



Title	Pharmacological actions of distinct administration frequencies and doses of Teriparatide on bone metabolism and microstructure [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	高倉, 綾
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第13875号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/78219">http://hdl.handle.net/2115/78219</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Aya_Takakura_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 高倉 綾

## 学位論文題名

Pharmacological actions of distinct administration frequencies and doses of Teriparatide on bone metabolism and microstructure

(テリパラチドの異なる投与頻度・投与量が骨代謝および骨微細構造に与える薬理作用)

キーワード（5つ） Teriparatide, Bone metabolism, Administration frequency, Bone morphometry, Animal model.

骨粗鬆症は、骨量の低下と骨質の劣化によって骨強度が低下し、骨折リスクが増加する骨格疾患である。閉経や加齢、ステロイドの使用や炎症性疾患、寝たきりなどの不動状態では骨組織の新陳代謝の平衡が破綻し、相対的に骨吸収に偏ることによって骨の量とともに構造や材質が劣化する。骨粗鬆症によって骨折が生じると日常生活に支障をきたし、要介護や寝たきりにつながるだけでなく、生命予後の悪化にも関与するとの報告がある。

副甲状腺ホルモン (Parathyroid hormone, PTH) は骨や腎臓に作用し、生体内カルシウムの恒常性維持に重要な役割を果たしている。PTH は骨芽細胞の PTH 受容体を介して骨形成を誘導するとともに、骨芽細胞の RANKL (Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) を介して骨吸収も亢進させるが、そのバランスは投与方法によって異なることが知られている。PTH の持続的投与では骨形成より骨吸収が上回るため骨量は減少する。一方、間欠的投与では骨吸収より骨形成が亢進し、骨量が増加する。この性質を利用して、PTH の活性断片であるテリパラチド (Teriparatide, TPTD) の間欠投与が骨粗鬆症治療に用いられている。しかし、近年動物実験や臨床において、TPTD の連日投与が海綿骨の多い部位で強い骨形成促進作用を示す反面、皮質骨内に空隙を増加させることが報告された。そこで、我々はモデリング動物であるラットおよびリモデリング動物であるウサギを用いて TPTD の異なる投与頻度と投与量が骨代謝および骨微細構造に与える影響を検討した。

骨粗鬆症モデルとして汎用される卵巣摘除ラットを用いて、1日3回、1日2回、1日1回、週3回の投与頻度で 1.2、6、もしくは 30  $\mu$ g/kg の TPTD を4週間投与し、骨密度、骨強度、骨構造および骨代謝を評価する試験を行った。その結果、TPTD 投与は、投与頻度にかかわらず、週当たりの総投与量

に応じて腰椎椎体の骨密度と骨強度を増加させた。骨形成マーカーである血清オステオカルシン濃度は投与頻度と投与量が上がるにしたがって増加したが、骨吸収マーカーである尿中 CTX 濃度は高頻度投与かつ投与量が多い群で増加した。腰椎椎体皮質骨の骨構造を解析した結果、高頻度投与かつ投与量が多い群では皮質骨空隙率の増加が認められ、皮質骨の空隙が多くみられる部分では骨小腔の近接や融合が観察された。さらに、骨代謝マーカーが高い群では皮質骨空隙率が高い傾向が認められた。これらのことから、TPTD の高頻度投与が骨代謝回転を亢進し、皮質骨の空隙形成を誘導する一方、投与頻度が低い場合には空隙が形成されにくいことが示唆された。加えて、モデリング動物であるラットであっても TPTD の高頻度投与は皮質骨に空隙形成を誘導することが示された。

健常ウサギに TPTD の週当たりの総投与量を 140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  もしくは 280  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  に揃えて週 1 回もしくは週 7 回に分割して 1 ヶ月間投与し、脛骨の皮質骨構造を解析した。その結果、皮質骨の骨量に明らかな違いは認められなかったが、TPTD を週 7 回に分けて投与した群では脛骨骨幹部の皮質骨に空隙が認められた。また、週 7 回投与群で皮質骨内膜面に旺盛な骨形成像と海綿骨様構造が観察され、骨髄側には線維芽細胞様細胞が集簇した細胞層が形成されていた。これらのことから、TPTD の週 7 回投与による皮質骨の空隙形成は、ハバース管の骨代謝亢進によって生じたと考えられた。さらに、週 7 回投与により形成された新生骨ではコラーゲン線維の不規則な走行が認められ、幼若線維骨であることが示唆された。一方、週 1 回投与群では空隙は増加せず、骨標識に沿ったコラーゲン走行と正常な層板骨の形成が観察されたことから、週 1 回投与では正常な皮質骨構造が維持されたまま骨形成が亢進すると考えられた。

以上のことより、TPTD による骨吸収亢進および皮質骨空隙形成は投与頻度の影響を強く受け、低頻度投与では空隙形成が起こりにくいことが示唆された。TPTD の投与頻度によって骨組織に異なる反応を誘導するメカニズムは完全には解明されていないが、高頻度投与では TPTD 投与後早期に亢進する骨吸収が元のレベルに戻る前に次の投与による骨吸収が生じて骨吸収が持続する可能性、部位特異的に分布する骨細胞によって TPTD に対する反応性が局所的に調節されている可能性が考えられた。

現在 TPTD 製剤は連日投与製剤と週 1 回投与製剤があり、骨折リスクの高い骨粗鬆症の治療薬として用いられている。対象となる患者では加齢や病態により骨微細構造が劣化していると考えられる。TPTD を用いた骨粗鬆症治療を効果的に行うためには、患者の病態と投与頻度の違いによる TPTD の薬理作用の特徴を考慮した治療戦略が必要であると考えられる。また、口腔医学領域の臨床においても、骨粗鬆症治療薬の顎骨への薬理効果の把握は、歯槽骨や顎骨のリモデリング、薬剤性骨壊死、顎顔面骨の修復・再生などの点で、重要な視点であると思われる。