

別紙3

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

研究分担者 氏名 所属機関 役職

川口善治 富山大学医学部整形外科 教授

研究要旨 OPLL の病因を探るべく、OPLL 患者の血液中に IL-17 がいかなる挙動を示しているかを検討することを目的として研究を行った。103 人の OPLL 患者と年齢性をマッチさせた 53 人のコントロール患者を外来でリクルートした。全患者は全脊椎の CT を撮像し骨化形態を確認した。OPLL 患者のうち 53 人は DISH と判断される所見を有し、50 人では DISH は認められなかった。その結果、1. OPLL 組織に IL-17 陽性細胞が認められた。2. 血中の IL-17 濃度は OPLL 患者とコントロールでは差がなかった。しかし DISH がある症例では DISH がない症例に比べて IL-17 は高値であった。また DISH の中でも Flat type のものは Jaggy type に比較して IL-17 が高値であった。さらに OPLL 患者では Pi の値がコントロールに比較して低値をとった。3. 仙腸関節の所見との関連では、仙腸関節に癒合を認めた症例 (Type 4) で IL-17 は高値を取った。以上より OPLL の中には、AS の病因と同様に IL-17/IL-23 シグナルを介して骨化が生じている症例が存在する可能性があることが示唆された。

A. 研究目的

脊柱の靱帯が骨化する疾患群として頸椎後縦靱帯症 (OPLL)、びまん性特発性骨増殖症 (DISH)、強直性脊椎炎 (AS) が挙げられるが、これらの病態には類似点もある一方、相違点も存在する。これら疾患の病因は現在不明であるが、病因解明に向けて様々なバイオマーカーを用いた研究が行われている。その中で最近の研究では、AS には IL-17/IL-23 シグナルが関与しているとの報告がある。そこで我々は OPLL の病因を探るべく、OPLL 患者の血液中に IL-17 がいかなる挙動を示しているか、また OPLL の中でも骨化形態の特徴との関連はあるか、さらに AS で高頻度に認められる仙腸関節の癒合との関連はあるか、を検討することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

103 人の OPLL 患者と年齢性をマッチさせた 53 人のコントロール患者を外来でリクルートした。全患者は全脊椎の CT を撮像し骨化形態を確認した。OPLL 患者のうち 53 人は DISH と判断される所見を有し、50 人では DISH は認められなかった。来院時に採血を行い、alkaline phosphatase (ALP)、calcium (Ca)、Pi、high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) と erythrocyte sedimentation rate (ESR) の測定に加えて、IL-17 の血中濃度を ELISA 法で測定した。また OPLL 患者の後縦靱帯組織から免疫組織化学染色にて IL-17 が存在しているかを検討した。CT 所見では、DISH の形態 (以前に報告した Flat type または Jaggy type の骨化形態¹⁾)、仙腸関節の癒合の有無 (以前に報告した Type 1 から Type 4

までの分類²⁾)を検討し、IL-17値との関連を調べた。

(倫理面への配慮も記入)

本研究は富山大学の倫理委員会の承認を取って行っており、患者には十分な説明の上研究の同意を得た。

C. 研究結果

1. OPLL組織にIL-17陽性細胞が認められた。2. 血中のIL-17濃度はOPLL患者とコントロールでは差がなかった。しかしDISHがある症例ではDISHがない症例に比べてIL-17は高値であった。またDISHの中でもFlat typeのものはJaggy typeに比較してIL-17が高値であった。さらにOPLL患者ではPiの値がコントロールに比較して低値をとった。3. 仙腸関節の所見との関連では、仙腸関節に癒合を認めた症例(Type 4)でIL-17は高値を取った。

D. 考察、

以上よりOPLLの中には、ASの病因と同様にIL-17/IL-23シグナルを介して骨化が生じている症例が存在する可能性があることが示唆された。特にASに骨化形態が類似しているFlat typeのDISHや仙腸関節の癒合を呈している症例では、IL-17/IL-23シグナルを介したOPLLとASとの関連があると思われた。一方、今回の結果からOPLLの病態はheterogeneousであり、IL-17/IL-23シグナル以外にも様々な病因が関与している可能性が考えられた。

E. 結論

OPLLの中には、ASの病因と同様にIL-17/IL-23シグナルを介して骨化が生じている症例

が存在する可能性がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tung NTC, Yahara Y, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Watanabe K, Makino H, Kamei K, Mori K, Kawaguchi Y. Morphological characteristics of DISH in patients with OPLL and its association with high-sensitivity CRP: inflammatory DISH. *Rheumatology* 2022, 61:3981–3988.

2) Tung NTC, Yahara Y, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Watanabe K, Makino H, Kamei K, Kawaguchi Y. Sacroiliac Joint Variation in Patients With Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. *Global Spine J.* 2021 Sep13:21925682211037593. doi: 10.1177/21925682211037593.

2. 学会発表

1. He Z, Nguyen TCT, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Watanabe K, Makino H, Futakawa H, Kamei K, Kawaguchi Y. Assessment of cervical myelopathy risk in OPLL patients with spinal cord compression based on segmental dynamic versus static factors. 13th Cervical Spine Research Society in Yokohama. 10-11, March 2023.

2. He Z, Nguyen TCT, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Watanabe K, Makino H, Futakawa H, Kamei K, Kawaguchi Y. High sensitivity IL17 levels affect morphological characteristics of DISH in OPLL patients and osteoclast

characterization. 13th Cervical Spine Research
Society in Yokohama. 10-11, March 2023.

(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