



Title	生体内石灰化制御分子ピロリン酸をターゲットにした脊柱靱帯骨化進展抑制療法に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	平塚, 重人
Description	配架番号 : 2343
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12839号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67442
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Shigeto_Hiratsuka_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 平塚 重人

主査 教授 山本有平
審査担当者 副査 教授 岩崎倫政
副査 教授 田中真樹
副査 教授 生駒一憲

学 位 論 文 題 名

生体内石灰化制御分子ピロリン酸をターゲットにした
脊柱靱帯骨化進展抑制療法に関する研究

(Studies on development of new therapeutic approach to ossification of the spinal
ligament targeting pyrophosphate)

アルカリフォスファターゼ(ALP)阻害薬である Levamisole 単独投与および Levamisole と外因性ピロリン酸(PPi)の併用投与による靱帯骨化進行抑制効果を脊柱靱帯骨化症モデルマウスとして汎用される *twy* マウスモデルを用いて検討した。Levamisole 単独投与は、血清 PPi 濃度を 17%上昇させたが、骨化の進展は抑制できなかった。一方、Levamisole と外因性 PPi を併用投与すると、血清 PPi 濃度は 52%上昇し、positive control である RAR γ アゴニストと同等の靱帯骨化の進展抑制効果がみられた。懸念される副作用のひとつである骨粗鬆症化については、Levamisole 単独投与群および Levamisole と外因性 PPi の併用投与群のいずれでもみられなかったが、組織学的には Levamisole と外因性 PPi の併用投与群では生理的骨形成の最終段階である類骨の石灰化が抑制されており、投与期間や投与濃度などには注意が必要であることが示唆された。

本研究では、PPi 濃度を制御することにより異所性骨化進展を抑制できる可能性が示唆されたが、この治療戦略を臨床応用へとつなげるためには、ALP 阻害以外の PPi 調節機構についても今後検討すべきであると考えられた。PPi を介した石灰化調節機構を制御することによって、PPi 濃度をうまくコントロールできるような治療法が開発できれば脊柱靱帯骨化症の進行を抑制できる可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の生駒一憲教授から脊柱靱帯骨化症患者及び *twy* マウスの脊柱靱帯以外の骨化部位、薬剤投与による他の骨化部位へ影響についての質問があった。申請者は、脊柱靱帯骨化症患者は脊柱靱帯のみならず、黄色靱帯や項靱帯に同じく骨化進展を示すことがあると回答し、*twy* マウスにおいても、それらの部位やアキレス腱に靱帯骨化を示すと回答した。また薬剤投与による脊柱靱帯骨化以外の影響について、申請者は、本研

究は同一個体を用いた縦断的解析法から、骨化状態を評価するマイクロ CT を麻酔下で行なっているため、一度に観察できる部位は限られており本研究では脊柱に限局して評価したと回答した。次に、副査の田中真樹教授から **positive control** である **RAR γ** アゴニストの作用、**RAR γ** アゴニストと **PPi** をターゲットにした薬剤の併用投与についての質問があった。申請者は、**RAR γ** アゴニストはビタミン A 誘導体であり、ビタミン A の摂取は妊婦では催奇形のため投与が制限されることから、脊柱靱帯骨化症患者は高齢発症が多いとはいえ、本研究の結果からも副作用の点から靱帯骨化症患者への使用は困難であると回答した。同じく副査田中真樹教授から、ヒト臨床応用に必要なマウスの観察期間、モデルマウスの病態の靱帯骨化症の病態の不一致について質問があった。申請者は、**Levamisole** と **PPi** の併用投与が未石灰化の類骨を増加させたことから、より長期の観察期間が必要ではあるが、**twy** マウスは 12 週齢以降では衰弱死するため、本研究以上の観察期間では安定した評価を得るのが困難であったと回答した。また、病態発症メカニズムの不一致な点が本研究の限界であるが、表現型としては外れておらず、最終的な骨化に至るメカニズムは近似すると回答した。副査岩崎倫政教授から、実際の臨床での治療開始について質問があった。申請者は、神経障害を呈した脊柱靱帯骨化症患者に対して薬物治療を開始することによって、骨化巣自体は消失できないが、外科的手術に至るような骨化進展を未然に防ぐ可能性があるかと回答した。最後に主査の山本有平教授から、靱帯骨化症発症の環境因子、骨化由来細胞、靱帯骨化周辺の骨代謝について質問があった。申請者は、環境因子について、肥満や糖尿病、スポーツなどの繰り返す動作が関わりと回答した。また、由来細胞について、最新の知見から、靱帯細胞から直接、骨芽細胞や軟骨細胞に形質転換するメカニズムが報告されていると回答した。また靱帯骨化周囲の骨代謝環境について、確かに本研究からも靱帯骨化近傍の椎骨の骨形成は増強していたが、靱帯骨化が進み脊椎強直すると、反対に応力遮蔽性・不動性の骨粗鬆症化を生じることもあると回答した。

この論文は、骨代謝に携わる研究者のみならず、脊椎外科医などの臨床医においても高く評価され、今後の脊柱靱帯骨化症患者に対して、ピロリン酸を介した石灰化調節機構を制御することによって、外科的治療以外の薬物治療法が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。