

6. 臨床研究

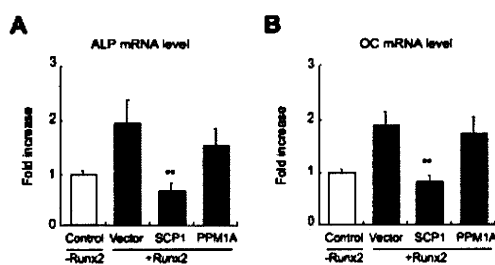
神経所見は、G-CSF 投与後に、程度の差はあるものの全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。American Spinal Injury Association score は投与直前の平均が運動 91.0±6.5 点、触覚 91.6±17.4 点、痛覚 86.5±15.9 点であったのに対し、投与後 1 ヶ月後は運動 98.0±3.2 点、触覚 99.1±15.3 点、痛覚 99.8±11.0 点に改善した。G-CSF 投与期間中および投与後に有害事象の発生はなかった。

FOP

1. 基礎研究

マウス SCP1 mRNA の発現量は、検討した臓器の中で特に骨格筋が高く、C2C12 における SCP1 タンパク質は、細胞質内の核周囲に局在した。

SCP1 の作用機序を明らかにするため、BMP シグナルによる骨芽細胞分化の中で、Smad のさらに下流で働く転写因子 Runx2 に対する SCP1 の作用を検討すると、SCP1 は Runx2 が誘導する ALP やオステオカルシンの発現も抑制することが判明した。



以上のことから、ホスファターゼの 1 種である SCP1 は、BMP 受容体の活性化による骨芽細胞分化を抑制した。しかし、この作用機序は、受容体によってリン酸化される

Smad の脱リン酸化を促すのではなく、Runx2 またはさらに下流で骨芽細胞分化に働く転写因子を標的とすることが判明した。

2. 臨床研究

FOP 患者の ADL は Barthel Index が平均 44 点と低く、年齢が高いほど顕著であることが判明した。SF-36 を用いた QOL 調査では、身体機能と身体の痛みは年齢が高いと得点が低い傾向があったが、その他の下位尺度では同様の傾向がなかった。

診断に有用な身体的特徴として母趾変形が高頻度 (31 足中 29 足 93.5%) に認められ、X 線学的検討では、母趾の短縮または外反が主な変形であった。その変形は基節骨の変形と末節骨との癒合、中足骨の変形によって形成されていた。その他の臨床的特徴として、頸部の可動域制限、第一中手骨の短縮や変形、頸椎椎弓および棘突起の肥厚、長管骨骨幹端部の骨軟骨腫様所見などが早期に認められるレントゲン所見であった。

FOP 患者の顎顔面骨格形態、咬合を調査したところ、顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突がみられ、FOP の二次的症候である可能性が明らかとなった。さらに、これまでの臨床経験をもとに、本疾患患者に対する口腔ケアの注意点をハンドブックにまとめた。

電子書籍

田村和美, 須佐美隆史, 森良之: FOP 口腔ケアハンドブック. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に関する調査研究班ホームページ (<http://fop.umin.jp/>).

E. 結論

本研究班では、疫学調査、遺伝子解析、基礎研究、多施設共同臨床研究等を推進し、H22年度も多くの知見を得ることが出来た。

OPLLおよびOLFに関しては、疫学研究で、近年国内の詳細なデータが存在しなかったOPLLおよびOLFの有病率の調査を行い、その発生頻度を示した。またOPLLの有無と関連のある因子として、高い骨密度、血漿ペントシジン高値であることが明らかとなった。

遺伝子解析では、懸案であった200 pairのOPLL罹患同胞対の収集が終了し、解析を開始した。

基礎研究では知的財産の申請済みのOPLL疾患特異的タンパク質の3次元構造を決定し、疾患のマーカーおよび分子標的創薬への応用を目指した研究に着手した。

また、多施設共同臨床研究の結果から、自然経過における脊髄症発症の割合およびその危険因子、頸髄損傷におけるOPLL合併の頻度とその治療成績、患者QOLの実態、術中モニタリングにおける新たなアラームポイントの提唱、前方固定術後の神経合併症の頻度、などの新たな知見を示すことが出来た。また新規治療法として、G-CSFを用いたPhase I/IIaの臨床試験を行い、新規治療法の可能性を示すことが出来た。これらの新たな知見は、治療成績の向上へ繋がる研究成果といえる。

さらに、ガイドライン改訂作業は研究班の研究成果を踏まえた改訂版が完成し、パブリックコメントを募集した結果、若干の修正を加えて出版社に入稿し、H23年の発刊を予定している。

FOPに関しては、ホスファターゼ SCP1

の作用機序を解析し、SCP1は、BMP受容体の活性化による骨芽細胞分化を抑制し、この作用機序は、受容体によってリン酸化されるSmadの脱リン酸化を促すのではなく、Runx2またはさらに下流で骨芽細胞分化に働く転写因子を標的とすることを解明した。

またアンケート調査の結果からFOP患者の自然経過(ADLおよびQOL)を明らかにし、臨床データの集積により、早期診断に有用な母趾変形の頻度と特徴、頸部可動域制限の存在など新たな知見を得た。口腔ケアに関してはこれまでの臨床経験をもとに、口腔ケアハンドブックを作成した。

今後も、基礎的アプローチによる病態解明と臨床的アプローチによる臨床データの集積を行いながら、FOPに対する診断・治療体制の構築を目指していく。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表 別紙
2. 学会発表 別紙

H. 知的財産権の出願・登録情報

特記すべきことなし

Ⅲ. 疫学研究

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成 22 年度分担研究報告書

頸椎後縦靭帯骨化症に関連する要因の検討：大規模一般住民コホートより

分担研究者

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

研究協力者

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

頸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）の有病率に影響を及ぼす要因を明らかにするために、我々が設立した一般住民コホートのベースライン調査のデータベースから頸椎 X 線写真の読影結果と血液検査結果、骨密度調査結果のレコードリンケージを行った。

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。

ベースライン調査総参加者 1,690 人のうち、頸椎 X-線検査に参加し読影し得た 50 歳以上の男女 1,482 人（男性 531 人、女性 951 人）について、OPLL の有病率を推定したところ、2.0%（男性 3.2%、女性 1.3%）となり、男性に有意に多かった($p < 0.05$)。次に OPLL の有無との関連を、性、年齢、体格指数(Body mass index, kg/m^2)を調整して解析したところ、骨密度が高い ($+1\text{g}/\text{cm}^2$; 腰椎骨密度、オッズ比 1.76、95%信頼区間 1.24-2.49、 p 値 0.001、大腿骨頸部骨密度、1.65、1.12-2.44、0.011、total hip 骨密度、1.85、1.19-2.87、0.006)、血漿ペントシジン値が高いこと ($+1\text{SD}$ 、1.24、1.01-1.51、0.035)がそのリスクを有意にあげていた。一方膝の medial mJSW が広いことはリスクを下げていることがわかった($+1\text{mm}$ 、0.58、0.42-0.82、0.002)。

A. 研究目的

脊柱靭帯骨化症、なかでも頸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）は、1975 年に当時の厚生省の特定疾患に指定され、調査研究班により組織化された研究が行われるようになったが、少なくともここ 10 年以上わが国の一般住民を対象とした OPLL の頻度報告はなく、それに影響を及ぼす危険因子についても明らかになっていない。

我々は昨年度、和歌山県山村、漁村の 50 歳以上住民 50 歳以上の男女 1,360 人（男性

466 人、女性 894 人）の頸椎 X 線をもとに頸椎後 OPLL の有病率を推定した。本年はさらに X 線読影結果の増加が見られたので、それらを加えて OPLL 有病率の最終結果と求めるとともに、OPLL の有無に関連する要因の探索を行った。

B. 研究方法

我々は、山村部として和歌山県 H 町、漁村部として和歌山県 T 町を選び、各地域における中高年男女住民の参加を得て、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、血液、尿検査を行った（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。骨密度は Dual energy X-ray absorptiometry (DXA ; Hologic 社製 Discovery) を用いて腰椎 L2-4、大腿骨近位部(大腿骨頸部、Ward 三角、大転子、total hip) の測定を行った。

腰椎、膝 X 線は Kellgren-Lawrence (KL) の分類に従って整形外科医が読影して grading を行い、さらに膝 OA についてはコンピュータ読影支援システム KOACAD を用いて左右の medial 及び lateral minimum joint space width (mJSW)、medial 及び lateral の joint space area (JSA)、osteophyte area (OPA)、femoro-tibial angle (FTA) をそれぞれ測定した。

OPLL の診断は、頸椎側面 X 線像を整形外科医が読影し、OPLL ありとしたものから、一般住民における X 線上の頸椎 OPLL の有病率を推定した。

OPLL の診断結果と、ベースライン調査時の調査項目との関連を検討した。検討した項目は、問診票調査結果から、飲酒、喫煙、血液結果から HbA1c、骨代謝マーカーとしての ucOC、TRAP5 b、およびペントシジン、運動機能測定結果から握力、6 メートル歩行速度、骨密度測定結果から、腰椎 L2-4 骨密度、大腿骨頸部骨密度、total hip 骨密度、X 線調査結果から膝 OA の有無 (KL2 以上)、腰椎 OA の有無 (KL2 以上)、および KOACAD によって得られた膝 X 線パラメーター (mJSW, JSA, OPA, FTA) を選んだ。

(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。

これらベースライン調査の参加者のうち 50 歳以上の男女 1,496 人から頸椎 X 線調査に参加し、その写真を読影し得た 1,482 人（男性 531 人、女性 951 人）について、OPLL の有病率を推定したところ、総数で 2.0%（男性 3.2%、女性 1.3%）となり、男性に有意に多かった ($p < 0.05$)。これを年代別にみると 50 歳代 2.2%、60 歳代 1.9%、70 歳代 2.1%、80 歳代 1.3% となり、年代間での差異は認められなかった。

次に OPLL の有無とベースライン調査項目との関連を、性、年齢、体格指数 (BMI, kg/m^2) を調整して解析したところ、OPLL の有病は、飲酒、喫煙、血液項目の HbA1c 値、ucOC、TRAP5 b、X 線読影結果の膝 OA の有無、腰椎 OA の有無、KOACAD パラメーターの JSA、OPA、FTA 値とは有意な関連を認めなかったが、骨密度が高い ($+1\text{g}/\text{cm}^2$; 腰椎骨密度、オッズ比 1.76、95%信頼区間 1.24-2.49、 p 値 0.001、大腿骨頸部骨密度、1.65、1.12-2.44、0.011、total hip 骨密度、1.85、1.19-2.87、0.006)、ペントシジンが高いこと ($+1\text{SD}$, 1.24、1.01-1.51、0.035) がそのリスクを有意にあげていた。一方 medial mJSW が広いことはリスクを下げていることがわかった ($+1\text{mm}$, 0.58、0.42-0.82、0.002)。

D. 考察

OPLL の頻度把握のための第一段階として、山村と漁村の住民コホートのデータベースから 50 歳以上の 1,482 人の頸椎 X 線読影を行い、OPLL の有病率を推定した。さらに、OPLL が骨密度高値や膝 OA 関連パラメーターと関連があることを明らかにした。また血漿マーカーとしてペントシジンの有

用性の可能性を示した。今後の追跡調査においても頸椎 X 線調査を行う予定であり、今後 OPLL の有病率の推移と発生率、さらにそれに関連する要因を明らかにする予定である。

E. 結論

山村、漁村住民からなるコホートのペー

G. 論文発表

a) 雑誌 (原著)

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Cohort Profile: Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) Study. *Int J Epidemiol* 39, 988-995, 2010
2. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Utsunomiya H, Iguchi M, Tamai H, Fujishiro M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Inada K, Takeshita T, Ichinose M: Preventive effect of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a Helicobacter pylori-negative precancerous lesion. *Int J Cancer* 126, 1467-1473, 2010
3. Dawson-Hughes B, Mithal A, Boonen S, Bonjour JP, Burckhardt P, Ghada El-Hajj Fuleihan G EH, Josse R, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N, for the IOF CSA Nutrition Working Group. Vitamin D Recommendations for Older Adults. *Osteoporos Int* 21, 1151-1154, 2010
4. Yoh K, Takata S, Yoshimura N, Hashimoto J: Efficacy, reliability and safety of risedronate in Japanese patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Metab* 28, 468-476, 2010
5. Enomoto S, Yanaoka K, Utsunomiya H, Niwa T, Inada K, Deguchi H, Ueda K, Mukoubayashi C, Inoue I, Maekita T, Nakazawa K, Iguchi M, Arii K, Tamai H, Yoshimura N, Fujishiro M, Oka M, Ichinose M: Inhibitory Effects of Japanese Apricot (*Prunus mume* Siebold et Zucc.; Ume) on Helicobacter pylori-Related Chronic Gastritis. *Eur J Clin Nutri* 64, 714-719, 2010
6. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, and Kawaguchi H: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nature Med* 16, 678-686, 2010
7. Oka H, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Normal and threshold values of radiographic parameters for knee osteoarthritis using a computer-assisted measuring system (KOACAD): The ROAD Study. *J Orthopaedic Science* 15, 781-789, 2010
8. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Impact of knee and low back pain on health-related quality of life in Japanese women: the Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD). *Mod Rheumatol* 20, 444-451, 2010
9. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: The ROAD Study. *Osteoarthritis Cartilage* 18, 1227-1234, 2010
10. Orwoll ES, Nielson CM, Labrie F, Barrett-Connor E, Cauley JA, Cummings SR, Ensrud K, Karlsson M, Lau E, Leung PC, Ljunggren Ö, Mellström D, Patrick AL, Stefanick ML, Nakamura K, Yoshimura N, Zmuda J, Vandenput L, Ohlsson C, for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group: Evidence for geographical and racial variation in serum sex steroid levels in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 95: E151-160, 2010
11. Tanaka S, Yoshimura N, Kuroda T, Hosoi T,

スラインから OPLL の有病率が 50 歳以上で約 2% であり、それらに骨密度高値、血漿ペントシジン高値、X 線 medial mJSW の低値が有意に関連することを明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

- Saito M, Shiraki M: The Fracture and Immobilization Score (FRISC) for risk assessment of osteoporotic fracture and immobilization in postmenopausal women — A joint analysis of the Nagano, Miyama, and Taiji Cohorts. *Bone* 47, 1064-1170, 2010
12. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: The ROAD Study. *Archives Osteoporos* 5, 91-99, 2010
 13. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss, osteoporosis and osteoporotic fracture in Japanese men: Ten-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab*, in press
 14. Matsudaira K, Palmer KT, Reading I, Hirai M, Yoshimura N, Coggon D: Prevalence and correlates of regional pain and associated disability in Japanese workers. *Occup Environ Med*, in press
 15. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof JM, Styrkasrdottir U, Zhu YY, Meulenbelt I, Lories RJ, Karassa FB, Tylzanowski P, Bos S, Akune T, Arden NK, Carr A, Chapman K, Cupples LA, Deloukas P, Engstrom G, Doherty M, Doherty S, Gonzales A, Halldorsson BV, Helgadottir H, Hart D, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jonsson H, Kisand K, Kloppenburg M, Kujala U, Lohmander S, Loughlin J, Luyten F, McCaskie A, Nilsson PM, Ollier WER, Panoutsopoulou K, van de Putte T, Ralston SH, Rivadeneira F, Schulte-Merker S, Slagboom EP, Tamm A, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Yoshimura N, Zeggini E, Zhai G, Zhang F, Jonsdottir I, Uitterlinden AG, Felson DT, van Meurs J, Stefansson K, Ioannidis JPA, Spector T: Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22, *Ann Rheum Dis*, in press
 16. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: The ROAD study, *Spine*, in press
 17. Kerkhof HJM, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, Bierma-Zeinstra SMA, Carr A, Cooper C, Dai J, Doherty M, Doherty SA, Felson D, Gonzalez A, Gordon A, Harilainen A, Hart DJ, Hauksson VB, Heliovaara M, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Jonsdottir I, Kawaguchi H, Kloppenburg M, Kujala UM, Lane NE, Leino-Arjas P, Lohmander S, Luyten FP, Nakajima M, Nevitt MC, Pols HAP, Rivadeneira F, Shi D, Slagboom E, Spector TD, Stefansson K, Sudo A, Tamm A, Tamm AE, Tsezou A, Uchida A, Uitterlinden AG, Wilkinson JM, Yoshimura N, Valdes AM, van Meurs JBJ: Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium, *Osteoarthritis Cartilage*, in press
 18. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: The ROAD Study, *J Rheum*, in press
 19. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：腰痛の疫学-大規模疫学調査 ROAD から。日整会誌 84, 437-439, 2010
 20. 岡敬之、吉村典子：骨量減少症 (osteopenia) の自然史と予後への影響：17年にわたる長期縦断住民コホート調査から(概説) *Osteoporos Jpn*, in press
- b) 著書
1. 吉村典子：飲酒・喫煙などの生活習慣と骨粗鬆症や骨折の発症に関連性がありますか？また骨粗鬆症にならないようにするためにどのような生活習慣に気を付ければよいか教えてください。かかりつけ医でみる骨粗鬆症 Q&A、pp32-36、先端医学社、東京、2010
 2. 吉村典子：トピックス：変形性関節症

- の大規模疫学調査-ROAD プロジェクト. 変形性股関節症の基本と Up to Date, pp20-21, 南江堂、東京、2010
3. 吉村典子: 骨粗鬆症の疫学. 骨粗鬆症のマネジメント、pp42-48、医薬ジャーナル社、大阪、2010
 4. 吉村典子: ロコモティブシンドロームの疫学. ロコモティブシンドローム診療ガイド (日本整形外科学会編)、pp38-43、文光堂、東京、2010
 5. 吉村典子: 技術編 4. 骨代謝マーカーと骨粗鬆症、骨折リスク評価. 骨代謝マーカー改訂版 これだけは知っておきたい骨代謝マーカーの基礎と適正使用、pp98-102、医薬ジャーナル社、大阪、2010
 6. 吉村典子: 老いを内包する膝-早期診断と早期治療-序幕 4 場: 変形性関節症を俯瞰する「有病率の話をする」pp14-17、全日本病院出版会、東京、2010
 7. 吉村典子: コホート研究からみた運動器障害. ロコモティブシンドローム、in press、メディカルレビュー社、大阪
 8. 吉村典子: 骨粗鬆症の疫学. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版 (骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (代表 折茂肇) 編)、in press、ライフサイエンス出版、東京
- c) 総説
1. 吉村典子: 肥満症 10. 骨・関節疾患. 日本臨床 68, 404-409, 2010
 2. 吉村典子: ロコモティブシンドローム 4. 一般住民における運動器障害の疫学-大規模疫学調査 ROAD より. The Bone 24, 39-42, 2010
 3. 吉村典子: 高齢者の運動機能障害. 疫学調査. 臨床スポーツ医学 27, 7-10, 2010
 4. 吉村典子: コホート調査からみえるロコモティブシンドローム: 大規模住民調査 ROAD より. Modern Physician 30, 467-469, 2010
 5. 吉村典子: ロコモティブシンドロームの疫学的実態: 大規模住民調査 ROAD より. 運動療法と物理療法 (J Physical Medicine) 20(4), 305-310, 2010
 6. 吉村典子: 運動器疾患の疫学. 1. 地域コホート研究による運動器疾患の疫学. 治療学 44 巻 7 号, 766-770, 2010
7. 吉村典子: 高齢者の運動器障害の疫学・現状. 診断と治療特集ロコモティブシンドローム. 診断と治療 98, 1767-1771, 2010
 8. 吉村典子: ロコモティブシンドロームの疫学 1) ROAD study より. Progress in Medicine 30(12), 3017-3020, 2010
 9. 吉村典子: 高齢者の要介護予防におけるロコモティブシンドロームの重要性. Best Bone Care 8, 3-4, 2010
 10. 吉村典子: 大規模住民調査からみえてきた運動器疾患の実態: ROAD study. 医学のあゆみ 236 (5), 315-318, 2011
 11. 吉村典子: ロコモの疫学. Monthly Book Orthopaedics, in press
 12. 吉村典子: 腰痛・膝痛・骨折に関する大規模コホート追跡研究. 長寿科学研究業績集: 運動器疾患の予防と治療, in press
 13. 吉村典子: 大腿骨頸部骨折の発生率の世界的動向. Bone Journal Club. 骨粗鬆症治療, in press
 14. 吉村典子: ロコモの疫学. Monthly Book Orthopaedics 2011 年特集号「運動器病対策の基本戦略 ロコモとマーズ」, in press
 15. 中村耕三、吉村典子、阿久根徹、川口浩、石橋英明: ロコモティブシンドローム. ロコモティブシンドローム日本臨床, in press
- II. 学会発表
- a) 国際学会等
1. Tsutsui S, Watanuki A, Yamada H, Nagata K, Yoshida M, Enyo Y, Yoshimura N: Prevalence and risk factors of de novo degenerative lumbar scoliosis in a prospective longitudinal community based cohort study. The 17th International Meeting on Advanced Spine Techniques (IMAST), Tronto Canada, 2010 7.21-24.
 2. Watanuki A, Tsutsui S, Yamada H, Yoshida M, Enyo Y, Yoshimura N: Prospective longitudinal study of de novo degenerative lumbar scoliosis in a community based cohort. The 17th International Meeting on Advanced Spine Techniques (IMAST), Tronto Canada, 2010 7.21-24.
 3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T:

- Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with metabolic syndrome: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
4. Oka H, Muaki S, Akiune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Magnetic resonance image analysis using semi-automated software for quantification of knee articular cartilage, IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
 5. Muraki S, Akune T, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of occupational activity with minimum joint space width, joint space area, and osteophyte area at the knee in the elderly of a population-based cohort: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
 6. Akune T, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with physical function: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
 7. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Yoshida M: Changes in bone mineral density and risk factors for bone loss in adolescents: A 3-year observation in Japanese medical students. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
 8. Ishimoto Y, Yoshimura N, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Yoshida M: Exercise, calcium intake, and regular breakfast eating during high school are associated with high bone mineral density in male adolescents. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
 9. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Longitudinal course of osteopenia: A 10-year follow-up of the Miyama cohort, Japan. The 37th Annual Meeting of the European Calcified Tissue Society (ECTS), Glasgow UK, 2010.6.26-30.
 10. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis at the knee. The ROAD Study. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2010 World Congress on Osteoarthritis, Brussels Belgium, 2010.9.23-26
 11. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of Changes in Serum Levels of Intact Parathyroid Hormone with Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density: A 10-year Follow-up of the Taiji Cohort. (ASBMR) 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto Canada, 2010.10.15-19
 12. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Gender Differences in Factors Associated with Falls in a Population-Based Cohort Study in Japan: The ROAD Study. (ASBMR) 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto Canada, 2010.10.15-19
 13. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Gender differences in incidence and factors associated with falls in a population-based cohort study in Japan: The ROAD Study. 1st Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Singapore, 2010. 12.10-12
- b) シンポジウム, 学術講演等
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Physical activity and osteoporosis, osteoporotic fractures, and disabilities in

- Asia: Insights from a population-based cohort study. 1st Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Singapore, 2010.12.12 (invitee speaker)
2. 岡敬之、吉村典子、村木重之、中村耕三、川口浩、阿久根徹：日本一般住民における膝 X 線自動評価システムを用いた変形性膝関節症の検討 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京国際フォーラムホール A、東京 2010.5.27 (シンポジウム)
 3. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：大規模コホースタディによる骨関節疾患と食事および運動との関連 —The ROAD study— 骨・関節のアンチエイジング (抗加齢) の食事と運動学 第 12 回日本骨粗鬆症学会 大阪国際会議場 大阪 2010.10.23 (パネルディスカッション)
 4. 吉村典子：ロコモと要介護：The LOCOMO Study より、市民公開講座ロコモティブシンドロームの基礎知識～寝たきりにならないために～ 板橋区立文化会館大会議室 東京 2010.11.28 (市民公開講座)
 5. 吉村典子：ロコモティブシンドロームって何？The LOCOMO Study より、市民公開講座ロコモティブシンドロームの考え方と対策～ロコモを知って元気になろう～ 板橋区立文化会館大ホール 東京 2011.1.13 (市民公開講座)
- c) 全国学会
1. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：高解像度 MRI を用いた膝軟骨自動定量システムの確立 第 23 回日本軟骨代謝学会 鹿児島島、2010.4.2-3
 2. 森田充浩、山田治基、吉村典子、伊達秀樹、岡敬之、村木重之、阿久根徹、川口浩、中村耕三：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 2 報- 第 23 回日本軟骨代謝学会 鹿児島島、2010.4.2-3
 3. 綿貫匡則、筒井俊二、山田宏、吉田宗人、延與良夫、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之：地域住民コホートを用いた腰椎変性側弯新規発生の疫学調査 第 39 回日本脊椎脊髄病学会 高知、2010.4.22-24.
 4. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：変形性膝関節症と日常生活活動度の低下との関連 —The ROAD study— 第 30 回日本骨形態計測学会 鳥取、2010.5.13-15
 5. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：職業歴が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響—The ROAD study— 第 30 回日本骨形態計測学会、鳥取、2010.5.13-15
 6. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である変形性膝関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症の有病率と運動機能との関連—The ROAD study— 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 7. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性膝関節症における関節裂隙狭小化および骨棘形成に影響する職業関連因子—The ROAD study— 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 8. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：変形性腰椎症と日常生活活動度の低下との関連：The ROAD study 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 9. 綿貫匡則、筒井俊二、山田宏、吉田宗人、延與良夫、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之：腰椎変性側弯の発生率とその特徴：地域コホート 15 年の追跡より 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 10. 長田圭司、山田宏、石元優々、吉田宗人、吉村典子：若年者ボランティアの骨密度変化と骨密度低下に影響を及ぼす要因—医学部新入生における骨密度追跡調査 1993-2003— 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 11. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b(TRACP5b)

- 値と骨粗鬆症との関連:The ROAD Study 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
12. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：血清低カルボキシ化オステオカルシン（ucOC）値と骨粗鬆症との関連: The ROAD Study 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
 13. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
 14. 久保明、平野敦之、福原延樹、立道昌幸、吉村典子、太田博明：骨密度に与える生体マーカーの検討—健康寿命ドック施行者のデータ分析結果より 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
 15. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連—The ROAD study 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 京都、2010.10.14-15
 16. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：四肢筋量と骨粗鬆症の関連—The ROAD study 第 12 回日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 17. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：高解像度膝 MRI を用いた変形性膝関節症スコアリングと膝痛との関連—The ROAD study 第 12 回日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 18. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連—The ROAD study 第 12 回日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 19. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝伸展筋力の年代による推移および変形性膝関節症との関連—The ROAD study 第 12 回日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 20. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：地域在住高齢者の要介護移行の頻度とその危険因子：The ROAD Study 第 69 回日本公衆衛生学会 東京、2010.10.27-29
- H.知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
 - 出願番号：特願 2010-096330
 - 発明者：岡敬之、吉村典子、阿久根徹、川口浩、中村耕三
 - 発明の名称：脊椎疾患診断支援装置、及び脊椎疾患診断支援プログラム
 - 出願者：国立大学法人 東京大学
 - 出願日：2010 年 4 月 9 日
 2. 実用新案登録
 - なし
 3. その他
 - なし

胸椎黄色靱帯骨化症の有病率に関する研究

研究分担者 森 幹士、松末吉隆 滋賀医科大学整形外科

研究要旨 当院で施行された胸部 CT より、胸椎黄色靱帯骨化症（OYL）の有病率を明らかにすることを目的とした。連続した 1418 名（男性 871 名、女性 547 名、平均年齢 65.1 歳）の調査で、19%に OYL を認め、男性に多い傾向にあった。OYL は下位胸椎に好発し、全体の 75%以上が下位胸椎に認められた。多椎間罹患は OYL の約 35%にみられ、そのうち約 30%ではスキップした病変であり注意を要する。

A. 研究目的

脊柱靱帯骨化症の有病率に関する詳細な報告は無い。これまでの報告は、単純レントゲンでの評価がほとんどである。しかし、特に胸椎においてはその解剖学的構造から脊柱靱帯骨化症の発見は容易ではなく、CTの方がその評価に優れる。当院で施行された胸部 CT 検査を用いて、胸椎黄色靱帯骨化症（OYL）の有病率を求めることを目的とした。

B. 研究方法

当院を受診し、胸部 CT 検査が必要とされ撮像された連続症例のうち、15 歳以下の小児、胸椎手術の既往歴があるもの、多発性骨転移などのために評価ができないものを除くものを対象とした。ソフトウェア（AquariusNet Viewer）を用いて骨条件に変換の後、OYL の有無を調査した。これまでに胸椎黄色靱帯骨化症の骨化形態の CT による明確な基準がなかったために、小さいものから大きなものへ 4 段階に分け（図 1）、両側罹患と片側罹患の区別とともに、罹患レベルを調査した。

（倫理面での配慮）

医療従事者としての守秘義務を守る、背番号化するなど個人を特定できるデータが解らないようにするなど配慮した。

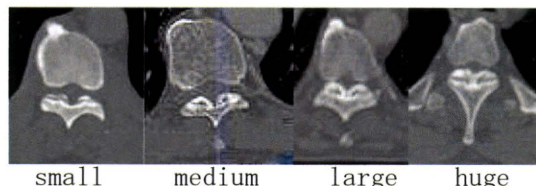


図 1. OYL の形態分類

C. 研究結果

1418 名（男性 871 名、女性 547 名）について調査可能であった。平均年齢は 65.1 歳（16～97）であった。このうち 19% [269 名；男性 179 名（20.6%），女性 90 名（16.5%）]に OYL を認めた。

このうち、単椎間の罹患は 175/269 例（65.1%）、多椎間の罹患は 94/269 例（34.9%）であった。多椎間罹患の内訳は、2 椎間 80 例、3 椎間 7 例、4 椎間 4 例、5 椎間 3 例であり、病変がスキップしたレベルに存在したものは 29/94 例（30.9%）であった。

骨化形態による分類では、269 人 387 OYL 中、small 145 OYL、medium 134 OYL、large 89 OYL、huge 19 OYL であり、両側罹患は 293 OYL、

片側罹患は 94 OYL であった。

年代別に OYL の有病率を見てみると、10 代 4%、20 代 9%、30 代 23.9%、40 代 12.5%、50 代 18.4%、60 代 19.4%、70 代 19.7%、80 代 23.3%、90 代 10%であった。

D. 考察

脊柱靱帯骨化症に関する論文の多くは本邦からのものであるが、その有病率に関する詳細な報告はない。これまでの報告は、サンプルサイズ、対象患者の平均年齢、検査方法などに問題点を残す(表 1)。単純レントゲンでは、本調査において small に該当する OYL は読影不可能であるものが殆どであると考えられ、有病率が実際よりも低く算出されている可能性が高い。

本研究は、患者を対象としているが、整形外科疾患とは無関係に撮影された胸部 CT による調査であること、比較的大きなサンプルサイズでの評価とすることでそのデメリットを最小限に抑えられていると考えている。

また、多椎間罹患例を約 35%に認め、そのうちの 30%はスキップした病変であった。臨床の場合において、OYL がスキップした部位にもあることを念頭に精査・加療する必要性を示唆した結果といえる。

表 1. 胸椎黄色靱帯骨化症の有病率に関するこれまでの報告

Reporter Year	Sample size Country	Target sample	modality	prevalence
Kudo et al. 1983	1744 Japan	Normal population	Xp chest	6.2% M 4.8% F
Williams 1984	100 USA	Patients 5-89yr	CT Chest- abdomen	26%
Ohtsuka et al. 1986	1058 Japan	>50yr patients Mean 62.8	Xp Cervico- thoracic spine	5.9% M 3.6% F Total 4.5%
Guo et al. 2009	1736 China	Normal population 8-88yr Mean 38	MRI, CT Whole spine	3.8% M: 14, F 52

E. 結論

当院胸部 CT 受検者における胸椎 OYL の有病率を調査した。胸椎 OYL は 19%に認められた。男性に多い傾向にあり、下位胸椎に多くみられ全体の 75%以上を占めた。多椎間罹患の OYL のうち、約 30%にスキップした病変が認められた。

今後は、全脊椎において後縦靱帯骨化症を含めた脊柱靱帯骨化症についても同様の調査を予定している。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Mori K, Imai S, Omura K, Saruhashi Y, Matsusue Y, Hukuda S. Clinical output of the rheumatoid cervical spine in patients with mutilating-type joint involvement: for better activities of daily living and longer survival. Spine 2010;35(13):1279-1284.
- 森 幹士. 強直性脊椎炎(AS)の新知見 整形外科/知ってるつもり 臨床整形外科 2010; 45(12): 1124-1127.
- 森 幹士. ASの病態に関する新知見 リウマチ病セミナーXXI 七川欽次編 2010; 18-23.

2. 学会発表

- 森 幹士. AS の病態に関する新知見 一主に基礎的観点から一 第 54 回日本リウマチ学会総会 ランチョンセミナー(教育研修講演) 神戸市 2010, 4, 22-25.
- 森 幹士、今井晋二、猿橋康雄、松末吉隆. ムチランス型リウマチ性頸椎炎

に対する手術・非手術療法がADLを含む臨床成績に及ぼす影響. 日本リハビリテーション学会 鹿児島 2010, 5, 20-22

- 森 幹士、猿橋康雄、西 洋一郎、山岡弘明、手塚則明、松末吉隆. 胸腔鏡手術により摘出した第9胸椎椎体に発生した subperiosteal osteoid osteoma の1例. 第33回「脊椎外科を学ぶ会」 大阪市 2010, 2, 20

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当するものなし。

2. 実用新案登録

該当するものなし。

3. その他

特記すべきことなし。

IV. 遺伝子研究

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 99 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 32 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
慶應義塾大学	35
国立病院岡山医療センター	13
福井大学	13
高知大学	10
北海道大学	10
鹿児島大学	9
自治医科大学	9
東京大学	9
山口大学	9
金沢大学	8
千葉大学	8

富山大学	8
東京医科歯科大学	7
東北大学	7
名古屋大学	7
久留米大学	6
東京医科大学	6
新潟大学	6
東海大学	5
大阪大学	4
杏林大学	4
昭和大学	4
大阪南医療センター	3
聖マリアンナ医科大学	3
京都大学大学院	2
滋賀医科大学	2
徳島大学	2
獨協医科大学	2
弘前大学	2
和歌山県立医科大学	2
九州大学	1
岐阜大学	1

計 217

除：各大学共通サンプル 210

(平成22年11月11日の時点で理研に到着しているサンプルをカウントした)

各サンプルについての、診断、臨床情報に関するデータシートを吟味し、診断(OPLLの同胞であること)が確定し、付随する臨床情報(年齢、性別、BMIなど)が完備している200同胞対を選んだ。これに対して、約400個のマイクロサテライト・マーカー(マーカー密度、約10 cM)で、全ゲノムをスクリーニングする。目下、マーカーのタイピング中である。

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。

今回の同胞対と、過去の99同胞対のデータを合わせて、遺伝子座位を同定する。

E. 結論

罹患同胞対連鎖解析のためのOPLLの罹患同胞対を200収集した。全ゲノムレベルのマイクロサテライト・マーカーによる連鎖解析のジェノタイピングを開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(招待講演のみ)

Ikegawa S. Genomic analysis of bone and joint diseases-integrated approach of human & mouse genetics toward disease genes & molecular pathogenesis of the diseases. The Fourth Margaret River Region Forum. Quay West. Apr. 29, 2010.

池川志郎. 遺伝学を用いた骨・関節疾患へのアプローチ. 第5回 Skeletal Research Meeting. 京都. 2010年6月12日.

池川志郎. ゲノムから疾患へ—ヒト遺伝学(Human Genetics)を出発点とする疾患遺伝子と分子病態の解明. 京都大学再生医科学研究所 第1回生命医科学セミナー. 京都. 2010年9月7日.

池川志郎. ヒト遺伝学を出発点とする運動器疾患研究. 第11回運動器科学研究会. 軽井沢. 2010年9月10日.

Ikegawa S. From genome to skeletal diseases- recent advances in the association study of osteoarthritis and lumbar disc herniation. 1st OARSI China Forum. Nanjing. Oct 5, 2010

Ikegawa S. Genomic study of bone and joint diseases using human and mouse genetics.

10th Annual meeting of the EAUHG (East
Asian Union of Human Genetics Societies).
Jinan. Oct 8, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

V. 基礎研究

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

脊柱靱帯骨化症分子標的化合物に関する研究

研究分担者 永田 見生 久留米大学整形外科教授

研究要旨 2009年、脊柱靱帯骨化症の患者血液中から健常者と比較し、明らかに欠如している糖分解サイトカインを発見し、靱帯骨化の医薬品となる化合物の合成を作製し、2010年、iPS由来薬物代謝実験から患者個別化に適応する3D分子構造を完成した。

A. 研究目的

我々は、難治性疾患である脊柱靱帯骨化症を克服するため、1999年から2009年まで厚生科学研究費補助金、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」を行ってきた。2009年、脊柱靱帯骨化症の特異的な生体分子を発見し、これまでの原因不明の難病から、病態解明に繋がり、その発症因子である生体分子が、脊柱靱帯骨化の早期診断法、根治的治療法が期待されるバイオ医薬品への橋渡しへの開発研究を行うことを目的とする。

B. 研究方法

目的疾患	後縦靱帯骨化症
研究期間	2000年～2009年
症例数	92例
性別	男48名、女43名、不明1名
年齢	55歳～76歳、平均69歳
対象	血液（血清）
研究方法	プロテインチップによるプロテオミクス
質量分析	SELDI-TOF-MS, LC-MS-MS
対照	健常者17名
統計解析	SAS9.1

精製方法	イオン交換カラム、SP-STAT, 逆相HPLC, SDS-PAGE
------	------------------------------------

目的疾患	後縦靱帯骨化症
研究期間	2000年～2009年
症例数	24例
性別	男36名、女24名、不明1名
年齢	59歳～72歳、平均68歳
対象	靱帯骨化組織
研究方法	蛍光二次元電気泳動によるプロテオミクス
質量分析	SELDI-TOF-MS, LC-MS-MS
対照	健常者靱帯組織、骨組織12名
統計解析	SAS9.1
精製方法	In-Gel Digestion

スーパーコンピューターによるアミノ酸ホモロジー・モデリング後、タンパク質立体構造精密化を行い、タンパク質の立体構造を決定した。iPS細胞によるIn Silicoスクリーニングを行い、複合体解析、リード最適化を行った。

（倫理面への配慮）