

学位論文の要約

三 重 大 学

| | | | |
|---|--|-----|-----------------|
| 所 属 | 三重大学大学院医学系研究科 乙 生命医科学専攻 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学分野 | 氏 名 | みやむら がく 宮村 岳 |
| <p>主論文の題名</p> <p>Prevention of bone loss and improvement of pain-related behavior in hind limb-unloaded mice by administration of teriparatide and bisphosphonate (後肢非荷重マウスにテリパラチドとビスホスホネートを投与することによる、骨量減少の予防と疼痛関連行動の改善)</p> <p>Gaku Miyamura, Hiroki Wakabayashi, Nobuto Nagao, Sho Kato, Taro Nakagawa, Yohei Naito and Akihiro Sudo</p> <p>Modern Rheumatology 2020 10;1-10 Published: July 10,2020 doi:10.1080/14397595.2020.1782592</p> <p>主論文の要約</p> <p>Introduction</p> <p>骨粗鬆症は、骨量および骨梁強度が進行性に減少し、椎体や大腿骨近位部の脆弱性骨折のリスクを上げることが知られている。椎体骨折は慢性腰痛や身体機能低下の原因となるが、椎体骨折のない骨粗鬆症や不動・長期臥床による廃用性骨粗鬆症においても慢性腰痛の要因となり、身体活動の低下、社会活動の低下、抑うつ気分など生活に大きな影響を与える。</p> <p>Background</p> <p>尾部懸垂による後肢非荷重(HU)モデルマウスは、骨の環境を無重力状態や不動状態と同様の状態にできるため、骨粗鬆症研究でよく用いられているモデルである。尾部懸垂非荷重モデルでは、骨形成の低下と骨吸収の増加の両方によって骨量の減少を生じる。我々の先行研究においても、尾部懸垂によってマウスの後肢に骨量減少と痛覚過敏を生じ、後根神経節において疼痛関連タンパク calcitonin gene-related peptide (CGRP) の増加や、酸感受性イオンチャネ</p> | | | |

ル transient receptor potential channel vanilloid 1 (TRPV1) の増加が認められた。

Objectives

本研究の目的は、不動や廃用による骨粗鬆症モデルとして後肢非荷重モデルマウスにおいて骨粗鬆症による骨痛を評価することと、同モデルマウスに対してテリパラチド(PTH)およびアレンドロネート(ALN)を投与した際の疼痛や骨量減少に対する効果を調べることである。

Methods

8週齢の雄性 ddY マウスを2週間尾部懸垂とし、後肢荷重群 (n=12) と後肢非荷重群 (n=36) に分けた。2週間の尾部懸垂の後、すべてのマウスを荷重状態として4群 (各群 n=12) に分けた。すなわち、後肢荷重マウスに生理食塩水を投与する群 (HL 群)、後肢非荷重マウスに生理食塩水を投与する群 (HU 群)、後肢非荷重マウスに PTH を投与する群 (HU-PTH 群)、後肢非荷重マウスに ALN を投与する群 (HU-ALN 群) の4群である。PTH (40 μ g/kg) は週5回、ALN (40 μ g/kg) は週2回の皮下投与を2週間行った。2週間の薬剤投与の後、von Frey filament を用いた疼痛関連行動評価を行い、屠殺後にマイクロ CT を用いて後肢骨の撮影を行い、そのデータで三次元骨構造解析を施行し脛骨近位骨幹端で評価した。組織学的検討として後肢骨の酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) 染色および sclerostin の免疫染色を行なった。また、後肢骨の炎症性サイトカインの発現を検討するために Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)、Interleukin-6 (IL-6) の messenger ribonucleic acid (mRNA) を評価分析した。

Results

HU 群は HL 群と比較して、後肢において骨量減少と痛覚過敏をきたしていた。また同様に HU 群では、後肢骨において TRAP 陽性破骨細胞数の増加と sclerostin 陽性細胞数の増加が認められた。HU-PTH 群と HU-ALN 群はいずれも HU 群と比較して骨量減少と痛覚過敏を改善し、免疫組織学的検討においても HU-PTH 群は HU-ALN 群と同様に TRAP 陽性破骨細胞数および sclerostin 陽性細胞数を減少させた。TNF- α 、IL-6 の mRNA レベルは、HL 群より HU 群で高い傾向にあり、HU-PTH 群と HU-ALN 群では TNF- α や IL-6 の mRNA レベルの上昇が抑制される傾向にあった。

Consideration

マウスに尾部懸垂を行うことによって、骨形成は抑制され、骨吸収は亢進する。我々の過去の報告で、2週間の HU で骨量減少および痛覚過敏を生じ、後根神経節 (DRG) において CGRP と TRPV1 の発現が増加することが示されて

いるが、本研究では再荷重 2 週間後でも HU による骨量減少および痛覚過敏が認められた。さらに sclerostin 陽性の骨細胞数と TRAP 陽性の破骨細胞数も増加を認めた。過去の研究では Castro らが、卵巣摘出 (OVX) マウスにおいて我々と同様の結果を報告している。

ビスホスホネート (BP) と PTH はいずれも骨粗鬆症の重要な治療薬であるが、骨量を増加させる過程において骨代謝に与える影響は対照的である。BP は骨吸収を抑制する薬剤で、破骨細胞を阻害する。一方で PTH は骨代謝を促進する薬剤で、骨代謝のバランスを骨形成に傾ける。このように機序の異なる 2 剤であるが、いずれも HU による破骨細胞の増加を抑制する結果を示した。過去に Isogai らが OVX ラットを用いて本研究と同様の結果を報告している。PTH と BP が骨粗鬆症による骨痛を改善する仕組みにおいて、破骨細胞を抑制して骨吸収を減少させることにより、骨内の酸性環境を改善している可能性が示唆された。また他の機序として、PTH と ALN 投与により TNF- α と IL-6 の mRNA レベルが低下傾向にあったことから、PTH や ALN はこれらの炎症性サイトカイン抑制も関与している可能性が考えられた。

Conclusions

PTH の投与によって、BP と同様に骨量減少、痛覚過敏、破骨細胞増加、骨細胞増加を改善した。PTH の破骨細胞に対する作用が、BP と同様の機序で骨痛の改善に寄与している可能性がある。