

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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

脊柱靱帯骨化症のバイオマーカー、文献レビューの検討

研究分担者 川口 善治 所属機関名 富山大学医学部整形外科

研究要旨 脊柱靱帯骨化症の発症機序を探ること、または診断的な臨床応用を意図したバイオマーカーに関する文献レビューを行い、その問題点と今後の研究の方向性について考察することを目的とした。1980年から2017年のPubmed、Medlineから“OPLL”、“OLF”、“ossification of the spinal ligament”、“OYL”と“biomarker”のkey wordsを用いて検索した。文献の出展国、症例数を調べた後、同じカテゴリーごとに分類し、再現性を検討した。その結果11の論文が選択された。9が日本から、中国と台湾が各1であった。カルシウムとリン代謝に関わる論文が4つあり、2つの論文が後縦靱帯骨化症で血清リン値が低下していることを指摘していた。骨代謝マーカーに関わる論文が6つあったが、いずれも再現性に乏しかった。以上より脊柱靱帯骨化症のバイオマーカー研究は未だ不十分であり、今後病因解明に向けたこの分野の研究を進める必要があると考えられた。

A．研究目的

脊柱靱帯骨化症の発症機序は未だ不明である。これまで様々なバイオマーカーが脊柱靱帯骨化症に関連すると報告されているが、臨床応用はされていない。本研究は、脊柱靱帯骨化症の発症機序を探ること、または診断的な臨床応用を意図したバイオマーカー研究の文献レビューを行い、その問題点と今後の研究の方向性について考察することを目的とした。

B．研究方法

1980年から2017年のPubmed、Medlineから“OPLL”、“OLF”、“ossification of the spinal ligament”、“OYL”と“biomarker”のkey wordsを用いて検索した。その後各文献のreferenceを全てチェックし、適切と思われる論文を検索した。文献の出展国、症例数を調べた後、同じカ

テゴリーごとに分類し、再現性を検討した。

(倫理面への配慮も記入)

本研究は文献検索により行われたものである。当大学の倫理委員会にて承認を受けている。

C．研究結果

11の論文が選択された。9が日本から、中国と台湾が各1であった。caseおよびcontrolの数は100を超えるものが2論文しかなかった。カルシウムとリン代謝に関わる論文が4つあり、2つの論文が後縦靱帯骨化症で血清リン値が低下していることを指摘していた。骨代謝マーカーに関わる論文が6つあり、血清PICP、ICTP、osteocarcin、intact osteocarcin、glu-osteocarcin、PINP、TRAP5b、osteopontinや尿中Pyr、Dpyrの関連が指

摘されていた。しかし、いずれも再現性に乏しい結果であった。その他、Sclerostin、DKK-1、SFRP-1、FGF-23、Fibronectin、Menatetrenone、Leptin、Pentosidine、Hypersensitive CRP の関連を指摘する論文があったが、これらも再現性に乏しかった。

#### D . 考察

脊椎靭帯骨化症におけるバイオマーカーの研究は進んでいるとは言えない。問題点として、1) これまでターゲットしたマーカーの種類が少ないこと、2) 症例数が少ないこと、3) 再現性が得られていないことが挙げられた。今後は遺伝子研究やプロテオミクスによって得られた知見を参考に多くのバイオマーカーを十分な症例数で検討し、確かなデータを得る必要があると考えられる。この分野の研究は脊椎靭帯骨化症の発症機序を探るための重要なものになる可能性がある。

#### E . 結論

脊柱靭帯骨化症のバイオマーカー研究は未だ不十分であり、今後この分野の研究を進める必要がある。

#### 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

- 1) Kawaguchi Y. Biomarkers of ossification of the spinal ligament (OSL). *Global Spine Journal*, 2018. accepted
- 2) Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura

S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - A Multicenter Study. *PLoS One*. 2016 Aug 22;11(8):e0160117. doi: 10.1371/journal.pone.0160117.

3) Mori K, Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Takeuchi K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and distribution of ossification of the supra/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016 Dec 1;17(1):492.PMID: 27903251

4) Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, Suzuki K, Makino H, Kitajima I, Kimura T. Serum biomarkers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament

(OPLL):-inflammation in OPLL-. PLoS One. 2017 May 3;12(5):e0174881.doi: 10.1371/journal.pone.0174881. eCollection 2017

## 2.学会発表

川口善治,中野正人,安田剛敏,関 庄二,鈴木賀代,箭原康人,牧野紘士,北島 勲,木村友厚. 脊椎靭帯骨化症のバイオマーカー、文献レビューの検討. 第33回日本整形外科学会基礎学術集会;2018 Oct 10-11;奈良.

## 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