

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10923

研究課題名(和文) 加齢に伴う終末糖化産物の蓄積が腰痛関連神経経路に及ぼす影響に関する臨床・基礎研究

研究課題名(英文) The effects of advanced glycation end products accumulated by aging on low back pain and related nerve pathways

研究代表者

折田 純久(Orita, Sumihisa)

千葉大学・大学院医学研究院・特任准教授

研究者番号：60638310

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：加齢や生活習慣病などに伴い体内に蓄積する不可逆的終末糖化産物であるAGEs (Advanced Glycation End-products) は組織変性、神経障害などに伴う痛み・しびれの原因となる可能性がある。我々は経皮AGEs測定器を用い、若年の腰痛患者においてAGEs測定値は腰痛および下肢痛・下肢しびれの強度と相関することを示した。基礎研究では卵巣摘出された疼痛過敏性を呈するラットにおいて、AGEsの一種であるペントシジンが末梢神経に沈着していることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床の現場において腰下肢痛をはじめとする高齢者の脊椎脊髄病疾患では保存加療・手術加療にかかわらず治療後もしびれや痛みなどの神経症状が遷延する症例が存在するがその増悪因子は一定していない。一方で老化によって経年的にAGEsが蓄積されていくこと鑑みるとAGEsの蓄積が神経変性、炎症および神経障害性疼痛の治療ターゲットとなり得る。本研究ではAGEsは腰痛やそれに付随した下肢症状のバイオマーカーとして有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Advanced glycation end-products (AGEs) have been reported as a possible biomarker of ageing and metabolic diseases; however, its role in the clinical progression of these diseases remains unclear. We aimed to evaluate how AGEs are associated with clinical symptoms and comorbidities in lower back pain (LBP) patients. It was found that increased AGE was associated with more severe LBP in younger patients. AGEs show great potential as biomarkers for LBP in younger patients. We also investigated association between cutaneous hindpaw hypersensitivity and accumulation of pentosidine at sciatic nerve in ovariectomized female rats, suggesting that accumulation of pentosidine may result in hypersensitivity.

研究分野：脊椎外科

キーワード：終末糖化産物 AGEs ペントシジン 老化 運動器疼痛 腰痛 骨粗鬆症 卵巣摘出

1. 研究開始当初の背景

国民愁訴で上位を占める腰痛をはじめとした運動器慢性疼痛は、超高齢社会に突入しているわが国の現状を踏まえると健康寿命の確保および医療経済健全化のために可及的に克服すべき病態である。近年では科学的刺激もしくはサイトカインなどの炎症性メディエータなどの働きによって神経障害の際に発現する細胞外分子が報告されているが、その一つが加齢や糖化により産生される AGEs の受容体である。AGEs の関与が知られる代表的な老年病態として骨粗鬆症における骨質劣化が挙げられる。

このような老化の影響を反映する AGEs の蓄積は、代謝・腎臓内科領域などにおいて糖尿病などの病態に伴う神経変性に関与していると報告されていたが、老年医学における脊椎脊髄疾患の現状を鑑みると腰痛などにも AGEs が関与している可能性が高いものと考えられる。しかし神経障害性疼痛におけるその現状は明らかになっていない。

2. 研究の目的

(1) 皮膚・皮下の血管壁に蓄積される AGEs は自己蛍光性を持つ。経皮 AGEs 測定器はこれを自己蛍光量として蛍光分光方式にて検出し、その積分データを AGEs 値として算出するものである。腰痛と老化・生活習慣による AGEs 蓄積との関係を明らかにするため、経皮 AGEs 測定器を用いて測定した AGEs が年齢や生活習慣病の有無と関連するか、また AGEs の測定が腰痛患者の病態評価に有用であるかどうか検討する。

(2) 閉経期において痛覚過敏や神経因性疼痛などが起きると報告されているが、AGEs の蓄積との因果関係は未だ不明瞭である。一方、動物実験においては閉経後骨粗鬆症モデル、加齢近似モデルとして卵巣摘出モデルを用いることがあるが、卵巣摘出後のマウスやラットにおいて、疼痛閾値低下や痛覚過敏が生じることがわかっている。ラット卵巣摘出モデルにおいて疼痛閾値評価および坐骨神経の組織学的評価でこれらの機序について基礎的に検討した。

3. 研究の方法

(1) 腰椎専門外来受診患者 636 症例 (男性 299 例, 女性 337 例) を対象に、経皮 AGE 測定器 (Diagnoptics 社製 AGE Reader mu, 測定原理 Meerwaldt R, Diabetologia, 2004) を用いて AGEs の蓄積を測定するとともに年齢、臨床症状を記録した。臨床症状の評価尺度には腰痛、下肢痛、下肢しびれそれぞれの visual analog scale (VAS, cm) を用い、VAS 0 を痛みなし、1~3 を軽度、4~6 を中等度、7~10 を高度と定義して回帰分析、Mann-Whitney 検定を用い評価検討した。また、性別、BMI、骨折歴、糖尿病・透析・骨粗鬆症の有無を含む既往歴、体組成 (生体電気インピーダンス法による体脂肪率、脂肪量、筋量) を記録し AGEs 測定値との関連の検討を Wilcoxon 検定、t 検定、回帰分析を用いて行った。

(2) 雌性 SD ラットを用い、12 週齢時に卵巣摘出を行った OVX 群 (n=6) および開腹のみを行った sham 群 (n=6) について評価を行った。具体的には処置後 8 週に各群において Von Frey test による後肢の疼痛閾値評価を行った。また還流固定後に坐骨神経を摘出し局所におけるペントシジン染色を行い各群における陽性細胞の割合を検討した。

4. 研究成果

(1) 年齢と AGEs 測定値は正の相関を認めた ($P < 0.05$)。AGEs と腰痛 VAS および下肢痛 VAS は有意な相関関係を認めなかったが、下肢しびれ VAS は AGEs と正の相関を認めた ($P < 0.05$)。

また、50歳未満の症例において評価したところ、腰痛 VAS、下肢痛 VAS、下肢しびれ VAS の全てにおいて AGEs と正の相関を認めた ($P < 0.05$)。ROC 解析を用いて中等度以上の症状に対する AGEs の Cut off を求めると、腰痛は AGEs 2.0 で感度 62.2% 特異度 72.4%、下肢痛は AGEs 2.1 で感度 18.4% 特異度 72.4%、下肢しびれは AGEs 2.1 で感度 52.8% 特異度 71.4% が得られた。AGEs 蓄積は年齢と強く相関するとされているが、本研究では AGEs の経皮測定は青壮年期の腰痛患者において腰下肢症状の予測に有用である可能性が示唆された。合併症を考慮すると、糖尿病、透析、骨粗鬆症の既往は Wilcoxon 検定、t 検定で AGEs と有意な差を認めた ($P < 0.05$) が、骨折歴と AGEs は有意な関連を認めなかった。AGEs を目的変数、各測定値を説明変数 (年齢、BMI、体脂肪率、脂肪量、筋量) とした重回帰分析では各説明変数に統計学的有意差を認めた ($P < 0.05$)。このことから AGEs はフレイルや身体的な虚弱状態などの面からの運動器障害にも関与していることが示唆された。

(2) Von Frey test による疼痛閾値評価は OVX 群では Sham 群と比較し有意に低かった ($P < 0.05$)。一方、坐骨神経局所におけるペントシジン染色では OVX 群では Sham 群と比較し有意に陽性細胞数の割合が多かった ($P < 0.05$)。これらのことは卵巣摘出がもたらす神経へのペントシジン沈着が疼痛閾値低下をもたらしている可能性を示唆するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomotaka Umimura, S. Orita, K. Inage, Y. Shiga, S. Maki, M. Norimoto, T. Miyamoto, T. Sato, M. Sato, M. Suzuki, K. Enomoto, T. Furuya, S. Ohtori
2. 発表標題 Associations between accumulated Advanced Glycation End-products, revealed by skin autofluorescence, and chronic low back pain
3. 学会等名 The 46th ISSLS Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村朋孝, 稲毛一秀, 折田純久, 志賀康浩, 牧聡, 井上雅寛, 乗本将輝, 佐藤崇司, 佐藤雅, 鈴木雅博, 榎本圭吾, 古矢丈雄, 大鳥精司
2. 発表標題 終末糖化産物 (AGE) の蓄積が腰痛に及ぼす影響について
3. 学会等名 第48回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村朋孝, 稲毛一秀, 折田純久, 志賀康浩, 牧聡, 井上雅寛, 乗本将輝, 佐藤崇司, 佐藤雅, 鈴木雅博, 榎本圭吾, 古矢丈雄, 大鳥精司
2. 発表標題 終末糖化産物 (AGE) の蓄積が腰痛に及ぼす影響について
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村朋孝, 稲毛一秀, 折田純久, 井上雅寛, 乗本将輝, 佐藤崇司, 佐藤雅, 鈴木雅博, 大鳥精司
2. 発表標題 ラット卵巣摘出モデルにおける疼痛閾値と坐骨神経へのペントシジン沈着の関連
3. 学会等名 第27回日本腰痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村朋孝, 折田純久, 稲毛一秀, 志賀康浩, 牧聡, 乗本将輝, 佐藤崇司, 佐藤雅, 鈴木雅博, 榎本圭吾, 高岡宏光, 水木誉凡, 金勤東, 土屋流人, 古矢丈雄, 川崎洋平, 大鳥精司
2. 発表標題 終末糖化産物 (AGEs) の蓄積が腰下肢痛およびしびれに及ぼす影響について
3. 学会等名 第27回日本腰痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村朋孝, 折田純久, 稲毛一秀, 志賀康浩, 牧聡, 乗本将輝, 佐藤崇司, 佐藤雅, 鈴木雅博, 榎本圭吾, 高岡宏光, 水木誉凡, 金勤東, 土屋流人, 古矢丈雄, 川崎洋平, 大鳥精司
2. 発表標題 終末糖化産物 (AGEs) の蓄積と体組成, 骨粗鬆症の関連について
3. 学会等名 第27回日本腰痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村朋孝, 稲毛一秀, 折田純久, 志賀康浩, 牧聡, 井上雅寛, 乗本将輝, 佐藤崇司, 佐藤雅, 鈴木雅博, 榎本圭吾, 古矢丈雄, 大鳥精司
2. 発表標題 終末糖化産物 (AGE) の蓄積が腰痛に及ぼす影響について
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村朋孝, 折田純久, 稲毛一秀, 志賀康浩, 牧聡, 乗本将輝, 佐藤崇司, 佐藤雅, 鈴木雅博, 榎本圭吾, 高岡宏光, 水木誉凡, 金勤東, 土屋流人, 古矢丈雄, 川崎洋平, 大鳥精司
2. 発表標題 終末糖化産物 (AGEs) の蓄積が腰下肢痛およびしびれに及ぼす影響について
3. 学会等名 第28回日本脊椎インストゥルメンテーション学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村朋孝, 折田純久, 稲毛一秀, 志賀康浩, 牧聡, 乗本将輝, 佐藤崇司, 佐藤雅, 鈴木雅博, 榎本圭吾, 高岡宏光, 水木誉凡, 金勤東, 土屋流人, 古矢丈雄, 川崎洋平, 大鳥精司
2. 発表標題 終末糖化産物 (AGEs) の蓄積と体組成, 骨粗鬆症の関連について
3. 学会等名 第28回日本脊椎インストゥルメンテーション学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海村 朋孝, 折田 純久, 稲毛 一秀, 井上 雅寛, 乗本 将輝, 佐藤 崇司, 佐藤 雅, 鈴木 雅博, 大鳥 精司
2. 発表標題 ラット卵巣摘出モデルにおける疼痛閾値と坐骨神経へのペントシジン沈着の関連
3. 学会等名 第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海村 朋孝, 折田 純久, 稲毛 一秀, 志賀 康浩, 牧 聡, 井上 雅寛, 乗本 将輝, 北村 充広, 古矢 丈雄, 大鳥 精司
2. 発表標題 終末糖化産物 (AGE) の蓄積が腰痛に及ぼす影響について
3. 学会等名 第26回日本腰痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海村朋孝
2. 発表標題 加齢に伴う終末糖化産物の蓄積が腰痛に及ぼす影響
3. 学会等名 第1367回 千葉医学会整形外科例会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	山内 かつ代 (Yamauchi Kazuyo) (30648069)	東京女子医科大学・医学部・講師 (32653)	
研究 分担者	大鳥 精司 (Ohtori Seiji) (40361430)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究 分担者	稲毛 一秀 (Inage Kazuhide) (80793629)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	