などの病態解明がなされ、医家向けおよび一般向け診療ガイドライン作成、臨床データの検討などによって治療成績が向上しつつある。そこで、科学的根拠のある医療が望まれる状況に対応して、手術患者調査、頸椎椎弓形成術後の下肢麻痺悪化因子調査、脊髄モニタリングのアラームポイント策定、患者立脚型健康関連 QOL 尺度を用いた痛みの実態調査、マルチスライス CT を用いた骨化巣の解析、罹患同胞対のノンパラメトリック連鎖解析など、多施設共同研究を中心にプロジェクトを継続・推進した。進行性骨化性線維異形成症（FOP）については、国内患者の臨床データ（臨床症状・画像検査・血液サンプル・QOL スコア）を収集し、ACVR1/ALK2 遺伝子変異の解析、変異受容体によって活性化される細胞内シグナル伝達経路、FOP 病態モデルの開発をおこない、総合的医療につなげるための基盤作りをおこなった。

A. 研究目的

脊柱靭帯骨化症は異所性骨化を特徴とする原因不明の多因子疾患で、骨化巣増大に伴い多彩な神経症状をきたし、患者 QOL の低下、家族の負担増大はもちろん、診療に費やされる医療費の増大など医療経済の面からも社会への影響は大きく、その早急な対策が望まれている。本症は我が国において発見され、特に本研究班主導の多施設共同による大規模疫学調査、骨化巣の病理学的検索、各種手術成績の検討など数々の成果があがってきた。本研究班では従来の成果を引き継ぎつつさらに調査研究を押し進め、疾患感受性遺伝子の同定とその機能解析、骨化巣増大リスクの解明、臨床症状と関連した CT 分類の提唱、QOL 尺度による患者立脚型評価、

術後神経症状悪化因子の解析、脊髄モニタリング併用によるリスク回避、難治性の胸椎靭帯骨化症に対する安全な手術法の開発、診療ガイドラインによる医療従事者、患者双方の啓蒙などを通じて、本症に対するより有効かつ効率的な診断と治療体制を確立することを目的とする。

FOP については臨床経過をまとめた報告が散見されるが、症例数が少ないため自然経過、治療法、発症機序についてはいまだ不明である。そこで、国内症例を可及的に把握し、臨床研究と基礎研究双方のアプローチによって、異所性骨化に対する総合的医療につなげていく。

B. 研究方法

【OPLL】

1) 多施設臨床研究

頰椎後縦靭帯骨化症患者の下肢麻痺悪化因子の調査、脊髄モニタリングのアラムポイント策定、患者立脚型 QOL 尺度を用いた脊椎靭帯骨化症患者の実態調査、胸椎 OPLL の手術成績、CT を用いた骨化巣の評価、神経症状発現に関する危険因子同定で構成される多施設臨床研究について、研究協力施設からの臨床データ収集を継続し、統計解析に必要な十分なサンプル数の確保とデータ解析をすすめた。

2) 原因遺伝子解明

罹患同胞対サンプル数の収集を継続した。合計が 200 対を超えた時点でノンパラメトリック連鎖解析を行うことにより、責任遺伝子座を数十 cM の領域に絞り込む予定である。大家系の DNA サンプルを収集し、単一遺伝子疾患モデルに即したパラメトリック連鎖解析にて効率的に責任遺伝子領域を絞り込み、責任遺伝子領域に対して 700 例以上の孤発症例を対象とした単一塩基遺伝子多型による症例対照相関解析をおこなうための予備検討をすすめた。

3) 診療ガイドラインの改訂

あらたに診療ガイドライン改訂委員会を組織した。文献の検索によるエビデンスの収集、脊椎脊髄外科専門医や患者会からのフィードバック、さらには患者支援団体や疫学研究者からの意見を集約し、定期的に改訂作業を継続した。このことを通じて治療の標準化と治療レベルの向上、ならびに患者、家族の本症に対する理解向上に努めた。

【FOP】

1) 臨床研究

FOP 患者診療経験に関する一次調査として、関連学会認定施設に対するアンケート調査による国内患者の臨床データ収集を継続し、さらに二次調査として、臨床症状・画像データ・検査データ・ADL と QOL に関する解析をおこなう。

2) 基礎研究：各施設の倫理委員会の承認と患者の同意を得て収集したサンプルを用い、海外において報告のある ACVR1/ALK2 遺伝子変異の解析をすすめた。平行して、従来の変異 ALK2 と新しい変異体を生化学的に比較検討し、FOP の臨床症状と ALK2 が誘導する細胞内シグナルの関連を検討した。さらに、筋組織における異所性骨形成を反映する新しい病態モデルの開発に取り組んだ。

3) 医療関係者への周知

FOP はまれな疾患であるがゆえに、診療の経験がきわめて少ない医療関係者がほとんどであり、正しい診断に至るまでに期間がかかり、不適切な治療を受ける可能性がある。2005 年に FOP 国際コンソーシアムによって作成された医療マネジメントに関する指針を参考に、診療に関するガイドライン策定、総説論文投稿、ホームページでの公開を通じ、疾患の存在や臨床的な特徴・経過を医療関係者および一般へ周知した。

(倫理面への配慮)

遺伝子研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従う。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する。臨

床研究に関しては、「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」に従いかつ、それぞれの所属施設において個別に倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果および D. 考察

- 1) 脊柱靭帯骨化症における痛みやしびれに対する調査票の回収は 387 件であった。さらに骨化巣の特徴、治療経過ならびに QOL 評価、心理的評価との関連を解析した。相関のある因子は胸椎・腰椎骨化、MRI での T2 強調での高輝度変化、しびれの罹病期間、QOL とストレス状態、体の硬さであった。
- 2) 頸椎後縦靭帯骨化を有する患者における脊髄症状発現に関係する因子を多施設で横断的に検討した。多因子解析の結果では 60%以上の靭帯骨化による脊柱管狭窄、頸椎可動域、CT 撮影による骨化の形状などの画像因子に加えて、外傷と追跡期間が関係する因子として重要であることがわかった。
- 3) OPLL 患者に対する棘突起縦割椎弓形成術による後方除圧の画像上の限界は骨化巣の厚みが 7.2mm 前後であり、頸椎のアラインメント自体は後方除圧の限界を規定していなかった。
- 4) FDG-PET 画像より得られた頸髄グルコース代謝量は脊髄実質の代謝量を反映するものであり、MRI 画像との融合画像を作成することで、術前の責任高位決定、術後改善予測、髄内輝度変化の評価などの脊髄実質のより詳細な評価が可能と考えられた。また、ラット脊髄への機械的ストレスは、細胞膜障害、

軸索損傷、ニューロン伝達障害、グリアの神経栄養因子産生を生じさせ、関連遺伝子の発現パターン変化を介してその生存維持に応答していることが推察された。

- 5) 頸椎後縦靭帯骨化巣の骨梁微細構造を解析する MDCT 撮像の低被爆線量条件を確立した。放射実効線量は計算上、中間位 1.99mSv、前屈位・後屈位はそれぞれ 0.61mSv で合計 3.21mSv、CTDI vol 値に変換すると合計 38.6mGy となり、医療被曝ガイドラインにおける成人頭部 CT の低減目標値、CTDI vol 65mGy をクリアしていた。得られた CT データを用いて 3 次元骨梁微細構造を再構成すると、OPLL 症例の頸椎椎体では皮質骨が厚く、局所 BMD 値が高い傾向にあった。この解析システムを用いて頸椎後靭帯骨化症患者を対象とした縦断研究をおこない、骨化増大リスクを予測できるかどうか、さらには蓄積したデータをもとに、臨床症状と関連した CT 分類の提唱、動的因子による脊髄症状発現の病態解明へとつなげていく予定である。
- 6) 脊髄モニタリングは国内 86%の施設で行われており、運動路モニタリングである Br-MsEP と感覚路モニタリングである Sp-SCEP を含めた 2 種類以上のモニタリングを施行していた施設は 70%に達していた。これらの施設のアンケート調査に基づき、術中脊髄モニタリングによるアラームポイント策定がすすめられている。
- 7) 胸椎連続型 OPLL では術前の重症度が高く、後方除圧術による改善率と後

弯角・局所後弯指数・骨化後弯角との間には相関関係がみられなかった。

8) 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、新たに日本人特異的な多型マーカーのセットを整備し、その有用性を家族性の変形性関節症に対する連鎖解析で検証済みである。現在、36施設を登録しサンプル収集をすすめている。

9) 多施設臨床研究として、椎弓形成術後の下肢麻痺悪化の危険因子の実態調査、胸椎後靭帯骨化症に対する術後合併症を予防する術式選択の工夫、前方手術と後方手術の前向き比較研究がすすんでいる。

10) FOP患者2名が転倒により中枢神経に傷害を受け、他の1名は転倒を経験していないが歩行が非常に不安定であった。二次的な外傷対策として転倒予防用に杖に工夫を加えた。

11) FOPにおける筋組織内における異所性骨化は、変異ALK2によって誘導されるSmad1/5/8のリン酸化レベルと相関する可能性が示唆された。FOPは、ALK2の変異によって起こる疾患であり、変異部位の違いにより誘導される細胞内シグナルの量的・質的变化により、症状に差が認められる可能性が示唆された。

12) C2C12細胞における薬効スクリーニングにより、カルシウム拮抗薬であるFendilineとPerhexileneが、BMPシグナルを抑制し、Id1遺伝子のプロモーター制御を介してアルカリフォスファターゼ活性を抑えることが明らかになった。

E. 結論

本症に対する多施設共同の臨床研究は、新たな診断・評価法の開発、各種治療の有効性検証に最も有効な手段であり、本研究最大の利点でもある。今後も多施設共同による手術成績、合併症調査を通じた術成績悪化因子の同定、脊髄モニタリングによる安全な手術法の確立、患者会との密接な連携に基づく患者立脚型健康関連QOL尺度の策定とそれをういた痛みの実態調査などを実施し、より有効な診断、治療法の確立を目指す。また、脊柱靭帯骨化症の孤発例ならびに罹患同胞対のDNAサンプル収集により、原因遺伝子の同定につながる知見が着実に集積され始めている。今後もサンプル収集を継続し、遺伝統計学的解析の精度を向上させることで、本症の分子遺伝学的病態解明をすすめる。

FOPの発症機序についてBMP受容体であるACVR1/ALK2遺伝子の変異が海外において報告されている。国内臨床データの収集、変異受容体によって活性化される細胞内シグナル伝達経路、モデルマウスのレスキュー実験、ゲノム解析の追試をおこなうことで、病態解明と集学的治療を包括した研究体制の確立につなげていく。

F. 研究発表

1. 論文発表 別紙
2. 学会発表 別紙

Ⅲ. 遺伝子解析・ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

後縦靭帯骨化症の遺伝子解析

研究分担者 池川 志郎

理化学研究所・ゲノム医科学研究センター
骨関節疾患研究チーム・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、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) を行い OPLL の疾患感受性遺伝子を同定する。

A. 研究目的

OPLL の遺伝的要因 (疾患感受性遺伝子)、分子病態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

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、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 28 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
福井大学	12
国立病院岡山医療センター	9
慶應義塾大学	8
山口大学	6
東京大学	6
東京医科大学	5
富山大学	5
鹿児島大学	5
東北大学	5

東海大学	5
高知大学	4
北海道大学	4
昭和大学	4
自治医科大学	3
聖マリアンナ医科大学	3
杏林大学	2
新潟大学	2
獨協医科大学	2
筑波大学	2
久留米大学	2
大阪大学	1
東京医科歯科大学	1
京都大学大学院	1
和歌山県立医科大学	1
徳島大学	1
名古屋大学	1
千葉大学	1
日本大学	1
計	102

(平成20年12月1日現在)

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。平成17年5月までの約3年間には、4ペアであったのが、平成

17年6月以降には1024ペア(平成20年4月以降には13ペア)と急速に増加しているため、今後のサンプル増加に期待したい。

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. 研究発表

(招待講演のみ)

Ikegawa S, From Genome to Disease, Gene to Medicine: Identification of susceptibility genes for common bone and joint diseases and clarification of molecular pathogenesis. Invited Lecture, Nanjing University, China, Jan 18, 2008.

池川志郎, 骨・関節疾患のゲノム解析. 京都大学再生医学研究所特別セミナー, 京都, 2008年2月29日.

池川志郎, 骨・関節の炎症性疾患のゲノム解析. 第29回日本炎症・再生医学会, 東京, 2008年7月10日.

Ikegawa S, From genome to bone and joint diseases. APLAR 2008 JCR Clinical Course Lecture, Yokohama, Sep 26, 2008.

Ikegawa S, Genetic Study of Bone and Joint Diseases: from Bedside to Bench, from Genome to Patient. The University of Hong Kong Li Ka Shing Faculty of Medicine, Hong Kong, Oct 20, 2008.

池川志郎, ゲノム科学研究の基礎と骨・関節疾患への応用. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会, 奈良, 2008年10月23日.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

頸椎後縦靭帯骨化症における疼痛に対する薬物療法選択に関する研究

研究分担者 米延 太郎 国立病院機構 大阪南医療センター 副院長

研究要旨 頸椎後縦靭帯骨化症では脊髄障害による機能障害に加えて、四肢・体感の疼痛が患者のQOLを障害している。これら疼痛に対する従来の薬物療法の選択肢が乏しかったが、最近DDSの進歩により、選択肢が増えつつある。新しく臨床使用が可能となりつつある薬剤の本症への利用可能性について、文献の多角的レビューに基づき、検討を加えた。

A. 研究目的

頸椎後縦靭帯骨化症症例では、脊髄障害により、また機序は不明であるが、頑固な疼痛を訴えることが少なくない。従来はこれに対して薬物療法を中心に治療が行われてきた。薬物療法に用いることができる薬剤としては非ステロイド系消炎鎮痛剤が主体であり、一部に抗てんかん薬や抗精神薬が用いられたが、効果が限定的であり、また副作用の頻度が高く、実用出来るものが少なかった。近年、薬剤の経皮吸収が見直され、麻薬系鎮痛剤の貼付剤などが癌性疼痛から慢性疼痛に適応拡大されつつある。これらにおける効果や副作用について、治験報告を含む報告から、頸椎後縦靭帯骨化症における疼痛対策としての利用可能性を検討した。

B. 研究方法

最近、非癌性疼痛に適応が拡大された、あるいはされつつある薬剤について、多角的な情報が収集可能なように、適切なキーワードを設定し、文献検索を行った。

その文献について、頸椎後縦靭帯骨化症の病態、症例の特性などを踏まえて、臨床使用の可能性を検討した。

(倫理面での配慮)

この研究では、特段、倫理面で問題となる点はない。

C. 研究結果

現在までに行われた非癌性疼痛に対する薬物の効果は非ステロイド系消炎鎮痛剤に比べて有用性が高いことが判明した。

D. 考察

疼痛は機能障害以上に患者のQOLを阻害する。この考えから癌性疼痛など限局的に使用されてきた薬剤を非癌性疼痛にも拡大使用する考えが広がってきており、この考えは、臨床成績の報告などから、本症にも適応できると考えられる。

E. 結論

DDSの改良により、非癌性疼痛に対して臨床使用が開始、あるいは開始が進められている薬剤は、本症における疼痛にも適応可能であることが考えられ、その臨床治験の推進が検討されるべきであると考えられる。

F. 研究発表

未

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特に、ない。

2. 実用新案登録

特に、ない。

IV. 多施設研究