



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Teriparatide, an anti-osteoporosis drug, reduces neuroinflammatory phenotypes in spinal cord of ovariectomized rats revealed by artificial intelligence-driven morphometry
Author(s)	西本, 慎之介
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16927号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16927
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99772
Type	doctoral thesis
File Information	Shinnosuke_Nishimoto_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 西本 慎之介

審査担当者 主査 教授 飯村 忠浩
副査 教授 網塚 憲生
副査 教授 佐藤 嘉晃

学 位 論 文 題 名

Teriparatide, an anti-osteoporosis drug, reduces neuroinflammatory phenotypes in spinal cord of ovariectomized rats revealed by artificial intelligence-driven morphometry
(AI 駆動型形態解析で明らかになった、骨粗鬆症治療薬テリパラチドによる
卵巣摘出ラット脊髄の神経炎症性変化の抑制効果)

審査は、審査担当者全員の出席の下、対面形式の公聴会として行われた。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。

骨粗鬆症では、椎体骨折が存在しない場合でも腰背部痛や痛覚過敏がしばしば認められ、その慢性化は、神経障害性疼痛と同様に、中枢性神経炎症機序の関与が考えられてきた。神経障害性疼痛においては、脊髄後角におけるミクログリアおよびアストロサイトの活性化による神経炎症が、痛覚過敏や慢性疼痛の主要な病態要因と考えられている。しかしながら、骨粗鬆症性疼痛において、このような神経炎症が関与するのかは不明であった。また、骨形成促進薬テリパラチド（teriparatide, TPTD）が骨粗鬆症性疼痛を軽減することは臨床および基礎研究の両面から示されていたが、その作用機序は不明であった。私たちの先行研究では、閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘出（ovariectomy, OVX）ラットを用いて、骨粗鬆症性疼痛の病態には神経炎症が関与することを解明した。また、TPTD が脊髄後角における神経炎症性ミクログリア増殖を抑制し、抗神経炎症作用を示すこと解明した。

本研究では、この知見をさらに検証するため、同一の病態および薬理学的条件下で、DAB 染色明視野画像に適用可能な AI 駆動型形態解析方法を新たに構築し、脊髄グリア細胞の形態変化を定量的に評価した。実験群として、Sham 対照（Sham）群、卵巣摘出（OVX）群、OVX-TPTD 投与（OVX-TPTD）群、各群 N=10 を設定した。画像取得は脊髄後角に設定した 500×500 μm の関心領域（ROI）に基づき行い、Iba1 陽性ミクログリアについては AI による自動二値化を行うためのトレーニングデータを作成した。教師データ枚数を 1、2、4、8、16、32 枚へ段階的に増加させて学習させた結果、認識精度は枚数に依存して向上し、32 枚で約 95%の安定した精度に到達した。これを最終学習条件として採用し、実験群より得られた組織切片から Iba1 陽性ミクログリアの細胞数、面積、周長、長さ、幅、円形度など複数の形態パラメータを抽出し、群間比較に用いた。

その結果、OVX 群では Sham 群と比較して、ミクログリア数の増加、突起の短縮、周長および長さの低下、幅および円形度の上昇がみられ、炎症性表現型への形態変化が特徴づけられた。一方、OVX-

TPTD 群ではこれらの変化の多くが部分的に抑制され、ミクログリア形態の炎症性偏移は緩和されていた。また、GFAP 陽性アストロサイトについては突起の重なりが多く個別シグナルのセグメンテーションが困難であったため、AI による自動二値化を行わず、RGB 値に基づく閾値処理を一定条件下で適用し、GFAP 陽性領域面積を指標に解析した。その結果、OVX 群で増大した GFAP 陽性領域は、TPTD により有意に抑制された。

以上の結果から、エストロゲン欠乏はミクログリアおよびアストロサイトを巻き込む脊髄神経炎症を誘発し、TPTD 投与はエストロゲン欠乏による過剰なグリア反応を軽減する可能性が示唆された。また、2D 明視野画像と AI 駆動型形態解析を組み合わせた本手法は、特別な装置や複雑な処理環境を必要とせず、卵巣摘出および TPTD 投与によるミクログリア形態変化を高感度に捉え、形態に基づく分類を可能にする、実用的で汎用性の高いアプローチと考えられた。

上記の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. アストロサイトの活性化で、神経だけでなく血管に何か変化はあるか。
2. 脊髄後角だけではなく、側角や前角まで神経炎症は波及しているか。
3. 教師データを 32 枚から 64 枚に増やした時、認識精度はどうなるか。
4. AI に二値化させた後、わずかな誤認識でも手修正を行っているのか。
5. 認識精度が 95% もあれば、手修正を行わなくても良いのではないか。
6. TPTD 投与で疼痛閾値が Sham 群の半分程度になっているが、どう解釈しているか。
7. 神経炎症の原因となっている炎症物質はどこから来ているか。
8. 脊髄パラフィン切片を薄切した後の進展処理は何か工夫して行ったか。
9. AI 二値化のみで出したデータで今回のような結果になったと思うか。
10. 脊髄後角以外の部位でのミクログリアの数や形態に変化はあったか。

これらの質問に対して、学位申請者から明解な説明と回答が得られた。本研究の内容から審査担当者全員は、学位申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに相応しいと認めた。