



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	https://hdl.handle.net/2115/90400
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOIKE_Yoshinao_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏名	小 池 良 直
審査担当者	主査	教授	近 藤 英 司
	副査	教授	高 橋 將 人
	副査	教授	高 橋 誠

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)

脊柱後縦靭帯骨化症 (OPLL) は、重篤な運動・感覚障害を生じる難病である。重症例に対しては、手術が選択されるが、根本的な治療法は無く、予防法すら確立されていない。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である。OPLL の遺伝的要因を明らかにするため、過去に OPLL 患者 1,112 例のゲノム情報を用いた全ゲノム相関解析 (GWAS) が行われ、病因の一端が解明されたが、依然としてその多くが不明である。また、OPLL は 2 型糖尿病 (T2D)、肥満度 (BMI) など他の形質との関連が複数報告されている。これらの形質との関連は、OPLL の病因を紐解く鍵の一つとなりうるが、OPLL との因果関係は示されていない。

申請者は、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に本研究を行った。

研究では、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 における GWAS メタ解析を行った。この結果、OPLL 全体の解析で 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。その後、GWAS データを用いて Gene-based 相関解析、Summary-based Mendelian randomization を行い、さらに複数の候補感受性遺伝子を同定した。

さらに、申請者は上記 GWAS 結果を用いて、OPLL と他形質との関連を評価した。まず、OPLL と他の 99 形質との遺伝相関 (GC) を算出したところ、OPLL は BMI、T2D と正の GC、脳動脈瘤、骨粗鬆症と負の GC があることが分かった。その後、BMI、T2D、脳動脈瘤、骨密度 (BMD) から OPLL への因果関係をメンデルランダム化解析で推定した。その結果、高 BMI、高 BMD から OPLL へ正の因果関係が示された。さらに OPLL を頸椎型 (C-OPLL)、胸椎型 (T-OPLL) に分類し評価したところ、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 は OPLL への因果関係が示されなかった。最後に、疾患危険度の遺伝的要素を数値化する遺伝的リスクスコア (PRS) を用いて、OPLL サブタイプ間で BMI-PRS の効果量を比較したところ、効果量は C-OPLL に比し T-OPLL で有意に高かった。

申請者はこれらの研究結果から、研究で発見された候補感受性遺伝子を標的とした

治療法の開発を期待するとともに、因果関係が示された形質のうち特に高 BMI、すなわち肥満への治療介入は OPLL への現実的な治療法および予防法になりうると結論付けた。

審査の際、まず副査の高橋将人教授から、本研究における実際の労力に関する質問があった。申請者は、今まで臨床医として学んできたものとは全く異なる能力、すなわちコンピューターのプログラミングスキルや遺伝統計学の背景にある数学的知識の習得に最も苦労したと説明した。次に副査の高橋誠教授から、OPLL の型として知られている連続型・分節型での層別化解析に関する質問があった。申請者は、型判別のための画像データを持ち合わせておらず、本研究では未施行であると回答し、後日画像情報を追加することで解析が可能であるため、今後の課題としたいと将来の展望を述べた。また、肥満と OPLL の因果関係に関する質問があった。申請者は、今回の研究では肥満と OPLL を結びつける詳細なメカニズムまでは解明できておらず、機構解明のためのさらなる研究を今後検討したいと回答した。最後に主査の近藤英司からは、人種差が認められている OPLL に関して、その原因となる遺伝的背景を本研究から得ることができないかと質問があった。申請者は、人種差の原因探索のために様々な解析を行ったが、有意な結果は得られなかったと回答した。さらに、申請者は本研究データのみでは人種差を説明することは難しく、将来的に欧米人など他人種での GWAS が実現すれば、人種間で結果を比較することにより新たな知見が得られる可能性が高いと回答した。さらに、肥満への治療介入に関する質問があった。申請者は、肥満への治療介入は現実的ではあるが、効果の確認には数年以上の時間を要すると予測され、長期的な視点で OPLL に対する治療効果を観察していく必要であると述べた。さらに申請者は、実際の臨床において OPLL に対する肥満治療介入研究の準備状況を説明した。

査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。