

## 論 文 要 旨

### **Zoledronate alleviates subchondral bone collapse and articular cartilage degeneration in a rat model of rotator cuff tear arthropathy**

ゾレドロン酸はラット腱板断裂性肩関節症モデルの  
軟骨下骨の陥没と関節軟骨変性を抑制

俵積田 裕紀

#### **【序論及び目的】**

腱板断裂性に続発する肩関節における関節症を Cuff tear arthropathy(CTA)といい、軟骨下骨の骨量が減少すると報告されているが、これまでに定量評価した報告はない。我々は、ラットを用いて CTA の動物モデルである modified CTA(mCTA)を確立し、軟骨下骨の骨量が減少することを報告した。病態早期に骨量が減少する変形性関節症 (Osteoarthritis : OA)の動物モデルに対して、破骨細胞をターゲットとしたビスフォスフォネート製剤(Bis 剤)は有効であると報告されているが、非荷重関節である肩関節にも効果があるかは不明である。

本研究の目的は、軟骨下骨の骨量に関して mCTA モデルがヒト CTA を再現しているか、また mCTA に対し Bis 剤を投与しその有効性について検証することである。

#### **【材料及び方法】**

CTA 患者 10 症例の CT 画像を用いて、上腕骨頭軟骨下骨の Hounsfield unit(HU)値を患側と健側で計測した。

また、12 週齢ラットを用いて mCTA モデルを作製し、翌日にゾレドロン酸(ZOL)を皮下注射し、経時的に病理組織学的評価を行った。

#### **【結 果】**

ヒト CTA において、CTA 患者患側の HU は、健側に比較して有意に減少していた。

ラット mCTA モデルの上腕骨頭軟骨下骨で起きる RANKL/OPG 比と破骨細胞数の増加、およびこれに伴う軟骨下骨の骨量減少と陥没が、ZOL 投与により劇的に抑制された。また、ZOL 投与は軟骨 OA 変化(Murine Shoulder Arthritis Score)も改善した。mCTA 滑膜では M1 マクロファージが増加したが、ZOL により減少した。滑膜と軟骨では、TNF-a と IL-1b、IL-6 が mCTA で増加、軟骨ではさらに MMP-3 と MMP-13、ADAMTS5 の発現も増加したが、ZOL 投与により減少した。

### 【結論及び考察】

CTA 患者の上腕骨軟骨下骨の骨量減少を初めて示した。ラット mCTA モデルでは、ZOL 投与によって軟骨下骨陥没だけではなく、軟骨 OA 変化も抑制された。ZOL は滑膜の M1 マクロファージおよび軟骨下骨の破骨細胞の数を抑制することにより OA 進行を抑制したと示唆された。CTA 患者の上腕骨軟骨下骨の骨量は減少しており、ラット mCTA モデルに対して ZOL 投与は予防効果を示した。

「IN PRESS」