

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09566

研究課題名(和文)後縦靭帯骨化症における肥満/耐糖能異常に関連する遺伝素因と環境因子の探索

研究課題名(英文)Genetic predisposition and environmental factors associated with obesity/glucose intolerance in posterior longitudinal ligament ossification

研究代表者

遠藤 努 (ENDO, TSUTOMU)

北海道大学・医学研究院・特任助教

研究者番号：90805293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：胸椎OPLL患者の遺伝子解析(GWAS)から、胸椎OPLLの原因に肥満に関連することが証明され、新規SNP(8領域)が同定された。

栄養摂取調査により胸椎OPLL患者は、血清vitamin Aおよびvitamin B6低値であり、血清vitamin A値が靭帯骨化の重症度と関連することを報告した。これらはOPLL/OLFは単に機械的刺激によって骨化病変が増悪するだけでなく、全身の代謝異常によっても骨化が増悪することを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OPLLは圧倒的に日本人に多く、欧米では罹患率1%の希少疾患であるため、重要な報告の多くは本邦から発表されてきた。今後も本邦以外から重要な研究成果が出る可能性は低い。OPLLの病因の同定は本邦において成し遂げるべき重要な課題と考える。近年の全国施設の頸椎OPLL患者のGWASから疾患に関わるSNPと疾患感受性遺伝子が世界で初めて同定された。疾患感受性遺伝子の同定をさらに進めることが期待される。またOPLL患者は肥満を併存する傾向があるが、これがその発症や進行に関与するかは未解明である。本研究成果は現時点では根本的治療がないOPLLに対して、肥満の制御がその治療の一つになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Genetic analysis (GWAS) of thoracic OPLL patients demonstrated that obesity is associated with the cause of thoracic OPLL and identified novel SNPs (8 regions). Nutritional intake studies reported that thoracic spine OPLL patients had low serum vitamin A and vitamin B6 levels, and that serum vitamin A levels were associated with severity of ligament ossification. These findings suggest that OPLL/OLF is not only exacerbated by mechanical stimuli, but also by systemic metabolic abnormalities.

研究分野：ossification

キーワード：OPLL GWAS gene obesity

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

後縦靭帯骨化症 (OPLL) は異所性に骨化した靭帯が脊髄を圧迫することにより重篤な麻痺を引き起こす疾患である。複数の遺伝的素因と環境因子への暴露によって発症すると考えられているが未だ治療に結びつくような原因は特定されていない。申請者はこれまでにやってきた疫学研究によって、若年で重症化する胸椎 OPLL 患者が病的な肥満と高血圧・糖尿病を高率に合併し、極めて強い靭帯骨化傾向を有する特徴的な疾患亜群であることを初めて明らかとした。

最新の研究では、当施設を含む全国から集積された、“頸椎” OPLL 患者約 1500 名の全ゲノム相関解析 (GWAS) によって、OPLL の発症しやすさ (疾患感受性) に関わる 6 つのゲノム領域 (6p21.1、8q23.1、8q23.3、12p11.22、12p12.2、20p12.3) の一塩基多型 (SNP) が OPLL の発症と有意に関連することが明らかとなっている (Nakajima et al. Nature Genetics 2014)。またこの研究をもとに、骨化に伴い発現が変化する 5 つの遺伝子が疾患感受性遺伝子として同定されたが、これらだけでは OPLL の病態のすべてを説明できないことから、まだ見つかっていない複数の遺伝子が存在すると考えられている。しかしながら、頸椎 OPLL 患者は背景因子に多様性が大きく、数千から数万人単位でサンプルを集積しなければ上記以外の疾患感受性遺伝子を検出することが難しいとされていた。

また OPLL は遺伝的素因に環境因子が加わり発症する多因子疾患と考えられ、環境因子の同定も重要となる。代表的な環境因子である食習慣については、1990 年代のいくつかの調査から、OPLL 患者は肉類を好まず、植物性蛋白質優位の食品摂取傾向があることが示唆されている。また運動習慣 (インスリン血症の改善) や長時間の同一姿勢を避けることが OPLL の進行予防に有用とする報告もあるが、推測の域を出ない。現在までに得られた OPLL の発症、進行に関わる環境因子のいくつかの手がかりは、治療や予防に結びつくレベルには至っていない。

上記の課題を克服するためには、特徴や背景が一致した疾患亜群で解析を行う必要があった。OPLL 患者の中でも特に胸椎 OPLL 患者は、比較的若年発症が多く、高度な肥満を有すること、高血圧、糖尿病を高率に併発し、黄色靭帯骨化や広範囲の OPLL などの極めて強い骨化傾向を有する、という特徴的な背景を持つ疾患亜群である。胸椎 OPLL 患者は OPLL の発症、進展に関与する遺伝的背景もしくは環境因子の暴露を強く受けた患者群である可能性があり、病因探索研究の対象として適していると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では胸椎 OPLL 患者に焦点を当て、新規の疾患感受性遺伝子の同定と、肥満 / 糖代謝と骨代謝のクロストーク関連因子を探ることにより、OPLL を増悪させる環境因子の同定を目指す。

3. 研究の方法

(1) 胸椎 OPLL 患者に焦点を当てた GWAS 解析で OPLL の発症と関連する一塩基多型 (SNP) と疾患感受性遺伝子の同定

胸椎 OPLL 患者 400 例。その他、既に頸椎 OPLL の GWAS 解析で集積済みのデータのうち胸椎 OPLL を合併する 200 例の情報を利用し計 600 患者のデータを解析

被験者からの検体の採取とその測定項目

血液中の白血球より DNA を抽出し集団を対象とする相関解析。文部科学省バイオバンクで収集されている非 OPLL 患者のデータをコントロールとし患者検体の遺伝子情報と比較。

(2) 環境因子としての肥満、糖、酸化ストレスと骨代謝との関連の検討

肥満、骨代謝関連の血清学的検査

目標検体は 200 例。アディポカイン (レプチン、アディポネクチン、TNF- α)、オステオカルシン、低カルボキシル化オステオカルシン、インクレチン (GLP-1)、ビタミン A、B6 を測定し、BMI や疾患重症度、摂取、CT での骨化巣の大きさとの関連を相関解析、多変量解析。

4. 研究成果

(1) GWAS 解析による OPLL の発症と関連する一塩基多型 (SNP) と疾患感受性遺伝子の同定

3 コホートから成り立つ OPLL 患者 2,010 人を含む日本人 22,016 人を対象とし GWAS メタ解析を行った。さらに OPLL を頸椎・胸椎 OPLL に分類し、サブタイプでの GWAS メタ解析を行った。GWAS メタ解析結果と既報の日本人 99 形質の GWAS 要約統計量を用い、OPLL と他形質との遺伝的相関 (GC) を算出した。有意な CG の示された形質に対し、メンデルランダム化解析

(MR)を行い形質と OPLL との因果関係を評価した。また BMI の遺伝的リスクスコア (PRS)を作成し OPLL サブタイプ間での効果量を比較した。

GWAS メタ解析で 14 の有意な遺伝子領域を同定した。うち 8 つは新規領域であり TMEM135, WWP2 など骨代謝と関連する候補感受性遺伝子を同定した。さらに頸椎 OPLL で 3 領域, 胸椎 OPLL で 8 領域の有意な遺伝子領域を同定した。GC は 2 型糖尿病, BMI と正の相関, 脳動脈瘤, 骨粗鬆症と負の相関を示した。MR により高 BMI, 高骨密度と OPLL に有意な因果関係が示された。しかし、2 型糖尿病との因果関係は示されず、既報の 2 型糖尿病と OPLL の関連には高 BMI の交絡が示唆された。BMI-PRS の効果量は頸椎 OPLL と比較し胸椎 OPLL で有意に高かった。これらについては論文に投稿中である。

(2) ビタミン A および B6 と OPLL の増悪

栄養摂取調査により、胸椎 OPLL 患者は非靭帯骨化症被験者と比較して vitamin A および vitamin B6 の栄養摂取不足があることを明らかとした。全国多施設研究で集積された胸椎 OPLL 患者 306 名のうち、発症あるいは診断から 3 年以内の患者 77 名(男性 32 名,女性 45 名)である。対照群は年齢をマッチさせた非靭帯骨化症患者 101 名(男性 52 名,女性 49 名)である。血液中のレチノール当量 (vitamin A) およびピリドキサル (vitamin B6) を測定し両群を比較した。胸椎 OPLL 患者は血清 vitamin A および vitamin B6 低値であることを(食習慣調査の結果を)検証し、特に血清 vitamin A 値が靭帯骨化の重症度と関連することを報告した (Endo T, et al. Global Spine Journal 2021)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Endo Tsutomu, Takahata Masahiko, Koike Yoshinao, Iwasaki Norimasa	4. 巻 38
2. 論文標題 Clinical characteristics of patients with thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 63～69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-019-01026-8	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 -
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 1～11
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 無
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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 遠藤努, 高畑雅彦, 小池良直, 久田雄一郎, 岩崎倫政, 今釜史郎, 安藤圭, 小林和克, 加藤仁志, 海渡貴司, 金山雅弘, 川口善治, 坂井宏旭, 池川志郎
2. 発表標題 胸椎後縦靭帯骨化症の骨化進展に関与する補酵素（ビタミン）の血清学的評価
3. 学会等名 日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤努, 高畑雅彦, 小池良直, 岩崎倫政, 今釜史郎, 安藤圭, 小林和克, 加藤仁志, 海渡貴司, 金山雅弘, 川口善治, 坂井宏旭, 池川志郎
2. 発表標題 胸椎後縦靭帯骨化症の重症化に関与する補酵素（ビタミン）の血清学的評価
3. 学会等名 日本整形外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤努
2. 発表標題 1. 若年発症の胸椎OPLL患者は高度な肥満と強い骨化傾向の特徴をもつ
3. 学会等名 第136回北海道整形災害外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤努
2. 発表標題 2. 若年発症の胸椎後縦靭帯骨化症患者は高度肥満と強い骨化傾向の特徴をもつ
3. 学会等名 第8回JASA (Japan Association of Spine surgeons with Ambition)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤努
2. 発表標題 3. 若年発症の胸椎OPLL患者は高度肥満と強い骨化傾向の特徴をもつ
3. 学会等名 第48回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤努
2. 発表標題 4. 高度な肥満を呈する胸椎後縦靭帯骨化症の重症化に食習慣は影響するか
3. 学会等名 第92回日本整形外科学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤努
2. 発表標題 6. 若年発症の胸椎後縦靭帯骨化（OPLL）患者は高度な肥満と強い骨化傾向の特徴をもつ
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 / 第37回日本肥満治療学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	高畑 雅彦 (TAKAHATA MASAHIKO) (40374368)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	

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
---------	---------