

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

テリパラチドによる脊柱靭帯骨化症由来 MSCs の骨分化促進に関する検討
研究分担者 氏名 和田簡一郎 所属機関名 弘前大学整形外科

研究要旨

OPLL 患者脊柱靭帯由来 MSCs の骨分化に対するテリパラチド投与の影響を検討した。OPLL 患者から採取した黄色靭帯由来 MSCs は、対照群である CSM 患者黄色靭帯由来 MSCs と比較し、高い骨分化能を示したが、テリパラチドによる骨分化促進効果はみとめなかった。OPLL 患者へのテリパラチド投与は靭帯骨化を促進せず、安全であることが示唆された。

A. 研究目的

当科ではこれまでに後縦靭帯骨化症(OPLL)の骨化のメカニズムとして間葉系幹細胞(MSCs)の分化異常が関与している可能性を報告してきた。テリパラチド(TPD)はヒト副甲状腺ホルモン受容体(PTH1R)を介して MSCs の骨分化を促進する。靭帯骨化症モデルマウスに TPD を投与し、靭帯の骨化が促進されたと報告されているが、OPLL 患者に対する TPD 投与の影響は検証されていない。そこで本研究では OPLL 患者脊柱靭帯由来 MSCs の骨分化に対する TPD 投与の影響を検討した。

B. 研究方法

OPLL 患者 13 名の頸椎黄色靭帯(LF)から MSCs(LF-MSCs)を分離・培養し、TPD(3nM、10nM、30nM)を投与した後に、Alizarin red 染色を行い、吸光度を測定した。RT-PCR による骨化関連遺伝子(OCN、OSX、OCN、RUNX2、BMP2)の相対的発現量を測定し骨分化を評価した。さらに Western blot を用いて LF-MSCs の PTH1R 発現を解析した。頸椎症性脊髄症(CSM)患者由来 LF-MSCs を対照群として、比較検討を行った。

C. 研究結果

OPLL、CSM 患者由来 LF-MSCs のいずれにおいても PTH1R 発現を認めたが、相対的発現量は両群間で差を認めなかった($P = 0.51$)。吸光度測定値は OPLL 患者由来 LF-MSCs で有意に高値であったが($P < 0.01$)、各 TPD 濃度間の差は認めなかった($P = 0.98$)。OPN を除く全ての骨化関連遺伝子の発現は OPLL 患者由来 LF-MSCs で有意に高値であった(OCN、 $P = 0.009$; RUNX2、 $P = 0.018$; OSX、 $P = 0.015$; BMP2、 $P = 0.011$)。各 TPD 濃度間で骨化関連遺伝子の発現量に有意差は認めなかった($P > 0.05$)。

D. 考察、

本研究の Alizarin red 染色および遺伝子発現の結果からは OPLL 患者由来 MSCs への TPD 投与による骨分化促進効果は明らかではなかった。これらの結果から OPLL 患者への TPD 投与は異所性骨化を促進しない可能性が示唆された。しかし本投与方法では TPD の骨形成作用が再現されていない可能性を否定できず、投与方法については再検討を要すると考えられた。

E. 結論

OPLL 患者由来 LF-MSCs は PTH1R を発現していた。OPLL 患者由来 LF-MSCs は高い骨分化能を示したが、TPD 投与による骨分化促進効果は認め

なった。これらの結果から骨粗鬆症を有する OPLL 患者に対する TPD 療法は安全である可能性が示唆されたが、in vitro と in vivo の違いなどさらなる検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

Journal of Pharmacological Sciences 2021,
145: 23-28

2. 学会発表

第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会
2021 年 10 月 14 日 (木) ~15 日 (金)
三重 (ハイブリッド開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他