

[課程－ 2 ]

審査の結果の要旨

氏名 大宮 俊宣

本研究は骨粗鬆症治療薬である PTH 製剤の使用終了後の抗 RANKL 抗体への変更の有効性を明らかにするために、両側卵巣摘出術(OVX)を行った閉経後骨粗鬆症モデルマウスを用いて実施した。Sham 手術を行った SHAM 群、OVX 後 4 週間から phosphate-buffered saline (PBS)を 8 週間継続投与する OVX 群、OVX 後 4 週間から PTH を 4 週間投与後に PBS を 4 週間投与する PTH4W 群、OVX 後 4 週間から PTH を 8 週間継続投与する 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 群に分け、これらについて骨密度(bone mineral density : BMD)、マイクロ CT、骨形態計測を評価したものであり、下記の結果を得ている。

1. BMD は OVX 後減少したが、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 の結果も同様に、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。
2. 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も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も検討している。骨粗鬆症モデルマウスに抗 RANKL 抗体を投与し、投与前と投与後 1～6 日までの検体で骨形態計測、電子顕微鏡による評価を実施し下記の結果を得ている。

1. 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た。
2. 電子顕微鏡所見も同様の結果であり、抗 RANKL 抗体投与後 2 日で破骨細胞は縮小し、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。

以上、本論文は PTH 製剤投与終了後に抗 RANKL 抗体に変更することで海綿骨、皮質骨ともに増加効果が継続することを、閉経後骨粗鬆症モデルマウスを用いて明らかにした。また、本研究はこれまで知られていなかった抗 RANKL 抗体の早期効果についても明らかにしている。今後の骨粗鬆症治療戦略の決定に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。