慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	力学的負荷の減少が骨代謝におよぼす影響と副甲状腺ホルモン間歇投与の効果
Sub Title	
Author	森山, 一郎
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.11-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030303-0011

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

力学的負荷の減少が骨代謝におよぼす影響と副甲状腺ホルモン間歇投与の効果

森　山　　一　郎

内容の要旨

骨量や骨強度の維持には荷重や筋運動などの力学的負荷が重要である。しかし荷重の減少と筋力の減少のいずれが、骨量すなわち骨代謝により大きな影響をおよぼすかについては、詳細に比較検討した報告が少なく、いまだ明らかにはされていない。また力学的負荷の減少が骨量の減少をきたす機序そのものについても同様である。そこで、ラットを用い荷重が著明に減少する尾部懸垂モデルと筋運動が著明に減少する坐骨神経切除モデルを作成し、力学的負荷減少の性状の相違が骨におよぼす影響について骨形態計測の手法を用いて検討した。次いで、副甲状腺ホルモン（human PTH（1-34））の間歇投与が、それぞれの骨量減少を予防しうるか否かについても検討した。

6週齢Wistar系雄性ラット48匹を各々8匹ずつ以下の6群に分けた。すなわち、対照群、尾部懸垂群、坐骨神経切除群、対象＋PTH投与群、尾部懸垂＋PTH投与群、および坐骨神経切除＋PTH投与群である。坐骨神経切除は両側の後肢に対して行い、他の群には偽手術を行った。溶媒またはhuman PTH（1-34）（80μg/kg）を連日皮下注射した。屠殺7日前にカルセイン、3日前にテトラサイクリンで二重標識した後、実験15日目に脱血屠殺し、脛骨を採取した。脛骨近位部二次海綿骨および脛腓癒合部皮質骨の骨形態計測を行った。尾部懸垂群および坐骨神経切除群はともに、海綿骨において、骨形成を低下させ骨量を減少させたが、その程度は坐骨神経切除群より尾部懸垂群の方が大きかった。皮質骨において骨形成の低下は外骨膜面では尾部懸垂群が、内骨膜面では坐骨神経切除群が有意に大きかったが、骨量の減少は同程度であった。Human PTH（1-34）の間歇投与は海綿骨において尾部懸垂および坐骨神経切除により生じた骨量減少を、骨形成を増加させることにより完全に予防した。一方、皮質骨においては尾部懸垂群、坐骨神経切除群とも内骨膜面での骨形成の増加を促したが、外骨膜面での骨形成の低下に対しては有意な変化を与え得なかった。また内骨膜面での骨形成の増加は坐骨神経切除群で有意に大きかった。結果として、坐骨神経切除による骨量減少については完全には予防し得ないまでも緩和したが、尾部懸垂による骨量減少に対しては有意な効果をおよぼさなかった。

以上のことから、海綿骨においては、明らかに荷重の減少の方が骨量により大きな影響をおよぼすのに対して、皮質骨においては、骨量に対する影響は両者間に差がないことを示すものと考えられた。Human PTH（1-34）の間歇投与は、力学的負荷の減少による海綿骨の骨量減少を、骨形成を増加させることにより完全に予防しうるが、皮質骨の骨量減少は予防することはできないことが示された。

論文審査の要旨

骨量や骨強度の維持には荷重や筋運動などの力学的負荷が重要である。しかし荷重の減少と筋力の減少のいずれが、骨量すなわち骨代謝により大きな影響をおよぼすかについては、いまだ明らかにはされていない。また力学的負荷の減少が骨量の減少をきたす機序そのものについても同様である。そこで本研究では、ラットを用い荷重が著明に減少する尾部懸垂モデルと筋運動が著明に減少する坐骨神経切除モデルを作製し、力学的負荷減少の性状の相違が骨におよぼす影響について検討した。次いで、副甲状腺ホルモン（human PTH（1-34））の間歇投与が、それぞれの骨量減少を予防しうるか否かについても検討した。その結果、海綿骨においては明らかに荷重の減少の方が骨量により大きな影響をおよぼすのに対して、皮質骨においては骨量に対する影響は両者間に差がないことが示された。またhuman PTH（1-34）の間歇投与は、力学的負荷の減少による海綿骨の骨量減少を、骨形成を増加させることにより完全に予防しうるが、皮質骨の骨量減少は予防できないことが明らかとなった。

審査では、骨量減少あるいは骨粗鬆状態はヒトでは中高年以降の年齢に多いが、今回6週齢と若齢のラットを用い、15日間の研究を行った意義について質問された。これに対し、成長期のラットは骨形成、骨吸収とも活発に行われ、尾部懸垂や坐骨神経切除に対する骨代謝の変化も速やかなので、骨量の減少を適確に観察しやすいこと、また薬物に対する反応も速やかであることが理由として回答された。次に、今回の研究ではhuman PTH（1-34）は予防的に実験1日目より投与されているが、骨量が減少した状態から治療的に投与された場合の骨量の回復に関して想定される結果について質問された。これに対し、過去の報告から骨量が減少した状態からの投与では十分な骨量の回復は難しいと回答された。また、今回の研究ではhuman PTH（1-34）が投与されているが、日常の診療で使用されることの多いVitamin Dなどの薬物についての効果も検討されるべきであったと指摘された。これに対し、Vitamin Dでは十分な骨量の回復が難しいことが過去に報告されていると回答された。次に、骨形成、骨吸収の評価では15日目で採取された血清を用い評価を行っているが実験初期での骨代謝状態の評価も尿中のマーカーを用いて計測するべきであると指摘された。さらにhuman PTH（1-34）を投与していることから血液中のPTH濃度、血清、尿中のCa、Pなどの変動についても評価すべきであると指摘された。

以上のように本論文についてはさらに検討すべき課題を残しているものの、力学的負荷の減少が骨におよぼす影響は、その減少の性状の相違により異なることを明らかにした点が有意義であると評価された。

論文審査担当者　主査　整形外科学　戸山　芳昭
リハビリテーション医学　千野　直一　　病理学　岡田　保典
内科学　猿田　享男　　解剖学　相磯　貞和
学力確認担当者：北島　政樹、千野　直一
審査委員長：千野　直一

試問日：平成14年10月16日