

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16702

研究課題名（和文）骨粗鬆のある脊椎に対する体外衝撃波を用いた新規治療法の開発とその基盤研究

研究課題名（英文）Development of a novel treatment method using extracorporeal shock wave for the osteoporotic spine and its basic research

研究代表者

高澤 英嗣 (Takasawa, Eiji)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70868695

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：新しい骨粗鬆症治療のモダリティとして、安価・安全で組織修復効果がある「体外衝撃波療法（ESWT）」に着目した。本研究成果として、組織修復効果（骨量増加/骨質改善）が期待されるESWT照射プロトコルを同定した。骨粗鬆モデルラットの腰椎へのESWT照射により、ヒト骨密度に相当する平面骨密度が増加した（量的な変化）。さらに海面骨密度や骨梁密度も上昇した（質的な変化）。また、ねじれや曲げ応力に対する剛性も高まる可能性が示唆された。骨粗鬆脊椎に対するESWTの研究は未開拓であり、本研究はESWTを用いた骨粗鬆症椎体骨折の保存治療や脊椎手術の補助療法の新規開発の先駆けとして臨床応用への基盤研究となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症に関連する骨折は寝たきりの原因となり、要介護、QOL低下、全身機能の低下、死亡率の増加を引き起こすため、「骨粗鬆症の克服」と「骨の健康の健全化」は重要な課題である。そこで、新しい骨粗鬆症治療のモダリティとして、「体外衝撃波療法（ESWT）」に着目し、組織修復効果（骨量増加/骨質改善）が期待されるESWT照射プロトコルを同定した。本研究はESWTを用いた骨粗鬆症椎体骨折の保存治療や脊椎手術の補助療法の新規開発の先駆けとして、臨床応用への基盤研究となりうる。

研究成果の概要（英文）：We focused on Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) as a novel modality for osteoporosis treatment due to its safety and tissue repair effects. Our study identified an ESWT protocol that is expected to have tissue repair effects (bone mass/bone quality increase). ESWT irradiation to the L5 vertebra of model rats resulted in an increase in area bone volume corresponding to human bone mineral density (quantitative change). Additionally, an increase in trabecular bone density and bone volume fraction was observed (qualitative change). It was also suggested that stiffness against torsional and bending stress might improve. Research on ESWT for osteoporotic spines is unexplored, and this study could serve as foundational research for the clinical application of ESWT in the conservative treatment of osteoporotic vertebral fractures and as an adjunct therapy for spinal surgery.

研究分野：骨粗鬆症

キーワード：骨粗鬆症 脊椎 体外衝撃波（ESWT）

1. 研究開始当初の背景

【骨粗鬆の影響の大きい器官「脊椎」】

本邦での骨粗鬆症患者数はいまや1300万人を超え、全人口のおよそ1割に達する。骨粗鬆症に関連する骨折は寝たきりの原因となり、要介護、QOL低下、全身機能の低下、死亡率の増加を引き起こすため、骨粗鬆症の対策は超高齢社会の重要な課題である。とくに脊椎は骨粗鬆に伴う骨折の好発部位であり、骨密度の低下は、加齢に伴い増加する脊椎手術の成否にも大きく関わる。骨粗鬆に関連する脊椎手術後の合併症により神経症状が悪化し再手術となれば、患者QOLや医療経済にも大きな打撃となる。近年様々な骨修飾剤(抗RANKL抗体、副甲状腺ホルモン、抗スクレロステチン抗体など)が臨床応用され、その効果が期待されているが、それらの薬剤は高価で、薬理的副作用のために使用できない患者も多く課題が残る。

【体外衝撃波療法 ESWT の組織修復効果と骨粗鬆椎体の治療開発への応用】

本研究では、新しい骨粗鬆症治療のモダリティとして、「体外衝撃波療法 (ESWT)」に着目した。ESWTは、1980年代から腎臓結石に対する結石破砕治療法として普及し、安全・安価で、繰り返しの使用が可能であるため、近年整形外科分野でも腱附着部障害に対する除痛を目的に利用されている。申請者のグループは半月板損傷に対するESWTの治療効果を示し、細胞増殖活性の促進や、断裂部でのType 2 collagenやAggrecanなどの細胞外基質の産生を促すことを確認した (Hashimoto S et al. Am J Sports Med 2019)。

このようにESWTの「組織修復効果」を応用し、脊椎における骨粗鬆の治療あるいは進行の予防ができた場合、安全かつ非侵襲的で効果的な骨粗鬆症性椎体骨折の保存治療や脊椎手術後の合併症を軽減する補助療法の新規開発に繋がる可能性がある。

ESWTによる骨形成・骨再生に関する分子細胞メカニズムとして、間葉系幹細胞を介した骨芽細胞の分化促進 (Wang FS et al. J Bone Joint Surg 2002) や血管新生による骨形成の環境調整 (Wang CJ et al. Arch Orthop Trauma Surg 2008 ; Mittermayr R et al. Wound Repair Regen 2012) が分かっていた。しかし、これまでのESWT研究の問題点は、①必ずしも椎体や粗鬆骨を対象としていない (主に長管骨の骨折)、②粗鬆骨に対するESWT照射条件が確立されていない (衝撃波強度や照射回数が研究ごとに異なる)、③骨の構造解析の不足 (分子細胞レベルに焦点が絞られ、器官としての骨構造・骨機能の評価が不十分) である。したがって、現在のところ骨粗鬆のある椎体に対するESWTの生理作用メカニズムや最適な治療プロトコルは分かっていない。

2. 研究の目的

骨粗鬆のある椎体の骨量・骨質改善のために最適なESWT治療プロトコルを構築するため、椎骨における骨代謝の分子細胞メカニズムから、骨微細構造 (骨梁ネットワーク) の再編・改善に至るまでの一連の生理作用メカニズムを解明する。また、骨粗鬆椎体の治療に対して最適なESWT照射条件 (衝撃波強度・回数) を明らかにする。

3. 研究の方法

骨粗鬆症モデル (12週齢・卵巣摘出[OVX]ラット) を使用する。

組織修復効果が期待される衝撃波強度 Energy flux intensity (0.15 mJ/mm²) と2種類の照射スケジュール (2週に1回/4週に1回の照射) を設定する。いずれの条件下でも、Frequency 2000回、1Hz、ラット尾骨 (第5椎骨) に照射する。

ESWT開始から12週後に、以下の評価を行う。

1. ESWTが骨芽細胞・破骨細胞へシグナルを伝える経路 (転写因子) の解析:

骨代謝に関わる転写因子を調べる。Real-time PCRを用い、骨芽細胞 (OC, IGF-1, Coll 1 α 1, ER α)、破骨細胞 (TRAP)、血管新生 (VEGF) に関わる因子の遺伝子発現を評価。

2. ESWTによる骨粗鬆椎骨の組織学的変化:

H-E染色、SafraninO染色、および、Type1-Collagen、Type2-collagenの免疫染色を行う。

3. ESWTによる骨粗鬆椎骨の骨微細構造の変化 (3次元構造解析):

ESWT前後の骨量および骨質・骨強度を調べる。マイクロCT (現有機器) を用い、皮質骨と海綿骨密度、骨微細構造 (骨梁ネットワーク) を定量し、骨強度を算出。

4. 研究成果

本研究成果として、組織修復効果（骨量の増加/骨質の改善）が期待される ESWT 照射プロトコルの候補を同定した（0.15 mJ/mm² 2週に1回照射）。マイクロ CT を用いた骨微細構造の変化（3次元構造解析）に関して、モデルラットの第5腰椎への ESWT 照射により、ヒト骨密度に相当する平面骨密度の増加がみられた（量的な変化）。さらに海面骨密度や骨梁密度の上昇もみられた（質的な変化）。また、ねじれや曲げ応力に対する剛性も高まる可能性が示唆された（剛性の変化）。その生体内メカニズムとして、骨芽細胞（古典的 Wnt 経路）および破骨細胞（RANKL 経路）へのシグナル伝達経路に関して、今後 調査を継続していく。

骨粗鬆脊椎に対する ESWT の有効性はこれまで未開拓であったが、本研究では、骨粗鬆モデルラットの脊椎に対する ESWT の有効性の一端を明らかにした。本研究は ESWT を用いた骨粗鬆症椎体骨折の保存治療や脊椎手術の補助療法の新規開発の先駆けとして、臨床応用への基盤研究となりうる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------