

PRESS RELEASE

2023年7月7日
理化学研究所、北海道大学
静岡県立総合病院、静岡県立大学

脊柱後縦靱帯骨化症の発症原因の一端を解明

—日本人を対象とした世界最大規模のゲノム解析—

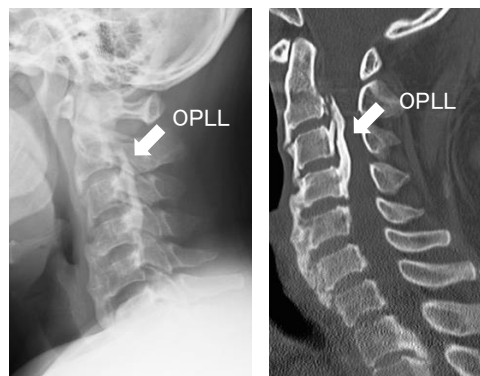
理化学研究所（理研）生命医科学研究センターゲノム解析応用研究チームの小池良直客員研究員（北海道大学大学院医学研究院整形外科学教室）、寺尾知可史チームリーダー（静岡県立総合病院免疫研究部長、静岡県立大学特任教授）、骨関節疾患研究チーム（研究当時）の池川志郎チームリーダー（研究当時）、中島正宏研究員（研究当時）、北海道大学大学院医学研究院整形外科学教室の高畑雅彦准教授らの共同研究グループは、日本人を対象にした大規模なゲノムワイド相関解析（GWAS）^[1]を行い、脊柱後縦靱帯骨化症（ossification of posterior longitudinal ligament : OPLL）の発症に関わるゲノム上の新しい疾患感受性領域（遺伝子座）^[2]を同定しました。

本研究成果は、OPLLの病因のさらなる解明と、新しい治療法や予防法の開発に貢献するものと期待できます。

OPLLは椎体（背骨）の後ろを縦走する後縦靱帯が骨に変化し、脊髓や神経を圧迫して、手足のしびれや痛み、運動障害などを引き起こす原因不明の難病です。OPLL発症に関し、遺伝要因の関与、肥満や2型糖尿病^[3]など他の疾患との関連が以前より注目されています。

今回、共同研究グループは合計で2,010人のOPLL患者のゲノムデータを用いて、OPLLとしては世界最大規模のGWASメタ解析を行い、8個の新しい疾患感受性領域を同定しました。さらに、OPLLデータと他の96形質（疾患）のデータを遺伝統計学的に解析し、肥満および高骨密度とOPLLの間に因果関係があることを見いだしました。

本研究は、オンライン科学雑誌『eLife』（7月18日付：日本時間7月18日）に掲載されました。



 脊柱後縦靭帯骨化症（OPLL）の画像所見

背景

脊柱後縦靭帯骨化症（ossification of posterior longitudinal ligament : OPLL）は背骨に発生する疾患です（図 1）。椎体後面を縦走する後縦靭帯が骨化することで背骨後方を走行する神経が圧迫され、重篤な運動・感覚障害が生じる難病です。50 歳前後で発症することが多く、日本人を含む東アジア人に多いことが知られています。症状が重度な患者に対しては、神経の圧迫を取り除く手術が行われますが、根本的な治療方法はなく、予防法すら確立されていないのが現状です。

過去の研究から、OPLL は遺伝要因と環境要因が複雑に組み合わさることで発症すると推定されています。OPLL の遺伝要因を明らかにするため、共同研究グループでは、過去にも全ゲノム相関解析（GWAS）を行い 6 個の疾患感受性領域（遺伝子座）を同定し、その後の機能解析により、疾患感受性遺伝子^[4]*RSPO2* の OPLL への関与を発表しました^{注 1, 2)}。しかし、この結果のみでは OPLL の病因を十分に説明できないことから、依然として多くの遺伝要因が OPLL に関与していると推測されていました。

また、OPLL は 2 型糖尿病、肥満度（BMI）^[5] など他の形質との関連が複数報告されています。これらの関連は OPLL の病因をひもとく鍵となりますが、肝心の OPLL との「因果関係」が示されておらず、治療に結び付いていません。

そこで、共同研究グループでは、さらに規模を拡大した GWAS を行うことで、OPLL の治療につながる新しい疾患感受性領域を発見すること、さらには遺伝統計学的な切り口から OPLL の治療法、予防法につながる新しい知見を得ることを目的として本研究を行いました。

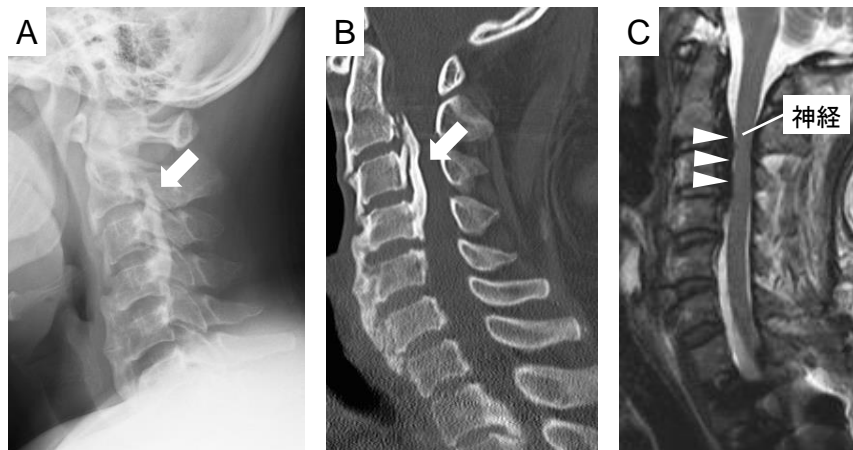


図 1 脊柱後縦靭帯骨化症（OPLL）の画像所見

(A) 頸部レントゲン、(B) CT、(C) MRI の矢状断像。脊柱後縦靭帯の骨化（白矢印）により、神経が前方から圧迫されている（白三角）。

注 1) 2014 年 7 月 28 日プレスリリース「後縦靭帯骨化症（OPLL）の発症に関わる 6 つのゲノム領域を発見」
https://www.riken.jp/press/2014/20140728_1/

注 2) 2016 年 7 月 1 日プレスリリース「後縦靭帯骨化症の発症に関わる遺伝子 *RSPO2* を発見」
https://www.riken.jp/press/2016/20160701_1/

研究手法と成果

共同研究グループは、異なる時期に募集した三つのコホート^[6]の計 2,010 人の OPLL 患者を含む日本人 22,016 人を対象として、世界最大規模の OPLL GWAS メタ解析^[7]を行いました。まず、OPLL 患者の血液検体から DNA を抽出し、ジェノタイピング^[8]を行ったのち、サンプル、一塩基多型 (SNP)^[1]の質を評価し、基準を満たした質の高いサンプル、SNP を選別しました。その後、理研の研究チームが独自に開発した高精度の参照配列^[9]を用いてインピュテーション法^[9]を行い、解析対象の SNP 情報を増やしました。各コホートで GWAS を行った後、メタ解析でコホートデータを統合し、ゲノム上の疾患感受性領域を探索しました (図 2)。その結果、OPLL 全体の解析でゲノムワイド有意水準^[10]を満たす 14 の疾患感受性領域を発見し、うち 8 個は新しい領域で、*TMEM135*、*WWP2* など骨代謝と関連する候補感受性遺伝子を含んでいました。また、GWAS 結果から推定される遺伝的寄与率^[11]は 53%であり、OPLL に遺伝的要素が強く関与していることを裏付ける結果となりました。

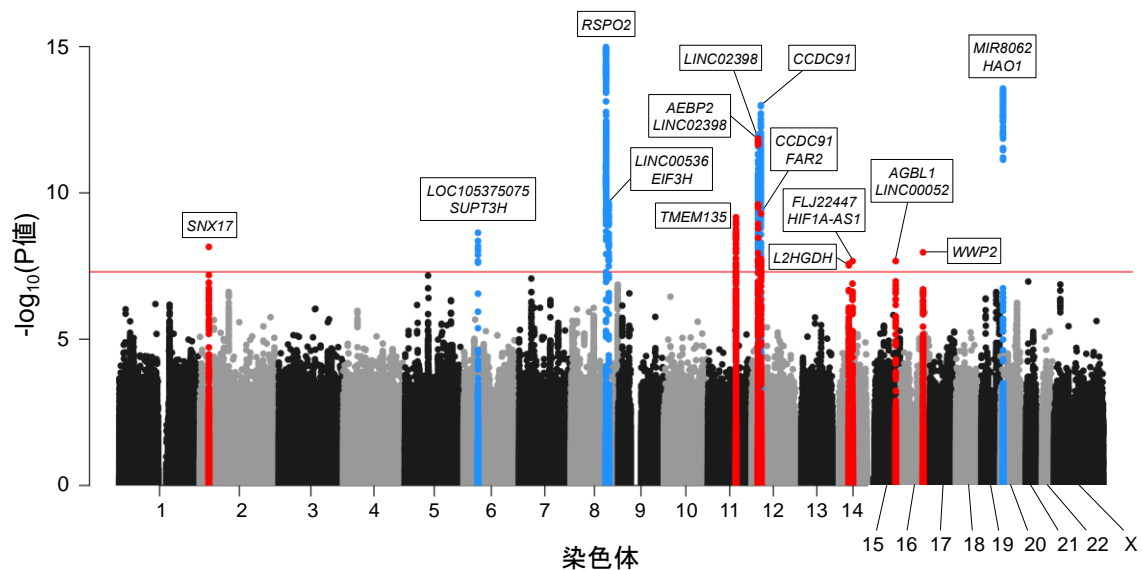


図 2 OPLL 全体を対象とした GWAS メタ解析の結果

横軸が染色体位置、縦軸が解析対象となった全ゲノム領域の P 値を示し、該当する染色体位置における関連の強さを示す。赤線が P 値= 5.0×10^{-8} のゲノムワイド有意水準に該当する。赤、青はそれぞれ新規、既報のゲノム領域 (合計 14 個) を示す。

続いて、上記の OPLL GWAS メタ解析のデータと既報の日本人 96 形質の GWAS 結果を用いて、OPLL とこれらの形質との遺伝相関^[12]を算出しました (図 3)。その結果、OPLL は、BMI、2 型糖尿病と正の遺伝相関を、脳動脈瘤と負の遺伝相関を示しました。また、有意ではないものの、骨粗鬆症とも負の遺伝相関関係の傾向があり、本来あるべきではない所に骨増殖をする OPLL は、骨量が

減少する骨粗鬆症と遺伝的に対極な疾患であると推定されました。

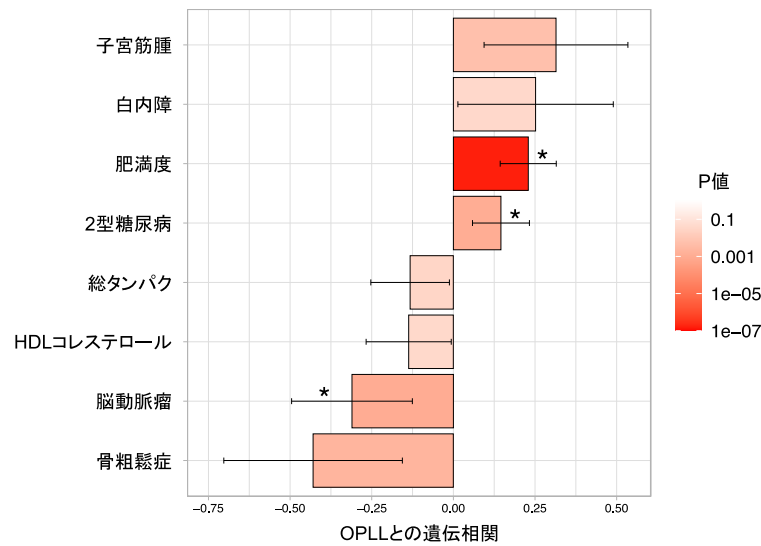


図3 OPLL と他形質の遺伝相関

肥満度、2型糖尿病とは正の相関、脳動脈瘤とは負の相関が見られた。エラーバーは95%信頼区間を、赤色の階調はP値を、*は有意な相関を示す (FDR < 0.05)。HDLはhigh density lipoproteinの略。

次に、形質同士の因果関係を推定するメンデルランダム化解析^[13]を用いて、これらの形質とOPLLの因果関係を推定しました。ここでは、罹患部位によりOPLLを頸椎OPLL、胸椎OPLLに分類し、このサブタイプで評価を行いました(図4)。その結果、高BMIからOPLLへ正の因果関係が示されました。骨粗鬆症の評価に用いられる骨密度に関しては、高骨密度からOPLLへ正の因果関係が示されました。さらに、これらの因果関係は特に胸椎OPLLで強いことが示されました。

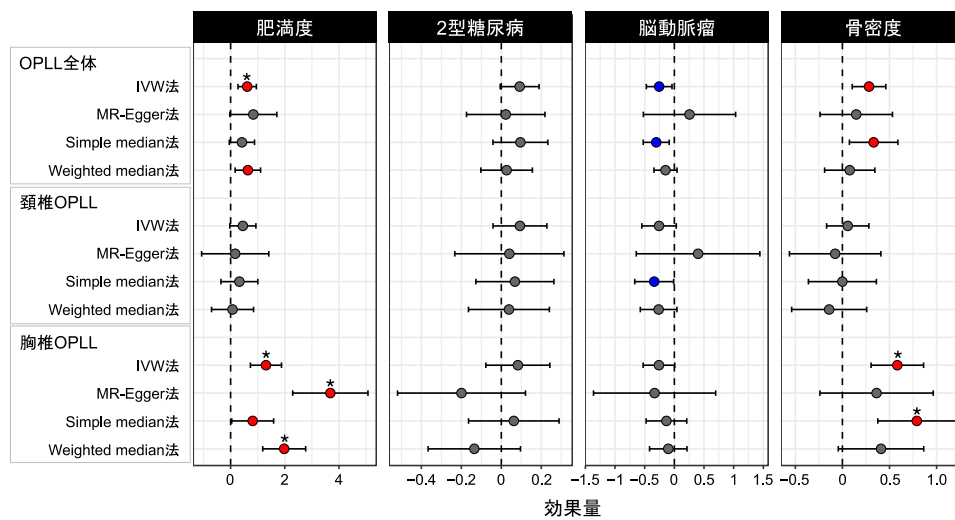


図4 OPLLのメンデルランダム化解析

有意 (P 値 < 0.05) な結果は、正の因果効果については赤の点で、負の因果効果については青の点で示す。エラーバーは 95% 信頼区間を示す。*は多重検定を補正し、より厳しい基準で有意 (P 値 < $0.05/12=4.17 \times 10^{-3}$) なものを示す。

さらに、特に高 BMI と OPLL の因果関係に着目しました。日本人の BMI GWAS データを用いて、遺伝的リスクスコア (PRS) ^[14] を作成し、OPLL サブタイプごとにスコアリングを行い、OPLL 患者における BMI の遺伝的リスクスコア (BMI-PRS) の効果量を比較しました (図 5)。その結果、BMI-PRS の効果量は OPLL に対し、正の効果があることが分かりました。また、その効果量は、頸椎 OPLL と比較し胸椎 OPLL で有意に高いことが分かり、OPLL の中でも特に胸椎 OPLL の発症に肥満が強く関与していることが分かりました。

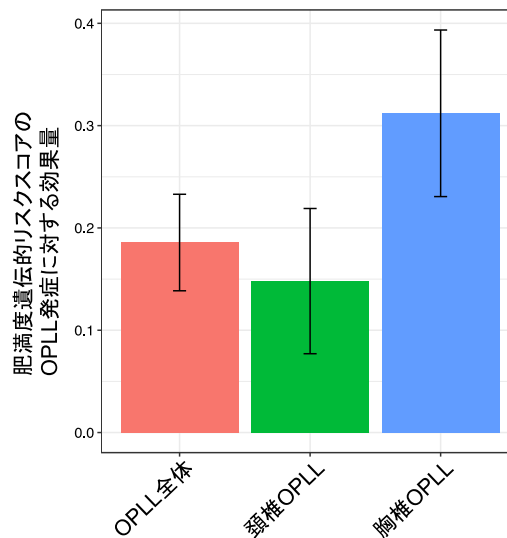


図 5 BMI 遺伝リスクスコア (BMI-PRS) の OPLL に対する効果量

横軸は三つのタイプの OPLL に対する BMI-PRS の効果量を表す。エラーバーは、効果量の 95% 信頼区間。

今後の期待

今回の研究では、OPLL の疾患感受性領域を同定しました。今後、OPLL 発症との関連が明らかになったゲノム領域に存在する遺伝子を介した発症メカニズムを解明することで、OPLL に対する新しい治療法の開発に貢献できるものと期待できます。

また、今回の研究では、高 BMI (肥満) と高骨密度は OPLL に因果関係があることが示されました。今後、これらの形質を標的とした、治療法、予防法の開発が期待できます。

論文情報

<タイトル>

Genetic insights into ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine

<著者名>

Yoshinao Koike, Masahiko Takahata, Masahiro Nakajima, Nao Otomo, Hiroyuki Suetsugu, Xiaoxi Liu, Tsutomu Endo, Shiro Imagama, Kazuyoshi Kobayashi, Takashi Kaito, Satoshi Kato, Yoshiharu Kawaguchi, Masahiro Kanayama, Hiroaki Sakai, Takashi Tsuji, Takeshi Miyamoto, Hiroyuki Inose, Toshitaka Yoshii, Masafumi Kashii, Hiroaki Nakashima, Kei Ando, Yuki Taniguchi, Kazuhiro Takeuchi, Shuji Ito, Kohei Tomizuka, Keiko Hikino, Yusuke Iwasaki, Yoichiro Kamatani, Shingo Maeda, Hideaki Nakajima, Kanji Mori, Atsushi Seichi, Shunsuke Fujibayashi, Tsukasa Kanchiku, Kei Watanabe, Toshihiro Tanaka, Kazunobu Kida, Sho Kobayashi, Masahito Takahashi, Kei Yamada, Hiroshi Takuwa, Hsing-Fang Lu, Shumpei Niida, Kouichi Ozaki, Yukihide Momozawa, Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments, Masashi Yamazaki, Atsushi Okawa, Morio Matsumoto, Norimasa Iwasaki, Chikashi Terao, and Shiro Ikegawa

<雑誌>

eLife

<DOI>

10.7554/eLife.86514

補足説明

[1] ゲノムワイド関連解析 (GWAS)、一塩基多型 (SNP)

生物集団のゲノム塩基配列中には、一つの塩基が他の塩基に置き換わった多様性が見られ、これを一塩基多型という。ゲノムワイド関連解析は着目した形質に関連する SNP を、全ゲノム領域にわたって探索する手法である。GWAS は genome-wide association study、SNP は single nucleotide polymorphism の略。

[2] 疾患感受性領域 (遺伝子座)

疾患の発症に関連している染色体上の領域のこと。

[3] 2 型糖尿病

糖尿病には、大きく分けて 1 型、2 型、その他の特定の機序や疾患によるもの、妊娠糖尿病の四つの型がある。2 型糖尿病では、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性 (インスリンの働きが悪くなること) が合わさることで血糖値が上昇し、糖尿病になる。発症には、遺伝因子 (家系) と環境因子 (過食・肥満・運動不足などの生活習慣) の両者が深く関わっている。

[4] 疾患感受性遺伝子

単一遺伝子病の原因遺伝子のように、遺伝子に変異があると必ず発症するというものではなく、変異があると発症しやすくなったり、逆に発症しにくくなったりする遺伝子を指す。リスク遺伝子ともいう。

[5] 肥満度 (BMI)

肥満度を測るための国際的な指標で、体重 (kg) ÷ 身長 (m) ÷ 身長 (m) で算出される。BMI は body mass index の略。

[6] コホート

一定期間にわたって観察される同一の性質を持つ集団。コホート研究では、一定期間集団を観察・追跡することにより特定の疾病に関わる共通の因子を検討する。

[7] メタ解析

複数の統計解析の結果を統合するための統計手法。メタアナリシスとも呼ばれる。

[8] ジェノタイピング

プローブと呼ばれる塩基を検出するための DNA 断片が、チップ上に高密度に敷き詰められた SNP アレイを用いて、SNP の塩基情報を解析する手法。

[9] 参照配列、インピュテーション法

インピュテーション法は、SNP アレイでは測定できない遺伝的変異を推定し、補完する遺伝統計学的手法。参照配列は、インピュテーション法で用いられる、DNA 全ゲノムシーケンスデータを基にした配列のこと。本研究では、独自に作成した日本人の全ゲノムシーケンスデータを多く含む参照配列を用いた。

[10] ゲノムワイド有意水準

GWAS では多重検定を補正するため、有意水準である 0.05 を 100 万で割り、 5.0×10^{-8} 未満という有意水準を用いることが一般的である。

[11] 遺伝的寄与率

疾患は環境要因と遺伝的要因の影響を受ける。遺伝的要因が疾患発症に寄与する割合を遺伝的寄与率という。数値が大きいほど遺伝的要因からの影響が大きい。

[12] 遺伝相関

ゲノム情報から算出された 2 形質間の相関のこと。遺伝相関は 1 から -1 までの値をとり、正・負の値はそれぞれ正・負の遺伝相関を示す。

[13] メンデルランダム化解析

SNP を変数として用い、2 形質間の因果関係を推定する遺伝統計学的手法。IVW (inverse variance weighted) 法のほか、MR-Egger 法、simple median 法、weighted median 法など複数の方法が存在する。

[14] 遺伝的リスクスコア (PRS)

GWAS で解析した数十～数千の SNP のデータを用いて、個人の遺伝的な疾患危険度 (リスク) を数値化したスコア。このスコアは実際の疾患発症リスクと相関することが示されており、スコアが高い人ほどその疾患発症リスクが高くなる。今回の研究では BMI のデータを用いて高 BMI (肥満) の危険度をスコア化した。PRS は Polygenic Risk Score の略。

共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター

ゲノム解析応用研究チーム

チームリーダー	寺尾知可史 (テラオ・チカシ)
	(静岡県立総合病院 臨床研究部免疫研究部長、 静岡県立大学 薬学部 ゲノム病態解析講座 特任教授)
客員研究員	小池良直 (コイケ・ヨシナオ)
	(北海道大学大学院 医学研究院 整形外科学教室 大学院生)
上級技師	富塚耕平 (トミヅカ・コウヘイ)
研究員	劉 暁溪 (リュウ・ギョウケイ)
客員研究員	大伴直央 (オオトモ・ナオ)
客員研究員	末次弘征 (スエツグ・ヒロユキ)
客員研究員	伊藤修司 (イトウ・シュウジ)
客員研究員	呂 幸芳 (ロ・シンファン)

骨関節疾患研究チーム (研究当時)

チームリーダー (研究当時)	池川志郎 (イケガワ・シロウ)
	(現 ゲノム解析応用研究チーム 客員主管研究員)
研究員 (研究当時)	中島正宏 (ナカジマ・マサヒロ)
客員研究員 (研究当時)	多久和紘志 (タクワ・ヒロシ)

ファーマコゲノミクス研究チーム

特別研究員	曳野圭子 (ヒキノ・ケイコ)
-------	----------------

基盤技術開発研究チーム

チームリーダー	桃沢幸秀 (モモザワ・ユキヒデ)
上級テクニカルスタッフ	岩崎雄介 (イワサキ・ユウスケ)

北海道大学大学院 医学研究院 整形外科学教室

教授	岩崎倫政 (イワサキ・ノリマサ)
准教授	高畑雅彦 (タカハタ・マサヒコ)
特任研究助教	遠藤 努 (エンドウ・ツトム)

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

教授	鎌谷洋一郎 (カマタニ・ヨウイチロウ)
----	---------------------

国立長寿医療研究センター

メディカルゲノムセンター

センター長	尾崎浩一 (オザキ・コウイチ)
-------	-----------------

研究推進基盤センター

センター長	新飯田俊平 (ニイダ・シュンペイ)
-------	-------------------

OPLL GWAS 研究グループ (所属は研究協力当時、敬称略)

北海道大学整形外科 (高畑雅彦、遠藤 努、岩崎倫政、小池良直)、名古屋大学整形外科 (今釜史郎、小林和克、中島宏彰、安藤 圭)、大阪大学整形外科 (海渡貴司、柏井将文)、金沢大学整形外科 (加藤仁志)、富山大学整形外科 (川口善治)、函館中央病院整形外科 (金山雅弘)、総合せき損センター整形外科 (坂井宏旭)、慶應義塾大学整形外科 (松本守雄、宮本健史、辻 崇)、東京医科歯科大学整形外科 (大川 淳、吉井俊貴、猪瀬弘之)、東京大学整形外科 (谷口優樹)、岡山医療センター整形外科 (竹内一裕)、鹿児島大学整形外科 (前田真吾)、福井大学整形外科 (中嶋秀明)、滋賀医科大学整形外科 (森 幹士)、自治医科大学整形外科 (星地亜都司)、京都大学整形外科 (藤林俊介)、山口大学整形外科 (寒竹 司)、新潟大学整形外科 (渡辺 慶)、弘前大学整形外科 (田中利弘)、高知大学整形外科 (木田和伸)、浜松医科大学整形外科 (小林 祥)、杏林大学整形外科 (高橋雅人)、久留米大学整形外科 (山田 圭)、理研生命医学科学研究センタ

一（池川志郎、寺尾知可史）筑波大学整形外科（山崎正志）

研究支援

本研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」（研究代表者：筑波大学整形外科 山崎正志教授）、全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会（増田靖子会長）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業基盤研究（B）「運動器疾患の Multi disease GWAS 解析」（22H03207、研究代表者：池川志郎）、同基盤研究（C）「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」（19K09566、研究代表者：遠藤 努）、整形災害外科学研究助成財団研究助成（研究代表者：小池良直）、AO Spine Japan Research 助成金（研究代表者：高畑雅彦）、寿原記念財団（研究代表者：高畑雅彦）、日本医療研究開発機構（AMED）難治疾患実用化研究事業「シングルセル統合ゲノム解析が解き明かす強皮症の病態基盤の開発」（22ek0109555、研究代表者：寺尾知可史）、同ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発「先天的/後天的構造多型に着目した免疫/精神疾患病態解明に関する研究開発」（21tm0424220、研究代表者：寺尾知可史）、同革新的がん医療実用化研究事業「体細胞モザイクのがん発症および予後因子としての意義解明の開発」（21ck0106642、研究代表者：寺尾知可史）、一般社団法人日本リウマチ学会 JCR 次世代基礎研究推進プログラム「脊椎関節炎解析の基盤となる日本人の組織特異的遺伝子発現とエンハンサーマップの構築」（研究代表者：寺尾知可史）による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター

ゲノム解析応用研究チーム

チームリーダー

寺尾知可史（テラオ・チカシ）

（静岡県立総合病院 免疫研究部長、静岡県立大学 特任教授）

客員研究員

小池良直（コイケ・ヨシナオ）

（北海道大学大学院 医学研究院 整形外科学教室）

骨関節疾患研究チーム（研究当時）

チームリーダー（研究当時） 池川志郎（イケガワ・シロウ）

研究員（研究当時） 中島正宏（ナカジマ・マサヒロ）

北海道大学大学院 医学研究院 整形外科学教室

准教授 高畑雅彦（タカハタ・マサヒコ）



寺尾知可史



小池良直



池川志郎



中島正宏



高畑雅彦

<機関窓口>

理化学研究所 広報室 報道担当

Tel: 050-3495-0247

Email: ex-press [at] ml.riken.jp

北海道大学 社会共創部 広報課

Tel: 011-706-2610

Email: jp-press [at] general.hokudai.ac.jp

静岡県立総合病院 総務課

Tel: 054-247-6111 Fax: 054-247-6140

Email: sougou-soumu [at] shizuoka-pho.jp

静岡県立大学 教育研究推進部 広報・企画室

Tel: 054-264-5130

Email: koho [at] u-shizuoka-ken.ac.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。
