

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09545

研究課題名(和文) 脊柱靭帯骨化症の病因に関するペリオスチンの役割の解明

研究課題名(英文) The role of periostin for the pathogenesis of ossification of the posterior longitudinal ligament

研究代表者

川口 善治 (Kawaguchi, Yoshiharu)

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：00262527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：未だ原因不明の難病である脊柱後縦靭帯骨化症(OPLL)の病態の解明を目的とした。血中のFGF-23、リン、ペリオスチンなどを測定しOPLL群とコントロールで比較した。OPLL骨化巣の伸展の有無を検討した。結果、FGF-23はOPLL群で高値であり、血清リン値はOPLL群で低値を呈した。ペリオスチン値はOPLL群で高値であった。OPLLが伸展していたものでは非伸展群比較して、ペリオスチン値高値をとった。本研究より、OPLLの病態においてリン代謝に関わる可能性が示唆された。またペリオスチンはOPLLの病態と骨化巣の伸展に関するバイオマーカーとなりうる可能性のあることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原因不明の難病である脊柱後縦靭帯骨化症(OPLL)の病態にリン代謝とペリオスチンが関連していることが示唆された。またペリオスチンはOPLLの骨化巣の伸展に関連していることが分かった。この結果から、ペリオスチンは骨化巣の伸展の危険因子を予測するバイオマーカーになりうる可能性があると考えられた。またFGF-23を介したリン代謝を制御することによってOPLLの骨化巣を抑制する可能性があり、IL-17などの薬物療法に期待が持てる。さらにペリオスチンの制御については今後の課題であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The etiology of ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) has not been fully elucidated yet. This study included 92 patients with OPLL and 54 control patients. The case–control analysis was performed. The serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23), creatinine (Cre), inorganic phosphate (Pi), calcium (Ca), alkaline phosphatase, and periostin levels were assessed. The data were compared between patients with OPLL progression and without OPLL progression. The mean serum FGF-23 level in the OPLL group was higher than that in the control group. The serum Pi level in the OPLL group was lower than that in the control group. The mean serum periostin level in the OPLL group was higher than that in the control group. The serum periostin level in the progression group was higher than that in the nonprogression group. Based on these results, we concluded that periostin and FGF-23 are positive biomarkers for OPLL. Serum periostin level is related to OPLL progression.

研究分野：整形外科学

キーワード：脊柱靭帯骨化症 後縦靭帯骨化症 骨化巣伸展 ペリオスチン リン代謝 血清リン値 FGF-23 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

脊柱靭帯骨化症の発症メカニズムは未だ不明であるが、その発症に局所の外傷とそれに引き続く、炎症と組織修復過程が関与するのではないかと考えて研究デザインを立案した。靭帯・腱の骨付着部に損傷が生じると、出血および炎症細胞(好中球・マクロファージ)の遊走、サイトカインの分泌、靭帯付着部前駆細胞の増殖、軟骨細胞への分化と骨芽細胞による置換(内軟骨性骨化)、破骨細胞による組織再構成(リモデリング)の順に組織修復が起こる。脊柱靭帯骨化症の発症仮説として、外傷後に起こる局所炎症の遷延が、靭帯・腱付着部前駆細胞の過剰な増殖と分化亢進を引き起こすのではないかと考えた。様々なサイトカインの中でペリオスチンはWnt/b-catenin経路を介して骨・軟骨前駆細胞の増殖・分化を正にコントロールする作用を有することから、IL-17は直接および間接的に靭帯付着部前駆細胞に作用し、その増殖と分化を活性化する可能性がある。実際に、ヒトの筋腱付着部の損傷に際し、IL-17/IL-23の発現が上昇することが報告されている。また骨折の修復過程において骨膜部にペリオスチンの発現が著明に亢進していることが分かっている。以上の知見を基に、脊柱靭帯骨化症の発症メカニズムとして、外傷後に誘導された炎症によりIL-23/IL-17/ペリオスチン経路が活性化され、靭帯・腱付着部前駆細胞の増殖分化を増強し、過剰な靭帯骨化が生じたのではないかとという仮説を立てるに至った。そこで血中のペリオスチン濃度を測定し、脊柱靭帯骨化症患者とコントロール患者で比較検討する研究を考えた。

2. 研究の目的

ペリオスチンは、骨芽細胞特異的因子としてクローニングされたが、アトピー性皮膚炎や気管支喘息、糖尿病性網膜症などの各種炎症性疾患や線維化を伴う疾患において血清濃度が上昇することが知られている。脊柱靭帯骨化症においても血清ペリオスチンが変動していることから、診断や病勢の判定に有用なバイオマーカーとなりうる。富山大学附属病院では脊柱靭帯骨化症患者の登録数は200名を超える。このデータベースを用いて当科で外来通院および入院加療している脊柱靭帯骨化症患者約200名と年齢性をマッチさせたコントロール患者約200名より採血約10mlおよび採尿20mlを行い、ペリオスチン、血清サイトカイン(IL-23, IL-17など)、骨関連マーカー(FGF-23、1, 25(OH)2D、Klotho、カルシウム値、リン値)を測定する。脊柱靭帯骨化症患者では全脊柱のCTを撮像し、後縦靭帯、前縦靭帯、黄色靭帯、項靭帯のそれぞれの骨化巣の広がりを検討する。また全患者で性別、BMD、糖尿病歴、家族歴の基礎データを採取し、多方面から骨化に関連する要因を探ることを目的とした。

3. 研究の方法

研究期間に登録が可能であった92名のOPLL患者と年齢性をマッチさせた54名のコントロール患者を対象としてcase control studyを行った。来院時に採血および採尿を行い、血中のfibroblast growth factor-23 (FGF-23)、クレアチニン、リン、カルシウム、アルカリフォスファターゼ、ペリオスチンなどと尿からはクレアチニン、リン、カルシウム、リン再吸収率を測定した。またOPLLの骨化巣を全脊椎のCT画像にて2年以上フォローできた症例では、OPLL骨化巣の伸展の有無を検討した。

4. 研究成果

FGF-23はOPLL群でコントロールに比較して高値であり、一方血清リン値はOPLL群で低値を呈した。またペリオスチン値はOPLL群で高値であった。その他計測した血中および尿中のバイオマ

ーカーは2群間で差はなかった。CT画像の検討からOPLLが伸展していたものは28名であり、非伸展群は43名であった。2群の比較では、ペリオスチン値がOPLL伸展群で高値をとった。ROC曲線の分析では、OPLL群とコントロール群の比較でペリオスチン値76.8ng/mLでAUCが0.684 (95%CI 0.583-0.784)、感度0.685、特異度0.648であった。OPLL伸展群と非進展群の比較でペリオスチン値72.0ng/mLでAUCが0.653 (95%CI 0.521-0.786)、感度0.821、特異度0.512であった。2群間でその他の血中および尿中のバイオマーカーの値に差はなかった。

FGF-23は骨から分泌されるサイトカインで腎臓に作用しリンの再吸収を阻害する。またペリオスチンは1993年に同定された骨芽細胞より分泌される蛋白質であり、喘息、間質性肺炎などのバイオマーカーとしての有用性が報告されている。本研究の結果より、OPLLの病態においてリン代謝に関わる可能性が示唆された。またペリオスチンはOPLLの病態に関与している可能性があり、中でもOPLLの骨化巣の伸展に関与するバイオマーカーとなりうる可能性のあることが分かった。

尚、本研究の詳細については、以下の論文にまとめた。

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. JB JS Open Access. 2022 Feb 4;7(1):e21.00111. doi: 10.2106/JBJS.OA.21.00111. eCollection 2022 Jan-Mar. PMID: 35136852

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hirai T., Yoshii T., Ushio S., Mori K., Maki S., Katsumi K.,...Kawaguchi Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical characteristics in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament: A prospective multi-institutional cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1~14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-62278-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hirai T., Yoshii T., Ushio S., Hashimoto J., Mori K, Maki S.,... Kawaguchi Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Associations between Clinical Symptoms and Degree of Ossification in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Prospective Multi-Institutional Cross-Sectional Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4055~4055
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9124055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mori K., Yoshii T., Hirai T., Nagoshi N., Takeuchi K., Ushio S.,... Kawaguchi Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 The characteristics of the patients with radiologically severe cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: A CT-based multicenter cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 746~750
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jos.2019.09.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshii Toshitaka, Egawa Satoru, Hirai Takashi, Kaito Takashi, Mori Kanji, Koda Masao, Chikuda Hirotaka, Hasegawa Tomohiko, Imagama Shiro, Yoshida Masahiro, Iwasaki Motoki, Okawa Atsushi, Kawaguchi Yoshiharu	4. 巻 25
2. 論文標題 A systematic review and meta-analysis comparing anterior decompression with fusion and posterior laminoplasty for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 58~65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jos.2019.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Tsutomu, Imagama Shiro, Kato Satoshi, Kaito Takashi, Sakai Hiroaki, Ikegawa Shiro, Kawaguchi Yoshiharu, Kanayama Masahiro, Hisada Yuichiro, Koike Yoshinao, Ando Kei, Kobayashi Kazuyoshi, Oda Itaru, Okada Kazufumi, Takagi Ryo, Iwasaki Norimasa, Takahata Masahiko	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Association Between Vitamin A Intake and Disease Severity in Early-Onset Heterotopic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Global Spine Journal	6. 最初と最後の頁 E155-E161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2192568221989300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirai T., Yoshii T., Egawa S., Sakai K., Kusano K., Nakagawa Y., ... Okawa A	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Severity of Myelopathy is Closely Associated With Advanced Age and Signal Intensity Change in Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Spine Surgery: A Spine Publication	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BSD.0000000000001164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsumi K, Hirai T, Yoshii T, Maki S, Mori K, Nagoshi N, Nishimura S, Takeuchi K, Ushio S, Furuya T, Watanabe K, Nishida N, Watanabe K, Kaito T, Kato S, Nagashima K, Koda M, Ito K, Imagama S, Matsuoka Y, Wada K, Kimura A, Ohba T, Katoh H, Matsuyama Y, Ozawa H, Haro H, Takeshita K, Watanabe M, Matsumoto M, Nakamura M, Yamazaki M, Okawa A, Kawaguchi Y	4. 巻 11
2. 論文標題 The Impact of Ossification Spread on Cervical Spine Function in Patients With Ossification of The Posterior Longitudinal Ligament	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 1~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21203/rs.3.rs-216266/v1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawaguchi Yoshiharu, Imagama Shiro, Iwasaki Motoki, Kaito Takashi, Koda Masao, Chikuda Hirota, Hasegawa Tomohiko, Mori Kanji, Yoshii Toshitaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of ossification of the spinal ligament, 2019	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 1~45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.07.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawaguchi Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Biomarkers of Ossification of the Spinal Ligament	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Global Spine J	6. 最初と最後の頁 650-657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2192568218791799. Epub 2018 Jul 26	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 川口善治
2. 発表標題 脊柱靭帯骨化症，明らかにしてきた知見と今後のアプローチ
3. 学会等名 第20回山梨大学整形外科セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川口善治
2. 発表標題 脊柱靭帯骨化症，明らかにしてきた知見と今後のアプローチ
3. 学会等名 第41回福岡運動器カンファレンス
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawaguchi Y
2. 発表標題 Sagittal balance in cervical spine- How necessary is it?
3. 学会等名 32nd Annual Conference ASSICON 2019- Association of spine surgeons of India
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kawaguchi Y
2 . 発表標題 Is OPLL progression inevitable despite surgery?
3 . 学会等名 32nd Annual Conference ASSICON 2019- Association of spine surgeons of India
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kawaguchi Y
2 . 発表標題 Controversies in cervical spine-3 case
3 . 学会等名 32nd Annual Conference ASSICON 2019- Association of spine surgeons of India
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kawaguchi Y
2 . 発表標題 Tips & tricks in management of ossified ligamentum flavum
3 . 学会等名 32nd Annual Conference ASSICON 2019- Association of spine surgeons of India
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hirai T, Kawaguchi Y, Yoshii T, Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Okawa A
2 . 発表標題 Prevalence of ossified spinal lesions in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) and sex differences in distribution of OPLL- A multicenter Study
3 . 学会等名 Orthopaedic Research Society 2019 annual meeting
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kawaguchi Y, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Makino H, Kamei K, Kimura T
2 . 発表標題 The effect of multiple lesions in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament
3 . 学会等名 10th Anniversary Meeting Cervical Spine Research Society- Asia Pacific Section (CSRS-Ap 2019)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kawaguchi Y
2 . 発表標題 The effect of tandem resions in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament
3 . 学会等名 Aospine Global Spine Congress 2019
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kawaguchi Y
2 . 発表標題 Clinical impact of ossification of the posterior longitudinal ligament progression after cervical laminoplasty
3 . 学会等名 The 12th MISS (Minimally Invasive spine surgery) summit forum ' 19
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kawaguchi Y
2 . 発表標題 Development of a new technique for cervical pedicle screw and Magerl screw insertion using a 3-dimensional image guide
3 . 学会等名 Association of Spine Surgeons of Nepal
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawaguchi Y
2. 発表標題 More than 20 years of follow-up after en bloc cervical laminoplasty
3. 学会等名 Association of Spine Surgeons of Nepal
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 OPLL Ossification of the posterior longitudinal ligament.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 278
3. 書名 Okawa A, Matsumoto M, Iwasaki M, Kawaguchi Y.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北島 勲 (Kitajima Isao) (50214797)	富山大学・事務局・理事・副学長 (13201)	
研究分担者	箭原 康人 (Yahara Yasuhito) (60456390)	大阪大学・医学部・准教授 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------