







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 610 号	氏名	坪内 優太
審査委員会委員	主査氏名	伊東 弘樹 	
	副査氏名	花田 礼子 	
	副査氏名	波野 豊 	
論文題目 Combination therapy with low-dose teriparatide and zoledronate contributes to fracture healing on rat femoral fracture model (ラット難治性大腿骨骨折モデルにおける低用量 Teriparatide と Zoledronate 併用療法の骨癒合促進効果)			
論文掲載雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery and Research			
論文要旨 <p>申請者は、ラット難治性大腿骨骨折モデルにおける低用量 Teriparatide (TP) と骨吸収抑制作用をもつ Zoledronate (ZA) の協調効果を検討した。</p> <p>ラット難治性大腿骨骨折モデルにおいて、TP1 μg 群 {T(1) 群: TP1 $\mu\text{g}/\text{kg}$}、ZA 群 (ZA0.1mg/kg)、TP1 μg+ZA 群 {T(1)+Z 群: TP1 $\mu\text{g}/\text{kg}$+ZA}、TP10 μg+ZA 群 {T(10)+Z 群: TP10 $\mu\text{g}/\text{kg}$+ZA} ならびに Control 群 (C 群: 生理食塩水投与) 投与後、大腿骨を摘出し X 線評価および脱灰・非脱灰標本における病理組織学的な評価をした。骨癒合率については、C 群 20.0%、T(1) 群 55.6%、ZA 群 70.0%、T(1)+ZA 群 70.0%、T(10)+ZA 群 80.0% であり、軟 X 線画像から骨癒合を 4 点スケールの評価では、C 群 0.50 点、T(1) 群 1.56 点、ZA 群 2.00 点、T(1)+ZA 群 2.60 点、T(10)+ZA 群が 2.80 点であった。さらに仮骨形成の程度を含めた RUST 法では、C 群と比較し T(1)+ZA 群ならびに T(10)+ZA 群で有意な骨癒合の進行を認めた。病理組織学的には、骨接合部に C 群や T(1) 群では軟骨組織と未熟な仮骨形成がみられ、ZA 群、T(1)+ZA 群および T(10)+ZA 群では成熟した仮骨の骨性架橋を認めた。仮骨量は、T(1)+ZA 群および T(10)+ZA 群が、仮骨面積は T(10)+ZA 群が有意な増加を認めた。また、ZA 群および T(10)+ZA 群では軟骨細胞が確認されなかった。</p> <p>本研究の結果より、TP は前骨芽細胞や破骨細胞を増加させることにより、軟骨形成および骨癒合を促進させ、ZA は骨折治癒を阻害せず仮骨量と強度を増加させ、加えて TP が ZA の代謝回転を亢進させることにより、その効果を増強させる可能性を示した。よって、TP と ZA の併用投与により、互いが協調的に作用しより強力な骨癒合促進効果につながったと考察した。</p> <p>本論文は、TP と ZA の併用投与により、骨折の遷延治癒や偽関節の治療につながる可能性を示唆し、今後の新たな治療戦略の 1 つになる意義のある研究と考えられ、審査員の合議により本論文が学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 課・論	第610号	氏名	坪内優太
審査委員会委員	主査氏名	伊東 弘樹 	
	副査氏名	花田 礼子 	
	副査氏名	波野 豊 	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から、研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <p>①ラットを用いた先行研究において、高容量のTeriparatide (TP) 投与による有害事象は生じていないか？生じていないとすればラットにおけるTPに対する反応性がヒトとは大きく異なる可能性があり、ヒトにおける効果等を評価するモデルとしては適当とは言えない可能性があると考えるが、その点についてどのように考えるか？</p> <p>②TPの高用量使用時の薬理学的問題とはなにか？</p> <p>③Bisphosphonateの中で、Zoledronate (ZA) を選択した理由は何か？</p> <p>④TPの破骨細胞への作用とは具体的にはどのような作用機序が挙げられるか？</p> <p>⑤骨におけるanabolic effect、catabolic effectとは具体的にはどのような作用を指すか？</p> <p>⑥TPの濃度について、1ug/kg、10ug/kgの2ポイントを選択した根拠はなにか？</p> <p>⑦TPの10ug/kg単独投与は、検討したか？</p> <p>⑧皮下注時の総投与量はどれくらいか？</p> <p>⑨体重や栄養状態などを含め、骨癒合反応に影響を与え得る因子についての群間比較を行ったか？</p> <p>⑩4 point測定法の具体的な基準について説明せよ。</p> <p>⑪実臨床における骨癒合の評価においては、RUST法や4-point法でどの程度の点数が目標とされるのか？</p> <p>⑫骨折モデル作製後7日目の評価は標準的か？</p> <p>⑬HE染色における炎症細胞の浸潤などについて各群で差はあるか？</p> <p>⑭Fig 1の染色図について、形態的な違いを説明せよ。</p> <p>⑮今回はTPとZAでの比較であったが、ZA以外の骨吸収抑制薬剤（抗RANKL抗体やSERM）についての検討は予定しているのか？その際にも骨折治癒効果があることが予想されるか？</p> <p>⑯未熟軟骨細胞、肥大化軟骨細胞についてその細胞の存在は何を意味するか？</p> <p>⑰Callus volume, Callus area, Cartilage tissue areaはそれぞれ何を意味するパラメータか？</p> <p>⑱本研究では、TPとZAが互いに協調的に作用している可能性が示唆されるが、この仮説を解明するにはどのような手法が考えられるか？</p> <p>これらの質疑に対して、申請者はおおむね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。