

長寿医療研究開発費 2020年度 総括研究報告（総合報告）

脊柱管狭窄症の個別化医療基盤の形成（30-2）

主任研究者 渡邊 研

国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（部長）

研究要旨

高齢者のADLを著しく損ない、国内推定患者が300万人を上回る腰部脊柱管狭窄症は、本邦ならびに北米での診療ガイドラインにおいて症候群との位置付けがされている。本研究では、新たな個別化の糸口を得るため、家族内集積例のゲノム解析を中心に据えるとともに老年病の視点から、サルコペニアなどの老化関連病態と脊柱管狭窄症を含む骨関節疾患との関係について臨床と、動物モデルを用いた基礎の視点から検討した。ゲノム解析では家族内集積症例の登録ならびにゲノム解析から、ストレス関連シグナルに関係する遺伝子における新規レアバリエーションを同定した。また、黄色靭帯肥厚についてはマウスモデルでの検討に加え、臨床的関連を評価したところ、靭帯肥厚型では有意に耐糖能不良及びインスリン抵抗性を示した。骨粗鬆症、サルコペニア、栄養状態いずれも靭帯型で有意差を認めなかったが、腰椎アライメント不良を呈していたのは非靭帯型であり、加齢における靭帯肥厚は腰椎保護機構の一部としての生体反応である可能性を示唆する結果であった。さらに成熟筋線維特異的なビタミンD受容体欠損マウスを用いて、ビタミンDの成熟骨格筋への作用ならびにビタミンD欠乏とサルコペニアとの関連性について検討を行ったところ、細胞融合インデックスと筋管径では異なる作用が見出され成熟骨格筋に対するビタミンD作用の二面性に関する知見を得た。

主任研究者

渡邊 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（部長）

分担研究者

酒井義人 国立長寿医療研究センター 整形外科部（部長）

細山 徹 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（副部長）

重水大智 国立長寿医療研究センター バイオインフォマティクス研究部（部長）

研究期間 2018年4月1日～2021年3月31日

## A. 研究目的

腰部脊柱管狭窄症は、臀部から下肢の疼痛やしびれを伴い、その約 90% に歩行障害が認められる運動器疾患である。本症は高齢者に好発し、年々増加傾向にあり、わが国の患者数は 300～600 万人に上ると推定されている。また、疼痛を伴う歩行障害は、高齢者の ADL を低下させるだけでなく社会参加を阻み、QOL の低下とさらには精神的な障害をも招き、介護予防の大きな課題となっている。しかしながら、本症の治療には、短期的効果や疼痛緩和の対症療法と、手術による狭窄圧の除去など、エビデンスに支持される治療法の選択肢は非常に限られている。その上で、新規診断・治療法の開発に資する病態の基礎的な情報が乏しい状況である。本研究の目的は、本症が症候群という位置付けから、ゲノム情報をはじめとした患者個々の特性や臨床情報をもとに層別化・個別化した医療を目指すことにおいて、1) ゲノム医療シーズならびに病態解明の礎となる遺伝要因の同定、2) 靭帯性狭窄の原因とされる黄色靭帯変性肥厚の分子メカニズムの解明と新規治療法の開発、3) サルコペニア等加齢に伴う変化と脊柱管狭窄症等の腰椎疾患における臨床的意義の検証を各サブテーマの目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 脊柱管狭窄症の家族内集積症例のゲノム解析

倫理・利益相反委員会の承認、ならびに参加者の同意のもと、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターに来院・通院されている方を発端者として、家族内協力者を得た。発端者ならびに協力者にはバイオバンク登録にも同意いただき、バイオバンクから試料提供をうけて全ゲノム解析、全エクソーム解析を行った（解析はタカラバイオ社、マクロジェン社）。FASTQ データからの多型・変異の抽出には、Ingenuity Variant Analysis (QIAGEN) もしくは、重水らの構築したパイプラインを用いた。in vitro での検証実験では、抽出遺伝子の野生型ならびにゲノム解析で抽出した変異体を用い、レポーター遺伝子アッセイを用い、シグナリングについて検討した。モデルマウスの作出には CRISPR/Cas9 法を用い、変異を導入したオリゴ DNA、標的配列を含む gRNA、Cas9 タンパク質をマウス受精卵に注入し、得られた産仔より gDNA を抽出、サンガー法により編集を確認した。ゲノム編集マウスを用いた ex vivo での検証実験では尾部椎間板を実体顕微鏡下で摘出したものを用いた。

### 2. 黄色靭帯肥厚分類を用いた腰部脊柱管狭窄症治療成績

研究期間内にデータ収集可能であった腰部脊柱管狭窄症手術患者 352 例（平均年齢 72.7 ± 6.6 歳、48～91 歳、男性 202 例、女性 150 例）につき、術前 MRI T2 強調横断像における最狭窄高位の黄色靭帯面積と骨性脊柱管面積を、面積計算ソフト (SYNAPSE®, FUJIFILM MEDICAL) を用いて計測した。黄色靭帯肥厚の定義は先行研究 (Yoshihito Sakai, et al. Clinical outcome of lumbar spinal stenosis based on new classification according to hypertrophied ligamentum flavum. J Orthop Sci. 22(1), 27-33, 2017) より

得られた、cutoff 値：黄色靱帯/脊柱管面積比 $>0.4275$ を採用した。(図 1) 臨床成績は術前および術後 1 年での visual analogue scale (VAS; 腰痛および下肢痛)、Barthel Index、日本整形外科学会腰痛治療判定基準 (JOA スコア)、Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)、EQ5D、Geriatrics depression scale (GDS)、SF-36 で行った。

### 3. 黄色靱帯肥厚に関連する腰部脊柱管狭窄症における老化因子の検討

腰椎疾患データベース 1093 例のうち 50 歳以上の 1041 例 (平均年齢  $73.3 \pm 8.6$  歳、50-96 歳、男性 562 例、女性 479 例) を対象に解析した。うち対象疾患として腰部脊柱管狭窄症は 971 例、対照として腰部脊柱管狭窄症を認めない腰椎椎間板ヘルニア 70 例を含む。靱帯性狭窄に定義は、過去の自身の報告を基準として黄色靱帯面積/脊柱管面積 $<0.4275$  とした。(2017 Sakai)

### 4. 上位腰椎の黄色靱帯肥厚に関する遺伝素因に関する研究

腰椎は L3/4,4/5 といった下位腰椎に力学的ストレスが集中することにより、加齢性変化は通常下位腰椎に生じる。加齢に伴う変性の影響を受けにくいと考えられる L1/2 椎間における黄色靱帯肥厚を評価することで、遺伝的素因を有する可能性のある靱帯肥厚を抽出できるか検討することを目的として、L1/2 椎間における黄色靱帯面積の分布を調べ、他椎間の分布と比較した。用いた対象は腰部脊柱管狭窄症患者 (LSS) 1068 例 (平均年齢 76.0 歳、男性 550 例、女性 517 例)、腰部脊柱管狭窄症症状を有さない慢性腰痛患者 (CLBP) 303 例 (平均年齢 78.7 歳、男性 109 例、女性 194 例)、計 1371 例である。

L1/2 から L5/s1 の各椎間における黄色靱帯面積/脊柱管面積比を算出し、ヒストグラムを作成し正規性の検定を行った。L1/2 黄色靱帯肥厚の cut-off 値を決定するに際して、young adult mean (YAM) を使用するため、65 歳以下の 221 例のデータも加え、計 1592 例のデータにつき年齢別に黄色靱帯面積/脊柱管面積比 (FCR) を評価し、最適な若年者の年齢の決定を行うための資料を作成した。年齢は 40 歳以下、50 歳以下、60 歳以下の 3 群で FCR の +2SD 値を決定し、 $YAM > +2SD$  に相当する遺伝性黄色靱帯肥厚の割合を比較した。

### 5. 成熟骨格筋に対するビタミン D 作用に関する in vitro での解析

不死化マウス筋芽細胞株 Ric10 (Wada et al., Development. 2002) に対し、筋芽細胞の増殖期および分化誘導期、分化後期 (筋管細胞の成熟期) のそれぞれのタイミングでビタミン D ( $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を添加し、添加 24~48 時間後に RNA もしくはタンパク質を抽出した。抽出した RNA は cDNA 合成後に定量的 PCR 法による遺伝子発現解析、タンパク質はウェスタンブロット法によるタンパク質発現解析に供した。発現を検討した遺伝子は、myf5、myoD、myogenin、myomaker、myomerge、MuSK、AchR、atrogin-1、myostatin であり、タンパク質は、pSmad2/3、Smad2/3、p70S6K、pp70S6K、pAkt、Akt、pFoxo3a、pFoxo1 である。

ビタミン D の筋芽細胞融合に対する作用を検討する為に、Ric10 および不死化ヒト筋芽細胞株 Hu5KD3 (Shiomi et al., Gene Therapy. 2011) を用いた。それぞれの細胞株がサブ

コンフルエント (~80%コンフルエント) に達した際に、培地を 20%FBS/DMEM から 2%HS/DMEM に置換し分化を誘導した。この際、ビタミン D 添加群と非添加群に分けて、48 時間の分化誘導後に抗ミオシン重鎖 (MHC) 抗体を用いた蛍光免疫組織化学後に融合率 (fusion index で算出) を比較した。さらに、誘導能への影響を検討する別のアプローチとして、赤色もしくは緑色の蛍光色素を取り込ませた筋芽細胞を共培養する実験系を用いた (Quinn et al., Nat Commun. 2017)。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て、個人情報保護を徹底し行われた。また動物実験は、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの動物実験指針等に則り、動物実験倫理委員会の承認を得て、動物愛護上の配慮に留意して行った。

## C. 研究結果

### 1. 脊柱管狭窄症の家族内集積症例のゲノム解析

腰部脊柱管狭窄症は、国内の推定患者数が数百万人にのぼるとされており、いわゆる Common Disease との認識があるが、人種間差や最近の解析では 66.9%という相当な遺伝率を示すことが報告されており、遺伝性因子の関与が示唆される。これまでに国立研究開発法人国立長寿医療研究センターに来院・通院されている方を発端者として、家族内協力者が得られた 7 家系の登録を行った。最初の家系での解析では発症と関連するバリエーションフィルタリングの結果、家系内の罹患に相関し、公開ゲノム DB に登録されていないもの、もしくは minor allele frequency が 1%未満のレアバリエーションを抽出し、そのうち、コードするタンパク質に機能異常が推測されるもので、CADD スコア > 30 のものを抽出し、*in vitro* での機能解析、*in silico* でのシミュレーション (分子動的シミュレーション: 東北大学との共同研究) を行い、タンパク質活性を消失する変異であることが示唆された。そこでゲノム編集法をもちい、マウスにおいてヒトと高い相同性を有すオーソログに同じ点変異を導入し、変異マウスを作出した。この家系の症例の検討から椎間板変性が認められることから、変異マウス椎間板変性について検討を行った。尾部の椎間板組織を *ex vivo* で IL-1 $\beta$  処理し、炎症に関する遺伝子応答を検討したところ、一部の遺伝子群では変異マウスで発現亢進する傾向が見られた。一方で、12 ヶ月齢の同マウスの腰椎椎間板の形態学的検討では野生型マウスと変異マウスで臨床症状を反映する顕著な差異は認められなかった。そこで、脊椎不安定化モデルを作出し、椎間板体積変化について検討を行ったところ、変異マウスではより狭小化が進む傾向が観察された。期間内に 4 家系のゲノム解析を進めた。

## 2. 黄色靱帯肥厚分類を用いた腰部脊柱管狭窄症治療成績

黄色靱帯肥厚性腰部脊柱管狭窄症の臨床的特徴についての検討では、352 例中、靱帯型は 169 例、非靱帯型は 147 例、椎間板ヘルニア合併などにより判定不能が 36 例であった。判定不能であった 36 例を除く 316 例につき、靱帯型と非靱帯型の demographic data を表 1. に示す。靱帯型では有意に高齢であったため、以下解析に年齢を補正した 2 群間比較で統計処理を行った。靱帯肥厚群では病型分類で馬尾型が有意に多く認められた。靱帯肥厚群では腰椎骨密度、背筋力において有意差を認めたが、四肢骨格筋量では有意差を認めなかった。また肥厚型では腰椎前弯と仙骨傾斜角が有意に大きかった。また靱帯肥厚型では有意に変性すべりの合併が少なく、非靱帯では変性すべりの合併が 50% を超えていた。靱帯肥厚群では最狭窄部高位での黄色靱帯面積に加え、L1/2 高位での靱帯面積も有意に高値であった。腰部脊柱管狭窄症の患者立脚型評価は JOA スコアの腰痛を除いて、特に黄色靱帯肥厚で有意差は認めなかった。

黄色靱帯肥厚性腰部脊柱管狭窄症の手術成績について、腰部脊柱管狭窄症に対して行われた手術は、除圧術 185 例、固定術 131 例であった。黄色靱帯肥厚群では術後下肢痛 VAS の改善が有意に不良であった。ADL の評価においては全ての評価項目で両群間に有意差は認めなかった。

## 3. 黄色靱帯肥厚に関連する腰部脊柱管狭窄症における老化因子の検討

靱帯性狭窄では非靱帯性と比べて有意に年齢が高かったが、栄養状態、貧血、CRP、ビタミン D 値に有意差は認めず、骨密度、骨格筋指数 (SMI)、体脂肪率では有意差を認めなかった。動脈硬化を示す ABI、TBI では、腰部脊柱管狭窄症そのもので有意に高値を示したが、靱帯性・非靱帯性では有意差を認めなかった。しかし炎症及び老化の指標となる PA は靱帯性狭窄で有意に高値であった。耐糖能とインスリン抵抗性では靱帯性狭窄で有意に高値であった。脊椎アライメントにおいても、靱帯性狭窄では腰椎前弯と可動域が保たれ、逆に非靱帯性で PI-LL ミスマッチが起こっていることは、靱帯肥厚は腰椎アライメントを保持するための生体反応としても考えうる。他の高位についての靱帯脊柱管面積比 (flavum canal ratio: FCR) は狭窄高位のみならず、全ての椎間高位で靱帯性狭窄では有意な靱帯肥厚を呈していた。FCR の各椎間での分布をみると、メカニカルな要素の影響を受けると L4/5 とほとんどその影響を受けない L1/2 高位のみが二峰性の分布を示した。

## 4. 上位腰椎の黄色靱帯肥厚に関する遺伝素因に関する研究

腰部脊柱管狭窄症では全ての椎間において有意な黄色靱帯肥厚を認めた。計 1371 例の黄色靱帯データから L1/2 から L5/s1 まで腰椎すべての椎間における高齢者 FCR 値の分布図を作成し、Kolmogorov-Smirnov 検定により正規性を評価したところ、L1/2 椎間を含め全ての椎間で正規性を認めなかった。L1/2 を含む全ての椎間で黄色靱帯肥厚は肥厚と非肥

厚群による二面性を有すると考え、変性の影響の最も少ない L1/2 椎間における黄色靭帯肥厚の cut-off 値を  $YAM + 2SD$  で評価することが妥当であると考えた。L1/2 肥厚を定義するための FCR の cut-off 値の決定に際する YAM 値の対象年齢を決めるために行った、L1/2 FCR 値の散布図と 40 歳以下、50 歳以下、60 歳以下の L1/2 椎間の FCR 値の分布と正規性の検定の結果から、L1/2 FCR 値は 50 歳を境に増大する傾向を示し、その年齢別分布は 40 歳以下及び 50 歳以下では正規性あり、60 歳以下では正規性を認めなかった。そのため L1/2 FCR の YAM 値を決定する際に必要な若年者データは 50 歳以下が妥当であると考えられた。50 歳以下の若年者 81 例のデータでは平均  $+2SD$  は 0.32 に相当し、9.37% が L1/2 黄色靭帯肥厚すなわち遺伝性黄色靭帯肥厚の候補群に相当する。

#### 5. 成熟骨格筋に対するビタミン D 作用に関する *in vitro* での解析

不死化マウス筋芽細胞株 Ric10 に高濃度ビタミン D を添加し、EdU 取り込みを指標として細胞増殖への影響を評価したが、ビタミン D 添加による増殖能への影響はなかった。一方、種々の筋細胞マーカーのうち、*myf5* と *myogenin* の発現はビタミン D 処理により減少していた。さらに、ビタミン D の筋芽細胞融合（最終分化）への影響を検討したところ、筋特異的な融合関連因子である *myomaker* と *myomerger* の発現がビタミン D 処理により減少していた。この際、蛍光標識した筋芽細胞を用いて実際の細胞融合能への影響について検証したところ、ビタミン D 処理により細胞融合が阻害されることが明らかとなった。この筋芽細胞の融合阻害は、ヒト不死化筋芽細胞株 Hu5KD3 においても同様に観察された。これらの結果は、高濃度ビタミン D が筋特異的な融合関連因子の発現を抑制し、筋細胞の最終分化すなわち「筋線維形成」を阻害する可能性を示している (Hosoyama et al., *Nutrients*. 2020)。最後に、既に融合した筋管細胞 (*in vivo* における成熟筋線維を想定) に高濃度ビタミン D を添加したところ、タンパク質合成に関与する mTOR 経路の活性化が認められ、実際に筋管細胞径が増大していた。その一方で、筋萎縮に関わる *myostatin* や *atrogin-1* の発現に影響は認められなかった。

#### D. 考察と結論

本研究課題においては、センター内の密接な連携のもとに、ゲノムシーズの開発とそのベースとなる臨床的裏付け、さらに関節症基盤でもあるサルコペニアをビタミン D に関する知見が得られ、今後の脊柱管狭窄症ならびに高齢者の運動器疾患診療の研究開発に資する基盤が得られた。

発症頻度が高い脊柱管狭窄症であるが、症候群的位置付けであり、その成因も多様であるとされている。その一方で所見が一致する家族内集積例が認められ、これらに焦点を合わせることで遺伝的要素の絞り込みが可能と考えられた。世界的企業を中心とする製造業が盛んなこの地域では血縁者が近隣に居住していることが多く、比較的協力を得やすい地理的な優位性もある。その中で家族内集積例のゲノム解析を進めたところ、家系間にまた

がって存在する疾患と関連したレアバリエントの検出には至らなかったが、新規のレアバリエントの解析では、ストレス応答の亢進が示唆され、外傷や老化などの炎症シグナルの増強が組織変性に寄与している可能性が示された。さらに別の家系では既知の骨代謝疾患変異が認められたが、その臨床上的表現型は認められず、更なる解析が必要と考えられた。これらの解析には協力者の協力なしでは進めることができず、協力者の皆様には深く感謝する。

腰部脊柱管狭窄症において黄色靭帯肥厚を狭窄の主因とする患者は 53.5% に認められた。この黄色靭帯肥厚型は高齢者に多く認められ、また有意差は認めないものの男性に多い傾向にあったが、骨粗鬆症やサルコペニアといった加齢に伴う筋骨格系の変化とは関連を認めなかった。しかし黄色靭帯肥厚型では変性すべりの割合が有意に少なく、変性すべりが女性に比較的多いことも挙げられるが、変性すべりの進行と黄色靭帯肥厚は相反する変性変化である可能性がある。また黄色靭帯肥厚型では腰椎前弯が大きく、腰椎可動域が有意に大きいといった特徴を持ち、これは黄色靭帯が buckling によるたわみと力学的ストレスの関連が考えられるが、力学的ストレスの比較的關係しない L1/2 高位においても有意に靭帯面積が大きいことから、個体固有の性質や遺伝的背景も評価する必要があると考えられた。また黄色靭帯肥厚型においては、治療前の症状には非靭帯型と比較して特筆すべき点はないが、術後神経症状の主である下肢痛 VAS の改善が有意に不良であったことから、黄色靭帯肥厚により治療成績が不良であるとされる馬尾障害を発症する傾向にあると考えられた。このように黄色靭帯の肥厚に着目した臨床分類により治療成績の差異を示すことが認められ、臨床上的指標として有益であることが示された。

加齢変性が少ない高位である L1/2 においても靭帯肥厚を呈することは、メカニカルな因子以外の要素が黄色靭帯肥厚に働いている可能性を示唆するとともに、L1/2 高位での靭帯肥厚の評価が変性以外の要素によるものの可能性を追求する今後の方向性のあり方として有効であると考えられる。インスリン抵抗性について有意な関連が指摘され、動脈硬化の指標である ABI や TBI といった因子と黄色靭帯肥厚との関連は認められなかったことから、腰椎における黄色靭帯肥厚が動脈硬化に至る以前に既に始まっていることを示唆する。その一方で腰部脊柱管狭窄症における黄色靭帯肥厚は加齢に伴うメカニカルな変性や老化の一過程だけでなく、その発生に加齢以外の要素も併せ持つ二面性を有する疾患であると考えられる。

腰部脊柱管狭窄症は加齢を基盤として発生する腰椎変性疾患と位置づけられているが、時に家族性発症例や黄色靭帯肥厚以外の変性所見が欠如した症例が存在する。加齢以外の要素による腰部脊柱管狭窄症の発生の原因として遺伝的背景が寄与しているとの仮説を立て、臨床及び基礎研究を行っていくことは新たな病因の解明から予防及び治療法の開発に新たな展望をもたらす可能性がある。そのための基盤となる臨床研究として、遺伝性の関与が考えられる黄色靭帯肥厚症例を定義する必要がある。我々は、腰椎は L3/4,4/5 といった下位腰椎に力学的ストレスが集中することにより、加齢性変化は通常下位腰椎に生

じるが、加齢に伴う変性の影響を受けにくいと考えられる L1/2 椎間における黄色靭帯にも時に肥厚が生じることに着目した。遺伝的素因を有する可能性のある靭帯肥厚を抽出できるか検討した結果、その分布と正規性から 50 歳以下の若年者 L1/2 椎間での黄色靭帯面積/脊柱管面積比 (FCR) を用いた YAM 値が最も適切であると結論づけられた。次年度以降、1000 例以上の 50 歳以下の若年者における L1/2 椎間の黄色靭帯データを MRI から収集し、遺伝性黄色靭帯肥厚の考えられる症例を抽出するための cut-off 値を決定することで、ゲノム解析による遺伝性の評価および臨床的特徴の解析を進めていくことが可能となる見込みである。

本研究では、*in vitro* 実験系により、高濃度ビタミン D 摂取が筋線維形成を阻害する可能性が示された。生後の骨格筋において、筋芽細胞同士が融合して新たな筋線維が形成される状況は筋損傷後の筋再生時にほぼ限定されるが、特に後期高齢者では転倒による筋損傷リスクが増大していることから、本研究結果は、後期高齢者へのビタミン D 補充が筋再生遅延を引き起こす可能性を示している。*in vitro* 実験では他に、ビタミン D 摂取が成熟筋線維のタンパク質合成を促進する可能性も示していることから、恐らくビタミン D の骨格筋への作用には 2 面性が存在し、補充療法が最大限の力を発揮するためにはタイミングが重要だと考えられる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

2018年度

- 1) Murasawa Y, Nakamura H, Watanabe K, Kanoh H, Koyama E, Fujii S, Kimata K, Zako M, Yoneda M, Isogai Z. The versican G1 fragment and serum-derived hyaluronan-associated proteins interact and form a complex in granulation tissue of pressure ulcers. *Am. J. Pathol.* 188, 432-449, 2018.
- 2) Nomoto K, Itaya Y, Watanabe K, Yamashita T, Okazaki T, Tokudome Y. Epidermal permeability barrier function and sphingolipid content in the skin of sphingomyelin synthase 2 deficient mice. *Exp. Dermatol.* 27, 827-832, 2018
- 3) Hanamastu H, Mitsutake S, Sakai S, Okazaki T, Watanabe K, Igarashi Y, Yuyama K. Multiple roles of Sms2 in white and brown adipose tissues from diet-induced obese mice. *J. Metabolic Syndr.* 7:2, 2018.
- 4) 渡辺 研 プレシジョン・メディシンの運動器疾患への応用 医療革命プレシジョン・メディシン研究最前線 p344-352, 2018
- 5) Ito T, Sakai Y, Igarashi K, Nishio R, Yamazaki K, Sato N, Morita Y.

Proprioceptive weighting ratio for balance control in static standing is reduced in elderly patient with low back pain. *Spine* 43, 1704-1709, 2018.

- 6) Sakai Y, Matsui H, Ito S, Hida T, Ito K, Koshimizu H, Harada A. Electrophysiological function of the lumbar multifidus and erector spinae muscles in elderly patients with chronic low back pain. *Clin Spine Surg.* 32, E13-E19, 2019.
- 7) Koshimizu H, Sakai Y, Harada A, Ito S, Ito K, Hida T. The impact of sarcopenia on cervical spine sagittal alignment after cervical laminoplasty. *Clin Spine Surg.* 31, E342-346, 2018
- 8) Kobayashi K, Ando K, Kato F, Kanemura T, Sato K, Hachiya Y, Matsubara Y, Kamiya M, Sakai Y, Shinjo R, Nishida Y, Ishiguro N, Imagama S. Reoperation within 2 years after lumbar interbody fusion: a multicenter study. *Eur Spine J.* 27, 1972-1980, 2018
- 9) Iida H, Sakai Y, Watanabe T, Matsui H, Takemura M, Matsui Y, Harada A, Hida T, Ito K, Ito S. Sarcopenia affects Conservative Treatment of Osteoporotic Vertebral Fracture. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 4, 114-117, 2018.
- 1 0) 酒井義人、原田 敦、伊藤定之、小清水宏行、伊藤研悠、飛田哲朗 サルコペニアは腰部脊柱管狭窄症の手術成績に影響する。 *J Spine Res* 9: p43-49, 2018
- 1 1) 中尾寛宙、酒井義人、渡邊 剛、竹村真里枝、松井寛樹、飯田浩貴、松井康素、原田 敦 骨粗鬆症整椎体骨折保存治療における回復期リハビリテーション病棟および地域包括ケア病棟での治療成績。 *臨床整形外科* 53(7), 613-619, 2018
- 1 2) 酒井義人、松井寛樹 筋肉の測定と定量化 二重エネルギーX線吸収法 (DXA)、生体電気インピーダンス法 (BIA) 脊椎脊髄ジャーナル 31(9), p819-823, 2018
- 1 3) 酒井義人 サルコペニアと慢性痛 *Loco Cure* Vol.4 No.2. p42-47, 2018
- 1 4) Yamaguchi-Kabata Y, Morihara T, Ohara T, Ninomiya T, Takahashi A, Akatsu H, Hashizume Y, Hayashi N, Shigemizu D, Boroevich KA, Ikeda M, Kubo M, Takeda M, and Tsunoda T. Integrated analysis of human genetic association study and mouse transcriptome suggests LBH and SHF genes as novel susceptible genes for amyloid- $\beta$  accumulation in Alzheimer's disease. *Hum Genet*, 137, 521-533, 2018.
- 1 5) López Y, Kamola PJ, Sharma R, Shigemizu D, Tsunoda T, and Sharma A. Computational pipelines and workflows in Bioinformatics. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*, 2018
- 1 6) 重水大智 エクソーム解析による疾患ゲノム研究 細胞 5月号 2018
- 1 7) Nishino J, Kochi Y, Shigemizu D, Kato M, Ikari K, Ochi H, Noma H, Matsui K, Morizono T, Boroevich K, Tsunoda T, and Matsui S. Empirical Bayes estimation

of semi-parametric hierarchical mixture models for unbiased characterization of polygenic disease architectures. *Front Genet* 9,115, 2018.

- 1 8) Shigemizu D, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Boroevich K, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, and Tsunoda T. IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. *Sci Rep* 8,5608, 2018

2 0 1 9 年 度

- 1) Matsumoto G, Hashizume C, Watanabe K, Taniguchi M, Okazaki T. Deficiency of sphingomyelin synthase 1 but not sphingomyelin synthase 2 reduces bone formation due to impaired osteoblast mineralization. *Mol. Med.* 25, 56, 2019.
- 2) Taniguchi M, Ueda Y, Matsushita M, Nagaya S, Hashizume C, Arai K, Kabayama K, Fukase K, Watanabe K, Wardhani L, Hayashi K, Okazaki T. Deficiency of sphingomyelin synthase 2 prolongs survival by inhibition of lymphoma infiltration through ICAM-1 reduction. *FASEB J.* 34, 3838-3854, 2020.
- 3) Sakai Y, Wakao M, Matsui H, Tomita K, Watanabe T, Iida H. Surgical results in older patients with lumbar spinal stenosis according to gait speed in relation to the diagnosis for sarcopenia. *J Orthop Surg.* 28, 1-8, 2020.
- 4) Sakai Y, Matsui H, Ito S, Hida T, Ito K, Koshimizu H, Harada A. Electrophysiological function of the lumbar multifidus and erector spinae muscles in elderly patients with chronic low back pain. *Clin Spine Surg* 32, E13-19, 2019.
- 5) Kobayashi K, Ando K, Kato F, Kanemura T, Sato K, Hachiya Y, Matsubara Y, Kamiya M, Sakai Y, Yagi H, Shinjo R, Ishiguro N, Imagama S. Trends of postoperative length of stay in spine surgery over 10 years in Japan based on a prospective multicenter database. *Clin Neurol Neurosurg.* 177; 97-100, 2019.
- 6) Ito T, Sakai Y, Yamazaki Y, Oikawa M, Morita Y. Relationship between L4/5 lumbar multifidus cross-sectional area ratio and fall risk in older adults with lumbar spinal stenosis: A retrospective study. *Geriatrics (Basel)* 4, E38, 2019.
- 7) Kobayashi K, Ando K, Kato F, Kanemura T, Sato K, Hachiya Y, Matsubara Y, Kamiya M, Sakai Y, Yagi H, Shinjo R, Ishiguro N, Imagama S. Predictors of prolonged length of stay after lumbar interbody fusion: A multicenter study. *Global Spine J.* 9, 466-472, 2019.
- 8) Noshio R, Ito Y, Morita Y, Ito T, Yamazaki K, Sakai Y. Investigation of the functional decline in proprioceptors for low back pain using the sweep frequency method. *Appl Sci* 9, 4988: 2019.

- 9) Ito T, Sakai Y, Ito Y, Yamazaki K, Morita Y. Association between back muscle strength and proprioception or mechanoreceptor control strategy in postural balance in elderly adults with lumbar spondylosis. *Healthcare (Basel)* 8, E58, 2020.
- 1 0) Ito T, Sakai Y, Nishio R, Ito Y, Yamazaki K, Morita Y. Relationship between postural stability and fall risk in elderly people with lumbar spondylosis during local vibratory stimulation for proprioception: a retrospective study. *Sensory Motor Res* 2020. in press.
- 1 1) Ito S, Sakai Y, Harada A, Ando K, Kobayashi K, Machino M, Ota K, Morozumi M, Tanaka S, Kanbara S, Ishiguro N, Imagama S. Myelopathy caused by intrathecal remnants of oil-based contrast medium. *J Orthop Sci.* pii: S0949-2658(20)30050-6, 2020.
- 1 2) Yamazaki K, Sakai Y, Yto T, Nishio R, Ito Y, Morita Y. Postural sway during local vibratory stimulation for proprioception in elderly individuals with pre-sarcopenia. *Phys Ther Res* 2020. in press
- 1 3) Ito T, Sakai Y, Nishio R, Ito Y, Yamazaki K, Morita Y. Postural sway in adults and elderly individuals during local vibratory stimulation of the somatosensory system. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2020. in press.
- 1 4) 整形外科からみたサルコペニアの臨床的病態 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介. *臨床整形外科* 54, 241-247, 2019.
- 1 5) サルコペニア、サルコペニア肥満の診断、定量 酒井義人 *脊椎脊髄ジャーナル* 32, 443-448, 2019.
- 1 6) 老化と慢性疼痛 酒井義人 *日本整形外科学会雑誌* 93, 377-386, 2019
- 1 7) 老化のメカニズムと慢性疼痛との関連 酒井義人 *日本臨床* 77, 1929-1935, 2019.
- 1 8) 骨粗鬆症性椎体骨折の保存治療 酒井義人 *整形外科 SURGICAL TECHNIQUE* 10, 18-25, 2019.
- 1 9) 腰痛とサルコペニア 酒井義人 *CLINICAL REHABILITATION* 29, 441-448, 2020.

2 0 2 0 年度

- 1) Sakai Y, Wakao N, Matsui H, Tomita K, Watanabe T, Iida H. Surgical results in older patients with lumbar spinal stenosis according to gait speed in relation to the diagnosis for sarcopenia. *J Orthop Surg.* 28(2): 1-8, 2020.
- 2) Ito T, Sakai Y, Nishio R, Ito Y, Yamazaki K, Morita Y. Relationship between postural stability and fall risk in elderly people with lumbar spondylosis during

- local vibratory stimulation for proprioception: a retrospective study. *Somatosens Mot Res.* 37(3): 133-137, 2020.
- 3) Yamazaki K, [Sakai Y](#), Ito T, Nishio R, Ito Y, Morita Y. Postural sway during local vibratory stimulation for proprioception in elderly individuals with pre-sarcopenia. *Phys Ther Res* 23: 149-152, 2020.
  - 4) Ito T, [Sakai Y](#), Nishio R, Ito Y, Yamazaki K, Morita Y. Postural sway in adults and elderly individuals during local vibratory stimulation of the somatosensory system. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2: 753-758, 2020.
  - 5) Kobayashi K, Imagama S, Ando K, Nakashima H, Kato F, Sato K, Kanemura T, Matsubara Y, Yoshihara H, Hirasawa A, Deguchi M, Shinjo R, [Sakai Y](#), Inoue H, Ishiguro N. Trends in Reoperation for Surgical Site Infection after Spinal Surgery with Instrumentation in a Multicenter Study. *Spine* 45(20): 1459-1466, 2020.
  - 6) Ito S, [Sakai Y](#), Harada A, Ando K, Kobayashi K, Nakashima H, Machino M, Kambara S, Inoue T, Hida T, Ito K, Ishiguro N, Imagama S. Evaluation of the association between neck pain and the trapezius muscles in patients with cervical myelopathy using motor evoked potential: A retrospective study. *Asian Spine J* 2020 Oct 19. Doi:10.31616/asj2020.0186.
  - 7) Kobayashi K, Ando K, Kato F, Kanemura T, Sato K, Hachiya Y, Matsubara Y, [Sakai Y](#), Yagi H, Shinjo R, Ishiguro N, Imagama S. Seasonal variation in incidence and causal organism of surgical site infection after PLIF/TLIF surgery: A multicenter study. *J Orthop Sci.* 2020 Aug 12; S0949-2658(20)30180-9. Doi:10.1016/j.jos2020.05.015.
  - 8) Ito Y, Kawai K, Morita Y, Ito T, Yamazaki K, Kato Y, [Sakai Y](#). Evaluation method of immediate effect of local vibratory stimulation on proprioceptive control strategy: A pilot study. *Electronics* 10: 341, 2021.
  - 9) Ito T, [Sakai Y](#), Yamazaki K, Ito Y, Kawai K, Kato Y, Sugiura H, Morita Y. Postural sway in older patients with sagittal imbalance and young adults during local vibratory proprioceptive stimulation. *Healthcare* 9: 210, 2021.
  - 10) Iida H, Seki T, [Sakai Y](#), Watanabe T, Matsui H, Imagama S. Low muscle mass affect hip fracture treatment outcomes in older individuals: a single-institution case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 22(1): 259, 2021.
  - 11) Ito T, [Sakai Y](#), Sugiura H, Kawai K, Morita Y, Yamazaki K. Association between trunk muscle strength and fall risk in older men and women with lumbar spondylosis. *Healthcare* 9: 521, 2021.
  - 12) 酒井義人 腰痛とサルコペニア. *CLINICAL REHABILITATION* Vol.29(5): 441-448, 2020.

- 1 3) 酒井義人 老化と脊椎疾患. 東海脊椎外科 Vol.34: 9-15, 2020.
- 1 4) 酒井義人 サルコペニアと腰痛. Loco Cure Vol.6 No.2: p14-20, 2020.
- 1 5) 酒井義人 「腰痛とロコモ」を広い視野から俯瞰する Loco Cure Vol.6 No.2: p1-8, 2020.
- 1 6) 酒井義人 慢性疼痛に影響を与える可能性のある高齢者の身体的特徴  
PROGRESS IN MEDICINE Vol.40 No.8: p805-810, 2020.
- 1 7) Hosoyama T, Iida H, Kawai-Takaishi M, Watanabe K. Vitamin D Inhibits  
Myogenic Cell Fusion and Expression of Fusogenic Genes. Nutrients. 2020.  
12(8):2192.

## 2. 学会発表

### 2018年度

- 1) 酒井義人、松井寛樹、原田 敦、小清水宏行、伊藤定之、伊藤研悠、飛田哲朗 歩行速度と腰部脊柱管狭窄症手術成績 第47回日本脊椎脊髄病学会 2018.4.12. 神戸
- 2) 酒井義人、松井寛樹、原田 敦、小清水宏行、伊藤定之、伊藤研悠、飛田哲朗 骨粗鬆症性椎体骨折に対する積極的入院保存治療-骨粗鬆症とサルコペニアが治療に及ぼす影響- 第47回日本脊椎脊髄病学会 2018.4.12. 神戸
- 3) 酒井義人 高齢者の慢性腰痛とサルコペニア 第130回中部日本整形外科災害外科学会 2018.4.20. 松山
- 4) 酒井義人 加齢と慢性疼痛-高齢者慢性腰痛におけるサルコペニア 第91回日本整形外科学会学術集会 2018.5.27. 神戸
- 5) 酒井義人、原田 敦 歩行速度とサルコペニアの腰部脊柱管狭窄症手術成績に及ぼす影響 第55回日本リハビリテーション医学会 2018.6.30. 福岡
- 6) 細山 徹 ビタミンが骨格筋内細胞に与える影響 第7回骨格筋生物学研究会, 2019年3月3日, 愛知

### 2019年度

- 1) 馬 凌云、重水大智、秋山真太郎、尾崎浩一、渡辺 研 変形性関節症自然発症マウスのゲノム解析 日本人類遺伝学会第64会大会 2019.11.8 長崎
- 2) 馬 凌云、重水大智、秋山真太郎、定梶 嶺、中村博幸、尾崎浩一、渡辺 研 変形性関節症を自然発症する STR/ort マウスのゲノム解析による軟骨変性関連遺伝子の同定 第42回日本分子生物学会年会 2019.12.4 福岡
- 3) Ma L, Shigemizu D, Akiyama S, Jokaji R, Nakamura H, Ozaki K, Watanabe K. Identification of a gene mutation involved in cartilage degeneration in STR/ort, a mouse line developing spontaneous osteoarthritis. Orthopaedic Research Society 2020 annual meeting 2020.2.10、 Phoenix, AZ, USA.

- 4) 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、森田良文 高齢者慢性腰痛と固有感覚機能 (主題) . 第 48 回日本脊椎脊髄病学会 2019.4.18. 横浜
- 5) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴 腰椎変性疾患患者における老化マーカーとしての phase angle の有用性 第 92 回日本整形外科学会学術集会 2019.5.9. 横浜
- 6) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴 高齢者脊椎疾患手術成績から考えるサルコペニアの定義について 第 61 回日本老年医学会 2019.6.17. 仙台
- 7) 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、森田良文、伊藤 忠、山崎一徳 サルコペニアを伴う高齢者非特異的腰痛に対する固有感覚機能を標的とした新しい治療法の開発 (シンポジウム) 第 27 回日本腰痛学会 2019.9.14. 神戸
- 8) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴、勝見 章 高齢者骨粗鬆症性椎体骨折における予後予測としての赤血球容積分布幅の有用性 第 21 回日本骨粗鬆症学会 2019.10.11. 神戸
- 9) 酒井義人 老化の制御と慢性疼痛 (教育研修講演) 第 46 回静岡リハビリテーション医学会 2019.9.28. 沼津
- 10) Hosoyama T. Effects of Vitamin D on Intramuscular Cells. The 5th NCGG-ICAH Symposium, April 11, 2019, Obu, Aichi. (Invited)

#### 2020年度

- 1) 馬 凌云、定梶 嶺、中村博幸、渡辺 研 変形性関節症自然発症マウス STR/ort の関節軟骨変性には Ferroptosis が関与する 第 52 回日本結合組織学会学術大会 9月19日 Web
- 2) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴. 高齢者の固有感覚機能と腰痛 (シンポジウム) 第 93 回日本整形外科学会学術集会 2020.6. 福岡 (Web開催)
- 3) 酒井義人. サルコペニアと脊椎疾患 (教育研修講演) 第 93 回日本整形外科学会学術集会 2020.6. 福岡 (Web開催)
- 4) 酒井義人、渡邊 剛. 高齢者骨粗鬆症性椎体骨折に対する積極的保存治療における予後予測因子の検討. 第 57 回日本リハビリテーション医学会 2020.8.20. 京都
- 5) 酒井義人. 高齢者に多い脊椎疾患と慢性疼痛対策における展望 (教育研修講演) 第 62 回日本老年医学会 2020.8.6. 東京
- 6) 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介. 高齢者における非特異的慢性腰痛の臨床的特徴. 第 49 回日本脊椎脊髄病学会 2020.9.17. 神戸
- 7) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、森田良文、山崎一徳、伊藤 忠. 振動刺激に対する呼応を応用した固有感覚機能診断と転倒リスク. 第 7 回日本転倒

予防学会 2020.10.10-11. 東京 (Web 開催)

- 8) 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、渡邊 剛、渡辺 研. 高齢者の慢性腰痛における老化機序の関与. 第 28 回日本腰痛学会 2020.10.30-31. 札幌 (Web 開催)
- 9) 酒井義人、森田良文、山崎一徳、伊藤 忠. 高齢者の腰痛に対する proprioceptive approach (シンポジウム) 第 13 回日本運動器疼痛学会 2020.11.28-29. 新潟 (Web 開催)
- 10) 酒井義人. 骨格筋と頸部痛 第 15 回 NSG 頸椎セミナー 2021.2.20. 名古屋 (web 講演)
- 11) 酒井義人. 老化と慢性疼痛－高齢者治療におけるトータルケア－ 大府市・東浦町 学術 web 講演会 2021.3.11. 名古屋 (web 講演)
- 12) 酒井義人. 高齢者の腰痛と老化 愛知県理学療法士講習会 2021.3.28. 名古屋 (web 講演)
- 13) 細山 徹、高石美菜子、飯田浩貴、渡辺 剛、松井康素、渡辺 研 ビタミン D の骨格筋への作用に関する臨床・非臨床データ解析 第 7 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2020 年 12 月 1 日-15 日, WEB 開催
- 14) 細山 徹、高石美菜子、飯田浩貴、渡辺 剛、松井康素、渡辺 研 成熟筋筋線維におけるビタミン D シグナルの役割 第 8 回骨格筋生物学会, 2021 年 3 月 6 日, WEB 開催

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし