



Title	脊柱後縦靱帯骨化症の遺伝学的研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小池, 良直
Description	配架番号 : 2799
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15573号
Issue Date	2023-06-30
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/90400">https://hdl.handle.net/2115/90400</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	KOIKE_Yoshinao_abstract.pdf, 論文内容の要旨



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 小池良直

## 学位論文題名

脊柱後縦靭帯骨化症の遺伝学的研究

(Genetic study for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine)

### 【背景、目的】

脊柱後縦靭帯骨化症 (ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine : OPLL) は椎体後面を縦走する後縦靭帯が骨化することで脊柱管の狭窄をきたし、重篤な運動・感覚障害を生じる難病である。症状が重度な進行例に対しては、脊髄の除圧目的の手術が選択されるが、根本的な治療方法は無く、予防法すら確立されていない。

治療・予防法の確立のためには病因を明らかにする必要がある。OPLL は遺伝的要因と環境要因が複雑に組み合わさることで発症する多因子遺伝疾患と推定されている。OPLL の遺伝的要因を明らかにするため、過去に全ゲノム相関解析(genome-wide association study: GWAS)が行われ6つの疾患感受性領域が発見された。その後の機能解析により、8q23.1の領域に存在する疾患感受性遺伝子 *RSPO2* の OPLL への関与が示された。OPLL の病因の一端が明らかにされたが、この領域のみでは OPLL の病因の一部しか説明できないことから、依然として多くの遺伝的要因が OPLL に関与していると推測されている。

また、OPLL は 2 型糖尿病 (type 2 diabetes: T2D)、肥満度 (body mass index: BMI) など他の形質との関連が複数報告されている。特に T2D に関しては多くの報告がなされている。これらの関連は OPLL の病因を紐解く鍵となりうるが、肝心の OPLL との「因果関係」は示されていない。

本研究は、規模を拡大した GWAS を行うことで、OPLL の治療につながる新規疾患感受性領域を同定すること、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知見を得ることを目的とした。

### 【方法】

異なる時期に募集した3つのコホートの計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 メタ解析を行った。末梢血からDNAを抽出し、ジェノタイプピング後にデータの処理 (quality control) を行い、各コホートでGWASを行った。その後、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同定した。さらに、罹患部位によりOPLLを頸椎 (cervical: C)、胸椎 (thoracic: T)-OPLLに分類し、このサブタイプでのGWAS解析 (サブ解析) を行った。さらに、GWAS解析結果を使用し、Gene-based 相関解析、Summary-based Mendelian randomization (SMR) を行い、さらなるOPLL関連遺伝子を探索した。

次に、GWASデータと既報の日本人99形質のGWAS要約統計量を用い、OPLLとこれらの形質との遺伝相関 (genetic correlation: GC) を算出した。有意なGCを示した形質に対し、メンデルランダム化解析 (Mendelian randomization: MR) を行い、対象形質とOPLLの因果関係を評価した。さらには、MRで有意な因果関係が示されたBMIに関して、遺伝的リスクスコア (polygenic risk score: PRS) を作成し、OPLLサブタイプ毎でスコアリングを行い、OPLL患者におけるBMI-PRSの効果量を比較した。

【結果】 OPLL 全体 (All-OPLL) の解析で 14 の疾患感受性領域を同定した。うち 8 つは新規領域で、*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た。サブ解析により、C-OPLL で 3 つ、T-OPLL で 8 つの疾患感受性領域を同定した。うち、C-OPLL の 1 領域、T-OPLL の 8 領域は All-OPLL や他のサブタイプで同定されないものであったが、その領域内の殆どで、最も P 値の低い SNP (リード SNP) は稀な多型であった。

Gene-based 相関解析では 5 つ、SMR では 3 つの関連遺伝子を同定した。特に、Gene-based 相関解析で同定された *SFRP4*、*DLX6*、SMR で同定された *PLEC* は過去の研究で骨代謝への関与が報告されている。

GC は T2D、BMI と正の相関を、脳動脈瘤、骨粗鬆症と負の相関を示した。引き続き行った MR により、高 BMI から OPLL へ正の因果関係が示された。骨粗鬆症の評価に用いられる骨密度 (bone mineral density: BMD) に関しては、高 BMD から OPLL へ正の因果関係が示された。さらに、これらの因果関係は特に T-OPLL で強いことが示された。一方で、過去の研究で最も注目されていた T2D に関しては OPLL への因果関係は認めなかった。OPLL サブタイプ間で BMI-PRS の効果量を比較したところ、その効果量は、C-OPLL に比し T-OPLL で有意に高かった。

#### 【考察】

GWAS で新規 8 領域を含む 14 の OPLL 感受性領域を同定した。これらの領域内には骨代謝と関連する候補感受性遺伝子が含まれており、OPLL への関与が示唆された。Gene based 相関解析、SMR により、疾患との関与が疑われる遺伝子 *SFRP4*、*DLX6*、*PLEC* を同定した。今後、これらの遺伝子を標的とした治療法の開発が期待される。GWAS サブ解析ではサブタイプ特有のシグナルを同定したが、その殆どでリード SNP は稀な多型であり、今後の研究で再現性の確認が必要である。

OPLL と BMI、T2D には正の GC、脳動脈瘤、骨粗鬆症には負の GC があり、MR では高 BMI、高 BMD は OPLL と因果関係が示された。既報の T2D と OPLL の関係は OPLL 患者での高 BMI の交絡が疑われた。因果関係が示された高 BMI、則ち肥満と高 BMD への治療介入は OPLL への間接的治療となりうる。高 BMD への治療介入、則ち骨形成を抑制する治療に対しては、骨折危険性増大等の懸念から慎重な検討が必要である。一方、肥満への治療介入は現実的な OPLL 治療選択肢と考えられる。特に肥満を有する T-OPLL 患者は肥満の治療を積極的に検討すべきである。