

201331011B

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 23～25 年度 総合研究報告書

平成 26 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 23～25 年度 総合研究報告書

平成 26 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	5
3. 研究成果の刊行に関する一覧	11
4. 分担研究報告	
1) 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 池川志郎（理化学研究所統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム）	27
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 （九州大学大学院医学研究院整形外科）	30
3) 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 および DNA 抽出用血液検体収集状況の報告 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 （九州大学大学院医学研究院整形外科）	37
4) 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 （九州大学大学院医学研究院整形外科）	44
5) 福岡県における特発性大腿骨頭壊死症患者に対する臨床調査個人票を用いた 疫学調査 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、岩崎賢優、趙嘎日達、坂本悠磨、鳥山和之、 岩本幸英（九州大学大学院医学研究院整形外科）	50
6) 骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害-特発性大腿骨頭壊死症との鑑別点 坂本悠磨、山本卓明、岩本幸英（九州大学大学院医学研究院整形外科）	54
7) 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（九州大学大学院医学研究院整形外科）	57
8) 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（九州大学大学院医学研究院整形外科）	59
9) 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	60

(九州大学大学院医学研究院整形外科)

- 10) 未成熟家兎は成熟家兎に比べステロイド性骨壊死発生率が低い 65
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
(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 11) ステロイド性家兎骨壊死モデルにおけるエンドセリン誘発血管攣縮の関与 70
山口亮介、山本卓明、本村悟朗、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 12) 血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果の検討 74
池村 聡、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩崎賢優、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 13) 高コレステロール食を投与した家兎におけるステロイド骨壊死についての検討 77
趙嘎日達、山本卓明、池村 聡、本村悟朗、山口亮介、岩崎賢優、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 14) ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の試み
-SLE 新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に関する
臨床試験およびステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同研究- 80
山本卓明、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 15) ワルファリンとスタチン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：多施設共同研究 82
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)
- 16) ワルファリンとスタチンによるステロイド性大腿骨頭壊死症の予防における
継続率と中止に関する検討 87
多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵 (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)
- 17) 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発症に
関するワルファリンとスタチンの効果：当施設における成績 91
多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵 (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)

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・統合生命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

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 24 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・統合生命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

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 25 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・統合生命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)

研究代表者 岩本幸英
九州大学大学院医学研究院
整形外科学 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38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。

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症患者およびその関連疾患症例の収集を全国レベルで行い、それらの DNA サンプルの集積と解析、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に重点を置き研究を行い、それぞれの項目において極めて有効な成果がえられた。

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 38 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。

・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 38 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い。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。さらに、この難病研究班で行われた動物モデルを用いた研究成果もフィードバックする。

・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（班長は本研究申請者の岩本幸英）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の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。

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、および全国の 15 施設からなる協力施設において研究を行った。

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 100 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）：1-3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. 研究の成果と総括

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い。

(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。

方法としては、特発性大腿骨頭壊死症、もしくは骨頭骨化障害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 1,500 例のサンプル、データを得、それを以下の方法で解析した。

「GWAS」

得られた genotyping データをもとに imputation を行ない、様々な層別化での相関を検討した。以下のような数のゲノムレベルでの相関 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を示す SNP (single nucleotide polymorphism) を同定した。

1. 特発性大腿骨頭壊死症（全体）
6 SNP ($P = 6.33 \times 10^{-10} \sim 1.11 \times 10^{-28}$)
2. ステロイド性大腿骨頭壊死症
2 SNP ($P = 3.29 \times 10^{-8}$, 5.48×10^{-22})
3. アルコール性大腿骨頭壊死症
16 NP ($P = 2.47 \times 10^{-8} \sim 6.51 \times 10^{-25}$)

「exome 解析」

まず、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、臨床的に単一遺伝子の変異による骨頭壊死、骨頭骨化障害が強く疑われる 12 例について、軟骨の主要なコラーゲンである II 型コラーゲンをコード

する *COL2A1* 遺伝子を候補遺伝子として変異を調べた。5 例で遺伝子変異を同定した。4 例は新規の変異で、いずれもコラーゲンの triple helical domain のグリシンの置換であった。1 例は東アジア人に多く見られる既知の大腿骨頭壊死の変異 (Gly1170Ser) であった。また、骨頭骨化障害を持つ 1 家系で、*PAPSS2* (phosphoadenosine phosphosulfate transferase) 遺伝子の新規の遺伝子変異を発見した。

これら以外の例に対して exome 解析を行った。17 例について、次世代シーケンシングとそれに続くデータ解析を終了し、複数例に共通し、少なくとも 1 つはタンパク質に明らかに構造異常を起こすと考えられる変異 (stop codon 変異、もしくは splice-site 変異) を持つ遺伝子を 6 つ同定した。

(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、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究のために、新たに作成したヒトゲノム解析用の臨床情報調査票 (巻末資料) 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。

(3) 九州大学の坂本、山本、岩本らは、平成 23 年 2 月から平成 25 年 1 月の間に血液検体を採取された特発性大腿骨頭壊死症患者の中で、ゲノム用臨床情報調査票が完成されている 405 例について、疫学情報を評価した。

(4) 九州大学の山口、山本、岩本らは、日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生率を推定した。

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。

(5) 九州大学の山口、山本、岩本らは、平成 21 年 7 月から平成 24 年 6 月までの 3 年間に、福岡県にて新規認定された特発性大腿骨頭壊死症患者 339 人について、臨床調査個人票を用いて記述疫学調査を行った。

男女比は約 6:4 であった。発症時平均年齢は 52 歳で、男性は 40 代、女性は 60 代にピークを認めた。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」31%、「アルコール愛飲歴あり」37%、「両方あり」6%、「両方なし」25%であった。ステロイド投与対象疾患はネフローゼ症候群と皮膚疾患が最も多く、次いで SLE であった。パルス治療以外の最大ステロイド投与量は平均 41mg/日であり、平均 4.6 年使用されていた。平均飲酒量は 2.7 合/日であり、平均飲酒年数は 24.5 年であった。

(6) 九州大学の坂本、山本、岩本らは骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害について、大腿骨頭壊死症との鑑別点に関する研究を行った。

(7) 九州大学の山本、岩本らは、難治性特定疾患である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について報告した。

(8) 九州大学の山本、岩本らは、現在用いられている臨床調査個人票を、より普遍的で正確、そして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)。

(9) 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。

(10) 九州大学の山口、山本、岩本らは、成熟、未成熟家兎においてステロイド性骨壊死発生率および関連する要因を比較検討した。

日本白色家兎の成熟雄 20 羽、未成熟雄 20 羽に対してメチルプレドニゾロン 20mg/kg を一回右殿筋内に筋注し、2 週後に評価した。骨壊死発生率は成熟家兎が 75%(15/20 羽)であったのに対し、未成熟家兎は 5%(1/20 羽)であった。関連する要因として、未成熟家兎ではステロイド代謝酵素である CYP3A 活性が高く、ステロイド投与後も生体内 NO 産生が低下していなかった。

(11) 九州大学の山口、山本、岩本らは、ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける endothelin-1 誘発血管攣縮の関与を検討した。

28 週齢以上の日本白色家兎 30 羽に対して、メチルプレドニゾロン 20mg/kg 筋注直前からエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン 15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、1 週間継続した。2 週後の病理学的評価にて骨壊死が認められたのは 5/20(25%)であり、約 7 割の発生率が期待されるステロイド性家兎骨壊死モデルにおいて、骨壊死発生抑制効果が示唆された。

(12) 九州大学の池村、山本、岩本らは、家兎ステロイド性骨壊死モデルを用いて血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果を検討した。

45 羽の成熟日本白色雄家兎を 2 群に分類した。Fasudil(ファスジル)投与群(25 羽)には、メチルプレドニゾロン(MPSL)20mg/kg 筋注直前より、Fasudil(15mg/kg) + 生理食塩水 50ml を 7 日間、1 日 2 回 30 分かけて点滴静注を行った。Control 群(20 羽)には MPSL20mg/kg 1 回筋注のみ行った。2 週で犠牲死とし、病理組織学的検討を行った結果、Fasudil 投与群の骨壊死発生率は 32%(8/25 羽)であり、Control 群(75%:15/20 羽)に比し有意に抑制されていた($P<0.01$)。

(13) 九州大学の趙、山本、岩本らは、高コレステロール食を投与した家兎におけるステロイド性骨壊死について検討した。

市販の高コレステロール食を 2 週間与えた 28 週齢以上の雄日本白色家兎 20 羽(CHOL 群)と、通常食を与えた 20 羽(CTR 群)に対して、メチルプレドニゾロン 20mg/kg を単回筋注し、2 週後に犠牲死とした。CTR 群ではステロイド投与後に高コレステロール血症、中性脂肪高値が認められ、骨壊死発生率は 60%(12/20)であった。一方、CHOL 群はステロイド

投与前から著明な高コレステロール血症を呈したが、骨壊死発生率は15% (3/20) と有意に低かった。

(14) 九州大学の山本、岩本らは、ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の試みとして、SLE 新患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に関する臨床試験およびステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同研究を立ち上げた。

ステロイド性骨壊死発生予防を目指して、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を計画した。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う。さらにステロイド感受性に関する遺伝子解析を行い、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もあわせて行った。

(15) 佐賀大学の多田らは、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発症率に関するワルファリンとスタチンの効果を検討した。

現在までの投与症例は35例で、8例(23%)においてONF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ONF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と考えている。

(16) 佐賀大学の多田らは、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発症率に関するワルファリンとスタチン投与の予防投与の継続率と実施に関する問題点について検討した。

予防投薬を開始した31例中8例で投与期間である3か月以前に投与を中止しており、その理由としては肝障害と血球減少が主なものであった。しかしレトロスペクティブにみて両剤がこれらの原因と強く疑われた例はなかった。またワルファリンの開始時期に関する問題で、主に腎生検のためにワルファリン投与がステロイド治療開始よりも1週間以上遅れて始まっていた症例が認められた。今後の抗凝固剤を含む予防投与の実施にあたってはこれらの問題点に注意を要すると考えられた。

(17) 佐賀大学の多田らは、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発症率に関するワルファリンとスタチンの効果を検討した。

当施設単独での予防投与の成績に関し、特にONF発症の予防について検討では、予防投与群は3か月間

投薬を行った群と少なくとも1か月以上服薬した群を設定し、予防を行わなかった群と比較した。予防完遂群27例、1か月以上投与群34例、対照群12例であった。ONF発生率はそれぞれ19%、24%、42%、ONF発症率は7%、9%、25%であった。ONF非発症の生存率は予防完遂群、1か月以上投与群ともに対照群よりも良好であった。予防群における発生率、発症率は前回の多施設共同研究とほぼ同程度であったが、非発症率の推移からはワルファリンとスタチンによる予防の有効性が示唆された。

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、池川がゲノムワイド相関解析により、特発性大腿骨頭壊死症の疾患感受性に関連する22個のSNPを同定した。また、次世代シーケンサーを用いたexome解析により、6つ大腿骨頭壊死症の候補疾患遺伝子を発見するなど、極めて有益なデータが蓄積された。さらに収集症例数1500例を超え、当初の予定を達成し、極めて順調に研究が遂行された。

2・生活環境・投与薬剤等の疫学的調査

既に、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、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

動物モデルの解析により、臨床試験のプロトコル案が作成された。

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、順調に研究が行われた。

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。さらに韓国との国際共同研究も行う予定であり、世界初の試みとして注目に値する。

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。

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

再現性の確認のための更なる症例数の集積と、それに基づいた追加のゲノム解析および臨床における予防法開発について、引き続き研究を行うことで、予防につながる新知見が得られる可能性が極めて高い。

4) 研究内容の効率性について

本研究は、各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、さらに韓国との国際共同研究も行う予定であり、世界に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

- Sato T, Nakashima Y, Akiyama M, Yamamoto T, Mawatari T, Itokawa T, Ohishi M, Motomura G, Hirata M, Iwamoto Y
Comparison of polyethylene wear between highly crosslinked and annealed UHMWPE and conventional UHMWPE against ceramic heads in total hip arthroplasty.
Bioceramics 2013;24:279-284.
- Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwamoto Y
Radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years.
J Orthop Sci 2013;18:277-283.
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y
Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
Bone 2013;53(2):329-335.
- Sato T, Nakashima Y, Matsushita A, Fujii M, Iwamoto Y
Effects of posterior pelvic tilt on anterior instability in total hip arthroplasty: A parametric experimental modeling evaluation.
Clin Biomech(Bristol, Avon) 2013;28(2):178-181.
- Nakashima Y, Mashima N, Imai H, Mitsugi N, Taki N, Mochida Y, Owan I, Arakaki K, Mawatari T, Motomura G, Ohishi M, Doi T, Kanazawa M, Iwamoto Y
Clinical and radiographic evaluation of total hip arthroplasties using porous tantalum modular acetabular components: 5-year follow-up of clinical trial.
Mod Rheumatol 2013;23(1):112-118.
- Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y
The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head.
Bone Joint J 2013;95-B(3):320-325.
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Iwamoto Y
Radiologic measurements associated with the prognosis and need for surgery in patients with subchondral insufficiency fractures of the femoral head.
AJR Am J Roentgenol 2013;201(1):W97-W103.
- Itokawa T, Nakashima Y, Yamamoto T, Motomura G, Ohishi M, Hamai S, Akiyama M, Hirata M, Hara D, Iwamoto Y
Late dislocation is associated with recurrence after total hip arthroplasty.
Int Orthop 2013;37(8):1457-1463.
- Hara D, Nakashima Y, Yamamoto T, Higashihara S, Todo M, Hirata M, Akiyama M, Iwamoto Y
Late Failure of annealed highly cross-linked polyethylene acetabular liner.

- J Mech Behav Biomed Mater 2013;23:206-212.
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
The utility of clinical features for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head.
Arch Orthop Trauma Surg 2013;133(12):1623-1627.
 - Sakamoto Y, Yamamoto T, Motomura G, Sakamoto A, Yamaguchi R, Iwasaki K, Zhao G, Karasuyama K, Iwamoto Y
Osteonecrosis of the femoral head extending into the femoral neck
Skeletal Radiol 2013;42(3):433-436.
 - Hirata M, Nakashima Y, Ohishi M, Hamai S, Hara D, Iwamoto Y
Surgeon error in performing intraoperative estimation of stem anteversion in cementless total hip arthroplasty
J Arthroplasty 2013(in press)
 - Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwasaki K, Iwamoto Y
Cholesterol- and lanolin-rich diets may protect against steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
Acta Orthopaedica(in press)
 - Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y
Cytochrome P4503A activity affects the gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
Int J Exp Pathol 2013(in press)
 - 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) 2012;85:214-218.
 - Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y
Effects of an anti-platelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
Rheumatology 2012;51:789-793.
 - Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Mid-term results of transtrochanteric anterior rotational osteotomy combined with shelf acetabuloplasty for osteonecrosis with acetabular dysplasia: a preliminary report.
J Orthop Science 2012;17(3):239-243.
 - Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.
J Orthop Science 2012;17(4):390-396.
 - Sato T, Nakashima Y, Akiyama M, Yamamoto T, Mawatari T, Itokawa T, Motomura G, Ohishi M, Hirata M, Iwamoto Y
Wear resistant performance of highly crosslinked and annealed ultra-high molecular weight polyethylene against ceramic femoral heads in total hip arthroplasty.
J Orthop Res 2012;30(12):2031-2037.
 - Akiyama M, Nakashima Y, Fujii M, Sato T, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Matsuda S, Iwamoto Y

- Femoral anteversion is correlated with acetabular version and coverage in Asian women with anterior and global deficient subgroups of hip dysplasia. A CT study
Skeletal Radiol 2012;41(11):1411-1418.
- Kawahara S, Nakashima Y, Oketani H, Wada A, Fujii M, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Satoh T, Akiyama M, Fujii T, Takamura K, Iwamoto Y
High prevalence of acetabular retroversion in both affected and unaffected hips after Legg-Calve-Perthes disease.
J Orthop Science 2012;17(3):226-232.
 - Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational osteotomy.
Orthopaedic Review and Research 2012;4:5-8.
 - Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y
Alcohol-induced osteonecrosis -Dose and duration effect
Int J Exp Path 2012;93:78-80.
 - 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 2012;227(4):1335-1346.
 - 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 2011;16(2):156-164.
 - 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 2011;93B:184-187.
 - 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 2011;63:3169-3173.
 - 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 Path 2011;92:290-295.
 - Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults.
Clinical Imaging 2011;35:208-213.
 - 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 2011;16:471-475.
- 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 2011;31:S223-228.
 - 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 2011;93B:1449-1456.
 - 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 2011;226(2):552-558.
 - 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 2011;14:6(1):4.
 - 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 2011;102(5):185-194.
 - Fujii M, Nakashima Y, Sato T, Akiyama M, Iwamoto Y
Pelvic deformity influences acetabular version and coverage in hip dysplasia
Clin Orthop Relat Res 2011;469:1735-1742.
 - 岩本幸英
難治性疾患の今～臨床のピットフォール～
第20回特発性大腿骨頭壊死症
Medical Tribune 2011;44(45):56.
 - 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 2011;85:225-232.
 - 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 175-193 日本医薬情報センター 2011
 - 井浦国生、中島康晴、秋山美緒、池田啓一、岩本幸英
ペルテス病後に発生した Femoroacetabular impingement の一例
整形外科と災害外科 2013;62(1):119-123.
 - 中川剛、糸川高史、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、大石正信、秋山美緒、岩本幸英
32mm 径骨頭は人工股関節置換術後の脱臼率を低下させる
整形外科と災害外科 2013;62(2):217-219.