



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Pharmacological actions of distinct administration frequencies and doses of Teriparatide on bone metabolism and microstructure [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	高倉, 綾
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13875号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78219
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Aya_Takakura_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（歯学） 氏 名 高 倉 綾

主査 教授 飯 村 忠 浩
審査担当者 副査 教授 田 村 正 人
副査 教授 網 塚 憲 生

学 位 論 文 題 名

Pharmacological actions of distinct administration frequencies and doses of Teriparatide
on bone metabolism and microstructure
(テリパラチドの異なる投与頻度・投与量が骨代謝および骨微細構造に与える薬理作用)

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。

骨粗鬆症は、骨量の低下と骨質の劣化によって骨強度が低下し、骨折リスクが増加する骨格疾患である。骨粗鬆症によって骨折が生じると日常生活に支障をきたし、要介護や寝たきりにつながるだけでなく、生命予後の悪化にも関与するとの報告がある。

副甲状腺ホルモン (Parathyroid hormone, PTH) は、骨芽細胞のPTH受容体を介して骨形成を誘導するとともに、骨芽細胞のRANKL (Receptor activator of NF- κ B ligand) を介して骨吸収も亢進させるが、そのバランスは投与方法によって異なることが知られている。PTHの持続的投与では骨形成より骨吸収が上回るため骨量は減少するが、間欠的投与では骨吸収より骨形成が亢進し、骨量が増加する。この性質を利用して、PTHの活性断片であるテリパラチド (Teriparatide, TPTD) の間欠投与が骨粗鬆症治療に用いられている。しかし、近年動物実験や臨床において、TPTDの連日投与が海綿骨の多い部位で強い骨形成促進作用を示す反面、皮質骨内に空隙を増加させることが報告された。そこで、我々はラットおよびウサギを用いてTPTDの異なる投与頻度と投与量が骨代謝および骨微細構造に与える影響を検討した。

骨粗鬆症モデルとして汎用される卵巣摘除ラットに対し、1日3回、1日2回、1日1回、週3回の投与頻度で1.2、6、もしくは30 μ g/kgのTPTDを4週間投与し、骨代謝および骨微細構造を評価した。その結果、TPTD投与は、週当たりの総投与量に応じて腰椎椎体の骨密度と骨強度を増加させた。骨形成マーカーは投与頻度と投与量が増えるにしたがって増加したが、骨吸収マーカーは高頻度投与かつ投与量が多い群で増加した。腰椎の皮質骨構造を解析した結果、高頻度投与かつ投与量が多い群では皮質骨空隙率の増加が認められ、皮質骨の空隙が多くみられる部分では骨小腔の近接や融合が観察された。これらのことから、TPTDの高頻度投与が骨代謝回転を亢進し、皮質骨の空隙形成を誘導する一方、投与頻度が低い場合には空隙が形成されにくいことが示唆された。

健康ウサギにTPTDの週当たりの総投与量を140 μ g/kg/weekもしくは280 μ g/kg/weekに揃えて週1回もしくは週7回に分割して1ヵ月間投与し、脛骨の皮質骨構造を解析した。その結果、皮質骨量に明らかな違いは認められなかったが、TPTDを週7回に分けて投与した群では皮質骨内に空隙が認められた。また、週7回投与群では皮質骨内膜面に旺盛な骨形成像と海綿骨様構造が観察されるとともに、新生骨のコラーゲン線維の不規則な走行が認められ、幼若線維骨であることが示唆された。週1回投

与群では空隙は増加せず、骨標識に沿ったコラーゲン走行と正常な層板骨の形成が観察されたことから、週1回投与では正常な皮質骨構造が維持されたまま骨形成が亢進すると考えられた。

以上のことより、TPTDによる皮質骨空隙形成は投与頻度の影響を強く受け、低頻度投与では空隙形成が起こりにくいことが示唆された。TPTDの投与頻度によって骨組織に異なる反応を誘導するメカニズムは完全には解明されていないが、部位特異的に分布する骨細胞によってTPTDに対する反応性が局所的に調節されている可能性が考えられた。

TPTD製剤は骨折リスクの高い骨粗鬆症の治療薬として用いられており、対象となる患者では骨微細構造が劣化していると考えられる。TPTDを用いた骨粗鬆症治療を効果的に行うためには、患者の病態と投与頻度の違いによるTPTDの薬理作用の特徴を考慮した治療戦略が必要であると考えられる。また、口腔医学領域の臨床においても、骨粗鬆症治療薬の顎骨への薬理効果の把握は、歯槽骨や顎骨のリモデリング、薬剤性骨壊死、顎顔面骨の修復・再生などの点で、重要な視点であると思われる。

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) 顎骨、頭頂骨、歯に対するTPTDの作用について
- 2) 皮質骨内での空隙形成のメカニズムについて
- 3) 骨形成促進薬であるロモソズマブとTPTD製剤の違いについて
- 4) 動物種の選択について
- 5) TPTDによる同化作用と異化作用のシグナリングについて

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。