

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	機能再建・再生科学領域 運動機能病態修復学教育研究分野 氏名 千葉 大輔
<p>(論文題目) Serum pentosidine concentration is associated with radiographic severity of lumbar spondylosis in a general Japanese population (日本人の一般地域住民における変形性腰椎症と血清ペントシジン濃度の関連)</p>	
<p>(内容の要旨：和文で 2,000 字程度)</p> <p>変形性腰椎症は腰椎椎間板の変性を基盤とし、周囲の椎体の骨硬化や支持組織の肥厚を伴う代表的な脊椎の変性疾患である。変形性腰椎症は主に加齢によって生じ、男性に多く発症することや肥満が原因であることが知られている。脊椎の変性は脊椎の可動性低下や腰背部痛と関連して ADL を著しく損ねる。近年、骨密度と変形性腰椎症との関連が報告されている。しかし、実際に骨密度を規定する骨形成や骨吸収、骨脆弱性といった内因性の骨代謝のパラメータと変形性腰椎症の関連は不明な点が多い。本研究の目的は、一般地域住民を対象とし、単純 X 線画像による変形性腰椎症の重症度と血清中の骨形成、骨吸収、骨脆弱性に関する骨代謝マーカーの濃度の関連を調査することである。</p> <p>2012 年度岩木健康増進プロジェクトに参加した 681 名（男性 269 名，女性 412 名，平均年齢：54.9 ± 14.3 歳，BMI：23.1 ± 3.3 kg/m<sup>2</sup>）を対象とした。全対象に腰椎単純 X 線側面像で 5 ヶ所の腰椎各椎体間（L1/2 から L5/S1）の変性の重症度をそれぞれ Kellgren-Lawrence 分類（KL）で 0～4 点の 5 段階で評価した。少なくとも 1 ヶ所に KL 2 以上の変性が存在する場合に変形性腰椎症ありと定義し、5 ヶ所の椎体間の KL の合計値を重症度スコアとして算出（正常：0 点，最重症：20 点）した。骨の状態は踵骨における音響的骨評価値（OSI）で評価し、早朝空腹時採血で骨形成マーカーとして血清骨型アルカリフォスファターゼ（Bone alkaline phosphatase：BAP；μg/mL）を、骨吸収マーカーとして血清 N 末端 I 型コラーゲンテロペプチド（nMBCE/L）を、骨脆弱性マーカーとして血清ペントシジン濃度（pmol/mL）でそれぞれ測定した。統計学的解析として X 線画像による変性の重症度を従属変数とし、年齢，性別，BMI，OSI，各種骨代謝マーカーの値を独立変数とする線形重回帰分析（変数選択方法：ステップワイズ法）を用いて検討を行った。</p> <p>対象全体で変形性腰椎症ありと診断された対象は 470 名（69.0%）であった。変形性腰椎症の頻度は男性（n=198 名）で女性（n=272 名）に比べ有意に高かった（P = 0.036, <math>\chi^2</math> test）。X 線画像による変形性腰椎症の重症度の平均は 7.1 ± 4.4（最小値：0，最大値：20）であった。血清ペントシジン濃度は平均 120.7 ± 54.8 pmol/mL であった。重回帰分析の結果，X 線画像による変形性腰椎症の重症度に関連する因子は年齢（B = 0.190, <math>\beta</math> = 0.611），性別（男性 = 1，女性 = 2；B = -0.900, <math>\beta</math> = -0.099），BMI（B = 0.185, <math>\beta</math> = 0.136），そして血清ペントシジン濃度（B = 0.009, <math>\beta</math> = 0.115）であった。</p>	

本研究では独自に X 線画像による変形性腰椎症の重症度を 0 から 20 点でスコア化する新規の方法を採用し、スコア化した変性の重症度とペントシジンの血清濃度が関連することを明らかとした。ペントシジンは体内の還元糖とタンパク質が非酵素的に結合して生じた糖化産物は複雑な反応を介した結果、非可逆性物質である終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products : AGEs) となる。その役割は AGEs の一種であり、細胞や動物レベルの研究ではコラーゲン分子への悪玉架橋を形成するだけではなく、軟骨細胞へ直接作用して軟骨異化作用を促進させ、関節近傍における骨棘形成などの骨増殖作用を起こすことが知られている。今回の調査結果は実際の生体内においても、体内の AGEs の蓄積が脊椎椎間板内の軟骨組織の変性や、それに伴う椎体の骨増殖作用と関連し、脊椎の変性を促進させる可能性を示した。今後、AGEs の代謝制御や受容体 (Receptor of AGEs : RAGE) 拮抗作用を持つ薬剤が脊椎変性を抑制させる可能性や血清ペントシジン濃度の測定が脊椎変性に対する診断マーカーへの応用が期待される。