

休薬中に開口制限が著明に増悪した。

血清中の OC は flare up の有無にかかわらず常に正常範囲内であった (Fig. 1)。一方、BAP は flare up を生じた 2 例において、flare up に連動して著しい高値を示した (Fig. 2)。血清中の ALP も症例 2、3 では BAP と同様に推移した (Fig. 3)。

Fig. 1 : 血清オステオカルシンの推移

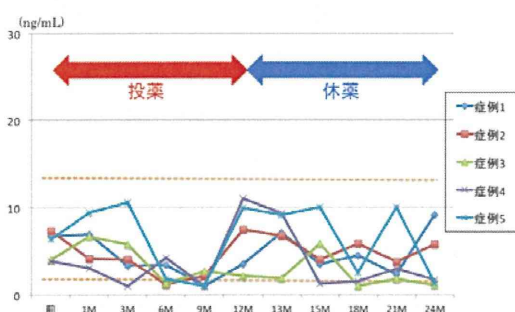


Fig. 2 : 血清BAPの推移

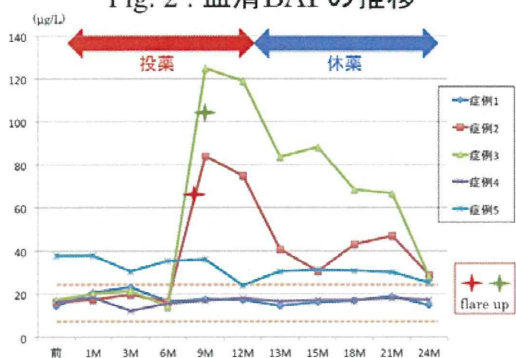
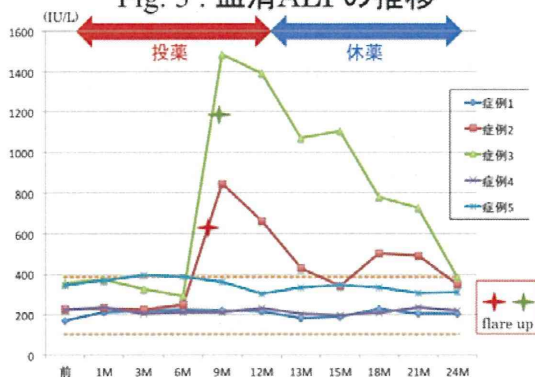


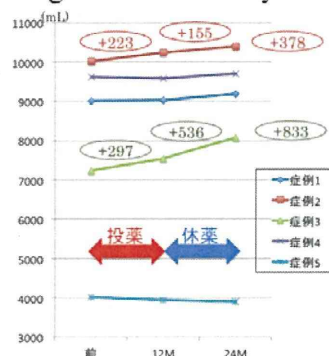
Fig. 3 : 血清ALPの推移



Whole body CT の結果、flare up を生じた症例 2、3 において有意な全身骨量の増加

を認めた。症例 3 は 2 年間で 833ml もの骨量増加を示した (Fig. 4)。

Fig. 4 : Whole Body CT



#### D. 考察

FOP に対する治療薬として、2011 年の International Clinical Consortium on FOP では Class I から III までの薬剤を推奨している。Class I では急性の flare up に対し、コルチコステロイドの短期間大量投与や COX2 阻害剤を含む NSAIDs が用いられている。Class II では理論上使用可能な薬剤として、マスト細胞の stabilizer やパミドロネイト、ゾレドロネイトなどアミノ系ビスフォスフォネイト剤が推奨されている。Class III は BMP シグナルをブロックする根治的な薬剤として、Dorsomorphin 誘導剤、レチノイン酸受容体  $\gamma$  のアゴニストなどが挙げられているが、臨床応用には至っていない。

PexSig はすでに狭心症などで使用実績のあるカルシウム拮抗薬であり、ある程度安全性は担保されている。本研究でも薬剤による副作用は全く認めなかった。しかし、代謝に個人差がある薬剤であるため、血中濃度をモニターしながらの使用が必須となる。既認可薬のオフラベル効能を狙った本研究は臨床応用に結びつきやすいという利点がある。

本研究では残念ながら PexSig の FOP における骨化抑制効果は充分とはいえなかった。動物実験では PexSig の骨化抑制効果は濃度依存性を示したため、副作用を生じない安全域内での最大の血中濃度を保つように服用量を調整することが必要なのかもしれない。

Whole body CT による骨量測定に関して、flare up を生じた 2 例では明らかな骨量増加を示したことから、FOP における異所性骨化の定量的検査法としては有用と思われる。

血清中の ALP および BAP は臨床所見、CT による骨量増加をよく反映していた。したがって、血清 ALP および BAP は FOP における異所性骨化を評価する簡便で有用な生化学的手法と考えられる。

#### E. 結論

5 例の FOP 症例にマレイン酸ペルヘキシリンを 1 年間投与、その後 1 年間休薬して、同薬剤の安全性および有効性を評価した。血中濃度モニタリング下に薬剤の安全性は証明された。5 例中 2 例に新たな異所性骨化を認めため、残念ながら薬剤の有効性は示されなかった。血清中の BAP およびアルカリフォスファターゼが異所性骨化のマーカーとなり得る。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Hattori T, Ishiguro N. Novel compound heterozygous mutations in the cathepsin K gene in Japanese

female siblings with pyknodysostosis. *Mol Syndromol* 2:254-258, 2012

2. Kaneko H, Kitoh H, Wasa J, Nishida Y, Ishiguro N. Chondroblastoma of the femoral neck as a cause of hip synovitis. *J Pediatr Orthop (B)* 21:179-182, 2012
3. Kaneko H, Kitoh H, Mabuchi A, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Isolated bifid rib: Clinical and radiological findings in children. *Pediatr Int* 54:820-823, 2012
4. Mabuchi A, Kitoh H, Kaneko H, Inoue M, Hayashi M, Ishiguro N, Suzuki N. The biomechanical effect of the sensomotor insole on a pediatric intoeing gait. *ISRN Orthop* 2012:1-5, 2012
5. Yamamoto R, Matsushita M, Kitoh H, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K. Clinically applicable antianginal agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cells and heterotopic ossification in mice. *J Bone Miner Metab* 31:26-33, 2013
6. Kitoh H, Kaneko H, Matsushita M, Ishiguro N. Prognostic factors for trochanteric overgrowth after containment treatment in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B (in press)*
7. Matsushita M, Kitoh H, Itomi K, Kitakoji T, Iwata K, Mishima K, Ishiguro N, Hattori T. Orthopaedic

manifestations and diagnostic clues in children with Guillain-Barré syndrome. J Child Orthop (accepted)

## 2. 学会発表

1. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Drug screening for activating the Runx2 promoter and osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells. 58th annual meeting of Orthopaedic Research Society 2012. 2. 4-7 (San Francisco)
  2. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、馬淵晃好、三島健一、石黒直樹. 乳児期に発症した hypophosphatasia の予後良好例. 第 27 回東海小児整形外科懇話会 2012. 2. 18 (名古屋)
  3. 天野直子、鬼頭浩史、蜂屋瑠見、鳴海覚志、小川佳宏、西村玄、長谷川奉延. Maroteaux 型遠位中間肢異形成症に新規 *NPR2* 変異を同定した 1 例. 第 35 回日本小児遺伝学会 2012. 4. 18-19 (久留米)
  4. 鬼頭浩史. 軟骨無形成症に対する治療の展望. 第 84 回日本整形外科学会 2012. 5. 17-20 (京都)
  5. Naoko Amano, Hiroshi Kitoh, Satoshi Narumi, Rumi Hachiya, Yoshihiro Ogawa, Gen Nishimura, Tomonobu Hasegawa. Identification and functional characterization of a novel *NPR2* mutation (p.R388Q) causing acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. 94th annual meeting of ENDO 2012. 6. 23-26 (Houston)
  6. 三島健一、鬼頭浩史、石黒直樹. Proton pump inhibitors commonly used in clinical practice favorably facilitate osteogenesis. 第 30 回日本骨代謝学会 2012.7.19-21 (東京)
  7. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、石黒直樹、大野欽司. 軟骨細胞における *FGFR3* シグナルを抑制する既存薬の検索 第 27 回日本整形外科学基礎学会 2012.10.26-27 (名古屋)
  8. 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、松下雅樹、石黒直樹. 骨形成促進効果を有する既存薬の同定とその臨床応用の可能性 第 23 回日本小児整形外科学会 2012.11.30-12.1 (福岡)
  9. 鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症に対するマレイン酸ペルヘキシリンの治療経験 第 24 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2012.11.30-12.1 (福岡)
  10. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、石黒直樹. 軟骨無形成症における低身長に対する治療薬の検討 第 24 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2012.11.30-12.1 (福岡)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## FOP variant 症例における臨床所見に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科教授

研究協力者 中原 康雄 東京大学リハビリテーション部助教

研究要旨 FOP の代表的な臨床所見として出生時よりの母趾の形態異常と、10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化があげられている。しかし、最近では母趾の形態異常が無く、比較的発症時期の遅い FOP variant の報告が出てきている。2011 年、典型的 FOP の臨床所見とは異なる新規 mutation L196P (587 T>C) の FOP variant 症例が報告され、今回我々は解析の結果、世界で 2 例目となる L196P (587 T>C) mutation 症例の検討を行った。

### A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP) は、有病率が約 200 万人に 1 人という稀な遺伝性疾患である。研究班では 5 年前に FOP 患者を診療する可能性のある診療科（整形外科、小児科、リハビリテーション科）を対象としたアンケート調査を行い、国内に 80 名前後の患者がいることを推定し、病態解明を目指し症例の蓄積に向けた活動を行っている。2011 年、典型的な FOP でみられる出生時よりの母趾の形態異常と、10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化とは異なる症状を呈する新規 mutation L196P (587 T>C) の FOP variant 症例が報告され[C.L. Gregson ら]、今回我々は解析の結果、世界で 2 例目となる L196P (587 T>C) mutation 症例を経験したため臨床症状の検討を行った。

### B. 研究方法

出生後正常発達で 16 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、17 歳時に打撲により異所性骨化が出現した症例の病歴調査、臨床所見の検討を行い、遺伝子

診断を行った。

（倫理面での配慮）

患者より本研究への協力に関し書面で同意を得た。発表に際しては個人を特定できないような配慮を行った。

### C. 研究結果

症例は 22 歳男性。家族内に FOP の症例はいない。出生後正常発達で 16 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、17 歳時に打撲を契機とし腰部に異所性骨化が出現。足趾は全体に短い。母趾の変形は明らかでなかった。X 線検査では、左右傍脊柱筋の成熟した異所性骨化に加え、頸椎の形態変化、両側脛骨近位内側骨皮質内に軽度骨硬化病変、両手第 1 中手骨軽度短縮、両足第 4, 5 趾 DIP 関節欠損がみられた。遺伝子診断を埼玉医科大学 FOP 診療・研究プロジェクトで行い、結果 2011 年に報告された非典型的な FOP 症状を呈する新規 mutation L196P (587 T>C) の世界 2 例目であることが分かり、現在投稿準備中である。

### D. 考察

以前は、ほとんどの報告にて FOP の代表的な所見として出生時よりの母趾の形態異常と、10 歳頃までに進行する筋組織での異所性骨化があげられていた。しかし、最近では母趾の形態異常が無く、比較的発症時期の遅い FOP variant の報告が出てきており、mutation と発症時期の関連性についての言及もされている。本症例の臨床症状は、典型的 FOP の症状のうち頸椎形態変化や、additional features として小指の屈曲がみられるといった症状だけでなく、発症時期が通常より遅く緩徐進行性であるという臨床経過の点において、C.L. Gregson らの報告に類似しており、遺伝解析にて同じ L196P (587T>C) の mutation が見つかかり、mutation の部位と臨床症状に関連性があることが改めて示唆された。世界 2 例目の報告であるというだけでなく、典型的 FOP とは違った臨床所見を呈する L196P (587T>C) 第 1 例目でみられた症状をよりサポートするという点において非常に意義があり、そこから L196P (587T>C) の生体内の機能や病型の関連性の研究にも更につながることが期待される。

#### E. 結論

典型的 FOP の臨床所見とは異なる FOP variant 症例の病歴調査、臨床所見の検討を行い、遺伝子診断を行った結果、世界で 2 例目となる L196P (587 T>C) mutation を同定した。

#### 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

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

進行性骨化性線維異形成症に対するビスフォスフォネート投与の有効性に関する研究

研究分担者 中島康晴 九州大学整形外科 准教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症（以下 FOP）3 例の Flare-up 時にビスフォスフォネートを静脈投与し、局所の腫脹および骨化の抑制効果を理学的所見および単純 X 線で検討した。Flare-up が発生した部位には徐々に骨化が確認され、ビスフォスフォネートの有効性は確認できなかった。FOP には有効な治療法が確立しておらず、今後の新規治療法の確立に期待される。

A. 研究目的

FOP に対する確率した治療法はないものの、文献的には消炎鎮痛剤とステロイドの投与および Flare-up 時にはビスフォスフォネートの静脈投与が報告されている。今回、Flare-up を発生した 3 例に対し、ビスフォスフォネートを投与し、理学的所見および単純 X 線で検討した。

B. 研究方法

Flare-up を発症した FOP 症例 3 例に対し、パミドロネート 1 mg/kg、サクシゾン 1 mg/kg を 3 日間経静脈投与した。さらにその後、プレドニゾロン 5 mg/日を 2 週間投与した。局所の腫脹の程度および単純 X 線で同部への骨化の有無を検討した。

（倫理面での配慮）

FOP に関する研究は倫理委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

症例は 28 歳女性、11 歳女性、18 歳男性であり、それぞれ顎関節周囲、右股関節周囲、頸部周囲の腫脹と疼痛で Flare-up を発症した。入院の上、上記パミドロネート 1 mg/kg、サクシゾン 1 mg/kg を 3 日間経静脈

投与した。投与後、局所の腫脹と疼痛は徐々に軽快した。28 歳女性の開口障害はほぼ消失した。11 歳女性では数か月の経過で右腸腰筋に骨化が確認され、著明な屈曲拘縮を来した。18 歳男性では頸部の鎖骨上、僧帽筋内に骨化が確認された。

D. 考察 E. 結論

FOP の Flare-up 時にビスフォスフォネートを投与した。局所の腫脹や疼痛は軽快したものの、3 例中 2 例において数か月の経過で骨化が確認された。ビスフォスフォネートの効果の有効性は明らかではなく、新規治療法の確立に期待される。

F. 健康危険情報  
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

X I . 平成 24 年度班会議プログラム

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
【脊柱靱帯骨化症に関する調査研究】 平成 24 年度第 1 回班会議

平成 23 年 6 月 23 日 (土)

於：慶應義塾大学医学部 新教育研究棟 3 階講堂

10:00 開会の辞 戸山班長より

10:10 ご挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課課長補佐 中尾武史  
ご挨拶 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業推進官 武村真治  
ご挨拶 全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会会長代行 市丸茂作

10:20 多施設研究報告 (発表 6 分+質疑応答 3 分)

座長 浜松医科大学整形外科 松山幸弘

- 1) 脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頸髄損傷に対する早期手術と待機治療のランダム化比較試験  
OSCIS study  
東京大学整形外科  
筑田博隆
- 2) 「後縦靱帯骨化症患者の日常生活動作とその支援に関する調査」経過報告  
愛知県立大学看護学部  
藤原奈佳子
- 3) 胸椎後縦靱帯骨化症手術症例に対する前向き調査 ―中間報告―  
名古屋大学整形外科  
安藤圭
- 4) 頸椎後縦靱帯骨化症の骨化形態に関する CT 分類  
富山大学整形外科  
川口善治
- 5) 進行性骨化性線維異形成症の評価モデルの構築  
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター  
片桐岳信
- 6) 術中脊髄モニタリングのアラームポイント策定  
～日本脊椎脊髄病学会モニタリングワーキンググループ多施設研究報告～  
浜松医科大学整形外科  
小林祥、松山幸弘
- 7) 頸椎後縦靱帯骨化症に対する GWAS 研究―経過報告―  
北里研究所病院整形外科  
辻崇  
慶應義塾大学整形外科  
松本守雄

休憩



11:30 講演 (講演40分+質疑応答10分)

座長 杏林大学整形外科 市村正一

脊髄損傷後疼痛の病態

東京大学医学部附属病院麻酔科痛みセンター  
住谷昌彦

12:20 ---食事休憩--- (弁当配布)

※2階講堂にて「脊柱靭帯骨化症研究班」の幹事会  
(幹事会には各分担施設より1名ご参加ください)

---12:50 患者会との懇話会 (辻 岩波) ---

13:10 レクチャー (講演30分)

座長 東京医科歯科大学整形外科 大川淳

1) 特発性大腿骨頭壊死症の疫学研究 (1)

研究の経緯と関連因子の解明

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学  
廣田良夫

2) 特発性大腿骨頭壊死症の疫学研究 (2)

記述疫学研究体制の構築と分析疫学研究への最近の取り組み

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学  
福島若葉

(質疑応答10分)

14:20 閉会の辞

14:25 分科会開催

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
【脊柱靱帯骨化症に関する調査研究】 平成24年度第2回班会議

平成24年12月1日(土)

於：慶應義塾大学病院 新棟11階 大会議室

10:00 開会の辞 戸山班長より

10:05 ご挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐 中尾武史

ご挨拶 全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会 会長 増田靖子

10:10 臨床研究 (発表5分+質疑応答3分)

座長 東海大学整形外科  
渡辺雅彦

1. びまん性特発性骨増殖症患者に発生した脊椎損傷

和歌山県立医科大学整形外科学  
遠藤 徹

2. 脊磁計による頸髄の新しい電気生理学的機能診断法

東京医科歯科大学大学院整形外科学教室  
川端茂徳

3. 術中脊髄モニタリングにより神経合併症を回避できた脊柱靱帯骨化症例

浜松医科大学整形外科  
小林 祥、松山幸弘

4. 頸椎後縦靱帯骨化症における拡散テンソル投射路撮影の有用性の検討

慶應義塾大学整形外科  
岩波明生、中村雅也、海苔聡、安田明正、許斐恒彦  
細金直文、渡辺航太、石井賢、戸山芳昭、松本守雄

5. K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する手術成績

- 前方除圧固定術、椎弓形成術および後方除圧固定術の比較 -

筑波大学医学医療系整形外科  
山崎正志  
千葉大学大学院医学研究院整形外科学  
大河昭彦、古矢丈雄、加藤啓、稲田大悟、神谷光史郎、国府田正雄、高橋和久  
沼津市立病院整形外科  
望月真人

6. 頸椎後縦靱帯骨化症に対する椎弓形成術における大量出血例の危険因子

東京大学整形外科  
加藤壯

11:10 臨床研究② (発表5分+質疑応答3分)

座長 福井大学整形外科

内田研造

7. 頰椎黄色靱帯骨化症の2例

獨協医科大学整形外科

並川崇、浅野太志、稲見聡、竹内大作、岩井智守男、司馬洋、種市洋、野原裕

8. 胸椎 OPLL 手術における後方進入前方除圧固定術の有用性

名古屋大学整形外科

伊藤全哉、今釜史郎、安藤圭、田内亮吏、村本明生、松井寛樹、松本智宏

9. 胸椎後縦靱帯骨化症に対する新しい手術テクニック

金沢大学整形外科

加藤仁志 村上英樹 出村諭 吉岡克人 太田敬 新村和也 横川文彬 土屋弘行

10. 3次元画像解析による術前後 ROM が OPLL 体積増加に与える影響

新潟大学大学医学部整形外科学教室

勝見敬一、平野徹、和泉智博

11. 胸部 CT 画像からの胸椎靱帯骨化症の有病率調査 (最終報告)

滋賀医科大学整形外科

森 幹士

12. 一般住民健診における頰椎後縦靱帯骨化症の有病率；2年間の縦断研究

弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座

○田中利弘、小野睦、和田簡一郎、澤田利匡、陳俊輔、古川賢一、石橋恭之

12:10 食事休憩 (弁当配布)

※中会議室にて「脊柱靱帯骨化症研究班」の幹事会  
(幹事会には各分担施設より1名ご参加ください)

13:00 基礎研究 (発表5分+質疑応答3分)

座長 富山大学整形外科

川口善治

1. 慢性圧迫脊髄(twy/twy)における脊髄内 activated microglia/macrophage の極性変化と生理学的意義

福井大学医学部医学科器管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、Alexander Rodriguez Guerrero、  
渡邊修司、竹浦直人、吉田藍、馬場久敏

2. 脊柱靱帯骨化における基質変性と骨芽細胞の誘導

福井大学医学部医学科器官制御医学講座整形外科学領域  
彌山峰史、内田研造、杉田大輔、中嶋秀明、吉田藍、  
渡邊修司、坂本拓己、本定和也、山岸淳嗣、馬場久敏

3. 後縦靱帯骨化症患者の骨代謝動態の検討 -血清 Sclerostin/dkk-1 濃度との関連について-

大阪大学整形外科  
柏井将文

4. 脊柱靱帯骨化症における間葉系幹細胞の局在の免疫組織化学的検討

弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座  
○陳俊輔、小野睦、和田簡一郎、田中利弘、澤田利匡、古川賢一、石橋恭之

5. OPLL の進展における転写因子の関与

東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科  
猪瀬弘之

6. 有限要素法を使用した胸椎後縦靱帯骨化症の応力解析

山口大学整形外科  
西田 周泰，田口敏彦，寒竹 司，今城靖明，鈴木秀典，吉田佑一郎

7. 後縦靱帯骨化症に対するメタボローム解析

北里大学北里研究所病院  
辻 崇、千葉一裕  
慶應義塾大学整形外科  
岩波明生、中村雅也、松本守雄、戸山芳昭

8. 幹細胞由来靱帯組織の発現誘導メカニズムの解明

久留米大学整形外科  
津留美智代、佐藤公昭、志波直人、永田見生

9. FOP の解析から明らかとなった新しい BMP 受容体の活性化機構

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門  
大手 聡

14:15 閉会の辞 慶應義塾大学医学部整形外科 松本 守雄

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業  
脊柱靱帯骨化症に関する調査研究  
平成25年度班会議日程

第一回班会議：平成25年6月8日（土）

第二回班会議：平成25年11月30日（土）

## X II . 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表

【H24. 4. 1～H25. 3. 31】

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
米延策雄	頸部痛・上肢しびれ（痛み）の診断指針	中村耕三	運動器診療 最新ガイドライン	総合医学社	東京	312-315	2012
Hosono N, Yonenobu K	Cervical laminoplasty.	Benzel EC	Spine Surgery . Techniques, complication avoidance, and management . 3 rd.	Elsevier Saunders	Philadelphia	447-452	2012
Wada E, Yonenobu K	Treatment of cervical myelopathy : laminoplasty.	Benzel EC et al.	The cervical spine. 5th ed	Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins	Philadelphia	8980-994	2012
池川志郎	後縦靭帯骨化症と遺伝子	戸山芳昭, 松本守雄	脊椎脊髄ジャーナル	三輪書店	東京		2013
山崎正志	後縦靭帯骨化症	技術情報協会	希少疾患/難病の診断・治療と製品開発	技術情報協会	東京	pp1195-1202	2012
吉村典子	ロコモティブシンドロームの疫学	日本栄養・食糧学会監修、 田中清、 上西一弘、 近藤和雄 責任編集	ロコモティブシンドロームと栄養	建帛社	東京	13-22	2012
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	メディカルレビュー社	大阪		in press
辻崇、 千葉一裕	椎弓形成術：片開き法	山下敏彦	カラーアトラス 脊椎・脊髄外科	中外医学社	東京	163-167	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato S, Murakami H, Demura S, Yoshioka K, Hayashi H, Tsuchiya H.	Novel surgical technique for ossification of posterior longitudinal ligament in the thoracic spine	J Neurosurg Spine	17	525-529	2012
Hamasaki M, Hashizume Y, Yamada Y, Katayama T, Hohjoh H, Fusaki N, Nakashima Y, Furuya H, Haga N, Takami Y, Era T.	Pathogenic mutation of ALK2 inhibits induced pluripotent stem cell reprogramming and maintenance: mechanisms of reprogramming and strategy for drug identification.	Stem Cells	30 (11)	2437-2449	2012
Kudo H, Yokoyama T, Tsushima E, Ono A, Numasawa T, Wada K, Tanaka S, Toh S	Interobserver and intraobserver reliability of the classification and diagnosis for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine	Eur Spine J	Epub ahead of print		2012
Ohte S, Kokabu S, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Suzuki S, Fukuda T, Nakamura Y, Jimi E, Natsume T, and Katagiri T	Identification and functional analysis of Zranb2 as a novel Smad-binding protein that suppresses BMP signaling.	J Cell Biochem	113	808-814	2012
Takahashi M, Katagiri T, Furuya H, and Hohjo H.	Disease-causing allele specific silencing against the ALK2 mutants, R206H and G356D, in fibrodysplasia ossificans progressiva.	Gene Ther	19	781-785	2012
Katagiri T	Recent topics in fibrodysplasia ossificans progressiva.	J Oral Biosci	54	119-123	2012
Shin M, Ohte S, Fukuda T, Sasanuma H, Yoneyama K, Kokabu S, Miyamoto A, Tsukamoto S, Hohjoh H, Jimi E and Katagiri T.	Identification of a novel BMP-inducible transcript, BIT-1, by utilizing the conserved BMP-responsive elements in the Id genes.	J Bone Miner Metab			in press
Matsunaga S, Sakou T	Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine.	Spine	37(5)	E309-E314	2012
Kawamura I, Maeda S, Imamura K, Setoguchi T, Yokouchi M, Ishidou Y, Komiya S	SnoN suppresses maturation of chondrocyte by mediating signal cross-talk between transforming growth factor- $\beta$ and bone morphogenetic protein pathways.	Journal of Biological Chemistry	287 (34)	29101-29113	2012
Fujimori T, Iwasaki M, Okuda S, et al.	Three-dimensional measurement of growth of ossification of the posterior longitudinal ligament.	J Neurosurg : Spine	16	289-295	2012

Fujimori T, Iwasaki M, Nagamoto Y, et al.	Three-dimensional measurement of intervertebral range of motion in ossification of the posterior longitudinal ligament: Are there mobile segments in the continuous Type?	J Neurosurg : Spine	17	74-81	2012
Takeshita K, Hosono N, Kawaguchi Y, Hasegawa K, Isomura T, Oshima Y, Ono T, Oshina M, Oda T, Kato S, Yonenobu K	Validity, reliability and responsiveness of the Japanese version of the Neck Disability Index.	J Orthop Sci			2012
Yonenobu K	Is Surgery Indicated for Asymptomatic or Mildly Myelopathic Patients With Significant OPLL?	Spine	37(5)	103-111	2012
Karasugi T, Nakajima M, Ikari K, Tsuji T, Matsumoto M, Chiba K, Uchida K, Kawaguchi Y, Mizuta H, Ogata N, Iwasaki M, Maeda S, Numasawa T, Abumi K, Kato T, Ozawa H, Taguchi T, Kaito T, Neo M, Yamazaki M, Tadokoro N, Yoshida M, Nakahara S, Endo K, Imagama S, Demura S, Sato K, Seichi A, Ichimura S, Watanabe M, Watanabe K, Nakamura Y, Mori K, Baba H, Toyama Y, Ikegawa S	A genome-wide sib-pair linkage analysis of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine	J Bone Miner Metab	2012 Nov9. Epub ahead of print		2012
Kadota R, Koda M, Kawabe J, Hashimoto M, Nishio Y, Mannoji C, Miyashita T, Furuya T, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M	Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats	PLoS One	7(11)	e50391	2012
Kato K, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Sakuma T, Takahashi H, Kamiya K, Inada T, Takahashi K, Koda M	Intravenous administration of granulocyte colony-stimulating factor for treating neuropathic pain associated with compression myelopathy: a phase I and IIa clinical trial	Eur Spine J	2012 Nov9. Epub ahead of print		2012



Kimura A, Seichi A, Hoshino Y, Yamazaki M, Mochizuki M, Aiba A, Kato T, Uchida K, Miyamoto K, Nakahara S, Taniguchi S, Neo M, Taguchi T, Endo K, Watanabe M, Takahashi M, Kaito T, Chikuda H, Fujimori T, Ito T, Ono A, Abumi K, Yamada K, Nakagawa Y, Toyama Y	Perioperative complications of anterior cervical decompression with fusion in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament: a retrospective, multi-institutional study	J Orthop Sci	17(6)	667-672	2012
Yamazaki M, Sakuma T, Kato K, Furuya T, Koda M	Granulocyte colony-stimulating factor reduced neuropathic pain associated with thoracic compression myelopathy: report of 2 cases	J Spinal Cord Med	in press		2012
Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, Takahashi H, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O, Yamauchi T, Hashimoto M, Aizawa T, Ono A, Imagama S, Kanemura T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M	Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy, a multicenter prospective controlled trial	Spine	37 (17)	1475-1478	2012
Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Yamauchi T, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Hashimoto M, Ito Y, Takahashi K, Koda M	Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a phase I/IIa clinical trial	Eur Spine J	21 (12)	2580-2587	2012
Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, Takahashi H, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Kadota R, Hashimoto M, Takahashi K, Koda M	Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of compression myelopathy, part 1: a phase I and IIa clinical trial	Eur Spine J	21(3)	482-489	2012

<p>Karasugi T, Nakajima M, Ikari K; Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments, Tsuji T, Matsumoto M, Chiba K, Uchida K, Kawaguchi Y, Mizuta H, Ogata N, Iwasaki M, Maeda S, Numasawa T, Abumi K, Kato T, Ozawa H, Taguchi T, Kaito T, Neo M, Yamazaki M, Tadokoro N, Yoshida M, Nakahara S, Endo K, Imagama S, Demura S, Sato K, Seichi A, Ichimura S, Watanabe M, Watanabe K, Nakamura Y, Mori K, Baba H, Toyama Y, Ikegawa S.</p>	<p>A genome-wide sib-pair linkage analysis of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine.</p>	<p>Journal of Bone and Mineral Metabolism</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2012</p>
<p>Sakaki K, Kawabata S, Ukegawa D, Hirai T, Ishii S, Tomori M, Inose H, Yoshii T, Tomizawa S, Kato T, Shinomiya K, Okawa A.</p>	<p>Warning thresholds on the basis of origin of amplitude changes in transcranial electrical motor-evoked potential monitoring for cervical compression myelopathy.</p>	<p>Spine</p>	<p>37 (15)</p>	<p>E913-E921</p>	<p>2012</p>
<p>Sakai K, Okawa A, Takahashi M, Arai Y, Kawabata S, Enomoto M, Kato T, Hirai T, Shinomiya K.</p>	<p>Five-year follow-up evaluation of surgical treatment for cervical myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: a prospective comparative study of anterior decompression and fusion with floating method versus laminoplasty.</p>	<p>Spine</p>	<p>37 (5)</p>	<p>367-376</p>	<p>2012</p>
<p>Hirai T, Kawabata S, Enomoto M, Kato T, Tomizawa S, Sakai K, Yoshii T, Sakaki K, Shinomiya K, Okawa A.</p>	<p>Presence of anterior compression of the spinal cord after laminoplasty inhibits upper extremity motor recovery in patients with cervical spondylotic myelopathy.</p>	<p>Spine</p>	<p>37 (5)</p>	<p>377-384</p>	<p>2012</p>
<p>Nagata K, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M</p>	<p>Prevalence of cervical cord compression and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study.</p>	<p>Spine (Phila Pa 1976).</p>	<p>37</p>	<p>1892-1898</p>	<p>2012</p>

Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahama K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K, Haga N, Takato T.	Facial morphology and occlusion of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): a case report.	Special Care in Dentistry	32(4)	165-170	2012
Kato S, Chikuda H, Seichi A, Ohtsu H, Kimura A, Toyama Y.	Radiographical risk factors for major intraoperative blood loss during laminoplasty in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament.	Spine	37(25)	E1588-1593	2012
Uchida K, Nakajima H, Okazawa H, Kimura H, Kudo T, Watanabe S, Yoshida A, Baba H.	Clinical significance of MRI/18F-FDG PET fusion imaging of the spinal cord in patients with cervical compressive myelopathy.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	39(10)	1528-1537	2012
Uchida K, Nakajima H, Hirai T, Yayama T, Chen K, Guerrero AR, Johnson WE, Baba H.	The Retrograde Delivery of Adenovirus Vector Carrying the Gene for Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Neurons and Oligodendrocytes From Apoptosis in the Chronically Compressed Spinal Cord of twy/twy Mice.	Spine	37(26)	2125-2135	2012
Guerrero AR, Uchida K, Nakajima H, Watanabe S, Nakamura M, Johnson WE, Baba H.	Blockade of interleukin-6 signaling inhibits the classic pathway and promotes an alternative pathway of macrophage activation after spinal cord injury in mice.	J Neuroinflammation	9	40	2012
Nakajima H, Uchida K, Guerrero AR, Watanabe S, Sugita D, Takeura N, Yoshida A, Long G, Wright KT, Johnson WE, Baba H.	Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury.	J Neurotrauma	29(8)	1614-1625	2012
Cai HX, Yayama T, Uchida K, Nakajima H, Sugita D, Guerrero AR, Yoshida A, Baba H.	Cyclic tensile strain facilitates the ossification of ligamentum flavum through $\beta$ -catenin signaling pathway: in vitro analysis.	Spine	37(11)	E639-646	2012
Abumi K, Ito M, Sudo H	Reconstruction of the subaxial cervical spine using pedicle screw instrumentation.	Spine	37(13)	E349-356	2012
Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Hattori T, Ishiguro N	Novel compound heterozygous mutations in the cathepsin K gene in Japanese female siblings with pyknodysostosis	Mol Syndromol	2(6)	254-258	2012
Kaneko H, Kitoh H, Wasa J, Nishida Y, Ishiguro N	Chondroblastoma of the femoral neck as a cause of hip synovitis	J Pediatr Orthop (B)	21(2)	179-182	2012

Kaneko H, Kitoh H, Mabuchi A, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N	Isolated bifid rib: Clinical and radiological findings in children	Pediatr Int	54(6)	820-823	2012
Mabuchi A, Kitoh H, Kaneko H, Inoue M, Hayashi M, Ishiguro N, Suzuki N	The biomechanical effect of the sensomotor insole on a pediatric intoeing gait	ISRN Orthop		1-5	2012
Yamamoto R, Matsushita M, Kitoh H, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K	Clinically applicable antiangiogenic agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cells and heterotopic ossification in mice	J Bone Miner Metab	31(1)	26-33	2013
Imajo Y, Kato Y, Kanchiku T, Suzuki H, Yoshida Y, Funaba M, Taguchi T	Prediction of surgical outcome for proximal-type cervical spondylotic amyotrophy novel mode of assessment using compound muscle action potentials of deltoid and biceps brachii and central motor conduction time	Spine	37(23)	E1444-1449	2012
Kanchiku T, Kato Y, Suzuki H, Imajo Y, Yoshida Y, Moriya A, Taguchi T, Jung R	Development of less invasive neuromuscular electrical stimulation model for motor therapy in rodents	J Spinal Cord Med	35(3)	162-169	2012
Nishida N, Kato Y, Imajo Y, Kawano S, Taguchi T	Biomechanical analysis of cervical spondylotic myelopathy: The influence of dynamic factors and morphometry of the spinal cord	J Spinal Cord Med	35(4)	256-261	2012
Kato S, Chikuda H, Seichi A, Ohtsu H, Kimura A, Toyama Y.	Radiographic risk factors for major intraoperative blood loss during laminoplasty in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament.	Spine (Phila Pa 1976)	37	E1588-E1593	2012
Takahashi M, Satomi K, Hasegawa A, Hasegawa M, Taki N, Ichimura S.	Ligamentum flavum hematoma in the lumbar spine.	J Orthop Sci.	17(3)	308-12	2012