HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Pharmacological study of teriparatide on ovariectomy-induced hyperalgesia in rats [an abstract of entire text]
Author(s)	田中, 智哉
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13876号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78481
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoya_Tanaka_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

Pharmacological study of teriparatide on ovariectomy-induced hyperalgesia in rats

(卵巣摘除ラットモデルを用いた骨粗鬆性痛覚過敏に対するテリパラチドの薬理作用の解明)

博士の専攻分野名称　　博士（歯学）　　氏名　田中　智哉

骨粗鬆症患者の 80%以上で認められる腰背部痛は、日常生活動作（ADL）に影響を及ぼし、骨や筋肉の脆弱化の進行や生活の質（QOL）の低下を引き起こす。臨床において、骨形成促進薬であるヒト副甲状腺ホルモン製剤：テリパラチド（TPTD）が骨粗鬆症患者の腰背部痛を改善したとの報告はあるが、その薬理作用機序は不明である。そこで、卵巣摘除（OVX）による骨粗鬆症モデルラットを用いて、TPTD 投与による痛覚過敏に対する改善効果を検討した。

12 週齢の雌性 SD 系ラットに OVX あるいは偽手術（Sham）を施した。手術 4 週後から OVX ラットには TPTD 30 μg/kg あるいは溶媒を、Sham ラットには溶媒を週 3 回、4 週間投与した。痛覚過敏に対する改善効果は、足底熱刺激装置を用い、左後肢の足蹠に与えた侵害性熱刺激から足を逃避するまでの時間（逃避潜時）を経日的に測定することで検討した（plantar test）。また、最終投与日においては、左後肢の足蹠に与えた機械刺激から逃避する閾値を指標に検討した（von Frey test）。

Plantar test の結果、OVX を施したラットでは、逃避潜時が徐々に短縮し、Sham ラットと比較して手術 2 週後から有意に短縮し、痛覚過敏の発症が確認された。OVX で痛覚過敏となったラットに TPTD を投与すると、初回投与日（投与 6 時間後）から溶媒投与群と比較して有意な逃避潜時の延長が認められ、その効果は投与終了日までの 4 週間、同程度を維持した。

また、von Frey test では、投与開始 4 週後（手術 8 週後）において、溶媒を投与した OVX ラットでは、Sham ラットと比較して有意な機械刺激に対する逃避閾値の低下が認められた。TPTD 投与群では、溶媒投与群と比較して逃避閾値が有意に高値を示した。

以上の結果から、TPTD は、OVX ラットにおける痛覚過敏および痛覚閾値の低下を改善すると考えられた。また、痛覚過敏の改善効果は初回投与 6 時間後から認められた。測定ポイントである TPTD 投与 6 時間後は、TPTD の血中濃度は低下し、骨吸収マーカーは一過的に上昇し、骨形成マーカーは一過的に低下している時間帯である。TPTD は骨芽細胞の活性化を介した骨形成促進作用が知られているが、今回認められた疼痛改善効果は骨形成促進作用とは別の作用機序によってもたらされた可能性があると考えられた。

続いて、TPTD による疼痛改善効果の神経系への分子レベルでの薬理効果を解析するため、ラットから採取した一次求心性神経の細胞体の集合である脊髄後根神経節（DRG）から RNA を抽出し、RNA-Seq 解析および種々のインフォマティクス解析を行った。これらの解析により、OVX ラットにおける痛覚過敏および痛覚閾値の低下のメカニズム、TPTD 投与による疼痛改善作用機序を検討した。その結果、OVX による疼痛閾値の低下は、疼痛関連受容体やシグナル分子の複合的な発現変動によるものであり、TPTD の作用は神経保護および炎症関連分子の発現変動が関与することが示唆された。

さらに、蛍光免疫組織学的観察から、PTH 受容体は DRG の神経細胞にも発現することを示した。また、DRG から得た初代培養神経細胞へ TPTD を添加したところ、細胞内 cAMP レベルが低下し、細胞内カルシウムレベルが上昇した。以上のこ

とから、TPTD が骨系細胞のみならず神経細胞を標的として作用し、薬理作用が示す可能性が示唆された。

骨粗鬆性の慢性疼痛は、顎関節や膝関節を含む変形性関節症やリウマチに伴う慢性疼痛とともに、知覚神経系の特徴から、骨格性疼痛として分類される。したがって、本研究の成果は、骨格性疼痛全般の病態解明や新規薬物治療の開発に貢献することが考えられる。また、閉経後の頭痛や口腔顔面痛など三叉神経支配領域における慢性疼痛の新たな病態解明や、それに基づいた新たな治療戦略研究への展開も期待できるものと思われる。