

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

名古屋大学医学部附属病院のリハビリテーション科 西田 佳弘（にしだ よしひろ）病院教授、整形外科 落合 聡史（おちあい さとし）医員らの研究グループは、発光ダイオード（LED）を用いたショートレンジ^{*1}の紫外線（UV）を低エネルギーで副作用少なく照射することで閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘出マウスにおいて血清ビタミン D レベルを増加させ、骨強度を改善させたことを明らかにしました。

閉経後骨粗鬆症では加齢性骨粗鬆症とは異なったメカニズムで骨折のリスクが高くなり、その結果生活の質を著しく低下させうる病態です。ビタミン D は骨の代謝に必要不可欠であり、閉経後骨粗鬆症および加齢性骨粗鬆症のいずれに対してもビタミン D を充足させることが重要です。しかしながら、高齢者のみならず多くの閉経後女性においても十分なビタミン D を摂取できていないことが問題となっています。以前当研究グループでは、低エネルギーの UV-LED の照射が加齢性骨粗鬆症モデルである老化マウスにおいてビタミン D の効果的な供給方法になることを明らかにしました。今回は閉経後骨粗鬆症に対して低エネルギーの UV-LED 照射が有効な治療につながるかを調査しました。

以前当研究グループで、生体への有害作用が少なくビタミン D の供給に有効な UV-LED の最小エネルギーの照射条件を決定しました。今回はその照射条件で、卵巣摘出マウスに対して UV-LED を照射しました。その結果、ビタミン D 欠乏状態においては UV-LED を照射したマウスは照射しなかったマウスよりも血液中のビタミン D の値が増加しており、骨皮質の厚み・骨強度とも増加していることを確認しました。また、明らかな皮膚障害を認めませんでした。

この研究結果はビタミン D を安全かつ効率的に供給し、骨粗鬆症を予防・治療するための新しい治療機器の開発につながる成果です。

本研究結果は、国際科学誌「Scientific Reports」（英国時間 2021 年 4 月 12 日付の電子版）に掲載されました。

ポイント

- UV-LED 照射はビタミン D 欠乏・卵巣摘出マウスモデルにおいてビタミン D の供給効果を認め、骨皮質厚・骨強度の増加を認めた。

1. 背景

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、および重大な経済的負担に関連しています。効率的で安価、そして身体への侵襲が最小限の新しい装置を開発できれば、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ます。

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ます。ビタミン D は骨代謝に重要ですが、骨粗鬆症の年配の女性の大多数は、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ます。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いう報告があります。

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ません。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ます。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ます。

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ました。

2. 研究成果

①卵巣摘出後の UV 照射のタイミングの決定

閉経後骨粗鬆症モデルを作成するために卵巣摘出術 (OVX) が適切に行われたかどうかを評価し、さらに C57BL/6^{※2} 雌マウスにおいて OVX 後に骨の変化が何週間後に生じるかを調べました。この結果によって、本実験における UV 照射のタイミングを決定しました。結果的に、OVX の 8 週間後が、本実験での UV 放射の適切なタイミングであると考えられました。

②血清ビタミン D、骨形態および骨強度試験への影響

C57BL/6 雌マウスは以下の 4 つのグループに分けられました：UV 照射なしのビタミン D 充足群 (Vit.D + UV-)、UV 照射ありのビタミン D 充足群 (Vit.D + UV+)、UV 照射なしのビタミン D 欠乏群、(Vit.D-UV-)、および UV 照射ありのビタミン D 欠乏群 (Vit.D-UV+)。すべてのマウスは 16 週齢で卵巣摘出をされました。血清ビタミン D の値は、Vit.D-UV-と比較して Vit.D-UV+で増加しました (図 1)。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+で有意に増加しました (図 2)。大腿骨の骨強度試験では、Vit.D-UV-と比較して Vit.D-UV+で剛性が増加しました (図 3)。組織評価では、 μ CT^{※3} 検査の結果と同様に皮質骨は Vit.D-UV+の方が Vit.D-UV-よりも厚みを認めました (図 4)。

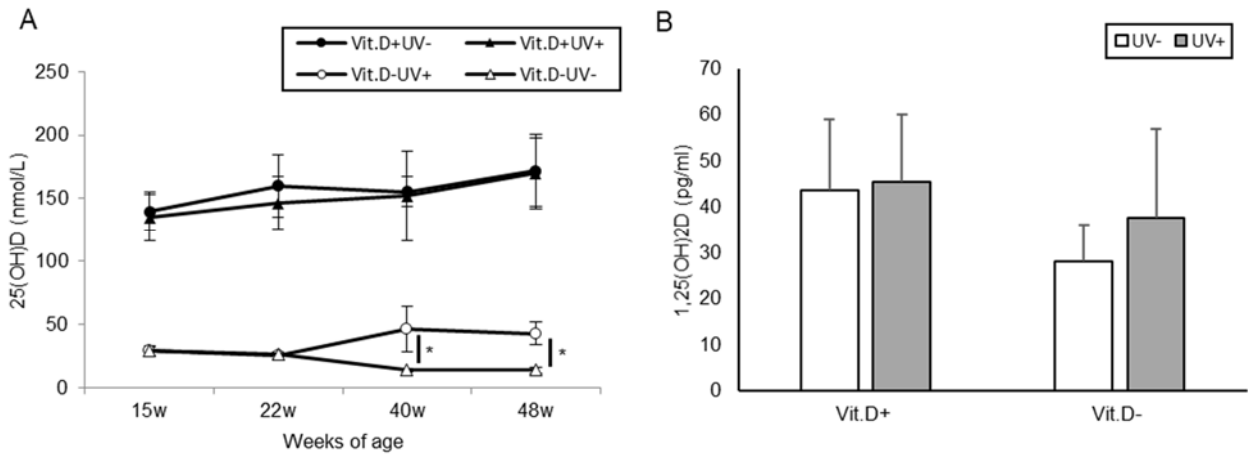


図 1. 各群の血清ビタミン D の値

(A) 15 からから 48 週齢にかけての 25(OH)D^{※4} (B) 48 週齢での 1,25(OH)₂D^{※5} *p<0.05

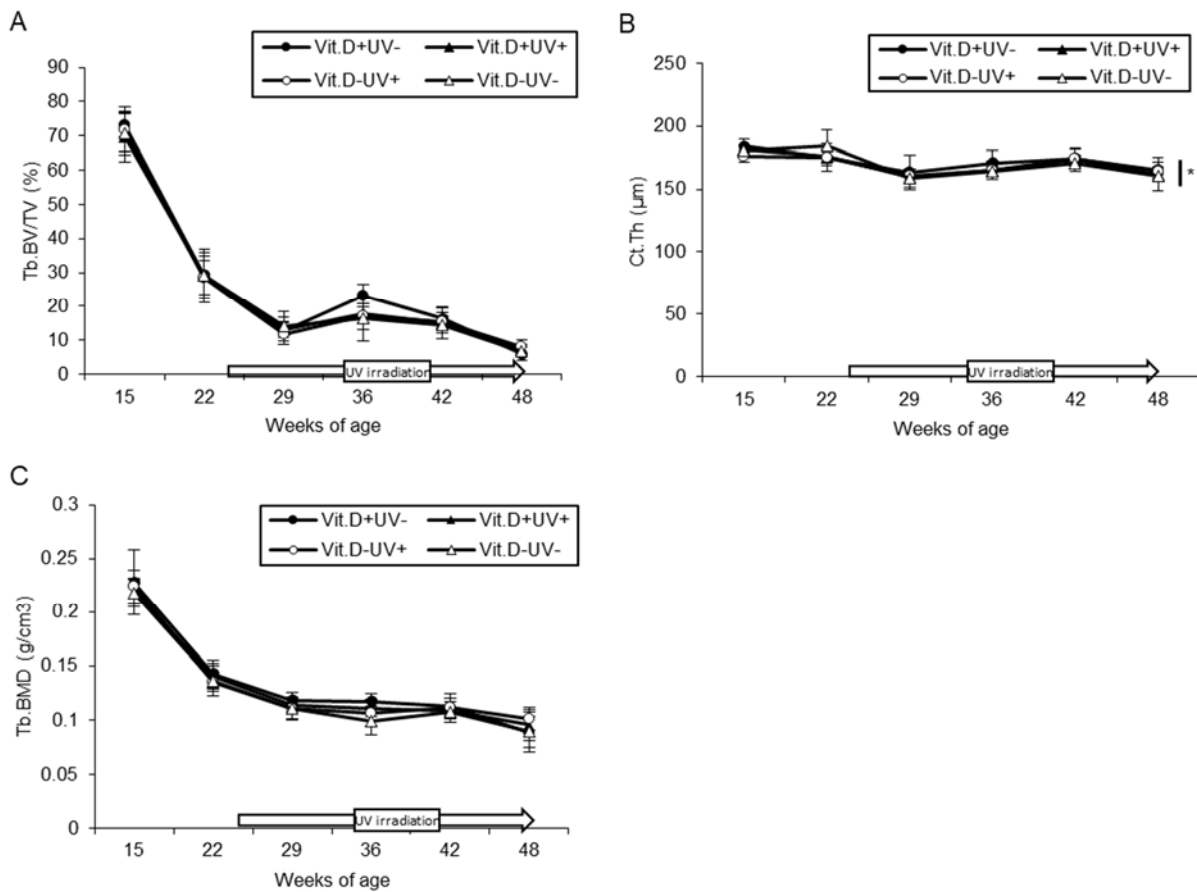


図 2. μ CT による右大腿骨遠位部の骨形態の解析結果

(A) 15 からから 48 週齢にかけての骨量 (B) 15 からから 48 週齢にかけての皮質骨厚
(C) 15 からから 48 週齢にかけての骨密度 *p<0.05

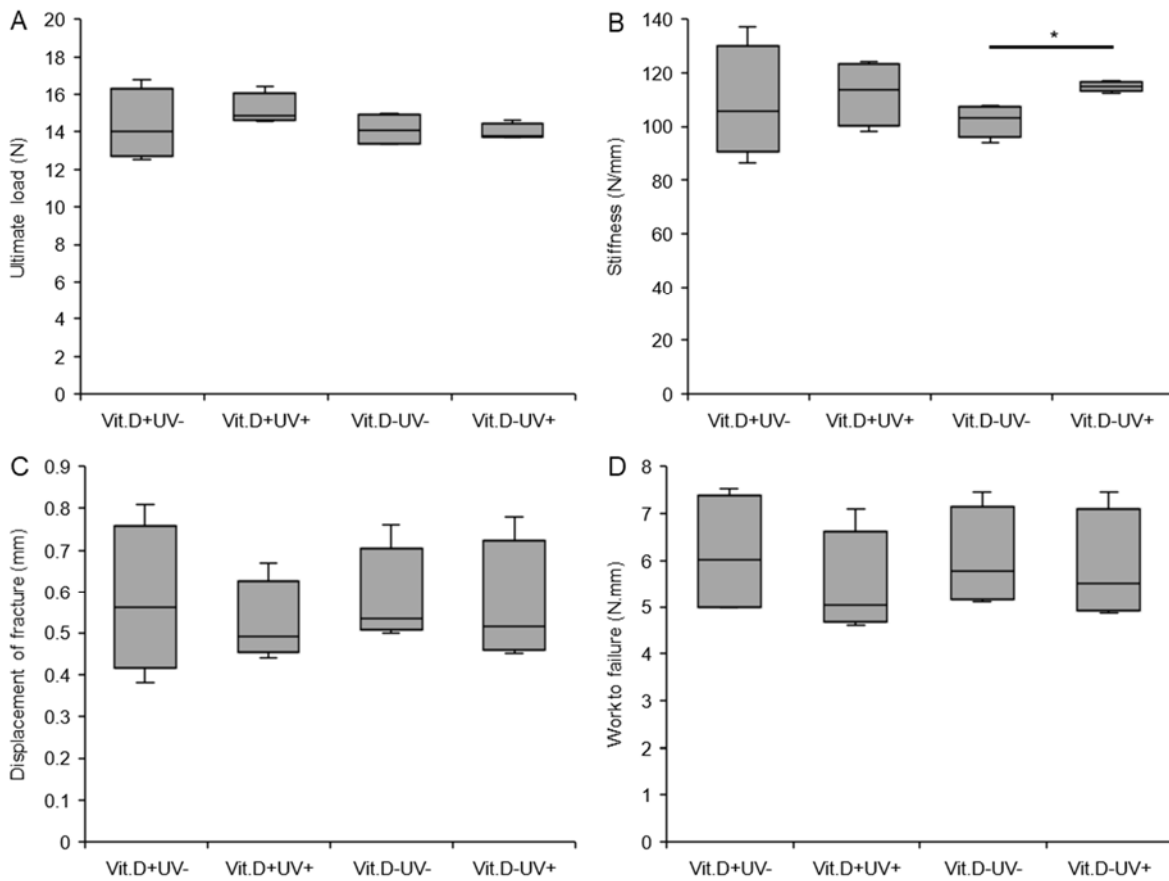


図 3. 48 週齢の大腿骨の 3 点曲げ試験による骨強度試験
(A) 最大荷重 (B) 剛性 (C) 破断変位 (D) エネルギー

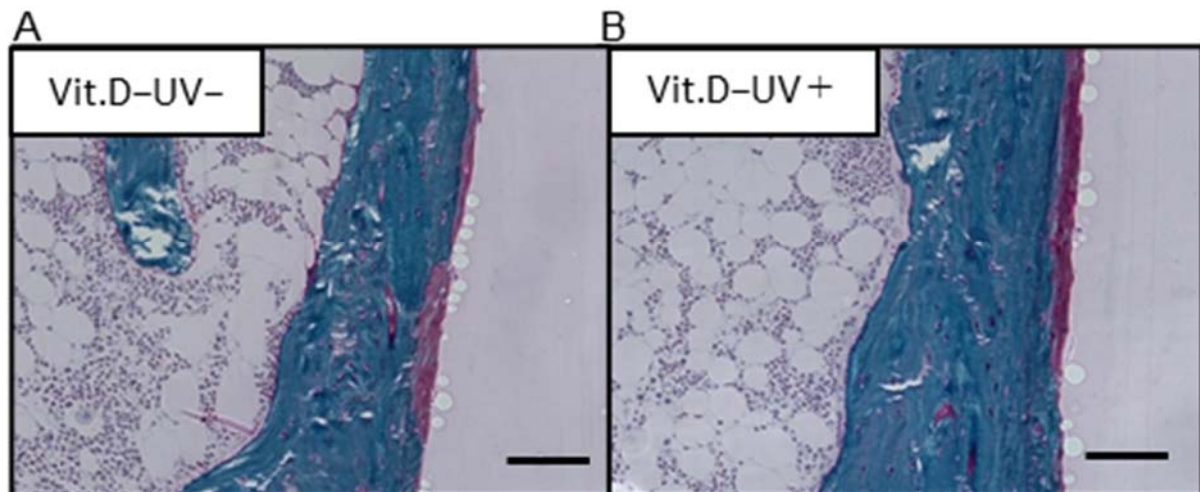


図 4. 48 週齢の左大腿骨遠位部の Villanueva-Goldner 染色^{※6}の結果
皮質骨の厚みは (A) Vit.D-UV- と比べ、(B) Vit.D-UV+ の方が厚い

3. 今後の展開

LED デバイス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ります。これまでのところ、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ます。骨粗鬆症の治療装置は、新しい骨粗鬆症の治療概念を備えたモダリティであり、さらに医療費を削減する可能性があります。また小型で持ち運び可能なデバイス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ます。ショートレンジ UV-LED デバイスを使用した治療は、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ります。

4. 用語説明

※1 ショートレンジ: 紫外線の波長が狭い範囲に限定されていることを表します。LED による UV の特徴で、目的の紫外線以外の波長をほとんど発光しません。

※2 C57BL/6: ヒトの疾患のモデルとして最も広く使用されているマウスです。

※3 μ CT: 3D での X 線イメージングで極めて微細な構造を評価することができます。

※4 25(OH)D: 貯蔵型ビタミン D と呼ばれ、体内のビタミン D 量を反映します。

※5 1,25(OH)2D: 活性型ビタミン D と呼ばれ、腎臓などで貯蔵型ビタミン D がこの型に変換されて生理作用を示します。

※6 Villanueva-Goldner 染色: 骨のカルシウムを除去しない染色方法の一つで骨の形態や類骨の評価に適しています。

5. 発表雑誌

掲雑誌名: Scientific Reports

論文タイトル: Short-range UV-LED irradiation in postmenopausal osteoporosis using ovariectomized mice

著者: Satoshi Ochiai¹⁾, MD, Yoshihiro Nishida^{*1)2)}, MD, PhD, Yoshitoshi Higuchi¹⁾, MD, PhD, Daigo Morita¹⁾, MD, PhD, Kazuya Makida¹⁾, MD, PhD, Taisuke Seki¹⁾, MD, PhD, Kunihiro Ikuta¹⁾³⁾, MD, PhD, Shiro Imagama¹⁾, MD, PhD

所属: 1) Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

2) Department of Rehabilitation Medicine, Nagoya University Hospital

3) Medical Genome Center, Nagoya University Hospital

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86730-0>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_Rep_210412en.pdf