HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Evaluation of cortical bone remodeling in canines treated with daily and weekly administrations of teriparatide by establishing AI-driven morphometric analyses and GIS-based spatial mapping [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	沼端, 麻里絵
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第15937号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92190
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	Marie_Numahata_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　沼端　麻里絵

	主査　教授　飯村　忠浩
審 査 担 当 者	副査　教授　網塚　憲生
	副査　教授　佐藤　嘉晃

学　位　論　文　題　名

Evaluation of cortical bone remodeling in canines treated with daily and weekly administrations of teriparatide by establishing AI-driven morphometric analyses and GIS-based spatial mapping

（ AI 駆動型形態計測と GIS を用いた空間マッピング法の確立による
テリパラチドを連日または週 1 回投与したイヌ皮質骨リモデリングの評価 ）

審査は Web 形式の公聴会として行われ、論文提出者が論文内容を説明した後、内容について審査担当者が質問し、論文提出者が回答する形式で進められた。以下に論文内容と審査の要旨を述べる。

骨粗鬆症による骨折の多くは脆弱化した皮質骨で起こるため、骨粗鬆症治療薬の皮質骨への薬理効果の評価は極めて重要である。汎用される実験動物であるマウスやラットはヒトの皮質骨に特徴的なオステオン構造を持たないため、大型動物での皮質骨における微細構造の解析及び骨粗鬆症治療薬の効果の検討が必要とされていた。

骨粗鬆症治療薬であるヒト副甲状腺ホルモン製剤：テリパラチド（以下、TPTD）は、骨形成と骨吸収の両方を刺激し骨代謝を促進する。また、TPTD は、投与頻度によって臨床効果や薬理作用に違いがあることが知られており、臨床的に TPTD の連日投与では皮質骨内に大きな吸収窩を形成するいわゆる「多孔化」が生じる場合があることが懸念されている。ラット椎体やウサギ脛骨を用いた動物実験でも、連日投与では週 1 回投与と比較して、皮質骨多孔化が増加することが報告されている。皮質骨多孔化は骨の機械的強度および衝撃吸収能力の低下を導く可能性があるが、多孔化が生じるメカニズムは不明な点が多い。

本研究ではヒトと同様に皮質骨にオステオン構造を持ち骨代謝回転も近いイヌをモデル動物とし、異なる頻度で TPTD を長期投与して、その皮質骨リモデリングの変化を詳細に解析することを目的とした。8〜9 カ月齢の雄ビーグル犬に TPTD を、連日低用量（0.7 μg/kg　DL 群）・高用量（2.8 μg/kg　DH 群）、週 1 回低用量（4.9 μg/kg　WL 群）・高用量（19.8 μg/kg　WH 群）で 9 カ月間反復投与し、連日 Vehicle 投与（CNT 群）と比較した。各群から採取した肋骨より横断非脱灰切片を作成し Villanueva 骨染色を施した後、微分干渉・蛍光顕微鏡を用いて、明視野画像および蛍光画像を網羅的に撮像した。Artificial Intelligence（以下、AI）による深層機械学習の手法を用いて皮質骨リモデリング部位であるハバース管の特徴を学習させ、半自動的に認識させて形態計測・定量解析を行った。

解析の結果、ハバース管の平均面積、総面積は共に、DH 群において CNT 群に対し有意に大きい値を示し、結果として皮質骨における骨量／組織量は DH 群で CNT 群に対し低い値を示した。同部位の明視野画像を用いて同様の AI 駆動型形態計測を行い結果を確認したところ、同じ傾向を示す

ことが確認された。次に、各群の類骨パラメーターは、CNT 群に対し、DL 群、DH 群、WH 群で高い値を示し、特に DH 群は、類骨量／組織量、平均類骨長で最も高い値を示した。以上の結果から、DH 群では、ハバース管周囲の骨形成の亢進が起きていると考えられた。さらに、骨吸収の亢進を示すパラメーターとして隣接するオステオンのセメントラインを侵食する吸収孔（Eroded Pore、以下 E.Po）を定義し、計測結果を統計的に比較した。その結果 DH 群における E.Po の数と総面積は、WH 群と比較して有意に高いスコアを示した。これらの解析から、1 週間あたりの総投与量は同じにもかかわらず WH 群と比べ DH 群では、吸収期オステオン形成が有意に増大しているという非常に興味深い結果が得られた。E.Po の数の増加は、複数のハバース管の融合が原因となっている可能性を考えたため、全組織切片のハバース管密度とハバース管面積比について Geographic Information System を応用して空間マッピングを行った。その結果、DH 群で最も明確に密度と面積の逆相関関係が示された。よって、DH 群における E.Po の有意な増加は、吸収期オステオンの形成亢進によるハバース管の拡大と融合が原因であることが示唆された。

本研究の成果は、骨粗鬆治療薬の薬理作用の評価やより良い臨床適応法の開発に貢献する可能性があると思われた。

上記の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．この研究で使用した解析方法が今後どのように役立つと思うか
２．なぜ肋骨を用いたか
３．TPTD で骨量は増えるはずだが、なぜ皮質骨には多孔化や骨梁化が起きると考えるか
４．蛍光画像、明視野画像をそれぞれ用いた AI 駆動型形態計測の違いについて
５．より不均質な対象に AI 駆動型形態計測を用いる場合より多くの教師データが必要か
６．今回の教師データは、他の動物種やヒトの組織切片でも応用することが可能か
７．教師データのオープンリソース化について検討しているか

これらの質問に対して、学位申請者から明解な説明と回答が得られた。本研究の内容から審査担当者全員は、学位申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに相応しいと認めた。