

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18068

研究課題名（和文）腰部脊柱管狭窄症における黄色靱帯堆積アミロイドタンパクの研究

研究課題名（英文）Resach of yellow ligament deposited amyloids in lumbar spinal stenosis

研究代表者

杉本 一樹（Sugimoto, Kazuki）

熊本大学・病院・医員

研究者番号：90867178

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：LSCS患者の黄色靱帯62例を解析した。42例(67.8%)の黄色靱帯にアミロイド沈着を認め、42例中29例(69.0%)がTTR陽性、13例(31.0%)がTTR陰性であった。TTR陽性群の黄色靱帯ではTTR陰性群と比較してLPAR1の発現量が有意に高いことがわかった。TTR陽性群とTTR陰性群のMRI画像を解析し、TTR陽性群では黄色靱帯・硬膜外脂肪の厚さが有意に厚いことがわかった。硬膜外脂肪の肥厚の既知のリスク因子として高BMI・高血圧・ステロイド使用があるが、これらは2群間に有意な差は認められなかった。TTRと硬膜外脂肪の関連について研究を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腰部脊柱管狭窄症における黄色靱帯の肥厚にアミロイド、特にトランスサイレチンが関わっていることが示唆された。また、黄色靱帯へのトランスサイレチン沈着と硬膜外脂肪の厚さが関連している可能性が示唆された。トランスサイレチンがどのように黄色靱帯・硬膜外脂肪へ関わっているかを解明することで、腰部脊柱管狭窄症の治療へとつながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：62 yellow ligaments of LSCS patients were analyzed. 42 (67.8%) yellow ligaments showed amyloid deposition, 29 (69.0%) were TTR-positive and 13 (31.0%) were TTR-negative. The LPAR1 expression was significantly higher in the yellow ligament of the TTR-positive group than in the TTR-negative group.

MRI images of the TTR-positive and TTR-negative groups were analyzed, and it was found that the thickness of the yellow ligament and epidural fat was significantly thicker in the TTR-positive group. Known risk factors for epidural fat thickening include high BMI, hypertension, and steroid use, which were not significantly different between the two groups. The relationship between TTR and epidural fat is being studied.

研究分野：整形外科学

キーワード：アミロイド 腰部脊柱管狭窄症 腰椎変性 黄色靱帯肥厚

## 1. 研究開始当初の背景

腰部脊柱管狭窄症 (LSCS) は中高年の歩行能力の低下をもたらす代表的疾患の一つで、本邦での患者数は約 600 万人とされ、高齢化の進行とともに今後さらに増加していくことが予想される。LSCS では脊柱管の狭窄により神経が圧迫され腰下肢痛を引き起こすが、狭窄を引き起こす要因として黄色靭帯 (LF) の肥厚が大部分を占める。LSCS では鎮痛効果や血流改善を目的とした薬物治療が行われるが、LSCS の病態の進展を抑制する治療法はなく、LF 肥厚の機序を明らかにすることで新たな薬物治療の開発に繋がることが期待される。近年、脊椎変性に関しアミロイド沈着の関与が報告されている。私たちは、その機序に着目し、LSCS における LF 肥厚にアミロイド沈着が関与することを推察し、高齢者における LF 肥厚において transthyretin (TTR) amyloid が一部関与している可能性があることを発見した。(Yanagisawa, A. Modern Pathology, 2015, 28.2: 201.)

## 2. 研究の目的

本研究では、黄色靭帯の肥厚に TTR の蓄積が関与しているかを、患者検体を用いて組織学的・遺伝子学的に解析し、今後の腰部脊柱管狭窄症治療のターゲットとして同定することを本研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

黄色靭帯の変性メカニズムを解明することを目的として、黄色靭帯に対するトランスサイレチン (TTR) の影響の詳細な解析を行うため、次の手順にて実験を行った。

腰椎手術により摘出された腰部脊柱管狭窄症患者の肥厚した黄色靭帯を採取する。

術前 MRI にて黄色靭帯の厚さ・硬膜外脂肪の厚さを計測する。硬膜外脂肪の厚さは藤田らの方法 (Fujita, N, et al. Spine 2016, 41.23: E1402-E1407.) に従い、腰椎 MRIT2 強調 Axial 像の椎間板中央レベルで脊柱管の直径 (SpiC: Diameter of spinal canal)、硬膜外脂肪の厚さ (EF: Diameter of epidural fat) を測定し、SpiC に対する EF の比 (EF/SpiC) として評価した。

黄色靭帯組織の Congo red 染色を行い、組織内アミロイド沈着の有無を解析する。アミロイド沈着陽性の検体は追加で TTR 免疫染色を行い TTR 沈着の有無を確認する。

黄色靭帯の肥厚に関連するとされている各種タンパクの定量評価 (リアルタイム PCR を用いる) を行う。

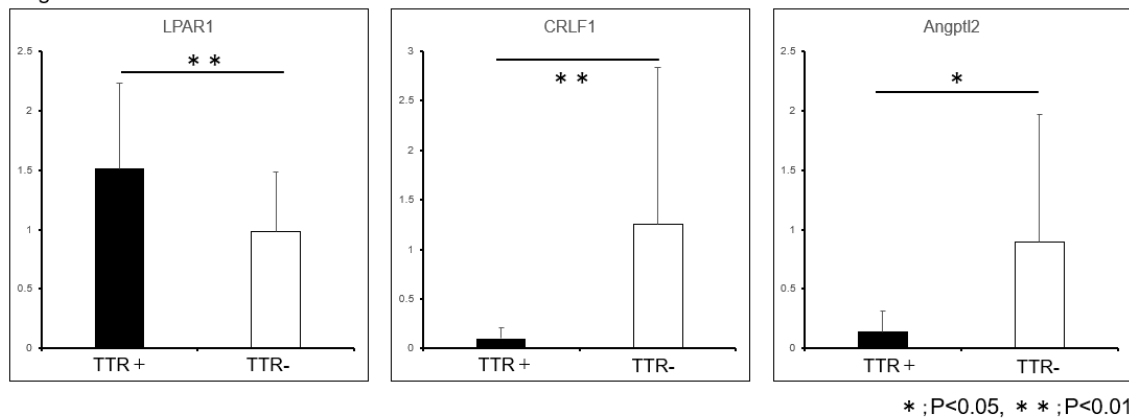
各データの統計学的解析を行う。スチューデント T 検定を用いた。

## 4. 研究成果

2020年6月から2021年6月までの期間に熊本大学病院整形外科にて腰部脊柱管狭窄症に対し手術を行った62例を対象とした。Congored染色、TTR免疫染色の結果、62例中29例(46.8%)の黄色靱帯にTTRの沈着を認め(TTR+群)、33例(53.2%)でTTR沈着を認めなかった(TTR-群)。黄色靱帯の厚さはTTR+群で有意に厚かった(TTR+;  $4.78\text{mm} \pm 0.93\text{mm}$ , TTR-;  $4.10\text{mm} \pm 1.35\text{mm}$ , p value 0.027)。硬膜外脂肪の厚さ(EF/Spic)はTTR+群で有意に厚かった(TTR+;  $0.39 \pm 0.16$ , TTR-;  $0.29 \pm 0.15$ , p value 0.024)。硬膜外脂肪の肥厚のリスク因子として、高BMI・高血圧・ステロイド使用が報告されているが、2群間でこれらに有意な差は認めなかった。

肥大している黄色靱帯で発現量が上昇するという報告のあるタンパクについてリアルタイムPCRを用いて手術サンプルの解析を行った。TTR-群と比較し、TTR+群でLPAR1の発現量は有意に増加しており、CRLF1、Angptl2の発現量は有意に減少していた(fig.1)。

fig.1



本研究では、TTRが黄色靱帯の肥厚だけでなく、硬膜外脂肪の肥厚にも関連している可能性が示唆された。黄色靱帯だけでなく、硬膜外脂肪も肥厚することで、脊柱管狭窄症を悪化させている可能性が考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------