

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

脊椎後縦靭帯骨化症原因候補遺伝子の組織学的発現解析

研究分担者 小宮節郎 鹿児島大学整形外科 教授

研究要旨 後縦靭帯骨化症(OPLL)の原因候補遺伝子について、我々は全ゲノム関連解析(GWAS)プロジェクトに参加することによって疾患感受性ゲノム領域を絞るに至った。しかし実際の OPLL 病理に関わっているかは、候補遺伝子各々について少なくとも後縦靭帯や OPLL 組織におけるコード蛋白の発現を確認する必要がある。今年度はその組織採取の為の情報収集と免疫染色の為の準備を行った。

A . 研究目的

OPLL 原因候補遺伝子コード蛋白の OPLL 組織発現を検討し、GWAS 及び我々独自の知見から抽出した候補遺伝子の OPLL 病理への関わりを予想する事。その為、OPLL 及び対照症例を選定し、組織をどのように採取するか戦略を練りその計画を立てる。

B . 研究方法

GWAS 候補遺伝子のうち STK38L、及び我々の過去の知見から内軟骨性骨化に重要と考えられる SnoN (Kawamura I, et al, *J Biol Chem*, 287:29101-29113, 2012) と Smpd3 (Kakoi H, et al, *J Biol Chem* 289: 8135-8150, 2014)について、免疫組織化学染色を行う。免疫染色の実際については、マウス軟骨サンプルにおいて熟練しているが、抗体が人サンプルにおいても有効か、ヒト細胞株を用いた細胞免疫染色やウエスタンブロットを前もって施行する。OPLL 組織に関しては頸椎前方固定術適応症例の選定を行い、症例が少なければ近似疾患である腰椎黄色靭帯骨症(OYL)の組織サンプルも考慮する。本研究班の他施設との連携を無駄なく行う為の方法論を練るために、研究班班会議に

参加して情報収集と議論を交わす。また、拡大 GWAS の為の新たな採血に向けて、症例のリストアップを行う。

(倫理面での配慮)

組織採取、及び採血に関しては、全て学内臨床研究倫理委員会の承認を得る予定であり、その準備を行う。十分なインフォームドコンセントを行い、サンプルと情報の管理に間違いや漏洩がないように細心の注意を払う。

C . 研究結果

現時点は、OPLL 及び OYL 組織、採血の為の症例選定を行っているところである。STK38L、SnoN そして Smpd3 についてヒト軟骨細胞株における蛋白発現の確認を行い、検出できた。従って抗体の有効性と至適条件を把握できた。

D . 考察

今後対象症例について臨床倫理委員会に研究申請を行える状態にあり、研究の進捗が期待出来る。臨床サンプル採取が可能になれば、すぐに実験に移行できる条件が整っている。

## E . 結論

本年度は、本研究対象症例抽出と情報収集を行い、研究遂行の為の準備を推進した。

## F . 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

## G . 研究発表

### 1.論文発表

Nakajima M, Takahashi A, Tsuji T, Karasugi T, Baba H, Uchida K, Kawabata S, Okawa A, Shindo S, Takeuchi K, Taniguchi Y, Maeda S, Kashii M, Seichi A, Nakajima H, Kawaguchi Y, Fujibayashi S, Takahata M, Tanaka T, Watanabe K, Kida K, Kanchiku T, Ito Z, Mori K, Kaito T, Kobayashi S, Yamada K, Takahashi M, Chiba K, Matsumoto M, Furukawa K, Kubo M, Toyama Y, [Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments including Kawamura I], Ikegawa S. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nat Genet* 46: 1012-1016, 2014.

### 2.学会発表

なし

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

## H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし