

論文の内容の要旨

論文題目 各種骨粗鬆症治療薬が海綿骨・皮質骨に与える効果の違いに関する研究

氏名 大宮 俊宣

現在、骨粗鬆症に対しては選択的エストロゲン受容体拮抗薬(selective estrogen receptor modulators : SERM)やビスホスホネート製剤といった薬剤に加えて、テリパラチド(PTH)や抗RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand)抗体といった薬剤が使用可能となっている。間欠的なPTH投与が骨形成を促進し、骨密度(bone mineral density : BMD)を増大させることにより脆弱性骨折の頻度を減少させることはすでに報告されている。しかし、実際の臨床においてはPTH製剤の使用期間は最大24か月までと限定されており、薬剤投与終了後に骨量が減少することが知られている。PTH投与終了後に骨吸収抑制薬であるビスホスホネート製剤を使用すると骨量減少を抑制することが報告されており、抗RANKL抗体もPTH投与終了後に使用する骨粗鬆症治療薬として有用である可能性が考えられる。第Ⅲ相試験であるFREEDOM試験において、閉経後女性に対してデノスマブを半年に1回60 mg皮下投与するとBMDが増加して骨折リスクが減少することが報告されており、さらにその骨量増加効果は8年間持続

することも報告されている。本研究の目的はPTH投与終了後の抗RANKL抗体への変更の有効性を調べることである。マウスに両側卵巣摘出手術(OVX)を行って骨粗鬆症モデルを作成し、PTHの使用継続、PTHの使用中止、PTHから抗RANKL抗体への変更が骨密度や海綿骨、皮質骨の骨組織に与える影響の違いについて検討した。

まず12週齢のメスのC57BL/6マウスに対してsham手術を行ったSHAM群、OVX後4週間からphosphate-buffered saline (PBS)を8週間投与継続するOVX群、OVX後4週間からPTHを4週間投与後PBSを4週間投与するPTH4W群、OVX後4週間からPTHを8週間継続するPTH8W群、そしてOVX後4週間からPTHを4週間投与後、抗RANKL抗体に変更するSWITCH群の5群を比較した。これら5群についてBMDを術前から4週毎に計測した。また術後12週(24週齢)の段階でマイクロCTを撮影し、さらに脛骨・腰椎(L3)・上腕骨を用いて海綿骨形態計測を、大腿骨・上腕骨を用いて皮質骨形態計測を行った。

BMDはOVX後に減少したが、PTH投与により上昇した。PTH8W群とSWITCH群ではSHAM群と同程度まで増加したが、PTHを中止したPTH4W群ではOVX群と同等のレベルまで減少した。マイクロCTの画像も同様にPTH4W群ではOVX群と同程度の海綿骨量であり、PTH8W群とSWITCH群では海綿骨量の増加が見られた。海綿骨形態計測においてはSWITCH群で骨吸収および骨形成

の両者が抑制されていた。これは抗RANKL抗体により骨吸収が抑制された結果、骨リモデリングが抑制され骨形成も抑制されたためと考えられた。皮質骨形態計測においては皮質骨内膜面では海綿骨と同様に骨吸収、骨形成ともに抑制されていたが、皮質骨外膜面では骨形成の抑制はみられなかった。本研究の結果からPTHと抗RANKL抗体には同程度の骨密度増加効果があるが、投与後の組織像は全く異なることがわかった。

さらに、抗RANKL抗体使用により海綿骨において骨形成が抑制されるにもかかわらずマイクロCTで海綿骨量が増加している原因を明らかにするために、抗RANKL抗体投与後早期の骨組織について検討した。12週齢のメスのC57BL/6マウスにOVXを行い、その後4週で抗RANKL抗体を投与して投与前と投与後1～6日までの検体で骨形態計測を行った。その結果、抗RANKL抗体投与後3日で海綿骨の骨吸収は有意に抑制されほぼ0になるが骨形成は投与後6日の段階まで持続していることが分かった。電子顕微鏡所見も同様であり、破骨細胞は抗RANKL抗体投与後2日で縮小し、**ruffled border**形成も抑制されていた。一方で骨芽細胞は投与前と投与後2日の間に変化はみられなかった。このような骨吸収と骨形成が抑制されるまでの期間の差による“**anabolic window**”がテリパラチド終了後に抗RANKL抗体に変更した後も海綿骨量が増大した原因の一つと考えられた。これら皮質骨における外膜側の骨形成継続や海綿骨における骨吸収

と骨形成の差である“anabolic window”が、ヒトにおいて抗RANKL抗体の骨密度増加効果が8年間持続する原因になりうると考えられる。本研究の結果から抗RANKL抗体はPTH投与終了後に使用する薬剤として有用であることがわかった。