

論 文 要 旨

氏 名	池田浩之
タイトル (日英併記)	Evaluation of therapeutic effects of teriparatide in a rat model of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis. (ゾレドロン酸によるビスホスホネート関連骨壊死モデルラットにおけるテリパラチドの治療効果に関する研究)

論文の要旨 (日本語で記載)

骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移に対して、破骨細胞抑制作用を持つビスホスホネート製剤が広く用いられているが、ビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ) が合併症として問題になっている。BRONJ は極めて難治性であり、現在も統一した治療法は確立されていない。近年、新たな骨粗鬆症の治療薬として骨形成作用を持つテリパラチド (TPTD) が承認され、BRONJ への治療効果も期待されている。今回申請者は、BRONJ に対する TPTD の治療効果を評価するために、ビスホスホネート関連骨壊死 (BRON) モデルラットを用いて、TPTD による BRONJ 治療の機序を解明するために実験的研究を行った。

実験には 8 週齢の Wistar 系雄性ラットを使用した。ゾレドロン酸 (0.1 mg/kg/体) を週 1 回 4 週間皮下注射し、4 週目に両側の下顎骨および大腿骨に骨穿孔を行い、歯周病原菌である凍結乾燥させた *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* を填入し、BRON モデルラットを作製した。その後、ラットを TPTD 群と生理食塩水群の 2 群に任意に群分けし、TPTD (30 µg/kg) または同量の生理食塩水の皮下注射を週 3 回、4 週間行った。TPTD 投与終了 1 週間後にラットを安楽死させ下顎骨と大腿骨を採取した。なお、検体採取の 3 日前および 10 日前に calcein を投与し、骨標識を行った。脱灰標本および非脱灰標本を作製し、新生骨面積、壊死骨面積、骨穿孔部における二重標識幅、壊死骨表面の破骨細胞数について比較した。また、安楽死時に末梢血の採血を行い、血清中に含まれる receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) および骨芽細胞マーカーである osteocalcin (OC)、破骨細胞マーカーである C-terminal telopeptides of type 1 collagen (CTX) について、ELISA 法を用いて比較検討した。

その結果、TPTD 投与群では壊死骨面積の減少、新生骨面積の増加、骨穿孔部における新生骨幅の増加、壊死骨表面の破骨細胞数の増加において統計学的有意差が認められた。また、血清中に含まれる RANKL、OC、CTX はいずれも TPTD 投与により有意に上昇することが確認できた。以上の結果から TPTD が骨芽細胞の活性化を促進することで血清中の RANKL の発現を上昇させ、二次的に破骨細胞の活性化が促進された結果、BRON の治癒を促進したと考えられた。

本研究から、TPTD が BRONJ に対する有効な治療法であることが示唆された。