

氏名	かめやま やすひろ 亀山 康 弘
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第491号
学位授与年月日	平成16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	Bone response to mechanical loading in adult rats with collagen-induced arthritis (成熟期コラーゲン関節炎ラットにおける力学的負荷 に対する骨の反応)
学位論文審査委員	(主査) 平井和光 (副査) 重政千秋 富島良太

## 学位論文の内容の要旨

運動療法が健常人や原発性骨粗鬆症患者の腰椎や大腿骨頸部の骨量を有意に増加することは数多く報告されており、その有効性について異論はない。これに対して、関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) に合併する骨粗鬆症に対する運動療法の効果については報告自体が少なく、その報告ではいずれも運動療法による骨量増加は無かったと述べられている。骨量増加効果の無かった原因として運動強度が低かったことや運動期間が短かったことが挙げられているが、RA の病態との関連性については言及されていない。そこで、力学的負荷に対する骨の応答性に及ぼす炎症の影響を明らかにするため、ヒト RA のモデルとして使用されているコラーゲン関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) ラットを用いて、実験的に検討した。

## 方法

Wistar 系雌ラット (6 か月齢) を CIA 群と control 群に分けた (各群 n=30)。CIA 群では、ウシⅡ型コラーゲンで初回感作し、1 週間後に追加感作を行った。初回感作後 1 週の時点より両群のラットの右脛骨骨幹部中央に 4 点曲げ負荷を週 3 回、3 週間加えた。この 4 点曲げ負荷により脛骨外側面には圧縮力が、内側面には張力が加わる。曲げ負荷はエーテル麻酔下に 35、40、47 N の 3 段階の負荷を 2Hz、36cycle で加えた (CIA 群と control 群ごとに各群 n=10)。負荷終了後に屠殺し、骨形態計測法によって左右の脛骨の皮質骨量パラメーター (total tissue area; Tt.Ar, marrow area; Ma.Ar, cortical area; Ct.Ar, woven bone area; Wo.Ar)、外骨膜面 (外側および内側) と内骨膜面の骨形成パラメーター (formation surface; FS, mineral apposition rate; MAR,

bone formation rate; BFR)を算出し、関節炎の有無と力学的負荷の大きさによる骨の応答性について検討した。

## 結 果

### 皮質骨量パラメーター

Tt.Ar、Ma.Ar、および Ct.Ar は関節炎や力学的負荷の有無で差を認めなかった。Wo.Ar は 40N、47N の負荷を加えた control 群と CIA 群に認められた。その値は、control 群では 40N 負荷群より 47N 負荷群が有意に大きく ( $P < 0.001$ )、同じ 47N 負荷群でも CIA 群は control 群より有意に小さかった ( $P < 0.001$ )。

### 骨形成パラメーター

外骨膜面 (外側) : FS、MAR および BFR は control 群と CIA 群のいずれでも非負荷側に比べて負荷側の脛骨で有意に高い値を示し ( $P < 0.01$ )、負荷の大きさと比例していた。中でも control 群の FS は負荷の大きさと有意な正の相関関係を示していた ( $P < 0.005$ )。CIA 群の負荷側のパラメーターは control 群と比較して有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。これは軽負荷群に著明で、関節炎の存在と軽負荷は相乗的に骨形成パラメーターの低値をもたらしていた。

外骨膜面 (内側) : FS、MAR および BFR は外側面と同様に非負荷側に比べて負荷側の脛骨で有意に高い値を示し ( $P < 0.01$ )、control 群の MAR を除いて負荷の大きさと比例していた。CIA 群の骨形成パラメーターはいずれも control 群と比較して低値の傾向が見られた。

内骨膜面 : FS、MAR および BFR のいずれのパラメーターも CIA 群で control 群と比較して有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。

## 考 察

無処置 control ラットと CIA ラットの右脛骨骨幹部に 4 点曲げ負荷装置を用いて 3 段階の力学的負荷を加え、力学的負荷に対する骨の応答性に及ぼす関節炎の影響について検討した。その結果、負荷側脛骨の骨形成パラメーターは外骨膜面と内骨膜面のいずれでも control 群に比べて CIA 群で低値を示し、皮質骨量パラメーターである Wo.Ar に有意な差をもたらしていた。これらの結果は、CIA 群では力学的負荷に対する骨の応答性が control 群に比べて低下していることを示すもので、関節炎の存在は力学的負荷に対する骨形成反応の低下をもたらすことが判明した。

## 結 論

関節炎は力学的負荷によって惹起される骨形成反応を抑制することが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、無処置 control ラットとコラーゲン関節炎 (CIA) ラットの右脛骨骨幹部に4点曲げ負荷装置を用いて3段階の力学的負荷を加え、力学的負荷に対する骨の応答性に及ぼす炎症の影響について検討したものである。その結果、負荷側脛骨の骨形成パラメーターは外骨膜面と内骨膜面のいずれでも control 群に比べて CIA 群で低値を示し、皮質骨量パラメーターである Wo.Ar に有意な差をもたらしていた。これらの結果は、CIA 群では力学的負荷に対する骨の応答性が control 群に比べて低下していることを示すもので、関節炎の存在は力学的負荷に対する骨形成反応の低下をもたらすことを明示したものである。

本論文の内容は、関節リウマチの骨粗鬆症に対する有効な運動療法の確立のみならず、力学的負荷による骨形成機序の解明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。