

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：82660
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2013
課題番号：23791676
研究課題名(和文) 特発性脊椎側弯症の遺伝子解析に基づいた進行予測因子の同定

研究課題名(英文) Targeting the genomic loci of idiopathic scoliosis

研究代表者

八木 満 (YAGI, Mitsuru)

独立行政法人国立病院機構村山医療センター(臨床研究センター)・整形外科・医長

研究者番号：40338091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：連鎖解析およびGene dropping, MDI解析から既知の遺伝子座と同一の遺伝子座にSNPsを発見した。これらの遺伝子座はすでに報告があること、および、連鎖解析, Gene dropping, MDI解析いずれの解析でも疾患に特異的と判定できることからその信頼性が担保されている。これらの遺伝子は動物モデルなどでその変異において体幹変形をおこすことが知られている、もしくは症候性側弯症の原因遺伝子として特定されている遺伝子である。われわれはこれらの遺伝子が家族性ではなく、一般的な特発性側弯症患者においても同一の遺伝子変異であるのかを確認するため、現在さらなる解析を進めている。

研究成果の概要(英文)：The high prevalence and variability of familial idiopathic scoliosis is indicative of genetic heterogeneity. To localize genes related to scoliosis, groups of families with common clinical characteristics have been identified in an attempt to reduce genetic heterogeneity. Recent work has provided evidence that adolescent idiopathic scoliosis is linked to several different loci; however, the limited number of microsatellite makers used in the study made the linkage analysis less efficient. The aim of this study was to identify the genomic locus of familial idiopathic scoliosis. We identified five SNPs in four genes in three previously reported candidate genomic loci thought to be responsible for the development of idiopathic scoliosis. The candidate genes exhibited the strongest evidence for linkage in all of the analyses considered. All of the candidate genes have been identified as essential for skeletal and axonal growth.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：骨・軟骨代謝学

1. 研究開始当初の背景

特発性側弯症の発生には遺伝の関与が過去より指摘されており、特定の遺伝子の異常に関する報告も散見される。しかし、少なくとも本邦では側弯発症の原因遺伝子の研究、特にゲノムワイドな網羅的研究は行われていない。椎間板ヘルニアの遺伝子については独立行政法人理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム(池川志郎チームリーダー)と慶應大学、京都府立大学、富山大学との共同研究によって複数の候補遺伝子が発見されており、その成果が Nature Genetics などに公表されている。一方、米国では Ogilvie らのグループがゲノムワイドな解析で側弯の進行に關与する遺伝子を複数同定しており、Axial Biotech 社 (<http://www.axialbiotech.com/>) から側弯症の遺伝子キットが近々販売される予定である。側弯症には進行性と非進行性があり、進行性の症例では脊椎を広範囲に矯正固定する極めて侵襲の大きい手術を行わざるを得ない。従って進行性の側弯症をより早期に同定し、より低侵襲の手術などで治療できれば患者への恩恵は多大である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人における思春期特発性側弯症(AIS)の発生および進行に關与する疾患感受性遺伝子を明らかにすることである。将来的には、遺伝子診断により進行性の側弯症を発見して早期治療や新たな治療法の開発などに役立てることである。

3. 研究の方法

特発性側弯症の姉妹と側弯症を有さない両親から十分なインフォームドコンセントを得たうえで同意者より約 20ml の血液を採取し、血液中の白血球より DNA を抽出する。これらの DNA 検体を用いて、集団を対象とする相関解析を行う。具体的には、まず現在 JSNP データベース上に登録されている一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)などの遺伝子多型の情報および入手した DNA から同定された遺伝子多型の情報を用いて遺伝子多型のカタログを作成する。次にカタログ上の遺伝子多型に対して多型頻度を決定し、統計学的に有意差のある多型を選出する。また同胞対に対する連鎖解析の結果から選出された遺伝子座に存在する遺伝子の中で機能的に有用な情報が得られると考えられる遺伝子多型について生物学的な意義を解析する。

研究協力者の人数：家族内に 2 人以上の特発性患者のいる家系の AIS 患者およびその家族 20 名を目標とする。

5 家系(1 家系当たり患者 2 人、両親や家族人の計 4 人 5 家系 20 人)

研究協力者の選定基準：10 歳-18 歳の間に特

発性側弯症と診断された Cobb 角 20 度以上の患者が家族内に 2 人以上いる家系の特発性側弯症患者およびその家族内で本研究への参加に同意した者。

計画が準拠する倫理ガイドライン：本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に則り、研究協力者の人権保護に配慮し、倫理審査委員会の承認を得て実施する。

4. 研究成果

得られたサンプルから抽出した DNA を用いた連鎖解析および Gene dropping, MDI 解析から我々は既知の遺伝子座と同一の遺伝子座に SNPs を発見した。これらの遺伝子座はすでに報告があること、また連鎖解析および Gene dropping, MDI 解析いずれの解析でも疾患に特異的と判定できることから、その信頼性が担保されていると考えられる。従来解析が染色体上の特定の領域までの同定であったのに比較し、今回我々はこれらの遺伝子座上の特定の遺伝子に SNP があることを新たに発見した。これらの遺伝子はいずれも動物モデルなどでその変異において体幹変形をおこすことが知られている、もしくは症候性側弯症の原因遺伝子として特定されている遺伝子である。我々はこれらの遺伝子が家族性ではなく、より一般的な特発性側弯症患者においても同一の遺伝子変異であるのかを確認するため、現在さらなる解析を進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

1. Yagi M, Patel R, Boachie-Adjei O : Complications and Unfavorable Clinical Outcomes in Obese and Overweight Patients Treated for Adult Lumbar or Thoracolumbar Scoliosis with Combined Anterior / Posterior Surgery, Journal of Spinal Disorders & Techniques, 査読有, Epub, e3182999526, 2013

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Complications+and+Unfavorable+Clinical+Outcomes+in+Obese+and+Overweight+Patients+Treated+for+Adult+Lumbar+or+Thoracolumbar+Scoliosis+with+Combined+Anterior+%2F+Posterior+Surgery%2C+Journal+of+Spinal+Disorders+%26+Techniques>

2. Yagi Mitsuru, Takemitsu Masakazu, Machida Masafumi : Chest Cage Angle Difference and Rotation of Main Thoracic Curve are Independent Risk Factors of Postoperative Shoulder Imbalance in Surgically Treated Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis, Spine,

査読有, 38(19), E1209-E1215, 2013
doi: 10.1097/BRS.0b013e31829e0309

3.八木満, 町田正文, 戸山芳昭, 松本守雄 :
2.思春期特異性側弯症の原因, 臨床雑誌 整形外科, 査読無, 64(8), 785-789, 2013
http://www.nankodo.co.jp/wasyo/search/syo_syosai.asp?T_PRODUCTNO=3264081

4.Mitsuru Yagi, Akilah B. King, Matthew E. Cunningham, Oheneba Boachie-Adjei : Long-Term Clinical and Radiographic Outcomes of Pedicle Subtraction Osteotomy for Fixed Sagittal Imbalance: Does Level of Proximal Fusion Affect The Outcome? Minimum 5 years follow-up, Spine Deformity, 査読有, 1(2), 123-131, 2013
doi:10.1016/j.jspd.2013.01.003

5.Yagi Mitsuru, Takemitsu Masakazu, Machida Masafumi : Clavicle Chest Cage Angle Difference (CCAD) : A Novel Predictor of Postoperative Shoulder Imbalance in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis, Spine, 査読有, 38(12), E705-E712, 2013
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clavicle+Chest+Cage+Angle+Difference+\(CCAD\)+%3A+A+Novel+Predictor+of+Postoperative+Shoulder+Imbalance+in+Patients+With+Adolescent+Idiopathic+Scoliosis%2C+Spine](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clavicle+Chest+Cage+Angle+Difference+(CCAD)+%3A+A+Novel+Predictor+of+Postoperative+Shoulder+Imbalance+in+Patients+With+Adolescent+Idiopathic+Scoliosis%2C+Spine)

6.Mitsuru Yagi, Akilah B. King, Han Jo Kim, Mathew E. Cunningham, Oheneba Boachie-Adjei : Outcome of Revision Surgery in Pediatric Spine Deformity Patients, Spine Deformity, 査読有, 1(1), 59-67, 2013
doi:10.1016/j.jspd.2012.10.002

7.Yagi M, Hasegawa A, Nagoshi N, Iizuka S, Kaneko S, Fukuda K, Takemitsu M, Shioda M, Machida M : Does the intraoperative tranexamic acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis?, Spine, 査読有, 37(21), E1336-E1342, 2012
doi: 10.1097/BRS.0b013e318266b6e5.

8.Yagi Mitsuru, King Akilah B., Boachie-Adjei Oheneba : Incidence, Risk Factors, and Natural Course of Proximal Junctional Kyphosis: Surgical Outcomes Review of Adult Idiopathic Scoliosis. Minimum 5 years of Follow-up. Spine, 査読有, 37(17), 1479-1489, 2012
doi: 10.1097/BRS.0b013e31824e4888.

9.八木満, 塩田匡宣, 町田正文, 臼井宏 : 図説 脊椎・脊髄疾患シリーズ 5 強直性脊椎炎, IRYO, 査読無, 66(5), 214-219, 2012
<http://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=c17iryoa&ye=2012&vo=66&issue=5>

10.八木満, 塩田匡宣 : 【腰椎内視鏡手術における私の工夫】腰椎椎間板ヘルニアに対するMED法, Orthopaedics, 査読無, 25(1), 1-6, 2012
<http://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ap5ortho&ye=2012&vo=25&issue=1>

11.Yagi M, King AB, Boachie-Adjei O : Characterization of osteopenia / osteoporosis in adult scoliosis. Does bone density affect surgical outcome?. Spine, 査読有, 36, 1652-1657, 2011
doi: 10.1097/BRS.0b013e31820110b4.

12.八木満, 町田正文, 塩田匡宣, 松本守雄 : 【知っておきたい「小児整形外科疾患」】脊椎疾患, 小児科臨床, 査読無, 64(7), 1575-1585, 2011
<http://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ag1snrsd&ye=2011&vo=64&issue=7>

〔学会発表〕(計30件)

1.八木満, 細金直文, 岡田英次朗, 金子慎二郎, 渡辺航太, 町田正文, 手塚正樹, 松本守雄, 朝妻孝仁 : 腰椎変性側弯症術後に発生する胸椎後弯の進行とリスク因子の解析. 第47回日本側彎症学会(高知, 2013.10.23-24)

2.八木満, 長谷川淳, 町田真理, 安田明正, 許斐恒彦, 名越慈人, 三宅敦, 藤吉兼浩, 金子慎二郎, 竹光正和, 町田正文, 朝妻孝仁 : 成人脊柱変形患者における矢状面重心線とC7鉛直線の相違 発生頻度とリスク因子の検討. 第47回日本側彎症学会(高知, 2013.10.23-24)

3.八木満, Mark Rahm, Robert Gaines, Oheneba Boachie-Adjei : 成人脊柱変形において愁訴を有し、手術を行った近位隣接椎間後弯障害(PJF)の臨床像および手術成績の報告. 第47回日本側彎症学会(高知, 2013.10.23-24)

4.Mitsuru Yagi, Mark D. Rahm, Robert W. Gains, Ali M. Maziad, Thomas Ross, Han Jo Kim, Khaled Kebaish, Oheneba Boachie-Adjei : Characterization and Surgical Outcomes of Proximal Junctional Failure (PJF) in Surgically Treated Adult Spine Deformity Patients. Scoliosis Research Society 48th Annual Meeting & Course (Lyon, France, 2013.9.18-21)

5.Mitsuru Yagi, Chistina Sacramento-Dominguez, Han Jo Kim, Oheneba

Boachie-Adjei : Incidence and the Risk Factors of Major Surgical Complication in Patients with Complex Spine Deformity: A Report from an SRS GOP Site. Scoliosis Research Society 48th Annual Meeting & Course (Lyon, France, 2013.9.18-21)

6. Mitsuru Yagi, Shinjiro Kaneko, Takashi Asazuma, Masafumi Machida : Targeting the Genomic Locus of Familial Idiopathic Scoliosis. Scoliosis Research Society 48th Annual Meeting & Course (Lyon, France, 2013.9.18-21)

7. MITSURU YAGI : CURRENT CONCEPTS OF PJK/PJF. Scoliosis Research Society 14th Hibbs Society Meeting (招待講演, Lyon, France, 2013.9.17)

8. Yagi Mitsuru : Genome-Wide Linkage Analysis of a Pedigree with Familial Scoliosis Suggests Susceptibility Loci on Chromosomes 3, 18, and 19. Scoliosis Research Society Meeting (Chicago, 2013.9.5-8)

9. 八木満, 渡辺航太, 曹凱, 細金直文, 松本守雄, 町田正文 : 成人期の特発性側弯症に対する矯正固定術の成績と術後バランスに影響を与える因子の解析. 第 42 回日本脊椎脊髄病学会 (沖縄, 2013.4.25-27)

10. 八木満, 町田正文 : 鎖骨胸郭角差 (clavicle-chest angle difference: CCAD) 思春期特発性側弯症の肩バランスに影響を与える新規測定法の検討. 第 42 回日本脊椎脊髄病学会 (沖縄, 2013.4.25-27)

11. 八木満, 町田正文 : 思春期特発性側弯症の肩バランスに影響を与える因子の検討. 第 42 回日本脊椎脊髄病学会 (沖縄, 2013.4.25-27)

12. 八木満, 渡辺航太, 細金直文, 金子慎二郎, 松本守雄, 町田正文 : 成人期の特発性側弯症に対する矯正固定術の成績と術後バランスに影響を与える因子の解析. 第 21 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 (神戸, 2012.11.1-2)

13. 八木満, 福田健太郎, 町田正文 : 思春期特発性側弯症の術後頸椎アライメントは胸椎後弯, 腰椎前弯および仙骨傾斜角のバランスに関連している. 第 46 回日本側弯症学会 (神戸, 2012.10.31-11.1)

14. 八木満, 福田健太郎, 町田正文 : トラネキサム酸は特発性側弯症の後方矯正固定術における手術出血を減らすか?. 第 46 回日本側弯症学会 (神戸, 2012.10.31-11.1)

15. 八木満, Han Jo Kim, Oheneba Boachie-Adjei : 前後方合併手術が特発性側弯症における近位隣接椎間後弯変形 (PJK) のもっとも重要なリスク因子である. 第 46 回日本側弯症学会 (神戸, 2012.10.31-11.1)

16. 八木満, 金子慎二郎, 町田正文, 渡辺航太, 細金直文, 松本守雄 : 成人期の特発性側弯症に対する矯正固定術の成績と術後バランスに影響を与える因子の解析. 第 46 回日本側弯症学会 (神戸, 2012.10.31-11.1)

17. Mitsuru Yagi, Masafumi Machida : Does the Intraoperative Tranexamic Acid Decrease Operative Blood Loss During Posterior Spinal Fusion for Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis?. North American Spine Society 27th Annual Meeting (Dallas, Texas, 2012.10.24-7)

18. Yagi M, Boachie-Adjei O : Proximal Junctional Kyphosis Characterization, natural course, and the risk factors-a clinical review at Hibbs Society 2012. Scoliosis Research Society 47th Annual Meeting & Course (招待講演, Chicago, 2012.9.5-8)

19. Mitsuru Yagi, Shinjiro Kaneko, Kentaro Fukuda, Masafumi Machida : Does the Intra-Operative Tranexamic Acid Decrease Operative Blood Loss During Posterior Spinal Fusion for Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis?. 19th International Meeting on Advanced Spine Techniques (Istanbul, 2012.7.18-21)

20. Mitsuru Yagi, Matthew E. Cunningham, Akilah B. King, Oheneba Boachie-Adjei : Long Tern Clinical and Radiographic Outcomes of Pedicle Subtraction Osteotomy for Fixed Sagittal Imbalance: Does Level of Proximal Fusion Affect The Outcome? Minimum Five Years Follow-up. 19th International Meeting on Advanced Spine Techniques (Istanbul, 2012.7.18-21)

21. Yagi M, Kaneko S, Nagoshi N, Fujiyoshi K, Iizuka S, Fukuda K, Takemitsu M, Machida M, Shioda M : Does the intra-operative Tranexamic Acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis?. Spine Week 2012 (Amsterdam, 2012.5.28-6.1)

22. 八木満, Cunningham Matthew, Boachie-Adjei Oheneba : 成人特発性側弯症における術後近位隣接椎間後弯障害 (PJK) の

発生頻度，長期臨床成績および危険因子の検討．第 41 回日本脊椎脊髄病学会（福岡、2012.4.19-21）

23. 八木 満 , Cunningham Matthew , King Akilah , Boachie-Adjei Oheneba : 成人脊柱変形に対する Pedicle Subtraction Osteotomy の長期成績 固定上位端の選択は手術成績に影響を与えるか？ . 第 41 回日本脊椎脊髄病学会（福岡、2012.4.19-21）

24. Yagi M : Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcome of Proximal Junctional Kyphosis for Patients with Adult Idiopathic Scoliosis. North American Spine Society 26th Annual Meeting (Chicago, 2011.11.2-5)

25. Yagi M : Complications and Unfavorable Clinical Outcomes in Obese and Overweight Patients Treated for Adult Lumbar or Thoracolumbar Scoliosis with Combined Anterior / Posterior Surgery. North American Spine Society 26th Annual Meeting (Chicago, 2011.11.2-5)

26. 八木満 , Oheneba Boachie-Adjei : 成人特発性側弯症における術後近位隣接椎間後弯障害(PJK)の発生頻度、臨床成績および危険因子の検討．第 45 回日本側弯症学会(福岡、2011.10.26-27)

27. Mitsuru Yagi , Akilah B. King, Matthew E. Cunningham, Oheneba Boachie-Adjei : Clinical and Radiographic Outcomes of Pedicle Subtraction Osteotomy (PSO) for Fixed Adult Sagittal Imbalance: Does Level of Proximal Fusion Affect Outcome?. Scoliosis research society 46th Annual Meeting & Course (Louisville, Kentucky, USA, 2011.9.14-17)

28. Mitsuru Yagi , Akilah B. King, Oheneba-Boachie-Adjei : Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcome of Proximal Junctional Kyphosis for Patients with Adult Idiopathic Scoliosis: Minimum Five Year Follow-up. Scoliosis research society 46th Annual Meeting & Course (Louisville, Kentucky, USA, 2011.9.14-17)

29. Yagi M , Akilah B. King, Oheneba Boachie-Adjei : Complications and Unfavorable Clinical Outcomes in Obese and Overweight Patients Treated for Adult Lumbar or Thoracolumbar Scoliosis with Combined Anterior / Posterior Surgery. 18th International Meeting on Advanced Spine Techniques (Copenhagen, Denmark, 2011.7.13-16)

30. 八木 満 , Akilah King , Oheneba Boachie-Adjei : 成人特発性側弯症術後近位隣接後弯変形の病態，頻度と危険因子．第 40 回日本脊椎脊髄病学会 （Web 開催 , 2011.4.21-5.9）

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

八木満 (YAGI Mitsuru)
独立行政法人国立病院機構
村山医療センター (臨床研究センター)・
整形外科・医長
研究者番号：40338091

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：