

## 学位論文審査の結果の要旨

平成31年2月20日

審査委員	主査	三木 亨、純		
	副主査	五毛 美		
	副主査	芳地 一		
願出者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

〔要旨〕

【目的】

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すること。

【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1.2 $\mu$ g/kg/週 (LOW)、卵巣摘出+テリパラチド6.0 $\mu$ g/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ーターを、第3腰椎はコラーゲン架橋パラメーターを、第7腰椎は海綿骨構造パラメーターと骨微細損傷パラメーターを計測するために用いた。

【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、最も強い相関を示したのはペントシジンであった。

【考察】

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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成31年2月19日に行われた。

本研究はテリパラチドが卵巣摘出カニクイザルの腰椎椎体海綿骨に蓄積した骨微細損傷を低減することを指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果はテリパラチドが骨疲労蓄積を低減させる可能性を示した点で臨床的に意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. テリパラチドの作用部位、機序について
2. コラーゲンの非生理的架橋と骨リモデリングの関係について
3. テリパラチドの投与回数、方法の違いによる影響
4. 骨微細損傷と骨折との関係について
5. テリパラチドと骨折の関係について

等、多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	<i>Calcified Tissue International</i> DOI: 10.1007/s00223-018-0500-7 (Online first)		
(公表予定) 掲 載 年 月	平成30年11月掲載予定	出版社(等)名	Springer

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。