HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Effects of drug discontinuation after short-term daily alendronate administration on osteoblasts and osteocytes [an abstract of entire text]
Author(s)	坪井, 香奈子
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第11730号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59251
Type	doctoral thesis
File Information	Kanako_Tsuboi_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要約

学位論文題目

Effects of drug discontinuation after short-term daily alendronate administration on osteoblasts and osteocytes

（アレンドロネート連日投与中止が骨芽細胞・骨細胞に与える組織化学的影響）

博士の専攻分野名称　　博士（歯学）　　氏名　坪井　香奈子

【緒言】連日投与ビスフォスフォネート製剤として用いられてきたアレンドロネート(ALN)は、骨吸収面に集積し骨吸収を行う破骨細胞を抑制することが知られている。我々は、ALN 投与中止が、破骨細胞の骨吸収をリバウンドさせる可能性、また、破骨細胞とのカップリングにより活性が維持されている骨芽細胞、さらには、骨芽細胞と細胞突起による連結性を有する骨細胞に対して何らかの影響を与える可能性を解明するため、ALN 連日投与を中止したモデルマウスを組織化学的に検索した。

【材料と方法】生後 6 週齢 ICR マウスに 1mg/kg の ALN を 10 日間連続皮下投与し、投与終了直後、12 時間、1、2、3、4 日後にアルデヒド固定を行った。大腿骨と脛骨の切片を作成して、ALP、TRAP 等の組織化学、透過型電子顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡、Structured Illumination Microscopy (SIM)観察を行った。

【結果と考察】ALN 連日投与中の骨幹端では、コントロール群に比べて、多数の TRAP 陽性破骨細胞が認められた。一方、投与を中止すると破骨細胞はその数を減少させてゆき、多数のアポトーシス像を示した。従って、ALN 投与中止後に破骨細胞の骨吸収がリバウンドする可能性は低いと考えられた。ところが、ALP 陽性反応は経時的に減弱し、活性型骨芽細胞の数が減少していった。また、骨細胞も委縮し、骨小腔との間隙が拡大する傾向が認められた。ローダミンファロイジン染色にて骨細胞のアクチン線維を SIM で観察すると、ALN 投与中・投与後ともに骨細管中の細胞突起が一部断裂する像が認められた。よって、ALN により破骨細胞が抑制されるとカップリングが遮断され、骨芽細胞の機能も低下すること、また、骨細胞も萎縮化することが推測された。ところが、外頚静脈に ALN を 1 回投与すると、破骨細胞や骨芽細胞が抑制されるよりも早く骨細胞の委縮が認められた。さらに、骨小腔・骨細管内を占めるコンドロイチン硫酸は、ALN 投与によって骨小腔に蓄積する一方、骨細管では減少する傾向を示した。以上から、ALN は骨芽細胞を介した作用だけでなく直接的な作用にて骨細胞を抑制する機序が示唆された。

【結語】ALN 連日投与中止後において、破骨細胞の骨吸収がリバウンドする可能性は低いが、ALN 投与中あるいは投与後には骨芽細胞・骨細胞が大きく機能低下すると推測された。さらに ALN は骨細胞に対する直接作用を有する可能性が示唆された。