HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Pharmacological study of teriparatide on ovariectomy-induced hyperalgesia in rats [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	田中, 智哉
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第13876号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78479
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
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	Tomoya_Tanaka_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（歯学）　　氏　名　田　中　智　哉

審 査 担 当 者　主査　教授　飯　村　忠　浩
　　副査　教授　網　塚　憲　生
　　副査　教授　田　村　正　人

学　位　論　文　題　名

Pharmacological study of teriparatide on ovariectomy-induced hyperalgesia in rats
（卵巣摘除ラットモデルを用いた骨粗鬆性痛覚過敏に対するテリパラチドの薬理作用の解明）

審査は，審査担当者全員の出席の下，はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ，審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた。申請者は論文の概要を以下のように説明した。

骨粗鬆症患者の80%以上で認められる腰背部痛は、日常生活動作（ADL）に影響を及ぼし、骨や筋肉の脆弱化の進行や生活の質（QOL）の低下を引き起こす。臨床において、骨形成促進薬であるヒト副甲状腺ホルモン製剤 : テリパラチド（TPTD）が骨粗鬆症患者の腰背部痛を改善したとの報告はあるが、その薬理作用機序は不明である。そこで、卵巣摘除（OVX）による骨粗鬆症モデルラットを用いて、TPTD投与による痛覚過敏に対する改善効果を検討した。

12週齢の雌性SD系ラットにOVXあるいは偽手術（Sham）を施した。手術 4週後からOVXラットにはTPTD 30 μg/kgあるいは溶媒を、Shamラットには溶媒を週3回、4週間投与した。痛覚過敏に対する改善効果は、足底熱刺激装置を用い、左後肢の足蹠に与えた侵害性熱刺激から足を逃避するまでの時間（逃避潜時）を経日的に測定することで検討した（plantar test）。また、最終投与日においては、左後肢の足蹠に与えた機械刺激から逃避する閾値を指標に検討した（von Frey test）。

Plantar test の結果、OVXを施したラットでは、逃避潜時が徐々に短縮し、Shamラットと比較して手術2週後から有意に短縮し、痛覚過敏の発症が確認された。OVXで痛覚過敏となったラットにTPTDを投与すると、初回投与日（投与6時間後）から溶媒投与群と比較して有意な逃避潜時の延長が認められ、その効果は投与終了日までの4週間、同程度を維持した。

また、von Frey testでは、投与開始4週後（手術8週後）において、溶媒を投与したOVXラットでは、Shamラットと比較して有意な機械刺激に対する逃避閾値の低下が認められた。TPTD投与群では、溶媒投与群と比較して逃避閾値が有意に高値を示した。

以上の結果から、TPTDは、OVXラットにおける痛覚過敏および痛覚閾値の低下を改善すると考えられた。また、痛覚過敏の改善効果は初回投与6時間後から認められた。測定ポイントであるTPTD投与6時間後は、TPTDの血中濃度は低下し、骨吸収マーカーは一過的に上昇し、骨形成マーカーは一過的に低下している時間帯である。TPTDは骨芽細胞の活性化を介した骨形成促進作用が知られているが、今回認められた疼痛改善効果は骨形成促進作用とは別の作用機序によってもたらされた可能性があると考えられた。

続いて、TPTDによる疼痛改善効果の神経系への分子レベルでの薬理効果を解析するため、ラットから採取した一次求心性神経の細胞体の集合である脊髄後根神経節（DRG）からRNAを抽出し、RNA-Seq解析および種々のインフォマティクス解析を行った。これらの解析により、OVXラットにおける痛覚過敏および痛覚閾値の低下のメカニズム、TPTD投与による疼痛改善作用機序を検討した。その結果、OVXによる疼痛閾値の低下は、疼痛関連受容体やシグナル分子の複合的な発現変動によるものであり、TPTDの作用は神経保護および炎症関連分子の発現変動が関与することが示唆された。

さらに、蛍光免疫組織学的観察から、PTH受容体はDRGの神経細胞にも発現することを示した。また、DRGから得た初代培養神経細胞へTPTDを添加したところ、細胞内cAMPレベルが低下し、細胞内カルシウムレベルが上昇した。以上のことから、TPTDが骨系細胞のみならず神経細胞を標的として作用し、薬理作用が示す可能性が示唆された。

骨粗鬆性の慢性疼痛は、顎関節や膝関節を含む変形性関節症やリウマチに伴う慢性疼痛とともに、知覚神経系の特徴から、骨格性疼痛として分類される。したがって、本研究の成果は、骨格性疼痛全般の病態解明や新規薬物治療の開発に貢献することが考えられる。また、閉経後の頭痛や口腔顔面痛など三叉神経支配領域における慢性疼痛の新たな病態解明や、それに基づいた新たな治療戦略研究への展開も期待できるものと思われる。

引き続き論文内容及び関連事項について、以下の項目を中心に質疑応答がなされた。

1) 骨へ投射している神経の種類および投射部位について
2) PTH 1型受容体下流シグナルの振り分けについて
3) ヒトでの疼痛評価と動物での疼痛評価の相違点について
4) 慢性腎疾患などのPTHが持続的に高値を示す病態での疼痛について

以上の質問に対して申請者から適切かつ明確な回答が得られた。審査担当者との質疑応答を通じて、申請者が本研究ならびに関連分野に対する理解が十分なされており、幅広い知識を有し、本研究のさらなる発展が期待された

以上のことから、審査委員会は全員、本研究が学位論文に十分に値し、申請者が博士（歯学）の学位を授与される資格を有するものと認めた。