
微小環境の変化に伴う椎間板性疼痛の発現と
そのメカニズムの解明

1 8 6 1 3 0 0 5

平成 1 8 年度～平成 1 9 年度科学研究費補助金
(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

平成 2 0 年 5 月

研究代表者 笠井 裕一
三重大学医学部附属病院講師

は し が き

腰痛は整形外科領域ではもっとも頻繁に見られる愁訴で、厚生労働省の国民生活基準基礎調査では、日本国民の自覚愁訴の第一位を占める報告されている。同様に米国においても、腰痛の生涯罹患率は 70-80%と報告され、45 歳以下の若中年層の QOL を低下する原因の第一位に挙げられている。腰痛症は国民の日常生活動作（ADL）を障害する大きな問題であるとともに、若年者での罹患率が高いことから、腰痛症の分子生物学的メカニズムの解明とそれに基づく治療法の開発は、社会的かつ経済的に多大な貢献をもたらすことは間違いないと思われる。

椎間板は、古くは、生体に存在する最も大きい無血管、無神経支配組織であると考えられてきた。しかし、近年の詳細な研究により、椎間板組織は ventral rami の枝と sinuvertebral nerve により神経支配されており、椎間板の外周と取り囲む、線維輪組織の最外層においては知覚神経およびその神経終末が存在することが判明した。ところが、椎間板が変性に陥ると、内側線維輪さらに椎間板の中心部（髄核組織）への神経侵入（nerve ingrowth）が認められ、この病理学的変化が腰痛症、いわゆる“椎間板性疼痛”の原因であると考えられている。そこで、われわれは椎間板変性に伴う微小環境（ニッチ）の変化が腰痛（椎間板性疼痛）に大きく関与しているのではないかと考えた。つまり、炎症性サイトカインにより刺激された微小環境の変化が疼痛を惹起し、さらに、当該部位での細胞外基質の崩壊が知覚神経線維の発芽（sprouting formation）を刺激し、知覚神経線維の椎間板組織中心部への侵入を可能にしていると考えた。

近年の神経再生に関する研究の進歩に伴い、細胞外基質成分が軸索伸長を調節していることが明らかになってきた。神経再生抑制能をもつ数種類のプロテオグリカンが同定され、これらの物質が損傷後の中枢神経再生を著しく抑制していることも判明してきた。その中で、NG2 chondroitin sulfate proteoglycan

(以下、NG2) は、脊髄損傷後の損傷部位に高発現し、神経再生を著しく抑制することが報告されている。軟骨・椎間板においてはアグリカンに神経再生抑制能が有することが報告されており、われわれは、それに加えて、本研究での研究対象である NG2 が椎間板での神経侵入の調節に関与する Key Molecule であると考えた。この NG2 は細胞膜貫通型プロテオグリカンであり、細胞周囲マトリックスの主要成分である VI 型コラーゲンと結合し、細胞膜上で成長因子に対する受容体の役割をも果たことが知られており、細胞-マトリックス間相互作用の働きをしている。また、この物質は中枢および末梢神経系においては、軸索再生を調節するターゲット分子として注目されている。そこで、我々は、NG2 が椎間板の細胞周囲微小環境に発現し、椎間板変性の進行と関連性を有し、さらに腰痛（椎間板性疼痛）の制御因子であると仮説を立てた。

研 究 成 果

まず、免疫組織学、Western blot にてヒト椎間板に NG2 蛋白の発現を確認し、NG2 mRNA の発現も RT-PCR にて確認された。免疫組織学的に NG2 は細胞周囲マトリックスに存在することが観察された。さらに、NG2 の発現レベルは、初期と比較し進行した変性椎間板で増強していることが判明した。

また、ラット坐骨神経内において、侵害受容繊維（C線維）の走行とNG2の発現を免疫組織学的に比較検討した。NG2は無髄シュワン細胞において発現され、C線維を取り囲むように存在していた。ラット足底皮膚および椎間板組織においても、侵害受容線維はNG2蛋白に取り囲まれて存在していた。また、NG2の発現は、神経損傷後の軸索再生時に増強していた。

今回の研究により、椎間板性疼痛（腰痛）の原因となりうる、侵害受容線維（C線維）は NG2 の発現と同一分布を呈し、神経組織から椎間板組織へと走行し

ていた。椎間板組織では、椎間板細胞自身が NG2 を産生しており、変性の進行に伴いその発現を増強させていた。椎間板変性にともなう NG2 を含む微小環境の変化が、侵害受容線維（C 線維）の発芽、再生に関与し、椎間板性疼痛を含む腰痛に大きく関与する可能性を示した。

研 究 組 織

研究代表者：笠井裕一（三重大学医学部附属病院講師）

研究分担者：明田浩司（三重大学大学院医学系研究科助教）

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成 18 年度	1, 900, 000	0	1, 900, 000
平成 19 年度	1, 800, 000	540, 000	2, 340, 000
総 計	3, 700, 000	540, 000	4, 240, 000

研究発表

（1）雑誌論文

1. Horikawa K, Kasai Y, Yamakawa T, Sudo A, Uchida A.
Prevalence of osteoarthritis, osteoporotic vertebral fractures, and spondylolisthesis among the elderly in a Japanese village.
Journal of Orthopaedic Surgery 14: 9-12, 2006
2. Kasai Y, Morishita K, Kawakita E, Kondo T, Uchida A.
Pre- and postoperative psychological characteristics in mothers of patients with idiopathic scoliosis.
Eur Spine J 15: 1103-1107, 2006

3. Sakakibara T, Kasai Y, Uchida A.
Effects of driving on low back pain.
Occupational Medicine 56:494-496, 2006
4. Kasai Y, Kawakita E, Uchida A.
Suicide During Hospitalization in Patients with Spinal Disease.
Spine 31: 1981-1982, 2006
5. Kasai Y, Kawakita E, Uchida A.
Clinical profile of long-term survivors of breast or thyroid cancer with metastatic spinal tumours
International Orthopaedics 31: 171-177, 2006
6. Fujiwara M, Masuda T, Inaba T, Kato T, Kasai Y, Ito S.
Developmental of 6-axis material tester for measuring mechanical spine properties.
Journal of Robotics and Mechatronics 18: 160-166, 2006
7. Kasai Y, Morishita K, Kawakita E, Kondo T, Uchida A.
A new evaluation method for lumbar spinal instability; passive lumbar extension test.
Physical Therapy 86: 1661-1667, 2006
8. Akeda K, An HS, Pichika R, Patel K, Muehlemen C, Nakagawa K, Uchida A, Masuda K.
The expression of NG2 proteoglycan in the human intervertebral disc.
Spine 32: 306-314, 2007
9. Kasai Y, Morishita K, Kawakita E, Kondo T and Uchida A.
Letter to the Editor; On "A new evaluation for lumbar spinal Instability - Passive Lumbar Extension test -", Physical Therapy 87, 812-813, 2007
10. Kasai Y, Kawakita E and Uchida A.
Clinical profile of long-term survivors of breast or thyroid cancer with metastatic spinal tumours; reply to Abdel-Wanis ME et al.,

Int Orthop 32:137, 2008

11. Kasai Y, Kawakita E, Akeda E, Uchida A.
Usefulness of passive lumbar extension test for lumbar spinal instability
Journal of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research
17: 943-947, 2007
12. Kasai Y, Akeda K and Uchida A.
Physical characteristics of patients with developmental cervical spinal canal stenosis.
Eur Spine J 16: 901-903, 2007
13. Morishita K, Kasai Y, Uchida A.
Clinical symptoms of patients with intervertebral vacuum phenomenon.
The Neurologist 14, 37-39, 2008
14. Kasai Y, Kawakita E, Morishita K, Uchida A.
Corpectomy for posttraumatic syringomyelia; a case report.
Acta Neurochir 150: 83-86, 2008
15. Morishita K, Kasai Y, Uchida A.
Hypertrophic change of facet joint in the cervical spine.
Med Sci Moint 14: 62-64, 2008
16. Kasai Y, Akeda K, Kono T, Matsumura Y, Uchida A.
Symptom and clinical examination for assessment of lumbar spinal instability.
Critical reviews in physical and rehabilitation medicine 20:25-38, 2008
17. Akeda K, Kasai Y, Kawakita E, Matsumura Y, Kono T, Murata T, Uchida A.
Thoracic myelopathy with alkaptonuria.
Spine 33, E62-65, 2008
18. 笠井裕一、内田淳正
転移性脊椎腫瘍の患者における QOL

Clinical Calcium 16, 598-603, 2006

19. 笠井裕一
男の脊椎・女の脊椎
脊椎脊髄ジャーナル 19 : 1019-1020, 2006
20. 鈴木千織、前田正幸、笠井裕一、内田淳正、竹田寛
非典型的な画像所見を呈した脊髄硬膜外血腫の1例
臨床放射線 51 : 870-873, 2006
21. 施徳全, 笠井裕一, 近藤哲士, 榊原紀彦, 塩川靖夫, 平田仁, 内田淳正
整形外科疾患における下肢閉塞性動脈硬化症の発生頻度と臨床的意義
整形外科 57: 249-255, 2006
22. 森下浩一郎, 笠井裕一, 近藤哲士, 川喜田英司, 内田淳正
傍脊柱筋内膿瘍から脳炎に至った1例
東海脊椎外科 20 : 118-120, 2006
23. 川喜田英司, 笠井裕一, 近藤哲士, 新谷健, 内田淳正
脊髄硬膜外に発生した悪性リンパ腫の4例 片側進入による片側椎弓切除
の有用性について
東海脊椎外科 20 : 153-155, 2006
24. 笠井裕一、内田淳正
慢性腰痛に対する薬物療法
Monthly Orthopaedics 20: 39-44, 2007
25. 石黒茂夫, 飯田浩次, 大田斌人, 笠井裕一, 須藤啓広, 内田淳正
新鮮脊椎圧迫骨折に大田棒で経皮的経椎弓根的整復後リン酸カルシウム骨
ペーストを充填した椎体形成術
別冊整形外科 52 : 97-102, 2007
26. 福島達樹, 中空繁人, 川本雅渉, 佐野哲也, 森田哲正, 加藤公, 藤澤幸三,
笠井裕一
仙椎部に転移した germ cell tumor の1例
東海脊椎外科 21 : 125-127, 2007

27. 川喜田英司, 笠井裕一, 内田淳正
鑑別診断に難渋した第2腰椎ユーイング肉腫の1例
東海脊椎外科 21 : 108-110、2007
28. 笠井裕一, 松村好博, 明田浩司, 施徳全, 若林弘樹, 内田淳正
整形外科疾患における痛み研究 整形外科疾患の患者における慢性疼痛
臨床整形外科 42 : 519-522、2007
29. 茂木万里子、稲葉忠司、正岡卓也、徳田正孝、笠井裕一、内田淳正、加藤貴也
脊椎の各安定要素の損傷が機能的脊椎単位に及ぼす影響
日本臨床バイオメカニクス学会誌 28 : 139-144、2007
30. 笠井裕一, 明田浩司, 内田淳正
腰部脊柱管狭窄症に関するQOL評価
脊椎脊髄ジャーナル 21 : 369-373、2008
31. 笠井裕一, 岡本弘史, 明田浩司, 松村好博, 河野稔文, 内田淳正
腰部脊柱管狭窄診断サポートツールに関する整形外科医および内科開業医の意識調査
整形外科 59 : 83-85、2008

(2) 学会発表

1. 笠井裕一, 川喜田英司, 明田浩司, 内田淳正
Magnetization Transfer 効果を利用した腰椎椎間板の評価
第35回日本脊椎脊髄病学会、東京、2006
2. 笠井裕一, 川喜田英司, 明田浩司, 内田淳正
腰椎不安定性を評価するためのPassive Lumbar Extension Testの有用性
第35回日本脊椎脊髄病学会、東京、2006
3. 明田浩司, AnHoward, 玄番岳践, 大熊正彦, 笠井裕一, 内田淳正, 舛田浩一
椎間板変性に対するNFkBデコイオリゴ注入療法
第35回日本脊椎脊髄病学会、東京、2006

4. 笠井裕一, 川喜田英司, 松峯昭彦, 楠崎克之, 内田淳正
乳癌と甲状腺癌の転移性脊椎腫瘍例における長期生存例の臨床的特徴
第 79 回日本整形外科学会、東京、2006
5. 川喜田英司, 笠井裕一, 内田淳正
頸椎椎弓切除術で腰痛が消失するか
第 79 回日本整形外科学会、東京、2006
6. 加藤秀一, 森本剛司, 松本寿夫, 笠井裕一, 川喜田英司, 内田淳正
頸椎手術後に生じた脊髄ヘルニアの 1 例
第 66 回東海脊椎外科研究会、名古屋、2006
7. 川喜田英司, 笠井裕一, 内田淳正
鑑別診断に難渋した第 2 腰椎ユーイング肉腫の 1 例
第 66 回東海脊椎外科研究会、名古屋、2006
8. 笠井裕一, 松村好博, 川喜田英司, 明田浩司, 内田淳正
腰部脊柱管狭窄症診断サポートツールに関する認識度
第 36 回日本脊椎脊髄病学会、金沢、2007
9. 川喜田英司, 笠井裕一, 内田淳正
脊椎機能単位における 2 自由度と 6 自由度下での生体力学的試験の比較検討
第 36 回日本脊椎脊髄病学会、金沢、2007
10. 川喜田英司, 笠井裕一, 内田淳正
頸髄症患者における腰痛
第 36 回日本脊椎脊髄病学会、金沢、2007
11. 植村剛, 濱口貴彦, 笠井裕一, 内田淳正
Pisa 症候群の 1 例
第 68 回東海脊椎外科研究会、名古屋、2007
12. 笠井裕一, 松村好博, 明田浩司, 松峯昭彦, 楠崎克之, 内田淳正
転移性脊椎腫瘍に対し Palliative Surgery を行った症例における生存期間
中の歩行可能期間
第 80 回日本整形外科学会、神戸、2007

13. 松村好博, 笠井裕一, 川喜田英司, 明田浩司, 内田淳正
安静臥床による傍脊柱筋の水分量の変化
第 80 回日本整形外科学会、神戸、2007

14. 岡本弘史, 笠井裕一, 松村好博, 明田浩司, 内田淳正
腰部脊柱管狭窄症に関する内科開業医の意識調査
第 80 回日本整形外科学会、神戸、2007

15. 笠井裕一, 明田浩司, 松村好博, 内田淳正
新しい脊椎インストルメンテーション Tadpole System の生体力学的検討
第 22 回日本整形外科基礎学術集会、浜松、2007

16. 飯田竜, 明田浩司, 舩田浩一, 笠井裕一, 平田仁, 内田淳正
ラット椎間板における Protease-activated Receptor-2 の発現と解析
第 22 回日本整形外科基礎学術集会、浜松、2007

17. 松村好博, 笠井裕一, 明田浩司, 内田淳正
脊椎インストルメンテーションにおける形状記憶合金製ロッドの基礎的研究
第 22 回日本整形外科基礎学術集会、浜松、2007

18. 笠井裕一, 明田浩司, 榊原紀彦, 森下浩一郎, 内田淳正
Tadpole system を用いた腰椎後側方固定術
第 109 回中部日本整形外科災害外科学会、奈良、2007

19. 加藤弘明, 笠井裕一, 河野稔文, 明田浩司, 内田淳正, 福島達樹
Pedicle screw and rod system 使用例で rod が大きく脱転した 2 例
第 69 回東海脊椎外科研究会、名古屋、2007

20. 笠井裕一, 榊原紀彦, 明田浩司, 川喜田英司, 森下浩一郎, 岡本弘史, 内田淳正
肥満度が腰部脊柱管狭窄症例の手術成績に与える影響
第 81 回日本整形外科学会、札幌、2008

21. 榊原紀彦, 笠井裕一, 明田浩司, 川喜田英司, 岡本弘史, 内田淳正
高齢者における局所骨とオスフェリオン(β -リン酸三カルシウム)を用いた
腰椎後側方固定術の治療成績
第 81 日本整形外科学会、札幌、2008
22. 笠井裕一, 榊原紀彦, 明田浩司, 川喜田英司, 森下浩一郎, 岡本弘史, 内
田淳正
胸・腰部部の pedicle screw and rod system 使用例における instrumentation
failure の検討
第 81 日本整形外科学会、札幌、2008
23. 笠井裕一, 榊原紀彦, 川喜田英司, 明田浩司, 松村好博, 森本亮, 河野稔
文, 内田淳正
腰椎椎体前方の骨棘
第 37 回日本脊椎脊髄病学会、東京、2008
24. 明田浩司, 飯田竜, 笠井裕一, 舩田浩一, 塩川靖夫, 近藤哲士, 榊原紀彦,
佐藤昌良, 内田淳正
ヒト椎間板における Protease-Activated Receptor 2 の発現 椎間板変性と
の関連性
第 37 回日本脊椎脊髄病学会、東京、2008
25. 松村好博, 笠井裕一, 明田浩司, 稲葉忠司, 内田淳正
片側 Pedicle screw and rod 固定の生体力学的検討
第 110 回中部日本整形外科災害外科学会、大津、2008
26. 榊原紀彦, 笠井裕一, 明田浩司, 川喜田英司, 森下浩一郎, 内田淳正
頸椎椎弓形成術における T-saw 通過困難症例の検討
第 110 回中部日本整形外科災害外科学会、大津、2008
27. Kawakita E, Kasai Y, Akeda K, Matsumura Y, Uchida A.
Low back pain developed from cervical spondylotic myelopathy.
22nd North American Spine Society, Austin USA, 2007
28. Matsumura Y, Kasai Y, Akeda K, Uchida.
New easy-to-use instrument measuring intraoperative intervertebral

instability.

15th Asia Pacific Orthopaedic Association, Seoul Korea, 2007

29. Morimoto R, Kasai Y, Akeda K, Uchida.

A novel spinal instrumentation: Tadpole

15th Asia Pacific Orthopaedic Association, Seoul Korea, 2007

(3) 著 書

1. 笠井裕一

整形外科 Knack & Pitfalls シリーズ

脊椎外科の要点と盲点：胸腰椎

文光堂 東京

心因性腰背部痛の診断上の留意点 pp58-62, 2006

2. 笠井裕一

整形外科診療実践ガイド

文光堂 東京

神経線維腫症 I 型 pp430-433, 2006

3. 笠井裕一

疼痛症例に対するアプローチと評価方法；問診の方法

運動器の痛み診療ハンドブック 山下敏彦編集

南江堂 東京 pp42-49, 2007

4. 笠井裕一

疼痛症例に対するアプローチと評価方法；診療の方法

運動器の痛み診療ハンドブック 山下敏彦編集

南江堂 東京 pp50-55, 2007

5. Kasai Y, Uchida A, Kato T, Inaba T, Tokuda M.

Influence of injury or fusion of a single motion segment on other motion segments in the spine

Spinal reconstruction; clinical examples of applied basic science, biomechanics and engineering, pp109-117

Informa, New York, 2007