

200936040A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成22年(2010年) 4月

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成 22 年 (2010 年) 4 月

# 目 次

## I. 班員構成

## II. 総括研究年度終了報告

脊椎靭帯骨化症患者に関する調査研究  
慶應義塾大学医学部整形外科学教室  
戸山 芳昭

## III. 疫学研究

1. 大規模一般住民コホートからみた頰椎後縦靭帯骨化症の有病率の推定  
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  
吉村 典子  
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  
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  
岡 敬之  
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  
村木重之

## IV. 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 骨関節疾患研究チーム  
池川 志郎
2. 強直性脊椎炎における骨化関連遺伝子に関する研究  
滋賀医科大学整形外科  
森 幹士  
松末 吉隆  
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  
池川 志郎
3. 頰椎後縦靭帯骨化症骨化分類に基づく骨分化能の遺伝的背景の違いに関する研究  
弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座  
藤 哲

## V. 多施設臨床研究

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多施設研究  
前向き再調査の中間報告  
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  
今給黎総合病院  
松永 俊二

鹿児島大学大学院運動機能復学講座整形外科  
井尻 幸成

2. 脊柱靭帯骨化症の神経障害性疼痛と受診行動調査

愛知県立大学看護学部  
藤原 奈佳子  
東京大学整形外科  
竹下克志  
中村耕三

3. 難治例に対する術中脊髄モニタリング-脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による前向き多施設調査-

-Update of Intraoperative spinal cord monitoring

-Mulch center study of Japanese Society for Spine Surgery and Related Research (JSSR).

浜松医科大学整形外科  
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  
東京医科歯科大学整形外科  
川端 茂徳  
山口大学整形外科  
小島 宗紀  
関西医科大学整形外科  
齋藤 貴徳  
目白第二病院 整形外科  
滝 徳宗  
高知大学医学部整形外科  
谷口 慎一郎  
東京女子医科大学八千代医療センター  
山本 直也  
杏林大学医学部附属病院整形外科  
里見 和彦  
名古屋大学大学院医学系研究科整形外科  
石黒 直樹  
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  
伊藤 全哉

4. 頰椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) の術中脊髄モニタリングの特徴

東京医科歯科大学医歯学総合研究科整形外科学分野  
四宮 謙一

5. 頰椎後縦靭帯骨化症に対する頰椎椎弓形成術合併症調査

自治医科大学整形外科  
星地 亜都司  
星野 雄一  
遠藤 照顕  
山室 健一  
井上 泰一

小島 正博  
慶應義塾大学医学部整形外科学教室  
戸山 芳昭  
松本 守雄  
千葉 一裕

6. 胸椎後縦靭帯骨化症に対する固定手術の手術成績に関する研究

慶應義塾大学医学部整形外科学教室  
松本 守雄  
北海道大学大学院医学研究科体幹支持再建医学分野  
鏡 邦芳  
北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野  
高畑 雅彦  
獨協医科大学整形外科学  
野原 裕  
種市 洋  
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  
東京大学整形外科  
筑田 博隆  
竹下 克志  
東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科  
加藤 剛  
九段坂病院整形外科  
進藤 重雄  
金沢大学整形外科  
土屋 弘行  
出村 論  
名古屋大学大学院医学系研究科整形外科  
今釜 史郎  
若尾 典充  
浜松医科大学整形外科  
松山 幸弘

VI. 分担研究-基礎研究-

1. 脊柱靭帯骨化症疾患特異的タンパク質の発見とメカニズムの解明に関する研究

久留米大学医学部整形外科  
永田 見生

2. OPLL・OLF の骨化前線の免疫組織化学と transcriptional factors の topographic observation

福井大学医学部 器官制御医学講座 整形外科学領域  
彌山 峰史  
内田 研造  
中嶋 秀明  
平井 貴之  
Ke-Bing Chen  
Alexander Guerrero  
馬場 久敏

3. OPLL 発症機序における EP4 受容体刺激と BMP2 の相互作用

東京医科大学整形外科

小坂 泰一

澤地 恭昇

木村 大

遠藤 健司

山本 謙吾

4. SDF-1 による osteogenic cell の遊走

京都大学大学院医学研究科整形外科

伊藤 宣

北折 俊之

根尾 昌志

中村 孝志

5. 頸椎および胸椎後縦靭帯骨化症例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法

千葉大学大学院医学研究院整形外科学

山崎 正志

佐久間 毅

高橋 宏

林 浩一

国府田 正雄

大河 昭彦

高橋 和久

6. 脊髄症モデル (twy/twy) に対するウイルスベクターを用いた逆行性神経栄養因子遺伝子導入

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

平井 貴之

Chen Keping

Alexander Guerrero

彌山 峰史

馬場 久敏

7. 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究

財団法人実験動物中央研究所 動物資源管理部

江藤 智生

**VII. 分担研究-画像解析研究-**

1. 脊椎靭帯骨化症患者における全脊椎骨化巣の評価と脊椎の骨化領域が手術成績に与える影響についての検討

Analysis of total spine in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament

富山大学医学部整形外科

木村 友厚

川口 善治

中野 正人

安田 剛敏

関 庄二

堀 岳史

2. 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. 連続型頸椎後縦靭帯骨化症における椎間可動域計測

大阪大学整形外科

藤森 孝人

長本 行隆

岩崎 幹季

坂浦 博伸

吉川 秀樹

4. 圧迫性頸髄症に対する 3D-MRI, <sup>18</sup>F-FDG-PET fusion imaging を用いた頸髄グルコース代謝量の検討

福井大学医学部 器官制御医学講座 整形外科学領域

中嶋 秀明

内田 研造

平井 貴之

Chen Keping

Alexander Guerrero

彌山 峰史

馬場 久敏

#### VIII. 分担研究-コンピューターシミュレーション-

1. 胸椎 OPLL に対する後弯矯正を加えた後方除圧固定術が脊髄に及ぼす影響

—有限要素モデルによる検討—

金沢大学整形外科

川原 範夫

2. 圧迫の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

加藤 圭彦

田口 敏彦

#### IX. 分担研究-手術成績他-

1. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する頸椎椎弓形成術の臨床成績に関する研究

和歌山県立医科大学整形外科

吉田 宗人

2. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する前方除圧固定術の中長期成績 — 選択的骨化巣切除例の経過 —

高知大学医学部整形外科

谷口 慎一郎

谷 俊一

武政 龍一

公文 雅士

永野 靖典

喜安 克仁

田所 伸朗

3. 後縦靭帯骨化症および頸椎症による頸髄症に対する深部筋群温存による椎弓形成術の成績  
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  
須藤 英毅  
大嶋 茂樹  
放生 憲博  
安倍 雄一郎  
三浪 明男
4. 【頸椎椎弓形成術におけるC2付着部筋温存の意義について】に関する研究  
岡山医療センター整形外科  
中原 進之介
5. 胸椎OPLLとOLFの癒合症例の手術に関する研究  
東北大学整形外科  
井樋 栄二  
仙台整形外科病院  
徳永 茂行  
佐藤 哲朗  
兵藤 弘訓  
佐々木 祐肇  
高橋 良正  
東北大学整形外科  
小澤 浩司
6. 発症誘引の相違による後縦靭帯骨化症患者の術後成績に関する研究  
東海大学医学部外科学系整形外科学  
持田 讓治
7. リーチング運動を用いた頸髄症患者の運動機能回復の評価  
杏林大学整形外科  
里見 和彦  
五十嵐 一峰  
高橋 雅人  
佐野 秀仁  
滝 徳宗  
市村 正一
8. 頸椎後縦靭帯骨化症における疼痛の様態に関する研究  
国立病院機大阪南医療センター  
米延 策雄

## **X. 進行性骨化性線維形成術（FOP）分担研究**

1. FOPの治療を目指したBMPシグナル抑制機構の解析に関する研究  
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  
福田 亨



2. 進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化に対する既認可カルシウムチャンネルブロッカーの骨化抑制効果に関する研究  
名古屋大学大学院医学系研究科整形外科  
鬼頭 浩史
3. 進行性骨化性線維異形成症における医療と教育の連携に関する研究  
東京大学リハビリテーション科  
芳賀 信彦
4. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の母趾変形の特徴  
九州大学整形外科  
中島 康晴
5. 進行性骨化性線維異形成症の急性期治療に関する研究  
北九州市立八幡病院小児救急センター  
神菌 淳司
6. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における全身麻酔下での抜歯手技に関する研究  
東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科  
須佐美 隆史

#### **X I . 研究成果の刊行に関する一覧表**

## 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	戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部整形外科学教室	教授
研究分担者	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医学系研究科整形外科・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
	内田 研造	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域	准教授
	木村 友厚	富山大学医学薬学研究部整形外科・運動器病学	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	教授
	四宮 謙一	東京医科歯科大学大学院医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	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	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科整形外科学	准教授
	千葉 一裕	慶應義塾大学医学部整形外科	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
	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
	松山 幸弘	浜松医科大学整形外科	教授
	川原 範夫	金沢大学医学部整形外科	准教授
	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医歯学系整形外科学分野	教授
	森 幹士	滋賀医科大学整形外科	助教
野原 裕	獨協医科大学整形外科	教授	
藤原 奈佳子	愛知県立大学看護学部	教授	
松本 守雄	慶應義塾大学医学部整形外科	准教授	
吉村 典子	東京大学医学部・22世紀医療センター・関節疾患総合研究講座	准教授	
江藤 智生	財団法人実験動物中央研究所・動物資源管理部・生殖工学事業室	室長	
芳賀 信彦	東京大学医学部附属病院医学系研究科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	
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	講師	
神薊 淳司	北九州市立八幡病院小児救急センター	小児科部長	
須佐美 隆史	東京大学医学部顎口腔外科・歯科矯正歯科	准教授	

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
研究協力者	川口 浩	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科	
	竹下 克志	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科	
	筑田 博隆	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科	
	原 慶宏	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科	
	大島 寧	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科	
	杉田 守礼	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科	
	森井 次郎	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科	
	緒方 直史	東京大学大学院医学系研究科 骨・軟骨再生医療寄付講座	
	平野 徹	新潟大学医学部整形外科学教室	
	和泉 智博	新潟大学医学部整形外科学教室	
	伊藤 拓緯	新潟大学医学部整形外科学教室	
	佐野 敦樹	新潟大学医学部整形外科学教室	
	浦川 貴朗	新潟大学医学部整形外科学教室	
	津留 美智代	久留米大学医学部整形外科学教室	
	佐藤 公昭	久留米大学医学部整形外科学教室	
	関 庄二	富山大学医学薬学研究部整形外科・運動器病学	
	川口 善治	富山大学医学薬学研究部整形外科・運動器病学	
	大河 昭彦	千葉大学整形外科	
	井尻 幸成	鹿児島大学大学院整形外科学	
	山元 拓哉	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 整形外科	
	善明 美千久	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 整形外科	
	松永 俊二	今給黎総合病院 整形外科	
	筒井 俊二	和歌山県立医科大学	
	中川 幸洋	和歌山県立医科大学	
	木岡 雅彦	和歌山県立医科大学	
	岩崎 幹季	大阪大学整形外科	
	長本 行雄	大阪大学整形外科	
	藤森 孝人	大阪大学整形外科	
	星地 亜都司	自治医科大学整形外科	
	山室 健一	自治医科大学整形外科	
	遠藤 照顕	自治医科大学整形外科	
	小島 正博	自治医科大学整形外科	
	木村 敦	自治医科大学整形外科	
	井上 泰一	自治医科大学整形外科	
	谷口 慎一郎	高知大学医学部整形外科	
	伊藤 守	財団法人実験動物中央研究所	
	渡辺 雅彦	東海大学医学部外科学系整形外科学	
	遠藤 健司	東京医科大学整形外科	
	小坂 泰一	東京医科大学整形外科	
	山藤 崇	東京医科大学整形外科	
	澤地 恭昇	東京医科大学整形外科	
	木村 大	東京医科大学整形外科	
	鈴木 秀和	東京医科大学整形外科	
	ウチク・アルマス	東京医科大学整形外科	
	根尾 昌志	京都大学整形外科	
	竹本 充	京都大学整形外科	
	高橋 宏	千葉大学医学部附属病院整形外科	
佐久間 毅	千葉大学医学部附属病院整形外科		
村上 英樹	金沢大学		
出村 諭	金沢大学		
笹川 武史	金沢大学		
今釜 史郎	名古屋大学		
伊藤 全哉	名古屋大学		
彌山 峰史	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域		
中嶋 秀明	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域		
小野 睦	弘前大学医学部整形外科		
沼沢 拓也	弘前大学医学部整形外科		
工藤 整	弘前大学医学部整形外科		
浅利 亨	弘前大学医学部整形外科		
山崎 義人	弘前大学医学部整形外科		
田中 直	弘前大学医学部整形外科		
加藤 圭彦	山口大学大学院医学系研究科整形外科学		
大川 淳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科		
川端 茂徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科		
富澤 将司	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科		
加藤 剛	東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科		

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
研究協力者	榎本 光裕	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	
	前原 秀二	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	
	請川 大	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	
	新井 嘉容	印刷局東京病院	
	坂井 顕一郎	九段坂病院	
	種市 洋	獨協医科大学整形外科	
	並川 崇	獨協医科大学整形外科	
	稲見 聡	獨協医科大学整形外科	
	片柳 順也	獨協医科大学越谷病院整形外科	
	飯田 尚裕	獨協医科大学越谷病院整形外科	
	市村 正一	杏林大学医学部整形外科学教室	
	五十嵐 一峰	杏林大学医学部整形外科学教室	
	中村 豪	東北大学医学部整形外科	
	大嶋 茂樹	北海道大学病院整形外科	
	古市 達哉	理化学研究所遺伝子多型研究センター	
	竹内 一裕	国立病院機構岡山医療センター整形外科	
	山本 隆一郎	名古屋大学整形外科	
	森 良之	東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科	
田村 和美	東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科		

## Ⅱ. 総括研究年度終了報告書

## 脊椎靱帯骨化症患者に関する調査研究

研究代表者 戸山 芳昭 慶應義塾大学医学部整形外科

### 研究要旨

本年度は疫学調査における OPLL の有病率の調査を行い、単純 X 線写真における発生頻度は 2.1%（男性 2.8%、女性 1.7%）であることを明らかにした。遺伝子研究に関しては同胞採血の採取を促進させ、サンプル数は 193 にまで到達した。目標（200 サンプル）へ目処が付き、次年度に罹患同胞対法による連鎖解析を開始する。ガイドライン改訂作業は日本整形外科学会との共同作業で進捗している。すでに文献検索および構造化抄録の作製が終了し、改訂版発行のロードマップが示された。多施設共同研究では幾つか新たな知見が報告された。1) 神経症状発現に関する前向き調査（5 年間）において、無症状の骨化が新たに脊髄障害を呈する割合は約 20%である。2) 手術中の脊髄障害を予防する術中モニタリングにおいて、MEP の振幅が 30%にまで低下した時点が麻痺予防に有用なアラームポイントである。3) 頸椎椎弓形成術における合併症調査では 580 例中、下肢麻痺の発生頻度は 3.1%であり、特に手術当日に発生する頻度が高い。4) 胸椎 OPLL の手術治療成績では、平均改善率が 45.5% であり、術式別の有意差は認めなかったが、前方からの除圧を行った群で良好な成績が得られる傾向がある。

分担研究では、特に疾患特異的タンパク質が新たに同定され知的財産の申請を行った。この新規タンパク質は糖鎖分解に作用するタンパクであり、今後、疾患のマーカーおよび治療への応用が期待される。画像解析に関しては、multidetector CT を用いた評価が複数の施設から報告され、全脊椎の評価の重要性や微細な動的因子の評価が可能となったことが示され、今後 CT を用いた骨化巣の再評価および分類に関するワーキンググループが立ち上がることになった。

進行性骨化性線維異形成（FOP）に関しては、FOP の治療への応用を目指して、ALK2 活性を阻害するシグナルを解析した。BMP の補助受容体と考えられている DRAGON と Smad のホスファターゼと報告されている PPM1A は構成的活性型 BMP 受容体を抑制した。また、変異型 *ALK2* 強制発現ベクター、および *Id1*（BMP シグナルの標的遺伝子）を遺伝子導入したマウス筋芽細胞株に、1040 種類の米国食品医薬品局（FDA）認可薬を添加したところ、2 種類のカルシウムチャンネルブロッカーが *Id1* のプロモーター活性を濃度依存性に低下させることを確認できた。

一方、臨床研究では、アンケート調査結果から小学校から中学校にかけて経時的に移動能力が低下し、ADL の支援が必要となることが明らかとなり、FOP 早期診断の手がかりとなる母趾変形は、93%の症例で何らかの変形（母趾短縮が 85.7%、外反母趾が 80%）が認められることから有用な診断ツールとなることが示された。

## A. 研究目的

脊柱靱帯骨化症（後靱帯骨化症；OPLL、黄色靱帯骨化症；OLF）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、家族負担の増大に加えて、医療費など医療経済の面からも早急な対策が望まれている。これまでに本研究班主導の多施設共同研究による大規模疫学調査、原因候補遺伝子の検索、骨化巣の病理組織学的解析、臨床症状に関する研究、手術方法の開発などにより数々の成果があがってきた。

本研究班は従来の成果を引き継ぎつつ、多施設共同の臨床研究・疾患感受性遺伝子の同定と機能解析、疾患特異的タンパク質の同定と機能解析および創薬の開発、さらに診療ガイドラインによる啓蒙などを通じて、本症に対するより有効な診断と治療体制を確立することを目的としている。

進行性骨化性線維異形成（fibrodysplasia ossificans progressive, 略称 FOP）は全身の骨格筋、腱、靱帯などの組織が徐々に骨化する疾患であり、BMP 受容体の ALK2 遺伝子の変異（R206H）によって発症することが報告されているが、症例数が少なく、その発生機序、自然経過、治療法には不明な点が多い。そこで国内発生の症例の蓄積を行いながら、基礎研究および臨床研究を行うことにより、疾患の啓蒙、早期診断ツールの開発、新規治療法の開発、医療・教育環境の整備を確立することを目的としている。

## B. 研究方法

### OPLL

#### （１）疫学調査

脊柱靱帯骨化症の有病率を把握し、今後の進行の観察を可能とするために、我々が設立した一般住民コホートのデータベースから頸椎 X 線写真の読影を行った。

対象は、和歌山県の山村、漁村住民総数 1,690 人（男性 596 人、女性 1,094 人）である。参加者には、コホートのベースライン調査として脊椎、股関節、膝の X 線撮影および、生活習慣に関する問診票調査、運動機能調査、骨密度測定、整形外科医師による診察を行った。

#### （２）遺伝子研究

本研究班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。

### (3) ガイドライン改訂

日本整形外科学会と共同にてガイドラインの改訂作業を行う。

### (4) 多施設臨床研究

#### 1. 神経症状発現予測に関する調査

本研究班の 11 施設から、単純 X 線写真で OPLL を認める患者で初診時には脊髄症状を認めなかった症例を 5 年間追跡する前向きコホート研究を計画した。後縦靭帯骨化が認められたとしても、必ずしも神経症状を呈するわけではないことが知られており、その予後予測因子は不明である。単純 X 線写真、CT、MRI の解析を行い、神経症状発現に關与する因子の検討を行う。

#### 2. 神経障害性疼痛と QOL の評価

神経障害性疼痛と受診行動の実態を調査し、最適な疼痛治療と診療形態を探ることを目的として、本年度は全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会所属の約 1500 名を対象とした郵送法質問調査を実施・回収した。

#### 3. 術中モニタリング調査

17 施設を対象とし、モニタリング方法を Br-MEP に統一し、前向き調査を行った。調査内容は、過去 1 年に脊髄モニタリングを行った症例で

1: 麻痺あり、術中波形悪化あり、最終波形改善なし: True positive (TP)

2: 麻痺あり、術中波形悪化なし: 最終波形

変化なし: False negative (FN)

3: 麻痺なし、術中波形悪化あり: 最終波形改善なし: False positive (FP)

4: 麻痺なし、術中波形悪化なし: 最終波形変化なし: True Negative (TN)

の 4 つに分類し、またそのモニタリング種類、麻痺した筋と筋力、麻痺期間、波形変化 (潜時、振幅) を検討した。

#### 4. 頸椎椎弓形成術合併症調査

本研究班の 27 施設にアンケート調査を行った。選択基準は 2005 年 4 月 - 2008 年 3 月の期間に頸椎椎弓形成術を受けた頸椎 OPLL 全症例とし第一胸椎までの手術高位までのものとした。除外基準として、手術日の 3 週間以内に明らかな外傷性頸髄損傷を発症したもの、同じ手術日に他部位の脊椎手術あるいは頸椎前方手術を受けたものとし、術後合併症の頻度および種類について検討した。

#### 5. 胸椎 OPLL に対する手術治療

本研究班の 8 施設で行われた 76 例を対象とし、手術成績に關連する因子として年齢、性別、罹病期間、術前 JOA score、骨化巣前後径、最大骨化巣高位、MRI 後弯角、手術術式、instrumentation の併用、複数回手術を検討した。

### (5) 分担研究

分担研究は基礎研究、画像解析研究、コンピューターシミュレーション、手術成績ほかについて検討を行った。

## FOP

### (1) 基礎研究

これまでの先行研究により2番染色体上の ACVR1/ALK2 遺伝子に家族性および孤発性 FOP に共通の、617G>A ヘテロ接合変異が同定され、この変異が ALK2 を構成的に活性化することで、骨形成を促進する Bone Morphogenetic Protein (BMP)の細胞内シグナルが活性化されることを見出した。そこで本年度は、FOP の治療法への応用を目指して、ALK2 活性を阻害するシグナルを解析した。

BMP の補助受容体と考えられている DRAGON をマウス筋芽細胞からクローニングし、発現ベクターを構築した。また、BMP シグナルの中で転写因子 Smad のホスファターゼと報告されている PPM1A も、同様にクローニングして発現ベクターを構築した。これらを、BMP シグナルで刺激した C2C12 にトランスフェクションし、骨芽細胞分化マーカーとして ALP 活性、BMP シグナルの指標として、BMP 初期応答遺伝子 *Id1* のプロモーター・エンハンサーを含むルシフェラーゼレポーター活性を測定した。目的タンパク質は、ウエスタンブロット法、及び免疫染色法で検出した。

一方治療薬の開発として、変異型 *ALK2* ベクター、*Id1* の promoter を結合したルシフェラーゼレポーターベクター、転写調節ベクターを C2C12 に co-transfection した後、1040 種類の米国食品医薬品局 (FDA) 認可薬を添加して *Id1* promoter に対するルシフェラーゼアッセイを行い、*Id1* promoter 活性を低下させる薬剤の同定を試みた。

### (2) 臨床研究

臨床研究では、医療と教育に関するアンケート調査、早期診断における母趾変形の調査、外傷時に生じる Flare up 時の薬物治療の治療経験についての検討、FOP 患者に対する全身麻酔下での抜歯プロトコールの検討を行った。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関して、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)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。

遺伝子研究・ガイドラインの改訂に関して、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、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。

多施設研究に関しては、本研究に先立ち倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果および考察

### OPLL

#### (1) 疫学調査

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。次に 50 歳以上の男女 1,360 人（男性 466 人、女性 894 人）について、X 線上頸椎 OPLL と診断されるものの割合を求めると、2.1%（男性 2.8%、女性 1.7%）となり、男性に多い傾向にあったが有意差はなかった。またこれを年代別にみると、50 歳未満では有病者は認められず、50 歳代 2.4%、60 歳代 2.4%、70 歳代 1.9%、80 歳以上 0.7%となった。50 歳以上における有病率の年代別差異は認められなかった。

#### (2) 遺伝子研究

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。現在 34 施設と共同でサンプル収集をおこなっている。これまでサンプル数の収集が進まなかったため（昨年度の報告書の時点で 102 サンプル）、本年度は、各施設における過去 10 年間の手術患者に研究への協力依頼用紙の郵送、各施設の外来へポスター掲示、日本整形外科学会ホームページにおけるアナウンスなどを行い、2010 年 3 月末日時点でサンプル数が大幅に増加し 193 サンプルとなっ

ている。次年度には 200 サンプルに到達する目処がつき、目標の 200 サンプルに到達した時点で遺伝子解析の作業を開始できる体制となった。

#### (3) ガイドライン改訂

日本整形外科学会との共同作業で、改訂版の作製作業が開始され、順調に作業が進んでいる。これまでにエビデンスの高い採用論文の決定および構造化抄録の作製が終了した。今後、改定案を作成することを H22 年 10 月に目標設定しており、その後、学会員・理事・代議員への評価期間を 3 カ月程度設けた後に、最終版とする予定である。

#### (4) 多施設臨床研究

##### 1. 神経症状発現予測に関する前向き調査

本年度は各施設に対する調査の実施および調査票の回収を行った。その結果、11 分担施設より、87 名の頸椎 OPLL 患者のエントリーを終了した。登録された 87 名のうち、5 年以上脊髄症が発現せずに経過している患者が 70 名であり、経過観察中に新たに脊髄障害が出現した患者が 17 名（19.5%）であった。今後、脊髄症発現に関する関連因子の検討を行う。

##### 2. 神経障害性疼痛と QOL の評価

本年度は質問内容の確定と患者会との調整および郵送および回収を行った。質問内容の構成は、①患者背景（18 項目）、②受診行動（20 項目）、③HLCS (Health Locus of Control 堀毛版) (25 項目) : 主観的健康統制感、コーピングの評価、④MPI-SCI (Multidimensional Pain Inventory- Spinal Cord Injury version) (8

項目) : 痛みの QOL への影響をみるスコア、⑤神経障害性疼痛評価質問票 (PainDETECT) (9 項目)、⑥Pain Catastrophizing Scale (PCS) (13 項目)、⑦HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (14 項目)、⑧JOACMEQ (上肢・下肢機能のみ) (9 項目)、⑨健康関連 QOL 尺度 SF-8 (The MOS 8-Item Short-Form Health Survey) (8 項目) とした。郵送は終了しており、質問の回収は約 60% となっている。次年度に回収した調査表の解析を行う。

### 3. 術中モニタリング調査

モニタリングされた疾患数は 271 例で、TP: 9 例、FN: 0 例、FP: 13 例、TN: 249 例で、術後麻痺例は 9 例 (4%) で、TP9 症例は、髄内腫瘍: 4 例 (40%)、髄外腫瘍 4 例、胸椎 OPLL 1 例であった。Br-MEP の感度は 100%、特異度は 94%、陽性的中率 40%、陰性的中率 100% であった。両下肢麻痺は 3 例、両上下肢麻痺 2 例、上肢筋のみ麻痺が 2 例、下肢筋のみ麻痺が 2 例であった。麻痺筋の筋力低下と amplitude の低下度合い (手術最終時 amplitude/コントロール amplitude) をグラフにすると、amplitude 低下度合いが大きいものほど筋力低下の度合いも大きかった。麻痺が 2 週以内に改善したのは 1 例、1 ヶ月以内が 2 例、3 ヶ月以内が 1 例で、他 5 例の麻痺は継続した。永続麻痺例は 1 例をのぞいてすべて波形消失していたが、2 週以内に麻痺改善した 1 例のみ波形は消失せず 50% 低下したのみにとどまった。しかし他の 3 例は波形消失した。麻痺継続期間と amplitude の低下度合いには相関を認め、amplitude 低下度合いが大きい程術後麻痺継続期間が長かった。今回の麻痺 9

例の検討では、最終 amplitude が 30% に低下したところでアラームをならせば麻痺は回避できる可能性があることが示唆された。

### 4. 頸椎椎弓形成術合併症調査

27 施設より回答を得た。症例数は 580 名であった。術式は片開き式 237 名、両開き式 310 名、その他 33 名であった。手術時間は 43-573 分 (平均  $156 \pm 70$ )、出血量少量-3350g (平均  $223 \pm 329$ ) で 1000g を超える術中出血が 17 名ありうち 4 名で 2000g を超えていた。術後に下肢麻痺が悪化した症例は 18 名 (3.1%) あり 8 名で術前レベルまで回復しなかった。下肢麻痺悪化発見の時期は、術当日 13 名 (うち血腫 3 名)、翌日、2 日目、3 日目、5 日目、12 日目で 1 名ずつあった。血腫 3 名、術中椎骨動脈損傷 (側溝掘削による) のための手術断念、硬膜損傷に伴う頸髄後方嵌頓、術後 12 日目の頸椎弯曲進行以外の 12 名では下肢麻痺悪化の原因を特定することができなかった。術前に歩行可能であったにもかかわらず術後車椅子生活となった症例が 2 例あったがこの 2 例の下肢機能は JOA スコアで術前 1 であった。統計学的には下肢麻痺悪化群で占拠率 ( $51.3 \pm 13.7$  vs.  $42.3 \pm 13.0$ )、骨化の厚み ( $6.7 \pm 2.2$  vs.  $5.7 \pm 2.0$ ) が有意に大きかった。

### 5. 胸椎 OPLL に対する手術治療

今回の結果では平均改善率は 45.4% であり、前回調査の 36.8% と比較して明らかに良好であった。この理由として今回の調査では前回と異なり、固定術例のみを対象としていること、治療症例数の多い