

氏名	ふかた さとる 深田 悟
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第516号
学位授与年月日	平成17年 3月11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 intermittent administration of human parathyroid hormone on bone mineral density and arthritis in rats with collagen-induced arthritis (コラーゲン誘発性関節炎ラットにおける骨密度と関節炎に副甲状腺ホルモンの間欠投与が及ぼす効果)
学位論文審査委員	(主査) 重政千秋 (副査) 長谷川純一 豊島良太

学位論文の内容の要旨

原発性骨粗鬆症に対する副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone, PTH)の間欠投与は骨形成を促進し、骨量を増加すると報告されている。しかしながら、関節リウマチ(rheumatoid arthritis, RA)に続発する骨粗鬆症に対する PTH 間欠投与の効果に関する報告はない。本研究では、RA の骨粗鬆症に対する有効性を検証するため、RA モデルであるコラーゲン誘発性関節炎(collagen-induced arthritis, CIA)ラットにヒト副甲状腺ホルモン (human PTH, h-PTH) を間欠投与し、骨量と関節炎に及ぼす効果を検討した。

方法

7か月齢 SD 系雌ラットを以下の4群に分けた。①vehicle 注射+vehicle 投与群 (n=12) : 以下 CNT、②コラーゲン感作+vehicle 投与群 (n=12) : CIA+V、③コラーゲン感作+PTH4 週投与群 (n=12) : CIA+P4、④コラーゲン感作+PTH6 週投与群 (n=12) : CIA+P6。CIA 群では、ウシ II 型コラーゲンで初回感作を行い、1 週後に追加感作を行った。CIA+P4 は感作 4 週後から、CIA+P6 では感作 2 週後から h-PTH (20 μ g/kg、3 回/週) を 8 週まで皮下投与した。感作後 8 週まで 2 週毎の 1) 関節炎の評価と 2) peripheral quantitative CT を用いた脛骨近位骨幹端部 (骨端成長軟骨から 2 mm 遠位部) の骨量測定を行った。屠殺後、3) 脛骨近位骨幹端部海綿骨の骨形態計測、4) 膝関節の関節炎の組織学的評価、5) 大腿骨骨幹部の力学試験と 6) 血清中のオステオカルシン (osteocalcin, OC) と酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) の測定を行った。

結 果

- 1) 関節炎：後肢腫脹は CIA の 3 群とも感作後 4 週に最高値を示し、以後消退していた。関節炎点数はいずれの群も 6 週時に最高値を示し、3 群間に有意な差を認めなかった。
- 2) 脛骨近位骨幹端部骨量：海綿骨骨量－CIAの3群で関節炎発症と同時に減少していた。CIA+V群の骨量は感作後経時的に減少したが、CIA+P4群とCIA+P6群の骨量は感作後4週より増加し、CIA+P6群の4週以後の骨量はCIA+V群に比べ有意に高値であった ($P < 0.05$)。
皮質骨骨量－感作後8週のCIA+V群にのみ減少を認めた。
- 3) 脛骨近位骨幹端部海綿骨の骨形態計測：PTH投与群は、骨形成パラメーターである骨量、骨梁幅、骨石灰化面、骨形成速度のいずれもCIA+V群に比べて高値を示した。中でも、CIA+P6群の値は最も高値で、骨量 ($P < 0.0001$)、骨梁幅 ($P < 0.0001$)、骨石灰化面 ($P < 0.05$) における差は有意であった。一方、骨吸収パラメーターである吸収面、破骨細胞面、破骨細胞数はいずれもCIA+V群に比べて低値で、中でも吸収面における差は有意であった (CIA+P4群、CIA+P6群とも $P < 0.05$)。
- 4) 関節炎の組織学的評価：関節内の滑膜増殖、関節軟骨と軟骨下骨のびらん性変化が CIA の 3 群に認められた。いずれの変化も 3 群間で組織形態計測学的に有意な差を認めなかった。
- 5) 力学試験：CIA+V 群では最大破断応力、剛性、弾性率が CNT 群に比べ有意な低値を示した ($P < 0.05$)。一方、PTH 投与群では、CIA+P4 群の弾性率を除いたいずれのパラメーターとも CNT 群とほぼ同等の値を示した。
- 6) 骨代謝マーカー：OC は CIA の 3 群が CNT 群に比べて有意な高値を示した ($P < 0.05$)。CIA の 3 群の中では、CIA+P6 群が CIA+V 群に比べ有意に高値であった ($P < 0.05$)。TRAP は CIA+V が最も高値であったが、群間に有意な差はなかった。

考 察

RA と CIA の骨粗鬆症は高回転型骨粗鬆症であるため、治療薬の第 1 選択は骨吸収抑制剤であり、その有効性が数多く報告されてきた。一方、PTH の間欠投与は骨形成作用を示すことが知られているが、骨吸収に及ぼす作用については定説はない。このため、CIA の骨粗鬆症に対する治療薬として PTH はほとんど注目されることはなく、その効果はこれまで検証されていなかった。

本研究により、PTH 間欠投与は CIA の関節炎には影響しなかったが、骨粗鬆症に対しては著明な改善効果を持つことが証明された。その効果は投与期間に相関し、骨形態計測学的検討から骨形成の促進と骨吸収の抑制によってもたらされ、骨の力学的特性を維持することが判明した。以上の結果より、PTH 間欠投与は RA に続発する骨粗鬆症の有効な治療法となる可能性が示唆された。

結 論

PTH の間欠投与は CIA の関節炎には影響しなかったが、骨粗鬆症を改善した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、コラーゲン誘発性関節炎 (CIA) ラットの骨量と関節炎に及ぼす副甲状腺ホルモン (PTH) の効果を検討したものである。その結果、PTH 間欠投与は CIA の関節炎には影響を及ぼさなかったが、骨粗鬆症に対しては著明な改善効果を持つことが証明された。その効果は投与期間に相関し、骨形態計測学的検討から骨形成の促進と骨吸収の抑制によってもたらされ、骨の力学的特性を維持することが判明した。これらの結果は、PTH 間欠投与が関節リウマチに続発する骨粗鬆症の有効な治療法となる可能性を示唆するものである。

本論文の内容は、関節リウマチに合併する骨粗鬆症の薬物治療法の進歩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。