

平成20年2月

# 吉岡 丈 学位論文審査要旨

主 査 寺 川 直 樹  
副主査 重 政 千 秋  
同 豊 島 良 太

## 主論文

Effect of estrogen replacement therapy on arthritis and bone mineral density in estrogen-replete rats with collagen-induced arthritis

(エストロゲン非欠乏コラーゲン誘発関節炎ラットの関節炎と骨密度に及ぼすエストロゲン補充療法の効果)

(著者：吉岡丈、萩野浩、山崎大輔、岡野徹、豊島良太)

平成20年 Modern Rheumatology 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

## Effect of estrogen replacement therapy on arthritis and bone mineral density in estrogen-replete rats with collagen-induced arthritis

### (エストロゲン非欠乏コラーゲン誘発関節炎ラットの関節炎と骨密度に及ぼすエストロゲン補充療法の効果)

エストロゲン欠乏は骨粗鬆症の発症に大きく関与しており、閉経後女性は骨粗鬆症を発症しやすいことはよく知られている。エストロゲン欠乏は骨粗鬆症の病因の一つであると同時に、関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) では関節炎にも影響を与えられている。RAモデルであるコラーゲン誘発関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) ラットにおいて、卵巣摘出が関節炎を増悪させること、そして卵巣摘出CIAラットにエストロゲンを投与すると関節炎が抑制されることが、最近の研究で明らかとなっている。しかしながら、エストロゲン欠乏を生じていない個体での関節炎に対するエストロゲンの効果については不明である。本研究の目的は、関節炎モデルを用いて、エストロゲン非欠乏状態の個体の関節炎および骨量に及ぼすエストロゲンの影響を検討することである。

## 方 法

Sprague-Dawley系雌ラット (7カ月齢) をコントロール (CONT) 群、コラーゲン感作 (CIA) 群、コラーゲン感作+エストロゲン投与 (CIA+E) 群の3群に分けた (各群n=9)。CIA群およびCIA+E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。CIA+E群ではこれに加えて、 $17\beta$ -エストラジオールを初回感作後8日目より8週まで週3回投与した。初回感作後2週ごとに体重と後肢幅を計測し、左脛骨の骨幹端部および骨幹部でperipheral quantitative computed tomographyを用いて海綿骨と皮質骨に分けて骨量を計測した。さらに初回感作8週後の屠殺前にカルセイン二重標識を行い、左脛骨の硬組織標本を作製し、骨幹端部の骨形態計測を行った。

## 結 果

体重はCONT群に対してCIA群、CIA+E群で有意な経時的減少傾向が見られた。関節炎の発症率はCIA群とCIA+E群で有意差はなく、発症した個体では感作4週後に関節炎が認められた。後肢腫脹幅はCONT群とCIA群との間で感作8週後に有意差を認めたが、CONT群とCIA+E群との間には有意差はなかった。

骨幹端部海綿骨はCONT群、CIA+E群、CIA群の順に骨量減少傾向を示し、CONT群とCIA群との間に感作8週後で有意差を認めた。骨幹部海綿骨には有意な骨量変動はなかった。皮質骨骨量は骨幹端部と骨幹部のいずれにも、有意な変動はなかった。

骨形態計測では、CONT群に対してCIA群で骨量、骨梁幅が有意に低値で、骨梁間隙、骨吸収面、破骨細胞面、破骨細胞数および類骨幅が有意な高値であった。これに対して、CONT群とCIA+E群との間には骨吸収面以外に有意な差はなかった。類骨量、類骨面、骨芽細胞数、骨形成速度などの骨形成パラメーターには各群間で有意差は認められなかった。

## 考 察

CIA群とCIA+E群との間に関節炎発症率の差は認められなかったが、後肢腫脹はCONT群に比べてCIA群で有意な高値であったのに対して、CONT群とCIA+E群の間には差が認められなかったことから、エストロゲン欠乏ラットと同様に非欠乏ラットでもエストロゲンが関節炎抑制効果をもたらすと考えられた。その機序は本実験からは不明であるものの、エストロゲンが有するIL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ といった炎症関連サイトカインの抑制効果によるものと推察される。また骨量測定および骨形態計測の結果より、エストロゲン欠乏状態ではないCIAラットにおいても、エストロゲンは骨幹端部の海綿骨骨量の減少を抑制することが明らかとなり、その機序は骨吸収の抑制によるものであることが判明した。関節炎モデルによるこれらの実験結果は、閉経前のRAに対しても、エストロゲンが閉経後と同様に関節炎と骨量減少の抑制に有用であることを示唆するものと考えられる。

## 結 論

エストロゲン非欠乏状態のラット関節炎モデルにおいて、エストロゲン投与によって関節炎および骨幹端部海綿骨の骨量減少の抑制効果が示された。エストロゲンは閉経前のRAに対しても、閉経後と同様に関節炎と骨量減少の抑制に有用であることが示唆された。