

# 宮田 倫明 論文内容の要旨

主 論 文

## Pentosan Reduces Osteonecrosis of Femoral Head in SHRSP

(ペントサンは脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおける大腿骨頭壊死を抑制する)

宮田倫明、熊谷謙治、尾崎誠、村田雅和、富田雅人、穂積晃、野崎義宏、丹羽正美

Clinical and Experimental Hypertension (in press) 2009

長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻 (指導教授：進藤裕幸教授)

### 緒 言

近年、臓器移植の普及や膠原病の治療などに伴いステロイド性大腿骨頭壊死症の割合が増加して社会的問題となっている。ステロイド性大腿骨頭壊死の発生メカニズムとしてはステロイドによる酸化ストレスの増大、脂質代謝障害、凝固・線溶系傷害が関与していると考えられている。ステロイドホルモンの投与による大腿骨頭壊死の原因とされる大腿骨頭末梢循環の改善薬剤の探索・検討が課題とされている。大腿骨頭壊死の実験モデルには諸動物が用いられている。我々の使用している脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) の大腿骨頭壊死の所見は臨床症例に酷似している。現在、大腿骨頭壊死症の予防・治療法は確立しておらず特効薬の開発が求められている。今回、SHRSP にペントサンを投与し自然発生およびステロイド誘発性大腿骨頭壊死の予防・抑制効果を調べた。

### 対象と方法

13 週齢牡 SHRSP/Izm 123 匹を対象とし、ペントサンとステロイドホルモンの投与の有無によってコントロール群 (C 群:n=56)、ペントサン投与群 (P 群:n=71)、ステロイドホルモン投与群 (S 群:n=46)、ペントサン+ステロイドホルモン投与群 (PS 群:n=71) の 4 群に分けた。ステロイドホルモンは 15 週齢で methylprednisolone acetate 4mg (15mg/kg) を背部皮下注射し、ペントサンは 13 週齢より 3mg/day/kg を 4 週間腹腔内持続投与した。17 週齢目に犠牲死とし、心臓血と両大腿骨を採取した。血液検査では血算、脂質系、凝固能を調べた。大腿骨頭の病理組織から骨壊死を診断し各群における大腿骨頭壊死の発生率を統計学的に検討した。酸化ストレスの検出は免疫染色で比較、検討した。モノクローナル抗体は脂質酸化損傷マーカーである抗 4HNE 抗体と、DNA 酸化損傷マーカーである抗 8OHdG 抗体を使用した。

## 結果

ステロイドホルモンの投与で体重は有意に減少していた。生化学検査ではS群において血中総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールおよび中性脂肪値が有意に増加していた。ペントサンの使用で脂質代謝への影響がみられ、中性脂肪値の上昇が抑制されていた。血液凝固能では明らかな有意差はみとめなかった。組織学的評価では大腿骨頭壊死の発生率は、C群の30.4%に対し、P群では14.8%と有意に低かった。また、S群の91.3%に対し、PS群は40.8%とペントサンの投与で大腿骨頭壊死が著しく抑制されていた。酸化ストレスを免疫組織学的に評価すると抗4HNE抗体ではS群で脂肪細胞壁、骨髓球の染色性が強く亢進していたがC群、P群では染色性をほとんど認めなかった。PS群ではS群に比べ明らかに染色性が減弱していた。抗80HdG抗体でも抗4HNE抗体と同様にペントサンの投与で明らかに染色性が減弱していた。

## 考察

大腿骨頭壊死症の予防薬としてはワーファリン、ヘパリンなどの抗凝固薬、スタチン系薬のような脂質代謝改善薬、ビタミンCやE、還元型グルタチオンのような抗酸化薬などが報告されている。我々は大腿骨頭壊死の予防は抗凝固作用と脂質代謝改善作用が本質であり、この2作用を併せ持つペントサンが大腿骨頭壊死の予防薬として有効ではないかと考えた。ペントサンは1947年にドイツミュンヘンでヨーロッパ・ブナの木から抽出し半合成された分子量4000から6000ダルトンの五炭糖多糖体硫酸ナトリウム塩でヘパリン類似物質である。抗凝固や抗血栓作用や抗高脂血症作用や抗酸化作用など多面的作用を有し、約60年前から主としてヨーロッパでヘパリンの代用薬として使用されている。また1996年間質性膀胱炎の治療薬としてFDAの認可を得て米国、カナダで発売されている。1990年代後半にはイヌの変形性関節症の治療薬として使用され、現在世界中に普及している。今回の実験で実証したことはペントサンによって血液生化学的にトリグリセライドの低下がみられ脂質代謝の改善がみられたこと、組織学的に大腿骨頭壊死の発生率が低下したこと、免疫染色で酸化ストレスが強く抑制されたことである。本実験のペントサン投与量での抗凝固作用についてはPT, APTTに変化がなく、解剖時に臓器の出血がなかったことから有意に作用したとは考えにくい。故に大腿骨頭壊の発生率を低下させたのはペントサンの持つ多面的作用のうちの抗酸化作用と脂質代謝改善作用が強く影響したと考えられた。大腿骨頭壊死の予防、治療法は、全世界中で探求されているが、未だその決定的なものは見つかっていない。本研究でペントサンはSHRSPモデルにおいて大腿骨頭壊死の発生率を有意に減少させており、ペントサンはステロイド性大腿骨頭壊死症の予防薬として有効と思われた。