

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 後縦靭帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究  
(英語) Clarification of the pathology and development therapies for the Ossification of the posterior longitudinal ligament
- 研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 整形外科 教授 松本守雄  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine, Professor Morio Matsumoto
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) 後縦靭帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究  
開発課題名： (英語) Clarification of the pathology and development therapies for the Ossification of the posterior longitudinal ligament
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院 整形外科 教授 大川淳  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Orthopaedic Surgery, Tokyo Medical And Dental University Graduate School of Medicine, Professor Atsushi Okawa  
理化学研究所 統合生命医科学センター・骨関節疾患研究チーム  
チームリーダー 池上志郎  
RIKEN Center for Integrative Medical Sciences,  
Team Leader Shiro Ikegawa  
京都大学ウイスル・再生医科学研究所 教授 戸口田淳也  
Department of Tissue Regeneration, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, Professor Junya Toguchida  
慶應義塾大学医学部 整形外科 特任准教授 堀内圭輔  
Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine, Associate Professor Keisuke Horiuchi

慶應義塾大学医学部 整形外科 特任准教授 宮本健史

Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of  
Medicine, Associate Professor Takeshi Miyamoto

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・医療関節材料開発講座

特任准教授 前田真吾

Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medical and  
Dental Sciences, Kagoshima University,

Associate Professor Shingo Maeda

東京医科歯科大学 難治疾患研究所分子薬理学講座

准教授 江面陽一

Department of Molecular Pharmacology, Medical Research Institute,  
Tokyo Medical and Dental University,

Associate Professor Yoichi Ezura

滋賀医科大学臨床検査医学講座 准教授 茶野徳宏

Department of Clinical Laboratory Medicine, Shiga University of  
Medical Science, Associate Professor Tokuhiko Chano.

弘前大学大学院医学研究科病態薬理学講座 准教授 古川賢一

Department of Pharmacology, Hirosaki University Graduate  
School of Medicine, Associate Professor Kenichi Furukawa

弘前大学大学院医学部附属病院リハビリテーション部 講師 和田簡一郎

Department of Rehabilitation, Hirosaki University Hospital,

Associate Professor Kanichiro Wada

東京大学医学部付属病院整形外科・脊椎外科 講師 斉藤琢

Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,  
The University of Tokyo, Associate Professor Taku Saito

福井大学医学部 整形外科 助教 中嶋秀明

Department of Orthopedics and Rehabilitation Medicine,  
Faculty of Medical Sciences, University of Fukui,

Assistant Professor Hideaki Nakajima

群馬大学医学部 整形外科 教授 筑田博隆

Department of Orthopaedic Surgery, Gunma University Hospital,  
Professor Hirotaka Chikuda

富山大学医学部 整形外科 准教授 川口善治

Department of Orthopaedic Surgery, faculty of Medicine,

University of Toyama, Associate Professor Yoshiharu Kawaguchi

滋賀医科大学医学部医学科整形外科学講座 講師 森幹士

Department of Orthopaedic Surgery, Shiga University of Medical  
Science, Associate Professor Kanji Mori

学校法人藤田学園藤田保健衛生大学 准教授 辻崇

Department of Orthopaedic Surgery

Fujita Health University, Associate Professor Takashi Tsuji

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文

Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL)は後縦靭帯が異所性に骨化する原因不明の希少疾患で、現在のところ骨化を抑制する治療法は存在しない。我々は、池川博士（理化学研究所）らのグループとともに、OPLL 発症者 1,130 例と control 7,135 例で Genome Wide Association Study (GWAS)を行い、OPLL の疾患発症と相関する 6 つの遺伝子座を新規に特定した (Nature Genet 2014)。これらの遺伝子座について、我々と池川博士（理化学研究所）、江面准教授（東京医科歯科大学）、斎藤講師（東京大学）、前田特任准教授（鹿児島大学）、茶野准教授（滋賀医科大学）、宮本特任准教授（慶應義塾大学）と共同で、疾患発症に関して候補遺伝子の機能解析を行った。これらの遺伝子座あるいはその近傍に存在する候補遺伝子で、うち、R-Spondin 2 (RSPO2)については当該 single nucleotide polymorphism (SNP)の存在により発現が低下し、内軟骨性骨化が進行することが確認された (Am J Hum Genet 2016)。このことは、RSPO2 の発現低下により靭帯骨化が進行する可能性を示唆している。

大川教授（東京医科歯科大学）、筑田教授（群馬大学）、古川准教授（弘前大学）、和田講師（弘前大学）、森講師（滋賀医科大学）と共同で、OPLL 患者の手術時の検体を収集し、組織標本の作成や、OPLL 由来間葉系幹細胞の樹立、RNA 検体のストックやライブラリー化を行った。これらは、今後 OPLL 候補遺伝子の機能解析が進んだ場合に、それらの遺伝子の発現の強さや局在を解析する上で、強力なツールになることが期待される。

戸口田教授（京都大学）、辻准教授（藤田保健衛生大学）、堀内特任准教授（慶應義塾大学）とで協力し、世界で初めて OPLL 患者の疾患 iPS 細胞の樹立に成功した。この iPS 細胞は兄弟発症で遺伝性が高い患者由来のもので、OPLL の GWAS で同定されたそれぞれの SNPs の病的意義や、異所性骨化形式の解析に有用なツールとなることが期待される。

川口准教授（富山大学）と辻准教授（藤田保健衛生大学）は、OPLL 患者および control から血清を採取し、脂肪酸、リン代謝およびメタボローム解析を実施した。OPLL 患者ではリン代謝異常を呈すること、メタボローム解析でも OPLL 患者に特異的な代謝物の特定に成功しており、病態の解明に繋がることを期待される。

宮本特任准教授（慶應義塾大学）と中嶋助教（福井大学）は、OPLL の疾患モデル動物である tip tow walking (ttw)マウスを用いた解析を行い、ttw マウスではリン代謝異常等を来すことを見出ししている。

斎藤講師（東京大学）、筑田教授（群馬大学）、中嶋助教（福井大学）は、ラットなどの正常動物や ttw マウスから後縦靭帯を含む様々な組織を回収し、遺伝子発現パネルを作成している。候補遺伝子の発現プロファイルを知る上で、有用なツールと考えられる。

以上のように、OPLL の疾患関連遺伝子の同定とその機能解析、疾患 iPS 細胞の樹立、患者由来検体のライブラリー化とその解析、疾患モデルの解析から、OPLL の発症機構および病態の解明と、それらの知見に基づく OPLL の新たな治療法の解析を進めている。

## 英文

Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) is a disease characterized by an ectopic ossification in the posterior longitudinal ligament with unknown mechanisms. At present, we have no effective therapies to inhibit the ligament ossification. Here we undertook comprehensive genome wide association study (GWAS) between OPLL patients (1,130 cases) and control (7,135 subjects), and newly identified six susceptibility loci for OPLL as a collaborative work with Ikegawa (Riken) (Nat Genet 2014). We characterized candidate susceptibility genes for OPLL development located in these loci in collaborations with Ikegawa (Riken), Associate Professor Ezura (Tokyo Medical and Dental University), Associate Professor Saito (The Tokyo University), Associate Professor Maeda (Kagoshima University), Associate Professor Chano (Shiga University of Medical Science) and Associate Professor Miyamoto (Keio University School of Medicine). Among the genes tested, we found that R-Spondin2 (RSPO2) as a susceptibility gene for OPLL (Am J Hum Genet 2016). The identified single nucleotide polymorphism (SNP) by GWAS was located in the promoter region of RSPO2, and the risk allele played a role in inhibiting RSPO2 expression. Reduced RSPO2 expression resulted in promoting endochondral ossification, and thus, RSPO2 was considered a susceptibility gene for OPLL.

We collected surgical specimen such as ossified ligaments from OPLL patients, and established libraries including histological sections, mesenchymal stem cells and RNA samples in collaborations with r Okawa (Tokyo Medical and Dental University), Professor Chikuda (Gunma University), Associate Professor Furukawa (Hirosaki University), Associate Professor Wada (Hirosaki University) and Associate Professor Mori (Shiga University of Medical Science). These libraries are useful tools to assess expression or localization of susceptibility genes for OPLL.

We successfully established disease-specific iPS cells from three independent OPLL patients for the first time in the world in collaborations with Professor Toguchida (Kyoto University), Associate Professor Tsuji (Fujita Health University) and Associate Professor Horiuchi (Keio University School of Medicine). These OPLL-specific iPS cells were established from brethren-onset OPLL patients, who were considered carrying high genetic background to develop OPLL. Thus, the OPLL-specific iPS cells are strong tools to examine the pathological roles of susceptible loci and genes for OPLL development or to evaluate the ossification potential in a cellular level.

We analyzed phospholipid metabolisms and metabolomics in sera collected from OPLL patients and healthy control subjects in collaborations with Associate Professor Kawaguchi (Toyama University) and Associate Professor Tsuji (Fujita Health University). We found that OPLL patients exhibited different patterns of serum phospholipid metabolisms compared with controls. We also found that OPLL patients showed different metabolomic profile in sera. These findings will help to clarify the mechanisms underlying OPLL development.

We utilized animal models for OPLL, tip toe walking (ttw) mice, and found that these mice exhibited abnormal mineral metabolisms in collaborations with Associate Professor Miyamoto (Keio University School of Medicine) and Assistant Professor Nakajima (Fukui University).

We established gene expression panels in various tissues including posterior longitudinal ligament isolated from normal animals such as rats or ttw mice in collaborations with Associate Professor Saito (The Tokyo University), Associate Professor Chikuda (The Tokyo University) and Assistant Professor Nakajima (Fukui University). These panels are useful tool to analyze the expression profile of susceptibility genes for OPLL.

Overall, we successfully determined six susceptibility loci for OPLL, identified and characterized RSPO2 as a candidate susceptibility gene for OPLL, provided OPLL surgical specimen libraries, established OPLL-specific iPS cells, found abnormal metabolism and metabolite in OPLL patients and ttw mice. These findings will provide further

insights into the pathological mechanisms underlying OPLL development and will provide information to develop new therapies for OPLL.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 10 件、国際誌 19 件)

1. 辻崇, 戸山芳昭. 後縦靱帯骨化症のゲノム解析, 整形・災害外科. 2014,57,1449-1453.
2. Mori K, Imai S, Kasahara T, Nishizawa K, Mimura T, Matsusue Y. Prevalence, distribution, and morphology of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament in Japanese: results of CT-based cross-sectional study. Spine.2014, 39(5), 394-9.
3. Harada Y, Furukawa K, Asari T, Chin S, Ono A, Tanaka T, Mizukami H, Murakami M, Yagihashi S, Motomura S, Ishibashi Y. Osteogenic lineage commitment of mesenchymal stem cells from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2014, 443(3), 1014-20.
4. Nakajima M, Takahashi A, Tsuji T, Karasugi T, Baba H, Uchida K, Kawabata S, Okawa A, Shindo S, Takeuchi K, Taniguchi Y, Maeda S, Kashii M, Seichi A, Nakajima H, Kawaguchi Y, Fujibayashi S, Takahata M, Tanaka T, Watanabe K, Kida K, Kanchiku T, Ito Z, Mori K, Kaito T, Kobayashi S, Yamada K, Takahashi M, Chiba K, Matsumoto M, Furukawa K, Kubo M, Toyama Y, Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments, Ikegawa S. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. Nature Genetics. 2014, 99(4), 452-7.
5. 杉田大輔, 内田研造, 中嶋秀明, 竹浦直人, 吉田藍, 馬場久敏. 頚椎 OPLL の骨化前線における軟骨細胞分化肥大に関する転写因子のマイクロアレイを用いた検討. 中部整災誌. 2014,57,873-874.
6. Mori K, Imai S, Nishizawa K, Matsusue Y. Cervical myelopathy due to calcification of the posterior atlantoaxial membrane associated with generalized articular deposition of calcium pyrophosphate dehydrate: a case report and review of the literature. Journal of Orthopaedic Scienc.2015,20(6),1136-41
7. Chiba N, Furukawa K, Takayama S, Asari T, Chin S, Harada Y, Kumagai G, Wada K, Tanaka T, Ono A, Motomura S, Murakami M, Ishibashi Y. Decreased DNA methylation in the promoter region of the WNT5A and GDNF genes may promote the osteogenicity of mesenchymal stem cells from patients with ossified spinal ligaments. Journal of Pharmacological Sciences. 2015, 127(4), 467-73.
8. 竹浦直人, 内田研造, 中嶋秀明, 渡邊修司, 吉田藍, 馬場久敏. 慢性脊髄圧迫モデル (twy/twy mouse) を用いた脊髄血液関門の透過性に関する研究. 中部整災誌. 2015,58,257-258.
9. Hamazaki K, Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, Hamazaki T, Kimura T. Mead acid (20:3n-9) and n-3 polyunsaturated fatty acids are not associated with risk of posterior longitudinal ligament ossification: results of a case-control study. Prostaglandins,

- Leukotrienes & Essential Fatty Acids. 2015,96,31-6.
10. Watanabe S, Uchida K, Nakajima H, Matsuo H, Sugita D, Yoshida A, Honjoh K, Johnson WE, Baba H. Early transplantation of mesenchymal stem cells after spinal cord injury relieves pain hypersensitivity through suppression of pain-related signaling cascades and reduced inflammatory cell recruitment. *Stem Cells*. 2015, 33(6), 1902-14.
  11. Mori K, Kasahara T, Mimura T, Nishizawa K, Nakamura A, Imai S. Prevalence of thoracic diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in Japanese: Results of chest CT-based cross-sectional study. *Journal of Orthopaedic Science*. 2017, 22(1), 105-111.
  12. Saito M, Mulati M, Talib SZ, Kaldis P, Takeda S, Okawa A, Inose H. The Indispensable Role of Cyclin-Dependent Kinase 1 in Skeletal Development. *Scientific Reports*. 2016, 10, 6:20622.
  13. Miyamoto T, Katsuyama E, Kanagawa H, Fujie A, Miyamoto H, Yoshida S, Mori T, Miyamoto K, Sato Y, Kobayashi T, Nakamura M, Matsumoto M, Nishiwaki Y, Hirose H, Kanda T, Saito I, Toyama Y. Vitamin D Deficiency with High Intact PTH Levels is More Common in Younger than in Older Women: A Study of Women Aged 39-64 Years. *Keio J Med*. 2016, 65(2), 33-8.
  14. Tando T, Sato Y, Miyamoto K, Morita M, Kobayashi T, Funayama A, Kanaji A, Hao W, Watanabe R, Oike T, Nakamura M, Matsumoto M, Toyama Y, Miyamoto T. Hif1 $\alpha$  is required for osteoclast activation and bone loss in male osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016, 470 (2), 391-6.
  15. Seya K, Furukawa K, Chiyoya M, Yu Z, Kikuchi H, Daitoku K, Motomura S, Murakami M, Oshima Y, Fukuda I. 1-Methyl-2-undecyl-4(1H)-quinolone, a derivative of quinolone alkaloid evocarpine, attenuates high phosphate-induced calcification of human aortic valve interstitial cells by inhibiting phosphate cotransporter PiT-1. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2016, 131(1), 51-7.
  16. Tsuji T. [Genomic analysis of ossification of the posterior longitudinal ligament]. *Clin Calcium*. 2016, 26(4), 545-52.
  17. Luo J, Huang L, Chen Z, Zeng Z, Miyamoto T, Wu H, Zhang Z, Pan Z, Fujita N, Hikata T, Iwanami A, Tsuji T, Ishii K, Nakamura M, Matsumoto M, Watanabe K, Cao K. Increased sorbitol levels in the hypertrophic ligamentum flavum of diabetic patients with lumbar spinal canal stenosis. *J Orthop Res*. 2016.
  18. Tsuji T, Chiba K, Hosogane N, Fujita N, Hikata T, Iwanami A, Watanabe K, Ishii K, Toyama Y, Nakamura M, Matsumoto M. Epidemiological survey of ossification of the posterior longitudinal ligament by using clinical investigation registration forms. *J Orthop Sci*. 2016, 21(3), 291-4.
  19. 竹浦直人. Blood-spinal cord barrier. *Seikei Geka*. 2016, 67, 554.
  20. Tando T, Hirayama A, Furukawa M, Sato Y, Kobayashi T, Funayama A, Kanaji A, Hao W, Watanabe R, Morita M, Oike T, Miyamoto K, Soga T, Nomura M, Yoshimura A, Tomita M, Matsumoto M, Nakamura M, Toyama Y, Miyamoto T. Smad2/3 Proteins Are Required for Immobilization-induced Skeletal Muscle Atrophy. *J Biol Chem*. 2016, 291(23), 12184-94.
  21. Omata Y, Nakamura S, Koyama T, Yasui T, Hirose J, Izawa N, Matsumoto T, Imai Y, Seo S, Kurokawa M, Tsutsumi S, Kadono Y, Morimoto C, Aburatani H, Miyamoto T, Tanaka S.

- Identification of Nedd9 as a TGF- $\beta$ -Smad2/3 Target Gene Involved in RANKL-Induced Osteoclastogenesis by Comprehensive Analysis. PLoS One. 2016, 11(6), e0157992.
22. Fujita N, Suzuki S, Watanabe K, Ishii K, Watanabe R, Shimoda M, Takubo K, Tsuji T, Toyama Y, Miyamoto T, Horiuchi K, Nakamura M, Matsumoto M. Chordoma-derived cell line U-CH1-N recapitulates the biological properties of notochordal nucleus pulposus cells. J Orthop Res. 2016, 34(8), 1341-50.
  23. 中嶋秀明. 脊髄障害性疼痛. 成人病と生活習慣病 特集「日常診療と慢性疼痛の管理」. 2016,46,835-838.
  24. 竹浦直人, 中嶋秀明, 高橋藍, 本定和也, 北出誠, 小久保安朗. 圧迫性頸髄症モデル (twy マウス) を用いた脊髄障害性疼痛に関する基礎的研究. 中部整災誌. 2016,59,675-676.
  25. Ezura Y, Lin X, Hatta A, Izu Y, Noda M. Interleukin-1 $\beta$  Suppresses the Transporter Genes Ank and Ent1 Expression in Stromal Progenitor Cells Retaining Mineralization. Calcified Tissue International. 2016, 99(2), 199-208.
  26. Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Wada K, Koda M, Matsuyama Y, Takeshita K, Abematsu M, Haro H, Watanabe M, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament A Multicenter Study (JOSL CT study). PLoS One. 2016, 11(8), e0160117.
  27. Kanagawa H, Masuyama R, Morita M, Sato Y, Niki Y, Kobayashi T, Katsuyama E, Fujie A, Hao W, Tando T, Watanabe R, Miyamoto K, Morioka H, Matsumoto M, Toyama Y, Saya H, Miyamoto T. Methotrexate inhibits osteoclastogenesis by decreasing RANKL-induced calcium influx into osteoclast progenitors. J Bone Miner Metab. 2016, 34(5), 526-31.
  28. Morita M, Yoshida S, Iwasaki R, Yasui T, Sato Y, Kobayashi T, Watanabe R, Oike T, Miyamoto K, Takami M, Ozato K, Deng CX, Aburatani H, Tanaka S, Yoshimura A, Toyama Y, Matsumoto M, Nakamura M, Kawana H, Nakagawa T, Miyamoto T. Smad4 is required to inhibit osteoclastogenesis and maintain bone mass. Sci Rep. 2016, 6, 35221.
  29. Nakajima M, Kou I, Ohashi H; Genetic Study Group of the Investigation Committee on the Ossification of Spinal Ligaments., Ikegawa S. Identification and Functional Characterization of RSPO2 as a Susceptibility Gene for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. Am J Hum Genet. 2016, 99(1), 202-7.

#### 学会誌・雑誌等における論文一覧

##### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 当院胸部 CT 受験者からみた胸椎後縦靭帯骨化症の有病率, 口頭, 森 幹士, 笠原 俊幸, 西澤 和也, 西川 淳一, 今井 晋二, 松末 吉隆, 第 87 回日本整形外科学会学術総会, 2014/5/22-25, 国内
2. Genomic Study of Skeletal Diseases, 口頭, Shiro Ikegawa, Seoul (2nd Asia-Pacific Bone & Mineral Research Meeting), 2014/05/31, 国外.

3. 骨・関節疾患のゲノム解析 —パーソナルゲノム時代の疾患研究, 口頭, 池川志郎, 大阪 (第 32 回日本骨代謝学会学術集会), 2014/7/24, 国内.
4. ゲノム研究の進歩と臨床への応用—整形外科領域の現状と課題—, 口頭, 池川志郎, 鹿児島 (第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会), 2014/10/10, 国内.
5. Genomic Study of Common Diseases 常見疾病的基因组研究, 口頭, Shiro Ikegawa, Nanjing (1st Chinese Osteoarthritis Annual Congress), Tokyo (59th Annual meeting of the Japan society of human genetics), 2014/11/22, 国内.
6. Genomic study of bone and joint diseases in east Asia, 口頭, Shiro Ikegawa, Tokyo (59th Annual meeting of the Japan society of human genetics), 2014/11/22, 国内.
7. ゲノムからの疾患の解明 —骨関節疾患を例に—, 口頭, 池川志郎, 東京 (第 4 回 臨床ゲノム医療学会), 2014/11/30, 国内.
8. ゲノムから骨関節疾患へ: 単一遺伝子病と多因子遺伝子病の統合解析, 口頭, 池川志郎, 広島 (広島大学歯学部 特別講義), 2014/12/18, 国内.
9. Genomic study of skeletal diseases: Combined approach using rare monogenic diseases and common polygenic diseases, 口頭, Shiro Ikegawa, Stockholm (2nd Karolinska Workshop on Skeletal Dysplasias), 2015/3/13, 国外.
10. 脊柱靭帯骨化症患者由来の間葉系幹細胞の易骨化能に関連する遺伝子のマイクロアレイによる探索, 口頭, 古川賢一, 千葉紀之, 浅利亨 他, 日本薬理学会年会, 2015/3/20, 国内.
11. ヒト頸椎 OPLL におけるメカニカルストレスが骨化前線部の内軟骨骨化に関与する転写因子に与える影響の検討, 口頭, 杉田大輔, 内田研造, 中嶋秀明, 小久保安朗, 吉田藍, 山岸淳嗣, 馬場久敏, 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2015/4, 国内.
12. 慢性脊髄圧迫モデル (twy マウス) を用いた神経障害性疼痛に関する基礎的研究, ポスター, 竹浦直人, 内田研造, 中嶋秀明, 渡邊修司, 吉田藍, 本定和也, 坂本拓己, 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2015/4, 国内.
13. 脊髄障害性疼痛における活性化ミクログリア/マクロファージに関する多面的研究, ポスター, 内田研造, 中嶋秀明, 渡邊修司, 竹浦直人, 吉田藍, 本定和也, 馬場久敏, 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2015/4, 国内.
14. 当院胸部 CT 受験者からみた胸椎後縦靭帯骨化症の有病率, 口頭, 森 幹士, 笠原 俊幸, 西澤 和也, 西川 淳一, 今井 晋二, 松末 吉隆, 第 124 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会, 2015/4/10-11, 国内.
15. 当院胸部 CT 受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 (DISH) の有病率, 口頭, 森幹士他, 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2015/4/16-18, 国内.
16. ヒト OPLL の骨化巣にかかるメカニカルストレスはインディアンヘッジホッグ (Ihh) とその受容体の発現増加を促進させて軟骨細胞の肥大・成熟を進行させる, ポスター, 杉田大輔, 内田研造, 中嶋秀明, 吉田藍, 本定和也, 坂本拓己, 山岸淳嗣, 馬場久敏, 第 88 回日本整形外科学会学術総会, 2015/5, 国内.
17. 当院胸部 CT 受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 (DISH) の有病率, 口頭, 森幹士他, 第 88 回日本整形外科学会学術総会, 2015/5/21-24, 国内.

18. Genomic study of skeletal diseases: Combined genetics approach using rare monogenic and common polygenic diseases, 口頭, Shiro Ikegawa, Seoul (Samsung Medical Center), 2015/5/28, 国外.
19. Genomic study of common bone and joint diseases: GWAS and after, 口頭, Shiro Ikegawa, Seoul (The 3rd Seoul Symposium on Bone Health/the 27th the Spring Scientific Congress of Korean Society for Bone and Mineral Research), 2015/5/29, 国外.
20. Rare disorders and common problems in the age of deep sequencing, 口頭, Shiro Ikegawa, Lusanne (9th Annual Introductory Course on Skeletal Dysplasias), 2015/7/8, 国外.
21. Big Data 解析の時代: The Era of Big Data Analysis, 口頭, 池川志郎, 東京 (第 33 回日本骨代謝学会学術集会), 2015/7/23, 国内.
22. 脊柱靱帯の異所性骨化に伴う間葉系幹細胞の局在変化, ポスター, 古川賢一, 陳俊輔, 田中利弘 他, 日本骨代謝学会年会, 2015/7/24, 国内.
23. 後縦靱帯骨化症と骨代謝の接点, シンポジウム, 松本守雄, 日本骨代謝学会年会, 2015/7/24, 国内.
24. Combined genetics for rare and common bone and joint diseases, 口頭, Shiro Ikegawa, Istanbul (12th International Skeletal Dysplasia Society), 2015/7/30, 国外.
25. 2015 年度中国関節外科学術大会, 口頭, Shiro Ikegawa, Xi'an (常見骨与關節疾病的基因研究), 2015/9/12, 国外.
26. OPLL 骨化前線における Indian hedgehog とその受容体 GLI2, GLI3, Patched1 の発現に関する検討, ポスター, 杉田大輔, 中嶋秀明, 竹浦直人, 高橋藍, 本定和也, 内田研造, 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2015/10, 国内.
27. 当院胸部 CT 受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 (DISH) の有病率, 口頭, 森幹士他, 第 125 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会, 2015/10/2-3, 国内.
28. 骨・関節疾患の遺伝性疾患研究の最前線, 口頭, 池川志郎, 東京 (日本人類遺伝学会第 60 回大会), 2015/10/15, 国内.
29. 後縦靱帯骨化症のメタボロームプロファイリング, 口頭, 辻崇, 戸山芳昭, 岩波明生, 中村雅也, 松本守雄, 日本整形外科基礎学術集会, 2015/10/23, 国内.
30. Genome study of bone and joint diseases, 口頭, Shiro Ikegawa, Chongqing (10th International Congress of Chinese Orthopedic Association), 2015/11/19, 国外.
31. 胸椎後縦靱帯骨化症に対する術式選択と手術成績, 口頭, 中嶋秀明, 杉田大輔, 本定和也, 竹浦直人, 北出誠, 内田研造, 第 26 回北陸脊椎脊髄外科研究会, 2015/12, 国内.
32. 圧迫性頸髄症に伴う慢性疼痛における血液脊髄関門を介した macrophage の動態, 口頭, 竹浦直人, 中嶋秀明, 高橋藍, 渡邊修司, 本定和也, 北出誠, 杉田大輔, 内田研造, 第 8 回日本運動器疼痛学会, 2015/12, 国内.
33. Adipose- and muscle- derived mesenchymal stem cells from a mouse model with ossification of spinal ligament showed higher differentiation potential into osteocytes, ポスター, Xizhe Liu, Gentaro Kumagai, Ken-Ichi Furukawa et al, Orthopaedic Research Society Annual Meeting 2015, 2016/3/5, 国外.
34. 脊柱靱帯異所性骨化における間葉系幹細胞の遊走の果たす役割, 口頭, 古川賢一, 陳俊輔, 和田簡一郎 他, 日本薬理学会年会, 2016/3/11, 国内.

35. Rare monogenic disease and common polygenic disease, 口頭, Shiro Ikegawa, Oslo (Third Scandinavian Skeletal Dysplasia Workshop) , 2016/3/11, 国外.
36. 後縦靭帯骨化症の発生、進展に関与する遺伝子の検索, ポスター, 猪瀬 弘之, 日本脊椎脊髄病学会, 2016/4, 国内.
37. Genomic study of common spinal disease, 口頭, Shiro Ikegawa, Beijing (6th Jishuitan Orthopedics Forum) , 2016/4/23, 国外.
38. 有病率からみた胸椎靭帯骨化症の関連性 -胸部CT データ解析結果から-, 口頭, 森幹士, 西澤和也, 中村 陽, 今井 晋二, 第 126 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会, 2016/4/8-9, 国内.
39. 後縦靭帯骨化症や黄色靭帯骨化症はびまん性特発性骨増殖症か?, 口頭, 森幹士, 西澤 和也, 中村 陽, 卞 栄満, 今井 晋二, 第 45 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2016/4/14-16, 国内.
40. 頸椎後縦靭帯骨化症患者における全脊椎 CT を用いた棘上・棘間靭帯骨化の評価 -厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・多施設研究-, 口頭, 森幹士, 吉井 俊貴, 平井 高志, 岩波 明生, 竹内 一裕, 中村 雅也, 松本 守雄, 大川 淳, 川口 善治, 第 45 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2016/4/14-16, 国内.
41. Pathogenesis and therapeutic strategy for osteoporosis, シンポジウム, Takeshi Miyamoto, Moscow International Forum of Bones and Joints Disorders, 2016/4/16, 国外.
42. 免疫炎症と破骨細胞分化, シンポジウム, 宮本健史, 松本守雄, 中村雅也, 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016/4/21, 国内.
43. 細胞周期制御因子による軟骨細胞増殖・分化の調節機構, ポスター, 猪瀬弘之, 日本整形外科学会学術集会, 2016/5, 国内.
44. 後縦靭帯骨化症/黄色靭帯骨化症はびまん性特発性骨増殖症か?, 口頭, 森幹士 他, 第 89 回日本整形外科学会学術総会, 2016/5/12-15, 国内.
45. Cdk1 は内軟骨性骨化において必須である, 口頭, 猪瀬弘之, 日本骨形態計測学会, 2016/6, 国内.
46. Evaluation of genetic factors of OPLL using patient- specific iPSC, Kawai S, Hada M, Koyama Y, Ikeya M, Cantas A, Hotta A, Ikegawa S, Nakamura M, Matsumoto M, Yoshitomi H, Matsuda S, Toguchida J, ISSCR, 2016/6/24, 国外.
47. 骨代謝と骨粗鬆症, シンポジウム, 宮本健史, 日本骨免疫学会, 2016/7/8, 国内.
48. Roles of R-spondin2; the susceptibility gene for ossification of posterior longitudinal ligament, ポスター, 相馬一仁, 谷口優樹, 尾市健, 大島寧, 筑田博隆, 田中栄, 矢野文子, 齋藤琢, 日本骨免疫学会, 2016/7/6-8, 国内.
49. 後縦靭帯骨化症の疾患感受性候補遺伝子 RSP02 の検討, 口頭, 相馬一仁, 谷口優樹, 尾市健, 筑田博隆, 田中栄, 矢野文子, 齋藤琢, 日本骨代謝学会, 2016/7/21-23, 国内.
50. IL-1 $\beta$  は間葉系前駆細胞の骨分化誘導に際して *Ank (ANKH)* および *Ent1 (ENT1)* 発現抑制により石灰化進行を促進する, 口頭, 江面陽一, 林欣, 伊豆弥生, 野田政樹, 日本骨代謝学会, 2016/7/21, 国内.
51. ビタミンD と骨粗鬆症, ランチョン, 宮本健史, 第 3 4 回日本骨代謝学会学術集会・第 3 回アジア太平洋骨代謝学会議, 2016/7/23, 国内.

52. 石灰化抑制遺伝子 ENPP1 のリン負荷応答における役割, 口頭, 渡邊隆一, 宮本健史, 松本守雄, 中村雅也, 第34回日本骨代謝学会学術集会・第3回アジア太平洋骨代謝学会議, 2016/7/23, 国内.
53. ヒト頸椎 OPLL 骨化巣における mechanical strain と Ihh signaling の発現に関する検討, 口頭, 杉田大輔, 中嶋秀明, 竹浦直人, 高橋藍, 本定和也, 山岸淳嗣, 小久保安朗, 第31回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10, 国内.
54. 脊髄間葉系幹細胞移植は疼痛関連シグナルおよび炎症細胞浸潤抑制を介して脊髄損傷後疼痛抑制に寄与する, ポスター, 中嶋秀明, 渡邊修司, 本定和也, 高橋藍, 北出誠, 小久保安朗, 第31回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10, 国内.
55. 慢性圧迫脊髄における MRI 輝度変化と血液脊髄関門の透過性変化, ポスター, 竹浦直人, 中嶋秀明, 高橋藍, 本定和也, 坂本拓己, 小久保安朗, 第31回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10, 国内.
56. Cdk1 は骨格形成に必須である, 口頭, 齋藤正徳, 日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10, 国内.
57. 家族性 OPLL 患者由来の iPS 細胞を用いた OPLL 遺伝的要素の検討, 口頭, 川井俊介, 羽田匡孝, 小山優子, 池谷真, Alev Cantas, 堀田秋津, 池川志郎, 中村雅也, 松本守雄, 吉富啓之, 松田秀一, 戸口田淳也, 日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/13, 国内.
58. 後縦靭帯骨化の伸展と高感度 CRP の関連, 口頭, 川口善治, 安田剛敏, 関庄二, 鈴木賀代, 箭原康人, 牧野紘士, 北島勲, 木村友厚, 第31回日本整形外科基礎学術集会, 2016/10/13, 国内.
59. 後縦靭帯骨化症の疾患感受性候補遺伝子 RSP02 の検討, 口頭, 相馬一仁, 谷口優樹, 尾市健, 大島寧, 筑田博隆, 田中栄, 矢野文子, 齋藤琢, 第31回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/13-14, 国内.
60. 遺伝性骨軟骨異常マウス (twy マウス) 組織由来間葉系幹細胞の骨化能解析, ポスター, 劉希哲, 熊谷玄太郎, 藤田拓, 和田簡一郎, 田中利弘, 古川賢一, 石橋恭之, 第31回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/13, 国内.
61. 後縦靭帯骨化症における血清バイオマーカー, 口頭, 川口善治, 安田剛敏, 関庄二, 鈴木賀代, 箭原康人, 牧野紘士, 北島勲, 木村友厚, 第31回日本整形外科基礎学術集会, 2016/10/13, 国内.
62. 後縦靭帯骨化症における基礎研究, シンポジウム, 松本守雄, 宮本健史, 辻崇, 中村雅也, 日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/14, 国内.
63. 胸椎靭帯骨化症の有病率調査 ～身近な臨床研究のヒントを求めて～, 口頭, 森幹士, 第12回信州整形外科放射線科勉強会, 2016/11/11, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脊柱靭帯骨化症 最近の研究成果を踏まえて, 辻崇, 静岡県患者会, 2014/11/1, 国内
2. 後縦靭帯骨化症の治療法開発を見据えて 発症に関わる6つのゲノム領域発券, 辻崇, 徳島県脊柱靭帯骨化症友の会, 2014/11/8, 国内.
3. OPLL, OLF, DISH の頻度と関連性ー胸部 CT 受験者からみた胸椎靭帯骨化症の調査ー, 森幹士, 第88回 かきねの会, 2015/4/4-5, 国内.

4. 後縦靭帯骨化症の最近の知見, 辻崇, 平成 27 年度全国柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会総会, 2015/5/9, 国内.
5. 脊柱靭帯骨化症とはどんな病気, 辻崇, 八王子難病医療講演, 2016/3/26, 国内.
6. ゲノム解析の基礎知識ー病気と遺伝の関係を正しく理解するために, 池川志郎, 徳島 (徳島県脊柱靭帯骨化症友の会 第 10 回記念定例総会及び医療講演交流会), 2016/4/30, 国内.
7. 後縦靭帯骨化症の最近の研究成果を含めて, 辻崇, 平成 28 年度石川県後縦靭帯骨化症友の会, 2016/5/22, 国内.
8. 後縦靭帯骨化症・黄色靭帯骨化症 ～病気の理解と治療、日常生活で注意すること～, 森幹士, 滋賀県米原市滋賀県東近江保健所難病医療講演会, 2016/7/3, 国内.
9. ゲノム解析の基礎知識, 池川志郎, 札幌 (北海道脊柱靭帯骨化症友の会), 2016/9/4, 国内.
10. ゲノム解析の基礎知識 病気と遺伝の関係を正しく理解するために, 池川志郎, 東温 (愛媛大学医学部特別講義), 2016/10/17, 国内.