

## 論文審査結果報告書

論文提出者氏名 田中 純平

学位論文題目：An osteonecrosis model induced by oral bisphosphonate in ovariectomised rats

審査委員（主査）教授 松尾 拓 印

（副査）教授 自見 英治郎 印

（副査）准教授 有吉 渉 印

### 論文審査結果の要旨

**【目的】** 超高齢社会である日本において1300万人とも推計される骨粗鬆症患者は増加の一途を辿っている。それに伴い、治療の第一選択薬である経口ビスフォスフォネート（BP）の服用患者も更に増加すると考えられる。ビスフォスフォネート関連顎骨壊死（BRONJ）が大きな問題となっているが更に増加することは確実である。発症メカニズムや病態、適切な予防法と治療法の開発のために、よりヒトの病態を反映した動物モデルの作製が強く望まれる。そこで本研究では、閉経後骨粗鬆症モデルラットにおける経口BPによる骨壊死モデルの開発を行った。

**【方法】** 36匹の雌Wistarラットに卵巣摘出（OVX）もしくはsham手術を行った。8週の待機期間を設けた後、経口BPであるアレンドロネート（ALN: 1.0 mg/kg）もしくは生理食塩水を週一回全4週間、経口投与した。12匹のラットに対して血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）値の分析を行った。残り24匹のラットは両側の顎骨と大腿骨にlipopolysaccharide（LPS）もしくは生理食塩水を局所填入する群に分け、その4週後に骨壊死面積を組織形態計測により評価した。

**【結果】** ALN投与下で、血清CTX値はOVX群がsham群に比べて有意に高かった。ALN投与+LPS填入されたOVXとShamラットに下顎骨と大腿骨で広範な骨壊死を認めた。下顎骨においてALN+LPS填入はOVX群よりもSham群に有意に広範な骨壊死を誘発した。

**【結論】** 本研究でOVXにより骨粗鬆症を生じたラットに経口BPを用いて骨壊死を誘発させることに成功した。近年テリパラチドがBRONJ治療薬として注目されているが、そのメカニズムはわかっていない。本研究で確立された実験モデルはそのテリパラチドによるBRONJ治療メカニズム解明のためにも有用なものとなると考えられる。本研究の内容について、申請者の田中純平氏に対し、主査と2名の副査で実験の目的や方法・手技の詳細、結果とその解釈などについて質問したが概ね適切な回答を得た。従って審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。なお、学位論文審査後、投稿先のOral Diseases誌に受理されるまでのやり取りの中で、若干の変更（タイトルの変更、データの追加と一部修正）があったが、結論に大きく影響するものではなく、学位論文審査で審議された内容とも直接関係することでもなかったため、再審査の必要はないものと判断した。