



# Higher-intensity ultrasound accelerates fracture healing via mechanosensitive ion channel Piezo1

井上, 翔太

---

(Degree)

博士 (保健学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Date of Publication)

2025-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8909号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490134>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(様式 3)

## 論文内容の要旨

専攻領域           リハビリテーション科学

専攻分野           運動機能障害学

氏       名           井上 翔太

論文題目 (外国語の場合は、その和訳を ( ) を付して併記すること。)

Higher-intensity ultrasound accelerates fracture healing  
via mechanosensitive ion channel Piezo1

(高強度の超音波は機械感受性イオンチャネル Piezo1 を介  
して骨折治癒を促進する)

論文内容の要旨 (1,000字~2,000字でまとめること。)

骨粗鬆症を基盤として生じる脆弱性骨折は、若年者の骨折よりも骨癒合に要する期間が長く、生命予後にまで影響を及ぼすため、より短期間で骨折を治癒させることが求められる。低出力超音波パルス (Low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS) は骨折治癒期間を短縮する治療手段として臨床で広く用いられている。しかし 2017 年に報告されたシステマティックレビュー・メタアナリシスにおいて、LIPUS が骨折治癒を促進しないことが実証され、LIPUS の治療効果に疑問が生じている。我々はこれまでに、LIPUS よりも高強度の超音波がより高い骨形成能を有することを明らかにしてきた。一方で、臨床的な内軟骨性骨化により治癒する横断骨折に対する治療効果は不明である。そこで、本研究では LIPUS よりも高強度の超音波が横断骨折の治癒に与える影響を明らかにするとともに、その治癒メカニズムを解明することを目的とした。

マウスの脆弱性大腿骨骨幹部骨折モデルに対して、LIPUS に該当する  $0.04 \text{ W/cm}^2$ 、またはより高強度の  $0.2 \text{ W/cm}^2$  の超音波による治療を毎日 20 分間実施した。骨折作製 1、2、3、4 週時点で大腿骨を採取し、形態学的、組織学的、生体力学的解析を実施し、超音波照射が骨折治癒過程に与える影響を調査した。その結果、LIPUS は骨折治癒に影響しなかったが、より高強度の超音波は骨折仮骨の石灰

化を増強し、骨折部の力学的強度の回復を促進した。また、より高強度の超音波を照射した骨折仮骨では、軟骨量および骨芽細胞数の増加が確認され、LIPUSよりも高強度の超音波が骨折早期の軟骨形成と骨芽細胞分化を刺激することで骨折後の内軟骨性骨化を促進できることが明らかとなった。

次に、超音波が骨折治癒を促進するメカニズムについて検証した。骨折部に経皮的に送達される超音波が生物学的効果を発揮するためには、超音波が機械受容器に感受され、機械的信号が細胞内の生化学的信号に変換される必要がある。そこで、機械感受性イオンチャネルのひとつである Piezo1 に着目した。Piezo1 阻害剤である GsMTx4 を投与した骨折マウスに超音波を照射したところ、超音波照射後の仮骨の石灰化の促進や骨芽細胞数の増加が減弱することが確認され、超音波による骨折治癒促進には Piezo1 が関与していることが明らかとなった。また、MC3T3-E1 骨芽細胞株と Ocy454 骨細胞株の三次元共培養系において、Piezo1 のノックダウン実験を実施した。骨細胞の Piezo1 をノックダウンし、超音波を照射したところ、超音波照射後の Runx2 や Alpl などの骨芽細胞の骨形成関連遺伝子の発現が減弱した。したがって、超音波による骨芽細胞性骨形成の促進には、骨細胞の Piezo1 を介したメカノトランスダクションが必要であることが示唆された。

本研究結果から、LIPUS より高強度の超音波が内軟骨性骨化を促進し、骨折治癒を加速できることが見出された。また、その治癒メカニズムとして、骨細胞 Piezo1 による超音波刺激の感受・応答が重要であることが明らかとなった。

指導教員氏名：森山 英樹

(別紙1)

## 論文審査の結果の要旨

氏名	井上 翔太			
論文題目	Higher-intensity ultrasound accelerates fracture healing via mechanosensitive ion channel Piezo1 (高強度の超音波は機械感受性イオンチャネルPiezo1を介して骨折治癒を促進する) (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)			
審査委員	区分	職名	氏名	
	主査	教授	森山 英樹	
	副査	教授	秋末 敏宏	
	副査			印
	副査			印
要 旨				
<p>本研究は、低出力超音波パルス (Low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS) より高強度の超音波が横断骨折の治癒に与える影響を明らかにするとともに、その治癒メカニズムを解明することを目的とした。マウスの脆弱性骨折モデルに対して、LIPUSの強度である0.04 W/cm<sup>2</sup>、またはより高強度の0.2 W/cm<sup>2</sup>の超音波を毎日20分間照射し、骨折治癒過程に与える影響を調査した。その結果、LIPUSは骨折治癒に影響しなかった一方で、LIPUSより高強度の超音波は横断骨折後の仮骨の石灰化を促進し、骨折部の力学的強度を増加させた。また、0.2 W/cm<sup>2</sup>の超音波は骨折仮骨内の肥大軟骨細胞数と骨芽細胞数を増加し、この強度の超音波刺激が横断骨折後の内軟骨性骨化を促進することが明らかとなった。次に、超音波による骨折治癒促進のメカニズムを明らかにするために、機械感受性イオンチャネルPiezo1の阻害実験を実施した。Piezo1阻害剤を投与した骨折マウスに超音波を照射した結果、超音波照射後の仮骨の石灰化の促進や骨芽細胞数の増加が減弱することが確認された。また、骨細胞と骨芽細胞の三次元共培養系において、骨細胞のPiezo1をノックダウンすると、超音波照射後の骨芽細胞性骨形成が減弱することが示され、超音波照射後の骨形成促進には骨細胞Piezo1が関与することが示唆された。本研究は新たな骨折治療法の有効性とその治癒メカニズムを実証する重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、学位申請者の井上翔太は、博士 (保健学) の学位を得る資格があると認める。</p>				
掲載論文名・著者名・掲載 (予定) 誌名・巻 (号), 頁, 発行 (予定) 年を記入してください。 Higher-intensity ultrasound accelerates fracture healing via mechanosensitive ion channel Piezo1. Inoue S, Li C, Hatakeyama J, Jiang H, Kuroki H, Moriyama H. Bone 177:116916, 2023.				