

DN-ER α を添加することによって濃度依存的に、その活性が低下した。

D. 考察

エストロゲン欠乏によるラット椎間板変性の機序として、リガンドと結合した活性型エストロゲン受容体の *col2a1* に対する genomic な直接的作用に加え、Smad 非依存性の TGF- β シグナル、すなわち p38MAPK-ER α を介した non-genomic action により軟骨性椎間板細胞と、軟骨終板細胞に作用すると考えられた。E2 存在下の *col2a1* の転写制御には ER α と p38MAPK の相互作用が関与することが判明し、エストロゲンは ER α を介して、TGF- β シグナルによって調節される椎間板細胞および軟骨細胞の生理的な代謝に影響を与え、直接および間接的に椎間板組織の恒常性維持に寄与している可能性が示唆された。

E. 結論

エストロゲンは椎間板の恒常性維持に寄与していることが確認されたことから、将来的な更年期中高年女性における椎間板障害への 1 つの治療法として、臨床の場へ還元される可能性が示唆された。

F. 発表業績

1. 論文発表

2. 学会発表

1) 加藤雅敬、高石官成、千葉一裕：ラット卵巣摘出モデルにおいて椎間板変性は経時的に進行する。第 37 回脊椎脊髄病学会 2008

2) 加藤雅敬、高石官成、千葉一裕：卵巣

摘出ラットにおける椎間板変性機序の解析—第 2 報：ER α を介した II 型コラーゲン遺伝子の転写制御について—。第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008

G. 知的財産権

予定していない



「高齢者の腰痛症に係る効果的な診断・治療・
リハビリテーション等の確立」 研究班

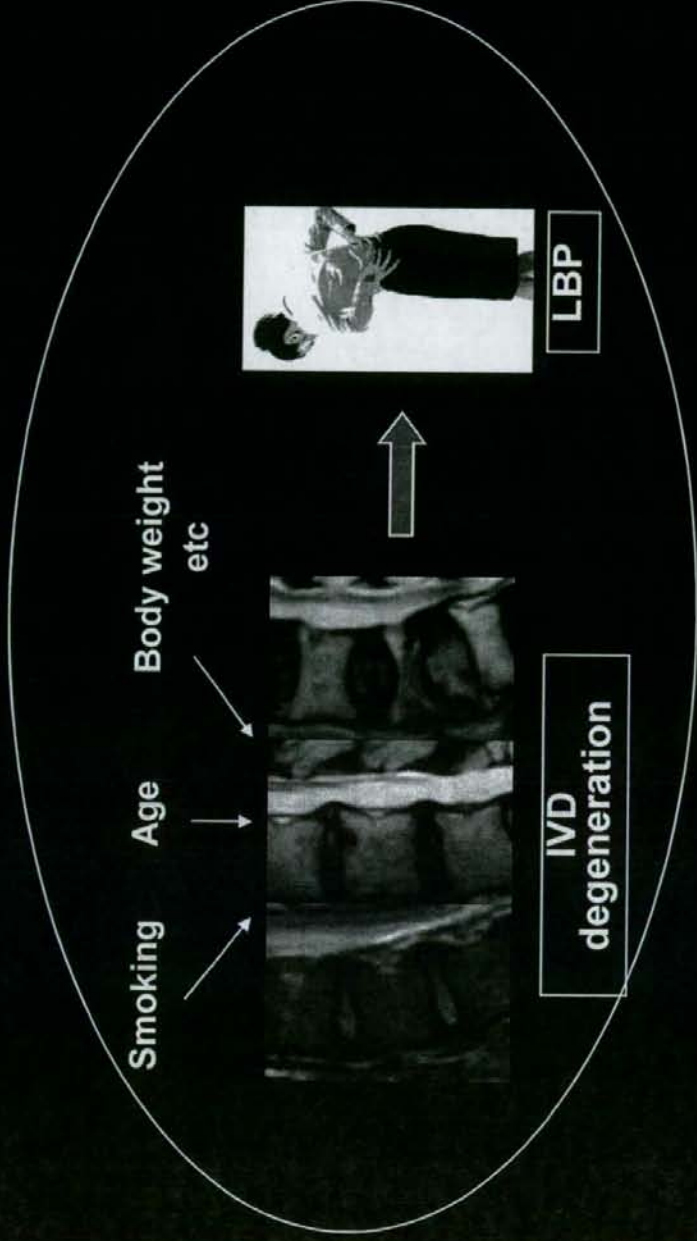
高齢者腰痛症の一因を成す椎間板変性に関する分子生物学的解析

～ 女性における閉経が椎間板変性に及ぼす影響に着目して ～

慶應義塾大学整形外科

千葉 一裕

Purpose



エストロゲン欠乏の関与?

① 卵巣摘出ラットにおいて椎間板変性は経時的に進行する

♀ Wistar rat 8w

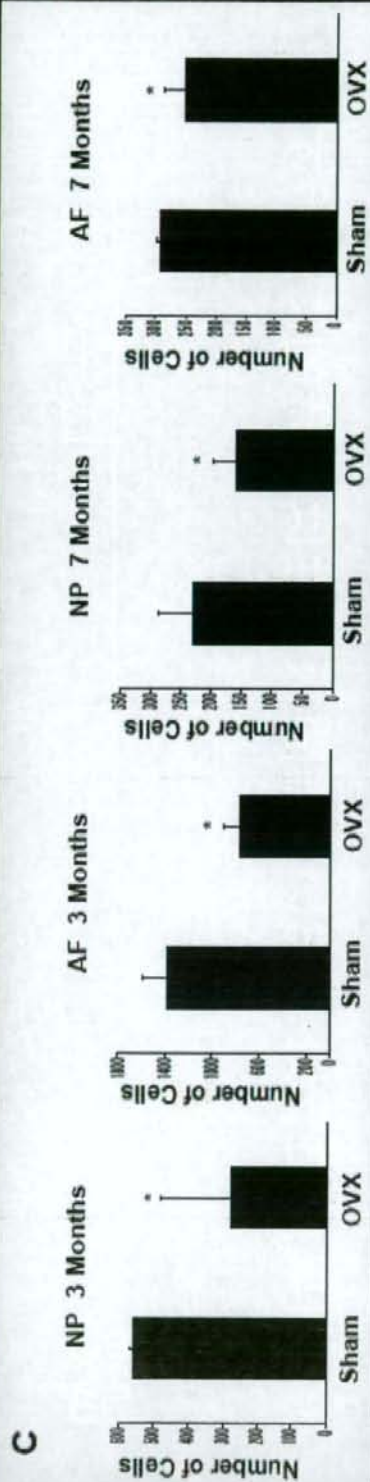
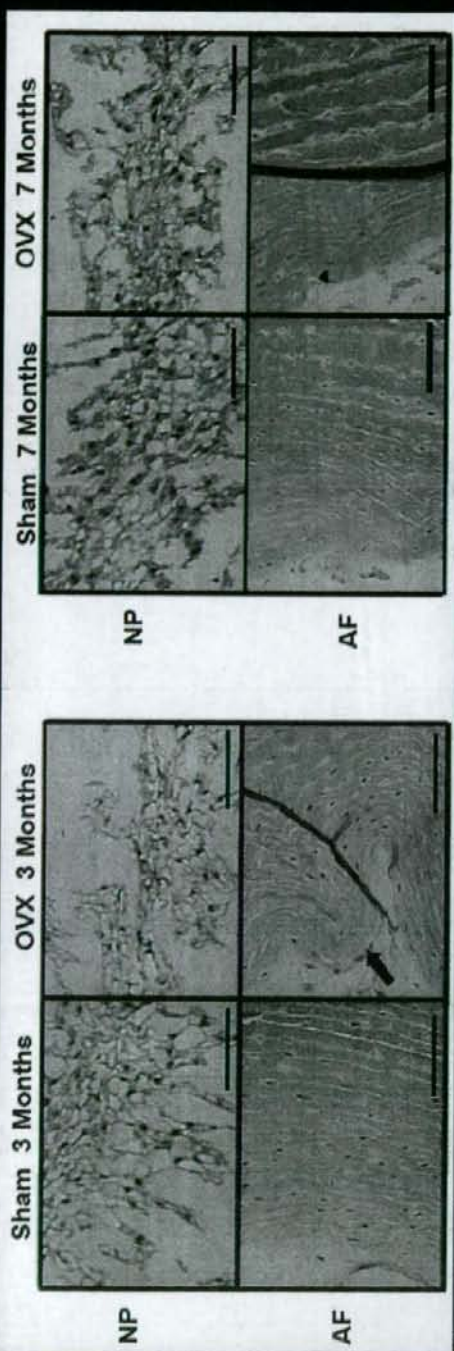


Collected the IVDs from lumbar spine and tail of the rats

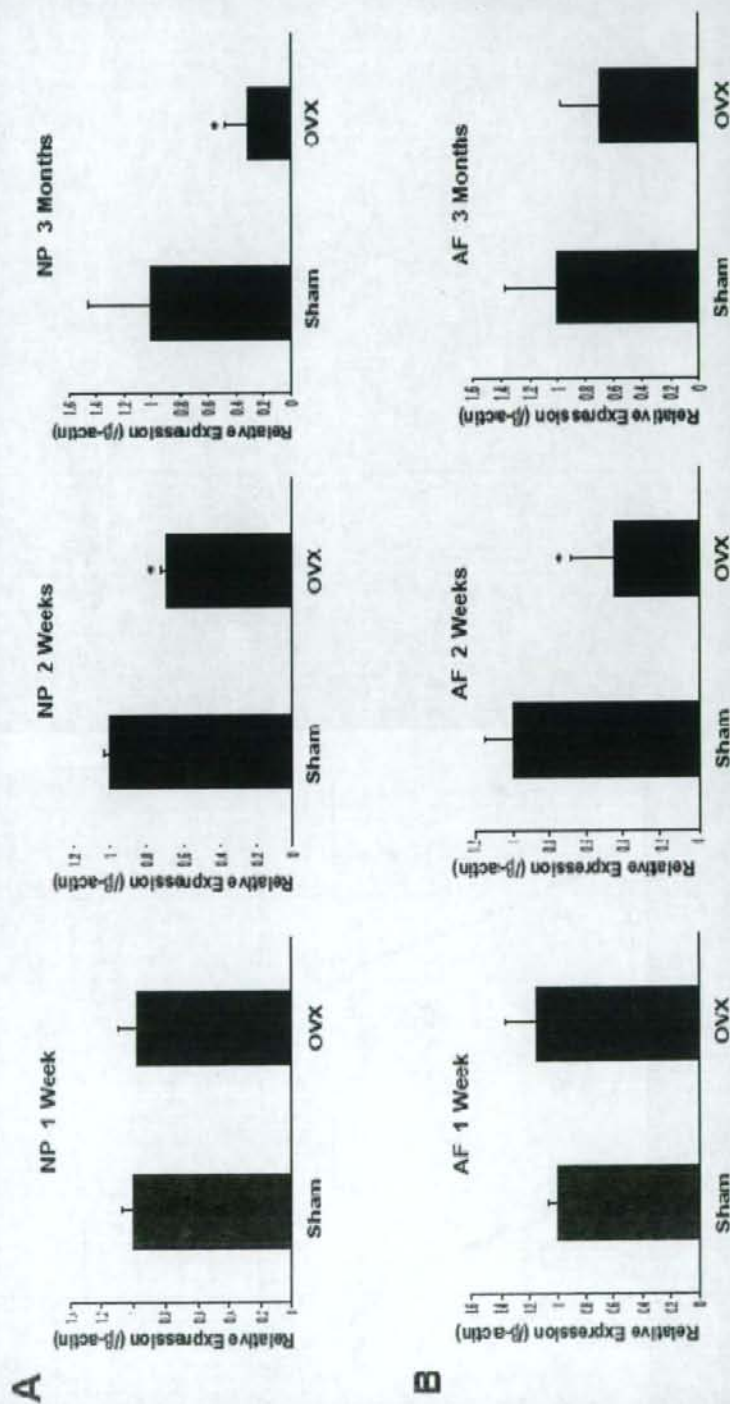


- ☆ Histological analysis of the IVD
- ☆ mRNA of *Co/2a1* in nucleus pulposus (NP) and annulus fibrosus (AF) using Real-time PCR
- ☆ Influences of 17β -estradiol (E2) treatment to IVD cells and primary chondrocytes
- ☆ Expression of Estrogen receptor (ER) in NP and AF
- ☆ *Co/2a1* luciferase reporter assay

IVD Degeneration in OVX Rat



Decrease of Col2a1 mRNA Expression in OVX Rat



Expression of ERs in IVD

NP Cells

ER α

TOTO3

Merged

ER β

TOTO3

Merged

FR α

ER β

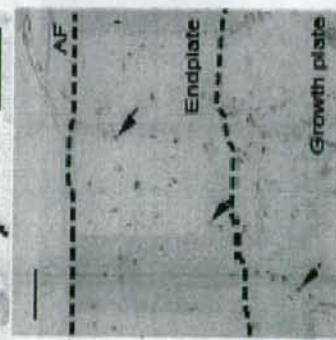
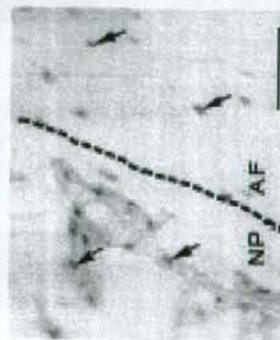
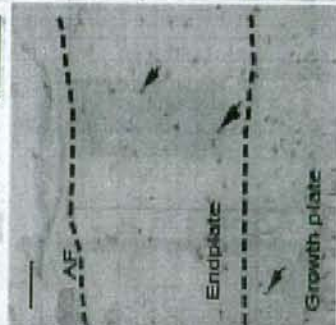
TOTO3

Merged

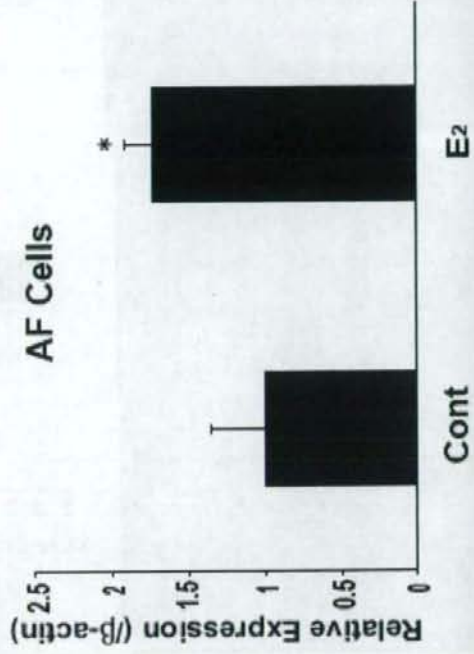
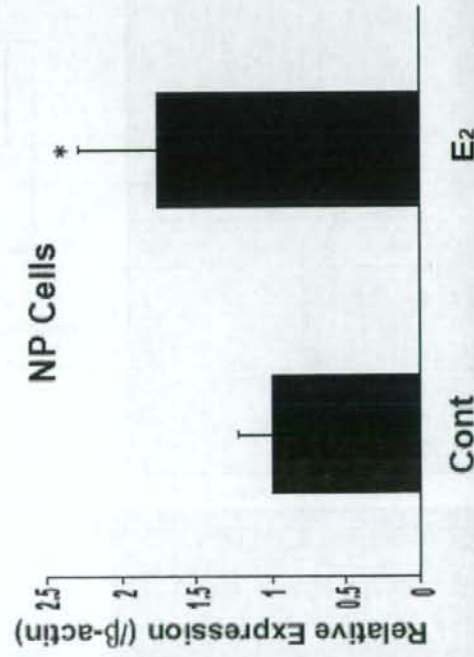
AF Cells

ER α

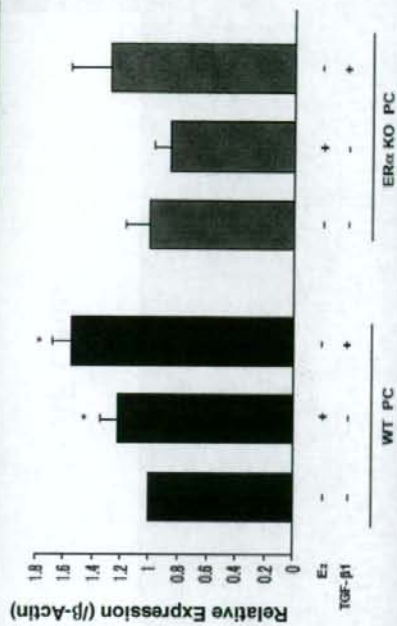
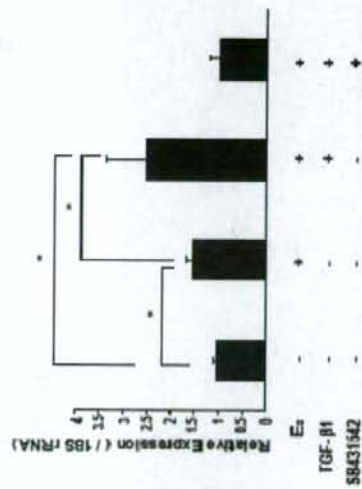
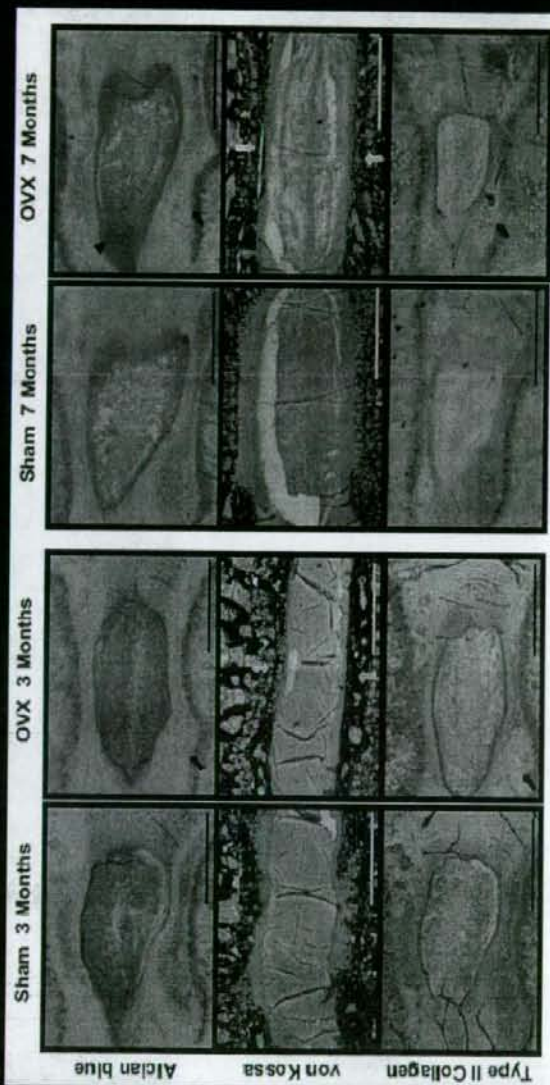
ER β



Increase of Col2a1 mRNA Expression in IVD Cells by E2 Stimulation



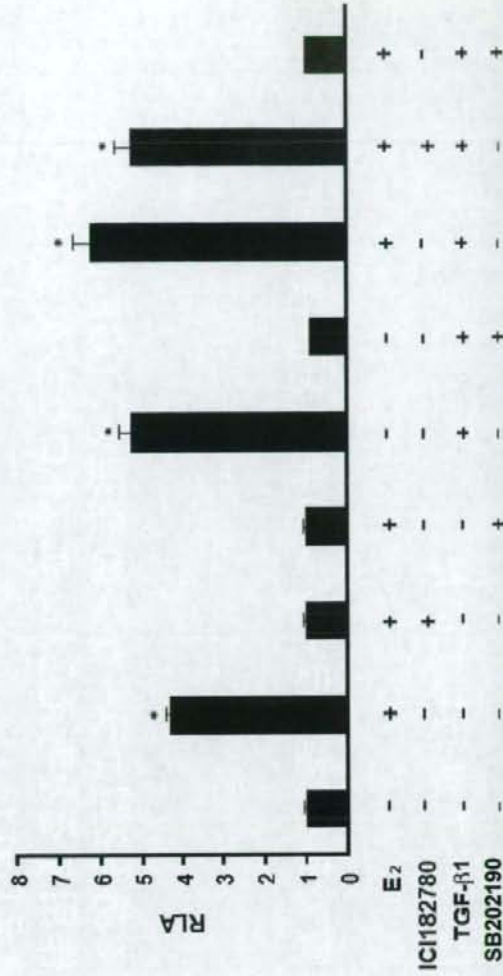
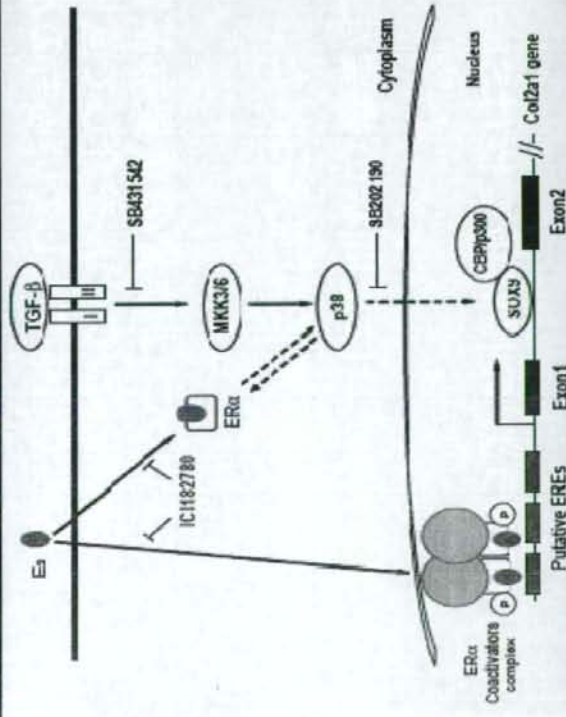
Cartilaginous Endplate Degeneration in OVX Rat



Crosstalk between TGF β 1-p38MAPK and E2 Signaling in Col2a1 Transcription

ATDC5 Cells

Col2a1 promoter & 4x48bp enhancer-luc



ICI182780 : E2 antagonist
 SB202190 : p38MAPK inhibitor

Summary 1

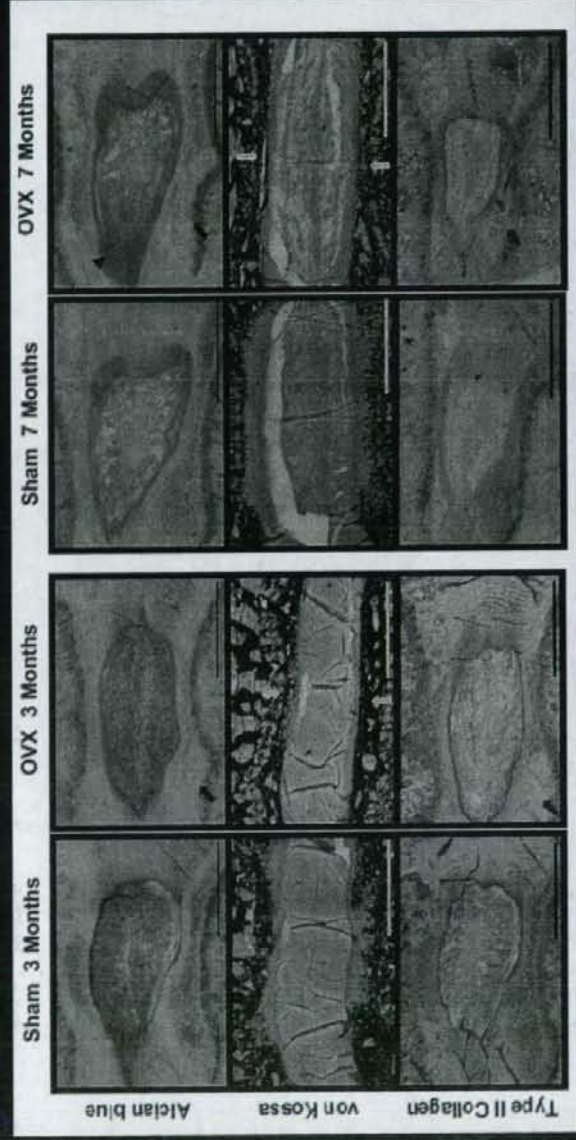
OVXラットの椎間板変性はShamに比べて進行していた。

エストロゲンは椎間板の重要な基質である2型コラーゲンの発現を直接調節している可能性が考えられた。

エストロゲンは軟骨の重要な基質である2型コラーゲンの発現を、TGF- β 、p38MAPKシグナルを介して直接作用すると考えられ、エストロゲン欠乏によって軟骨終板変性をきたしているものと考えられた。

② 閉経後女性における椎体終板と椎間板変性の関係

Endplate ossification after OVX in vivo



閉経前後のヒト椎体終板はどのように変化するのか？

椎体終板変性と椎間板変性の関係はどうなっているのか？

Study Design

対象：骨粗鬆症外来を受診した閉経前後の女性40名（H20,11,1現在）



L2/3椎間板T2高輝度領域の定量化



L3椎体終板のMD-CT

→ 骨梁構造解析、局所骨密度、L2/3椎間板接触面の骨構造

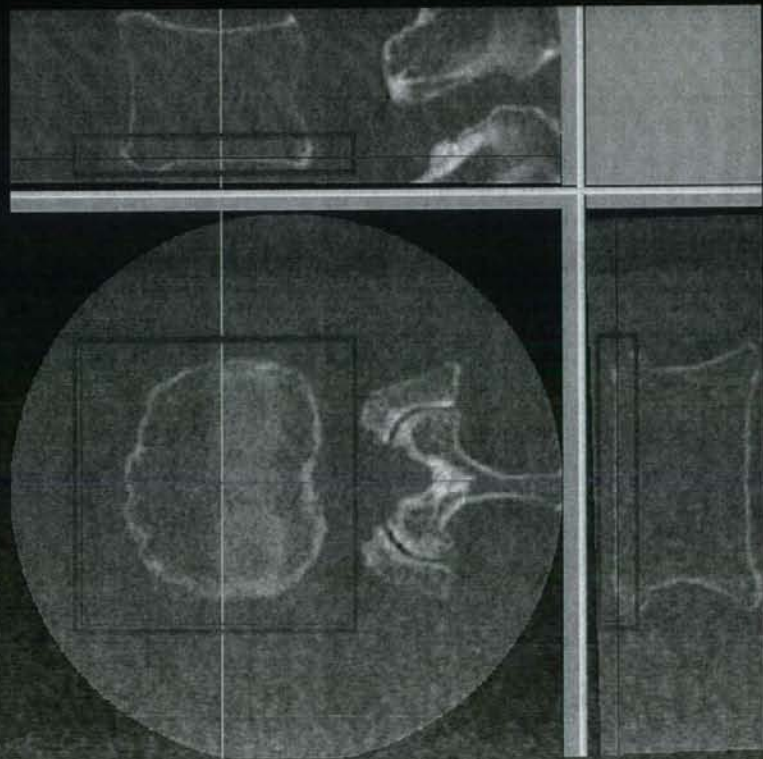


閉経時年齢

血中E2、FSH、LH、テストステロン濃度

椎体終板の骨梁構造解析の実際

対象：骨粗鬆症外来を受診した女性患者



椎体終板の骨梁構造解析の実際



Structural irregularity index (SII) : 黄 / 青

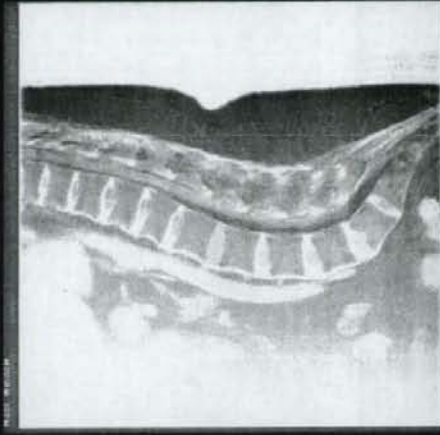
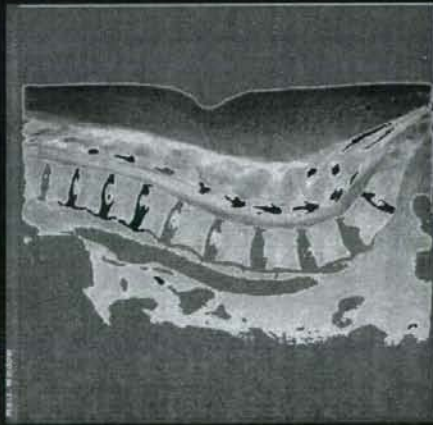


尾側から

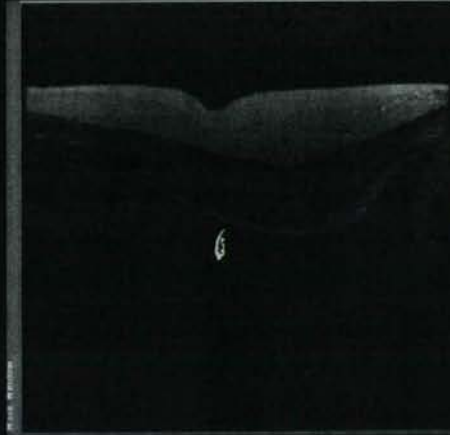
頭側から

横から

椎間板画像解析の実際

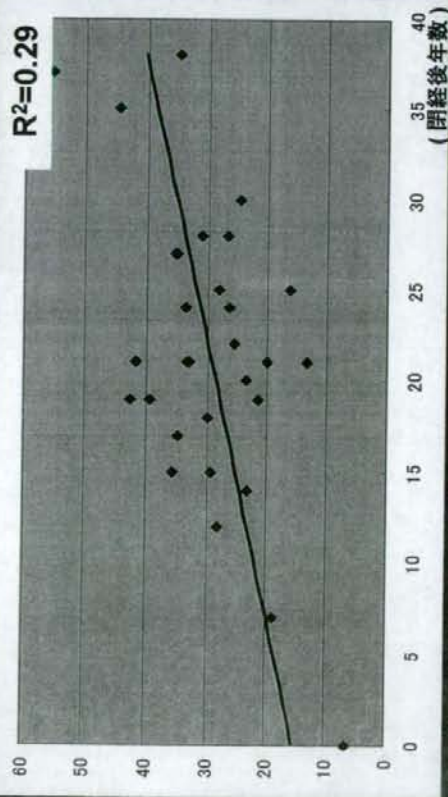


L2/3椎間板の描出

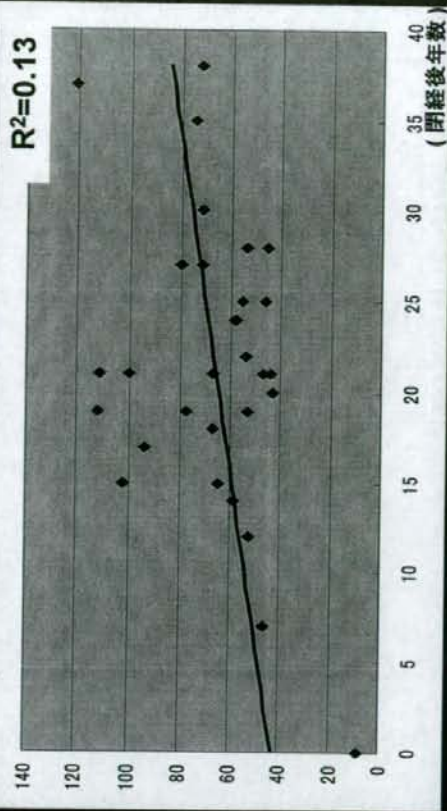


L2/3椎間板高輝度領域の描出

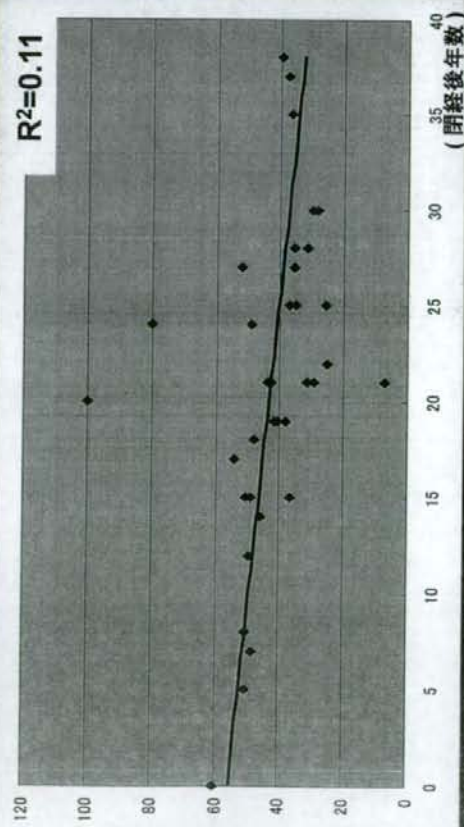
閉経後年数とLH



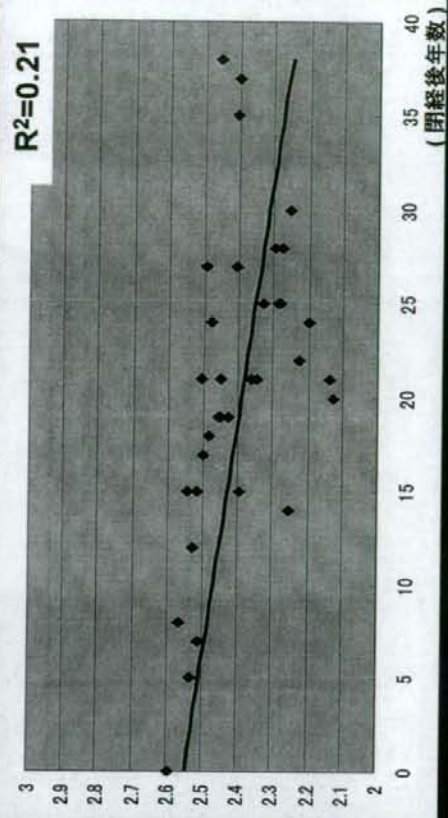
閉経後年数とFSH



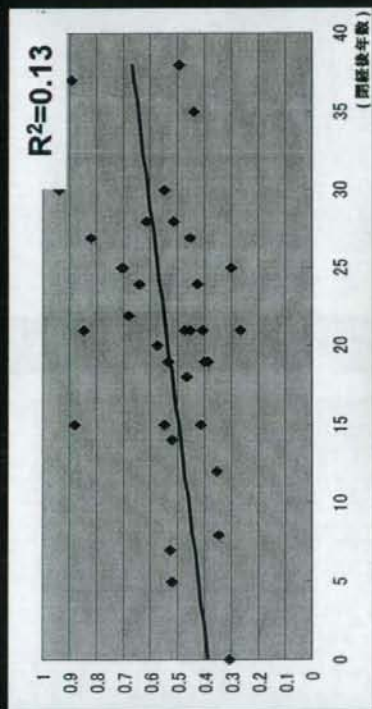
閉経後年数とBV/TV



閉経後年数とfractal dimension

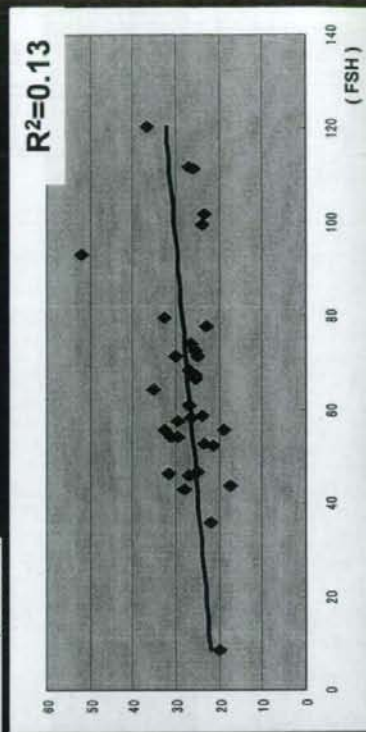
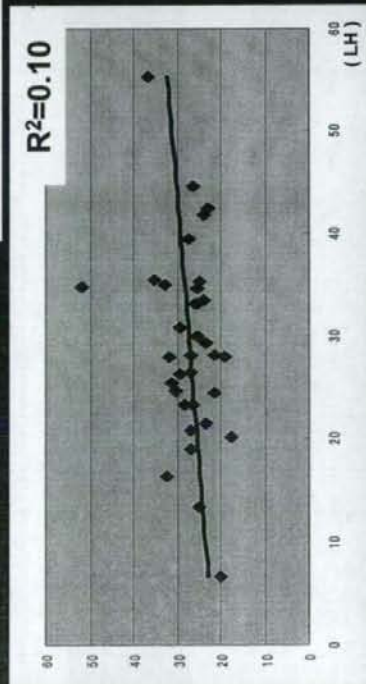


閉経後年数とSII

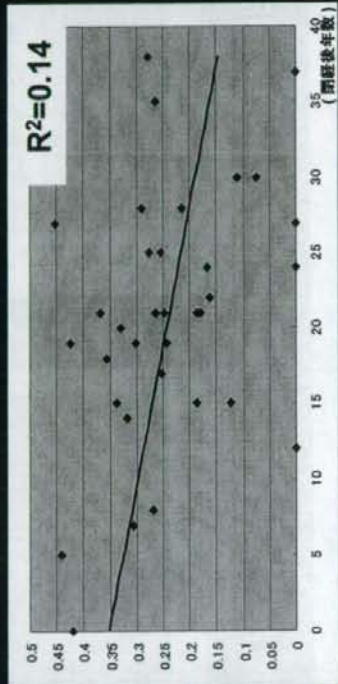


LHとSII

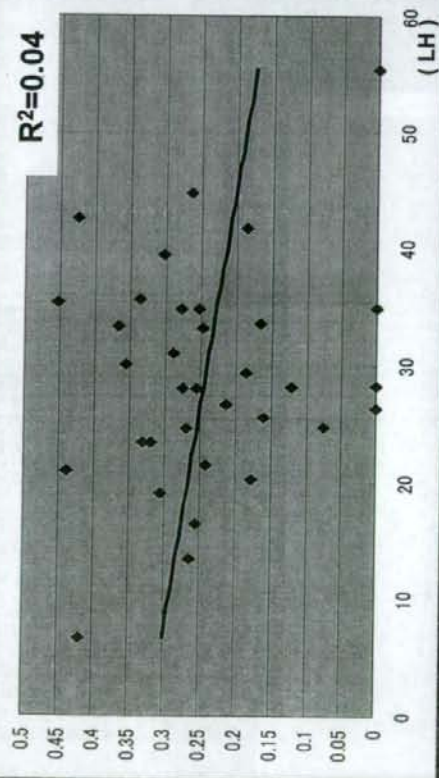
FSHとSII



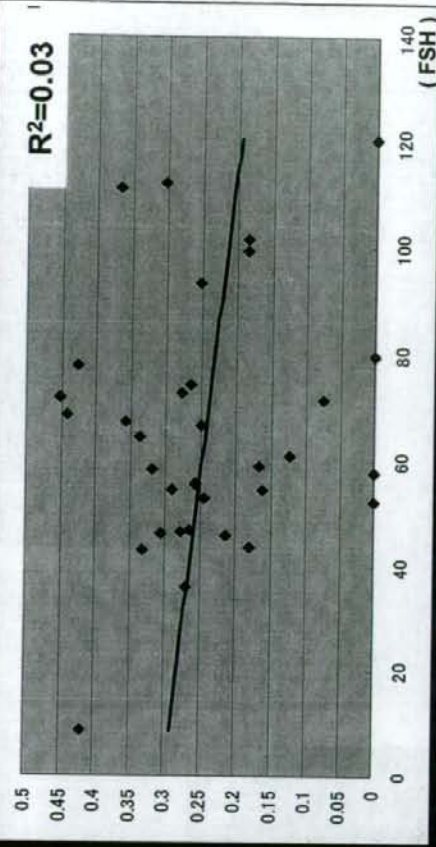
閉経後年数と椎間板高輝度領域



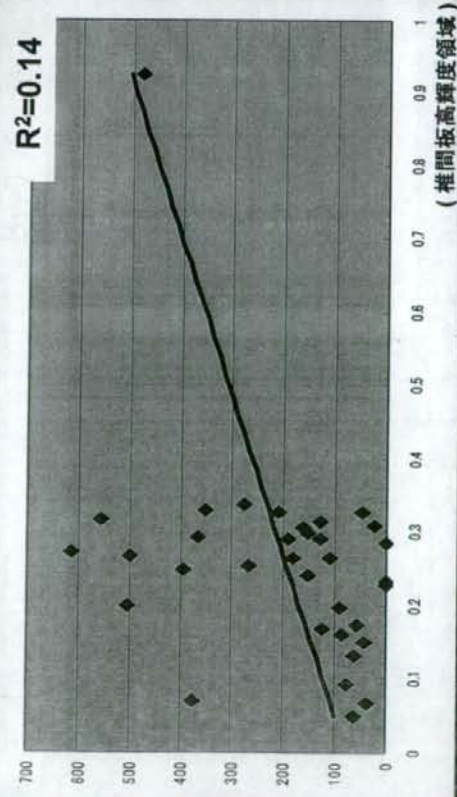
椎間板高輝度領域とLH



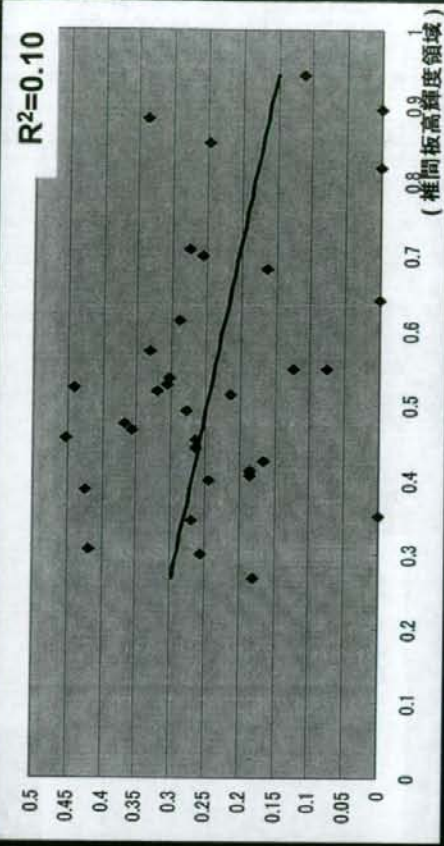
椎間板高輝度領域とFSH



椎間板高輝度領域とTb.N



椎間板高輝度領域とSII



Summary 2

椎体終板の骨梁構造は閉経後年数が長くなるにつれて破壊される

椎間板は閉経後年数が長くなるにつれて変性する

椎間板は終板の骨構造がirregularになるにつれて変性する