

氏名(本籍)	あ い た い く お 倉 田 育 男 (茨城県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 1,551 号		
学位授与年月日	平 成 8 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	ラット脊柱の加齢変化—形態学的・生体工学的研究		
主査	筑波大学教授	工学博士	大 島 宣 雄
副査	筑波大学教授	医学博士	板 井 悠 二
副査	筑波大学教授	医学博士	藤 井 敬 二
副査	筑波大学教授	医学博士	松 下 松 雄
副査	筑波大学助教授	獣医学博士	八 神 健 一

論 文 の 要 旨

(目的)

脊柱の加齢変化に伴い、種々の神経障害や機能障害が発症する。それらの予防と治療の適切な指針を得るためには、脊柱の加齢変化の機序を明らかにすることが必要である。しかしながら、加齢に伴う脊柱のバイオメカニクスの特性の変化に関しては、これまでヒトの剖検例での断片的なデータが得られているのみで、系統的な研究がなされていない。

そこで本研究では、外的要因の少ない条件下で純粋に加齢に伴う脊柱の変化を観察するため、正常ラットを対象として、椎間板の組織学的変化、椎体の骨組織の変化、脊柱の力学的特性の変化を経時的に分析することを目的とした。

(対象と方法)

椎間板の変性には、外的要因としての力学的因子が作用している。従って、可能な限り外的要因の少ない条件下で脊柱の加齢変化を把握することが必要である。そこで、ウイスター系雄性ラットを対象とし、ケージの中で一定の環境及び飼育条件下で飼育した。生後 5, 6, 7, 8, 10, 12 週, それ以後は 3 ヶ月ごと (6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 ヶ月) に、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与によりラット安楽死させ、脊柱を摘出した。摘出脊柱の前後及び側面方向で軟 X 線発生装置 (SOFTEX-CM-2) を用いて X 線像を撮影した。各検査時点で、被検ラット 6 匹のうち 2 匹については椎間板の組織検査を行い、4 匹には動的粘弾性試験と静的粘弾性試験の 2 種類の力学的試験を施行した。力学的試験には、脊柱の周囲の筋肉と棘上靭帯を切除し、頸椎標本は C 4 から T 1 までの部分を、腰椎標本は L 1 から L 6 までを測定範囲とした。

動的粘弾性試験には、通産省機械技術研究所で開発された動的粘弾性測定装置を用いた。実験条件としては、後方要素切除前の脊柱標本については、静的引張り荷重を 5.0 N とし、それに重畳して周波数 11 Hz および 33 Hz で振動する動的荷重 2.0 N を負荷した。後方要素切除後の標本は、静的引張り荷重 2.0 N, 動的振動荷重 1.0 N を負荷した。本装置の測定条件では、式(1)で示す正弦波状に変動する荷重 F に対して、検体は、式(2)で示すように、変位 D が一定の位相遅れ δ をもって正弦波状に振動する。

$$F = F_0 + F_1 \sin \omega t \quad (1)$$

$$D=D_0+D_1 \sin (\omega t-\delta) \quad (2)$$

ここで、 F_0 、 D_0 はそれぞれ初期荷重と初期変位、 F_1 、 D_1 はそれぞれ荷重と変位の振幅、 ω は振動の角周波数、 t は時間である。粘弾性のパラメータとしては、 F_1/D_1 で定義される dynamic stiffness (動的剛性率) 及び位相遅れの正接 $\tan \delta$ を用いた。

静的引張り試験は、通常のインストロン型の引張り試験機を用いて、クロスヘッド速度1.0mm/minで施行した。荷重-変位曲線を X-Y レコーダ上に記録し、試料の剛性率 (stiffness)、破断荷重、破断時応力、変形エネルギーを静的力学特性のパラメータとして評価した。

さらに、第3腰椎の骨密度 (bone mineral density) を二重エネルギー X線吸収法 (dual-energy X-ray absorptiometry; DEXA) で計測した。また、厚さ2 μ m の非脱灰標本を作製し、海綿骨の骨量、骨梁幅を画像解析装置を用いて計測した。

(結果と考察)

(1) X線所見からは、生後15ヶ月頃から、上位胸椎や胸腰椎移行部に椎体の骨粗鬆化が認められた。椎管腔の変形性変化は、18ヶ月以降に軽度の骨棘様変化が認められるのみであった。

椎間板には、3ヶ月頃からは線維輪に走行の乱れが生じ、6ヶ月では線維輪内層の反転が認められた。12ヶ月以降では、線維輪に亀裂が生じていた。髄核には、9ヶ月で軟骨様細胞が出現し、12ヶ月では線維輪の亀裂に伴う髄核の分節化とヘルニアの所見が認められた。成長軟骨帯では9ヶ月で細胞成分の減少傾向が認められた。15ヶ月以降では、上記の所見がより著明になっていた。被検ラットと同じ条件で飼育し、行動範囲のみを制限したラットにも加齢による椎間板変性が出現していた。

(2) 動的粘弾性試験からは、dynamic stiffness はラットの成長とともに徐々に増大し、6ヶ月頃には一定値を示したが、約2年の寿命に近い21ヶ月頃から減少する傾向が確かめられた。この減少は、老齢期に特徴的な加齢変化と考えられた。一方、 $\tan \delta$ は、初期には減少傾向を示し、10-12週頃から徐々に増大したが、寿命に近い月齢での減少傾向は認められなかった。

(3) 静的引張り試験からは、剛性率は dynamic stiffness と同様の傾向を示したが、破断荷重、破断時応力は寿命に近い2年に近づいても減少を示さず、変形エネルギーはむしろ増大していた。これは、破断部位の成長軟骨帯が加齢とともに萎縮し、さらに破断部位が椎間板の軟骨性終板と線維輪の間に移動する傾向を示したためと考えられた。ヒトでは成長軟骨帯は10歳までに消失するので、ラットの破断強度に関するパラメータの寿命近くでの変化は、ヒトの10歳前後での変化に相当するものと考えられた。

(4) 第3腰椎の骨密度と海綿骨の骨量、骨梁幅は類似した経時変化を示し、ラットの成長とともにその値は大きくなったが、15ヶ月を過ぎると低下した。骨量の低下は椎体中央において顕著であった。

脊柱の加齢変化の推移をみると、椎間板の組織学的変化や椎体の骨粗鬆化は、脊柱の dynamic stiffness や剛性率の減少が求められるよりも早い時期に出現することが明らかとなった。

審 査 の 要 旨

本研究は、加齢に伴う脊柱の形態と機能の変化を明らかにするために、ラットにおいて椎間板及び椎体の組織学的変化と脊柱の力学的特性の変化を経時的に解析したものである。一つの動物種の全ライフスパンを通して、このような検討を行った研究はこれまでない。その結果、加齢に伴う脊柱の形態学的変化と生体力学的特性の変化が必ずしも時期的に平行して起こらないことが初めて明らかにされた。本研究がこのような興味ある基礎的なデータを提供し得た点は積極的に評価できる。今後、本研究を基礎として、ヒトの脊柱やその他の硬組織の加齢変化について検討が加えられることが望まれる。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。