



Title	びまん性特発性骨増殖症における応力遮断性骨粗鬆症に対する骨粗鬆症治療薬の効果に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	濱野, 博基
Description	配架番号 : 2308
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12567号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66081
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroki_Hamano_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 濱野 博基

学 位 論 文 題 名

びまん性特発性骨増殖症における応力遮断性骨粗鬆症に対する
骨粗鬆症治療薬の効果に関する研究

(Studies on the effects of antiosteoporosis agents on immobilization-associated
osteoporosis in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis)

【背景と目的】 びまん性特発性骨増殖症 (DISH) は、靱帯および腱・靱帯付着部の異所性骨化を特徴とする疾患であり、好発部位である脊椎の骨化が進むと脊柱は徐々に強直するが、同時に椎体内部は応力遮蔽性骨粗鬆症をきたす。DISH の発症頻度は、80 歳以上の男性の 40%と報告されており、決して稀な疾患ではない。また、DISH 患者の骨折リスクは非 DISH 患者と比較して高いことが知られている。すなわち、DISH は男性骨粗鬆症の原因として重要な疾患であるが、認知度が低く、薬物治療に関する研究はほとんど行われていない。そこで本研究では、DISH モデルマウスである靱帯骨化石灰化自然発症モデルマウス (twy マウス) を用いて、骨形成促進剤テリパラチド (TPD) あるいは骨吸収抑制剤ゾレドロネート (ZA) の治療効果と安全性をそれぞれ調査した。

【材料と方法】

実験 1. 7 週齢の雄性 twy マウス 18 匹と、対照として同週齢の ICR マウス 18 匹を用いた。それぞれ PBS 200 μ l x3/day (Ctl 群) ; TPD 40 μ g/kg x1/day + PBS 200 μ L x2/day (TPD x1 群) ; TPD 40 μ g/kg x3/day (TPD x3 群) を皮下投与した。全身状態への影響を評価するため、体重の推移および関節拘縮の状態を経時的に観察した。同一個体における頸椎、腰椎および膝関節の縦断的 micro-CT (投与 0, 4, 5 週) 画像データを用いて、3 次元骨微細構造解析、頸椎強直スコアおよび異所性石灰化巣の体積を計測し、骨粗鬆症の程度および骨増殖性病変の変化を評価した。5 週間後に安楽死させ、採取した血清を用いて骨代謝マーカー (Osteocalcin, CTX) を測定した。頸椎と膝関節の硬組織標本を用いて組織学的評価を行った。骨形態計測で骨形成などの動的指標を観察するため、テトラサイクリン (安楽死の 3 日前) とカルセイン (安楽死の 1 日前) で骨を標識した。

実験 2. 7 週齢の雄性 twy マウス 10 匹を用いた。治療開始時に PBS 200 μ l を 1 回皮下投与した Ctl 群, ZA を 100 μ g/kg を 1 回皮下投与した ZA 群の 2 群へ分けた。実験 1 と同様に全身状態 (体重推移, 関節拘縮) を観察した。頸椎、腰椎および膝関節の縦断的 micro-CT (投与 0, 2, 4 週) にて、骨微細構造解析や頸椎強直スコア、異所性石灰化巣の体積を測定し、骨粗鬆症化および骨増殖性病変の変化を評価した。投与 4 週間後に安楽死させ、頸椎と膝関節の硬組織標本より組織学的評価を行った。骨形態計測で動的指標を観察するため、テトラサイクリン (安楽死の 3 日前) とカルセイン (安楽死の 1 日前) で骨を標識した。

【結果】

実験 1. TPD の投与は twy マウスの関節拘縮を投与頻度依存性に進行させ、それに相関して

体重減少および活動量の低下を招いた。しかし、対照である健常な ICR マウスでは TPD 投与によって体重減少はみられなかった。micro-CT および組織学的評価における骨形態計測の結果, twy マウスの Ctl 群は, 経時的に椎体および大腿骨遠位部の骨粗鬆症化が進んだが, TPDx3 群では著明に骨量 (BV/TV) が増加し, 骨粗鬆症に対する治療効果を示した。TPDx1 群は TPDx3 群ほどではないが, 穏やかな骨形成促進反応を示した。一方, 経時的な異所性石灰化巣や椎間板線維輪の骨化、頸椎の強直は, TPD の投与によって投与頻度依存性に有意に促進した。

実験 2. ZA の投与は, twy マウスの全身状態に影響を与えずに骨量 (BV/TV) を増加させた。骨微細構造では, ZA 投与によって骨梁幅 (Tb.N) が有意に増加した。骨増殖性病変に関しては, ZA の投与により, 異所性石灰化巣の増加や頸椎強直の進行を抑制することはできなかったが, 促進することもなかった。

【考察】 本研究は, DISH による応力遮蔽性骨粗鬆症に対して, 骨粗鬆症治療薬である TPD と ZA のそれぞれが有効であることを示唆している。応力遮蔽性骨粗鬆症に代表される不動性骨粗鬆症の発症メカニズムについては未だ不明な点が多いが, wnt/ β -catenin 経路の抑制や、骨形成と骨吸収の uncoupling (連動不全) が存在していることを考えると, これらの薬剤が骨粗鬆症に対して効果を発揮することは理に適っている。さらに過去の不動性骨粗鬆症動物モデルを用いた投与実験においても効果が示されている。

しかし, 本研究によってもたらさせたもっとも重要な知見は, 強力な骨形成促進作用をもつ TPD が twy マウスの骨増殖性病変の進行を助長させたという事実であり, DISH 患者においても同様の副次的作用が発現しうることを示唆している。脊椎の強直や脊柱管内の骨化巣がさらに増悪した場合, 一部の患者では脊椎可動域制限や嚥下障害, 気道障害, 脊髄障害などのリスクが増す可能性がある。したがって, DISH 患者に対する TPD の投与は慎重にする必要がある。

一方, ZA には骨石灰化抑制作用があることから骨粗鬆症を治療すると同時に異所性骨化抑制効果を期待したが, twy マウスの靱帯骨化や石灰化病変に対する進行抑制効果は確認できなかった。しかしながら, ZA は, TPD でみられたような副次的作用はみられなかったことから, 骨粗鬆症を併発した DISH 患者に対し安全かつ効果的な治療法になりうると考えられた。

本研究では, マウスに投与した薬剤の用量や用法がヒト臨床用量, 用法に相当するか否かという限界がある。そのため, 本研究結果を踏まえつつも, 今後, 臨床試験において DISH 患者に対する TPD や ZA の有効性や副次的作用を検証する必要がある。

【結論】 TPD は, DISH における応力遮蔽性骨粗鬆症に対して有効であるものの, 同時に脊椎の強直や靱帯骨化を助長する可能性があり, 投与は慎重にすべきである。一方で ZA は骨増殖性病変の進展を助長することなく, 骨粗鬆症を改善した。DISH のような骨増殖性病変と骨粗鬆症を併存する疾患に対する骨粗鬆症治療薬の選択は, 脊椎骨増殖性病変の進展を助長させないという安全面から, TPD よりも ZA の方が好ましいと考えられた。