

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	医用工学
学籍番号	15D711	氏名	吉武新悟
論文題目	Once-weekly teriparatide treatment prevents microdamage accumulation in the lumbar vertebral trabecular bone of ovariectomized cynomolgus monkeys		
(論文要旨)			
<p>【目的】 テリパラチドは骨形成促進剤として骨粗鬆症の治療に広く用いられている薬剤であるが、骨形成のみならず骨吸収も亢進するため、骨リモデリングの亢進作用が期待されている。一方、骨疲労過程で生じる骨微細損傷は骨細胞で感知され、骨リモデリングによって修復されるため、骨リモデリングの亢進は骨微細損傷の修復を促進し、その蓄積を減少させる可能性がある。しかし、テリパラチドが骨微細損傷へ及ぼす影響を調べた報告は極めて乏しい。本研究では卵巣摘出カニクイザルの腰椎海綿骨を用いてテリパラチド週一回製剤が骨微細損傷の蓄積におよぼす影響を検討した。</p> <p>【方法】 骨成長の完了した77匹の雌カニクイザルに偽手術あるいは卵巣摘出術を行い、以下の4群：偽手術群(SHAM)、卵巣摘出群(OVX)、卵巣摘出+テリパラチド1.2μg/kg/週 (LOW)、卵巣摘出+テリパラチド6.0μg/kg/週 (HIGH) に分けた。テリパラチドは週1回投与を18ヵ月間行い、腸骨、第3腰椎、第7腰椎を採取した。腸骨は骨代謝パラメターを、第3腰椎はコラーゲン架橋パラメターを、第7腰椎は海綿骨構造パラメターと骨微細損傷パラメターを計測するために用いた。組織学的な骨の構造パラメターとして骨量(BV/TV)、骨梁幅(Tb.Th)、骨梁数(Tb.N)、骨梁間隙(Tb.Sp)を、代謝パラメターとして一重標識面、二重標識面、骨石灰仮面、骨石灰加速度、骨形成速度を、骨微細損傷パラメターとしてマイクロクラック平均長(Cr.Le)、マイクロクラック密度(Cr.Dn)、マイクロクラック表面密度(Cr.S.Dn)を計測した。また、コラーゲン架橋分析では総生理的架橋量(IM+M)、架橋成熟度(M/IM)、非生理的架橋量(ペントシジン)を測定した。</p>			

【結果】

SHAMに比べてOVXでは海綿骨量、骨梁幅が減少し、LOW、HIGHの両テリパラチド投与群ではその減少が防止されSHAMと同等であった。一方、代謝のパラメーターは群間で有意な差を認めなかった。OVXのCr.Dn、Cr.S.DnはSHAMより有意に高値であり、LOW、HIGHはOVXより有意に低値でSHAMと同等であった。コラーゲン架橋分析では、IM+MはSHAMに比べてOVXでは低下傾向にあり、LOW、HIGHではOVXに比べ有意に増加した。逆にペントシジンはSHAMに比べてOVXでは明らかに上昇し、LOW、HIGHではその上昇が完全に抑制されていた。Cr.Dn、Cr.S.Dnと各パラメーターの相関については、BV/TV、Tb.Th、IM+Mが負の相関を、ペントシジンが正の相関を示したが、最も強い相関を示したのはペントシジンであった。

【考察】

OVXでは骨代謝亢進により骨微細損傷の修復が促進され、その蓄積が少なくなることが予想されたが、結果では逆にOVXの骨微細損傷が多くなっていた。この原因は、OVXの骨量減少によって骨梁への負荷増大が起こり、骨微細損傷の修復速度を上回る蓄積が起こった可能性、OVXによる骨代謝亢進が長く続かなかった可能性、ペントシジン増加が骨質劣化を来たし、骨微細損傷が蓄積しやすい状況になっていた可能性が考えられた。本研究においてテリパラチドはOVXによる骨微細損傷の蓄積を防止したが、興味深いのは、それに最も影響したのがペントシジンの減少であった点である。ペントシジンの増加が骨脆弱性を引き起こすことは過去に示されているが、本研究の結果を踏まえると、テリパラチドによるペントシジンの減少は骨質劣化を防止した結果、骨疲労の本態である骨微細損傷蓄積を防止したと考えられた。本研究は投与期間が18ヶ月間と長かったため、テリパラチドによるリモデリング亢進は証明されなかったが、骨微細損傷蓄積の減少には、テリパラチド投与早期における修復促進の可能性も残されており、さらなる検討が必要である。

【結語】

本研究によりテリパラチド週一回製剤はカニクイザルの腰椎海綿骨の骨構造、骨質を改善し、骨微細損傷蓄積を低減させることが示された。

		<i>Calcified Tissue International</i>	
掲 載 誌 名	DOI: 10.1007/s00223-018-0500-7 (Online first)		
(公表予定)	未定	出版社(等)名	Springer
掲 載 年 月			
Peer Review	① 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。