

氏名	やまね いるろう 山根逸郎
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第454号
学位授与年月日	平成15年 9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Effect of Minodronic Acid (ONO-5920) on Bone Mineral Density and Arthritis in Adult Rats With Collagen-Induced Arthritis (成熟期コラーゲン関節炎ラットの骨密度と関節炎に対するミノドロン酸の効果)
学位論文審査委員	(主査) 重政千秋 (副査) 平井和光 豊島良太

学位論文の内容の要旨

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の骨病変は、関節における軟骨下の骨破壊と骨粗鬆症に分けられる。いずれの病態も骨吸収の亢進に由来すると考えられている。したがって、骨吸収の抑制は RA の関節破壊と骨粗鬆症を予防もしくは改善するものと考えられる。ビスホスホン酸は強力な骨吸収抑制作用を持つ物質で、すでに第一、二世代のビスホスホン酸は原発性骨粗鬆症の治療薬剤として用いられている。ミノドロン酸は側鎖にイミダゾール環を持つ第三世代ビスホスホン酸で、骨吸収抑制作用の最も強い物質の一つである。本研究は、RA モデルであるコラーゲン関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) ラットの骨密度と関節炎に及ぼすミノドロン酸の効果を明らかにすることを目的として行った。

方法

7か月齢SD系雌ラットを以下の4群に分類した。

1. Vehicle 注射+vehicle 投与 (n=9) : CONT
2. コラーゲン感作+vehicle 投与 (n=13) : CIA-V
3. コラーゲン感作+ミノドロン酸治療的投与 (n=13) : CIA-T
4. コラーゲン感作+ミノドロン酸予防的投与 (n=13) : CIA-P

CIA-T は感作2週間後から、CIA-P は感作直後からミノドロン酸 (0.2mg/kg, 3回/週) を8週まで経口投与した。そして、感作8週間後まで2週毎の関節炎の評価と peripheral quantitative computed tomography による脛骨近位骨幹端部の骨量測定を行った。8週で屠殺後、micro CTによる大腿骨遠位骨幹端部海綿骨の骨梁構築の評価、脛骨近位骨幹端部海綿骨の骨形態計測、軟X線像による両足部の骨関節破壊の評価、そして血清中のオステオカルシンと酒石酸抵抗性酸フォスファターゼの測定を行った。

結 果

関節炎の推移：感作 4、6、8 週後の関節炎発症率に感作群 3 群間で差はなかったが、2 週後の発症率は CIA-V69.2%、CIA-T46.2%、CIA-P16.7%で、3 群間に有意差を認めた。後肢腫脹は感作 2 週後に CIA-P で CIA-V に比べて有意な低値を示し、以後 8 週まで低値の傾向にあった。関節炎点数は、感作後いずれの週でも CIA-V と CIA-T に比べて CIA-P で低値の傾向にあった。

脛骨骨幹端部の骨密度：CIA-V と CIA-T の海綿骨骨密度は関節炎発症と同時に低下し、CONT に比べて 4 週以後有意な低値を示した。これに対して、CIA-P の骨密度は観察期間を通じて CONT に比べて有意な差を認めなかった。

大腿骨遠位骨幹端部海綿骨の骨梁構築：CIA-V の骨梁は明らかに粗造化していたが、CIA-T と CIA-P は良好な骨梁構築を維持していた。中でも CIA-P の構築は CONT と遜色のないものであった。解析では、感作群の骨量は CONT に比べて有意に低値であったが、CIA-P は CIA-V に比べて有意な高値を示した。CIA-V の骨梁数と骨梁間隙は CONT に比べて有意な減少と拡大を認めたが、CIA-P では CONT との間に有意な差を認めなかった。

脛骨近位骨幹端部海綿骨の骨形態計測：CIA-P の骨梁幅は CIA-V と CIA-T に比較して有意に高値であった。骨吸収の指標である吸収面と破骨細胞数は、薬剤投与群で非投与の CIA-V に比較して有意に低値であった。骨形成面は薬剤投与群で CIA-V に比較して有意に低値であった。骨石灰化速度には群間に差を認めなかった。

足部の X 線所見：足部の骨関節破壊の程度は CIA-P で最も軽度であった。

骨代謝マーカー：オステオカルシンは CIA-V で CONT と比較して有意に高値であった。酒石酸抵抗性酸フォスファターゼは CIA-V が最も高値であったが、群間に有意差はなかった。

考 察

関節炎による骨量減少は高回転型骨吸収の病態をとること、ミノドロン酸の予防的投与は石灰化抑制を起こすことなく亢進した骨代謝回転を抑制し、骨密度と骨梁構築を維持することが判明した。また、ミノドロン酸の予防的投与は、感作後早期の関節炎発症率と後肢腫脹を低下させ、骨関節破壊を抑制していた。これらの結果は、ミノドロン酸は強力な破骨細胞活性抑制作用を持つことを証明するとともに、炎症発生の初期段階で炎症そのものに抑制的に働く可能性を示唆していた。

結 論

関節炎によって引き起こされる骨密度低下と骨梁構築の劣化はミノドロン酸によって抑制された。その抑制効果は治療的投与より予防的投与が勝っていた。予防的投与は併せて関節炎の抑制作用を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、関節リウマチモデルであるコラーゲン関節炎ラットの骨密度と関節炎に及ぼすミノドロン酸の効果を検討したものである。その結果、ミノドロン酸の予防的投与は、石灰化抑制を起こすことなく亢進した骨代謝回転を抑制し、骨密度と骨梁構築を維持すること、さらに、感作後早期の関節炎発症率と後肢腫脹を低下させ、骨関節破壊を抑制することを明らかにした。これらの結果は、ミノ

ドロン酸は強力な破骨細胞活性抑制作用を持つことを証明するとともに、炎症発生の初期段階で炎症そのものに抑制的に働く可能性を示したものである。これらの知見は、関節リウマチに合併する骨粗鬆症の病態解明と治療法の確立に大きく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。