

氏 名 ・ (本籍)	藤井 昌 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第 938 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	医学系研究科医学専攻
学 位 論 文 題 名	Short Term Effects of Vitamin C and Teriparatide on Bone Mineral Density and Strength in Vitamin C-Deficient Rats (ビタミンC合性能欠如ラットにおけるビタミンCと テリパラチドの骨密度, 骨強度に対する効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 河谷 正仁 (副査) 教授 西川 俊昭 教授 橋本 学

学 位 論 文 内 容 要 旨

論 文 題 目

(論文題目の和訳)

Short Term Effects of Vitamin C and Teriparatide on Bone Mineral Density and Strength in Vitamin C-Deficient Rats

(ビタミン C 合性能欠如ラットにおけるビタミン C とテリパラチドの骨密度、骨強度に対する効果)

申請者氏名 藤井 昌

研 究 目 的

骨粗鬆症とは、骨が脆弱化し骨折の危険性が増加する疾患である。骨粗鬆症性骨折は、日常生活動作 (ADL) や生活の質 (QOL) の低下のみならず、生命予後をも悪化させることが明らかとなっているため、骨折の予防と治療が重要となっている。現在、高齢の骨折危険性の高い骨粗鬆症患者への治療薬のひとつとして、テリパラチド (TPTD) が用いられている。TPTD は骨芽細胞を活性化し骨形成を促進することで、骨密度を増加し椎体骨折の発生頻度を抑制する。しかし、TPTD による治療中でも骨粗鬆症性骨折が生じることがあり、その背景には加齢に伴う栄養素の欠乏が関与している可能性がある。

ビタミン C (Ascorbic acid; Aa) は骨芽細胞分化を促進し、骨形成に必須の栄養素であるが、その血清濃度は加齢と共に低下する。そのため、加齢に伴う Aa 欠乏は、TPTD 治療中の骨粗鬆症性骨折の発生に関与していることが推察されるが、Aa 欠乏下での TPTD の骨密度、骨強度に対する効果は不明である。

そこで本研究の目的は、Aa 合性能欠如ラットを用いて、Aa 欠乏状態における TPTD の骨密度、骨強度に対する効果を検討することである。

研 究 方 法

Aa 合性能を遺伝的に欠く、Osteogenic Disorder Shionogi (ODS) ラットの雌、40 匹を使用した。4 ヶ月齢の ODS ラットを、8 週間低濃度 Aa 水 (0.5 mg/mL) で飼育し、生理的 Aa 欠乏状態とした。その後、低濃度 Aa 水 (0.5 mg/mL) を継続する Aa を補充しない群 (Aa⁻群)、2.0 mg/mL の Aa 水にて飼育する Aa を補充する群 (Aa⁺群)、TPTD のみを投与 (30 μ g/kg を週 3 回皮下投与) する群 (Aa⁻ + T 群)、Aa 補充と TPTD を投与する群 (Aa⁺ + T 群) の 4 群に割付した。8 週間飼育した後犠牲死させ、両側的大腿骨と腰椎を採取した。右大腿骨と腰椎は骨密度を DXA 法にて測定し、左大腿骨の骨幹部 3 点曲げ試験と遠位顆部圧縮試験により、皮質骨強度と海綿骨強度を測定した。得られたパラメータに対し群間比較を行った。

研 究 成 績

大腿骨、腰椎骨密度は、Aa⁺群 (P = 0.002, P < 0.001)、Aa⁻ + T 群 (P < 0.001)、Aa⁺ + T 群 (P < 0.001) が Aa⁻群に比べて有意に高かった。また、TPTD 投与群では、Aa 補充の有無に関わらず、Aa⁺群に比べて有意に高かった (P = 0.001 ~ P = 0.004)。Aa⁺ + T 群の大腿骨骨密度は、Aa⁻ + T 群よりも有意に高かった (P = 0.01) が、腰椎では差がなかった。

骨幹部 3 点曲げ試験では、Aa⁺ + T 群の破断力と最大荷重は Aa⁻群に比べて有意に高かった (P = 0.04, P = 0.02) が、破断エネルギーと剛性に有意な差はなかった。顆部圧縮試験でも同様に Aa⁺ + T 群の破断力と最大荷重は、Aa⁻群 (P = 0.01, P = 0.007) と Aa⁺群 (P = 0.016, P = 0.036) に比べて有意に高く、さらに Aa⁺ + T 群の破断力は Aa⁻ + T 群よりも有意に高かった (P = 0.043)。破断エネルギー、剛性に有意な差はなかった。

結 論

Aa 欠乏下で Aa 補充と TPTD 投与は骨密度を増加させたが、それぞれの単独投与では骨強度は改善しなかった。併用投与は、皮質骨、海綿骨の骨密度、骨強度を共に改善させた。

Aa と TPTD の併用投与でのみ骨強度が改善したという結果から、TPTD 治療中の高齢者の骨粗鬆症性骨折には、Aa の欠乏が関与している可能性が考えられた。併用投与による骨強度改善効果は、皮質骨より海綿骨の方が明らかであった。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査： 河谷 正仁申請者： 藤井 昌

論文題名：Short Term Effects of Vitamin C and Teriparatide on Bone Mineral Density and Strength in Vitamin C-Deficient Rats

ビタミンC合成能欠如ラットにおけるビタミンCとテリパラチドの
骨密度・骨強度に対する効果

要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、ビタミンC欠乏による骨粗鬆症を呈したラットに対するビタミンCとテリパラチドを投与が、骨密度・骨強度に及ぼす効果について検討したものである。ビタミンC欠乏状態におけるテリパラチドの効果に関する検討は今までになされておらず、著者らはビタミンC合成能欠如ラットをビタミンC欠乏群、ビタミンC補充群、テリパラチド投与群、併用投与群の4群に分け、8週の実験期間後の骨密度と骨強度について群間比較を行った。

本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

ビタミンC欠乏は骨芽細胞の機能不全を惹起し、骨強度を低下させる。これまでビタミンC合成能欠如ラットに対するビタミンC補充やビスホスホネート投与の効果に関する報告は認めるものの、骨芽細胞機能を活性化させる働きを有するテリパラチドの骨密度・骨強度に対する効果については検討されておらず、本研究が初の報告である。

2) 重要性

本研究では、ビタミンC欠乏状態に対し、ビタミンCまたはテリパラチドの投与は骨密度を増加させ、併用投与は骨強度を増加させることを実証した。ビタミンCの血中濃度は加齢とともに減少すると報告されており、また、骨粗鬆症の治療中であっても高齢者の脆弱性骨折を防ぎきることはできないため、既存の治療に加え栄養素の補充が重要である可能性がある。本研究の結果は、高齢者の脆弱性骨折にはビタミンCの欠乏が関与している

可能性を示唆しており、骨折予防の観点から非常に重要な研究である。

3) 実験方法の正確性

本研究における検体採取や評価は、すべて同様の手順、環境で同一検者が行っている。骨密度は自施設の現有設備を使用し、過去の研究と同様の手順で正確に測定している。また骨強度は外部業者に依頼し、厳密に測定されたものを評価している。さらに、全ての結果には統計学的検討が加えられており、実験方法は客観的で正確性がある。

4) 表現の明瞭さ

本研究の背景および目的、検体の管理法や骨密度・骨強度の測定方法、統計学的手法、結果、考察および結論は簡潔、明瞭に記載されている。

以上より、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する。