

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
 分担研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究分担者 氏名 竹下 克志、所属機関 自治医科大学整形外科 役職 教授

研究要旨 我々は以前頸椎手術患者の血液データを前向きに収集し、出血増加のリスク因子を分析した。このデータの二次解析で OPLL 患者が頸椎症患者よりもビタミン K 依存性蛋白 (VKDP) が有意に低値であることを見出した。今回ビタミン K 不足が OPLL の進行に関連するとの仮説を *twy* マウスで検証した。ビタミン K 補充群は対照群より骨化巣が有意に小さく、歩行機能も改善した。組織学的には骨化巣周囲に VKDP の 1 種である *gla-rich protein* 陽性細胞が増加していた。

A. 研究目的

OPLL 患者が頸椎症患者に比較して、複数のビタミン K 依存性蛋白 (VKDP) が有意に低値であったことから、ビタミン K 不足が OPLL の進行に関連するとの仮説を立てた。本研究の目的は、ビタミン K 補充が OPLL の進行を防止するか動物モデルで検討することである。

B. 研究方法

当施設の動物実験倫理審査会の許可を得て実験を開始した。生後 5 週の *twy* マウスを以下の 3 群に分けた。1. 通常食の対照群、2. ビタミン K 補充群 (通常食+ビタミン K2 週 2 回腹腔内注射)、3. ビタミン K 欠乏群 (コバルト照射によるビタミン K 欠乏食摂取)。これらの介入を 6 週間継続し、エンドポイント (生後 11 週) で採血、*footprint analysis* による歩行能力の評価、マイクロ *computed tomography* (CT) による頸椎骨化巣体積の定量化を行った。

C. 研究結果

骨化巣の体積は、ビタミン K 補充群が対照群より有意に小さく、ビタミン K 欠損群が有意に大きかった。*Footprint analysis* の *stride length* は、ビタミン K 補充群が対照群よりも有意に大きく、ビタミン K 欠損群は有意に小さかった。組織学的には骨化巣周囲に集簇する軟骨細胞には VKDP の 1 種である *gla-rich protein* (GRP) を強く発現していた。GRP は強力な石灰化抑制因子であり、ビタミン K 補充群では骨化巣周囲の GRP 陽性細胞数が最も多かった。血漿中の GRP 濃度はビタミン K 補充群が欠乏群よりも有意に高値であった。

D. 考察、

血中ビタミン K 濃度は、食事による摂取の他に腸内細菌叢の影響を受け、潜在的なビタミン K の欠乏状態は決して稀ではないことが指摘されている。ビタミン K の欠乏は、糖尿病のコントロール不良や動脈壁石灰化につながることを指摘されているが、OPLL との関連は不明である。本研究の結果はビタミン K 不足が骨化巣伸展の一つの要因で

ある可能性を示しており、ビタミン K 補充が OPLL 進行防止の治療手段となりうることを示唆している。

#### E. 結論

OPLL動物モデルであるtwyマウスにビタミンKを補充することで骨化巣の増大が抑制された。骨化伸展にGRPが関与していることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

現在査読中。

##### 2. 学会発表

30<sup>th</sup> Cervical Spine Research Society

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし。