

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 病態修復医学講座 運動器外科学分野	氏名	内藤 陽平
----	---	----	-------

主論文の題名

Alendronate inhibits hyperalgesia and suppresses neuropeptide markers of pain
in a mouse model of osteoporosis

主論文の要旨

【背景】

閉経後骨粗鬆症は慢性腰痛の原因の1つと考えられており、破骨細胞による骨吸収を抑制するビスホスホネート製剤の投与により腰痛が改善したという報告が散見される。骨悪性腫瘍において、破骨細胞が分泌する酸が酸感受性受容体を通じて骨痛を誘発し、ビスホスホネート製剤が骨痛を改善すると報告されている。本研究は、卵巣摘出（OVX）による骨粗鬆症モデルマウスの疼痛関連行動と疼痛関連神経ペプチドであるcalcitonin gene related peptide（CGRP）、酸感受性受容体であるTransient receptor potential channel vanilloid 1（TRPV1）を当該領域の後根神経節（DRG）で評価し、ALNが疼痛関連行動、CGRP、TRPV1発現に与える影響について検討した。

【方法】

8週齢雌性ddYマウスを、OVX後にvehicle（V）を投与するOVX-V群、OVX後にALNを投与するOVX-ALN群、SHAM手術後にvehicleを投与するSHAM群の3群（各群8匹）に分けた。vehicle及びALN40mg/kgを手術直後より週2回ずつ4週間皮下投与した。OVX手術4週後に μ CTで脛骨近位骨幹端の骨形態計測（bone volume/tissue volume（BV/TV）、trabecular number（Tb.N）、trabecular separation（Tb.Sp））を行った。疼痛評価はvon-Frey filamentによる後肢足底刺激試験を行った。0.4g、0.6g、1.0g、1.4g、2.0gの各刺激5回ずつに対して逃避行動を起こす頻度を陽性率とし、0.008gの刺激から始めて順に刺激を大きくし、最初に逃避行動を起こす最小刺激強度を閾値とした。またL3、L4、L5 DRGでのCGRP及びTRPV1の発現を免疫組織学的に評価した。

【結果】

μ CTによる骨形態計測でBV/TV、Tb.N、Tb.Spは各々SHAM群9.3%、0.83/mm、199 μ m、OVX-V群3.4%、0.33/mm、525 μ m、OVX-ALN群14.9%、1.6/mm、162 μ mで、OVX-V群はSHAM群より有意に粗鬆化し、OVX-ALN群はOVX-V群より有意に粗鬆化が抑制された。後肢足底刺激試験では、0.4g、0.6g、1.4gの刺激に対する陽性率はSHAM群8.8%、18.8%、46.3%、OVX-V群35.0%、45.0%、78.8%、OVX-ALN群7.5%、15.0%、50.0%で、いずれもOVX-V群は

SHAM 群より有意に高く、OVX-ALN 群は OVX-V 群より有意に低かった。閾値の平均は SHAM 群 1.1g、OVX-V 群 0.6g、OVX-ALN 群 1.2g で、OVX-V 群は SHAM 群より有意に低く、OVX-ALN 群は OVX-V 群より有意に高かった。L3、L4、L5 DRG での CGRP 発現ニューロンの割合は、各々 SHAM 群が 10.4%、11.7%、19.0%、OVX-V 群が 21.8%、20.1%、28.6%、OVX-ALN 群が 8.1%、11.0%、18.2% で、いずれも OVX-V 群は SHAM 群より有意に高く、OVX-ALN 群は OVX-V 群より有意に低かった。TRPV1 発現ニューロンの割合は、L3、L4、L5 DRG で各々 SHAM 群が 8.6%、8.1%、10.3%、OVX-V 群が 15.1%、17.5%、19.0%、OVX-ALN 群が 8.1%、7.6%、9.5% で、OVX-V 群は SHAM 群より有意に高く、OVX-ALN 群は OVX-V 群より有意に低かった。

【考察】

破骨細胞は酸性環境を作り出すことで骨基質を溶解する。酸性環境で活性化した TRPV1 は DRG において急性炎症だけでなく慢性炎症性疼痛にも関わっており、それに伴い機械的刺激に対するアロディニアが起こる可能性が報告されている。また、TRPV1 の活性化は感覚神経において CGRP の産生や放出を調整していると報告されている。CGRP はプロテインキナーゼ A や C を介して痛覚過敏を誘発すると報告されている。本研究において ALN 投与により破骨細胞による骨吸収を抑制することで、OVX マウスの DRG での CGRP、TRPV1 の発現増加が抑制され痛覚過敏が改善した。すなわち、破骨細胞による酸性環境が骨粗鬆症性疼痛の原因の一つであると考えられた。

【結論】

OVX マウスにおいて下肢骨の粗鬆化に伴い痛覚過敏、当該 DRG での CGRP、TRPV1 の発現が増加し、ALN 投与により改善した。破骨細胞による酸性環境が骨粗鬆症性疼痛の原因の一つである可能性が示唆された。