

# 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	加藤 祥 <small>かとう しゅう</small>
審 査 委 員	主 査 西村有平 副 査 渡邊昌俊 副 査 新井直也		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Teriparatide improves pain-related behavior and prevents bone loss in ovariectomized mice</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】骨粗鬆症患者は様々な原因で腰痛などの疼痛を有している。テリパラチド(TPTD)は閉経後骨粗鬆症患者の腰痛を改善するとの報告がある。TPTDの疼痛改善機序は、詳細は明らかではない。本研究では、TPTDがOVXによる骨形態および疼痛関連行動に与える影響について検討した。</p> <p>【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、TPTDを投与するOVX-TPTD群とSHAM手術後にvehicleを投与するSHAM群の3群(各群8匹)に分けた。TPTDは術直後より40<math>\mu</math>g/kgを週5回ずつ4週間皮下投与した。Vehicleは生理食塩水を週5回ずつ4週間皮下投与した。手術4週後に<math>\mu</math>CTで脛骨近位骨幹端において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を行い、逃避行動の陽性率、閾値、およびup-down methodを用いた50%閾値にて評価した。組織学的評価は、下腿骨のTRAP染色で、TRAP陽性多核細胞を脛骨近位骨端線直下、幅2.0mm高さ0.5mmの範囲で破骨細胞数を測定した。さらに下肢感覚の当該領域である第3,4,5腰椎の後根神経節(DRG)において calcitonin gene-related peptide(CGRP) とtransient receptor potential channel vanilloid 1(TRPV1)の免疫組織学的検討を行い、各DRGにおけるCGRPおよびTRPV1陽性細胞数の割合を測定した。</p> <p>【結果】<math>\mu</math>CTによる骨形態計測でOVX群はSHAM群に比べ、骨量(BV/TV)、骨梁幅(Tb.Th)と骨梁数(Tb.N)は有意に低下し、骨梁間隙(Tb.Sp)は有意に上昇を認めた。</p>			

OVX・TPTD群はOVX群に比べ、BV/TV、Tb.ThとTb.Nは有意に増加し、Tb.Spは有意に低下を認めた。すなわち、OVX群はSHAM群より有意に骨は粗鬆化し、OVX・TPTD群は有意に骨の粗鬆化が抑制された。疼痛関連行動評価では、OVX群はSHAM群に比べ、疼痛過敏となった。OVX・TPTD群はOVX群に比べ、疼痛過敏の有意な改善を認めた。破骨細胞数では、OVX群はSHAM群に比べて、有意に細胞数の増加を認めた。OVX・TPTD群はOVX群に比べて、細胞数は低下傾向であったが、有意な差は認められなかった。DRGの免疫染色では、CGRPおよびTRPV1はいずれもOVX群はSHAM群に比べて有意に高く、OVX・TPTD群はOVX群に比べて有意に低い結果となった。これは組織学的にも疼痛過敏の有意な改善を示唆すると考えた。

【考察】閉経後骨粗鬆症患者において、腰背部痛はADL・QOL低下の要因の一つである。以前の報告から、骨粗鬆症に対してTPTDを投与して破骨細胞活性化を抑えることで局所の酸性環境が改善し、また、骨芽細胞が増加して骨形成促進に至ると考えられ、我々の研究結果を支持するものである。TPTDによる骨粗鬆症性疼痛の改善効果としては、OVXにより破骨細胞が活性化するのに対し、破骨細胞活性化を抑制し、骨吸収が抑制し、局所の酸性環境が改善することで疼痛が改善するといった機序が示唆される。

【結論】閉経後骨粗鬆症動物モデルであるOVXマウスにおいてTPTDは有意な下肢骨の粗鬆化の改善を認めるとともに、疼痛関連行動および組織学的にも有意な疼痛改善効果を認めた。

以上のような閉経後骨粗鬆症動物モデルに対するテリパラチドの疼痛改善効果を検討した論文であり、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 Surgery 2020;28(1):1-9

Published: December 13, 2019

doi: 10.1177/2309499019893194

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