

Title	Combined effect of teriparatide and an anti-RANKL monoclonal antibody on bone defect regeneration in mice with glucocorticoid-induced osteoporosis
Author(s)	恵谷, 悠紀
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82087
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	惠谷 悠紀
論文題名 Title	Combined effect of teriparatide and an anti-RANKL monoclonal antibody on bone defect regeneration in mice with glucocorticoid-induced osteoporosis (ステロイド骨粗鬆症マウスの骨新生能に対するテリパラチドと抗RANKL抗体の併用投与の効果の検討)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 副腎皮質ステロイド剤は多くの疾患に有効な薬剤であるが、その副作用としてステロイド性骨粗鬆症 (GIOP) がある。GIOPでは重症の骨粗鬆症を呈するとともに、動物モデルでは骨折の治癒が遅延するという報告がある。骨形成促進剤であるテリパラチドと骨吸収抑制剤である抗RANKL抗体はそれぞれヒトのGIOPに対しての有効性が報告されているが、重症例では治療に難渋する場合もありより効果的な治療法の確立が待望されている。これらの併用療法は本邦では骨折や関節破壊進行のリスクの高い関節リウマチ (RA) 患者に対して理論上は適応可能であるが、未だにGIOPに対する効果は明らかとなっていない。本研究の目的はGIOPモデルマウスに対する2剤併用投与の骨代謝や骨再生への効果を検討することである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 24週齢オスC57BL/6Jマウスの皮下に徐放性ステロイドペレットを埋入しGIOPモデルマウスを作製した。骨新生能を評価するため、ペレット埋入4週後に両大腿骨骨幹部に直径0.8mmの骨欠損を作製した。術翌日から生食群 (PSL群)、テリパラチド群 (TPTD群)、抗RANKL抗体群 (Ab群)、テリパラチド+抗RANKL抗体併用群 (COMB群) の4群に分け薬剤投与を行った。治療介入4週後にマイクロCTでの骨微細構造評価 (骨密度等)、組織学的検査、骨形態計測 (骨形成・骨吸収の評価)、骨代謝マーカー計測を行った。骨欠損部の新生骨の質の評価はNano-indentation法による骨強度計測で行った。COMB群では腰椎椎体の骨密度の上昇 (vs PSL, TPTD, Ab群) を認め、新生海綿骨量の増加を認めた (vs PSL, TPTD, Ab群)。COMB群の新生皮質骨量はPSL群と比して多く、骨強度はPSL群、TPTD群と比して高値を示した。骨代謝マーカー測定では、TPTD群では骨形成、骨吸収マーカーともに高値を示し、Ab群ではともに低値を示した。COMB群では骨形成マーカーはPSL群と比して低下を示さず、骨吸収マーカーは低値を示した。また、骨形態計測の結果でも骨形成・骨吸収は同様の傾向を示した。 〔総括(Conclusion)〕 テリパラチドと抗RANKL抗体の併用投与は単剤投与と比較してGIOPモデルマウスの骨量を有意に増加させ、骨欠損の治癒を促進した。本研究結果が今後重症のGIOPの治療成績の向上につながる事が期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 恵谷 悠紀			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	中 田 研
	副 査	大阪大学寄附講座教授	帯 本 一 彦
	副 査	大阪大学特任教授	田 中 啓 之
論文審査の結果の要旨 ステロイド性骨粗鬆症（GIOP）においては骨形成低下と骨吸収抑制により早期より骨密度が低下する。そして、骨形成の低下に伴い骨折部の治癒が遅延すると齧歯類モデルで報告されており、臨床上也でも難治性骨折となる可能性が示唆される。テリパラチドと抗RANKL抗体は骨粗鬆症治療に用いられる薬剤であるが、それらの併用投与が単剤投与よりも高い効果を示すと近年期待されており、健常マウスの骨欠損治癒を促進したという報告もある。本研究はGIOPモデルマウスに併用投与を行い、骨欠損治癒の促進、骨密度改善効果を評価した。併用投与により、新生海綿骨量は単剤投与よりも増加し、新生皮質骨は抗RANKL抗体投与群と同等の骨強度を示した。また、腰椎骨密度もいずれの単剤投与よりも優位に増加した。 本研究結果から、GIOP患者の骨折治癒促進のためにテリパラチドと抗RANKL抗体の併用投与が有用である可能性が示唆され、今後の実臨床への発展に寄与したものと考えられる。よって学位に値するものと認める。			