

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

総括研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究代表者 戸山 芳昭 慶應義塾大学医学部整形外科 教授

研究要旨

本研究班では、疫学調査、遺伝子解析、多施設臨床研究、基礎研究およびガイドライン策定などをおこなうことで、脊柱靱帯骨化症に対する診断・治療体制を確立し、広く国民にその研究成果を還元し、厚生労働行政に貢献することを目的としている。

疫学調査では、我々が設立した一般住民コホート(1690名)で初回ベースライン調査とその3年後の第1回追跡調査において頸椎X線検査を行い、読影と測定を行った結果、初回調査で頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)を認めず、3年後に新たにOPLLを認めたのはわずか1人であった。また、初回調査時からOPLLを指摘された23人(男性14人、女性9人)について、最大罹患部位におけるOPLLの長さや幅の測定結果の平均値(標準偏差)の変化をみたところ、長さは平均1.7mm(27.7mmから29.4mmに)増加し、幅も0.5mm(3.1mmから3.6mm)増加していた。長さや幅の変化とこれらの患者の臨床データの解析を行ったところ、長さや幅の変化は、ベースライン調査時の年齢、性別、体格指数、握力、最大罹患部位とは有意な関連を認めなかった。また、胸部CT受験者3013名による有病率調査では、胸椎黄色靱帯骨化症(OYL)が36%に、胸椎OPLLが1.9%に認められ、OYLは男性に多く、OPLLは女性に有意に多いことが分かった。OYLにおいては、CTでのOYLの形態を詳細に検討し、新たな形態分類を提唱した。

遺伝子解析では、研究班の32施設から収集されたOPLL症例1550例中1112例に関して採血サンプルからgenomic DNAを抽出し、6810例の対照サンプルのgenomic DNAとともに全ゲノムレベルでの相関解析(genome-wide association analysis: GWAS)を行った。新たに8番、12番、20番染色体の6つの疾患感受性遺伝子座部位を同定した。

多施設臨床研究・大規模調査研究では、1) OPLL患者の頸髄損傷に関するランダム化比較試験(OSCIS study)では、37施設が参加し、これまでに頸髄損傷625例が登録され、このうち基準を満たし同意を得た23例に関して試験開始している。また、本プロトコルを論文として発表した(Trials 2013)。2) 術中脊髄モニタリングのアラームポイントに関する研究では、MEPのアラームポイントを振幅の70%低下と定め、モニタリング総数959例の多施設前向き研究を行ったところ、感度95%、特異度91%と良好な精度が得られた。False negative例は髄内腫瘍の症例であった。3) 胸椎OPLLの手術成績に関する多施設・前向き研究では、稀少な症例にも関わらず、35症例(男性19例、女性16例)がエントリー

された。後方除圧固定術後、一定症状の回復は得られたものの、術後運動麻痺や感染などの合併症も認められた。

基礎研究では、脊柱靭帯から脊柱靭帯由来幹細胞の同定・単離を行い、その局在や靭帯組織発現のメカニズムについて解析を行った。また後縦靭帯骨化症、健常者靭帯組織に共通した靭帯特異的なタンパク質を抽出し、幹細胞に導入した結果、靭帯組織に分化することが分かった (Stem Cell Development 2013)。

画像解析では、片開き式脊柱管拡大術をおこなった頸椎 OPLL 患者 45 名に対して術前後の拡散テンソル投射路撮影 (DTT) 像を比較した。狭窄率と DTT での Tract Fiber 比に負の相関を認め、脊柱管狭窄率が 40% を超えると Tract Fiber 比が低下する症例が増加することが分かった。

進行性骨化性線維異形成 (FOP) に関する臨床研究では、典型的 FOP の臨床所見とは異なる FOP variant 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 例目の L196P (587 T>C) mutation を同定した。また、開口障害と口腔ケアに関する実態調査をアンケート調査中である。

一方基礎研究では、典型的 FOP の ALK2(R206H) を発現するトランスジェニックマウスの樹立に成功した。このモデルを用いて発症機序の解析や治療候補物質の評価を行っている。