

平成25年 2月

柳樂慶太 学位論文審査要旨

主 査 佐 藤 建 三
副主査 豊 島 良 太
同 萩 野 浩

主論文

Effects of minodronate on cortical bone response to mechanical loading in rats

(力学的負荷に対するラットの皮質骨反応にミノドロネートが及ぼす影響)

(著者：柳樂慶太、萩野浩、亀山康弘、豊島良太)

平成25年 Bone 掲載予定

参考論文

1. コンタクトスポーツ選手の外傷性肩関節前方不安定症に対するAnterior Capsulolabral Reconstructionの治療成績

(著者：柳樂慶太、縄田耕二、田中秀敏、山崎大輔、林育太)

平成22年 JOSKAS 35巻 301頁～304頁

2. Hoffa骨折3例の治療経験

(著者：柳樂慶太、大槻亮二、山下優嗣、永島英樹、豊島良太)

平成23年 整形外科と災害外科 60巻 540頁～543頁

学 位 論 文 要 旨

Effects of minodronate on cortical bone response to mechanical loading in rats (力学的負荷に対するラットの皮質骨反応にミノドロネートが及ぼす影響)

ビスホスホネート (Bisphosphonate ; BP) は、骨粗鬆症治療に広く用いられている強力な骨吸収抑制薬である。ミノドロネート (Minodronate ; MIN) は、BPの中でも骨吸収抑制作用に優れた新しい薬剤である。BPによる破骨細胞性骨吸収の抑制機序については、これまでに多数の研究がなされてきたが、BPの骨形成に及ぼす影響は十分に明らかとされていない。本研究では、ラット脛骨への力学的負荷によって生じる骨形成反応に及ぼすMINの影響を検討し、BPの骨形成に対する作用を明らかとすることを目的とした。

方 法

6ヵ月齢雌のWistarラット50匹を用い、以下の5群 (各群10匹) に分けた : (1) vehicle群、(2) MIN低濃度群 (0.01 mg/kg) 、(3) MIN中濃度群 (0.1 mg/kg) 、(4) MIN高濃度群 (1 mg/kg) 、(5) MIN超高濃度群 (10 mg/kg) 。MINまたはvehicleを週3回、3週間にわたって空腹時に経口投与し、同日、4点曲げ装置を用いて右脛骨に約30 N (2 Hz、36サイクル) の力学的負荷を加えた。カルセインで2重標識を行った後、ラットを屠殺し、左右脛骨の非脱灰横断標本を作製し、脛骨の外骨膜面 (外側および内側) と内骨膜面の3ヵ所について骨形態計測を行い、群間および左右脛骨で比較した。計測では一次パラメーターとして、一重標識面、二重標識面、線維骨面および線維骨面積を計測した。線維骨面積は、全面積とカルセイン標識面積を計測した。これらを基に二次パラメーターである骨形成面、骨石灰化速度および骨形成速度を算出した。

結 果

骨形成面は、外側外骨膜面ではvehicle群と比較して有意な差は認めなかったが、内側外骨膜面と内骨膜面では超高濃度、高濃度群で有意に抑制されていた。骨石灰化速度は、外側外骨膜面では高濃度群で有意に抑制され、内骨膜面では超高濃度、高濃度群で抑制されていた。骨形成速度は3ヵ所すべての骨膜面で超高濃度、高濃度群で有意に抑制されていた。線維骨の全体面積、標識された面積は、投与各群ともvehicle群と比較して有意な差は認め

なかったが、標識された面積の全体面積に対する比率は、内側外骨膜面において超高濃度、高濃度群で有意に抑制されていた。一方、低濃度および中濃度群では、いずれのパラメーターもvehicle群と差を認めなかった。

考 察

骨に対する力学的負荷は骨細胞が感知し、シグナルネットワークを介して骨芽細胞およびそれらの前駆細胞を刺激することにより骨形成を促進する。力学的負荷に対する骨形成反応にBPが与える影響については、これまでいくつかの方法で検討されてきたが、BPは皮質骨の骨形成反応を抑制しなかったとする報告と、抑制するとした報告があり、統一した結論は得られていない。本研究は、力学的負荷に対する皮質骨の骨形成反応にMINが与える影響を評価した最初の研究である。

近年、BPはその投与濃度によって骨芽細胞や骨細胞、破骨細胞に与える影響が異なり、低濃度では骨芽細胞のアポトーシスを阻害し、高濃度で破骨細胞のアポトーシスを促進すると報告されている。また、低濃度であれば骨芽細胞の分化を誘導し、高濃度であれば増殖を抑制したとも報告されている。そのため、力学的負荷に対する皮質骨反応に与える影響は、投与するBPの濃度によって異なる可能性がある。ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにMIN 0.006、0.03および0.15 mg/kg/dayを12カ月間投与した研究では、MINは骨密度の低下を用量依存的に有意に抑制し、0.03 mg/kg/day (0.21 mg/kg/week) の用量で偽手術 (卵巣非摘出) 群とほぼ同様な骨密度の推移を示した。そこで、ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおいては本濃度が治療至適濃度とされ、本研究においては中濃度 (0.3 mg/kg/week) がそれにもっとも近い値である。MINは高濃度以上の投与では骨形成反応は抑制されていたが、中濃度の投与ではどのパラメーターも抑制を認めなかった。以上より、MINは骨粗鬆症治療至適濃度では力学的負荷に対する骨形成反応を抑制しないと考えられた。

結 論

MINは、高濃度では力学的負荷に対する皮質骨の骨形成反応が抑制されるが、骨粗鬆症治療の至適濃度では骨形成反応は抑制されない。

審査結果の要旨

本研究は、ビスホスホネート (BP) の骨形成に対する作用を明らかにするため、ラット脛骨への力学的負荷によって生じる骨形成反応に及ぼすミノドロネート (MIN) の影響を骨形態計測学的に検討したものである。その結果、MINは高濃度以上の投与では骨形成反応を抑制したが、低濃度と中濃度の投与では骨形成のいずれのパラメーターにも抑制を認めなかった。中濃度はラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルの治療至適濃度と同等で、MINは骨粗鬆症治療至適濃度では力学的負荷に対する骨形成反応を抑制しないことが明らかにされた。本論文の内容は、骨粗鬆症治療薬として広く用いられているBPの骨形成抑制作用について多くの示唆を与え、骨代謝学の進歩に寄与するものであり、明らかに学術の水準を高めたものと認められる。