

厚生労働科学研究費補助金 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
頰椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) 患者における血清ペリオスチン値の検討

研究分担者 氏名 川口善治 所属機関 富山大学医学部整形外科 役職 教授

研究要旨 頰椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) 患者における種々のバイオマーカーのうち、今回は血清ペリオスチン値を検討した。92 例の頰椎 OPLL 患者群および年齢と性をマッチさせた 54 例のコントロール患者群を対象とし、case control study を行った。来院時に患者の同意を得た上で血清を採取し、血清クレアチニン (Cre)、カルシウム (Ca)、リン (P)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、FGF-23 値、ペリオスチン値を測定し、2 群で比較した。その結果、血清 P 値は OPLL 群でコントロール群に比較して低く、血清 FGF-23 値はコントロール群に比較し OPLL 群で明らかに高値を示した。さらに血清ペリオスチン値は OPLL 群で高値を示し、OPLL の骨化巣の伸展が認められていた群では、伸展が認められなかった群に比較してペリオスチン値が高かった。以上より OPLL の病態にはペリオスチンが関わっている可能性があると考えられた。

A. 研究目的

我々は、脊柱靱帯骨化症の病因を探ること、および結果から得られた知見を治療に資することを目的に頰椎後縦靱帯骨化症患者 (OPLL) の種々のバイオマーカーを検討してきた。これまでに我々は OPLL 患者ではコントロールに比較し血清高感度 CRP (hs-CRP) 値は高く、血清リン値は低いこと、血清 FGF-23 値が高値と取ることを報告した。今回の研究では、骨代謝に関わるバイオマーカーとして近年注目されている血清ペリオスチン値が、OPLL 患者でいかなる挙動を示すかについて検討することを目的とした。

B. 研究方法

これまでの患者群とは別の患者群を用いた。92 例の頰椎 OPLL 患者群 (男 56 人、女

36 人、平均年齢 68.8 歳) およびケースコントロールスタディで年齢と性をマッチさせたコントロール患者群 54 人 (男 27 人、女 27) を対象とした。来院時に患者の同意を得た上で血清を採取し、クレアチニン (Cre)、カルシウム (Ca)、リン (P)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、FGF-23 値、ペリオスチン値などを測定し、2 群で比較した。血清 FGF-23 値およびペリオスチン値の測定には ELISA 法を用いた。さらに 2 年以上経過を CT で確認フォロー可能な患者で骨化巣伸展の有無を検討し、これらの値との関連を調べた。

(倫理面への配慮も記入)

本研究は日常診療の一環で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

血清 Cre、Ca 値は OPLL 群とコントロール群で相違はなかった。一方、血清 P 値は OPLL 群でコントロール群に比較して低かった ($p=0.04$)。血清 FGF-23 値は、コントロール群 (41.1 ± 32.4 pg/dL) に比較し OPLL 群 (56.3 ± 29.4 pg/dL) で高値を示した ($p=0.013$)。またペリオスチン値も OPLL 群で (87.8 ± 29.8 ng/mL) コントロール (69.6 ± 18.7 ng/mL) に比較して明らかに高かった。さらに OPLL の骨化巣の伸展が認められていた群では、伸展が認められなかった群に比較してペリオスチン値が高値を取った。

D. 考察、

検討の結果より OPLL では血清 FGF-23 値が高く、血清リン値が低下していることを再確認した。さらにペリオスチン値が OPLL で高値を取り、伸展にも関連があることが示された。ペリオスチンは歯・骨の形成に関与するタンパク質として同定され、別名は骨芽細胞特異因子 2 (OSF-2) である。よって今回の事実は、OPLL の病態を解明する上で重要な知見であると思われた。

E. 結論

OPLL の成因にペリオスチンが関わっている可能性があると考えられた。

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

1) Kawaguchi Y, Kitajima I, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Makino H, Ujihara Y, Ueno T, Canh Tung NT, Yahara Y. Serum periostin level reflects progression of ossification of the

posterior longitudinal ligament. *J Bone Joint Surg, Open Access*. 2022 Feb 4;7(1):e21.00111. doi: 10.2106/JBJS.OA.21.00111. eCollection 2022 Jan-Mar. PMID: 35136852

2) 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

3) Kawaguchi Y, Imagama S, Iwasaki M, Kaito T, Koda M, Chikuda H, Hasegawa T, Mori K, Yoshii T, 2019 2019 Clinical Practice Guideline for Ossification of Spinal Ligaments working group. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of ossification of the spinal ligament, 2019. *J Orthop Sci*. 2021 Jan;26(1):1-45. doi: 10.1016/j.jos.2020.07.027. Epub 2021 Jan 31.

4) Kawaguchi Y. Ossification of the posterior longitudinal ligament: Etiology, prevalence, progression and surgical strategies. *India Spine J*. 2019; 2: 52-8.

5) Kawaguchi Y. Biomarkers of ossification of the spinal ligament. *Global Spine J*. 2019 Sep; 9(6): 650-7.

5) Kawaguchi Y, Kitajima I, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Yahara Y, Makino H, Ujihara Y, Ueno T, Kimura T. Increase of the serum FGF-23 in ossification of the posterior longitudinal ligament. *Global Spine J*. 2019 Aug;9(5):492-8. doi: 10.1177.

2. 学会発表

1) Kawaguchi Y. Periostin reflects progression

of ossified lesion in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. Cervical Spine Research Society Asia Pacific section, Peking, 2021.3.24

2) Kawaguchi Y. Recent findings for the pathophysiology and background factors of OPLL. Cervical Spine Research Society European section, Web, 2021.9.29 (invited lecture)

3) Kawaguchi Y. Ossification of the posterior longitudinal ligament. Pathology and treatment. Turkey, Izmir, Web, 2021.9.30 (invited lecture)

(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