

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462288

研究課題名(和文) 追跡調査からみた腰椎椎間板ヘルニアの疾患感受性遺伝子の解明

研究課題名(英文) Detection of disease susceptibility genes of lumbar disc herniation by the follow-up study

研究代表者

川口 善治 (Kawaguchi, Yoshiharu)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：00262527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：目的：1)multidetector CTを用いて全脊椎におけるOPLLの実態調査、2)OPLLにおける全身の骨化巣の広がりに関連する全身因子、3)軟骨細胞におけるミード酸の役割の検討。

結果：1)頸椎OPLL患者53.8%に胸椎および腰椎レベルのOPLLが、頸椎OPLL患者64.6%に胸椎および腰椎レベルのOLFが認められた。胸椎および腰椎OPLLは頸椎OPLLの連続型・混合型に合併する頻度が高く、広範な骨化巣は女性に多い。2)OPLL患者では血中脂肪酸のうちミリスチン酸、パルミチン酸が有意に高く、ミード酸は差がない。3)ミード酸の骨・軟骨代謝の役割は先行研究以上の結果は得られず断念した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the three studies indicated below.1)OPLL in not only the cervical spine, but also other spinal regions: analysis using multidetector CT of the whole spine, 2)Serum fatty acid in patients with OPLL and the ligamentum flavum, 3)The effect of mead acid for the metabolism of intervertebral disc cells.

Results:1)53.4% had OPLL not only in the cervical spine, but also in other spinal regions. 64.6% of the patients with cervical OPLL had OLF in the thoracic or lumbar spine. The incidence of bridge formation in the cervical spine was higher in other spinal regions than in the cervical spine. More females had a high OS index of the whole spine. 2)There was significant difference in the Myristic acid and Palmitic acid between the patient and the control group. However, there was no significant difference was found in the concentration of mead acid between two groups. 3)Based on these results, we must stop further investigation regarding the role of mead acid for bone metabolism.

研究分野：医歯薬学

キーワード：椎間板変性 MRI 腰痛 若年者 前向き研究 脊椎 妊娠 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

後縦靭帯骨化症 (OPLL: ossification of the posterior longitudinal ligament) に代表される脊柱靭帯骨化症は脊柱管内の靭帯組織が骨化をきたし、そのため脊柱管が狭小化し、脊髄や神経が圧迫され症状を引き起こすに至る難病である。重症化すると歩行障害、膀胱直腸障害を呈し、一部の患者は寝たきり状態になってしまうなど ADL (activity of daily living) を著しく低下させる症状をきたす。本疾患は 1961 年我が国で初めて報告された疾患であるにも関わらず、真の原因は不明であり、なぜ靭帯組織が骨化してゆくのか、未だに解明されていない。我々は先行研究にて脂肪酸の成分であるミード酸が、骨芽細胞の活性を抑制することを *in vitro* の実験で証明していた。このことからミード酸が骨を新生する病態を有する OPLL にどのように働いているかの実態を探るため、臨床研究を立ち上げた。この研究は、脂肪代謝と骨代謝の関連を明らかにする画期的なものと考えていた。

2. 研究の目的

本研究は脂肪酸代謝 (26 種類の脂肪酸: ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ヴァクセン酸、リノール酸、 ω -リノレン酸、 ω -3-リノレン酸、アラキジン酸、11-エイコセン酸、エイコサジエン酸、ミード酸、ジホモ- ω -3-リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ペヘン酸、エルシン酸、ドリグノセリン酸、ネルボン酸) に関連する研究手法によって、難病に認定されている脊柱靭帯骨化症の原因を臨床例の詳細なデータ、患者から得られた靭帯組織、および後縦靭帯骨化症のモデル動物を用いて解明し、さらにこれらの研究から得られた知見に立脚した治療法の開発を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) multidetector CT を用いた全脊椎における後縦靭帯骨化 (OPLL) の実態を調査: 単純 X 線側面像にて頸椎に OPLL がみられる 178 名を対象とした。頸椎 CT 像からは、骨化巣に関する新たな CT 分類を作成した。(2013 年日本脊椎脊髄病学会で報告済み) また全脊椎脊柱管内骨化病変 (OPLL および黄色靭帯骨化) の評価を行うため、CT 像を用いて、頸椎、胸椎、腰椎各レベルの骨化病変を検討した。その上で骨化の見られるレベル (椎間数と椎体数) を合算して骨化係数とした。これらの所見を 3 人の検者で読影し、intra-observer agreement と inter-observer agreement を検討した。得られたデータから、広範囲に及ぶ脊柱靭帯骨化の実態とそれに関わる因子を検討した。

(2) 脊椎後縦靭帯骨化 (OPLL) における全身の骨化巣の広がりとその関連する全身因

子、特にミード酸を含む脂肪酸値の検討:

OPLL 患者と年齢、性をマッチさせた OPLL を認めないコントロール患者の間で同意取得の元、2 度にわたり上記の 26 種類の血清脂肪酸値、骨代謝マーカー、高感度 CRP 値を測定し、相違の有無を検討した。

(3) 軟骨細胞におけるミード酸の役割の検討: 椎間板細胞におけるミード酸の役割を検討した。

4. 研究成果

(1) 上記の方法で行った結果、検者間の一致性は Fleiss Kappa coefficient の平均値で 0.83 ± 0.008 、検者内の一致性は 3 人で 81.5% (95% 信頼区間 77.7-84.7)、98.1% (95% 信頼区間 96.5-99.0) and 92.7% (95% 信頼区間 90.0-94.7) であり、高い値が確かめられた。頸椎 OPLL が胸椎および腰椎の OPLL を合併する頻度は、53.4% であった。胸椎および腰椎 OPLL は、頸椎 OPLL の連続型、混合型に合併する頻度が高く、広範な骨化巣を有する者は女性に多かった。また頸椎 OPLL 患者の 64.6% に胸椎および腰椎レベルの黄色靭帯骨化 (OLF: ossification of the ligamentum flavum) が認められた。

(2) 当初のパイロット研究では、OPLL 患者 106 例とコントロール 16 名の間でオレイン酸、リノレン酸、ミード酸、ドコサテトラエン酸の値に有意差を認めた。よってこれを確定するため新たに OPLL 患者 106 例とコントロールとして OPLL を認めない患者 109 例を年齢、性をマッチさせて選んだ。これら全員より再度採血を行い、血中の電解質、血糖値、高感度 CRP、骨化マーカー、26 種類の脂肪酸値の測定から骨化係数と関連する全身因子を検討した。その結果、一次検査では有意差を認めた値に再現性はなく、ミスチリン酸とパルミチン酸にのみ、OPLL 群でコントロールと比較して高値を取っており、有意差を認めた。OPLL 患者における骨化巣の広がりとの検討を行ったが、有意のある値は出なかった。従って、本研究においては、当初の予想に反してミード酸が OPLL の原因である可能性は低いと判断された。

(3) 先行研究でミード酸を添加することによって骨芽細胞中の骨形成因子が変化することがわかった。2) の研究によって有意な知見を得ることができなかったため、軟骨細胞に関するミード酸の影響を検討する *in vitro* の実験、および OPLL 患者から摘出した靭帯細胞を用いた *in vitro* の実験は断念した。

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 4 件)

1) Williams R, Cheung J, Goss B, Rajasekaran S, Kawaguchi Y, Acharya S, Kawakami M, Satoh S, Chen WJ, Park CK, Lee

CS, Foocharoen T, Nagashima H, Kuh S, Zheng Z, Condor R, Ito M, Iwasaki M, Jeong JH, Luk KDK, Prijambodo B, Rege A, Jahng TA, Luo Z, Tassanawipas WA, Acharya N, Pokharel R, Shen Y, Ito T, Zhang Z, Aithala J, Kumar GV, Jabir RA, Basu S, Li B, Moudgil V, Sham P, Samartzis D. An international multi-center study assessing the role of ethnicity upon variation of lumbar facet joint orientation and the occurrence of degenerative spondylolisthesis in Asia Pacific: a study from the AOSAP Research Collaboration Consortium. *Global Spine J.* 2016 (6),pp35-45

2) Samartzis D, Cheung J, Rajasekaran S, Kawaguchi Y, Acharya S, Kawakami M, Satoh S, Chen WJ, Park CK, Lee CS, Foocharoen T, Nagashima H, Kuh S, Zheng Z, Condor R, Ito M, Iwasaki M, Jeong JH, Luk KDK, Prijambodo B, Rege A, Jahng TA, Luo Z, Tassanawipas WA, Acharya N, Pokharel R, Shen Y, Ito T, Zhang Z, Aithala J, Kumar GV, Jabir RA, Basu S, Li B, Moudgil V, Sham P, Williams R. Is lumbar facet joint tropism developmental or secondary to remodeling changes? An international, large-scale multicenter study by the AOSpine Asia Pacific Research Collaboration Consortium. *Scoliosis and Spinal Disorders* 2016;11:9

3) Samartzis D, Cheung J, Rajasekaran S, Kawaguchi Y, Acharya S, Kawakami M, Satoh S, Chen WJ, Park CK, Lee CS, Foocharoen T, Nagashima H, Kuh S, Zheng Z, Condor R, Ito M, Iwasaki M, Jeong JH, Luk KDK, Prijambodo B, Rege A, Jahng TA, Luo Z, Tassanawipas WA, Acharya N, Pokharel R, Shen Y, Ito T, Zhang Z, Aithala J, Kumar GV, Jabir RA, Basu S, Li B, Moudgil V, Sham P, Williams R. Critical values of facet joint angulation and tropism in the development of lumbar degenerative spondylolisthesis: an international, large-scale multicenter study by the AOSpine Asia Pacific Research Collaboration Consortium. *Global Spine J.* 2016,6

4) 川口善治. 治腰痛の保存療法(薬物療法を中心に). *日職災医学会誌*. 2015;63(4):196-9

[学会発表](計 15 件)

1) Kawaguchi Y. Lumbar degenerative spine, Cervical degenerative spine A0 course, Course Chair; 2015 Dec 14-17; Devos.

2) 川口善治. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する最新の治療. 富山大学地域連携研修会; 2015 Sep 16; 富山

3) Kawaguchi Y. Pathology of lumbar

degeneration. *AOSpine Advanced Course*; 2015 Aug 27; Sapporo.

4) 川口善治. 高齢者における腰痛診療の実際-腰痛診療ガイドラインを踏まえて. 第 37 回川口市医師会整形外科部会学術講演会; 2015 Jul 15; 埼玉

5) 川口善治. 腰部脊柱管狭窄症私の捉え方と最近の話題. 日本大学第 9 回夏季プライマリケア腰痛シンポジウム; 2015 Jul 3; 東京

6) 川口善治. 骨粗鬆症を伴う高齢者の腰痛対策. 第 1 回小樽運動器疾患フォーラム; 2015 Jun 29; 小樽

7) Kobayashi K, Kawaguchi Y, Makino H, Seki S, et al.: Relationship low back pain and lumbar disc degeneration on MRI: a cross sectional study using young nursing students. *International Society of the Study of the Lumbar Spine 2015*, San Francisco

8) Makino H, Kawaguchi Y, Seki S, et al. Association between lumbar disc degeneration and pregnancy -A prospective cohort study-. *International Society of the Study of the Lumbar Spine 2015*, San Francisco

9) 川口善治. 腰部脊柱管狭窄症私の捉え方と最近の話題. 柏市整形外科医会学術講演会; 2015 May 29; 千葉

10) 川口善治. EBM に基づく慢性腰痛の薬物治療. 第 88 回日本整形外科学会学術総会, 教育研修講演; 2015 May 24; 兵庫

11) 川口善治. 高齢者における腰痛治療の実際-腰痛診療ガイドラインを踏まえて. *District Pain Seminar for LBP*; 2015 May 14; 福島

12) 川口善治. 痛みを訴える患者のトータルマネジメント. 患者さんのいつもの生活を取り戻すために-保存的・外科的治療, あらゆる選択肢の追及. 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会; 2015 Apr 17; 福岡

13) 川口善治. 腰痛と遺伝子-Genetic approach for low back pain-. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2014 Oct 9-10; 鹿児島

14) Makino H, Kawaguchi Y, Seki S, et al. Lumbar disc degeneration progression in young adults in their 20's. *International Society of the Study of the Lumbar Spine 2014*, Korea

15) 牧野紘士, 川口善治, 関庄二, 他. MRI における椎間板変性の自然経過 - 椎間板変性が若年より進行する集団がある? -. 第 21 回日本腰痛学会. 2013 Nov 1-2; 東京

[図書](計 5 件)

1) 川口善治: 文光堂, 脊椎脊髄疾患 2) 腰椎椎間板ヘルニア, 疾患各論. 第 8 巻臨床に役立つ神経障害性痛の理解 [痛みの Science & Practice] シリーズ, pp104-108,

2015

- 2) 川口善治 . 株式会社ライフサイエンス, Medicament News 運動器疾患の薬物療法. 2015 ; 2193 : 4-5
- 3) 川口善治 . 新興医学出版社, Modern Physician 臨床に役立つ結核治療の知識, 2015:350
- 4) 川口善治 . メジカルビュー株式会社, 関節外科増刊号 整形外科医が知っておきたい薬の使い方. 2015 ; 28-35
- 5) 川口善治 . メジカルビュー株式会社, Mebio . 今すぐできる! うまくいく! 慢性疼痛の最新治療戦略. 2015 ; 32 : 57-61

〔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

川口 善治 (KAWAGUCHI YOSHIHARU)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授
研究者番号 : 262527

(2)研究分担者

関 庄二 (SEKI SHOJI)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
助教
研究者番号 : 00432112

安田 剛敏 (YASUDA TAKETOSHI)
富山大学・附属病院・講師
研究者番号 : 20377302