

平成25年2月

谷田敦 学位論文審査要旨

主 査 豊 島 良 太
副主査 林 一 彦
同 萩 野 浩

主論文

Etanercept promotes bone formation via suppression of Dickkopf-1 expression in rats with collagen-induced arthritis

(コラーゲン誘発関節炎ラットにおいてエタネルセプトはDickkopf-1の発現を抑制することにより骨形成を促進する)

(著者：谷田敦、岸本勇二、岡野徹、萩野浩)

平成25年 Yonago Acta medica 掲載予定

参考論文

1. 脊椎instrumentation手術における手術部位感染の検討

(著者：谷田敦、永島英樹、楠城誉朗、土海敏幸、豊島良太)

平成23年 Journal of Spine Research 2巻 1668頁～1672頁

学 位 論 文 要 旨

Etanercept promotes bone formation via suppression of Dickkopf-1 expression in rats with collagen-induced arthritis

(コラーゲン誘発関節炎ラットにおいてエタネルセプトはDickkopf-1の発現を抑制することにより骨形成を促進する)

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis ; RA)における骨破壊は、従来の抗RA薬によって良好な炎症コントロールがなされたとしても、進行性で非可逆性と考えられていた。最近の10年間に登場した生物学的製剤は、RAの治療に飛躍的な進歩をもたらし、X線学的な骨破壊の抑制のみならず、修復をもたらすとの報告が相次いでなされた。しかし、修復像を組織学的に捉えることは困難であるため、修復機序の詳細は不明である。そこで、RAモデルであるコラーゲン誘発関節炎 (Collagen-induced arthritis ; CIA) ラットに腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α ; TNF- α) 阻害生物学的製剤の一つであるエタネルセプト (Etanercept ; ETN) を投与し、骨組織内の骨芽細胞および破骨細胞の分化に関わる遺伝子発現と、組織学的な変化を骨形態計測学的に検討した。

方 法

6か月齢雌SDラットを用い、CIAラットを作製した。CIAラットをETN投与群 (N=21) とプラセボ群 (N=21) に分け、ETNは3 mg/kgを週3回皮下注射し (ETN群)、プラセボ群は生理食塩水を同様の間隔と方法で投与した。投与はコラーゲン感作1日目より3週間行い、感作後7、14、21日に各群7匹ずつの膝関節を採取し、その骨組織よりtotal RNAを抽出した。リアルタイムPCR法を用いて、骨芽細胞および破骨細胞の分化に関わる Wnt-1、Dickkopf-1、Receptor activator of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)、osteoprotegerin (OPG)、TNF- α をエンコードするmRNAを定量化し、その平均値を比較した。

組織学的な検討では、CIAラットをETN群 (N=10) とプラセボ群 (N=10) に分けた。投与は感作3週後から8週まで行い、8週後に採取した膝関節の硬組織標本を作製し、骨形態計測を行った。骨破壊のパラメーターであるパンヌス量、パンヌス表面の長さ、破骨細胞数、そして、骨修復のパラメーターである類骨面の長さ、類骨量、石灰化面の長さを計測し、

単位面積あたりの平均値を両群間で比較した。

結 果

破骨細胞分化に関与するTNF- α 、RANKL、OPGの発現は、ETN群とプラセボ群で有意な差を認めなかった。一方、骨芽細胞分化を促すWnt-1の発現は、プラセボ群に比べてETN群で有意に増加し、Wntシグナルを阻害するDickkopf-1の発現は有意に減少していた。組織学的な検討では、骨破壊のパラメーターであるパンヌス量、パンヌス表面の長さ、破骨細胞数は両群で有意な差を認めなかったが、骨修復のパラメーターである類骨量、類骨面の長さ、石灰化面の長さは、ETN群で有意に増加していた。

考 察

ETNによってCIAの骨破壊部位に骨修復が起こることが組織学的に確認された。しかし、ETN群とプラセボ群の間で骨破壊のパラメーターに有意差を認めなかった。骨芽細胞および破骨細胞の分化に関わる遺伝子発現の検討でも、破骨細胞分化に関与するサイトカイン遺伝子発現に両群間に有意な差を認めなかったが、骨芽細胞分化を促すWnt-1の発現はプラセボ群に比べてETN群で有意に増加していた。これらの結果は、ETNが骨破壊を抑制した後に二次的に骨形成が起こるのではなく、一次的に骨形成を促進することを示唆していた。すなわち、ETNは直接的に骨芽細胞分化を促進する可能性があると考えられた。

結 論

CIAラットにおいて、エタネルセプトは一次的にDickkopf-1の発現を抑制し、Wnt-1の発現を増すことにより、直接的に骨修復をもたらす可能性がある。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、関節リウマチ（RA）モデルであるコラーゲン誘発関節炎ラットに腫瘍壊死因子阻害生物学的製剤の一つであるエタネルセプト (Etanercept ; ETN) を投与し、骨組織内の骨芽細胞および破骨細胞の分化に関わる遺伝子発現と、組織学的な変化を骨形態計測学的に検討したものである。その結果、ETNは破骨細胞性の骨破壊の抑制の二次的な結果ではなく、一次的に骨形成を促進する可能性のあることが示された。本論文の内容は、ヒトRAに見られる生物学的製剤による骨修復の病態とその機序の一端を明らかにしたものであり、リウマチ学に寄与するとともに、明らかに学術の水準を高めたものと認められる。