第21回全脊柱連総会 記念講演 記録

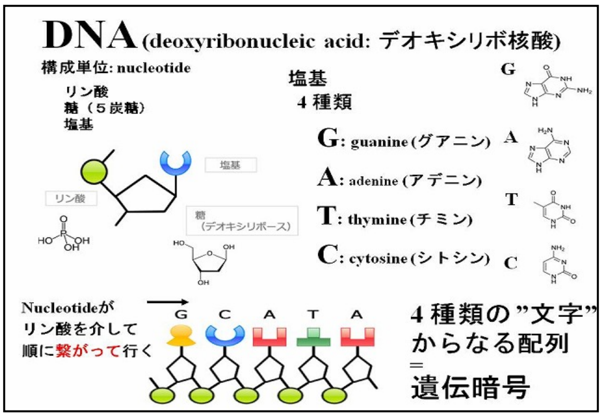
理化学研究所
生命医科学研究センター
骨関節疾患研究チーム
チームリーダー
医学博士　池川志郎先生

理研、理化学研究所ってご存知ですか？　はい、あのきれいな女性研究者がすごい細胞を発見したあの理研です。その理研から来ました。でも、私のいるのは彼女のいた神戸の理研ではなく、鶴見にある「生命医科学研究センター」という、病気の研究をしているセンターです。これはうちのメンバーです。

ここにいるのは、河村君です。彼は、このそばに住んでいます。このちょっと先に IBM 社のコンピュータセンターがあるんです。彼はそこでシステムエンジニアをやっています。私のラボのメンバーの一人でもあります。彼、コンピューターが得意です。私、そういうのが全くだめ。増田さんに、先生、携帯ぐらい持ってよ（笑）と言われています。実は私、携帯使えないんです（笑）。河村君にうちのホームページとか全部作ってもらっています。

ちょっと個人情報になりますが、彼は骨形成不全性という病気なんです。名前の通り、骨がうまくできない病気です。皆さんの場合はいらないところに骨ができる病気、彼の場合は骨がうまくできない病気。全く反対ですが、骨の難病という点では皆さんとトモダチですね。幸い家が近いので今日どうですかと言って声をかけたら来てくれました。今年、京大の医学生の前で彼、講義します。患者さんの立場の方から。その練習もあって、私の喋り方を見て研究してもらおうと思いました（笑）。せっかく来てもらったので一緒に勉強してもらおうと思います。

今日は、先ほど、川口先生のお話にあったゲノム、まず、「ゲノムとは何か」、「遺伝子とは何か」ということからお話させていただいて、それを理解していただいてから、今、どんな研究をしているかという本題に行こうと考えて



います。

では、最初の質問。

「遺伝子」、遺伝子ってなんですか？

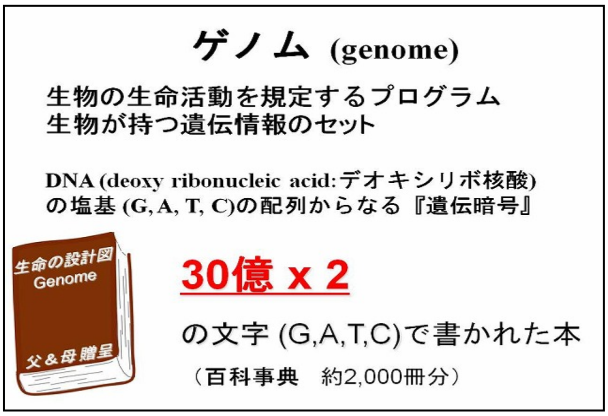
遺伝子って暗号なんです。

私がやっているのは暗号を解く仕事なんです。どんな暗号かっていうと、・・・

DNA＝デオキシリボ核酸。 DNA、リン酸、糖、それから塩基、この３つでできています。

塩基の種類、G　A　T　C。グアニン、アデニン、チミン、シトシン、４種類の塩基があるのです。エステル結合というんですが順番に並んでいるのが DNA です。これがすごーくたくさん並んでいます。４種類あるからこのように G、C、A、T、A、・・・　という塩基の並びができます。GATC の４文字でできた塩基の並び、これを「遺伝暗号」と呼んでいるんです。４つの文字で書かれた暗号です。

次の質問。「ゲノムって何ですか？」



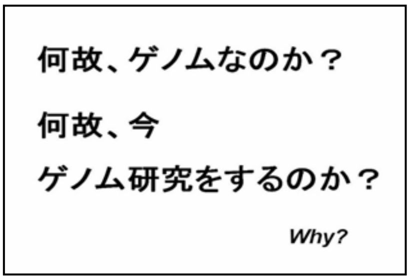
そう、生物の生命活動を規定するプログラム。生物が持つ遺伝情報のセットです。先ほど遺伝子が出てきましたね。遺伝情報。遺伝子の集合体です。遺伝子の集まりがゲノムです。我々を形作っているプログラムです。

ゲノムは塩基の数、GATC の文字でできているといいましたね。では、ゲノムの塩基の数はどれぐらいでしたっけ？

答えは、30 億。おかあさんから 30 億、お父さんから 30 億。30 億かける 2、60 億です。60 億の GATC の文字でできているのが我々の遺伝の暗号ということになります。百科事典にすると 2000 冊分ぐらいあります。

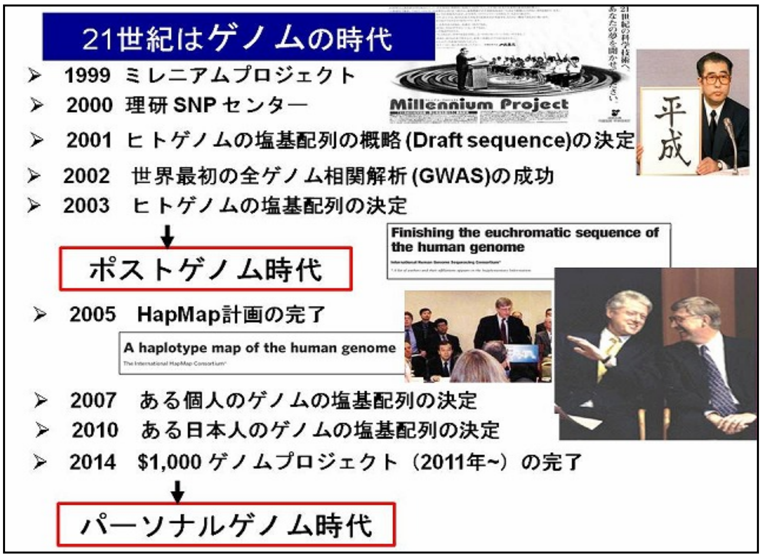
ゲノムの大きさ、どれくらいか？　ちょっとイメージしてみましょう。GATC、一文字１ｍｍで紙に書いてみてください。30 億書くと日が暮れてしまいますから（笑）、GATC、30 個ぐらい書いてみてください。日本の端、南の端、枕崎ぐらいから 30 億の文字、ずーーっと線路に沿って並べていくとどの辺まで行くと思います？　3000km。

そんなこと聞かれてもわっかない？　はい、正解です（笑）。日本の北の端の稚内まで行くぐらいです。それぐらい膨大な文字列なんだそうです。



それでは、「なぜ、ゲノムなのか？　」なぜ　今、ゲノムの研究をやるのか？

理由は 21 世紀というのはゲノムの時代だからです。皆さん、こんなの聞いたことがないですか？　「ミレニアムプロジェクト」平成になったとき始まりました。



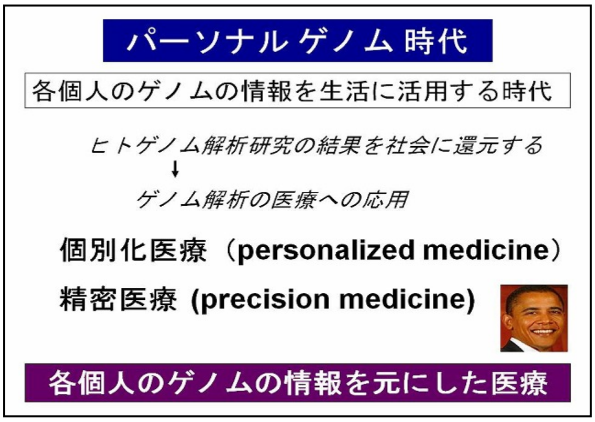
私は、2000 年に理研に入りました。2003 年にはヒトゲノムの塩基配列が出ました。2005 年にはゲノムの地図も作ることもできたし、それから個人のゲノムの配列も分かるようになりました。人という集団としてのだいたいの配列じゃなくて、私の、あなたの塩基の配列、これが分かるようになりました。そういうことでもうパーソナルゲノム時代。個人のゲノム時代というのが今の時代です。

知っていますか、パーソナルゲノム時代。

こんな言葉を聞いたことがあります？

「1000 ドルゲノムプロジェクト」。

1000 ドル＝10 万円ちょっとぐらいです。たった 10 万円ちょっとでゲノムが読める、そういう技術革新をしようというプロジェクトです。これが数年前始まりました。あっという間に完成しまして今は実費 10 万円ぐらいでゲノムのシーケンスが読めてしまいます。私のゲノムもあなたのゲノムも。



ですからもう「パーソナルゲノム時代」です。個人個人のゲノムの情報を生活に利用する、そういう時代がもう来ています。

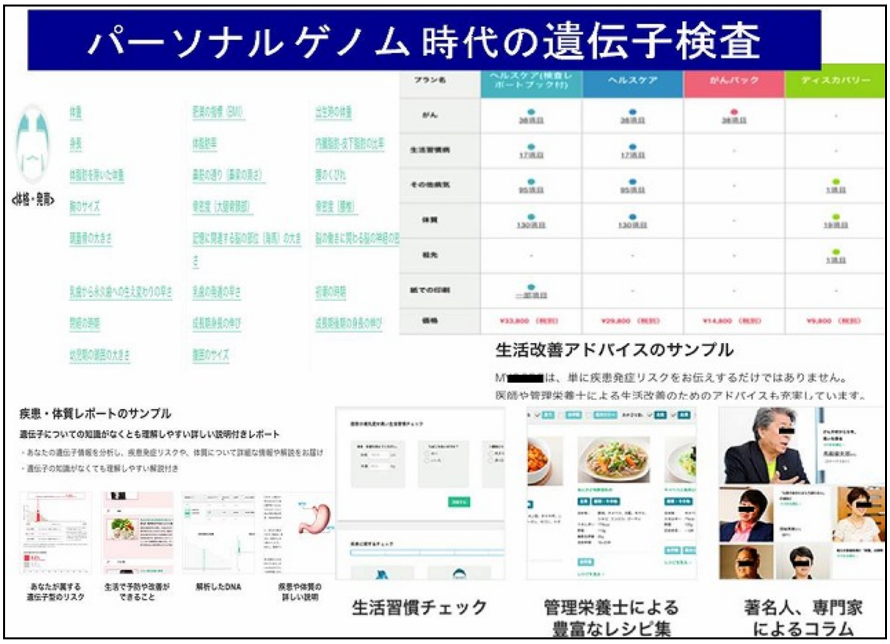
では何に一番利用したらよいのかというと、それは医療ですよね。プログラムのミスが、病気ってことですから、当然、医療に使おうとみんなが考えています。「個別化医療」、「精密医療」、すべて　各個人個人、ゲノムの情報を使って正しい医療をしよう、こういうことを考えています。

そんなこと、まだまだ未来の医療だと思っている人いませんか？　間違いです。もう来てるんです。スマホ持っている人、

「遺伝子検査」で検索してみてください。1600 万件ぐらいヒットします。

もうゲノム情報、いろんなところで利用されています。たとえばこれですね。DTC(direct-to-consumer)遺伝子検査。ゲノム調べるのに、別にお医者さんに行く必要ないんです。　『消費者』のあなたが直接、検査会社のホームページへ行って、ちょこちょこと自分の個人情報を入れて、クレジットカードでお金を払えば、向こうからキットを送ってきます。唾液から DNA を取るキットです。梅干しでもなめながら唾を出して、パッケージに入れてアメリカに送る。先方で解析できたら、パソコンに結果が出ましたと言ってくるから、パスワードをちょこちょこっと入れてコンピュータに入る。2，3 週間ぐらいしたら結果が出てきます。だいたい 100 ドルぐらい、1 万円ぐらいで簡単にできてしまいます。

この女優さん、ご家族に乳がん多かったので、心配だからと検査に出しました。そして、BRC1 という乳がんの遺伝子のリスクをもっていたんで、早めにきれいなおっぱいを切ってしまいました。遠い外国のこと、セレブとかだけの話と皆さん思っているでしょうけれど、皆さんにもできます。



日本でもいっぱいやっています。これは横浜の方の、情報関連の会社がやっているサイトです。ガンですとか、生活習慣病ですとか、いろんなことに関して遺伝子検査をやっています。身長の高い息子が生まれそうだとか、肥満体質だとか、全部、遺伝子検査で調べてくれるそうです。生活改善のアドバイスまでやってくれ、いろんな有名人が教えてくれるサービスもやっているそうです。

私、川口先生と同じ様に、昔は真面目に整形外科をやっていました。整形外科の領域でどんな風に DTC 遺伝子検査、消費者が直接できる遺伝子検査があるか調べてみました。そうするといっぱいリストがあるんですね。整形外科の腫瘍、骨肉腫とかそういう骨の病気

だけではなくて、痛風、変形性関節症、リウマチ、骨粗しょう症か、椎間板ヘルニア、いろんな病気の遺伝子検査がお医者さんに行かなくてもできるんです。値段はたかだか 3 万円ぐらい。

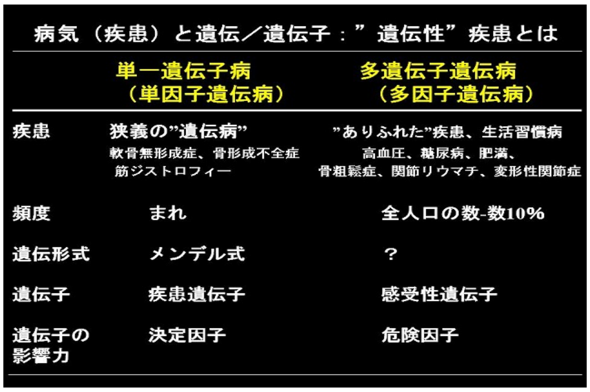
私、OPLL 以外にもいくつかの遺伝子のゲノムの研究をやっているので、ではどんな風に遺伝子診断するのか？見てみました。すると、怒り心頭に達しました。なんでだと思いますか？　私がキレやすいから？　違います。

椎間板ヘルニアの遺伝子を見ると、この遺伝子、このマーカーを調べると分かる、rs4148941 というゲノムのマーカーを一つ調べただけで、あなたはヘルニアになる、あなたはならないと分かると書いてあるんです。それから変形性膝関節症、これも rs7775228、これだけ調べれば分かる、側彎症もこれだけ調べれば分かると書いてあるんです。本当だったらすごいでしょ。

書いてあること、嘘です。

このマーカー見つけたの、私なんです。エライでしょ（笑）。スマホで「池川志郎」を検索していただければ、3000 件ぐらいヒットします。論文でも新聞でも、「一つのマーカーだけに使ってもダメですよ、全然本体は分かりませんよ」と　私はしつこく言っているのに、分かると言っているんです。ですから、キレてしまいました。

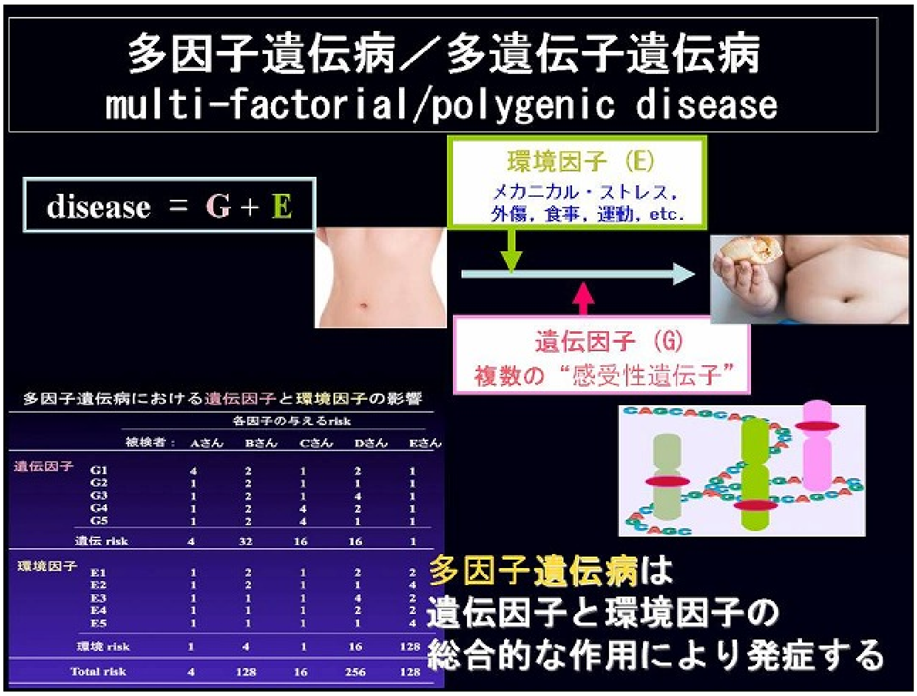
OPLL も一緒です。私、遺伝子 6 つ見つけましたよと偉そうに言っていますが、結局まだ皆さんに成果を還元できてないですよね。すいません。実は 6 つではまだ無理なんです。もっといっぱい遺伝子がある。でもこういう DTC 検査は、一つの遺伝子だけ調べたら分かるような話をしてるんですね。ですから、私、怒るんですね。そんなの絶対　嘘です。



いかに嘘かっていうのを説明します。

遺伝病というのは 2 種類あります。ひとつは「単一遺伝子病」、一つの遺伝子によっておこる病気。これに対して「多遺伝子遺伝病」。多因子遺伝病というのは複数の遺伝子によっておこる病気です。

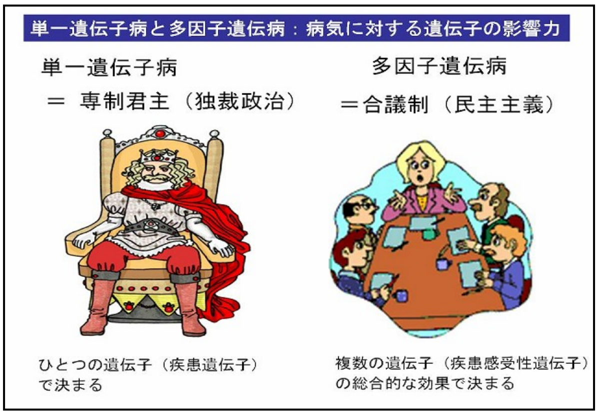
単一遺伝子病というのは分かりやすいです。いわゆる遺伝病、河村君の病気だと、1 型コラーゲン 骨形成不全症、体を作るコラーゲンが異常、誰が見ても遺伝病だと思うのが、単一遺伝子病です。頻度、稀です。いわゆるメンデル式の遺伝を行います。病気の遺伝子を持っていれば病気になる、1 型コラーゲン異常となると病気になる、非常にシンプルな遺伝です。原因遺伝子の影響力が強いんです。



一方､「多因子遺伝病」。これはどんな遺伝をするかというと、非常に複雑な遺伝をします。病気の遺伝子を持っていても必ずしもなるとは限らないんです。OPLL もそうですね。6 つ遺伝子があるといいましたが、一つ二つ持っていても必ずしも OPLL になるわけではないんです。リスクファクターです。持っていれば確率は高くなるということですね。

『多因子遺伝病』？　そんな病気見たことないよと思ってる人、いますよね。間違いです。ありふれた病気、生活習慣病はみんな、多因子遺伝病なんですよ。高血圧、糖尿病、肥満、リウマチ、骨粗鬆症、こんな、全人口の数十パーセント、街歩いている人に聞いたら、だれもがなっているような病気、当たり前の病気、これはみんな多因子遺伝病です。だから遺伝病と自分は関係ないなんて言う人がいたら笑ってしまうんですね。うちの家に遺伝病などないなどという方がいますが、あなた高血圧があるじゃないですか、それ遺伝病なんですよ、あなたの家系、脳卒中、それ遺伝病なんです。

そういった病気が『遺伝する』というのは皆、知っていましたよね。だって、親は子に似る、子は孫に似る。家系内って似ますよね。みんな言いますよね。うちの家系はガン家系とか、おじいさん脳卒中で死んだから危ないな、減塩しようかな、とか思っているのは、おじいさんから何かが伝わってきて、自分もその病気になりやすい体質を持っているか



ら・・・　それは結局、ゲノムの上に書かれたプログラムで、遺伝病なんです。ですから、世の中すべて、遺伝病をもってない人いないはずです。

わかりにくいのは、その遺伝子の影響がそんなに強くないので一つ一つではわからないからです。答えは、たとえて言うと、単一遺伝子病というのは専制君主。王様が行くぞーと言ったら決まってしまう。それに対して多因子遺伝病というのは民主主義ですね。いつまでもごちゃごちゃやっていてなかなか決まらないというイメージですね。要するに一つの遺伝子で決まるか、複数の遺伝子で決まるかということです。

多因子遺伝病は複雑です。どんな風に複雑か？　多因子遺伝病は名前の通り、多因子で決まるんですね。やっかいなのはさらに環境因子が影響するんですね。肥満で考えると、肥満遺伝子を持っていても、ず～と絶食していた。それならやせますよね。高血圧遺伝子をもっていても、食事療法ちゃんとやっていれば当然、血圧下ります。

OPLL もそういう環境遺伝子が分かればいいですね。リン酸を上げてあげれば治るとかが分かればすごいですね。そのために研究しているんですけどね。多因子遺伝病ってそういう風に、複数の遺伝子と、環境因子、総合的な作用によって発症します。

「多因子遺伝」、実際　どう風に考えていけばいいのか、ちょっと演習をやってもらいます。遺伝子はなぜ一つだけ見たのではだめなのか　を理解するためです。

ある多因子遺伝、遺伝子がいっぱいある、病気、例えば OPLL だとします。OPLL 遺伝子１、２、３、４、５、６・・

一つ一つの遺伝子に対して、病気になりやすい人、なりにくいタイプ、当然あります。ですから、ある遺伝子、一つの遺伝子について言うと、皆さん 2 つづつ同じ遺伝子を持っていますから、ある人が持っている病気の遺伝子の数は、０、１、２の、３つのうちのどれかです。病気の遺伝子一つも持ってないか、お父さんの方から貰っているか　おかあさんの方から貰っているか、あるいは両方から貰っているかです。ここで、病気の遺伝子をひとつもっていると、病気に罹るリスクが２倍になるとします。すると、ある遺伝子だけで見ると、一番リスクの低い人に対して、ひとつ持っているとその人は 2 倍のリスクを持っていることになります。2 つ持っていると 2 倍かける 2 倍で 4 倍です。

多因子遺伝病における遺伝因子と環境因子の影響

		各因子の与えるrisk				
	被検者：	A	B	C	D	E
遺伝因子	G1	4	2	1	2	1
	G2	1	2	1	1	1
	G3	1	2	1	4	1
	G4	1	2	4	2	1
	G5	1	2	4	1	1
	遺伝 risk	4	32	16	16	1
環境因子	E1	1	2	1	2	2
	E2	1	2	1	1	4
	E3	1	1	1	4	2
	E4	1	1	1	2	2
	E5	1	1	1	1	4
	環境 risk	1	4	1	16	128
	Total risk	4	128	16	256	128

では、これをもとに、遺伝子診断やっ

てみましょうか。被験者、A、 B 、C 、D 、E から、血液でもいい、唾液でもいい、DNA を採ってきて、ある遺伝子を調べてみる。　さっきみたいにこういうパターンで結果が出てきますね。一つリスク遺伝子持っていたら 1 点、2 つ持っていたら 2 かける 2 で 4 点。するとこういう人はなりやすい、こういう人はなりにくい　という診断ができる。

これが正しいですか？　正しくないの分かりますよね。だって、遺伝子は一つじゃないですね。多因子遺伝病だから、遺伝子はいっぱいあります。OPLL だと分かっているだけで 6 つある。じゃ、他のそれらも調べなければならないですね。遺伝子の影響を一つ一つ調べていく、相関を調べてみると、遺伝子の影響はそれほど高くない人がいる。これひとつだけ見るとすごくハイリスクで危ないと思った人は　全部ちゃんと調べてみると、あまり危なくない。大丈夫だと思っていた人は、実は結構、危ない　ということになります。当たり前ですけど、こんなの一つ調べても分かるわけがない、これが多因子遺伝病です。

実際にはさらに複雑です。遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症するのが、多因子遺伝病ですので、遺伝子だけ考えていても無理です。環境因子、こっちも考えないとだめ。食事とかも。環境因子、それぞれみな違いますので。

ということで、多因子遺伝病、OPLL のような多因子遺伝病をやっつけるためには、遺伝子と、環境因子、車の両輪、これどちらもが回転しないといけないんです。先ほど川口先生、私の研究持ち上げて下さいましたが、私の研究、半分なんです。臨床の研究、これを一緒にやって初めて病気の本態が分かります。

ゲノム情報をどのように医学・医療に生かしていくか？

ゲノムで分かる（分かり得る）こと

病気の原因

病気の感受性/罹り易さ（発症リスク）

進行

重症度

治療に対する反応、治療効果の個人差

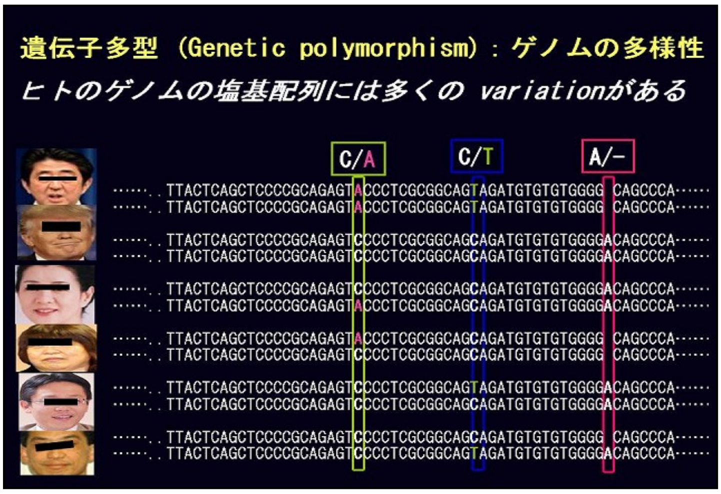
- 薬物治療：消炎鎮痛剤，ヒアルロン酸治療
- 理学療法：運動など
- 再生医療：移植細胞の性能、ホスト組織の状態

次に、ゲノム情報をどのように医学、医療に生かしていくかですが、ゲノムで分かること　どんなことか？　プログラムですから、いろんなことが分かるんです。

病気の原因、もちろん分かります。発症リスク、遺伝子解析ちゃんとできれば、当然分かります。なる、ならないだけではなくて、進行とか重症度も当然分かります。なりやすい人、なりにくい人、重症の人、そうでない人、その違いがどんなプログラムで書かれているか調べていけばいいわけですから。治療による効果、これも分かります。薬物に対する反応、当然、体の中の酵素や代謝産物、そういうもので決まっているはずですから、それは当然、ゲノムの上にプログラムされています。現に抗がん剤の効果などすごく分かるようになりました。薬の副作用などもどんどん防ぐようなことができるようになってきました。

薬効を予測する、薬の副作用を防ぐのなど、どんどん進んでいます。ガンなどもそうですね。もう、効く・効かない、肺がん等でやっていますね。そしたら、薬で起きる不必要

な副作用を防ぐことができます。新たに OPLL 治療薬ができるとします。体に合ったら飲めば効く。効かないタイプの人が薬を飲んだら、お金、副作用--損するだけです。それも分かるようになると思います。ゲノム解析によって難病を研究しよう、OPLL、骨形成不全症、それを私はやろうとしています。



その時のキーワードは、これです。「遺伝子多型」。

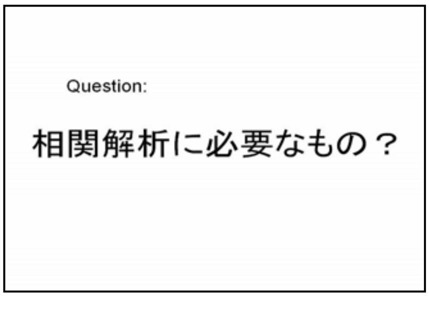
知ってますか？　この研究をしています。個人間の塩基配列の違いです。

私とあなた、あなたと隣の方。ゲノムの塩基配列、30 億かける 2、60 億の塩基配列、あたりまえですけれども、少しずつ違いますよね。もし、プログラムが一緒だったら、こんな風に一緒になってしまいますね。

これが遺伝子多型。塩基配列、ほとんど一緒です。みんなお父さんからワンコピー、おかあさんからワンコピー、30 億かける 2 ですけれど、皆が同じ G、 A 、T、 C-遺伝子の塩基の配列には当然なってないです。いろいろ個性があるんです。かしこい人もいればそうでない・・(笑)、きれいな人もいれば・・(笑)、男前の人もいれば・・(笑)、ほんの少し塩基の配列が違うからなんですね。

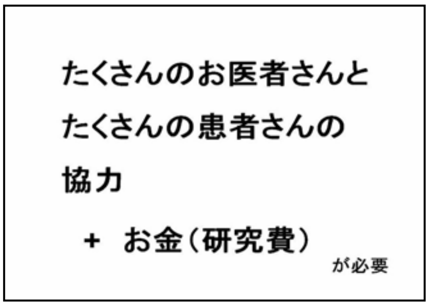
この二人、同じような顔ですが、少しずつ塩基の配列が違います。ではどれくらい違うでしょうか？　何パーセントぐらい違うと思われますか？

正解は 0.1%です。1000 に 1 個です。隣の人の顔を見てください。似たようなもんでしょう。目は二つ、鼻は一つ・・・。これがもしなかったら、多様性のない世界になってしまいます。こうして、ほんの少し違うから、我々もほんの少し違うんですね。だからよく分かり合えるんですね。



この遺伝子多型を利用する研究方法が、「相関解析」です。先ほどからお話ししている多因子遺伝病の遺伝子、疾患感受性遺伝子の同定法です。やっていることは簡単です。

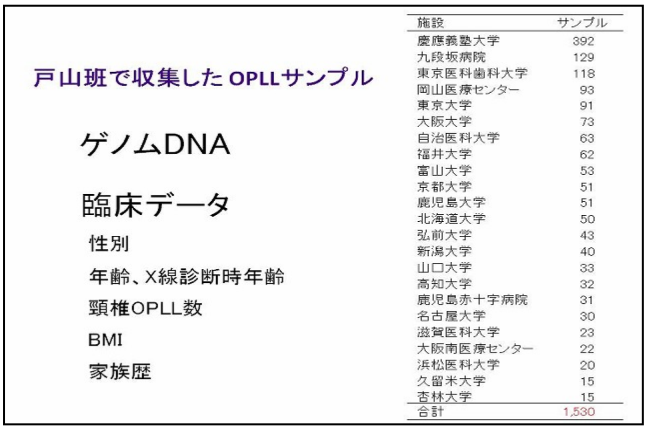
まず最初、phenotyping をする。目の前の患者さんが、OPLL なのか、OPLL じゃないのか診断をするってことです。一人ひとり診断する。次にやることは　genotyping。個人の遺伝子多型、これを調べます。一人ひとりゲノムを調べます。で、集団として遺伝子多型の頻度に差があるかどうか調べます。OPLL の人と OPLL でない人で、その遺伝子の頻度に偏りがないかどうか調べます。原理は簡単です。ある病気の遺伝子多型なら、当然、その病気の人に多いわけ



ですね。病気の人に多い、あるいは少ない、そういう偏りのある遺伝子、その関係を調べていく、それだけです。

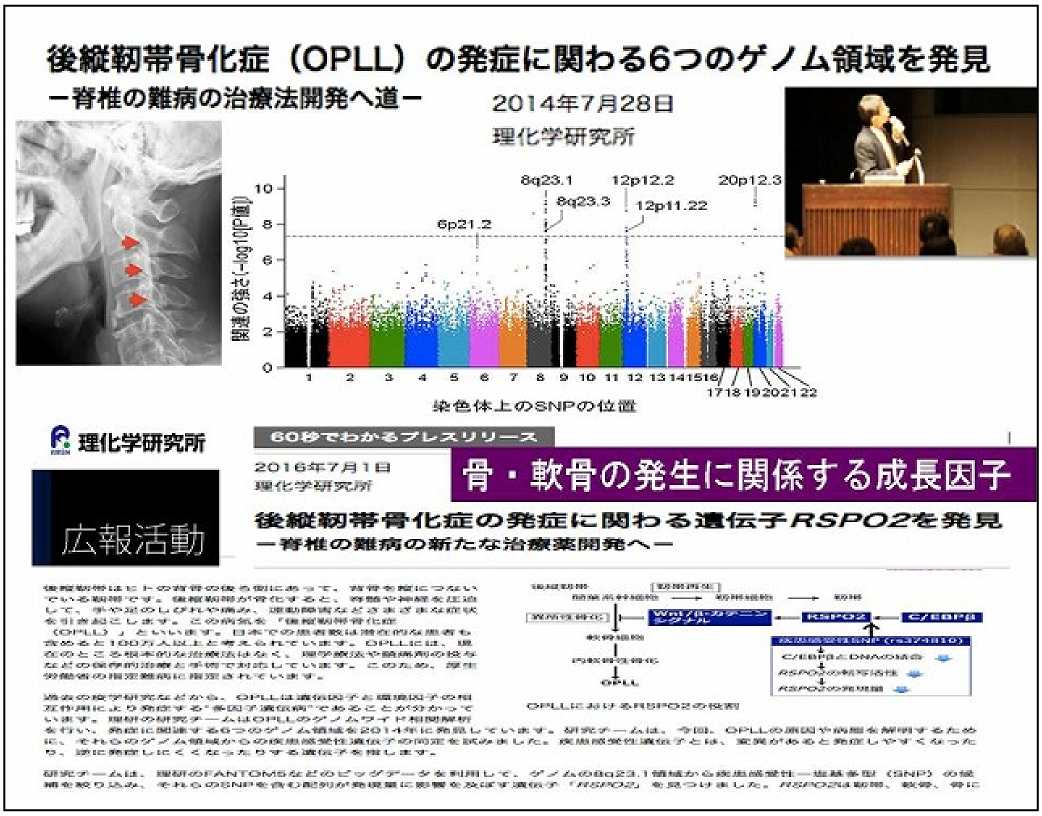
じゃあ、その相関解析に必要なもの、なんだと思いますか？　そう、ちゃんと診断してくれるお医者さんが必要。ひとつ一つの差は非常に少ないですから、たくさんの患者さんの協力が必要になります。ということで、たくさんのお医者さんとたくさんの患者さんの協力が必要ということになります。

さらに必要なものがあります。今、こんな世の中ですので、もひとつ必要なものがありあります。そう、お金（笑）。日本国は現在、ミサイルとかオリンピックとか、あちらのほうにお金がいるようで、医療費とか難病研究のほうにはなかなかお金が回きません。



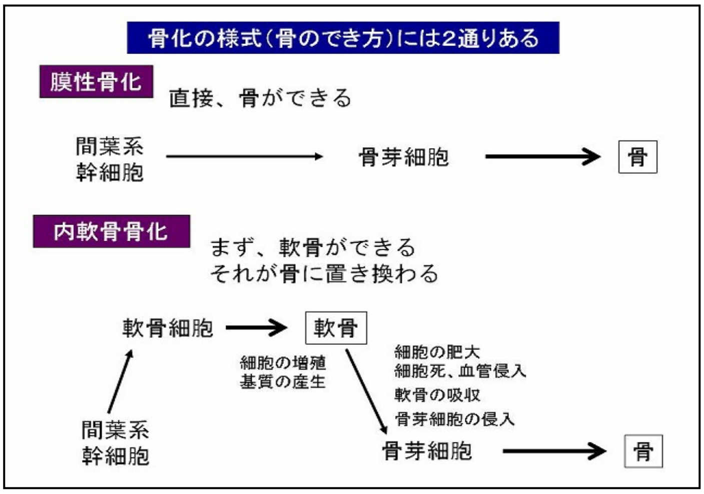
施設	サンプル
慶應義塾大学	392
九段坂病院	129
東京医科歯科大学	118
岡山医療センター	93
東京大学	91
大阪大学	73
自治医科大学	63
福井大学	62
富山大学	53
京都大学	51
鹿児島大学	51
北海道大学	50
弘前大学	43
新潟大学	40
山口大学	33
高知大学	32
鹿児島赤十字病院	31
名古屋大学	30
滋賀医科大学	23
大阪南医療センター	22
浜松医科大学	20
久留米大学	15
杏林大学	15
合計	1,530

でも、日本の、非常に多くのお医者さんに協力していただけました。慶応の戸山先生の時からの研究班の仕事を今は藤田保健大学におられる辻先生が中心になって、ずっとやってくれたんですが、そう、皆さんよくご存じのあの辻先生です。彼が沢山、汗をかいてくれたおかげで、多くの先生方が参加して下さいました。沢山のお医者さんが協力してくれて、沢山の患者さんが協力して下さったおかげで、よい研究をすることができました。本当にありがとうございます。おかげさ



まで、皆さんもご存知の通り、1500 ものサンプルが日本全国から集まりました。臨床データも一緒にいっぱい集めて下さいました。まだ 6 つにすぎないんですが、OPLL の遺伝子の領域を見つけることができました。そして、その中から、RSPO2 という遺伝子を見つけることができました。

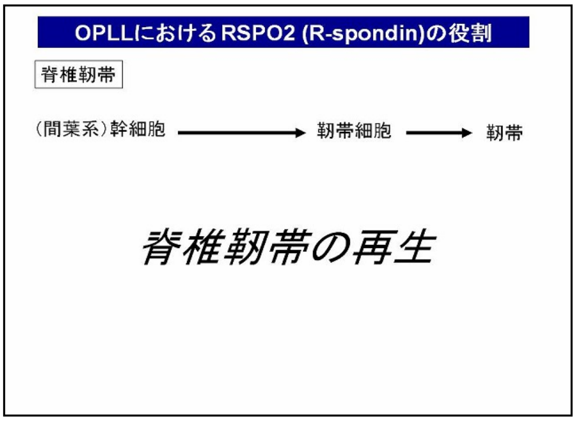
RSPO2 というのはどんなものか説明する前に、まず、骨の基本を説明させてください。骨のでき方には 2 つの様式があります。一つは「膜性骨化」、もう一つは「内軟骨骨化」です。場所によって違うんですけど、大体こんな風に骨ができます。



膜性骨化というのは、骨のもとになる細胞から直接、骨ができるんです。骨のもとになる細胞は、間葉系幹細胞と言います。限定された万能細胞だと思ってください。万能細胞、骨にもなれば、軟骨にもなれますし、靭帯にもなれるし、脂肪にもなれます。多分化能、何にでもなれる細胞、これが骨芽細胞という骨になる細胞になって、それが骨を作ってくれるというのが膜性骨化です。骨のもとになる細胞が骨を作る細胞（骨芽細胞）に直接なって、骨を作る。単純な骨化です。

それに対して、「内軟骨骨化」。実は体のほとんどはこっちで骨はできます。でき方はちょっと変わっていて、まず軟骨ができます。それが骨に置き換わる。

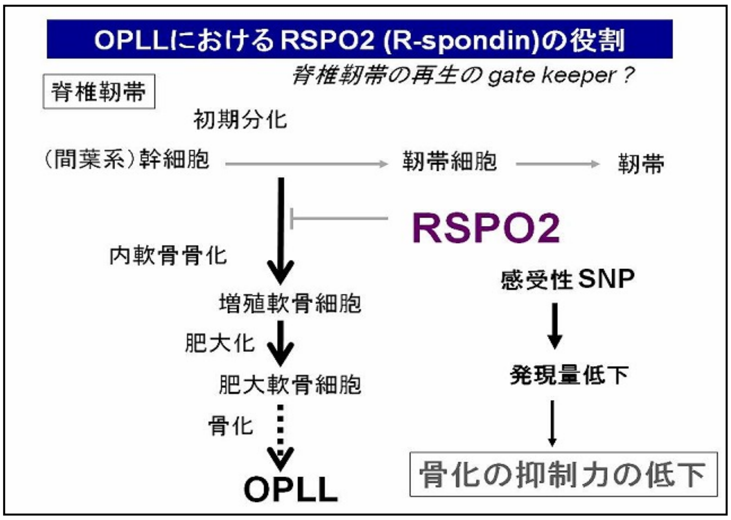
なぜそんなことをするのかというと、プレハブ住宅みたいなものを考えてください。ボクたちの年代、どんどん人が増えましたね。最初から校舎建てるんだったら間に合わないんで、まずプレハブ建てて仮のもの作って、それを壊して校舎を作る、そういうことやったらしいんです。それと一緒です。体が急速にできるときに、まず骨を作る場所を作らないといけない、そうでないとその場所がほかの組織に取られるので、ひとまず軟骨で作っておいて、場所をとってから、ゆっくり骨を作りましょうという、そんなイメージだと思ってください。出発点は一緒です。同じ間葉系幹細胞から来ています。これが直接骨になる細胞になるんじゃなくて、まず軟骨細胞というのに分化します。そしてプレハブ住宅である軟骨をこわして、そこで骨芽細胞というのが入ってきてそれが骨を作る、これが内軟骨骨化です。OPLL はこちら側に関係します。OPLL は内軟骨骨化の異常であると言われています。



では本題の RSPO2、私が発見した RSPO2、この遺伝子、どんな役割をしているかというと、脊柱の靭帯、後縦靭帯でも前縦靭帯、黄色靭帯、なんでもそうですけれども、靭帯は使っているうちに、へたってきますね。細胞の数も減り、

組織の破損も起こるから「再生」をしないといけない。再生のもとはなにかというと、そう、間葉系幹細胞。

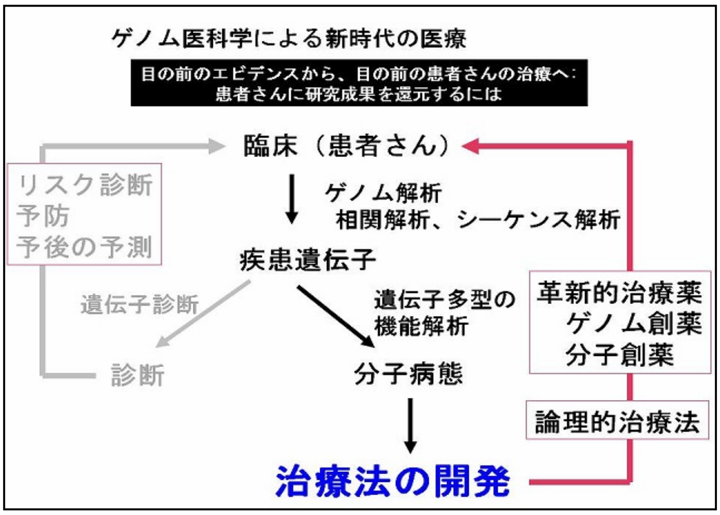
これが靭帯細胞になって、靭帯細胞はコラーゲン産生して靭帯になる。もともとは、幹細胞です。でも、先ほどからお話している間葉系幹細胞は　なんにでもなれる細胞なんですね。だから、靭帯だけではなくて、軟骨にもなるんですね。ここが問題です。



軟骨になったらどうなるのかというと、軟骨はどんどん増えていって、最終的には先ほどお話した内軟骨骨化を起こして、そう、靭帯になるべきところが骨になってしまう、これがOPLLの問題だと考えています。

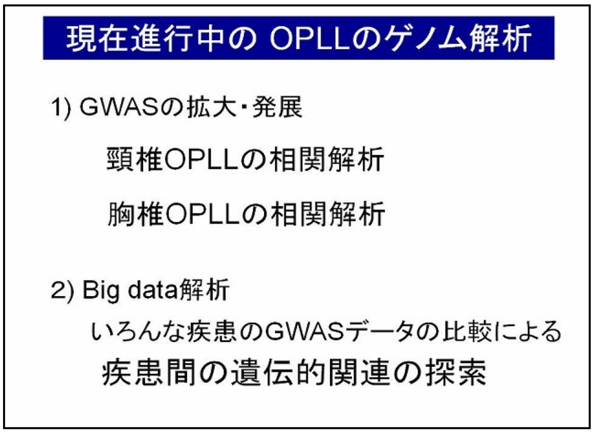
じゃあ　どうすればいいのかということですが、間葉系幹細胞が内軟骨骨化の道に行くのをブロックしているのが、RSPO2 です。

RSPO2 の量が減って、このブロックが効かなくなくなり、靭帯細胞になるのが減って、増殖軟骨細胞になるほうが増える、それが OPLL になる、それが我々が見つけた OPLL の病態です。ですから、このブロックを強くしてやる、サポートしてやれれば、靭帯が骨にならずに、ちゃんと再生してくれるというふうに考えています。



ところで、よく間違っている方がいらっしゃるんですけれども、ゲノム研究、遺伝子研究やって何が分かる？と診断のことを聞かれるんですけれども、もちろん診断に役立ちますよね、ちゃんと遺伝子を見つけて、ちゃんとマーカーを調べれば、そういうリスク診断、正しくできます。それに基づいて、早く見つけていれば、重症にならずに済んだんですね。

予後に関するマーカーが分かれば、「私はものすごく注意してやっていかなければならない」とか、「私はそんなに注意しなくてやっていけるとか」、分かりますね。それは素晴らしいんですが、それ以上に素晴らしいのは、こっち。　分子レベルで、この鍵になる分子が分かれば、例えば、先ほどの RSPO2 が分かれば、それを増やしてやればブロック力が強くなるからそれは OPLL、なりにくくなりますね　という話になります。論理的にゲノムの方から治療法の開発ができると思って研究しているわけです。



最後に、どんな研究をしているか、現在進行中のお話をします。まず、ゲノムのレベルの相関解析。皆さんに手伝っていただいて、2014 年に出したんですけれども、まだ 6 つしか遺伝子、分かってないんです。実際、ほかの病気、たとえば、肥満とかリウマチを見ると、100 も 150 もあります。それでもなかなか全貌が分かったということにはならない。それくらい見つけてやっと治療薬の話になるんですね。リウマチなんかすごく治るようになりましたね。

なんとかそれくらいのレベルには追いつきたい、そのためにはもっと遺伝子を見つけないといけないので、頚椎 OPLL 相関解析、これをやっています。残念ながら厚労省のお金は 1200 人分、実際は 1000 人ちょっと分しかなかったんですが、何とかお金をかき集めて、皆さんからいただいた 1500 件分、全部相関解析にもっていきました。1.5 倍ぐらいの数を得たので、また遺伝子、3 つか 4 つぐらい取れるかな。 それから、皆さんとやったのは頚椎の OPLL ですが、胸椎もやろうと思っています。

2 つ目は、これ、ビックデータ解析。いろんな大量のデータを解析して、それを結び付けていこうとするものです。さっき言いましたいろんな病気、肥満であるとか高血圧、いろんな疾患で相関解析をやっています。病気と病気の関係を調べてみようと思っています。川口先生がさっきお話されたように、いろんな病気が関係しあっているんですね。肥満とか。これがその例です。肥満、もともと OPLL と関係があるんじゃないかという臨床のデータはいっぱいあるんですが、友人が肥満の相関解析のビッグデータをもっていたので、我々の OPLL のビッグデータと肥満のビッグデータを比べてみました。すると、お互い、遺伝子プロファイルは非常に似ていて、OPLL と肥満は、ゲノム的にもプログラム的にも合併している、すなわち、OPLL の遺伝子と肥満の遺伝子がオーバーラップしているのが分かりました。ですから、OPLL が肥満で悪化するのはあたりまえで、OPLL と肥満の遺伝子、かなり似ていますから。OPLL になりやすい人、当然、肥満にもなりやすい、逆もそうです。遺伝的に非常に似ている。これがビッグデータで分かったんです。

頚椎 OPLL に関しては、1100 人で 2010 年にやりましたけど、670 人ぐらいまだ残っていますから。ただこれだけでは 1.5 倍ぐらいしかサイズが大きくなりませんので、再現性を確認しようと、外国のサンプルを使って再現しようと考えています。先ほどの川口先生の話にあった、日本だけの病気ではない、世界の病気ですから、世界の OPLL の患者さん、OPLL の研究者と連携して何とか真実を見つけようと思っています。

それから最後の話は胸椎の OPLL です。これを頚椎 OPLL とは別個に研究しようと思います。なぜかというと、少し、胸椎と頚椎では状況が違うんですよね。考えてみれば分かりますが、胸椎、ノットイコール頚椎 OPLL です。

だって、発症年齢ちょっと違いますよね。胸椎、やはり早いです。女性が多いです。それからポッチャリ型に多い、頚椎 OPLL と共通点もあるけれど、相違点もだいぶあるんですね。やはり遺伝的なバックグラウンド、プログラムもちょっと違うんじゃないかと考えています。そういうことで、別個に、胸椎の患者さんだけ調べてみようとしています。

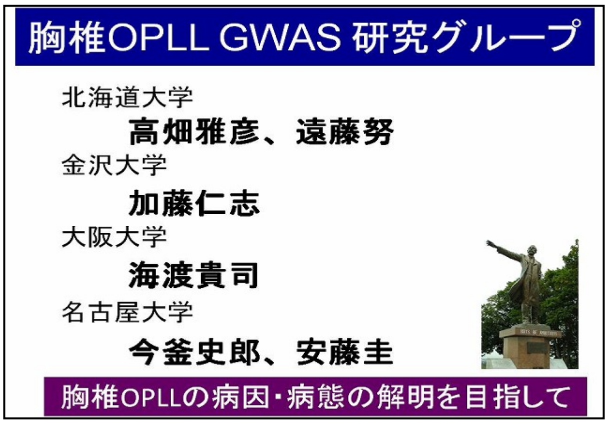
一から 1000、2000 件のデータを集めるのは大変なので、ずっと苦労していました。頚椎 OPLL で集めた血は、先ほどお話したように、先生方が非常にまじめに記録を取ってくれていたんです。胸椎の記録もあります。そこから胸椎も合併している人を拾ってみようと。皆さんからいただいた臨床情報、宝の山でした。頚椎 OPLL だけではなくて、いろんなことに使えます。

ではそのデータはどうだったかというと、1100 件の半分ぐらい、胸椎のデータをちゃんと書いていてくれていました。そのほかは、もともと胸椎には異常はないのか調べてくれてなかったのか分かりませんが。このデータの中に、頚椎だけでなく胸椎にも OPLL がある方は 220 人ぐらいいらっしゃいました。220 名ぐらいの方のサンプルを使って調べてみると、先ほどお話した RSPO2、これが出てきました。それだけではなくて、頚椎からだけでは出なかった遺伝子、10 のマイナス 6 乗、0.0000・・かなり高い相関があるものがあることが分かりました。残念ながら、ゲノムレベルでの確かな相関、マイナス８乗ぐらいの厳しいレベルですが、それには届かないけれど、非常に有効な相関があることが分かりました。ということで研究を拡大してみようと思いました。サンプル、頚椎に使ったあと胸椎にも使えないかと。

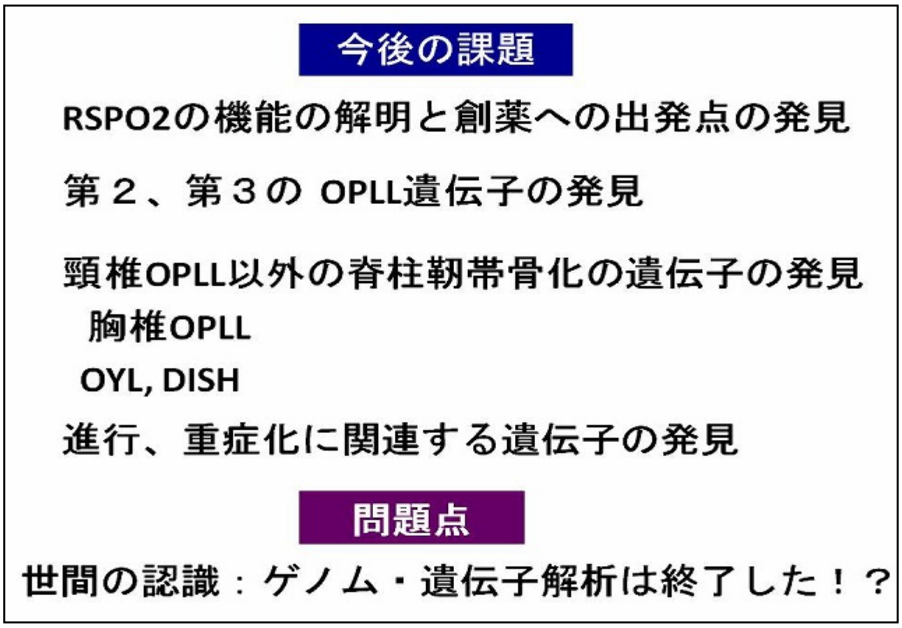
サンプル、手持ちのものだけでは十分ではないので、もう少し、ないかな、もう少し簡単に集められないかなと考えたら、データが来ていないものがあることに気がつきました。そういうことで、日本全国の先生方に、データを送って頂いたけれど、胸椎なし　というデータが来ている人にお願いを出しました。うまくいくと、この 274 と、543、合わせて　800 ぐらいデータがあります。ただ、現状はちょっと厳しいです。今のところ回収率は 10%ぐらい。倫理の話などなかなかできないということもあるのかも知れません。皆さんのはだいぶ前にとったデータなので、無いのかも知れないです。でも返してくれるところは 100%近く返してくれます。数の多いところはあまり回収率が良くないんですね。

事情は分かりますが・・・。辻先生はいまちょっといらっしゃらないので。なにぶん、時間がたってしまいました。2010 年ぐらいになるんですかね。皆さんに協力してもらったのは。もう 8 年前ですからその頃のデータひっくり返して、というのも重たい話ですね。8 年　10 年は長い年月ですから、責任者も変わってしまいましたから、なかなかさっきのようなことは難かしいのかと思います。困った、困ったということも言えないので・・・

実は一部の先生にお願いしました。北海道の高畑先生がイニシアティブ取ってくださって、今、93 サンプルほど新たに集まりました。もし、声をかけられたら、ぜひ協力してい



ただきたいと思います。今回は、胸椎の OPLL の患者さんです。頚椎 OPLL の時に参加していただいた患者さんは結構です。お友達で、胸椎 OPLL の患者さんで、まだ採血をやってられない方がいらっしゃれば､是非参加していただきたいです｡参加していただければ､大変ありがたいです。高畑先生とパイロット的にやって、だいたい感じ分かったんで､今　新たに高畑先生経由でほかの先生にも声をかけていただこうと思っています。



　ということで、今後の課題なんですけれど、RSPO2 の機能を解明して何とか創薬につなげていきたいと思っています。また第 2、第 3、第 4、・・・第 112？の遺伝子を見つけて、それぞれにあった医療、薬を何とか作りたいと思っています。

また、頚椎以外の人、腰椎の OPLL の人、それから OPLL 以外の靭帯骨化症の人、前縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症の方、それらの方もできれば研究してみたいです。ちょっと今は先立つものがないので苦しいんですけれども。

それから、なるかならないだけじゃなくて、進行、重症化に関すること、これも調べようと思っています。これはすぐできるんじゃないかと思っています。幸い進行した人、進行していない人、協力者の先生方がきれいに分けてくれていますので。

目下の一番の問題は､世の中の認識､これが問題です｡新聞に書いてもらっていること､これが一番問題です。　OPLL のゲノム解析、もう終わったという認識を与えていることです。論文を書いてるじゃないですか　もう研究終わったでしょう。遺伝子見つけたじゃないですか、もういいでしょ。なんてことを言われます。やっと、スタートラインについたところなのに。

以上が研究の現状と、これからこうしていこうという私の計画です。ご清聴ありがとうございました。

本ご講演内容は、全脊柱連加盟会会員さんがご覧になれるように DVD 化して、パソコンでも DVD レコーダでも視聴できるようにしています。希望に応じて実費でお送りしますが、目的外視聴と、複製の作成は、固くお断りします。