

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と革新的予防法開発にむけた全国学際研究
2. 研究開発代表者：岩本幸英（国立大学法人九州大学・大学院医学研究院整形外科学 教授）
3. 研究開発の成果

1・疫学調査：

133 症例 178 対照（目標：150 症例 300 対照）について臨床疫学特性に関する情報収集を完了し、症例群はほぼ目標数に達した。マッチド・ペアが完成している 90 症例 156 対照の一次解析結果から、食事からのビタミン E 摂取による本症の発生リスク低下、経口避妊薬内服による本症の発生リスク上昇を示すデータが得られている。

また、定点モニタリングの継続により、既に、新患症例：約 4,000 人、手術症例：約 3,500 人を登録した。

2・ゲノム解析：

昨年度、骨壊死 1165 症例の収集を完了し、GWAS の一次解析（コントロール 4935 例、層別化解析を含む）で有望な SNP を 3 つ同定した。

本年度は、GWAS の二次解析（層別化による GWAS）に向けた追加症例収集を行い、目標とした症例数が得られた（骨壊死症例：合計 1592 症例、SLE 有りで骨壊死無し：394 症例、SLE 有りで骨壊死有り：439 症例）。8 月より第二回目の GWAS を開始し、実験自体は 10 月に終了した。目下、遺伝統計学的解析中である。本年度中に候補遺伝子の同定を行える見込みである。

また、COL2A1 異常と本症との関連についてゲノム解析を行い、有意な結果が得られた。現在、論文投稿中である。さらに、COL2A1 異常を有する患者 2 名からの iPS 軟骨細胞樹立にも成功した。今後は、軟骨細胞へと分化を誘導し、その際に認められた異常を解析し予防法開発にむけた創薬へと発展させる。

3・病態解析：

グルココルチコイド過剰は活性酸素産生増大と一酸化窒素（NO）産生抑制による血管内皮機能の障害を惹起し、特発性大腿骨頭壊死症要因の一となる事を提唱した。そこで、CYP 代謝の影響を受けにくい脂溶性スタチンであるピタバスタチンに注目し、ピタバスタチンが、グルココルチコイド過剰モデルマウスにおいて、活性酸素産生抑制作用に加え、一酸化窒素 NO の bioavailability を改善させる事を報告した。

また、大腿骨頭の圧潰するメカニズムの解析を、有限要素法により明らかにした。壊死を修復する作用により骨梁の肥厚が起こり、同部にメカニカルストレスが加わることにより圧潰を来す可能性が明らかとなった。本結果に基づき、下記の発生予防と並行し、圧潰による発症予防に向けた研究が加速すると考えられる。

4・骨壊死予防法の開発：

世界初のプロジェクトとして、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の3要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の発生予防の臨床研究を開始した。現在、中核施設（慶応大、九州大）にて臨床研究を行っている。現在、三症例の収集が完了した。新規のSLE患者のリクルートが今後の課題である

5・有効な外科的治療の開発およびその啓発：

世界で初めての試みである骨壊死患者に対する人工物置換術登録監視システムも、既に 4024 症例（世界最多）が登録を完了しており、今後も登録を継続しつつ、人工物置換における合併症と耐用性、そして危険因子を経年的に解析し、最新の情報を医療現場へ提供し、有効な治療法を啓発する。

6・研究成果の普及：

特発性大腿骨頭壊死症友の会（患者会）での講演や第 42 回日本股関節学会における各種シンポジウムにより、研究成果の普及に努めた。