

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 病態修復医学講座 運動器外科学分野	氏名	内藤 陽平
審査委員	主査 丸山 一男 副査 島岡 要 副査 成田 正明		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Alendronate inhibits hyperalgesia and suppresses neuropeptide markers of pain 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>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、ビスホスホネート製剤の投与により骨吸収を抑制することで腰痛が改善したことから、破骨細胞による骨吸収が骨粗鬆症における疼痛の原因のひとつである可能性があるとの報告が散見される。本研究は、卵巣摘出 (OVX) による骨粗鬆症モデルマウスを作成し、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) で評価した。また、ビスホスホネート製剤のひとつである alendronate (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。</p> <p>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 ALN 40µg/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 µCT で脛骨近位骨幹端の骨形態計測を行った。疼痛評価は von-Frey filament による後肢足底刺激試験を行った。同一強度による刺激を5回ずつ繰り返し、逃避行動を起こす頻度を陽性率とした。また最小の刺激強度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。</p> <p>µCT による骨形態計測で 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ことが示された。後肢足底刺激試験では陽性率は 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。閾値は 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、TRPV1 の発現は、いずれも OVX-V 群は SHAM 群より有意に多く、OVX-ALN 群は OVX-V 群より有意に少なかった。</p>			

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が、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 の産生や放出を促進す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。

本研究では、OVX による骨粗鬆症モデルマウスにおいて、下肢骨の粗鬆化に伴い痛覚過敏、当該 DRG での CGRP、TRPV1 の発現が増加した。また、ALN 投与により破骨細胞による骨吸収を抑制することで、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可能性が示唆された。

本研究は、骨粗鬆症による疼痛発生機序を明らかにした論文であり、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認めた。

Journal of Orthopaedic Science.
2017 Jul;22(4):771-777

Yohei Naito, Hiroki Wakabayashi, Sho Kato, Taro Nakagawa, Takahiro Iino,
Akihiro Sudo