

主論文の要旨

**Short-range UV-LED irradiation in postmenopausal  
osteoporosis using ovariectomized mice**

〔 卵巣摘出マウスを用いた閉経後骨粗鬆症に対する、  
低エネルギーのショートレンジ紫外線 LED 照射 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
運動・形態外科学講座 整形外科学分野

(指導：今釜 史郎 教授)

落合 聡史

## 【緒言】

骨粗鬆症およびそれに関連する骨折は、生活の質の低下、身体的危害のリスクの増加、および経済的負担の増加に関連している。効率的で安価、そして身体への侵襲が最小限の新しい治療機器を開発できれば、骨折に伴う寝たきり状態を防ぐことで健康寿命を延ばすことができ、また手術を必要とする患者数を減らすことで医療費を削減することができる。

ビタミン D は骨代謝の中心的な役割を果たす分子であり、体内のビタミン D の 90% は日光や紫外線に暴露された皮膚から生成される。ビタミン D は骨代謝に重要だが、骨粗鬆症を有する高齢女性の大多数は、外出する機会の減少とそれに伴う日光浴の減少のために、ビタミン D が不足していると報告されている。また、ビタミン D は高齢者だけでなく閉経後の女性にも不足していると報告されている。

これまで、骨粗鬆症を治療するための医療機器は開発されていない。ビタミン D を効果的に産生する医療機器の開発は、高齢の骨粗鬆症患者だけでなく、閉経後の骨粗鬆症患者にとっても革新的な骨粗鬆症の治療法となりえる。我々の研究グループでは、骨粗鬆症の予防と治療を目的として、発光ダイオード(LED)技術を用いて体内で効率的にビタミン D を生成する治療装置の開発を目指している。

この研究では、ショートレンジ UV-LED の照射が、閉経後骨粗鬆症のマウスモデルに対して十分なレベルの血清ビタミン D を供給し、骨粗鬆症を改善するかどうかを調査した。

## 【対象および方法】

高回転型骨粗鬆症である閉経後骨粗鬆症モデルとして、卵巣摘出マウスを作製した。雌 C57BL/6 マウスを 2 群に分け、ビタミン D 含有食およびビタミン D 欠乏食をそれぞれ与え、ビタミン D 充足群と欠乏群とした。両群に対して卵巣摘出術を施行し、それぞれの群に対して深紫外線 LED の週 2 回照射(波長 316nm、1 回照射量 1kJ/m<sup>2</sup>)もしくは白熱灯暴露(コントロール)を行った。

本研究ではビタミン D 充足群の LED 照射(Vit.D+ UV+)、非照射群(Vit.D+ UV-)とビタミン D 欠乏群の LED 照射(Vit.D- UV+)、非照射群(Vit.D- UV-)の 4 群を対象とし、ビタミン D 充足、欠乏状態の高回転型骨粗鬆症に対する LED 照射の有効性を検討した。

4 群に対して、照射後に採血で血清 25(OH)D、1,25(OH)<sub>2</sub>D、カルシウム、リンを測定し、 $\mu$ CT で骨密度および骨形態計測を行った。また組織を採取し、骨強度評価として大腿骨を用いた 3 点曲げ試験、ビタミン D 代謝評価として RT-PCR により肝臓の Cyp27a1、腎臓の Cyp27b1、Cyp24a1 を、骨代謝関連遺伝子の評価として ALP(alkaline phosphatase)、Osteocalcin、Runx2、Osterix、RANKL(receptor activator of NF $\kappa$ B ligand)、NFATc1(nuclear factor of activated T cells)、NF $\kappa$ B を測定し、骨組織を Villanueva Goldner 染色で評価した。さらに、Grip Strength test で筋力の評価も行った。

## 【結果】

血清 25(OH)D の値は、Vit.D-UV-と比較して Vit.D-UV+で増加した(図 1A)。血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D の値は、4 群間で有意差を認めなかった(図 1B)。骨幹端の皮質骨の厚みは、照射開始後 24 週間で Vit.D-UV-と比較して Vit.D-UV+で有意に増加した(図 2B)。骨量と骨密度に関しては、研究期間のいずれの時期においても 4 群間で有意差を認めなかった(図 2A、C)。大腿骨の骨強度試験では、最大荷重・剛性・破断変位・エネルギーを評価し、Vit.D-UV-と比較して Vit.D-UV+で剛性が有意に増加した(図 3A-D)。組織評価では、 $\mu$ CT 検査の結果と同様に皮質骨は Vit.D-UV+の方が Vit.D-UV-よりも厚みの増加を認めた(図 4)。

骨代謝関連遺伝子の RT-PCR においては、いずれの遺伝子においても 4 群間で発現量に有意差はなく、また Grip Strength test での筋力評価においても、4 群間で有意差を認めなかった。

### 【考察】

我々のグループでは過去に、老化促進マウス、すなわち低代謝回転型骨粗鬆症のモデルマウスを用いて、LED 機器を使用したショートレンジ UV 照射による血清ビタミン D、骨密度と骨強度、骨の組織学的変化、筋力量に対する有効性を確認している。また、その際に使用された LED 機器の UV 照射量では、特に皮膚に対する有害事象は生じなかった。高代謝回転型骨粗鬆症である閉経後骨粗鬆症は加齢性骨粗鬆症と同様に社会問題となる疾患であり、次なる課題として LED 機器を用いて、閉経後骨粗鬆症への効果を検討することであった。今回の報告は卵巣摘出マウス、すなわち閉経後骨粗鬆症のモデルマウスに対する、LED 機器を用いて UV 照射を行い、その効果を確認した最初の報告である。

本研究では高代謝回転型モデルマウスのビタミン D 欠乏状態において UV-LED 照射が血清ビタミン D、骨形態や骨強度の改善をもたらした。閉経後の女性はビタミン D 欠乏症の有病率が高いとの報告もあるため、本研究で用いた新しい機器によって、閉経後骨粗鬆症の患者の血中ビタミン D レベルを上げ、骨粗鬆症状態の改善を計ることは有用といえる。

### 【結語】

LED 機器を使用したショートレンジ UV 照射は、ビタミン D の血清レベルを上昇させ、骨強度の増加につながる。現状では、骨粗鬆症の治療アプローチは、運動、日光浴、および薬物療法に限定されている。本研究で開発をめざす骨粗鬆症の治療機器は新しい骨粗鬆症の治療概念を備えたモダリティである。また、医療費を削減する可能性や、小型で持ち運び可能な機器として開発できるため、総合病院から在宅医療まで、臨床現場のさまざまな状況で簡便に使用できることが期待される。ショートレンジ UV-LED 機器を使用した治療は、骨粗鬆症に有効な新しい治療アプローチとなる可能性がある。