

平成30年6月4日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10413

研究課題名(和文) 特発性側弯症の病態解明を目的とした骨代謝が骨モデリングへ与える影響に関する研究

研究課題名(英文) The effect of bone metabolism on the development of adolescent idiopathic scoliosis.

研究代表者

青田 洋一 (AOTA, Yoichi)

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：40363824

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：近年の報告では骨量減少と思春期特発性側弯症(AIS)の関連性が示され、骨量減少はAISの原因の一つとして示唆される。前後方向の胸郭成長の制限による胸郭抑制(TR)マウスはヒトAISに酷似した胸椎側弯を呈する。本研究は骨吸収を抑制する骨粗鬆症薬によるTRマウスの側弯の発生・進行の予防効果を検証する目的で行われた。TRマウスは高代謝回転型骨粗鬆症を呈していた。TRマウスにおいてミノドロン酸投与は進行性の側弯形成を軽減させ、骨粗鬆症化を予防していた。ミノドロン酸は側弯形成の阻害となりうることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have shown an association between osteopenia and adolescent idiopathic scoliosis (AIS) and implied that osteopenia plays a causative role in AIS development. This study aimed to determine if minodronate (MIN) treatment could prevent curve progression by increasing bone mass in a thoracic restraint (TR) mouse model, which develops causes the development of thoracic scoliosis similar to human AIS. TR induced osteoporosis with accelerated bone resorption. MIN improved improved poor bone structure. MIN significantly reduced the curve magnitudes. The administration of MIN increased bone mass and reduced the severity of scoliosis in the TR mice. MIN was suggested as a possible inhibitor of scoliosis development.

研究分野：脊椎脊髄外科

キーワード：思春期特発性側弯症 骨粗鬆症 ビスフォスフォネート

1. 研究開始当初の背景

思春期特発性側弯症 (AIS: adolescent idiopathic scoliosis) は成長期に急速に進行する脊柱のねじれを伴う3次元の変形であり、日本での発現頻度は中学生の男児で0.12%、女児で1.40%と女子が多い。AISは紀元前4世紀のHippocratesの時代より存在し、研究がこれまで続けられたにもかかわらず、その病因はいまだ解明されていない。症状は外見・美容・心理的問題、神経症状、腰背部痛、呼吸器症状などを呈す。現在臨床的に行われている治療は、装具療法や側弯矯正手術が主体であり、他の非侵襲的な治療法は未だ確立されていない。治療法の改善が求められている一方で、本疾患の発症や進行の機序などについては不明な点も多く、そのメカニズム解明が新規治療法の発展に不可欠と考えられる。

2. 研究の目的

現在のAISに対する治療は装具療法や側弯矯正手術が主体であり非侵襲的な治療法は確立されていない。我々はヒトAISが骨吸収優位の高骨代謝回転型骨粗鬆症であることを明らかにしたが、この研究目的は「AISにおける骨代謝の異常亢進が病的な脊柱変形を生じ、骨代謝抑制薬を投与することで側弯形成を予防可能である」という仮説のもと、側弯モデルマウスを使用してこの仮説を実証することである。手術療法中心の現状から骨代謝制御による側弯進行の阻止をターゲットにした薬物治療の開発につながる研究を目指した。

3. 研究の方法

若年マウスの胸郭に体外装具を装着することで胸郭抑制 (Thoracic restraint; TR) を行い、心臓拍動による椎体への力学的不均

衡を生じ、ヒトAISに酷似した側弯形成の再現性の高い非侵襲的側弯モデルマウスとされている (Kubota, 2013)。

4週齢のC57BL6Jマウス100匹を以下の通り4つの群に分けた。(1) コントロール+生理食塩水投与群 (control with vehicle; CON/VEH, n=20), (2) コントロール+ミノドロネート投与群 (control with MIN; CON/MIN, n=20), (3) 胸郭抑制+生理食塩水投与群 (TR with vehicle; TR/VEH, n=30), (4) 胸郭抑制+ミノドロネート投与群 (TR with MIN; TR/MIN, n=30)。ミノドロネート(0.01mg/kg/week)および生理食塩水は腹腔内投与とした。TRは4週齢にて行い、9週齢で屠殺した。各週の体重、大腿骨の geometry, 全脊椎レントゲン画像、大腿骨 BMD, 血清代謝マーカーおよび頂椎である第6-8胸椎椎体における骨形態計測を行った。

4. 研究成果

TR/VEH群において優位に体重減少を認めた。TRはTR/VEH群において、大腿骨BMDを-18%低下し、胸椎椎体における骨量を-43%低下させ、骨代謝マーカーを上昇させ、骨形態計測ではbone formation rateを32%, active osteoclastic surfacesを36%上昇させたことから高代謝回転型骨粗鬆症を惹起することが分かった。ミノドロネート投与はTRによる骨格成長障害を部分的に改善させ、高代謝回転型を抑制することで完全に骨脆弱性を改善させた。全脊椎レントゲン画像ではコントロールの2群 (CON/VEH, CON/MIN) では一例も側弯形成を認めなかったのに対し、TR/VEH群では28/30例 (93%), TR/MIN群では27/30例 (90%) に胸椎側弯を認め、両群に側弯発

生の有意差は認めなかった(Fig.1). しかし, TR/MIN 群では TR/VEH 群に比べ, Cobb角は-43%軽減していた (17.9 ± 8.9 degrees vs. 31.5 ± 12.8 degrees; p < 0.001, Fig 2). 以上のことからTRマウスは高代謝回転型骨粗鬆症を呈し, ミノドロネート投与は骨粗鬆症を改善させ, 側弯軽減効果を認めた. ヒトAISでは高代謝回転型が主たるものであり, 偶然の一致ではあるが, TRマウスでも高代謝回転型骨粗鬆症を認めた.さらなる動物実験や臨床実験を行ない十分な安全性を確認した後ではあるが, 将来の展望として, ヒトAISにおいても側弯成長阻害や正常骨量の獲得を目的にしたビスフォスフォネート投与の適応があるかもしれない. この結果は, 手術療法中心の現状から骨代謝制御による側弯進行の阻止をターゲットにした薬物治療の開発の一助となりえると考ええる.

Fig.1

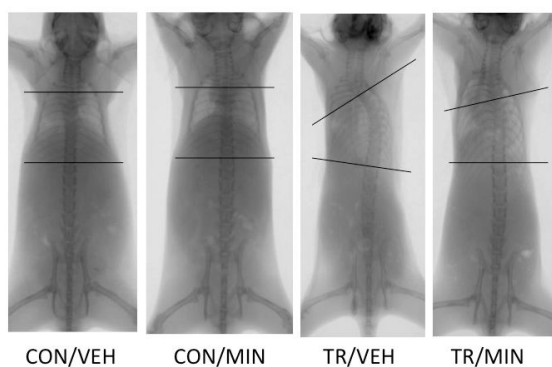
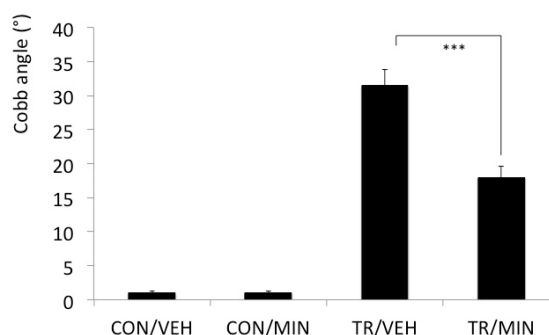


Fig.2



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

第 50 回日本側弯症学会

田辺博宣 青田洋一 中村直行 齋藤知行

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

青田 洋一 (AOTA Yoichi)

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：40363824

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者

田辺 博宣 (TANABE Hironori)

伊藤 明美 (ITO Akemi)