

平成27年9月

山崎祐輔 学位論文審査要旨

主査	森	徹	自
副主査	永	島	英
同	萩	野	浩

主論文

Effects of eldecalcitol on cortical bone response to mechanical loading in rats

(力学的負荷に対するラット皮質骨反応に及ぼすエルデカルシトールの影響)

(著者：山崎祐輔、柳樂慶太、尾崎まり、永島英樹、萩野浩)

平成27年 BMC Musculoskeletal Disorders DOI:10.1186/s12891-015-0613-3

参考論文

1. 体幹筋安定化トレーニングが身体運動に及ぼす影響について

(著者：山崎祐輔、萩野浩)

平成27年 米子医学雑誌 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Effects of eldecalcitol on cortical bone response to mechanical loading in rats (力学的負荷に対するラット皮質骨反応に及ぼすエルデカルシトールの影響)

骨に加わる力学的負荷はモデリングを活性化しリモデリングを抑制して骨形成を促進する。エルデカルシトール (ELD) は骨粗鬆症の治療薬として承認されている薬剤で、運動療法と併用されることがある。しかし、力学的負荷を加えた皮質骨の反応にELDが及ぼす影響は明らかにされていない。本研究では4点曲げ負荷を加える装置を用いて、ラット脛骨表面に力学的負荷を加えた皮質骨の反応にELDが及ぼす影響を検討することを目的とした。

方 法

6ヵ月齢雌のWistarラット40匹を用い、以下の4群 (各群10匹) に分けた: (1) vehicle群、(2) ELD低濃度群 ($0.0025 \mu\text{g}/\text{kg}$)、(3) ELD中濃度群 ($0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$)、(4) ELD高濃度群 ($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$)。ELDまたはvehicleを週3回、3週間にわたって経口投与し、同日、4点曲げ装置を用いて右脛骨に約38 N (2 Hz、36サイクル) の力学的負荷を加えた。カルセインで2重標識を行った後、ラットを屠殺し、左右脛骨の非脱灰横断標本を作製し、脛骨の外骨膜面 (外側および内側) と内骨膜面の3ヵ所について骨形態計測を行い、群間および左右脛骨で比較した。計測では一次パラメーターとして、一重標識面、二重標識面を計測した。これらを基に二次パラメーターである骨形成面、骨石灰化速度および骨形成速度を算出した。

結 果

右脛骨には平均37.5 Nの力が加わり、外側外骨膜面にvehicle群、ELD低濃度群、ELD中濃度群、ELD高濃度群でそれぞれ2240 μstrain 、2128 μstrain 、2182 μstrain 、2283 μstrain のひずみが生じていた。左右比較ならびにELD投与群間比較で、全断面、骨髄面、皮質骨面の全てにおいて差を認めなかった。

外骨膜面 (外側および内側) と内骨膜面の観察では、骨形成面、骨石灰化速度、骨形成速度が力学的負荷側 (右脛骨) で有意に上昇した ($p < 0.001$)。ELD投与の影響について、骨形成面はELD高濃度群で外骨膜面 (外側および内側) および内骨膜面において高値を示し

たが、統計学的に有意な差を認めなかった。骨石灰化速度は外骨膜面（内側）および内骨膜面においてELD高濃度群で高値であったが有意な差ではなかった。骨形成速度は力学的負荷を加えた外骨膜面（外側および内側）においてELD高濃度群が最も高値を示したものの有意な差は認めなかったが、内骨膜面ではELD投与により用量依存的に上昇しELD群はvehicle群と比較して有意に高値で ($p=0.019$)、力学的負荷とELDの相乗効果を認めた ($p=0.043$)。

考 察

骨に対する力学的負荷は骨細胞と骨芽細胞のシグナルネットワークを介して骨芽細胞およびそれらの前駆細胞を刺激することにより骨形成を促進する。脛骨4点曲げ負荷装置は非侵襲的に骨に力学的負荷を加えてひずみ量を定量できる実験モデルとして用いられてきた。本研究では2 Hzで36回の力学的負荷を週3回3週間加え、過去の研究と同様の骨形成反応が観察された。さらに力学的負荷に対するラット皮質骨反応に及ぼすELDの影響を初めて明らかとした。

ラット卵巢摘出骨粗鬆症モデルにELD 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ および0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した研究では、ELDは骨密度低下と骨の力学的特性を用量依存的に改善したことが報告されている。そこで本研究においては0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与を行った。その結果、脛骨内骨膜面ではELDは用量依存的に骨形成を促進することが明らかとなった。ELDは破骨細胞を活性化させるreceptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) 陽性細胞数を減少させ、骨吸収を抑制すると報告されていて、低用量では骨吸収の抑制にともなって骨形成の低下を生じたと考えられる。高用量では力学的負荷に反応する骨形成を亢進させ、この低下を凌駕したと考えられる。ELDはミニモデリングと呼ばれる骨形成反応をカルシトリオール10倍生じることが知られており、ELDは力学的負荷へ反応する骨モデリングの亢進をもたらしたことが示唆される。

結 論

ラット皮質骨に対する力学的負荷とELDの関係を検討した結果、ELDは力学的負荷による皮質骨形成反応を相乗的に増強することが明らかとなった。