

学位論文審査結果の要旨

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
審 査 委 員	主 査 丸山 一男 副 査 山崎 英俊 副 査 中島 亜矢子		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>CTLA-4Ig Improves Hyperalgesia in a Mouse Model of Osteoporosis</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>【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。アパタセプト(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。</p> <p>【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、μCT 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。</p> <p>【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</p>			

な改善を認めた。μCT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関与している可能性が示唆された。

以上、卵巣摘出による骨粗鬆症モデルマウスにCTLA-4Igを投与し、疼痛改善と骨質改善を認めた論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものとして認めた。

International Journal of Molecular Sciences 21(24):9479

Published :December 13, 2020

doi: 10.3390/ijms21249479

Nobuto Nagao, Hiroki Wakabayashi, Gaku Miyamura, Sho Kato, Yohei Naito and Akihiro Sudo