

論 文 内 容 要 旨

題目 Bone Formation During Correction of Vertebral Rounding Deformity in a Rat Model of Pediatric Spondylolisthesis

(発育期分離すべりモデルラットにおける下位椎体変形修復の骨化様式)

著者 Hiroaki Manabe, Kazuta Yamashita, Kosaku Higashino,
Masatoshi Morimoto, Kosuke Sugiura, Yoshihiro Ishihama,
Fumitake Tezuka, Yoichiro Takata, Toshinori Sakai, Koichi Sairyo
Spine 2020 Nov 4. Online ahead of print.

内容要旨

腰椎分離症は発育期において二次的にすべり症を併発し、慢性的な腰痛や神経症状を呈する腰椎分離すべり症へと移行することがある。すべり症の危険因子として、下位椎体前方部の円形変化が知られている。我々はこれまで、円形変化の原因として、分離に伴う不安定性による機械的ストレスの増加が椎体の内軟骨性骨化障害をきたしていることを明らかとしている。また、尾部懸垂による機械的ストレスを軽減させることで、円形変化を修復させるラットモデルも確立している。本研究目的は、円形化修復メカニズムを分子生物学的に明らかにすることである。

実験には4週齢のWistar系雌ラットを用いた。後方不安定性手術を行いすべり変形モデルを作成した。これらをコントロール群と術後2週から尾部懸垂によって前方荷重を軽減させた2群に分け、術後6週まで、画像・組織学的に検討した。単純X線・ μ CTを用いた画像評価では、コントロール群では椎体変形が経時的に進行した。一方、尾部懸垂群では懸垂開始後から徐々に変形が修復され、正常な骨梁構造に回復することが確認された。組織学的には、コントロール群では前方変形部の軟骨層は増殖軟骨細胞の増加および肥大軟骨細胞の減少を伴って経時的に拡大した。尾部懸垂群では変形部で一度消失した肥大細胞が再出現し、最終的にはアルシアンブルーによって染色される軟骨由来の骨組織まで分化した。免疫染色において、変形部位の軟骨層では肥大軟骨細胞マーカーであるType X collagenは消失し、増殖細胞マーカーであるType II collagenの発現が増加していたが、尾部懸垂によってType X collagenは再発現した。また、進行した

様式(8)

変形部には見られなかった破骨細胞も懸垂開始後には多数確認されており、軟骨細胞のアポトーシスまで再分化が促されたことが示された。カルセインを用いた骨形態計測において、尾部懸垂により広範に石灰化が起きていることも示された。修復部位では軟骨細胞様細胞と骨細胞が共存しており、その軟骨細胞様細胞では、本来であれば同時に発現する事のないType I・Type II collagenの発現が見られた。この骨化様式は通常の状態では生じることは無く、第3の骨化すなわち類軟骨性骨化と呼ばれている。牽引ストレスによる骨延長を行った際に生じると報告されている。今回の変形修復のメカニズムとして類軟骨性骨化が生じた可能性もある。

以上の事から、発育期すべり症の椎体変形は機械的ストレス軽減により修復が可能であり、その修復メカニズムとしては内軟骨性骨化の分化障害改善のみならず、類軟骨性骨化と呼ばれる骨化様式の関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1473 号	氏名	眞鍋 裕昭
審査委員	主査 鶴尾 吉宏 副査 常山 幸一 副査 高木 康志		

題目 Bone formation during correction of vertebral rounding deformity in a rat model of pediatric spondylolisthesis

(発育期分離すべりモデルラットにおける下位椎体変形修復の骨化様式)

著者 Hiroaki Manabe, Kazuta Yamashita, Kosaku Higashino, Masatoshi Morimoto, Kosuke Sugiura, Yoshihiro Ishihama, Fumitake Tezuka, Yoichiro Takata, Toshinori Sakai, Koichi Sairyo
 令和2年10月4日 online ahead of print, Spine
 (主任教授 西良 浩一)

要旨 腰椎分離症は発育期において二次的にすべり症を併発し、慢性的な腰痛や神経症状を呈する腰椎分離すべり症へと移行することがある。その危険因子として下位椎体前方部の円形変化が知られている。先行研究では、円形変化の原因として分離に伴う不安定性による機械的ストレスの増加が椎体の内軟骨性骨化障害をきたしていること、尾部懸垂による機械的ストレスの軽減が円形変化を修復し得ることが明らかとなっている。本研究では、後方不安定性手術を行い作成した分離すべりモデルラットを、コントロール群と術後2週から尾部懸垂によって前方荷重を軽減させた群に分け、円形化修復メカニズムを組織形態学的に解明した。得られた結果は以下の通りである。

(1) コントロール群では椎体変形が経時的に進行した。一方、

尾部懸垂群では懸垂開始後から徐々に変形が修復され、正常な骨梁構造に回復した。

- (2) コントロール群では、前方変形部の軟骨層は増殖軟骨細胞の増加および肥大軟骨細胞の減少を伴って経時的に拡大したが、尾部懸垂により肥大軟骨細胞が再出現し、軟骨由来の骨組織まで分化した。
- (3) 変形部位の軟骨層では肥大軟骨細胞マーカーであるType X collagenは消失し、増殖軟骨細胞マーカーであるType II collagenの発現が増加していたが、尾部懸垂によってType X collagenは再発現した。
- (4) 破骨細胞は進行した変形部には観察されなかったが、懸垂開始により出現し、軟骨細胞のアポトーシスまで再分化が促された。
- (5) 骨形態計測において、尾部懸垂により修復部位では広範に石灰化が起きていた。
- (6) 修復部位では軟骨細胞様細胞と骨細胞が共存しており、その軟骨細胞様細胞では、通常の生理状態は同時に発現する事のないType I・Type II collagenの発現が見られた。この生理的には見られない骨化様式は第3の骨化あるいは類軟骨性骨化と呼ばれている。

以上の結果から、発育期すべり症の椎体変形は機械的ストレス軽減により修復が可能であり、その修復メカニズムとしては内軟骨性骨化の分化障害改善のみならず、第3の骨化すなわち類軟骨性骨化と呼ばれる骨化様式の関与が示唆された。本研究は、発育期脊柱変形の可逆性メカニズムを解明したもので、新規治療につながる重要な知見であり、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。