

平成23年2月

林育太 学位論文審査要旨

主 査 原 田 省
副主査 豊 島 良 太
同 萩 野 浩

主論文

Effect of raloxifene on arthritis and bone mineral density in rats with collagen-induced arthritis

(コラーゲン誘発関節炎ラットにおける関節炎および骨密度に対するラロキシフェンの効果)

(著者：林育太、萩野浩、岡野徹、榎田誠、豊島良太)

平成23年 Calcified Tissue International 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Effect of raloxifene on arthritis and bone mineral density in rats with collagen-induced arthritis

(コラーゲン誘発関節炎ラットにおける関節炎および骨密度に対するラロキシフェンの効果)

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の発症率は女性が男性の3~4倍で、関節炎症状は妊娠中には軽減し出産後に悪化することから、その病勢に女性ホルモンが深く関与していることが知られている。また、RAでは骨密度低下によって骨折や関節破壊のリスクが高くなるが、これに女性ホルモンの欠乏が加わるとリスクはさらに増すため、RAの骨粗鬆症の治療は重要な臨床的命題である。

選択的エストロゲン受容体モデュレーターの一つであるraloxifene (RAL) は、広く臨床で用いられている閉経後骨粗鬆症の治療薬であるが、近年、実験動物の関節炎症状を抑制するといういくつかの報告がある。本研究では、RAの動物モデルとして確立されているコラーゲン誘発関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) ラットの関節炎および骨密度に対するRALの効果と、卵巣摘出 (ovariectomy, OVX) と非摘出の状態に分けて検討した。

方 法

実験には7カ月齢の雌Sprague-Dawleyラット56匹を用い、1) コントロール (n=10)、2) CIA+OVX+RAL (n=13)、3) CIA+OVX+vehicle (n=11)、4) CIA+sham+RAL (n=10)、5) CIA+sham+vehicle (n=12) の5群を作製した。

II型コラーゲンによる感作の1週後にOVXまたは疑似手術 (sham surgery, sham) を行い、その後、RALまたはvehicle (Veh) を3週間経口投与し、感作後4週で屠殺した。屠殺まで1週毎に体重測定と四肢の関節炎評価 (後足部腫脹、関節炎スコア) を行った。屠殺後にX線像によって足部の関節破壊を評価し、peripheral quantitative computed tomographyによる大腿骨骨幹部および骨幹端部の骨密度と血中IL-6の測定を行った。また膝関節の非脱灰標本作製し、骨形態計測学的ならびに病理組織学的評価 (滑膜および関節軟骨の面積の計測) を行った。

結 果

後足部腫脹、関節炎スコアおよび関節破壊の程度はRAL投与により抑制される傾向にあり、sham群に比べOVX群でその効果は大きかった。関節内の滑膜増殖は、OVX群、sham群ともVeh群に比べてRAL投与群で有意に抑制されていた ($p < 0.05$)。OVX群、sham群ともRAL投与によって関節炎に伴う骨密度低下と皮質骨厚の減少が抑制されていた ($p < 0.05$)。

骨形態計測学的解析では、OVX群、sham群ともVeh群に比べてRAL投与群で骨吸収パラメーター（破骨細胞数、破骨細胞面、骨吸収面）が有意に低値であった ($p < 0.0001$)。

血中IL-6は各群間に有意差を認めなかった。

考 察

RAL投与によりOVX群、sham群ともに関節炎が抑制されることが明らかとなった。RALの抗炎症作用機序については、エストロゲンの作用機序と同様にいまだ十分には明らかにされておらず、RALがproinflammatory cytokineの調節酵素であるCOX-2やiNOSなどを抑制するとの報告があるにとどまる。近年、滑膜細胞内のエストロゲンレセプター (estrogen receptor, ER) の存在が確認されていることから、RALが滑膜細胞ERに直接作用して、その増殖を抑制し、滑膜炎が抑制された可能性が考えられる。

一方、RALの骨に対する主な作用機序は、エストロゲンと同様に破骨細胞性骨吸収の抑制と報告されている。したがって、エストロゲン欠乏状態にない卵巣非摘出CIAラットに対するRALの効果は大きくないと予測していたが、RAL投与によりOVX群、sham群ともに骨密度低下が抑制され、卵巣非摘出CIAラットでは卵巣摘出ラットと同様に、RALによる破骨細胞性骨吸収が強く抑制されることが明らかとなった。これらの結果から、CIAではエストロゲンレベルが低下している可能性、そしてRALの閉経前ヒトRAに対する有効性が示唆された。

結 論

RAの動物モデルを用いて、RALがエストロゲン欠乏状態と同様、エストロゲン充足状態においても関節炎と骨密度低下を抑制することが明らかとなった。この結果は、RALが閉経前発症のRAに対しても有用である可能性を示唆するものと考えられる。