



Title	急性骨髄炎に対する骨吸収抑制薬による骨保護効果と安全性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小林, 英之
Description	配架番号 : 2690
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14948号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85761
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOBAYASHI_Hideyuki_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 小林 英之

主査 教授 藤山 文乃
審査担当者 副査 教授 渥美 達也
副査 教授 山本 有平

学位論文題名

急性骨髄炎に対する骨吸収抑制薬による骨保護効果と安全性に関する研究
(Study on the osteoprotective effect and safety of antiresorptive agents
in acute osteomyelitis)

急性化膿性骨髄炎は、骨の細菌感染により急激な炎症性骨破壊を病態とし、急速に進む骨破壊は骨修復に時間を要し、疼痛や麻痺から著明な QOL 低下を来す疾患である。治療の原則は抗生剤投与による感染の制御だが、進行する骨破壊に対して現在有効な補助治療はない。本研究では発光黄色ブドウ球菌を使用した大腿骨骨髄炎マウスモデルに対して、骨吸収抑制剤としてビスホスホネート製剤の一種であるゾレドロン酸 (ZA)、抗 RANKL 抗体および骨形成促進剤としてテリパラチド (TPD) を投与し、縦断的な Micro-CT、発光イメージング (IVIS) および感染 3 週間後の組織学的評価により、急性骨髄炎に対する上記の薬剤の効果と安全性を検証した。まず骨吸収抑制剤である ZA は骨破壊を抑制したが、壊死骨を増加させ感染の遷延も起こした。一方で抗 RANKL 抗体は骨破壊抑制効果を示したが、壊死骨を増加させず、感染の遷延を来さなかった。これは RANKL 非依存性破骨細胞が形成されることによるものと考えられ、その仮説を検証するため行われた細胞培養実験で、RANKL が存在しない環境下に炎症性サイトカイン (IL-1, TNF- α) を加えることで破骨細胞誘導が得られるが、この培養条件で ZA は著明に破骨細胞分化を抑制するが、抗 RANKL 抗体は全く破骨細胞抑制効果を認めなかった。以上のことから、抗 RANKL 抗体は骨髄炎において、壊死骨周囲の破骨細胞抑制効果が低下し、細菌の温床となる壊死骨の吸収を阻害せず、ビスホスホネート製剤より有効な骨破壊抑制剤としての使用が期待できる可能性があることが示唆された。骨形成促進剤である TPD を投与したものでは骨破壊が一時的に進行するが、骨修復促進効果を認めた。一方で高カルシウム血症によるものと考えられるマウスの死亡例が見られ、炎症の強い急性期での使用には注意が必要であることが示唆された。

審査に当たり副査渥美教授より今回の研究では長管骨で実験を行っているが、化膿性脊椎炎といった病態にもあてはまるかとの質問があった。申請者は、全身に働く薬剤であり、部位とは関係なく骨髄炎という強い炎症反応により破骨細胞の異常活性化を起こす病態では当てはまるものと考えていると回答した。また渥美教授より RANKL 非依存性破骨細胞というのは生体で本当に存在し機能しているのかという質問および骨芽細胞に作用する抗スクロステンも、骨髄炎に有効である可能性はないかと質問もあった。申請者は、過去に RANKL ノックアウトマウスにおいて関節炎モデルでは破骨細胞様細胞が形成され、骨破壊が行われたことが報告されているため、こう

した炎症性の病的環境下では存在しうる，またスクレロスチン抗体も作用機序から十分な有効性がある可能性が高いと回答した．つづいて，副査山本教授より，本研究での治療を四肢長管骨の開放骨折後などの骨髄炎でどのようなタイミングで使用するのがよいのか，周囲軟部壊死組織に細菌巣が形成されていたか，および薬剤耐性菌などを使用し抗生剤を投与下環境下での比較が可能となるのではないかと質問があり，申請者は脊椎炎など深部でかつ手術を繰り返すのが難しい全身状態の悪い患者さんに対して，保存治療として適応できる可能性があり，軟部壊死組織に関しては骨標本作製の際，取り除かれてしまう部位も多く評価していないこと，および耐性菌の使用も考慮されうるが，大型動物で実験を行えば，抗生剤投与環境下での実験を行える可能性があるかと回答した．つづいて主査藤山教授より，RANKL 非依存性破骨細胞は生骨も吸収する能力を持っているのか，また前駆破骨細胞において炎症性サイトカインのレセプターや下流に関してどの程度わかっており，下流をブロックする治療は有効である可能性はないかという質問があり，申請者は実際に *In vitro* 実験で骨吸収能は検証していないが，抗 RANKL 抗体を投与したマウスで実際に骨吸収を行っている破骨細胞が確認されており，RANKL 非依存性破骨細胞が骨を吸収する能力はあると考えられ，またシグナル経路はある程度報告されているが，そうした下流の分子をブロックする薬剤はなく，他の多くの免疫細胞でも共有されるような重要な分子なので，感染症での使用は難しいだろうと回答した．さらに主査藤山教授から PTH 製剤において高カルシウム血症はよく見られる合併症であるのか，および感染の時期によって薬を変えて使用したほうがよいのかとも質問があり，これに対し申請者は PTH 製剤での高カルシウム血症は臨床において懸念される合併症の一つであり血清カルシウムをモニタリングしつつ使用するべき薬剤であること，および感染の時期において薬剤を切り変えた方が有効である可能性は高いが，ヒトで使用される抗 RANKL 抗体は半減期が長く半年に 1 回のスパンで使用する薬剤であり臨床での打ち分けは難しい可能性があるかと回答した．最後に副査渥美教授より今回の研究結果からは骨折におけるテリパラチドの早期の使用は適さないのかとの質問があり，申請者は骨折への使用で，破骨細胞による骨溶解といった所見は見られず，今回の病態とは環境が異なるため当てはまらないと回答した．

この論文は，骨代謝に携わる研究者のみならず，骨髄炎治療を行う整形外科医などの臨床医においても高く評価され，今後の急速な骨破壊を伴う急性骨髄炎患者に対する治療の一助となることが期待される．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．