HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	縦断的全脊椎CT検査を用いた脊柱後縦靭帯骨化症の進展と危険因子に関する調査研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	久田, 雄一郎
Description	配架番号：2919
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16427号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95561
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HISADA_Yuichiro_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　久田　雄一郎

主査　　教授　矢部　一郎
審査担当者　副査　　教授　工藤　與亮
副査　　教授　髙橋　誠

学 位 論 文 題 名

縦断的全脊椎 CT 検査を用いた脊柱後縦靭帯骨化症の進展と危険因子に関する調査研究
（Distinct progression pattern of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine versus the cervical spine: a longitudinal whole-spine CT study）

申請者は、脊椎靭帯骨化症（以下 OPLL）における経時的な骨化進展の有無や骨化病変分布の変化を、全脊椎 CT 画像を用いて縦断的に評価し、骨化進展のリスク因子を検討した。その結果、胸椎 OPLL 患者は全脊椎にびまん性に骨化進展する傾向があり、胸椎 OPLL 患者における肥満は OPLL 進展の独立した危険因子であることと、比較的若年での発症は、頚椎および胸椎 OPLL 進展の共通した危険因子であることを明らかにした。

審査にあたり、副査の工藤教授から、研究デザインの手法について質問があった。後ろ向き縦断試験として実施しているが、CT 撮像開始の時期から換算すると前向き試験になるのではないかという質問であったが、本研究では CT 撮像開始という過去を起点とした調査を後方視的に観察した研究であると回答した。また、CT の撮像条件や再構成の条件についてや、論文中の図表や p 値について指摘や質問をいただき、それぞれについて回答した。

次に副査の髙橋教授から、研究経過中に 3 回 CT 撮影を行った症例における骨化進展の取り扱いをどのようにしたか、について質問があった。本研究では、骨化が進行した時点で「進展あり」と判断している。ただし、このような症例では 1 つの症例に対して 2 回評価を行うことになるが、骨化の進展が 3〜5 年以内に確認された場合のみ「進展あり」と評価していると回答した。さらに、OPLL と脊髄障害に関連する知見の有無について質問があった。これに対し、本研究では手術を受けた症例が多く含まれていたものの、脊柱管狭窄率を測定することができなかった点、神経障害の程度を測定する JOA (Japanese-orthopaedic-association)スコアを収集できなかった点、さらに脊髄障害悪化の責任高位が複数個所にわたる胸椎 OPLL 症例では、主病変の骨化増生の有無のみを定量評価したわけではなかった点などが本研究の限界であることを回答した。

最後に主査矢部教授から、OPLL と関連する BMI が肥満と同義と捉えて良いか否かについての質問があった。これまで OPLL は、BMI が高いことと関連性があるものの、肥満との関連性は論じられていなかった。しかし、近年の当科の研究から、特に胸椎 OPLL の発症に内臓脂肪の蓄積と高 BMI の相乗効果が強く関連するという報告をしており、既存研究のように、頚椎に限局した OPLL が動的刺激で骨化進展が進む病態とは異なり、内臓脂肪に関連す

る内分泌代謝因子が骨化進展にメカニズムに関与する可能性が示唆されていると回答した。さらに、単に BMI が高いということと内臓脂肪型肥満は大きく異なる。日本人を含むアジア人は、高 BMI の人口比率は比較的低いが、内臓脂肪型肥満になりやすい。一方で、欧米人は、高 BMI の人口比率が高いものの、皮下脂肪型肥満が多い（内臓脂肪型肥満が少ない）。このため当研究グループは、欧米人には OPLL の発症が少なく、アジア人の OPLL 発症率が高い理由を、単なる BMI ではなく内臓脂肪型肥満が原因の一つと推察していると回答した。また、OPLL と遺伝子との関係についての質問があった。これに対し、当科と理化学研究所との共同研究により、全世界の高 BMI 患者と日本国内の胸椎 OPLL 患者の全ゲノム相関解析を行い、胸椎 OPLL に関連する新規の 14 個の一塩基多型を発見し、さらに統計学的な因果関係推論を行うことで、高 BMI が胸椎 OPLL の有力な原因因子であることを証明したと回答した。しかし BMI は体格を示すパラメーターではあるものの、内臓脂肪型肥満などの肥満の性質を示すものではないことはこの研究の限界であることを回答した。全身の脊椎以外の骨靭帯化と OPLL の関連性について質問があったが、現時点では靭帯骨化との関連性は不明であると回答した。また、頚椎 OPLL と胸椎 OPLL の病理組織学的な違いについて質問があったが、現時点で頚椎と胸椎の OPLL 骨化巣における違いを評価した研究はないと回答した。最後に、胸椎 OPLL 病変のような動きが少なく動的要因が少ない状況でどのように骨化進展が進むかについて質問があった。これに対し、胸椎 OPLL は内臓脂肪型肥満で病的な高 BMI を呈する患者であることから、肥満細胞から放出されるレプチンや LDL コレステロールによる骨芽細胞刺激が、骨を造成させる機序が考えられると回答した。

この論文は今まで詳細に調査されてこなかった胸椎 OPLL の臨床経過や危険因子を明らかにした点で高く評価され、今後の OPLL の病態解明へ寄与することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。