

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 691 号	氏名	阿部 徹太郎
審査委員会委員	主査氏名	秦 聡孝 	
	副査氏名	藤木 穂 	
	副査氏名	千葉 政一 	
論文題目			
<p>Optimal Intermittent Administration Interval of Parathyroid Hormone 1-34 for Bone Morphogenetic Protein-Induced Bone Formation in a Rat Spinal Fusion Model (BMP を用いたラット脊椎固定モデルにおける適切な PTH1-34 投与間隔の検討)</p>			
論文掲載雑誌名 JOR Spine			
論文要旨			
<p>【緒言】脊椎固定術を行う上で、より確実に骨癒合を得るため様々な薬剤の併用が検討されている。Bone Morphogenetic Protein(BMP)は米国において脊椎固定術に対して使用可能であるが、その効果が期待される分、非常に高価であり、本邦での適応は未だ成されていない。骨形成促進作用を有する Parathyroid Hormone 製剤(PTH1-34)は、骨粗鬆症治療のみならず脊椎固定術後の骨癒合促進や骨粗鬆症性椎体骨折後の骨癒合促進等、脊椎疾患治療への応用においても多くの有効性が示されている。BMP、PTH1-34 のそれぞれが椎体固定に有利に働くこととされる報告は過去に散見されるが、BMP との組み合わせ、また、その際における PTH1-34 の最適な投与方法は確立されていない。ラット脊椎後側方固定モデルを用いて、BMP と PTH1-34 の適切な投与量と投与間隔について検討を行った。</p> <p>【研究対象及び方法】52 匹のラット脊椎後側方固定モデルを作成し、第 1 群(生食のみ、PTH1-34 投与なし;10 匹)、第 2 群(BMP 3<math>\mu</math>g、PTH1-34 投与なし;14 匹)、第 3 群(BMP 3<math>\mu</math>g、PTH1-34 を週 3 回、合計 180<math>\mu</math>g/kg/week 皮下注射;14 匹)、第 4 群(BMP 3<math>\mu</math>g、PTH1-34 を週 6 回、合計 180<math>\mu</math>g/kg/week 皮下注射;14 匹)の 4 群に分けた。術後 8 週に屠殺し、徒手骨癒合評価、単純 X 線評価、Micro-CT 評価、骨代謝マーカー測定(osteocalcin、TRACP-5b)、組織学的評価を行った。</p> <p>【結果】徒手骨癒合評価、単純 X 線評価では PTH1-34 併用群で骨癒合率が有意に高くなっていたが、投与頻度での有意差は認められなかった。Micro-CT 評価では第 4 群で骨密度が有意に増加していた。骨代謝マーカーでは、第 4 群で osteocalcin が有意に上昇し、TRACP-5b が有意に低下していた。組織学的評価では、第 4 群で仮骨や成熟した骨組織が多く認められた。</p> <p>【考察】徒手的な骨癒合評価では PTH1-34 の投与方法において差は認められなかったが、CT 画像、組織学的な評価では、高頻度の投与を行う事で骨密度の上昇、仮骨形成、成熟した骨組織が増加していた。骨形成マーカーの上昇、骨吸収マーカーの低下も確認され、PTH1-34 を高頻度に投与を行う事で、anabolic window が増大し、骨癒合に有利に働く可能性が示唆された。</p> <p>【結語】ラット脊椎固定モデルにおいて、BMP と PTH1-34 の組み合わせにより脊椎骨癒合は促進され、より高頻度に PTH1-34 投与を行う事が骨形成においては有利に働く可能性がある。</p> <p>本研究は、ラット脊椎固定モデルを用いて、BMP に高頻度の PTH1-34 投与を併用することで、骨癒合が効率的に促進されることを示し、価格や有害事象など BMP 単独使用の課題を克服するという観点からも、将来の臨床応用への発展が期待できる、意義のある成果である。このため、審査員の合議により本論文は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 ①・論	第 <b>691</b> 号	氏名	阿部 徹太郎
審査委員会委員	主査氏名	秦 聡孝 	
	副査氏名	藤木 穂 	
	副査氏名	千葉 政一 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PTHの持続的投与と間欠的投与時における骨リモデリングの違いと血中Ca濃度変化を説明せよ。</li> <li>2. 実臨床でのBMPの局所投与の方法について、CollaCoteのようなものを用いるのか、説明せよ。</li> <li>3. 徒手骨癒合評価の難易度や修練の必要性について、本研究での具体例を示し、説明せよ。</li> <li>4. 骨代謝マーカーとして、OsteocalcinとTRACP 5bの二つを選定した理由を述べよ。</li> <li>5. コントロール群にBMPを含まないcarrierを用いているが、異物のため骨癒合を妨げないのか。</li> <li>6. BMPを投与せず、PTH単独投与とした場合、骨癒合は促進されるのか。</li> <li>7. Table 1の骨癒合と評価された群について、同一個体での左右差の有無について説明せよ。</li> <li>8. Figure 1の具体的な評価根拠について、詳しく説明せよ。</li> <li>9. 骨代謝マーカーは、Group IとGroup III/IVの間で有意な差がないが、どのように解釈すべきか。</li> <li>10. BMPの副作用について代謝経路の観点から概説せよ。</li> <li>11. 本研究の新知見を、ラットを用いたBMP/PTH効果先行研究との差異を明確にし説明せよ。</li> <li>12. PTH投与方法の至適条件を投与頻度以外の条件も勘案し考察せよ。</li> <li>13. スポンゼルに入れたBMPの活性の寿命/安定性について説明せよ。</li> <li>14. Figure 5のlegendの最後にピリオドがないが、その続きはどうなっているのか。</li> <li>15. BMPをmRNAとして投与する方法は知られているのか。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。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。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 阿部 徹太郎

## 論 文 題 目

Optimal Intermittent Administration Interval of Parathyroid Hormone 1-34 for Bone Morphogenetic Protein-Induced Bone Formation in a Rat Spinal Fusion Model

(BMPを用いたラット脊椎固定モデルにおける適切なPTH1-34投与間隔の検討)

## 要 旨

【緒言】脊椎固定術を行う上で、より確実に骨癒合を得るため様々な薬剤の併用が検討されている。Bone Morphogenetic Protein(BMP)は米国において脊椎固定術に対して使用可能であるが、その効果が期待される分、非常に高価であり、本邦での適応は未だ成されていない。骨形成促進作用を有する Parathyroid Hormone 製剤(PTH1-34)は、骨粗鬆症治療のみならず脊椎固定術後の骨癒合促進や骨粗鬆症性椎体骨折後の骨癒合促進等、脊椎疾患治療への応用においても多くの有効性が示されている。BMP、PTH1-34のそれぞれが椎体固定に有利に働くとされる報告は過去に散見されるが、BMPとの組み合わせ、また、その際におけるPTH1-34の最適な投与方法は確立されていない。ラット脊椎後側方固定モデルを用いて、BMPとPTH1-34の適切な投与量と投与間隔について検討を行った。

【研究対象及び方法】52匹のラット脊椎後側方固定モデルを作成し、第1群(生食のみ、PTH1-34投与なし;10匹)、第2群(BMP 3 $\mu$ g、PTH1-34投与なし;14匹)、第3群(BMP 3 $\mu$ g、PTH1-34を週3回、合計180 $\mu$ g/kg/week皮下注射;14匹)、第4群(BMP 3 $\mu$ g、PTH1-34を週6回、合計180 $\mu$ g/kg/week

皮下注射;14匹)の4群に分けた。術後8週に屠殺し、徒手骨癒合評価、単純X線評価、Micro-CT評価、骨代謝マーカー測定(osteocalcin、TRACP-5b)、組織学的評価を行った。

【結果】徒手骨癒合評価、単純X線評価ではPTH1-34併用群で骨癒合率が有意に高くなっていたが、投与頻度での有意差は認められなかった。Micro-CT評価では第4群で骨密度が有意に増加していた。骨代謝マーカーでは、第4群でosteocalcinが有意に上昇し、TRACP-5bが有意に低下していた。組織学的評価では、第4群で仮骨や成熟した骨組織が多く認められた。

【考察】徒手的な骨癒合評価ではPTH1-34の投与方法において差は認められなかったが、CT画像、組織学的な評価では、高頻度の投与を行う事で骨密度の上昇、仮骨形成、成熟した骨組織が増加していた。骨形成マーカーの上昇、骨吸収マーカーの低下も確認され、PTH1-34を高頻度に投与を行う事で、anabolic windowが増大し、骨癒合に有利に働く可能性が示唆された。

【結語】ラット脊椎固定モデルにおいて、BMPとPTH1-34の組み合わせにより脊椎骨癒合は促進され、より高頻度にPTH1-34投与を行う事が骨形成においては有利に働く可能性がある。