

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 池田 浩之

学位論文題目 Evaluation of therapeutic effects of teriparatide in a rat model of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis.

審査委員（主査） 松尾 拓



（副査） 臼井 通彦



（副査） 竹内 弘



学位審査結果の要旨

骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移に対してビスホスホネート製剤が広く用いられているが、その合併症としてビスホスホネート関連顎骨壊死（BRONJ）が問題になっている。BRONJは極めて難治性であり、現在も統一した治療法は確立されていない。近年、新たな骨粗鬆症の治療薬として骨形成作用を持つテリパラチド（TPTD）が承認され、BRONJへの治療効果も期待されている。そこで申請者らはビスホスホネート関連骨壊死（BRON）モデルラットを用いて、BRONJに対するTPTDの治療効果を評価し、TPTDによるBRONJ治療の機序を解明するための実験的研究を行った。

ゾレドロン酸（0.1 mg/kg/体）を8週齢Wistar系雄性ラットに週1回4週間皮下注射し、4週目に両側の下顎骨および大腿骨に骨穿孔を行い、凍結乾燥させた *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* を填入し、BRONモデルラットを作製した。その後、ラットを任意に2群に分け、TPTD（30 µg/kg）または同量の生理食塩水の皮下注射を週3回、4週間行った。TPTD投与終了1週間後にラットを安楽死させ、下顎骨と大腿骨を採取した。なお、検体採取の3日前および10日前にcalceinを投与し、骨標識を行った。脱灰標本および非脱灰標本を作製し、新生骨面積、壊死骨面積、骨穿孔部における二重標識幅、壊死骨表面の破骨細胞数について比較した。また、末梢血の採血を行い、血清中に含まれるreceptor activator of nuclear factor kappa-B ligand（RANKL）、osteocalcin（OC）、C-terminal telopeptides of type 1 collagen（CTX）について、ELISA法を用いて比較検討した。その結果、TPTD投与群では壊死骨面積の減少、新生骨面積の増加、骨穿孔部における新生骨幅の増加、壊死骨表面の破骨細胞数の増加において統計学的有意差が認められた。また、血清中に含まれるRANKL、OC、CTXはいずれもTPTD投与により有意に上昇することが確認できた。以上よりTPTDが骨芽細胞の活性化を促進することで血清中のRANKLの発現を上昇させ、二次的に破骨細胞の活性化が促進された結果、BRONの治療を促進したと考えられた。

本研究はTPTDがBRONJに対する有効な治療法であることをBRONモデルラットを用いて明らかにし、さらにTPTDによるBRON治療のメカニズムを示唆するデータを示すなど、その研究成果は十分に臨床的、社会的に有用なものである。申請者は主査と2名の副査による多岐にわたった質問に対して概ね適切な回答をした。以上のことから審査委員会は本論文を学位論文とし価値あるものと判断した。なお、学位論文審査後、最終的に *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology* 誌により受理されるまでの中で、若干の変更（データの削除と本文の一部修正）があったが、内容や結論に大きく影響するものではなく、再審査の必要はないものと判断した。