

学位論文の要旨

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	ながお のぶと 長尾 信人
主論文の題名 CTLA-4Ig Improves Hyperalgesia in a Mouse Model of Osteoporosis			
主論文の要旨 【目的】関節リウマチ(rheumatoid arthritis:RA)では炎症によって誘発される骨粗鬆症が起こる。骨粗鬆症では骨量の減少や骨梁強度を低下させ、脆弱性骨折のリスクが高くなると共に疼痛の一因になることが知られている。アバタセプト(cytotoxic T lymphocyte-associated-antigen-4Ig:CTLA-4Ig)は代表的な RA の治療薬であり、RA 患者での大腿骨近位部骨密度増加効果が報告されている。本研究の目的は、卵巣摘出(ovariectomized:OVX)による骨粗鬆症性疼痛モデルを用いて CTLA-4Ig の骨密度増加効果および疼痛改善効果について検討することおよびその機序を解明することである。 【方法】8週齢雌性 ddY マウスを OVX 後に生理食塩水を投与する OVX 群、CTLA-4Ig を投与する CTLA-4Ig 群と偽手術後に生理食塩水を投与する SHAM(sham-operated mouse)群(各群 n=6)に分けた。CTLA-4Ig 群は術直後から 25mg/kg を週 3 回ずつ 4 週間腹腔内投与し、OVX 群、SHAM 群は同様に術直後から生理食塩水を腹腔内投与した。疼痛関連行動の評価は各群術後 4 週で von Frey filament を用いた逃避行動を起こす最小刺激強度(閾値)、up-down method を用いた 50%閾値、逃避行動を起こす頻度にて行った。その後、 μ CT で両後肢の大腿骨遠位骨幹端および脛骨近位骨幹端の骨形態計測を行い、免疫組織学的評価は酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(tartrate-resistant acid phosphatase:TRAP)染色にて行い、破骨細胞数を測定した。さらに messenger ribonucleic acid(mRNA)発現について Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)、Sclerostin(SOST)、Wnt-10b の分析を行った。 【結果】OVX 群では SHAM 群と比較して後肢において閾値、50%閾値、頻度のいずれにおいても痛覚過敏となった。CTLA-4Ig 群は OVX 群に比較し、疼痛過敏の有意な改善を認めた。 μ CT による骨形態計測では OVX 群は SHAM 群に比較して骨密度(bone volume/tissue volume:BV/TV)、骨梁数(trabecular number:Tb.N)が有意に低下すると共に骨梁間隔(trabecular separation:Tb.Sp)が有意に増加し、骨量の減少を			

認められた。CTLA-4Ig 群では OVX 群に比較して BV/TV、Tb.N が有意に増加すると共に Tb.Sp が有意に低下し、骨量の減少を抑制した。破骨細胞数は OVX 群で SHAM 群と比較して有意に増加し、CTLA-4Ig 群は OVX 群と比較して有意に増加を抑制した。mRNA の発現レベルは、TNF- α と SOST が OVX によって増加し、Wnt-10b は減少する傾向であった。一方、CTLA-4Ig 投与により TNF- α および SOST の発現レベル増加は抑制傾向で、Wnt-10b の発現レベル減少は改善傾向となり、いずれも SHAM 群と同程度の発現レベルであった。

【考察】CTLA-4Ig は CD28 を介した共刺激シグナルを阻害し、T 細胞活性を抑制して RA の炎症を鎮静する。また、最近、CTLA-4Ig が T 細胞活性を抑制して Wnt-10b の産生と骨形成を促進することが報告された。本研究においても、CTLA-4Ig の投与により TNF- α 、SOST、Wnt-10b の発現が改善し、骨量減少と破骨細胞の増加を抑制すると共に、痛覚過敏も改善させることを見出した。炎症性サイトカイン抑制と骨代謝関連因子の改善が CTLA-4Ig による骨量増加と痛覚過敏軽減に参与している可能性が示唆された。