

氏名・（本籍）	鈴木 真 純（茨城県）
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 973 号
学位授与の日付	平成 30 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	Effects of alendronate on bone mineral density and nociceptive pain in chronic pain model rats (慢性疼痛モデルラットにおけるアレンドロネートの痛みと骨密度に対する効果)
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 (論文題目のと訳)

Effects of alendronate on bone mineral density and nociceptive pain in chronic pain model rats

(慢性疼痛モデルラットにおけるアレンドロネートの痛みと骨密度に対する効果)

申請者氏名 鈴木 真純

研究成績

研究目的

現在わが国では急速に高齢化が進行しており、健康寿命の維持・延伸のためには寝たきりを防ぐことが重要である。その原因として骨折とそれに伴う不動化が大きな原因の一つである。特に、閉経後の骨粗鬆症では、骨脆弱性による骨折が生じると急性の疼痛が生じ、骨折が治癒しても脊柱変形や、骨吸収の亢進などから慢性的な疼痛が生じることも多い。骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネート (ALN) は、骨吸収を抑制し骨折を予防する。さらに骨吸収を抑制することで慢性的な痛みに対し、鎮痛効果を示すとの報告がある。しかし、後根神経節の知覚過敏や下行性疼痛抑制系の機能低下など複雑な要因が関与する閉経後骨粗鬆症の慢性疼痛に対する ALN の鎮痛効果に関しては不明な点も多い。本研究では卵巣摘出 (OVX) と絞扼性坐骨神経障害 (CCI) による閉経後骨粗鬆症・慢性疼痛モデルにおける、体重変化、疼痛、骨密度に対する ALN の効果を検討する。

研究方法

4 週齢の Wistar 系雌ラットを用い、OVX 施行後 4 週に左後肢に CCI 施行し、右後肢は sham 手術を施行した。ALN を 0.15 mg/kg を週 1 回ずつ皮下注射で投与する ALN 群、0.2 ml の生理食塩水を投与する Vehicle 群の 2 群に分けた (各群 n=5)。CCI 施行時 (8 週齢) と CCI 後 2 週 (10 週齢) で、体重を測定し疼痛逃避行動を評価した疼痛行動評価は、機械的刺激として von Frey test を用い、3 回施行して疼痛逃避行動に応じたスコアの平均値を Pain score として算出した。温覚刺激として Hot plate test を用いて、疼痛逃避行動を示すまでの時間を Hind-limb withdrawal latency (HWL) として計測し、3 回施行した平均値を算出した。10 週齢での評価が終了した後犠牲死し、大腿骨を採取して DXA 法にて骨密度を計測した。

10 週齢の体重は、ALN 群と Vehicle 群ともに 8 週齢よりも有意に増加した ($p < 0.01$) が、両群間に有意差はなかった。

8 週齢と 10 週齢で Pain score と HWL の有意な経時的変化は認めず、ALN による Pain score と HWL の有意な変化はなかった。Vehicle 群において、CCI 側の HWL がいずれの週齢においても sham 側に比べ有意に長く ($p < 0.01$)、sham 側の HWL は 8 週齢に比べ 10 週齢で有意に短かった ($p < 0.01$)。

大腿骨の骨密度は、ALN 群と Vehicle 群共に CCI 側が sham 側に比べ有意に低下し ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$)、ALN 投与により sham 側と CCI 側ともに、Vehicle 群に比べ有意に高値であった ($p < 0.01$)。

結論

OVX と CCI 施行した閉経後骨粗鬆症・慢性疼痛モデルラットにおいて、ALN は鎮痛効果を示さなかったが、大腿骨骨密度を増加した。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：河谷 正仁

申請者：鈴木 真純

論文題名：Effects of alendronate on bone mineral density and nociceptive pain in chronic pain model rats

(慢性疼痛モデルラットにおけるアレンドロネートの痛みと骨密度に対する効果)

要旨

著者の研究は論文要旨に示すように、慢性疼痛モデルラットに対する、骨吸収抑制薬のビスホスホネートの1つであるアレンドロネートの疼痛・骨密度・体重に対する効果につき、コントロール群とアレンドロネート投与群の2群に分け、投与後0週および2週時点での疼痛行動と体重、実験終了時の骨密度につき比較検討したものである。アレンドロネートの骨密度増加効果、優れた骨折予防効果については多数の報告がなされており、痛みに対する報告もある。しかし、閉経後骨粗鬆症患者のように多数の疼痛因子を持つ患者に対する効果についてはまだ不明な点が多いとされている。筆者らは、卵巣摘出(OVX)と神経結紮(CCI)を併用した慢性疼痛モデルを用いて、アレンドロネートの疼痛と骨密度に対する効果を、上記2群で比較検討した。

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とおりである。

1) 斬新さ

アレンドロネートの疼痛に対する効果は、これまでOVX単独・CCI単独でのモデルに対する有効性の報告は認めるが、それらを併用したモデルに対する報告は少ない。本研究では併用することで実際の閉経後骨粗鬆症患者と同様に疼痛因子を複雑化し、それに対するアレンドロネートの効果を検討した初の報告である。

2) 重要性

本研究ではアレンドロネートの鎮痛効果を実証することはできなかったが、疼痛因子の複雑化した慢性疼痛モデルにおいても骨密度維持効果を確認することができた。骨吸収

亢進・骨脆弱化・微小骨折など、骨粗鬆症性変化による疼痛機序を抑制することは、痛みを伴う骨粗鬆症患者にとって重要となる。アレンドロネートは慢性疼痛モデルにおいても、強力な骨吸収抑制作用を示した。

今後高齢者が増加し続け、それに伴い慢性疼痛を有した骨粗鬆症患者も増加すると予想され、アレンドロネートの慢性疼痛における骨密度に対する効果は今後も臨床上非常に意義がある。

3) 実験方法の正確性

本研究では、痛みに対する行動評価において、機械的刺激は一定の圧を加えることのできるフィラメントを使用し、熱刺激には一定の温度を維持するホットプレートを用いており、骨密度に関しても同一機器を用いており、厳密な条件の一定化を行なっている。

さらに、全ての結果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

本研究の持つ意味、OVX・CCI施行後アレンドロネート投与後における疼痛行動評価、評価項目の計測、得られた結果、考察は簡潔かつ明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに値する研究と判定する。