

Title	Effect of Intermittent Administration of Teriparatide(Parathyroid Hormone 1-34) on Bone Morphogenetic Protein-Induced Bone Formation in a Rat Model of Spinal Fusion
Author(s)	森本, 時光
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55793
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	森本 時光
論文題名 Title	Effect of Intermittent Administration of Teriparatide(Parathyroid Hormone 1-34) on Bone Morphogenetic Protein-Induced Bone Formation in a Rat Model of Spinal Fusion 【BMP-2併用ラット脊椎後方固定モデルにおいてTeriparatide(PTH1-34)間欠投与が骨癒合・骨質に与える効果】
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
Bone morphogenetic protein(BMP)は欧米では難治性骨折や脊椎固定において臨床使用されている。しかし高濃度のBMP使用に伴う炎症反応や誘導新生骨の骨質不良の問題が幅広い臨床応用の妨げとなっている。近年, teriparatide(PTH1-34)の間欠投与が骨形成を促進する唯一の骨粗鬆症治療薬として承認された。PTH1-34(以下PTH)はBMPシグナルのWntやBMP antagonistを介したクロストークが報告されており両者の併用による相乗効果が期待される。本研究ではラット脊椎固定モデルを用いて,BMP移植(低用量/高用量)による骨形成・骨癒合促進作用に対するPTH間欠投与の影響を検討した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
8週齢のラット(n=48)をBMP-2使用量(0μg:コントロール群/ 2μg :BMP低用量群/ 50μg :BMP高用量群)およびPTH(180μg/kg/w)投与の有無で計6群(各n=8)に分類した。ラット脊椎後方固定モデルはdecorticationした第4・第5腰椎横突起間にBMP-2あるいはPBSを含んだコラーゲンスポンジを移植することで作成した。PTH投与は術前2週から術後6週(sacrifice時)まで実施した。評価項目はprimary endpointとして骨癒合率をX線および徒手検査で、第4・第5腰椎の新生骨量(Tissue volume :TV)および骨密度(BV/TV)をμCTで評価し、Secondary endpointとして第6腰椎および大腿骨の骨微細構造をμCTで、血清骨代謝マーカーをELISAを用いて、病理組織学的検討をHE染色で実施した。 骨癒合率は、BMP低用量群でPTH投与により有意に上昇した(57%v.s.100%, $p<0.05$)。BMP高容量群ではPTH投与せずとも高い骨癒合を示したため、コントロールと同様骨癒合率にPTHの投与有無による有意差を認めなかった(コントロール群; 0% v.s. 0%, BMP高用量群; 89% v.s. 100%)。新生骨のBV/TVは、BMP-2を移植した群においてPTH投与により有意に上昇した(BMP低用量群; 12% v.s. 22%, BMP高用量群; 7% v.s. 22%, $p<0.01$)。第4・第5腰椎のTVはPTH投与によりコントロール群では有意差なく(79.8mm³ v.s. 72.5mm³)、BMP低用量群では有意に増加し(145.4mm³ v.s. 239.1mm³, $p<0.01$)、BMP高用量群は有意差ないが減少傾向(469.1mm³ v.s. 397.3mm³)を示した。第6腰椎および大腿骨のBV/TVはPTH投与群で優位に増加していた(第6腰椎; 26.1% v.s. 37.7%, $p<0.001$, 大腿骨; 18.5% v.s. 49.4%, $p<0.001$)。骨形成マーカー(osteocalcin)はPTHにより有意に増加したが(476.6ng/ml v.s. 628.2ng/ml, $p<0.01$)骨吸収マーカー(TRAP5b; 1.72U/L v.s. 1.73U/L, ICTP; 33.9ng/ml v.s. 29.3ng/ml)に有意差を認めなかった。組織学的所見は、コントロール群ではPTH投与群・非投与群ともに横突起間に新生骨の誘導は認めず、BMP低用量群ではPTH非投与群で偽関節となっていたがPTH投与群では全例皮質骨・海綿骨の連続性が得られ癒合していた。BMP高用量群ではPTH投与群・非投与群とも全例癒合していたが、PTH非投与群では誘導新生骨内部は脂肪髄であるのに対し、PTH投与群は密な骨梁構造により内部が充填されていた。	
〔総括(Conclusion)〕	
BMP-2併用ラット脊椎後方固定モデルに対するPTHの間欠投与は、BMP低用量使用群において骨癒合率を有意に改善(必要BMP用量を低減)し、BMP誘導新生骨の骨微細構造をBMP低用量・高用量両群において改善させた。PTH単独投与ではこれら作用を認めないことからBMP-2とPTHの併用は新生骨量誘導および骨質改善に相乗的に作用したと考えられた。これらの結果からPTH間欠投与とBMPの併用はBMPサイトカイン治療に関連する諸問題を解決する有望な治療法である可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 森本 時光			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	吉川 秀樹
	副 査	大阪大学教授	石井 俊
	副 査	大阪大学教授	森本 一臣

論文審査の結果の要旨

Bone morphogenetic protein(BMP)は欧米では難治性骨折や脊椎固定において臨床使用されている。しかし、生理的濃度を大幅に上回る高用量のBMP使用に伴う炎症反応や誘導新生骨の骨質不良の問題が幅広い臨床応用の妨げとなっている。近年, teriparatide(PTH1-34)の間欠投与が骨形成を促進する唯一の骨粗鬆症治療薬として承認された。論文発表者らは、PTH1-34はBMPシグナルのWntやBMP antagonistを介したクロストークが報告されていることに着目し、ラット脊椎固定モデルを用いて、BMP移植(低用量/高用量)による骨形成・骨癒合促進作用に対するPTH1-34間欠投与の影響を検討した。結果、BMP低用量使用群においてPTH1-34投与は骨癒合率を有意に改善し、BMP低用量・高用量両群においてBMP誘導新生骨の骨微細構造を改善することを見出した。この研究成果は英文学術誌The Journal of Bone & Joint Surgeryに掲載された。本研究結果は、BMPサイトカイン治療を用いた骨再生における諸問題を解決する有用な治療法となりえるため学位の授与に値する。