

骨粗鬆症治療薬 PTH 製剤の骨コラーゲンの整調効果を説明

～しなやかな骨づくりが骨折リスクの低減につながる～

ポイント

- ・骨粗鬆症治療薬 PTH 製剤による骨コラーゲン配列の整調効果を説明。
- ・骨コラーゲンの配列が骨の微細構造としなやかさに大きく関与していることを説明。
- ・骨粗鬆症治療薬の新たな評価基準として期待。

概要

北海道大学大学院歯学研究院の飯村忠浩教授と同大学院歯学院博士課程の佐藤孝紀氏（歯科医師）らの研究グループは、旭化成ファーマ株式会社、株式会社ニコンとの共同研究により、骨粗鬆症治療薬 PTH（副甲状腺ホルモン）製剤による、骨コラーゲン配列の整調効果の解明に成功しました。

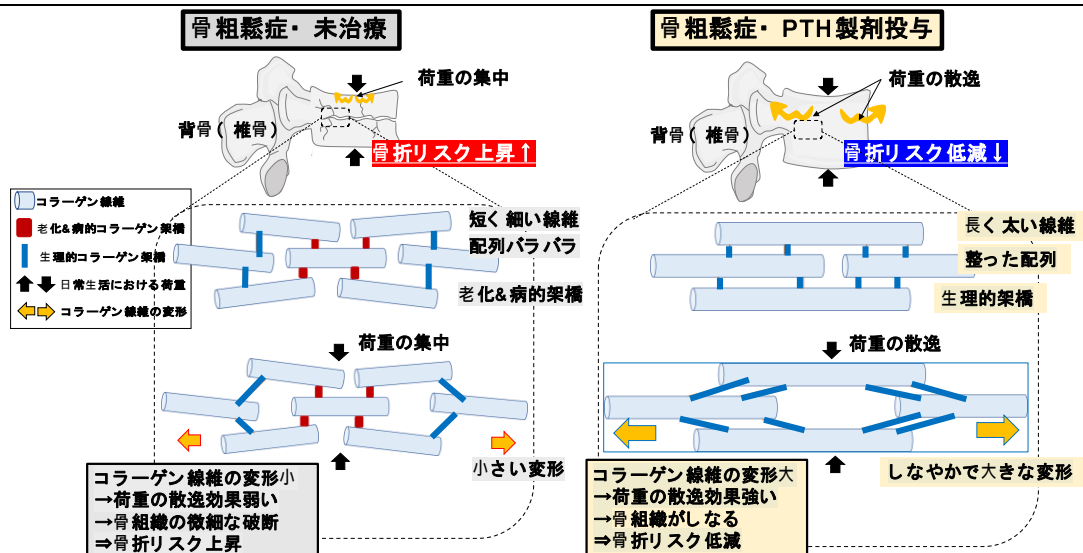
骨粗鬆症は、日本で 1,000 万人を超える患者を有する疾患です。骨粗鬆症による骨折の予防には、骨密度を高めることに加えて、柔軟性のある質の高い骨を作ることが有効です。骨粗鬆症治療薬の一つである PTH 製剤*1 には、骨の量を増やし、骨粗鬆症による骨折を予防する効果があります。しかし、骨にしなやかさを付与する骨内のコラーゲン線維の配列や骨粗鬆症に伴う変化については解明されていませんでした。

研究グループは、骨粗鬆症モデルのカニクイザルに PTH 製剤を投与し、コラーゲン線維の配列に生じた変化の検証を行いました。この観察には、SHG イメージング*2 という、侵襲性がなく、染色せずにコラーゲンの観察が可能な、先進的生体可視化ツールを用いました。

その結果、PTH 製剤を投与することにより、骨のコラーゲン線維が直線状に規則正しく並び、長く長いコラーゲンが形成されることが明らかとなりました。この研究では、PTH 製剤投与によって、骨にかかる力を逃す機構が働きやすくなり、しなやかな折れにくい骨が形成されることが明らかとなりました（説明図）。また骨の作られる空間パターンも太いコラーゲン線維の配列に対応し、丈夫な層構造を形成することが併せて明らかとなりました。

本研究のさらなる発展は、骨粗鬆症治療薬の新たな評価基準として非常に有益です。

なお、本研究成果は、2021 年 6 月 8 日（火）公開の *Microscopy* 誌に掲載されました。



【背景】

骨粗鬆症では、日常の比較的軽度な負荷によって背骨や手足の骨が骨折しやすくなります。とりわけ背骨の骨折は、動作時に腰から背中にかけて強い痛みが伴う場合があるため、患者さんの日常生活動作（ADL）*³が著しく制限され、患者さんの生活の質（QOL）*⁴低下が深刻化します。

骨粗鬆症治療薬である PTH 製剤（テリパラチド）は、骨の形成を促し、骨の量や強さを増すことで骨粗鬆症による骨折を予防します。最近では、骨の量だけでなく骨の質の改善にも効果的であると報告されています。骨の質の因子の 1 つであるコラーゲン線維は、骨に荷重がかかるとお互いを滑るように変形し、かかるエネルギーを逃す働きをしています。しかし、加齢や糖尿病などの疾患では、コラーゲン同士が老化物質により結びつけられ、コラーゲンの変形が生じないようにになってしまうため、骨は脆い性質を示します。骨内のコラーゲン線維の配列は骨のしなやかさを規定していると考えられますが、骨粗鬆症における変化や PTH 製剤投与による変化については解明されていませんでした。

そこで、本研究では、骨の構造や骨の作り替えられるサイクルが、ヒトに最も類似している実験動物であるカニクイザルに卵巣摘除（OVX）を施し、閉経後骨粗鬆症モデルを作成しました。その後、PTH 製剤を投与し、骨コラーゲンに生じる形態的な変化について詳細に検討しました。

【研究手法及び研究成果】

9~15 歳齢のメスのカニクイザルに卵巣摘出術（OVX）を施し、閉経後骨粗鬆症の状態を誘発し、術後から PTH 製剤を週 1 回、18 か月間投与しました。投与終了後、背骨（第 7 腰椎）を採取し、コラーゲンを特異的に可視化することが可能である、SHG イメージングにて観察ならびに画像解析を行いました（図 1）。

骨内のコラーゲン線維の空間的な配列を解析した結果、骨の代謝が活発である中央部の背中側の海綿骨において、PTH 製剤の用量依存的に、コラーゲン線維の配列が直線的に整っていることが認められました（図 2, 3）。直線的に配列したコラーゲン線維がスムーズに滑ることで骨にかかる力を逃す機構が働きやすくなり、骨の柔軟性が向上します。このように PTH 製剤は骨の量を増やすことに加えて、骨に柔軟性を付与することで、骨折予防の効果に寄与していることが明らかとなりました。また骨の作られるパターンもコラーゲン線維の走行に沿って、直線的に広く作られていることが併せて明らかとなりました。

【今後への期待】

本研究は、骨内のコラーゲンの配列を可視化し、定量評価することによって、PTH 製剤の骨折予防効果を骨の柔軟性の観点から考察しました。本研究の発展により、骨粗鬆症薬の新たな評価基準として役割や骨粗鬆症のスクリーニング検査への応用が期待されます。

論文情報

論文名 A quantitative analysis of bone lamellarity and bone collagen linearity induced by distinct dosing and frequencies of teriparatide administration in ovariectomized rats and monkeys (卵巣摘出ラットおよびサルにおけるテリパラチドの投与量および投与頻度の違いによって生じる、骨の層板構造および骨コラーゲンの直線性の変化の定量的解析)

著者名 佐藤孝紀¹, 高倉 綾³, 李 智媛², 徳永和明⁴, 松森はるか⁴, 高尾亮子³, 飯村忠浩²
(¹北海道大学大学院歯学院, ²北海道大学大学院歯学研究院, ³旭化成ファーマ株式会社医薬研究センター, ⁴株式会社ニコン)

雑誌名 Microscopy (顕微鏡の専門誌)

D O I 10.1093/jmicro/dfab020

公表日 2021年6月8日(火)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 飯村忠浩 (いむらただひろ)

T E L 011-706-4245 F A X 011-706-4247 メール iimura@den.hokudai.ac.jp

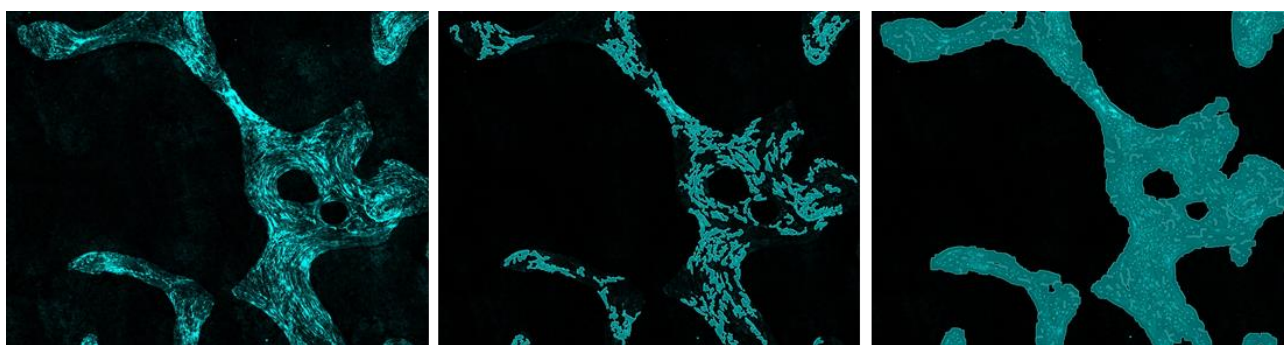
U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/faculty/yakuri>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】



SHG イメージング

骨コラーゲン

海綿骨

図1. SHG イメージングを応用した、骨コラーゲンおよび海綿骨の新規解析システム

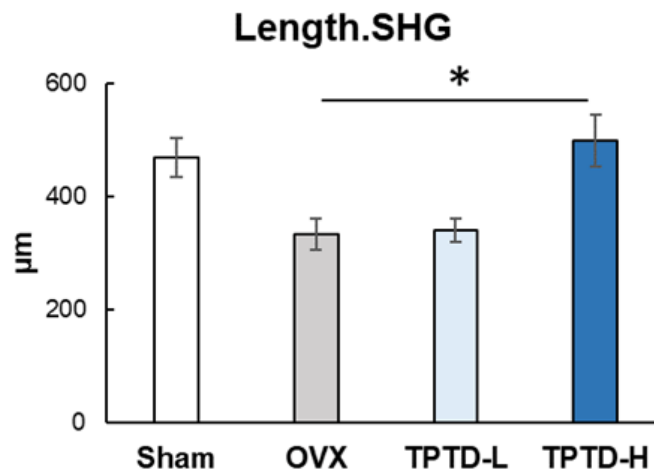


図 2.PTH 製剤の高用量投与群では、コラーゲン線維の連続性が増加

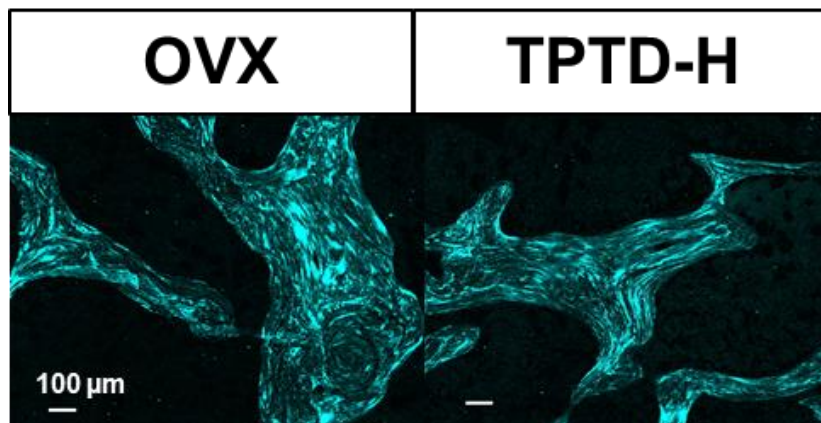


図 3.骨コラーゲン(青)の連続性は PTH 製剤の投与群(右)で増加

【用語解説】

- * 1 PTH 製剤 … ヒト副甲状腺ホルモン (PTH) の活性断片を化学合成により製造された骨粗鬆症治療薬。間欠的な投与により骨芽細胞を活性化させ、骨形成促進作用を示す。
- * 2 SHG イメージング … 先進的な生体可視化ツール。コラーゲンを特異的に観察することが可能。
- * 3 日常生活動作 (ADL) … 日常生活を送るために最低限必要な日常的な動作。主に食事・排泄・整容・移動・入浴などの動作を示す。
- * 4 生活の質 (QOL) … 治療や療養生活を送る患者さんの身体的・精神的・社会的活動を含めた生活に対する総合的な満足度。