

201135011A

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と  
予防法開発への応用

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 24 年 3 月

研究代表者 岩本幸英

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と  
予防法開発への応用

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 24 年 3 月

研究代表者 岩本幸英

## 目 次

1. 研究者名簿	1
2. 総括研究報告 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用 研究代表者 岩本幸英	3
3. 研究成果の刊行に関する一覧	9
4. 分担研究報告	
1) 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究 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）	15
2) ゲノム解析用の臨床情報調査票による特発性大腿骨頭壊死症患者の疫学調査 坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英 （九州大学整形外科）	17
3) 日本における特発性大腿骨頭壊死症の発生率 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村 聡、岩本幸英 （九州大学整形外科）	26
4) 特発性大腿骨頭壊死症のゲノム解析に向けた診断基準に関する検討 山本卓明、岩本幸英（九州大学医学研究院整形外科）	32
5) 特発性大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との鑑別点 山本卓明、岩本幸英（九州大学医学研究院整形外科）	34
6) 家兔ステロイド性骨壊死モデルにおける抗血小板薬の骨壊死予防効果 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村 聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英 （九州大学整形外科）	36
7) ワルファリンとスタチンの併用による全身性エリテマトーデス患者における ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する検討 多田芳史、小荒田秀一（佐賀大学医学部膠原病・リウマチ内科） 長澤浩平（早良病院膠原病リウマチセンター） 堀内孝彦（九州大学大学院病態修復内科学） 末松栄一（国立病院機構九州医療センター膠原病内科）	41
8) SLE 患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症発生予防および ステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同臨床研究 山本卓明、岩本幸英（九州大学医学研究院整形外科）	47
5. 巻末資料	49

# 研究者名簿

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用

平成 23 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究代表者	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科
研究分担者	池川 志郎	独立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・ 骨関節疾患研究チーム
	多田 芳史	佐賀大学医学部内科学講座膠原病・リウマチ内科
	山本 卓明	九州大学大学院医学研究院 整形外科

# 総括研究報告

# 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用

( H23 - 実用化(難病) - 一般 - 011 )

主任研究者 岩本幸英  
九州大学大学院医学研究院  
整形外科 教授

特発性大腿骨頭壊死症は、日本全国で毎年 2,000～3,000 人の新規患者が発生する難病である。本症は、青・壮年期に好発し、股関節機能障害による歩行障害を来す。治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな問題となっている。加えて、青・壮年期に好発することから、労働能力の低下をきたし労働経済学的にも大きな問題となっている。しかし、その原因は未だ不明で、有効な予防法、決定的な治療法がない。このような背景に基づき、本研究の目的は、次世代シーケンス解析により、本症の原因遺伝子を解析し、また臨床における予防法を確立することである。

本研究の特色は、本事業の拠点研究班、他の一般研究班、及び既存の難病研究班との密接な連携下に、効率的、戦略的に大規模シーケンス解析、臨床応用研究を行うことで、解析情報の集約化、実験ノウハウの効率的な蓄積が可能となる点である。また、特発性大腿骨頭壊死症調査研究班（以下、難病班と略）との連携も積極的に行う。難病班には国内の大腿骨頭壊死症に対する治療を行っている主な施設がすべて参加している。この All Japan の体制下に収集した質の高い症例を包括的に解析する。そして、その結果を難病班で 37 年間にわたり蓄積された豊富な臨床データと合わせて解析する。加えて、難病班にて世界に先駆けて開発されたステロイド性骨壊死実験動物モデルを利用し、本研究班で得られたデータを有機的に統合し、臨床における予防法を確立する。

本年度は、特発性大腿骨頭壊死症患者の症例収集と DNA サンプルの集積、疫学情報の集積とその解析、実験動物モデルを用いた予防法開発に向けた基礎的研究、大腿骨頭壊死症の正確な診断基準の作成に重点を置き、研究を行った。

## 1. 研究の目的

特発性大腿骨頭壊死症に対し、その原因遺伝子の解明と、それに基づく安全で信頼性の高い骨壊死発生の予防法を開発し、骨壊死の発生の憂いのない社会を導くことである。

## 2. 研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節破壊による歩行障害をきたし、その結果労働能力の低下をきたすなど労働経済学的に大きな損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。加えて、本疾患の約半数がステロイド剤投与に関連した医原性の側面を持っており、国民の医療に対する安心と信頼に関わる問題である。臓器

移植や幹細胞移植を含めた移植医療の発展に伴い、今後のさらにステロイド剤使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが予想される。

しかし、現在、特に遺伝的要因(原因遺伝子)については全く研究がない。多くの有効な外科的治療も開発されているが、外科的侵襲の回避という観点からも、ADL 障害のない健康な生活を営むためには、本症の原因解明は急務で、原因遺伝子の同定及びそれに基づく発症のリスクの予測は、予防医学の観点からも必須である。

## 3. 研究の特色・独創性

本事業の拠点研究班、他の一般研究班、及び既存の難病研究班との密接な連携下に、効率的、戦略的に

大規模シーケンス解析、臨床応用研究を行うことで、解析情報の集約化、実験ノウハウの効率的な蓄積が可能となる点である。また、難病班との連携も積極的に行う。難病班には国内の大腿骨頭壊死症に対する治療を行っている主な施設がすべて参加している。この All Japan の体制下に収集した質の高い症例を包括的に解析する。そして、その結果を難病班で 37 年間にわたり蓄積された豊富な臨床データと合わせて解析する。質の高い症例と臨床データに基づき、多施設共同でゲノム解析を行う点が最大の特徴である。以下にその特色を述べる。

・ 世界初の特発性大腿骨頭壊死症の全ゲノムシーケンス解析

ゲノムシーケンスのみならず、本症の大規模なゲノム解析の研究は過去にない。我が国の他のグループや外国のように、単に診断名だけで患者を集めて、ゲノムをシーケンスして遺伝子を捜すのではなく、本症に精通する特発性大腿骨頭壊死症調査研究班(班長は本研究代表者の岩本幸英)で蓄積されてきた質の高い臨床データとの照合を行うことで、高い精度で原因遺伝子を突き止めることが可能となる。

・ 拠点研究班との密な連携と、それによるゲノム研究の十分な実績と実力

共同研究者の池川は、骨関節の遺伝性難治疾患、11 疾患で原因遺伝子を同定するなど、難病の原因解明に数多くの実績がある。また、池川の属する理化学研究所(以下、理研)ゲノム医科学研究センターは、ゲノムプロジェクト、国際 Hapmap プロジェクトで明らかかなようにゲノムデータ解析で世界をリードしている。シーケンス拠点研究班として、全エクソンシーケンスで日本で一番の原因遺伝子同定の実績のある松本直通的の拠点と連携して研究を推進する。松本班は本研究班を含む 4 つ一般班の拠点となっている。

・ 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班との連携

上記研究班は 37 年間継続しており、膨大な臨床データの蓄積、正確な疾患知見の集積など、ゲノム疫学研究への大きなインフラがある。これと密に連携し研究を行うことができるので、患者集積、臨床データの解析等に全く問題がなく、『直ちに』研究が開始できる体制にある。最大の特徴は、全国規模の学際的アプローチを行う点である。具体的には、基礎医学(疫学、分子生物学担当)および臨床医学(内科、整形外科)の専門家が協力して研究を行う。

#### 4. 研究計画

##### 1) 全体研究計画

研究は以下の主項目からなる。

- 1) 特発性大腿骨頭壊死症と鑑別困難な骨系統疾患の exome sequence
- 2) 狭義の特発性(非ステロイド性、非アルコール性)大腿骨頭壊死症の全ゲノムシーケンス解析
- 3) ステロイド性大腿骨頭壊死症の感受性遺伝子の同定のための re-sequence。相関解析で決定した領域の exome sequence
- 4) 狭義の特発性、ステロイド性、アルコール性の全てを含めた大腿骨頭壊死症のゲノム解析
- 5) 真の骨壊死患者の絞りこみのための、正確な診断基準の確立
- 6) 遺伝子情報と疫学情報の統合によるリスク予測モデルの開発と応用
- 7) ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発

上記の 7 つの研究項目について、3 名の分担研究者とそれぞれの研究協力者が研究を行った。

##### 2) 個別の研究計画

##### 1) 症例集積とゲノム解析(池川、山本、多田、岩本): 1-3 年目

特発性大腿骨頭壊死症(狭義の特発性、ステロイド性、アルコール性)患者約 1000 名を収集する。さらに骨壊死と類似の臨床像を呈する骨系統疾患患者 10-20 名、ステロイド投与歴があるが大腿骨頭壊死症を発生していない患者群を 200 名程度も収集する。

収集と同時に匿名化された血液サンプルから DNA を抽出し、拠点班と連携して、ゲノムシーケンスを解析する。さらに、理研ゲノム医科学研究センターにおいて、患者群のゲノム情報と対照群のゲノム情報を統計学的に比較検討すると共に、疫学的情報、生化学的情報との相関も検討する。具体的な解析項目は、以下を予定している。

- a) 大腿骨頭壊死症と類似の臨床像を呈する骨系統疾患の エキソンチャプチャー法による exome sequence(全エクソンのシーケンス解析)
- b) 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の全ゲノムのシーケンス解析
- c) ステロイド性大腿骨頭壊死症の相関解析で決定した領域の感受性遺伝子同定のための exome sequence による re-sequence

## 2) 生活環境・投与薬剤等の疫学的調査(山本):1-2年目

対象の特発性大腿骨頭壊死症患者に対し、「特発性大腿骨頭壊死症 臨床情報調査票」を用いて生活環境・投与薬剤等に関する疫学的調査を行い、臨床疫学データベースを構築する。

## 3) ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発(山本):1-3年目

難病研究班との連携により開発された、ステロイド性骨壊死動物モデルを用い、主に肝臓におけるステロイド代謝酵素に着目し、その発現様式、遺伝子多型を解析し、病態解明を行う。あわせて、予防法開発に向け、各種薬剤を用いた骨壊死発生予防効果を検討する。

## 5. 本年度の成果と総括

本年度の研究成果を項目毎に総括する。なお、詳細な研究成果は各分担研究者による報告を参照された。

### 1・症例集積とゲノム解析

(1) 理化学研究所の池川は、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)の同定、及び分子病態の解明のためにゲノム医科学的解析を行なった。

大規模シーケンス解析の拠点班(松本班)との連携の下にゲノム DNA の抽出、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化等の研究インフラの整備を行なった。また、候補遺伝子アプローチにより、特発性大腿骨頭壊死症と診断されている症例の中には、COL2A1 遺伝子変異による単一遺伝子病として起こるものが存在することを発見した。

(2) 九州大学の坂本、山本、岩本らは、平成23年2月末から平成24年2月末までの1年間に当科外来を受診した特発性大腿骨頭壊死症患者306人について、DNA サンプルの収集を行い、あわせて本研究のために新たに作成したヒトゲノム解析用の臨床情報調査票を用いて疫学的調査を行った。

男女比は約6:4であった。調査時平均年齢は53.0歳で、発症時平均年齢は41.4歳であった。男性は30代、女性は40代に発症のピークを認めた。誘因は、「ステロイド投与歴のみあり」23.9%、「アルコール愛飲歴のみあり」33.3%、「両方あり」39.2%、「両方なし」3.6%であった。治療では保存療法が右股26%、左股21%に選択されており、他では手術療法が行われていた。ステロイド投与対象疾患の内訳ではSLEが29.5%と最も多く、全体で

も18.6%を占めていた。

### 2・生活環境・投与薬剤等の疫学的調査

(1) 九州大学の山口、山本、岩本らは、臨床調査個人票に基づき、世界で初めて特発性大腿骨頭壊死症の発生頻度を明らかにした。

具体的には、福岡県で平成11年から20年に、特定疾患治療研究事業に新規に認定されたION患者を対象とし、性別、年齢分布を調査した。各年における粗発生率および日本標準人口に調整した年齢調整発生率を推定した。福岡県では10年間で1,244人のION患者が新規に認定されていた。性比は1.6(男/女)であり、男性758人(61%)、女性486人(39%)であり、平均年齢は男性48歳、女性56歳であった。10年間の粗発生率は、年間人口10万人あたり2.58人(1.54-3.66人)であった。年齢調整発生率の平均は、年間人口10万人あたり2.51人と推定された。

(2) 九州大学の山本、岩本らは、特発性大腿骨頭壊死症のゲノム解析に向けて、現在用いられている臨床調査個人票の鑑別疾患を整理することにより、普遍的で正確かつ詳細な臨床情報の取得ができるように改定した。(巻末資料1)

(3) 九州大学の山本、岩本らは、特発性大腿骨頭壊死症の診断において、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との鑑別点を検討した結果、MRIにおけるlow intensity bandの形態が、両者の鑑別に有用な所見の一つであることを示した。

### 3・ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発

(1) 九州大学の山口、山本、岩本らは、家兎ステロイド性骨壊死モデルを用いて抗血小板薬(クロピドグレル)による骨壊死発生予防効果を検討した。

28週齢以上の雄日本白色家兎65羽を抗血小板薬投与群(AP群)35頭、生食投与群(NS群)30頭に分けた。抗血小板薬および生食を投与開始して1週後に、全頭に対してメチルプレドニゾロン20mg/kgを右殿筋内に1回筋注した。3週後に両大腿骨及び両上腕骨における骨壊死病変の存在を病理学的に検討した。また、ステロイド投与前後の血小板凝集能、血液学的データを検討した。骨壊死発生率はAP群16/33羽(48.5%)、NS群22/30羽(73.3%)であり、AP群の骨壊死発生率は有意に低かった( $P<0.05$ )。AP群の血小板凝集能は抗血小板薬投与によって有意に抑制されていた。抗血小板薬によるステロイド性骨壊死予防効果が確認され、

血管内血小板凝集がステロイド性骨壊死発生要因の一つである可能性が示唆された。

(2) 佐賀大学の多田らは、SLE に対する特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生・発症予防研究として、抗凝固薬であるワルファリンと抗高脂血症薬、スタチンの併用による前向き臨床研究を行なった。

投与症例は 35 例で、8 例 (23%) において ION の発生が認められた。これは以前の研究で認められた無治療コントロール群に比べて低い傾向はあるが統計学的な有意差はなかった。しかし症例数が少ないことによる検出感度の問題も考えられ、有効な ION の予防法が存在しない現在、両薬剤の併用は本症の合併率の低下に有用である可能性は否定できない。

(3) 九州大学の山本、岩本らは、SLE 患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防およびステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同臨床研究を開始した。

具体的には、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法開発に向けた臨床試験として、抗血小板薬 (プラビックス)、スタチン (リバロ)、抗酸化剤 (ユベラ) の 3 剤併用投与による臨床試験を行い、さらにステロイド投与による骨壊死の発生の有無に基づいたステロイド感受性に関するゲノム調査を開始した。

## 6. 評価

### 1) 達成度について

全体研究計画に沿って、進捗状況および達成度を記載する。

#### 1・症例収集とゲノム解析

既に、池川が特発性大腿骨頭壊死症と診断されている症例の中には、COL2A1 遺伝子変異による単一遺伝子病として起こるものが存在することを発見するなど、有益なデータが蓄積されている。さらに症例数も 300 例を超えるなど順調に収集されており、当初の予定を十分に達成していると考えられる。

#### 2・生活環境・投与薬剤等の疫学的調査

特発性大腿骨頭壊死症の発生率を世界で初めて明らかにし、また、診断基準の確立、鑑別疾患の整理を行っており、予定した研究成果が得られている。

#### 3・ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発

動物モデルの解析により、臨床試験のプロトコールが作成された。具体的には、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法開発に向けた臨床試

験として、抗血小板薬 (プラビックス)、スタチン (リバロ)、抗酸化剤 (ユベラ) の 3 剤併用投与による臨床試験が行われることとなり、さらにステロイド投与による骨壊死の発生の有無に基づいたステロイド感受性に関するゲノム調査を開始するなど、極めて順調に研究が行われている

### 2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

特発性大腿骨頭壊死症は厚生労働省の難治性特定疾患に指定されており、国家的に重要な疾患と認識されている。本研究は、ゲノム解析に基づき、骨壊死発生の憂いのない社会を導くものである。予防医学が重要とされる今、その成果が医学的・社会的に、そして世界的に期待されている。かつて人類が、薬剤により結核を克服したのと同様、60 年余にわたり苦しんできた骨壊死の撲滅は、外科的治療の回避にもつながり、今般の厳しい医療経済に対しても、多大な貢献が期待できる。

その予防法開発のカギとなる原因遺伝子の解明は、いまだ世界的にもなされておらず、各国が凌ぎを削っているのが現状である。本研究班が、松本班を中心とする一大ゲノムシーケンス拠点、並びに特発性大腿骨頭壊死症調査研究班と共同し、これまでに蓄積された質の高いデータを基に原因遺伝子を解明することは、厚生労働省による難病研究の横断的連携の成果として価値が高いものであるとともに、知財確保にもつながり日本国民の医療経済の観点からも意義がある。

本疾患はステロイド剤投与に関連して発生する医原性の側面を持つ。今後もステロイド剤使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが予想される。本研究により、ステロイド性骨壊死の憂いなくステロイド治療を受けれる時代を導くことは、患者サイドのみならず、医療経済的、労働経済的にも大きな意義がある。

さらに、本研究は、疫学特性の経年変化を把握することも目的としており、行政的な取り組みの効果を客観的に評価できる。特に本年度に特発性大腿骨頭壊死症の発生率を世界で初めて明らかにしたことは大きな意義があると考えられる。

また本症の最新の診断基準を確立したことにより、全国共通で確実な診断が可能となり、真の大腿骨頭壊死症患者を絞りこむことができることが可能となった。特にこれまでは、大腿骨頭軟骨下骨折の患者が骨壊死に 4-10% 含まれているとの報告もあり、そのような疾患を鑑別疾患に盛り込むことが出来たことは、医療費補助が行われており本症への適切な医療費助成という観点からも大きな意義がある。

3) 今後の展望について

症例数のさらなる集積と、それに基づいたゲノム解析および臨床における予防法開発について、今後も重点的に研究を行うことで、新知見が得られる可能性が大きいと考えられる。

4) 研究内容の効率性について

本研究は、それぞれの専門領域に基づいた全国規模の多施設学際的研究を行っており、これは世界にも類をみない研究体制である。適材適所の観点からも研究班の効率は極めて良好である。

# 研究成果の刊行に関する一覧

## 研究成果の刊行に関する一覧

### 研究代表者：岩本幸英

- Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Iwamoto Y, Miyanishi K, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H, Okano K, Karita T, Ando K, Hamaki T, Hirayama T, Iwata K, Nakasone S, Matsuura M, Mawatari T:  
Osteoarthritis hip joints in Japan -Involvement of acetabular dysplasia-  
J Orthop Sci, 16(2):156-64, 2011
- Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head.  
J Bone Joint Surg 93B: 184-187, 2011
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:  
Incidence of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population  
Arthritis Rheum 63: 3169-3173, 2011
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y:  
Lipid metabolism abnormalities in alcohol-treated rabbits: a morphometric and haematologic study comparing high and low alcohol doses  
Int J Ex Pathol 92: 290-295, 2011
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults.  
Clinical Imaging 35: 208-213, 2011
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:  
MRI-detected Double Low-Intensity Bands in Osteonecrosis of the Femoral Head  
J Orthop Science 16: 471-475, 2011
- Nakashima Y, Kubota H, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:  
Transtrochanteric rotational osteotomy for late-onset Legg-Calve-Perthes disease.  
J Pediatr Orthop 31: S223-228, 2011
- Fujii M, Nakashima Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:  
Effect of intra-articular lesions on the outcome of periacetabular osteotomy in patients with symptomatic hip dysplasia.  
J Bone Joint Surg 93B: 1449-1456, 2011
- Okada S, Saiwai H, Kumamaru H, Kubota K, Harada A, Yamaguchi M, Iwamoto Y, Ohkawa Y:  
Flow cytometric sorting of neuronal and glial nuclei from central nervous system tissue.  
J Cell Physiol, 226(2):552-8, 2011
- Doi T, Harimaya K, Mitsuyasu H, Matsumoto Y, Masuda K, Kobayakawa K, Iwamoto Y:  
Right thoracic curvature in the normal spine.  
J Orthop Surg Res, 14;6(1):4, 2011

- Takeuchi N, Mitsuyasu H, Nakanishi T, Nishimura S, Shimoto T, Higaki H, Hashizume M, Iwamoto Y:  
The Orientation of Orthopaedic Metallic Devices Relative to the Frequency-Encoding Gradient Affects Susceptibility Artifacts: An Experiment Using Open MR Imaging.  
Fukuoka Acta Med. 102(5):185-194, 2011
- Fujii M, Nakashima Y, Sato T, Akiyama M, Iwamoto Y:  
Pelvic Deformity Influences Acetabular Version and Coverage in Hip Dysplasia.  
Clin Orthop Relat Res, 469:1735-1742, 2011
- Kumamaru H, Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Iwamoto Y, Okada S:  
Age-Related Differences in Cellular and Molecular Profiles of Inflammatory Responses after Spinal Cord Injury.  
J Cell Physiol. (in press) 2012
- Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational osteotomy.  
Orthop Res Rev 4: 5-8, 2012
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y:  
Effects of an antiplatelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.  
Rheumatology (in press) 2012
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head.  
Br J Radiol (BJR) (in press) 2012
- 岩本幸英  
難治性疾患の今ー臨床のピットフォールー 特発性大腿骨頭壊死症  
Medical Tribune, 44(45):56, 2011
- 岩本幸英  
特発性大腿骨頭壊死症-厚生労働省班研究の成果-  
日整会誌, 85:225-232, 2011
- 岩本幸英、久保俊一、松本忠美、渥美敬、菅野伸彦、田中栄、山本卓明、廣田良夫、長澤浩平:  
特発性大腿骨頭壊死症  
重篤副作用疾患対策マニュアル 第5集 pp175-193 日本医薬情報センター 2011
- 金沢正幸、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、岩本幸英  
Tantalum porous 白蓋コンポーネントを用いたTHA 中期成績  
整形と災害外科, 60(1):1-4, 2011
- 松浦達巳、中西義孝、日垣秀彦、白石善孝、梅野貴俊、下戸健、石川篤、三浦裕正、岩本幸英  
人工関節の表面テクスチャリングが高分子量ポリエチレンの摩耗に及ぼす影響  
臨床バイオメカニクス, 32:231-238, 2011
- 東藤貢、北村英輔、藤井政徳、佐藤太志、中島康晴、岩本幸英  
有限要素法による表面置換型人工関節置換股の応力解析

臨床バイオメカニクス, 32:353-358, 2011

- 神宮司誠也、大藤さと子、祖父江牟婁、廣田良夫、糸満盛憲、松本忠美、浜田良機、進藤裕幸、高取吉雄、山田治基、安永裕司、伊藤浩、森諭史、大湾一郎、藤井玄二、大橋弘嗣、岩本幸英、宮西圭太、伊賀敏朗、高平尚伸、杉森端三、杉山肇、岡野邦彦、苅田達郎、安藤謙一、浜木隆成、平山光久、岩田憲、仲宗根聰、松浦正典、馬渡太郎  
本邦の変形性股関節症における臼蓋形成不全の関与  
日整会誌, 85(7):469, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭壊死症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊方股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断  
Orthopaedics, 24(2):9-16, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭壊死と軟骨下脆弱性骨折  
整形・災害外科, 54:541-548, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭壊死症  
整形外科看護、2011年春季増刊145-151, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭前方回旋骨切り術の適応と限界 特集：大腿骨頭壊死症-関節温存手術とその限界-  
Orthopaedics (Monthly Boook), 24(8):25-30, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
軟骨下脆弱性骨折 特集・骨折の画像診断2011  
臨床画像別刷Clinical Imagiology, 27(9):1054-1060, 2011
- 小早川和、本村悟朗、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、岩本幸英  
大腿骨頭の骨化症が示唆された2例  
整形外科, 62(5):450-454, 2011
- 富士純一、岩本幸英  
関節液 9. その他の分泌液・穿刺液、第2部各論  
臨床検査ガイド2011-2012、文光堂、東京、1000-1, 2011 (分担執筆)

## 研究分担者：多田芳史

- Tada Y, Kondo S, Aoki S, Koarada S, Inoue H, Suematsu R, et al.  
Interferon regulatory factor 5 is critical for the development of lupus in MRL/lpr mice.  
Arthritis Rheum 2011;63:738-748.
- Matsuura E, Ohta A, Suematsu R, Inoue H, Koarada S, Tada Y, et al.  
Functional disturbance of the stress-adaptation system in patients with scleroderma.  
Mod Rheumatol 2011;397-405.
- Koarada S, Tada Y, Suematsu R, Soejima S, Inoue H, Ohta A, et al.  
Phenotyping of P105-negative B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus.

Clin Dev Immunol 2012;2012:198206.

- Koarada S, Tada Y.  
RP105-negative B cells in systemic lupus erythematosus.  
Clin Dev Immunol 2012;2012:259186.
- 多田芳史.  
多発性筋炎/皮膚筋炎の臨床像と予後.  
リウマチ科 2011;45:113-118.

## 研究分担者：山本卓明

- Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head.  
J Bone Joint Surg 93B: 184-187, 2011
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:  
Incidence of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population.  
Arthritis Rheum 63: 3169-3173, 2011
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y:  
Lipid metabolism abnormalities in alcohol-treated rabbits: a morphometric and haematologic study  
comparing high and low alcohol doses  
Int J Ex Pathol 92: 290-295, 2011
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults.  
Clinical Imaging 35: 208-213, 2011
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:  
MRI-detected Double Low-Intensity Bands in Osteonecrosis of the Femoral Head  
J Orthop Science 16: 471-475, 2011
- Nakashima Y, Kubota H, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:  
Transtrochanteric rotational osteotomy for late-onset Legg-Calve-Perthes disease.  
J Pediatr Orthop 31: S223-228, 2011
- Fujii M, Nakashima Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:  
Effect of intra-articular lesions on the outcome of periacetabular osteotomy in patients with  
symptomatic hip dysplasia.  
J Bone Joint Surg 93B: 1449-1456, 2011
- Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational  
osteotomy.  
Orthop Res Rev 4: 5-8, 2012
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y:  
Effects of an antiplatelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.

Rheumatology (in press) 2012

- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head.  
Br J Radiol (BJR) (in press) 2012
- 小早川和、本村悟朗、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、岩本幸英：  
大腿骨頭の骨化障害が示唆された2例。  
整形外科 62(5)：450-454, 2011
- 山本卓明、岩本幸英：  
大腿骨頭壊死症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊型股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断  
MB Orthopaedics 24(2)：9-16, 2011
- 山本卓明、岩本幸英：  
大腿骨頭壊死と軟骨下脆弱性骨折  
整形・災害外科 54(5)：541-548, 2011
- 山本卓明、岩本幸英：  
大腿骨頭前方回転骨切り術の適応と限界  
MB Orthopaedics 24(8)：25-30, 2011
- 山本卓明、岩本幸英：  
軟骨下脆弱性骨折  
臨床画像 27(9)：1054-1060, 2011
- 山本卓明：  
特発性大腿骨頭壊死症  
今日の治療指針 私はこう治療している  
山口徹、北原光男、福井次矢（編）：pp926-927 医学書院、東京、2011
- 山本卓明、岩本幸英：  
大腿骨頭壊死症  
整形外科病態生理 32 尾崎敏文（編）：pp145-151 MCメディカ出版、大阪、2011
- 岩本幸英、久保俊一、松本忠美、渥美敬、菅野伸彦、田中栄、山本卓明、廣田良夫、長澤浩平：  
特発性大腿骨頭壊死症  
重篤副作用疾患対策マニュアル 第5集 pp175-193 日本医薬情報センター 2011
- 山本卓明：  
体位と術野の準備 ⑤股関節、骨盤。  
整形外科手術の要点と盲点 岩本幸英（編）：pp130-132、文光堂、東京、2011
- 山本卓明：  
股関節骨切り術の基本手技。  
整形外科手術の要点と盲点 岩本幸英（編）：pp287-293、文光堂、東京、2011
- 山本卓明：  
特発性大腿骨頭壊死症による痛み b. 治療の実際  
股関節の痛み 菊池臣一（編）：pp209-214、南江堂、東京、2011

- ・ 山本卓明 :  
 一過性大腿骨頭壊死症による痛み  
 股関節の痛み 菊池臣一 (編) : pp215-217、南江堂、東京、2011
- ・ 山本卓明、小田義直 :  
 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折  
 骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp172-173、ベクトルコア、東京、2011
- ・ 山本卓明、小田義直 :  
 特発性大腿骨頭壊死症  
 骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp174-175、ベクトルコア、東京、2011
- ・ 山本卓明、小田義直 :  
 股関節唇損傷  
 骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp176-177、ベクトルコア、東京、2011
- ・ 金沢正幸、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗 :  
 Tantalum porous 臼蓋コンポーネントを用いた THA の中期成績  
 整形外科と災害外科 60: 1-4, 2011
- ・ 中島康晴、藤井政徳、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、糸川高史、岩本幸英 :  
 寛骨臼移動術 -術式の工夫と手術成績  
 Hip Joint 37: 52-58, 2011

# 分担研究報告

# 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究

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)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)の同定、及び分子病態の解明のためにゲノム医科学的解析を行なった。大規模シーケンス解析の拠点班(松本班)との連携の下にゲノム DNA の抽出、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化等の研究インフラの整備を行なった。また、候補遺伝子アプローチにより、特発性大腿骨頭壊死症と診断されている症例の中には、COL2A1 遺伝子変異による単一遺伝子病として起こるものが存在することを発見した。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の遺伝的要因(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)を解明する。

## 2. 研究方法

九州大学病院整形外科、および共同研究施設に入院中、もしくは通院中で、厚生労働省診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症と診断された患者の中で、本遺伝子解析研究用の採血に同意した患者を対象とする。対象者から提供された末梢血や病変組織を使い、ゲノム DNA、RNA、タンパク等の生体分子を抽出する。大規模シーケンス解析の拠点班(松本班)との連携の下にこれらのサンプルを用いて、相関解析 (association study)、大規模シーケンス解析 (next generation sequencing)、発現解析等のゲノム医科学的解析を行なう。これらの解析を通じて、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子を同定し、その機能を解明することで、大腿骨頭壊死症の分子病態に迫る。

## 3. 研究結果

診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症と診断された患者から提供された末梢血や病変組織から、ゲノム DNA を抽出し、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化した。約 250 検体を収集した。このうち、常染色体優性遺伝の家族歴の明らかなもの、X 線上的特徴的な表現型を持つもの等に対し、COL2A1 遺伝子(II 型コラーゲンをコードする)を候補遺伝子として変異を調

べた。1 家系で新規の COL2A1 遺伝子変異 p.Gly382Ser を同定した。

## 4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症の中には、遺伝性要因が強く、COL2A1 遺伝子の変異による単一遺伝子病として起こるものが存在するとされていた(文献 1,2)。今回の結果は、それを更に裏づけるものであった。このような症例は、低身長等、通常みられる単一遺伝子病の表現型がないものも多い。疾患感受性遺伝子の効率的な同定のためには、これらを除外し、多因子遺伝病として発症する特発性大腿骨頭壊死症についてのみに対して、相関解析を行う必要がある。相関解析においては、ゲノムワイドの相関解析の有効性が示されている(文献 3)。

## 5. 結論

一般に特発性大腿骨頭壊死症と考えられている症例の中には、COL2A1 遺伝子の変異による単一遺伝子病として起こるものが存在する

## 6. 研究発表

### 1. 学会発表

1) Ikegawa S. Rare diseases and common problems: Lessons from one to another. 5th Annual Introductory Course on Skeletal Dysplasias. Freiburg. Jul 17, 2011.

2) 池川志郎. 疾患遺伝子研究の現状と未来: 骨・関