

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462296

研究課題名(和文) 特発性側弯症の新規発症メカニズムに基づく動物モデル作成

研究課題名(英文) Animal model of adolescent idiopathic scoliosis

研究代表者

土井 俊郎 (DOI, TOSHIO)

九州大学・大学病院・准教授

研究者番号：60346799

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000 円

研究成果の概要(和文)：思春期特発性側弯症はその原因がわかっていないため、発症の予防や進行の防止を目指す治療が確立されていない。われわれは健康な子供から成人における軽度な脊柱変形をレントゲン、CTなどで計測することにより胸郭変形がその原因となっている可能性を突き止めた。そこで胸郭変形を起こすことにより、側弯症を生ずることが出来ることをマウスを使って証明した。このマウスは、非侵襲的にヒトの思春期特発性側弯症と同様の変形を生じているものであり、側弯症の動物モデルと考えられた。今後はこのモデルマウスを用いて思春期特発性側弯症の予防治療、早期治療などにつき解明できる可能性があると考ええる。

研究成果の概要(英文)：Adolescent Idiopathic Scoliosis, which dramatically worsens in the adolescent period, is characterized by the features of right thoracic scoliosis. To date, a variety of pathogenic factors have been proposed as a cause of idiopathic scoliosis, however, the cause remains unclear. One of the factors limiting elucidating the treatment method of idiopathic scoliosis has been the lack of a relevant animal model. We found that the anteroposterior chest dimension in patients with thoracic scoliosis was significantly smaller than that in normal people. By applying no surgical orthosis, we could established mouse model of scoliosis. In the future, we could develop a new concept orthosis or a new minimal invasive method for the treatment of scoliosis. Additionally, we found a new sagittal parameter to estimate the pelvic tilt, which is important for daily practice.

研究分野：脊椎

キーワード：側弯症 思春期 動物モデル 胸郭

1 . 研究開始当初の背景

特発性脊柱側弯症では、特に思春期に脊椎弯曲と同時に胸郭変形が生じることが多い。発症原因として数多くの仮説が提唱されているが、なぜ右凸胸椎カーブが多いのか、なぜ成長期だけに生じるのかを説明できるものはない。本研究は、根本的治療方法がない側弯症の発症原因を解明することにより、新たな治療戦略を展開するための研究を行う。申請者らは側弯症患者で、胸郭扁平、大動脈左方変位が著明であり (Doi et al.Fukuoka Acta Medica 2011)、サイドカーブのみならず胸郭変形が顕著なこと報告した。また、申請者らは健常人においても、わずかな胸椎右凸カーブが存在し、側弯症患者同様に思春期以降でこれが顕著になることを報告した(Doi et al.J.Orthop Surg Res,2011)。さらには健常人においても胸郭扁平と大動脈左方変位、胸郭回旋および右凸胸椎カーブの間に相関があることを約 70 例の CT 計測にて明らかにし (土井俊郎ら、日本脊椎脊髄病学会、日本整形外科学会 2008)、健常人のわずかな体幹変形は側弯症の初期モデルになり得ることおよび「胸郭の前後径減少およびそれに伴う心臓・大動脈の左方変位が椎体回旋を生じる結果、右凸胸椎側弯が発症する」という仮説を提唱した。我々の仮説は、なぜ右凸胸椎カーブになるのか、なぜ思春期に側弯が発症しやすいかを説明できるものである。一方、胸郭変形と側弯の変形のうち、どちらが先行するかを検証するためには動物モデルが有用と考えるが、側弯症モデル動物は確立したものが存在しない。

2 . 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究は特発性側弯症の発症原因を解明し、新規治療を展開するための基盤となる研究を行う。研究期間内には以下のことを明らかにする。

(1) 健常人で、側弯症患者と同様の胸郭、体幹変形、胸腔内臓器の変位が存在すること。

□(2) 健常人での体幹変形(胸椎カーブ、胸郭回旋)が成長とともに顕著となること。

(3) 健常人を側弯発症初期モデルととらえ、胸郭前後径の小さな個体で心臓・大動脈が左方変位し、潜在的右凸側弯が大きくなること。

(4) 胸郭前後径を減少させることによる側弯症動物モデルの確立。

3 . 研究の方法

(1) 健常人の潜在的側弯が胸郭前後径、心臓・大動脈に影響されることの検証

健常人における潜在的側弯の計測 予備実験で立位胸部レントゲン計測により、健常人において約 3 度の右凸胸椎側弯が存在することを確かめている(Doi T et al. J. Orthop Surg Res, 2011)。後ろ向き調査で対象症例数を 1200例 に増やして計測を行う。また、年齢(3-9 才、10-19 才、20-39 才)ごとに分けて潜在的側弯の経時的変化について調べる。計測はコンピュータ上で立位胸部レントゲンをを用いて胸椎の Cobb角(T5-T12)を測定する。健常人でも思春期特発性側弯症と同様の胸椎カーブが存在し年齢とともにやや増悪するを確認することにより、健常人のわずかな変形が側弯症の初期モデルと なり得ることを示す。

健常人における胸郭回旋の計測 我々の報告した回旋計測法(Doi T et al. Scoliosis 2011)を用いて胸郭回旋計測をCTで行う。潜在的側弯度同様、年齢ごと、性別ごとに計測を行い、経時的変化について調べる。予備実験では数度の右回旋が健常人で見られることを確認している。

健常人における胸郭前後径、心臓・大動脈位置の計測 健常成人女性(20-39才)について、

他病変精査目的(明らかな側弯症、胸部疾患を除く)に撮影されたCT画像およびレントゲンを用いて、胸郭前後径、心臓・大動脈左方変位について計測する。長さ、角度の測定にはコンピューターでの計測を行う。

健常人における各変数の相関 健常人での潜在的側弯、胸郭回旋、胸郭前後径、心臓・大動脈位置の各変数の相関を調べることにより、胸郭前後径が減少した場合、心臓・大動脈左方変位が生じており、さらに心臓・大動脈左方変位が生じている場合に潜在性側弯が起こっていることを示す。

(2) 側弯症モデルマウスの作成 生後3週のマウスに胸椎装具(前後から胸郭を圧迫する)を装着し、胸郭前後径を減少させたモデルを作成する。胸椎装具装着1ヶ月および2ヶ月でレントゲン及びマイクロCTでの胸郭撮影を行う。予備実験から胸郭前後径の減少したマウスで側弯の発症することが期待されるが、より定量的に胸郭前後径の減少と胸郭内臓器(心臓・大動脈)の左方変位および側弯発症について相関を調べる。

4．研究成果

健常人1300名の立位胸部レントゲン計測を行い、胸椎右凸カーブの存在を確認した。その際、年齢を3-9才、10-19才、20-29才の各群間での比較を行ったところ、男女とも年齢の上昇とともに胸椎右凸カーブの増大を認めた。これは思春期特発性側弯症と同様の特徴を有することが確認された。さらに健常人女性(20-39才)の胸部CT画像を用いて、胸郭前後径、大動脈左方変位、胸郭回旋を計測した。それぞれの相関について調べたところ、胸郭前後径が減少した場合、大動脈が左方変位しており、さらに胸郭回旋がより強く起こっているということが明らかとなった。

胸郭前後径を小さいことが側弯の原因となるか否かを検証するため、マウスに胸郭前後径を小さくする装具装着させることで側弯発症することを観察した。さらに、この胸郭変形は肋骨を介して力が伝達されることを確認した。

また、側弯と後弯の相関についても胸郭変形の観点から重要であると考え、立位バランス計測についても側弯患者について検討を続けた。この際、立位バランスの計測方法として、従来のお尻骨頭を基準とする方法で計測が困難な症例について新たな骨盤指標(Articular line of ilium)が有用であるとの知見を得た。

5．主な発表論文等

(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)

Toshio Doi, et al. A new sagittal parameter to estimate pelvic tilt using the iliac cortical density line and iliac tilt: a retrospective X-ray measurement study. Journal Orthopaedic Surgery and Research, 10:115, 2015

Toshio Doi, et al. A shallow chest correlates with the aortic position in the normal spine: features resembling those observed in structural scoliosis. Scoliosis, 9:14, 2014

〔学会発表〕(計1件)

Toshio Doi, et al. Iliac cortical density line: a new sagittal parameter to evaluate pelvic position. Asia-Pacific Orthopaedic Association, Pattaya, Thailand, 2014

〔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〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者
土井 俊郎 (DOI, Toshio)
九州大学別府病院・整形外科・准教授

研究者番号： 60346799

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()