

氏名・(本籍)	尾野 祐一 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 999 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 21 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 eldecalcitol and ibandronate on secondary osteoporosis and muscle wasting in rats with adjuvant-induced arthritis (アジュバント誘発性関節炎ラットの続発性骨粗鬆症と筋量減少に対する エルデカルシトールとイバンドロネートの効果)
論文審査委員	(主査) 河谷 正仁 教授 (副査) 西川 俊昭 教授 橋本 学 教授

学位論文内容要旨

Effects of eldecalcitol and ibandronate on secondary osteoporosis and muscle wasting in rats with adjuvant-induced arthritis

アジュバント誘発性関節炎ラットの続発性骨粗鬆症と筋量減少に対する
エルデカルシトールとイバンドロネートの効果

申請者氏名 尾野 祐一

研究目的

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : RA) は増殖性滑膜炎を主体とし、関節炎・関節破壊を引き起こす疾患である。RA 患者は閉経後の女性に多い疾患で、加齢、不動、ビタミン D 不足や低栄養といった要因が加わり、続発性骨粗鬆症と筋量や筋力低下も合併するため日常生活が制限され生活の質が低下する。そのため、RA 患者の骨粗鬆症と筋量低下を防ぐことは非常に重要である。ビスホスホネート薬のひとつであるイバンドロネート (IBN) は、骨密度を上昇させることから骨粗鬆症治療に広く用いられている。さらに IBN は筋萎縮を抑制する作用も報告されている。一方、RA 患者ではビタミン D が不足していることからビスホスホネートの効果が乏しいとの報告もある。活性型ビタミン D 薬であるエルデカルシトール (ELD) は、他の骨粗鬆症治療薬と併用されることが多い薬剤で、筋萎縮モデル動物において筋量を回復させることから、RA に対する続発性骨粗鬆症や筋量低下の治療にも効果が期待できる。しかし、RA モデル動物における IBN と ELD の併用による骨量と筋量低下に対する効果は不明である。本研究では、RA の実験の際に広く用いられるアジュバント誘発関節炎 (Adjuvant-induced arthritis : AIA) ラットを用いて、ELD と IBN を投与し、骨量と筋量減少に対する効果を検討した。

研究方法

8 週齢の Wistar 系雄ラットの後肢にアジュバントを皮下注射して炎症を惹起し AIA ラットを作製した。実験群は、炎症惹起後 21 日目から溶媒を投与した (Vehicle) 群、IBN (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を 2 週に 1 回皮下投与した (IBN) 群、ELD (30 ng/kg) を連日経口投与した (ELD) 群、ELD と IBN を併用投与した (ELD+IBN) 群と、さらに炎症惹起処置を行わなかった (CON) 群の 5 群を設定した。2 または 4 週間薬剤を投与し、体重、関節炎の評価のために両後肢の足底厚、前脛骨筋筋線維の断面積、腓腹筋の筋遺伝子、大腿骨骨密度を測定した。筋遺伝子は、筋萎縮関連遺伝子として MuRF-1、atrogin-1 を、筋分化制御遺伝子として MyoD、myogenin を計測した。

研究成績

体重は 2 週、4 週において、CON 群に比べ AIA ラットの 4 群 (Vehicle 群、ELD 群、IBN 群、ELD+IBN 群) が有意に小さかった ($P < 0.05$)。2 週、4 週で CON 群に比べ AIA ラットの 4 群の足底厚は有意に厚く ($P < 0.05$)、前脛骨筋筋線維断面積は有意に小さかった ($P < 0.05$)。AIA ラットの 4 群間では体重、足底厚、筋断面積の有意差はなかった。2 週で CON 群に比較して、ELD 群と ELD+IBN 群の MuRF-1、Vehicle 群と IBN 群の MyoD-1、IBN 群、ELD 群、ELD+IBN 群の myogenin は有意に発現量が多かった ($P < 0.05$)。4 週で、CON 群に比較して、Vehicle 群と ELD 群の MyoD-1、IBN 群の myogenin は有意に発現量が多かった ($P < 0.05$)。AIA ラットの 4 群間ではいずれの筋遺伝子発現量も有意差はなかった。大腿骨骨密度は、2 週、4 週で CON 群に比較して AIA ラットの 4 群が有意に小さかった ($P < 0.05$)。また、2 週、4 週で Vehicle 群に比べ IBN 群、ELD 群、ELD+IBN 群で有意に骨密度が高く ($P < 0.05$)、IBN 群に比べ ELD+IBN 群で有意に骨密度が高かった ($P < 0.05$)。4 週では ELD 群に比べ ELD+IBN 群で有意に骨密度が高かった ($P < 0.05$)。

結論

ELD と IBN は、AIA ラットにおける骨量減少に対しては治療効果を認めたが、筋量減少に対しては効果を認めなかった。ELD と IBN は、AIA ラットにおける続発性の骨量減少に対して併用投与することで相加効果を認めた。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：河谷 正仁申請者：尾野 祐一論文題名：Effects of eldcalcitol and ibandronate on secondary osteoporosis and muscle wasting in rats with adjuvant-induced arthritis(アジュバント誘発性関節炎ラットの続発性骨粗鬆症と筋量減少に対するエルデカルシトールとイバンドロネートの効果)

要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、関節リウマチの実験の際に広く用いられるアジュバント誘発関節炎（AIA）ラットを用いて、活性型ビタミン D の一種であるエルデカルシトールと、骨吸収抑制薬ビスホスホネートの一種であるイバンドロネートの効果を、関節炎の指標として足底厚、骨密度、前脛骨筋線維の断面積、筋遺伝子（MuRF-1, atrogen-1, MyoD, myogenin）を用いて評価したものである。閉経後骨粗鬆症に対するエルデカルシトールとイバンドロネートの併用効果は知られているが、続発性骨粗鬆症を生じる AIA ラットにおける併用効果は不明である。また、われわれはエルデカルシトールが筋萎縮モデル動物において筋量を回復させたことを報告してきたが、AIA ラットの筋に対するエルデカルシトールの効果も不明である。筆者らは、初めて AIA ラットにおける、エルデカルシトールとイバンドロネートの効果について検討した。

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

関節リウマチは、続発性骨粗鬆症を引き起こす疾患の一つとされ、加齢や性別、不動、炎症、ステロイド治療、ビタミン D 不足がその原因とされている。イバンドロネートもエルデカルシトールも原発性骨粗鬆症の治療薬であり、臨床で広く用いられている。基礎研究においては、閉経後骨粗鬆症モデルラットにイバンドロネートとエルデカルシトールを併用投与することで相加的に骨密度を増加させた、と過去に報告されているが、関節リウマチ後の続発性骨粗鬆症に対する併用効果については報告がない。本研究は、アジュバント誘発関節炎後の続発性骨粗鬆症に対するエルデカルシトールとイバンドロネートの併用効果を検討した数少ない報告である。

2) 重要性

関節リウマチ後の続発性骨粗鬆症の治療ガイドラインは現在なく、治療方針が定まっていない部分がある。関節リウマチ患者においては、非関節リウマチ患者に比べて骨折の危険性が高いことが知られているが、十分な骨粗鬆症治療が行われていないと報告されている。さらに、治療の進歩により関節リウマチの疾患活動性は低下したにも関わらず、関節リウマチ患者の骨折頻度が低下していないとの報告もあり、関節リウマチ患者における骨粗鬆症治療は非常に重要である。本研究ではエルデカルシトールとイバンドロネートがアジュバント関節炎ラットの骨密度を相加的に増加させたことを実証した。この結果より、関節リウマチ後の続発性骨粗鬆症に対してもエルデカルシトールとイバンドロネートの併用効果が期待され、临床上非常に重要である。

3) 実験方法の正確性

本研究では、評価に使用した検体はすべての個体で同様の手順で採取した。さらに、各評価項目の測定を同一検者で行い、測定に関する検者間のバイアスを除去している。足底厚、骨密度、筋断面積、筋遺伝子測定は自施設内で測定可能であり、過去の研究と同様の手順で正確に測定している。

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、エルデカルシトール、およびイバンドロネートの投与を一定期間行なった後の各種計測方法、評価項目、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十分値する研究と判定する。