

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19791045

研究課題名（和文） 椎間板変性に対する脊索性髄核の役割

研究課題名（英文） Role of notochord for intervertebral disc degeneration

研究代表者

辻 崇（TSUJI TAKASHI）

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60296639

研究代表者の専門分野：脊椎脊髄外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：椎間板・脊索・髄核・線維輪・終板

## 1. 研究計画の概要

椎間板変性のメカニズムには不明な点が多いが、人では脊索性髄核から線維軟骨性髄核に移行する 10 歳代から椎間板変性が生じることが判明している。われわれは脊索性髄核が椎間板変性に対して抑制的に働く機能を有している可能性が高いと考え、その機能について家兎椎間板を用いて、脊索性髄核の役割を組織学的、分子生物学的手法を用いて検討してきた。それらの基礎的データをもとに、臨床的データの解析を行い椎間板変性に関連する因子の同定を行う。

## 2. 研究の進捗状況

基礎研究では一定の成果を得た。4 週齢および 160 週齢の家兎を使用し、経年的組織学的変化の半定量的評価、TIMP-3 の免疫染色および TIMP-3, ADAMTS4, 5, TGF- $\beta$ 1 の発現を RT-PCR を用いて評価した。160 週齢の髄核では細胞数の減少が認められ、髄核における脊索細胞の比率は 66% であった。免疫染色では、4 週齢の髄核および線維輪細胞の両方で TIMP-3 が陽性であったが、160 週齢では染色を認めなかった。4 週齢の TGF- $\beta$ 1、

TIMP-1, 2, 3 mRNA の発現は髄核において線維輪よりも有意に強く発現していた。TGF- $\beta$ 1 と TIMP-3 mRNA は 4 週齢と比較して

160 週齢において有意に低値を示したが、ADAMTS4 の mRNA の発現は 4 週および 160 週齢で明らかな差を認めなかった。

TIMP-3 の mRNA の発現は TGF- $\beta$ 1 添加により容量依存的に増加し、ADAMTS4 の mRNA の発現は TGF- $\beta$ 1 添加の影響を受けなかったが、IL-1 添加によって増加した。脊索性髄核から線維軟骨性髄核の移行期には、ADAMTS4 の発現上昇が生じる以前に TGF- $\beta$ 1 の低下に伴う TIMP-3 の減少が生じ、ADAMTS4/TIMP-3 比の不均衡が生じ、脊索性髄核は TGF- $\beta$ 1 と TIMP-3 を発現することによって椎間板の恒常性維持に寄与している可能性があることが示唆された。

今後は基礎的データをもとに人椎間板変性のメカニズムの解明を行う。

（1）画像解析；単純 X 線写真、CT, MRI を用いた椎間板変性のメカニズム解析を行いその発症に関与する因子および変性過程の検討を行う。

(2) 手術症例の椎間板検体を用いて、基礎的研究で検討してきたアグリカン、2型コラーゲン、基質分解酵素である MMP-1, 3, 13 や ADAM-13, 5、その阻害物質である TIMP-1, 3 の組織学的・および分子生物学的検討を行う。また手術前に撮影された画像所見および臨床所見と比較検討することで臨床症状および画像所見との関連を検討する。

### 3. 現在までの達成度

やや遅れている

臨床データの画像解析のデータは発表出来ているが手術検体を用いた検索が出来ていない。

### 4. 今後の研究の推進方策

画像解析のデータは論文にまとめ、人椎間板細胞の検体を用いた研究へ移行する。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Tsuji T, Chiba K, Imabayashi H, Fujita Y, Hosogane N, Okada Y, et al. Age-related changes in expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 associated with transition from the notochordal nucleus pulposus to the fibrocartilaginous nucleus pulposus in rabbit intervertebral disc. Spine. (査読あり)2007 ;32(8):849-856.

辻 崇 千葉一裕 椎間板の加齢と変性  
中山書店(査読無)2007;20:386-390

[学会発表](計3件)

Tsuji Takashi et al. Risk factors for radiological adjacent segment degeneration after lumbar fusion for spondylolisthesis. ISSLS 2010.4.16 Aukland.

Kato Masanori, Fujita Nobuyuki, Takaishi Hironari, Takito Jiro Kimura, Tokuhiko Kikuchi, Hosogane Naobumi, Tsuji Takashi, Matsumoto, Morio, Toyama, Yoshiaki, Chiba, Kazuhiro. Type II Collagen Gene Expression of Intervertebral Disc in Ovariectomized Rats. ORS 2008. 3.3 San Francisco

Tsuji T, et al. Expression of TIMP-3 and Aggrecanases associated with transition from notochordal nucleus pulposus to fibrocartilaginous nucleus pulposus in rabbit intervertebral disc. ISSLS 2007.6.11 Hong Kong

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]