



Title	Effects of iguratimod on glucocorticoid-induced disorder of bone metabolism in vitro
Author(s)	三山, 彬
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82088
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	三山 彬
論文題名 Title	Effects of iguratimod on glucocorticoid-induced disorder of bone metabolism in vitro (グルコルチコイドによる骨代謝異常に対するイグラチモドの投与効果の検討)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 副腎皮質ステロイド(グルコルチコイド)は関節リウマチなど多くの自己免疫疾患の治療に用いられる薬剤であるが、最も頻度の高い副作用としてステロイド性骨粗鬆症(glucocorticoid-induced osteoporosis; GIOP)がある。GIOPは破骨細胞の誘導による骨吸収亢進と、骨・骨芽細胞の分化抑制などによる骨形成抑制により、幅広い年齢層に急速な骨量低下や骨折リスクの上昇をもたらす。現在のGIOP治療ガイドラインでは、経口ビスフォスフォネート内服製剤が第一選択薬となっているが、骨組織への蓄積性や骨吸収と共に骨形成も抑制することより、長期投与による過剰な骨代謝抑制などが懸念となっている。 一方、関節リウマチ治療においてconventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs)はグルコルチコイドと共に頻用される治療薬である。本邦で開発されたcsDMARDsである免疫調整薬イグラチモド(iguratimod; IGU)は、NF-κB経路の阻害による抗炎症効果以外にも多様な作用を有することが注目されている。本研究の目的は、グルコルチコイドによる骨代謝異常に対してのIGUの効果を検討することで、関節リウマチ治療に伴うGIOPに対する新たな治療の可能性を検討することである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 7週齢オスC57BL/6Jマウスから骨髓細胞を採取し、グルコルチコイドの一種であるデキサメタゾン(dexamethasone; Dex)(10^{-9}, 10^{-7} M)とIGU (0.3, 1, 3 μg/ml)の濃度をそれぞれ分けて、macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), receptor activator of NF-κB ligand (RANKL)刺激により破骨細胞分化を誘導した。TRAP染色ではDex投与により破骨細胞数は濃度依存性に増加したのに対して、IGUによりDexによる破骨細胞数増加を濃度依存性に低下した。次に、RANKL・Dex(10^{-7}M)・IGU (2 μg/ml)の有無で(vehicle群、control群、IGU群、Dex群、Dex+IGU群)の5グループ間で破骨細胞数と骨吸収能を評価した。control群はvehicle群に対して有意に破骨細胞数と骨吸収能は増加した。さらにDex群はcontrol群と比べて有意に破骨細胞数と骨吸収能を増加したのに対し、IGU群およびDex+IGU群では破骨細胞数と骨吸収能は有意に抑制された。次にRNAシーケンスにより破骨細胞分化に関わる遺伝子発現を網羅的に解析したところ、いくつかの候補遺伝子の変動が確認された。次いでRT-PCRによって確認したところ、それらの破骨細胞関連遺伝子(RANK, TRAF6, NFκB, NFATc1, TRAP, Cathepsin K, DC-STAMP)の発現はIGUにより抑制され、Dexによる遺伝子発現亢進もIGUにより抑制された。ウェスタンブロット法においてもIGUによりRANK/TRAF6/NFκBの蛋白レベルでの発現抑制が認められた。これらの結果からIGUはRANK/TRAF6/NFκBを介して、Dexによる破骨細胞分化誘導促進を抑制していることが示唆された。 次に前骨芽細胞株であるMC3T3-E1細胞と骨細胞株MLO-Y4細胞において、Dex(10^{-6}M)・IGU(3, 10 μg/ml)の有無での分化誘導を検討した。IGUはMC3T3E1細胞のALP活性と石灰化を有意に促進した一方、Dex存在下ではそれらが有意に抑制される中で促進を示した。RT-PCRでは、IGUはRunx2, Osterix, ALP, オステオカルシン(OCN)発現を有意に促進したのに対し、Dex存在下ではこれらの遺伝子発現は抑制される中でIGUは有意に促進した。MLO-Y4細胞におけるRT-PCRではIGUはALP, OCNの発現を有意に促進した。RANKL/OPG発現についてはMLO-Y4細胞においてDex非存在下でIGUは有意に低下が認められた。 〔総括(Conclusion)〕 IGUはRANK/TRAF6/NFκBを介して、Dexによる破骨細胞分化誘導と骨吸収の促進を抑制した。骨・骨芽細胞分化誘導についてはIGUは骨分化・石灰化を有意に促進したが、Dex存在下ではその効果は限定的であった。本研究結果より関節リウマチに伴うGIOPに対して、IGUはその二つ病態を共に改善する可能性が示された。今後GIOPモデル動物への投与実験による検証が必要と考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 三山 彬		
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 一臣
	副 査	大阪大学特任教授 田中 啓之
論文審査の結果の要旨		
副腎皮質ステロイドによる頻度の高い副作用としてステロイド性骨粗鬆症(GIOP)がある。GIOPは骨吸収亢進と骨形成抑制により、幅広い年齢層に急速な骨量低下や骨折リスクの上昇をもたらす。一方、関節リウマチ治療ガイドラインではconventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs)とステロイドは併用されることがあるが、ステロイド併用におけるcsDMARDsの選択基準はない。csDMARDsの一つであるイグラチモド(IGU)は、抗炎症効果以外にも多様な作用を有することが注目されている。本研究はステロイドによる骨代謝異常に対してIGU投与効果を検討し、GIOPに対する新たな治療の可能性を検討した。IGUはグルココルチコイドによる破骨細胞分化誘導と骨吸収の促進を抑制し、骨・骨芽細胞分化誘導については骨分化・石灰化を促進した。本研究成果から、関節リウマチに伴うGIOPに対して、IGUは有用である可能性が示され、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。		