

201324035B

厚生労働科学研究費補助金

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23-25年度 総合研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成26年(2014年) 3月

厚生労働科学研究費補助金

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 23-25 年度 総合研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成 26 年 (2014 年) 3 月

目 次

I. 総合研究報告

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

戸山 芳昭

慶應義塾大学医学部整形外科教授

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

総合研究報告書

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行うことで、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の長さおよび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、長さおよび幅の変化は、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受検者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。

ガイドライン改訂では、日本整形外科学会と共同で診療ガイドライン改訂を行い、改訂版を出版し普及に努めた。

遺伝子解析では、214pairのOPLL罹患同胞対からの採血サンプルを用いて全ゲノムレベルでの相関解析(genome-wide association analysis: GWAS)を行った。さらに、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。

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

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) を開始した。この3年間で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、本プロトコー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。4) 研究班と患者会連携による患者の日常生活動作とその支援に関する調査を開始し、患者 QOL 向上に役立つ実態調査を行った。

診断・治療では、現行の X 線分類に代わる新たな CT 分類法を策定した。頸椎 OPLL 患者45名のCTを対象とし、7人の医師がCT分類を用いた評価を行い、検者間の差を検討した。

画像解析では、OPLL 疾患モデルマウスである Twy マウスを用いて MRI 拡散テンソル投射路撮影 (DTT) を経時的に撮像し脊髄圧迫の程度と DTT による Tract 数の経時変化を解析した。このツールを用いて、片開き式脊柱管拡大術を行った頸椎 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、FOP 患者のデータ構築と ADL および QOL 調査を行い、診断基準の策定を行った。また、典型的 FOP の臨床所見とは異なる FOP variant 例の病歴調査、臨床所見の検討も行った。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、FOP の筋損傷に伴う異所性骨化の機序を解明し、報告した。また、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。

研究分担者

- 鏡 邦芳・北海道大学大学院医学研究科
教授（平成23-24年度）
- 高畑 雅彦・北海道大学整形外科講師
（平成25年度）
- 藤 哲・弘前大学大学院医学研究科
整形外科学講座教授
（平成23年度）
- 石橋 恭之・弘前大学大学院医学研究科
整形外科学講座教授
（平成24-25年度）
- 小澤 浩司・東北大学大学院医学系研究科
整形外科学分野准教授
- 星野 雄一・自治医科大学整形外科教授
（平成23-24年度）
- 星地亜都司・自治医科大学整形外科准教授
（平成25年度）
- 野原 裕・獨協医科大学医学部整形外科
教授
- 川口 浩・東京大学医学部附属病院
整形外科・脊椎外科准教授
（平成23-24年度）
- 竹下 克志・東京大学医学部附属病院
整形外科・脊椎外科准教授
（平成25年度）
- 吉村 典子・東京大学医学部附属病院
22世紀医療センター関節疾患
総合研究講座特任准教授
- 大川 淳・東京医科歯科大学大学院医歯
学総合研究科整形外科教授
- 山本 謙吾・東京医科大学整形外科教授
- 市村 正一・杏林大学医学部整形外科教授
- 千葉 一裕・北里大学北里研究所病院
整形外科部長
- 辻 崇・北里大学北里研究所病院
整形外科副部長
- 松本 守雄・慶應義塾大学医学部整形外科
准教授
- 中村 雅也・慶應義塾大学医学部整形外科
准教授
- 岩波 明生・慶應義塾大学医学部整形外科
助教
- 山崎 正志・筑波大学医学医療系学部
整形外科教授
- 持田 讓治・東海大学医学部外科学系
整形外科教授
- 遠藤 直人・新潟大学医学部整形外科教授
- 川口 善治・富山大学医学部整形外科
准教授
- 土屋 弘行・金沢大学医薬保健研究域
医学系整形外科教授
- 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
- 松山 幸弘・浜松医科大学整形外科教授
- 今釜 史郎・名古屋大学整形外科講師
- 藤原奈佳子・愛知県立大学看護学部大学院
看護学研究科看護管理学教授
- 森 幹士・滋賀医科大学整形外科講師
- 根尾 昌志・京都大学大学院医学研究科
整形外科准教授
（平成23年度）
- 藤林 俊介・京都大学大学院医学研究科
整形外科講師
（平成24-25年度）
- 吉川 秀樹・大阪大学大学院医学系研究科
器官制御外科学（整形外科）
教授
- 米延 策雄・独立行政法人国立病院機構
大阪南医療センター名誉院長
- 吉田 宗人・和歌山県立医科大学整形外科
教授
- 中原進之介・独立行政法人国立病院機構
岡山医療センター整形外科
部長
- 田口 敏彦・山口大学大学院医学系研究科
整形外科教授
- 谷 俊一・高知大学医学部整形外科教授
- 永田 見生・久留米大学学長
- 小宮 節郎・鹿児島大学大学院医歯学総合
研究科教授
- 芳賀 信彦・東京大学医学部附属病院
リハビリテーション科教授

須佐美隆史・東京大学医学部附属病院
顎口腔外科・歯科矯正歯科
准教授
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・名古屋大学大学院医学系
研究科総合医学専攻運動形態
外科学准教授

中島 康晴・九州大学大学院医学研究院
整形外科准教授
神菌 淳司・北九州市立八幡病院小児科
部長
池川 志郎・理化学研究所骨関節疾患
研究チームチームリーダー
進藤 重雄・九段坂病院整形外科部長

(以上 敬称略)

A. 研究目的

脊柱靭帯骨化症に対する根本的治療は未だ存在しない。研究班では、疫学調査、ガイドライン策定、ゲノム解析、基礎/創薬研究、診断・評価、多施設臨床研究、新規画像評価、進行性骨化性線維異形成のサブグループを構築して研究を推進し、我が国の疫学データ構築、診断・治療体制を確立することを目的とする。

B. 研究方法

【後縦靭帯骨化症：OPLLおよび黄色靭帯骨化症：OYL】(カッコ内はグループ責任者)

1) 疫学研究 (吉村典子)

靭帯骨化症の有病率を把握するために、これまでに一次調査および画像検査を終了している一般住民コホート(1690人；男性596人、女性1094人)(H23年度)を用いて、追跡調査を行うことでOPLLおよびOYLの有病率の推移・期間発生率・有病者の予後・増悪率・予後関連因子の検討を行う(H25年度)。また胸部CT受検者3013名によるOPLL、OYL有病率調査を継続する(H24-25年度)

2) ガイドライン改訂 (岩崎幹季)

日本整形外科学会と共同で診療ガイドライン改訂委員会を組織し、文献の検索によるエビデンスの収集、改訂版出版を終えた(H23年度)。これを用いて普及に努める(H24-25年度)。

3) ゲノム遺伝子解析 (池川志郎)

研究分担施設でOPLL患者の兄妹姉妹を調査し、214pairのOPLL罹患同胞対を収集し、患者血液サンプルからgenomic DNAを抽出して全ゲノムをカバーする392子のマイクロサテライト・マーカーをタイピングしノンパラメトリック連鎖解析を行った(H23年度)。さらに絞り込んだ責任遺伝子領域に対し、1500例の孤発症例の採血を開始し(H24-25年度)、症例対照相関解析を行う。ここで高い相関の得られたDNA多型を含む周辺領域の

連鎖不均衡マッピングを行うことにより最終候補遺伝子を決定する(H25年度)。

4) 基礎および創薬・新規治療法研究 (永田見生)

OPLL靭帯組織と骨化を呈しない靭帯組織を蛍光二次元電気泳動法にて、発現タンパク質の発現誘導プラスミドベクターを幹細胞に導入した。同じくshRNAベクターではタンパク質のノックダウンを行い、検証した。幹細胞由来靭帯組織は、mRNA解析、プロトアレイ解析を実施し、パスウェイ解析を行った。

特異的欠損糖分解サイトカイン(特願2009-254357)と靭帯特異的タンパク質(特願2011-239140)の分子相互作用における本疾患の発症機序を解明するために、個別化された幹細胞からin vitroで靭帯組織を形成し、分子標的性を高めた治療剤を開発する。さらにOPLL治療剤を開発するために、OPLL患者血清と健常性血清を比較し、血清プロテオミクスから有意に減少、欠損しているタンパク質を同定し、このタンパク質を抑制したノックアウトマウスを作製しそのphenotypeや骨化のメカニズムを追究する。

5) 多施設臨床研究 (松本守雄)

①OPLL患者の頸髄損傷に関するランダム化比較試験(OSCIS study)を開始した(H23年度)。搬送後24時間以内に除圧手術を行う早期治療群と受傷後2週間保存療法を行った後に除圧手術を行う待機治療群の2群に分けて前向きに研究を行っている。今後本研究を継続し、症例の登録を継続し治療判定を行う(H24-25年度)。②術中脊髄モニタリングのアラームポイント：振幅の70%の減少をアラームポイントに設定した多施設前向き研究を行っている(H23-25年度)今後さらに症例数を集めて調査を行う(H25年度)。③胸椎OPLL症例のデータベースの作成およびその手術成績に関する前向き研究をH24年度から継続中である。④研究班と患者会との連携による患者の日常生活動作と

その支援に関する調査をH24年度から開始し、患者QOL向上に役立つ実態調査を行った。

6) 診断・治療 (千葉一裕)

現在使用されているX線分類は、正確性・再現性に問題がある為、H23年度に新たなCT分類法を策定した。頸椎OPLL患者を対象とし、Multidiretor row CTを用いて統計移行部から頸椎全般のOPLL骨化巣を1 mmスライスで撮像し、7人の研究班医師に骨化巣の評価を依頼し、分類の検者間の差につき検度討した。今後その汎用性の評価検討を行う (H24-25年度)。

7) 画像評価研究 (中村雅也)

H23年度は頸椎OPLL患者の術前後にMRI拡散テンソル投射路撮影 (DTT) の検討およびTwyマウスを用いたDTTを経時的に撮像し、脊髄圧迫の程度とトラクト線維数とその経時的变化を評価した (H23年度)。さらに、形態評価から機能評価が可能なレベルに革新させ (H24年度)、臨床患者に応用し診断・治療効果判定として有用かどうかの検討を行った (H25年度)。

【進行性骨化性線維異形成:FOP】

1) 臨床研究 (芳賀信彦)

FOP患者は国内に80名程度存在すると考えられているが、自然経過や病態には不明な点が多く、診断基準も明確なもの存在しない。そこでFOP患者のデータベースの構築とADLおよびQOL調査を行い、国際的に定まっていな診断基準を策定する (H23-25年度)。さらに転倒予防に関するアンケート調査および開口障害の多施設研究を行う。

2) 基礎研究 (片桐岳信)

FOPはヒトに於いて11種類のALK2変異が同定されているが、未だFOPを模倣した病態モデルは確立されていない。そこで、FOPで発見されたALK2変異体を発現したマウスを樹立し、FOPの発症機序の解明や治療薬候補化合物の評価を目指す。FOPの典型的変異であるALK2 (R206H) 変異を始めとして、FOP症例から発見されたALK2変異をCre-LoxPシステムにより誘導性に発現するトランスジェニックマウスを樹立し、その機能解析を行う (H23-25年度)。また既知の薬剤のもつオフラベル効果を、ALK2変異遺伝子を導入した細胞株を用いて骨芽細胞分化抑制能の評価を行う。

(倫理面への配慮)

遺伝子研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)」に従う。検体の提供に関しては、「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について (平成10年厚生科学審議会答申)」に従い、インフォームドコンセントを取得し、特に、個人情報の保護に留意する。臨床研究に関しては、「臨床研究に関する倫理指針 (平成20年厚生労働省告示第415号)」および「疫学研究に関する倫理指針 (平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」に従い、かつ個別に倫理委員会の承認を得ている。

平成3年月	平成4年月	平成5年月	平成6年月
<疫学研究> 一般住民ポト(1600人)を用いた有痔精査		同ポトを旨にして期間発生精査・追跡	
<ゲノム研究> 確率同位体を用いた遺伝子の同定		頸椎列000-2000サンプルの採血採取	頸椎列000-2000サンプルを用いた感受性遺伝子の同定と機能精査
<基礎研究> 疾患関連分子の検索		頸椎列遺伝子変異マウスの作製	後継継骨化の発症機序精査
<画像診断> 頸椎OPLL患者の術前後DTTの基礎研究			
TWYマウスを用いた経時的な機能評価(DTT&myelin map)			
<多施設臨床研究> 頸椎骨質に対するランダム化比較試験 症例モニター		治療薬精査	
補綴E-タンク前向き研究		治療薬精査	
胸椎後継継骨化症のデータベース作成		治療薬精査	
<ガイドライン> 文献収集・査読		ガイドライン発行・普及	
<FCP> トランスジェニックマウスの開発		機能精査	
データベースの構築		診断基準の作製	

C. 研究結果 および D. 考察

【後縦靭帯骨化症:OPLLおよび黄色靭帯骨化症:OYL】

1. 疫学研究

ベースライン調査において、頚椎X線でOPLL所見を認めたのは30人(男性17人、女性13人)で有病率は1.9%(男性3.2%、女性1.3%)であった。OPLLの罹患部位で最も多いのは、C4(33.3%)であり、タイプ別では連続型(43.3%)が最も多く、次いで分節型(26.7%)、混合型(23.3%)、局在型(6.7%)の順であった。

ベースライン調査において、頚椎X線でOPLL所見を認めず、3年後の調査で新たにOPLLを認めたのはわずか1人(男性0%、女性0.14%/3年)であった。ベースライン、第1回追跡調査いずれにも参加し、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の長さおよび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。長さおよび幅の変化はベースライン調査時の年齢、性、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。一方、約3000例の胸部CT検査結果から求めた胸椎OYL、OPLLの有病率は、それぞれ36%、1.9%であった。OYLは男性に、OPLLは女性に有意に多かった。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。

2. ガイドライン改訂

2009年までの文献検索で収集した和文論文173編と英文論文103編の計276編を査読し、経過にて追加した英文論文6編を加え、各文献に批判的吟味を行い最終的には200編に対して構造化抄録を作成した。クリニカルクエスションは初版のものを原則利用して改訂分を作成し、本委員会で承認されたエビデンスレベルおよび推奨グレードをもとに修正作業を行った。改訂文を作成した後、日本整形外科学会理事・監事・代議員、日本脊椎脊髄病学会指導医に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、「頚椎後縦靭帯骨化症ガイドライン2011」を出版した。これを用いて普及につとめている。

3. 遺伝子解析

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 (Body Mass Index)など)が完備している196家族、214同胞対を選んだ。これを用いて、全ゲノムをカバーする392個のマイクロサテライト・マーカーをタイピングし、non-parametric linkage analysisを行なったが、有意な連鎖を示すマーカーはなかった。

そこで、症例のinclusion criteriaを厳しくして、同胞が共に2椎間以上の頚椎OPLLを持つ同胞対に限って解析を行った。その結果、染色体1p21、2p22-24、7q22、16q24、20p12の5つの領域で有意な連鎖を認めた。

さらに、本研究班の専門医がOPLLと診断した1550例中単純レントゲン上確実なOPLL症例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を用いて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番染色体内の6つの疾患感受性遺伝子座部位を同定した。今後はこれらの機能解析を共同研究で行っていく方針である。

4. 基礎および創薬・新規治療法研究

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 Cells Development 2013)。幹細胞由来靭帯様組織のfluorescence in situ hybridization: FISHによる骨融合を行った結果、染色体に取り込まれ、骨融合し、動物実験において靭帯断裂組織は、このプラスミドを導入後1週間後にはコラーゲン繊維の再生を確認できた。一方血清プロテオミクスからは、健常者と比較し、有意に減少、欠損しているタンパク質があった。このタンパク質は分節型より連続型においてより低値を示していた。このタンパク質を抑制したノックアウトマウスを作製し解析したところ、3週齡以降、体重増加すると共に、脂肪の蓄積が通常マウスと比べて多いことが分かった。成長と共に靭帯骨化が生ずること、糖尿病を併発することが分かった。現在本結果は論文投稿中である。

5. 多施設臨床研究

①OSICIS study 現在37施設が参加し、これまでに頚髄損傷625例が登録されており、このうち75例がプロトコルの適格基準を満たしていた。合併症などにより24時間以内の手術が困難な症例を除外し、実際に同意を得て試験に参加した症例は23例であった。なお、本プロトコルを論文として発表した(Trials 2013)。②振幅の70%低下をMEPのアラームポイントと定め、モニタリング総数1333例の多施設前向き研究を行い、感度

95%、特異度92%と良好な精度が得られた。

False negative例は振幅54%と52%だけ低下した髄内腫瘍の症例であった。False negative例からは髄節障害・脊髄障害と髄内腫瘍手術ではアラームポイントが異なる可能性が示され、今後は疾患ごとに分けて詳細に調査を行うことが必要と思われた。

③登録された胸椎OPLLの症例は35例(男性19名、女性16名)で平均年齢54歳、BMIは30であった。後方除圧固定術後、一定の症状回復は得られたものの、術後運動麻痺や感染など合併症も問題であった。脊髄の除圧が良い方が臨床成績もよい傾向があるが、一方で手術侵襲が大きくなる。至適な治療法確立にはさらなる研究が必要と考える。④回収された質問紙は、患者用が806名分と同居者が600名分であった。このうち、患者と同居者のペアが562組であった。患者が「介助してほしいが自力でおこなっている」動作としては、階段の下りが最も多く19.2%であった。患者の質問紙への自由記載内容については、「痛み」の記載が最も多かった。患者の社会資源利用に関しては、特定疾患医療受給者証の受給者は62.6%、身体障害者手帳保持者は33.2%、難病患者等居宅生活支援事業(市町村)の利用は7.7%、訪問看護の利用は

6.2%、ホームヘルプサービスの利用は7.5%であった。これらの結果をもとに、患者・同居者の支援体制の再考・充実を図るべきである。

6. 診断・治療

頸椎OPLL患者で外来を受診した144例(男性90例、女性54例)に対して、骨化巣と椎体間の架橋に注目したA分類とaxialの分類、骨化のあるレベルを記載するB分類を定義し、7人の検者間および検者内の一致率を分析したところ、検者間の一致率は 0.43 ± 0.26 であり、検者内は、 $72.4 \pm 8.8\%$ であった。本分類は妥当性があると考えられ、今後全国的に汎用させていきたいと考えている。本結果は現在投稿中である。

7. 画像評価研究

過去に脊髄半切モデル(Fujiyoshi et al, J Neurosci 2007)や末梢神経切断モデル(Takagi et al, Neuroimage 2009)を用いて拡散テンソル投射路撮影(DTT)を行い、その有用性を報告してきた。本法を利用して、Twymouseに対して経時的なDTTを施行するとともに、最終撮像後に組織学的検討を行ったところ、骨化による脊柱管狭窄率と脊髄横断面積に負の相関を認めた。DTTの解析でTract Fiber比を定義し(最狭窄部のTract数/頭側非圧迫部のTract数)、Tract Fiber比とRT-97などの神経線維陽性面積に有意な相関を認めた。さらに、折れ線回帰解析により脊柱管狭窄率が約50%を超えると

Tract fiber比が急速に低下することが明らかになった。一方、臨床研究では片開き式脊柱管拡大術を行った頸椎OPLL患者45名に対して術前後のDTTを比較した。脊柱管狭窄率と術前Tract Fiber比に負の相関を認め、非線形回帰分析では脊柱管狭窄率が40%を超えるとTract Fiber比が低下する症例が増加した。脊柱管狭窄率とJOA scoreの間にも負の相関を認め、非線形回帰分析では脊柱管狭窄率が60%を超えるとJOA scoreが低下する症例が増加した。脊柱管狭窄率が40-60%の間にサブクリニカルに脊髄内投射路の障害が進行している可能性が示唆された。

【進行性骨化性線維異形成:FOP】

1. 臨床研究

関連学会に対してFOPの有病率に対するアンケート調査を行い、患者数は90名であることが分かった。日本の人口は1億2千万人なので、有病率は152-213万人に一人と推計でき、これは海外の200万人に一人というデータに一致した。患者は平均3.3の診療科を受診し、専門家のいる大学病院などに集中していることが示唆された。研究班活動により、早期診断患者が増えている可能性があり、今後も患者データベースの構築、早期診断された患者に対する適切な指導、サポート体制を構築する必要がある。一方、FOPの代表的な臨床所見として、出生児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挙げられているが、これまでFOP診断の指標として考えられてきた母趾の形態異常のない、典型的なFOPの症状とは異なる表現型を呈したFOPの2症例を経験し、これらが新規mutationのFOP variantであることが分かった。これらの症例の報告を論文投稿中である。さらに、FOP患者18例の頸椎レントゲンを解析し、細長く高い頸椎椎体および棘突起の肥厚が幼少期から認められることが分かった。また、開口障害と口腔ケアに関する実態調査をFOP患者にアンケート調査中である。

2. 基礎研究

FOP症例から同定されたALK2変異体は、典型的なR206H変異だけでなく、遅発性症例のG325A変異体もBMPのII型受容体によって活性化された。この活性化は、ALK2の変異部位によって異なるII型受容体に依存する可能性が示唆された。また、II型受容体によるALK2のリン酸化が、細胞内情報伝達系活性化の機序と考えられた。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。このマウスから調整した細胞は、Cre遺伝子組み換え酵素依存的にヒトALK2(R206H)を発現し、細胞内でBMPシグナルを活性化し、骨格系細胞に分化した。従って、本トランスジェニックマウスは、FOPの異所性骨化に対する治療薬候補

物質の評価や発症機序の解析のための有用な新しい病態モデルになると考えられる。

E. 評価

1) 達成度について

平成23年度からの3年間の継続的な班全体での活動により、全般的に達成度は高かったと考えている。

具体的には、OPLLでは疫学調査において有病率や好発高位のデータを出すことができたこと、ガイドラインを新たに策定し普及に努めていること、ゲノム解析で目的とする1500例のサンプルを収集できたこと、DTTなどの新たな画像診断法を開発・応用したこと、新たなCT分類を提唱できたことなどからも目標に対する達成度は高かったと考えている。FOPにおいても、日本での患者数および有病率を、本研究班を通じて出せたことは非常に有意義であった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

新規ガイドライン策定、有病率などのデータ構築、新たな画像診断法や分類法の開発などの臨床研究結果はOPLLあるいはFOPなどの難病疾患を理解する上で非常に重要である。また患者1500例の採血サンプルを用いたOPLLのGWASは過去に例がなく、スケールの大きさや新規性に優れている。これらの結果は学会や論文を通じて広くpublishされており、学術的・国際的および社会的意義は大きいと考える。

3) 今後の展望について

今後は、本研究班における基礎・臨床での研究成果を踏まえて、さらに班会議内外での共同研究を推進し、疾患の病態解明と発症予防、治療に最終的には結びつけていきたいと考えている。

4) 研究内容の効率性について

班研究は複数のサブグループを構築してそれぞれの課題について詳細な検討が行われ、かつ全体会議ではサブグループごとの発表、グループ間でのディスカッションを通して総括的にも行われた。またOPLLやFOPは患者数の少ない疾患であるため、多施設で情報を共有し、患者登録、前向き研究を共同で行うことで初めて成果が得られた研究も多かった。以上のごとく本研究班の運営は非常に効率的に行い得たと考えている。

F. 結論

本研究班では、疫学調査、遺伝子解析、多施設共同研究、基礎研究などを推進し、3年間で実に多くの知見を得ることができた。OPLLに関しては、疫学研究では初回ベースライン調査により、有病率と好発高位を示すことができた。さらに、その3年後の追跡調査を比較することで、新規OPLL患者がわずか1690人中1人であったこと、初回調査

時にOPLLを指摘された無症候性

OPLL患者23人において、3年後OPLLは増加していることが分かった。また、新たに胸部CT受診者3013名による有病率調査を行い、胸椎OYLやOPLLの年代別の発生頻度や高位別頻度を示すと共に、OYLにおいては新たなCTでの形態分類を提唱した。

遺伝子解析では、214 pairのOPLL罹患同胞対の解析をtightに行うことで、染色体1p21、2p22-24、7q22、16q24、20p12の5つの領域で有意な連鎖を認め、さらにOPLL患者1112例のGWAS解析により、6つの疾患感受性遺伝子座部位を同定した。また、多施設臨床研究では1) 頸髄損傷後の手術に関する前向き比較試験 OSCIS study を開始し、これまでに頸髄損傷625例が登録され、うち23例が割り付けされている。2) 術中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、多施設で959例の前向き研究を行い、その良好な精度と安全性を示すことができた。3) 稀少な胸椎OPLLの手術成績を多施設でまとめ、術前後の神経症状の回復の程度や合併症につき検討し報告することができた。4) 全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会と連携したアンケート調査研究を通じて、OPLL患者が最も不安を感じる日常生活動作を理解すると共に、患者の社会資源利用の状況を把握することができた。

基礎研究においても、脊柱靭帯由来幹細胞の局在や性質についてさらに詳細な検討を加え、靭帯組織発現のメカニズムについても解析を行った。また、OPLL患者由来の血液を用いて骨代謝動態を行い健常人と比較した。画像解析でも、OPLL骨化巣をCTデータを用いて新たに解析し、新しいCT分類を提唱することができた。またDTTを用いた新しい画像解析法を開発し、ヒトOPLLの評価として応用することができた。

進行性骨化性線維異形成症(FOP)に関しては、臨床研究ではまず大規模なアンケート調査により、日本におけるFOP患者数と有病率を出すことができた。同時に新たなFOP variant症例を検討し、遺伝子診断の結果、世界第2例目となるL196P (587 T>C) mutationを同定した。また新たにFOP患者の頸椎レントゲン上の特徴を発見し、診断基準の一助とした。

基礎研究では、筋損傷に伴う異所性骨化のメカニズムについて、マウス筋損傷・再生モデルを解析し、FOPのR206H変異ALK2が、BMP II型受容体によるリン酸化と活性化を受けやすいことが、FOPの異所性骨化の原因であるのではないかと考察すると共に、FOPの病態モデル(トランスジェニックマウス)を樹立し、FOPの異所性骨化発生の機序に迫った。以上の新たな知見は、いずれも

OPLLおよびFOPの有効な診断・治療の確立に繋がる成果であり、本研究班のスケールの大きさを生かした、多施設での研究体制の連携によって初めて為し得た成果である。今後も、各サブグループで現在進行中のプロジェクトを引き続き推進し、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、OPLLおよびFOPの診断・治療体制の構築を目指して研究を継続していく方針である。

G. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1 特許取得

・平行線維性結合組織の製造方法
国際出願番号：
PCT/J P 2013/56867：
津留美智代、永田見生、出願人：津留美智代、永田見生：
出願日：2013/3/12
・特願2011-239140 平行線維性結合組織の

製造方法 発明者：津留美智代、永田見生。

出願者：学校法人久留米大学

・特願2010-096330 脊椎疾患診断支援装置、

および脊椎疾患診断支援プログラム 発明者

：岡敬之、吉村典子、阿久根徹、川口浩、

中村耕三、出願者：国立大学法人東京大学

・特願2009-254357 脊柱靭帯骨化症のマー

カーペプチド 発明者：永田見生、津留美智

代、出願者：学校法人久留米大学

・出願番号：特願2012-064340 癌転移マーカ

ー及び癌転移の診断方法 発見者：津留美智

代、永田見生 申請者：津留美智代、永田見

生

・特願2010-276579 椎弓根プローブの刺入

を支援するガイド 発見者：中村孝志、竹

本充、藤林俊介他

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表
【H23. 4. 1～H26. 3. 31】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kudo H ,Furukawa K, Yokoyama T, Ono A, Numasawa T,Wada K, Tanaka S,Asari T, Ueyama K,Motomura S, Toh S.	Genetic Differences in the Osteogenic Differentiation Potency According to the Classification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Cervical Spine	Spine	36(12)	951-957	2011
Tanaka S, Kudo H, Asari T, Ono A, Motomura S, Toh S, Furukawa K.	P2Y1 Transient Overexpression Induced Mineralization in Spinal Ligament Cells Derived from Patients with Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Cervical Spine	Calcif Tissue Int	88	263-271	2011
Ozawa H, Matsumoto T, Ohashi T, Sato M, Itoi E	Stretch along the craniocaudal axis improves shape recoverability of the spinal cord.	J Biomech	44(12)	2313-5	2011
Kanno H, Ozawa H, Sekiguchi A, Yamaya S, Itoi E	Induction of autophagy and apoptotic cell death in damaged neural tissue after acute spinal cord injury in mice	Spine (Phila Pa 1976)	36(22)	E1427-34	2011
Kimura A, Seichi A, Inoue H, Hoshino Y.	Long-term results of double-door laminoplasty using hydroxyapatite spacers in patients with compressive cervical myelopathy.	Eur Spine J.	20	1560-1566	2011
Ohya J, Chikuda H, Sugita S, Ono T, Oshima Y, Takeshita K, Hirakawaguchi H, Nakamura K.	Ossification of the posterior atlantoaxial membrane associated with an os odontoideum: a case report.	Journal of Orthopaedic Surgery (Hong Kong)	19(3)	392-394	2011
Okawa A, Sakai K, Hirai T, Kato T, Tomizawa S, Enomoto M, Kawabata S, Takahashi M, Shinomiya K	Risk Factors for Early Reconstruction Failure of Multilevel Cervical Corpectomy With Dynamic Plate Fixation	Spine	36(9)	582-587	2011
Hirai T, Okawa A, Takahashi M, Kawabata S, Kato T, Enomoto M, Tomizawa S, Sakai K, Torigoe I, Shinomiya K	Middle-term results of a prospective comparative study of anterior decompression with fusion and posterior decompression with laminoplasty for the treatment of cervical spondylotic myelopathy.	Spine	36(23)	1940-7	2011
Yamazaki M, Okawa A, Mannoji C, Fujiyoshi T, Furuya T, Koda M	Postoperative paralysis following posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament	J Clin Neurosci	18(2)	294-296	2011

Kamada T, Koda M, Dezawa M, Anahara R, Toyama Y, Yoshinaga K, Hashimoto M, Koshizuka S, Nishio Y, Yamazaki M	Transplantation of human bone marrow stromal cell-derived Schwann cells reduces cystic cavity and promotes functional recovery after contusion injury of adult rat spinal cord	Neuropathology	31(1)	48-58	2011
Someya Y, Koda M, Hashimoto M, Okawa A, Masaki Y, Yamazaki M	Postmortem findings in a woman with history of laminoplasty for severe cervical spondylotic myelopathy	J Spinal Cord Med	34(5)	523-526	2011
Hayashi K, Hashimoto M, Koda M, Naito A, Murata A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M	Transplantation of murine induced pluripotent stem (iPS) cell-derived astrocytes increases sensitivity to mechanical stimulus in a rat spinal cord injury model	J Neurosurg Spine	15(6)	582-593	2011
Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Furuya T, Endo T, Okawa A, Yamazaki M	Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats	J Neurosurg Spine	15(4)	414-421	2011
Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M	Etiology of cervical spondylotic myelopathy and surgical results of anterior cervical surgery in elderly patients	J Spine Res	2(2)	198-201	2011
Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M	C5 palsy after anterior cervical spinal fusion for cervical degenerative diseases	J Spine Res	2(2)	376-380	2011
Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Koda M, Takahashi K, Konishi H	Outcome of posterior decompression surgery for cervical OPLL patients of the K-line (-) group: laminoplasty versus posterior decompression with instrumented fusion	J Spine Res	2(2)	231-235	2011
Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Takahashi H, Kato K, Hashimoto M, Koda M	Posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: clinical results and mechanisms for the improvement of myelopathy	J Spine Res	2(2)	241-243	2011
Ikeda Y, Nakajima A, Aiba A, Koda M, Yamazaki M	Association between serum leptin and bone metabolic markers, and the development of heterotopic ossification of the spinal ligament in female patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL)	Eur Spine J	20(9)	1450-1458	2011
Kawaguchi Y, Urushisaki A, Seki S, Hori T, Hachinoda J, Abe Y, Kimura T.	Evaluation of ossification of the posterior longitudinal ligament by three-dimensional computed tomography and magnetic resonance imaging.	Spine J	11	927-932	2011
Uchida K, Nakajima H, Watanabe S, Yayama T, Guerrero AR, Inukai T, Hirai T, Sugita D, Johnson WE, Baba H.	Apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the spinal cord of spinal hyperostotic mouse (twy/twy): possible pathomechanism of human cervical compressive myelopathy.	Eur Spine J	Epub	490-497	2011

Chen KB, Uchida K, Nakajima H, Yayama T, Hirai T, Watanabe S, Guerrero AR, Kobayashi S, Ma WY, Liu SY, Baba H.	Tumor necrosis factor- α antagonist reduces apoptosis of neurons and oligodendroglia in rat spinal cord injury.	Spine	36	1350-1358	2011
Chen KB, Uchida K, Nakajima H, Yayama T, Hirai T, Rodriguez Guerrero A, Kobayashi S, Ma WY, Liu SY, Zhu P, Baba H.	High-mobility group box-1 and its receptors contribute to proinflammatory response in the acute phase of spinal cord injury in rats.	Spine	36	2122-2129	2011
Matsumoto M, Toyama Y, Chikuda H, Takeshita K, Kato T, Shindo S, Abumi K, Takahata M, Nohara Y, Taneichi H, Tomita K, Kawahara N, Imagama S, Matsuyama Y, Yamazaki M, Okawa A.	Outcomes of fusion surgery for ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multicenter retrospective survey : clinical article	J Neurosurg Spine	15	380-385	2011
Seichi A, Hoshino Y, Kimura A, Nakahara S, Watanabe M, Kato T, Ono A, Kotani Y, Mitsukawa M, Ijiri K, Kawahara N, Inami S, Chikuda H, Takeshita K, Nakagawa Y, Taguchi T, Yamazaki M, Endo K, Sakaura H, Uchida K, Kawaguchi Y, Neo M, Takahashi M, Harimaya K, Hosoe H, Imagama S, Taniguchi S, Ito T, Kaito T, Chiba K, Matsumoto M, Toyama Y.	Neurological complications of cervical laminoplasty for patients with ossification of the posterior longitudinal ligament—a multi-institutional retrospective study.	Spine	36	E998-1003	2011
Chikuda H, Seichi A, Takeshita K, Matsunaga S, Watanabe M, Nakagawa Y, Oshima K, Sasao Y, Tokuhashi Y, Nakahara S, Endo K, Uchida K, Takahata M, Yokoyama T, Yamada K, Nohara Y, Imagama S, Hosoe H, Ohtsu H, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K.	Acute cervical spinal cord injury complicated by preexisting ossification of the posterior longitudinal ligament: a multicenter study.	Spine	36	1453-1458	2011
Iwasaki M, Fujimori T, Kashii M, Yoshikawa H, Okuda S, Oda T.	Surgical outcomes and complications of massive OPLLs with occupying ratios of greater than 60%.	J Spine Research	2	227-230	2011
Nagamoto Y, Ishii T, Sakaura H, Iwasaki M, Morimoto H, Kashii M, Yoshikawa H, Sugamoto K.	In vivo three-dimensional kinematics of the cervical spine during head rotation in patients with cervical spondylosis.	Spine (Phila Pa 1976)	36	778-783	2011

Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, Iwasaki M, Yoshikawa H.	Medium-term outcomes of C3-6 laminoplasty for cervical myelopathy: a prospective study with a minimum 5-year follow-up.	Eur Spine J	20	928-933	2011
Fujimori T, Iwasaki M, Okuda S, Nagamoto Y, Sakaura H, Oda T, Yoshikawa H.	Patient Satisfaction with Surgery for Cervical Myelopathy due to Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament.	J Neurosurg Spine	14	726-733	2011
Aono H, Ohwada T, Hosono N, Tobimatsu H, Ariga K, Fuji T, Iwasaki M.	Incidence of postoperative symptomatic epidural hematoma in spinal decompression surgery.	J Neurosurg Spine	15	202-205	2011
Imajo Y, Kato Y, Kanchiku T, Suzuki H, Taguchi T	Pathology and prognosis of proximal-type cervical spondylotic amyotrophy	Spine	36(7)	E476-E481	2011
Imajo Y, Kato Y, Yonemura H, Kanchiku T, Suzuki H, Taguchi T	Relative vulnerability of various spinal tracts in C3-4 cervical spondylotic myelopathy: multi-modal spinal cord evoked potentials	Spinal Cord	49	1128-1133	2011
Suzuki H, Taguchi T, Kato Y, Kanchiku T, Imagama T, Yara T, Moriya A, Muramatsu K, Tanaka H, Gondo T	Transplantation of neurospheres derived from bone marrow stromal cells promotes neurological recovery in rats with spinal cord injury	Medical Molecular Morphology	44	131-138	2011
Nishida N, Kato Y, Imajo Y, Kawano S, Taguchi T	Biomechanical study of the spinal cord in thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament	The Journal of Spinal Cord Medicine	34(5)	518-522	2011
Mori Y, Susami T, Haga N, Tamura K, Kanno Y, Saijo H, Takato T.	Extraction of six molars under general anesthesia in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	69(7)	1905-1910	2011
Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T and Katagiri T	A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation, R206H.	Biochem Biophys Res Commun	407	213-218	2011
Ito Y, Fukushima H, Katagiri T, Seo Y, Hirata S, Zhang M, Hosokawa R, and Jimi E	Lactacystin, a proteasome inhibitor, enhances BMP-induced osteoblastic differentiation by increasing active Smads.	Biochem Biophys Res Commun	407	225-229	2011
The International Clinical Consortium on FOP	The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations.	Clin Proc Intl Clin Consort FOP	4	1-100	2011
Mishima K, Kitoh H, Katagiri T, Kaneko H, Ishiguro N	Early clinical and radiographic characteristics in fibrodysplasia ossificans progressiva. A report of two cases	J Bone Joint Surg Am	93	e52:1-5	2011

Siwicka KA, Kitoh H, Kawasumi M, Ishiguro N.	Spatial and temporal distribution of growth factors receptors in the callus: Implications for improvemen t of distraction osteogenesis.	Nagoya J Med Sci	73	117-127	2011
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	315-318	2011
吉村典子	わが国における変形性関節症の疫学: 大規模住民コホート研究ROADより	CLINICAL CALCIUM	21	821-825	2011
吉村典子	臨床 運動器障害の疫学 -大規模住民調査ROAD	ORTHO-VIEWS	14	6-7	2011
山崎正志、高橋宏、 佐久間毅、加藤啓、 藤由崇之、古矢丈雄、 大河昭彦、国府田正雄	急性脊髄損傷に対するG-CSF神経保護療 法: 医師主導型自主臨床試験	Bone Joint Nerve	1(3)	563-568	2011
山崎正志	胸椎後縦靭帯骨化症に対する手術治療 の長期成績、特に後方除圧固定術の適 応について	脊椎脊髄	24(10)	939-954	2011
山崎正志	B. 胸椎部疾患 胸椎後縦靭帯骨化症、 黄色靭帯骨化症	MB Orthop	24(11)	53-59	2011
山崎正志、佐久間毅、 高橋宏、加藤啓、大河昭彦、 国府田正雄	急性脊髄損傷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	整形外科	62(8) (7月増 刊号)	749-754	2011
橋本光宏、山崎正志、 望月真人	高齢者頸椎症例脊髄症の病態および外 科治療、前方手術を中心に	脊椎脊髄	24(6)	599-604	2011
橋本光宏、山崎正志、 望月真人、相庭温臣、 大河昭彦、高橋和久	高齢者頸髄症の病態と治療	千葉医学	87(3)	87-93	2011
山崎正志	脊椎外科医が求めるCT画像とその役割 について	日本放射線技術 学会雑誌	67(1)	69-75	2011
飯島靖、山崎正志、 大河昭彦、佐久間毅、 高橋宏、加藤啓、 橋本光宏、藤由崇之、 国府田正雄、高橋和久	胸髄症の急性増悪をきたした30歳台前 半発症の脊柱靭帯骨化症の1例	関東整災誌	42(5)	296-301	2011
高橋宏、国府田正雄、 橋本将行、橋本光宏、 佐久間毅、林浩一、 大河昭彦、山崎正志	急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー 刺激因子を用いた神経保護療法の検討 : 第二報	日脊障医誌	24(1)	46-47	2011
佐久間毅、加藤啓、 高橋宏、橋本将行、 橋本光宏、 国府田正雄、 大河昭彦、山崎正志	圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF (10µg/kg/day) を用いた神経保護療法	日脊障医誌	24(1)	68-69	2011
佐久間毅、加藤啓、 高橋宏、橋本将行、 橋本光宏、国府田正雄、 大河昭彦、山崎正志	脊柱靭帯骨化症に伴う脊髄障害性疼痛 に対し顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF) が著効した2例	日脊障医誌	24(1)	70-71	2011
輪湖靖、高橋宏、佐久間毅、 橋本光宏、加藤啓、 大河昭彦、山崎正志	胸椎脊柱靭帯骨化症に胸髄硬膜内髄外 腫瘍を合併し下肢麻痺を呈した1例	日脊障医誌	24(1)	122-123	2011

佐々木裕、宮下智大、大河昭彦、林浩一、遠藤友規、山崎正志	嚙下障害をきたした強直性脊椎骨増殖症の2例	関東整災誌	42(2)	98-102	2011
古矢丈雄、小西宏昭、奥平毅、山根宏敏、久芳昭一、津田圭一、藤由崇之、山崎正志	頰椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の治療成績、K-lineおよび最大圧迫高位での不安定性に注目して	J Spine Res	2(10)	1596-1600	2011
新垣正明、政木豊、佐久間詳浩、宮本周一、大河昭彦、山崎正志	前方椎弓根スクリューを用いた多椎間頰椎前方除圧固定術における骨癒合過程：CTでの骨癒合評価	J Spine Res	2(10)	1658-1662	2011
小林祥、松山幸弘	経頭蓋高頻度電気刺激による複合筋電位：CMAP	脊椎脊髄ジャーナル	24(12)	1109-1111	2011
岩崎幹季、藤森孝人、長本行隆、柏井将文	頰椎後縦靭帯骨化症の手術の長期成績(前方 vs 後方)	脊椎脊髄ジャーナル	24(10)	916-923	2011
柏井将文、岩崎幹季	A. 頰椎部疾患 頰椎後縦靭帯骨化症、頰椎黄色靭帯石灰化症	MonthlyBook Orthopaedics	24(11)	37-45	2011
岡田基宏、中川幸洋、山田宏、南出晃人、岩崎博、吉田宗人	胸椎後縦靭帯骨化症に対する超音波メスを用いた後方進入前方除圧術	中部整災誌	54	1233-1234	2011
高橋雅也、中原進之介、竹内一裕、橋本敏行、寺本亜留美、田中雅人	強直性脊椎骨増殖症に合併した脊椎・脊髄損傷	脊椎脊髄ジャーナル	24(3)	197-203	2011
寺本亜留美、高橋雅也、橋本敏行、竹内一裕、中原進之介	頰椎前方固定術におけるチタン製椎体間スペーサーの使用経験	中部整災誌	54(1)	119-120	2011
今城靖明、加藤圭彦、寒竹 司、鈴木秀典、木村皇太郎、西田周泰、田口敏彦	有限要素法を用いた非骨傷性頰髄損傷発生メカニズム	Journal of Spine Research	2	968-971	2011
寒竹司、田口敏彦、加藤圭彦、鈴木秀典、今城靖明、守屋淳詞	ラット脊髄損傷後の機能的神経筋電気刺激治療モデルの確立	Journal of Spine Research	2	999-1004	2011
田所伸朗、谷口慎一郎、武政龍一、永野靖典、葛西雄介、谷俊一	C8神経根症23例の検討	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	54(5)	1089-90	2011
山田圭、佐藤公昭、密川守、脇岡徹、吉田龍弘、松垣享、坂本照夫、永田見生	【脊椎・脊髄損傷の診断と治療戦略】 当院における頰髄損傷の現状と問題点	Journal of Spine Research	2(5)	956-959	2011
精松昌彦、井尻幸成、山元拓哉、田邊史、竹之内剛、齋藤嘉信、米和徳、小宮節郎	胸椎後縦靭帯骨化症に対する術後成績の検討 -2008年以降の短期成績	整形外科と災害外科	60 Supp 1.1	66	2011
鬼頭浩史、北小路隆彦、金子浩史、馬淵晃好、三島健一、石黒直樹	Ponseti法による先天性内反足の治療成績- 全身性疾患や合併奇形の有無による成績の比較-	日小整誌	20(2)	353-356	2011
鬼頭浩史、西田佳弘、川澄本明、石黒直樹	進行性骨化性線維異形成症における足部変形について	東海足と靴の研究会誌	4	13-14	2011