

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17391

研究課題名（和文）AGEsから見た脊柱靭帯骨化疾患の発症機序の解明；住民コホート10年追跡調査より

研究課題名（英文）Plasma pentosidine concentration is associated with ligament ossification and high-grade osteoarthritis

研究代表者

長田 圭司（Nagata, Keiji）

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00527195

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：研究成果の発表はすでに3回行っており、2018年10月5日 中部整形災害外科にて骨化疾患の重症度と終末糖化産物(AGEs)の血中濃度は相関する；大規模住民コホートの結果よりを発表し、学会奨励賞を頂いた。

2019年4月19日日本脊椎脊髄病学会において、終末糖化産物(AGEs)の血中濃度は骨増殖性病態の重症度と相関する；大規模住民コホートの調査結果よりを一般口演にて発表を行った。また同様の内容にて論文作成中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、血漿ペントシジン濃度がOPLL、腰椎OA（KLグレード 4）、膝関節OA（KLグレード 4）と有意に関連していることを確認しました。さらに、血漿ペントシジン濃度は、複数の骨成長病態が存在する場合に有意に上昇することが確認された。我々の知る限り、本研究は、偏りのない大規模な集団において、AGEsと複数の骨形成疾患の併存との関連性を示した初めての研究である。

研究成果の概要（英文）：We have presented our research results three times and received the Society's Encouragement Award for presenting Blood Levels of End Glycation Products (AGEs) are associated with Severity of Ossification Disease; Results from a Large Resident Cohort at the Central Japan Orthopaedic Disaster Surgery Society. On April 19, 2019, at the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research, we presented "Blood levels of endogenous glycation products (AGEs) correlate with the severity of osteoproliferative disorders; results from a large cohort of residents". A paper on the same topic is under submitting.

研究分野：Spine

キーワード：OPLL AGEs Ossification

1. 研究開始当初の背景

最終糖化産物(Advanced Glycation End Products: 以下 AGEs)は今、世界中で最も注目されている“老化物質”であり、AGEs は非酵素的に蛋白と還元糖が結びつく糖化反応により産生され、その一部は靭帯骨化につながることを示唆されている。後縦靭帯骨化症(OPLL)は骨化性疾患である。いくつかの疫学研究により、成人発症の肥満と糖尿病がOPLLの独立した危険因子であることが報告されている。さらに、OPLLは、全身性の骨格過形成を特徴とする疾患であるびまん性特発性骨格過形成症(DISH)としばしば一致する。しかし、骨化の原因や進行メカニズムが不明なため、OPLLの発症や進行を予防する方法は確立されていない。OPLLのような難治性の疾患を管理するためには、その進行の危険因子を特定し、細胞・分子レベルでそのメカニズムを解明することが極めて重要である。我々は以前、1690人の頸椎X線を用いた大規模な疫学調査を行い、その結果、有病率は1.9%(男性3.2%、女性1.3%)であった。OPLL関連の危険因子として、高骨密度、高血漿ペントシジン濃度、骨化疾患であるDISHが挙げられた。ペントシジンは、高血糖時に生成される高度糖化最終生成物(AGE)であり、変形性関節症(OA)や骨粗鬆症との関連性が指摘されています。OPLLとDISHとの有意な関連を示す報告もあるが、膝OAや腰椎症などの骨化疾患との関連は不明である。一方、これらの骨化性疾患は同一個体に存在することが多く、症候群として認識されるべきことは現在よく知られている。しかし、これまで、日本人の大規模コホートにおいて、血漿ペントシジン濃度と骨化疾患の関連を検討した研究はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は最終糖化産物と骨増殖性疾患との関連を明らかにすることである。

3. 研究の方法

本調査は、横断的観察研究である。以前のROADの研究対象者の中から、山間部や沿岸部の1690人(男性596人、女性1094人)を登録した。頸椎、胸椎、腰椎、膝のX線検査は、これらの人にも実施し、都市部の人には実施しなかった。血漿中のペントシジン濃度は、酵素結合免疫測定法を用いて測定した。

4. 研究成果

研究成果の発表はすでに3回行っており、2018年10月5日 中部整形災害外科にて骨化疾患の重症度と終末糖化産物(AGEs)の血中濃度は相関する;大規模住民コホートの結果よりを発表し、学会奨励賞を頂いた。

また2018年11月24日には厚生労働省OPLL班会議に出席し、同様の内容で発表を行った。2019年4月19日日本脊椎脊髄病学会において、終末糖化産物(AGEs)の血中濃度は骨増殖性病態の重症度と相関する;大規模住民コホートの調査結果よりを一般口演にて発表を行った。2020年には日本脊椎脊髄病学会にてProgression of OPLL and its association with AGEs.をWeb発表(口演)を行った。また同様の内容にて論文作成中である

本研究の重要な結果として、血漿ペントシジン濃度がOPLL、腰椎OA(KLグレード4)、膝関節OA(KLグレード4)と有意に関連していることを確認しました(表1)。さらに、血漿ペントシジン濃度は、複数の骨増殖病態が存在する場合に有意に上昇することが確認されました(図1)。我々の知る限り、本研究は、偏りのない大規模な集団において、AGEsと

複数の骨増殖性疾患の併存との関連性を示した初めての研究である。

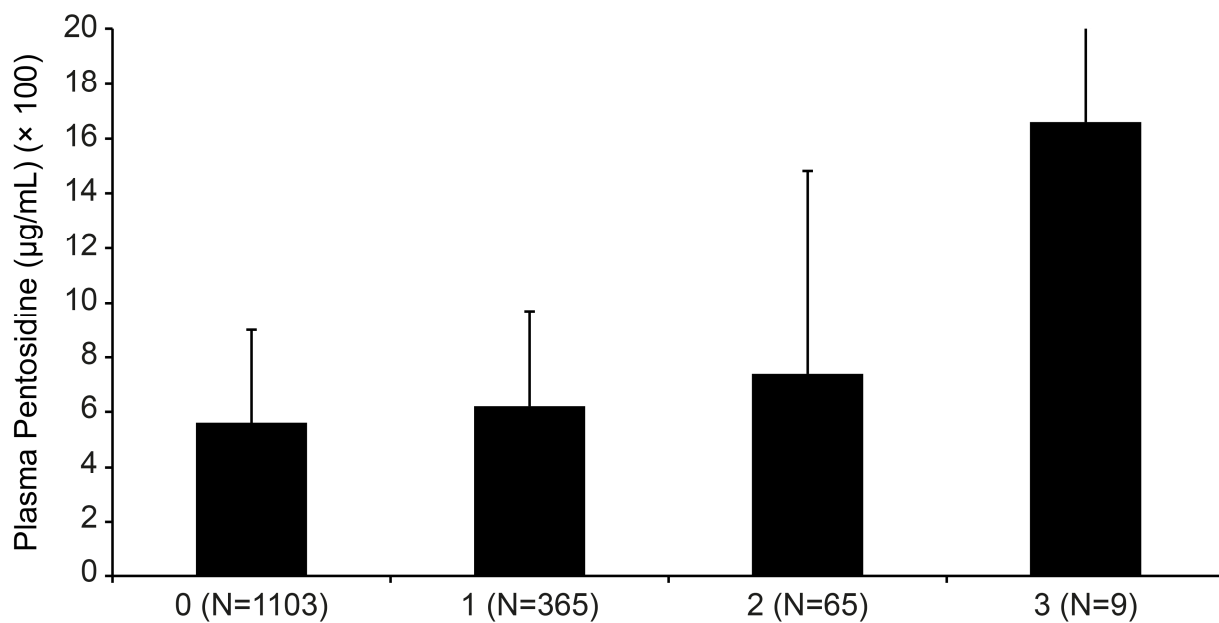
これらの結果は AGEs の蓄積が変形性膝関節症のみならず、後縦靭帯骨化症を初めとする骨化疾患におよぼす影響を示唆し、全身疾患の一病態として、局所に現れている可能性があるものと考えられる。

(表 1)

	Crude β	p-value	Adjusted β	p-value
OPLL	0.088	0.0006	0.076	0.0024
DISH	0.058	0.018	0.008	0.75
LS KL=4	0.1	<0.001	0.058	0.020
KOA KL=4	0.12	<0.001	0.088	0.0004

Crude β was calculated among two values.

Adjust β was calculated after adjustment of age, sex, BMI, and BMD.



(図 1)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長田圭司
2. 発表標題 Progression of OPLL and its association with AGEs.
3. 学会等名 第49回日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長田圭司
2. 発表標題 終末糖化産物(AGEs)の血中濃度は骨増殖性病態の重症度と相関する； 大規模住民コホートの調査結果より
3. 学会等名 日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田圭司
2. 発表標題 骨増殖性病態の重症度と終末糖化産物(AGEs)の血中濃度は相関する； 大規模住民コホートの調査結果より
3. 学会等名 OPLL班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田圭司
2. 発表標題 後縦靭帯骨化症の骨化伸展と終末糖化産物(AGEs)との関連； 3年の縦断調査における後縦靭帯骨化症の自然経過
3. 学会等名 日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------