

<研究課題>

高齢者の腰痛発症メカニズムの解明 -腰椎椎体終板周囲の骨髄浮腫の解析-

代表研究者 広島大学 大学院医系科学研究科 整形外科学 助教 中前 稔生
共同研究者 広島大学 大学院医系科学研究科 整形外科学 准教授 亀井 直輔
広島大学病院 未来医療センター 講師 味八木 茂

【まとめ】

高齢者の腰痛の原因として近年、椎体終板障害が注目されつつある。しかしながら、その病態については未だ解明されておらず、また腰椎椎体終板障害の動物モデルも存在しない。そこでわれわれは、ラットを用いた椎体終板障害モデルを作製するとともに、椎体終板障害モデルラットを用いて画像的、行動学的、そして組織学的な検討を行った。その結果、画像的な椎体終板変化を伴う椎体終板障害モデルを作成することに成功した。また本モデルでは、ラットの疼痛関連行動が増加し、椎体終板組織においては骨代謝変化を伴った疼痛関連物質の増加を認めた。高齢者の腰痛に対する治療としては、骨代謝にターゲットをおいた新規治療方法を開発する必要がある。

1. 研究の目的

日本における腰痛の有訴者数は高齢になるに従って増加する。超高齢社会を迎えた昨今、高齢者の腰痛に対してアライメントを矯正する脊椎矯正固定術が広く行われるようになったが、莫大な医療費や甚大な合併症の増加につながっており、社会保障費の観点からも高齢者の腰痛に対する病態解明および新規治療法の開発は喫緊の課題である。近年、腰椎変性疾患において、椎体と椎間板の移行部である椎体終板における障害が腰痛と密接に関係していることが示されている。申請者らは、臨床研究においてMRIで椎体終板周囲に骨髄変化を示す腰椎椎体終板障害が高齢者の腰痛と特に強く関連することを報告した(Nakamae T, Spine 2016)。しかしながら、腰椎椎体終板障害の動物モデルは存在せず、椎体終板障害に伴う腰痛のメカニズムの解明はすすんでいない。そこで申請者は、まず椎体終板障害の動物モデルを作製するとともに、本モデルを用いて椎体終板障害の行動学的、画像的、そして組織学的

検討を行うことで、椎体終板障害における腰痛の病態解明を行うことを目的とした。

2. 研究方法と経過

2-1) ラットの椎体終板障害モデルの作成

8週齢の雌性SDラットを用いて、経腹膜的にL4/5椎間板前方を露出した。椎体終板へ侵襲を加えないようにして椎間板を搔爬した搔爬群を作成した。また、対照としてL4/5椎間板前方を露出したのみの対照群を作成した。

2-2) 画像評価

(1) 動物用MRIを用いての椎体終板評価

動物用MRI(BioSpec47/40, 4.7 T, Burker社)を用いて椎体終板障害の画像評価を行った。撮影は放射線技師とともにを行い、T1強調画像およびT2強調脂肪抑制画像の矢状断像を用いた。撮像はラットの処置後、1, 4, 8, 12週に行った。

(2) CTを用いての椎体終板評価

動物用マイクロCT(Skyscan 1176, Burker社)を用いて椎体終板の骨量評価を行った。ラット処置後4週および12週にCT矢状断像の撮像を行った。骨量の定量評価のため、L4椎体末梢部およびL5椎体中枢部の骨組織容積比(bone volume/tissue volume:BV/TV)を計測した。

2-3) 行動学的評価

疼痛行動の評価としては、申請者らが以前に報告したラットの自発行動における疼痛関連行動を撮影したビデオ映像により評価を行った(Nakamae T, Spine 2011)。これはラットを自由に行動させ10分間ビデオ撮影を行い、grooming(毛繕い)やwet-dog shakes(身震い)、standing(立位)

や locomotion (歩行) などの疼痛に関連する自発行動時間を測定した。

2-4) 組織学的評価

ラットの処置後 12 週に椎体-椎間板の切片を作成し組織学的検討を行った。軟骨評価のために Safranin-O 染色を、破骨細胞評価のために TRAP 染色を行った。Safranin-O 染色では Boos らのスコアリングシステムを用いて終板変性を検討した (Boos N., Spine 2002)。また疼痛関連物質である calcitonin gene-related peptide (CGRP)、神経線維の neurofilament による免疫染色も行った。

3. 研究の成果

3-1) 画像評価

(1) MRI

対照群では椎体終板に変化を認めなかったが、搔爬群では椎間板を搔爬することで、直接侵襲を加えていない椎体終板にも信号変化を認めた。すなわち、搔爬群では処置後 4 週より椎体終板の不整を認め、8 週、12 週において T1 強調像と T2 強調脂肪抑制像において椎体終板に低信号領域を認めた。これらは椎間板搔爬により画像的な椎体終板障害のモデルが作成できたことを示す。



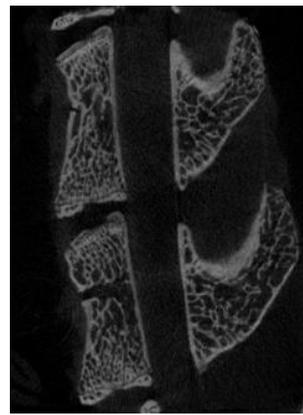
MRI T1強調矢状断像



MRI T2強調脂肪抑制矢状断像

(2) CT

マイクロ CT による骨量評価では、4 週では対照群と搔爬群において BV/TV に有意差を認めなかったが、12 週では搔爬群では対照群と比較し BV/TV が有意に高値であった。すなわち、12 週の搔爬群の椎体終板では骨硬化が進行することが判明した。



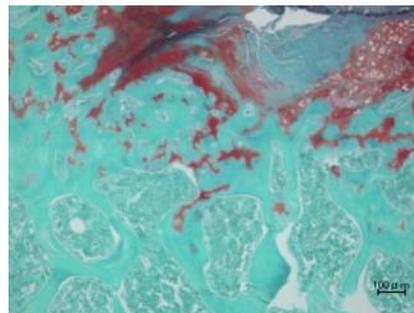
CT矢状断像

3-2) 行動学的評価

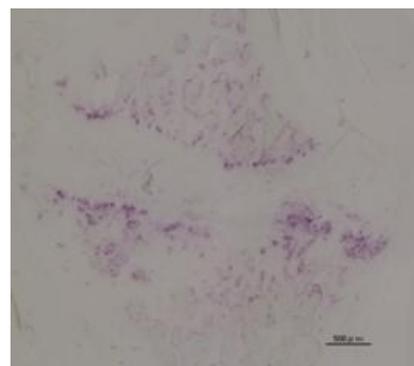
行動学的評価では、12 週において搔爬群は対照群と比較して grooming 時間が有意に長く、standing・locomotion 時間が有意に短かった。これらから、12 週において搔爬群では疼痛関連行動が増加していることが明らかとなった。

3-3) 組織学的評価

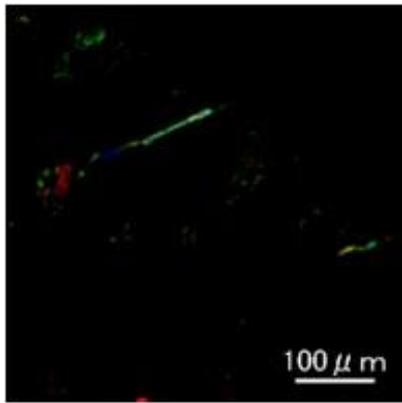
組織学的評価では椎体終板のスコアリングにおいて、搔爬群では椎体終板変性が対照群と比べより高度であった。また TRAP 染色による破骨細胞の評価では、椎体終板において搔爬群では有意に破骨細胞数が増加していることが分かった。さらに疼痛関連物質である CGRP の発現についても、搔爬群において有意に増加することが判明した。



Safranin-O染色



TRAP染色



CGRP

3-4) 結果のまとめ

椎体終板障害モデルでは、画像的な椎体終板の信号変化をMRIで認め、疼痛関連行動および椎体終板における疼痛関連物質の増加を認めた。疼痛関連物質の増加は破骨細胞増多を伴っており、椎体終板障害の腰痛に骨代謝が大きく関与していることが示唆された。

4. 今後の課題

これまでの一般的なラットの腰痛モデルとしては椎間板穿刺モデルが広く用いられてきた。しかしながら、椎間板よりもさらに神経終末の多い椎体終板を腰痛の起源とする臨床研究が近年広まってきており、今後は腰椎椎体終板障害モデルを用いた腰痛の病態解明を行っていく必要がある。本研究により椎体終板障害モデルにおける椎体終板では破骨細胞の増多、それに伴う疼痛関連物質であるCGRPの増加を確認できた。即ち、骨代謝が腰痛に強く関連していることが示唆された。今後、腰痛に対する治療を検討するにあたり、骨代謝にターゲットをおいた研究が考えられる。われわれは、破骨細胞活性を抑制するような骨粗鬆症治療薬(ビスフォスフォネートや抗RANKL抗体)を用いた研究を検討している。

5. 研究成果の公表方法

本研究の一部は以下のように学会にて口頭発表済みである。

森迫泰貴, 中前稔生, 亀井直輔, 中西一義, 土川雄司, 原田崇弘, 田村隆行, 安達伸生. ラット

腰椎椎体終板障害モデルにおける疼痛関連行動の評価 2019年 日本整形外科学会基礎学術集会

森迫泰貴, 中前稔生, 亀井直輔, 中西一義, 土川雄司, 原田崇弘, 田村隆行, 安達伸生. ラット腰椎椎体終板障害モデルにおける疼痛関連行動の評価 2019年 日本腰痛学会

森迫泰貴, 中前稔生, 亀井直輔, 中西一義, 土川雄司, 原田崇弘, 田村隆行, 安達伸生. 腰椎椎体終板障害における腰痛の病態解明 2019年 西日本脊椎研究会

森迫泰貴, 中前稔生, 亀井直輔, 土川雄司, 原田崇弘, 田村隆行, 安達伸生. ラットを用いた腰椎椎体終板障害における腰痛の病態解明 2020年 日本腰痛学会

森迫泰貴, 中前稔生, 亀井直輔, 土川雄司, 原田崇弘, 田村隆行, 安達伸生. ラットを用いた腰椎椎体終板障害における腰痛の病態解明 2020年 日本整形外科学会基礎学術集会

また、本研究の一部の成果について論文投稿を準備中であり、今年度中には国際誌へ原著論文を投稿する予定である。

参考文献

1. [Nakamae T](#), Yamada K, Shimbo T, Kanazawa T, Okuda T, Takata H, Hashimoto T, Tanaka N, Ochi M, Olmarker K, Fujimoto Y. Bone marrow edema and low back pain in elderly degenerative lumbar scoliosis: a cross-sectional study. *Spine* 41(10):885-892, 2016.
2. Yamada K, [Nakamae T](#), Shimbo T, Kanazawa T, Okuda T, Takata H, Hashimoto T, Hiramatsu T, Tanaka N, Olmarker K, Fujimoto Y. Targeted therapy for low back pain in elderly degenerative lumbar scoliosis: a cohort study. *Spine* 41(10):872-879, 2016.
3. [Nakamae T](#), Ochi M, Olmarker K. Pharmacological inhibition of tumor necrosis

factor may reduce pain behavior changes induced by experimental disc puncture in the rat: an experimental study in rats. *Spine* 36(4):E232-236, 2011.

4. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-

related changes in lumbar intervertebral discs. *Spine* 27(23):2631-2644, 2002.

以上