

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 <b>1549</b> 号	氏 名	林 二三男
審査委員	主査 橋本 一郎 副査 西岡 安彦 副査 松浦 哲也		

題目 Myofibroblasts are increased in the dorsal layer of the hypertrophic ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis  
 (腰部脊柱管狭窄症の肥厚した黄色靭帯の背側で筋線維芽細胞は増加している)

著者 Fumio Hayashi, Masatoshi Morimoto, Kosaku Higashino, Yuichiro Goda, Nori Sato, Fumitake Tezuka, Kazuta Yamashita, Koichi Sairyo  
 令和4年4月発行 The Spine Journal 第22巻4号697ページから704ページに発表済  
 (主任教授 西良浩一)

要旨 腰部脊柱管狭窄症は、高齢者に好発する脊椎変性疾患の一つで、下肢痛・筋力低下・歩行障害などを生じる。その原因の一つに、黄色靭帯の肥厚があるが、靭帯肥厚の分子メカニズムはほとんどわかっていない。申請者らは、その分子メカニズムを明らかにすることを目的として、手術中に得られた肥厚した黄色靭帯を組織学的・分子生物学的に検討した。得られた結果を以下に示す。

1. 組織染色では、靭帯の背側でコラーゲン線維が増加していた。さらに定量PCR(qPCR)で評価した結果、線維化に関わる各種コラーゲン(COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL6A1, COL11A1)及びコラーゲン特異的シャペロン(HSP47)は、硬膜

側と比較し、背側で遺伝子発現が有意に増加していた。組織学的かつ、分子生物学的に、靭帯の背側で線維化が進行していることが明らかとなった。

2. Alpha-smooth muscle actin ( $\alpha$  SMA) の免疫染色を行い、筋線維芽細胞の局在を調べた。  $\alpha$  SMA 陽性細胞の割合は、背側で 16.8%、硬膜側で 7.4%であり、靭帯背側で筋線維芽細胞が増加しており、黄色靭帯肥厚との関連性が示された。
3. マイクロアレイを用い遺伝子発現を網羅的に解析したところ、靭帯の背側では線維化に関わる低酸素のシグナルが有意に増加していることが明らかとなった。
4. 低酸素状態下（1%酸素濃度）で線維芽細胞を培養し、各種遺伝子発現を qPCR で評価した。線維化に関わる各種コラーゲン、*HSP47*, *Fibronectin* および  $\alpha$  SMA が、低酸素状態下で増加しており、低酸素刺激は黄色靭帯由来細胞のコラーゲン産生を促すことが明らかとなった。さらに培養上清中の I 型コラーゲンは、低酸素状態下で増加していた。

本研究により、黄色靭帯肥厚は背側で線維化することが原因であり、筋線維芽細胞が関連していることが明らかとなった。さらに線維化の原因としては低酸素が関与していることが示された。これらの結果は黄色靭帯肥厚メカニズム解明や高齢者の脊椎疾患治療において重要な知見となるため、学位授与に値すると判定した。