

氏 名 ぐえん とらん かん とん
NGUYEN TRAN CANH TUNG

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 446 号

学位授与年月日 令和 6 年 3 月 22 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
生命・臨床医学専攻

学位論文題目
Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL):
Studies of the morphological characteristics-associated inflammatory
mechanism of ectopic bone formation in spinal ligaments
(後縦靭帯骨化症(OPLL) : 脊椎靭帯における異所性骨化の形態学的特徴と
炎症機序に関する研究)

論文審査委員

(主査)	教 授	黒田 敏
(副査)	教 授	中川 崇
(副査)	教 授	田村 了以
(副査)	特命教授	土谷 智史
(指導教員)	教 授	川口 善治

論文要旨

学位論文題目

(和文)

後縦靭帯骨化症(OPLL):

脊椎靭帯における異所性骨化の形態学的特徴と炎症機序に関する研究

(英文)

Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL):

Studies of the morphological characteristics-associated inflammatory mechanism of ectopic bone formation in spinal ligaments

氏名 NGUYEN TRAN CANH TUNG

〔目的〕

Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) is one of the pathological conditions that is characterized by the replacement of ligamentous tissue by ectopic new bone formation and primarily affects the spine. The pathogenesis of OPLL is multifactorial and remains to be fully elucidated. The focus of this dissertation was to explore morphological characteristics of ossification of the spinal ligaments, in particular, OPLL, while also making investigation on its possible link with an inflammatory mechanism.

〔方法並びに成績〕

In the first study, to clarify whether OPLL affects the sacroiliac (SI) joints, I investigated the morphological changes in SI joints in individuals with and without OPLL. This study demonstrated that the bony bridging and ankylosis of the SI joint occurred more frequently in the OPLL+ group compared with the OPLL- group. By contrast, the SI joint vacuum phenomenon was the main finding in patients with degenerative spinal disease without OPLL rather than SI joint ankylosis. Additionally, patients with OPLL conferred a high risk of SI joint intra-articular fusion, which is a hallmark of Ankylosing spondylitis (AS). Thus, this study revealed a novel SI joint characteristic in patients with OPLL. These findings also gave me a hypothesis that both OPLL and AS might share a similar tendency toward SI joint intra-articular fusion, and both diseases might have a similar etiology related to inflammatory-related enthesitis.

In the second study, given that OPLL and DISH share features of bone proliferation and ectopic ossification in the spinal ligament, and the relationship between them has attracted recent attention with many cases of coexistence of these two diseases being reported, I compared cervical OPLL patients with and without DISH and revealed that the concomitance rate of cervical OPLL accompanying DISH was 57.14%, which is remarkably high. I have also demonstrated two types of osteophytes in DISH (Flat and Jaggy types) and evaluated their relationship with serum hs-CRP levels. A high concentration of hs-CRP was associated with the Flat type of ectopic bone formation in DISH, whereas a negative correlation was found between hs-CRP and the Jaggy type. These

results suggest that the Flat type in DISH might be caused by an inflammatory pathogenesis rather than a degenerative process presented in the Jaggy type.

In the third study, following the previous work, which has described two ways of ossification growth in DISH, I recognized that these two types of new bone formation are also observed in OPLL and have been classified into plateau and hill shapes. Therefore, I further investigated the relationship between serum hs-CRP levels, spinal ligament ossification, and SI joint changes in OPLL. As a result, serum hs-CRP levels in the plateau-shaped group were significantly higher than those in the hill-shaped group. SI joint intra-articular fusion was the main finding in the plateau-shaped group and showed significantly higher hs-CRP levels compared to the anterior paravertebral bridging, which more frequently occurred in the hill-shaped group. These findings suggested a possible inflammation mechanism that might contribute to the new bone formation in OPLL, particularly the plateau shape similar to the Flat type in DISH.

In the fourth study, based on previous findings that OPLL, DISH, and AS might share a similar stage of inflammation at the attachment site during progression, which contributes to the promotion of new bone formation, I explored a potential mechanism of inflammation by investigating the evidence of interleukin (IL)-17 expression in OPLL patients with and without DISH, and its relationship with ectopic bone formation in spinal ligaments as well as SI joint variations. The results showed that no significant difference in IL-17 levels was observed between patients with OPLL and controls. However, IL-17 levels were significantly higher in the DISH (+) group, especially in females. IL-17 levels were also related to the Flat type in the DISH (+) group, and high IL-17 levels were more often associated with type 4C SI joints. In addition, IL-17A expression was elevated in ossified ligament tissue and cells derived from OPLL patients. Also, IL-17A stimulation promoted the proliferation and osteogenic differentiation of OPLL cells. Therefore, this study reveals the pathological and serological evidence of local inflammation contributing to paravertebral ossification of OPLL patients and thus identifies that IL-17A may be a potential target for the prevention and treatment of OPLL.

〔総括〕

Taken together, this dissertation provides new insight into the variable morphological characteristics and proposes a novel inflammatory mechanism that might promote ectopic bone formation in spinal ligaments, in particular, OPLL.

学位論文審査の要旨

【学位申請者氏名】 NGUYEN TRAN CANH TUNG

【学位論文題目】

(和文) 後縦靱帯骨化症(OPLL):脊椎靱帯における異所性骨化の形態学的特徴と炎症機序に関する研究

(英文) Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL):
Studies of the morphological characteristics-associated inflammatory
mechanism of ectopic bone formation in spinal ligaments

【学位論文審査委員】	職名	氏名
(主査)	教授	黒田 敏
(副査)	教授	中川 崇
(副査)	教授	田村 了以
(副査)	特命教授	土谷 智史



【指導・紹介教員】 教授 川口 善治

【判定】 合格

【審査の要旨 (2 ページ以内)】

[目的]

後縦靱帯骨化症 (OPLL) は、後縦靱帯の異所性骨形成を特徴とする病態の一つであり、主に頸椎に発症する。OPLLの病因は多因子性であり、未だ完全には解明されていない。本論文の目的は、脊椎靱帯の骨化、特にOPLLの形態学的特徴を探求するとともに、炎症性機序との関連の可能性について検討することである。学位論文は4つの研究成果に基づいている。

[方法並びに成績]

TUNG氏は最初の研究において、OPLLが仙腸関節 (SI) に影響を及ぼすかどうかを明らかにするため、OPLLを有している患者、OPLLを有していない患者におけるSI関節の形態学的変化を調査した。OPLL+群ではOPLL-群に比べ、SI関節の骨架橋と強直の発生頻度が高いことが示された。対照的に、OPLLを伴わない変形性脊椎症の患者では、SI関節のバキューム現象がSI関節の強直よりも主要な所見であった。さらに、OPLL患者では、強直性脊椎炎(AS)の特徴であるSI関節内癒合のリスクが高かった。TUNG氏は本研究において、OPLL患者における新しいSI関節の特徴を明らかにした。また、これらの所見から、OPLLとASはSI関節内癒合の傾向が類似しており、両疾患は炎症性腱附着部炎に類似した病因を持っているのではないかという仮説を得た。

第2の研究においては、OPLLとびまん性特発性骨増殖症 (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; DISH)は脊柱靱帯の骨増殖と異所性骨化という特徴を共有しており、両疾患の併存例が多数報告されるなど、その関係が近年注目されていることを踏まえて実施した。その結果、DISHを合併する頸椎OPLL患者では、DISHを合併しない頸椎OPLL患者を比較して、

DISHを合併する頸椎OPLLの併存率が57.14%と著しく高いことが明らかになった。また、DISH患者を2種類の骨棘の形態（Flat型とJaggy型）に分類して血清high sensitivity (hs)-CRP値との関係性を評価した。その結果、高濃度のhs-CRPは、DISHにおける異所性骨形成のFlat型と関連する一方、hs-CRPとJaggy型との間には負の相関が認められた。これらの結果は、Flat型のDISHを有する患者では、Jaggy型の患者にみられる変性過程ではなく、炎症性の病態によって引き起こされる可能性が示唆された。

第3の研究においては、DISHと同様、OPLLにおいても2種類の新生骨形成（plateau型とhill型）に分類されていることに基づいて、OPLLにおける血清hs-CRP値、脊椎靭帯骨化、およびSI関節の変化の関係を検討した。その結果、plateau型患者群の血清hs-CRP値はhill型患者群よりも有意に高かった。SI関節の関節内癒合はplateau型患者群の主な所見であり、hill型患者群でより高頻度にみられた前方傍関節架橋に比べ、有意に高いhs-CRP値を示した。これらの所見は、OPLLにおける新生骨形成のうち、特にDISHにおけるFlat型に類似したplateau型OPLLにおいて炎症機序が関与している可能性を示唆した。

第4の研究においては、OPLL、DISH、ASは、新生骨形成の促進に寄与する進行中の付着部位の炎症過程が類似している可能性に基づいて、DISHを伴うOPLL患者とDISHを伴わないOPLL患者におけるインターロイキン（IL）-17発現、および、脊柱靭帯における異所性骨形成およびSI関節の変異との関係を調べることにより、OPLL発現において炎症が潜在的に関与している可能性について探った。その結果、両群間でIL-17レベルに有意差は認められなかった。しかし、IL-17値はDISH（+）群で、特に女性で有意に高かった。また、DISH（+）群ではIL-17レベルはFlat型と関連しており、IL-17レベルが高いのは一つの亜型である4C型のSI関節に多かった。さらに、IL-17Aの発現は骨化靭帯組織およびOPLL患者由来の細胞で上昇していた。また、IL-17A刺激はOPLL細胞の増殖と骨分化を促進した。したがって、TUNG氏は本研究において、OPLL患者の異所性骨化に寄与する局所炎症の病理学および血清学的証拠を明らかにし、IL-17AがOPLLの予防および治療の潜在的標的となり得ることを明らかにした。

[総括]

以上のことから、TUNG氏が行ったこれらの一連の研究はOPLLの発生における炎症性メカニズムの関与を明らかとするとともに、OPLLがDISHおよびSI関節炎のそれぞれ一部と炎症性メカニズムを共有する類縁疾患であることを初めて明らかにした点は新規性があり、OPLL患者から採取した細胞を用いたin vitro実験でILが炎症性メカニズムに関与していることを証明した点で医学における学術的重要性も高く、血清hs-CRPやIL-17が今後の臨床において病勢や治療効果を客観的に予測できるバイオマーカーになり得ることを証明した理由により臨床的発展性が期待できる。

以上より、本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。