

令和元年6月13日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17182

研究課題名(和文)薬剤関連顎骨壊死に対する新規予防・治療法の開拓

研究課題名(英文)Development of new prevention and treatment methods for Medication-Related Osteo Necrosis of the Jaw

研究代表者

安波 礼之(YASUNAMI, NORIYUKI)

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：00758021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：難治性の骨露出を特徴とする骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(MRONJ)は顎骨に特異的に発症するため、歯科分野において大きな問題となっている。原因は十分に解明されておらず、また治療法も確立されていないのが現状である。そこで、本研究ではMRONJモデルの確立を行い、MRONJに対する新規予防法、治療法を模索すること目的とした。4週齢雌性Wistar系ラットに対し、Zoledronic acidおよびDexamethasoneを投与した結果、抜歯後抜歯窩周囲は骨露出を呈し骨露出部位は腐骨様組織が観察された。今後はこのMRONJ様ラットを用い、MRONJに対する新規予防・治療法を模索していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、骨吸収抑制薬や抗RANKL抗体による副作用として顎骨壊死や骨髄炎に似た骨露出が報告されるようになってきた。この薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)において確立した予防・治療法がないのが現状である。本実験において、MRONJ様ラットを作製できることを確認した。すなわち、このモデルを用いることによって難治性であるMRONJに対する新規予防・治療法を模索することが可能である。今後はこのMRONJ様ラットを用いてMRONJに対する新規予防・治療法を模索していく予定である。

研究成果の概要(英文)：Medication-Related Osteo Necrosis of the Jaw (MRONJ) marked by necrosis of bone is a big problem in dental field. However, the causes have not solved yet and there is no treatment for it. The aim of the present study was to search for new treatment and prevention methods of MRONJ. The Zoledronic acid and Dexamethasone was injected into the percutaneous administration of rat. After the maxillary right first molar of rat was extracted, we confirmed bone exposure and sequestration at the extraction socket. We are going to research about new treatment and prevention methods for MRONJ with it.

研究分野：インプラント

キーワード：MRONJ

1. 研究開始当初の背景

我が国においては、人口の急速な高齢化に伴い、骨粗鬆症患者が年々増加しており、その人数は約 1300 万人と推測されている。一般的に骨粗鬆症治療薬として、ビスフォスフォネート製剤 (BPs) が用いられているが、副作用として、難治性の骨露出を特徴とする BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) が生じることが問題となっている。また、BPs とは異なる作用機序で骨吸収を抑制するデノスマブによっても顎骨壊死が生じることが報告され、現在では、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw) という用語が用いられている。この MRONJ は顎骨に特異的に発症するため、歯科分野において大きな問題となっている。MRONJ の危険因子としては歯科外科処置、顎骨への感染等が挙げられるが、原因が十分に解明されておらず、また治療法も確立されていないのが現状である。MRONJ を発症させないために、抜歯等の外科処置前に薬剤の休薬等を行うことが推奨されているが、全身状態の観点から、休薬できないケースも多々存在する。さらには休薬自体が MRONJ 発生のリスクを低下させるか、という点についても有効なエビデンスは存在しない状況である。

2. 研究の目的

現在、MRONJ に対して十分なエビデンスが得られている治療法はなく、経験に基づき治療が行われているのが現状である。現在行われている治療の原則は保存的なアプローチで、洗浄・抗菌薬の投与、BP 系薬剤の中止、デブリートマンなどが挙げられる。MRONJ 発症の仮説として、局所の炎症 骨吸収 骨内 BP の遊離 周囲の細胞の増殖抑制、アポトーシス誘導と考えられており、一度発症すると治癒は極めて困難であることが問題視されている。また、MRONJ 発症後治癒したとしても、発症部位は大きな骨欠損を呈し、その後の補綴治療が難症例になるため、その後の QOL が低下することも問題となっている。そこで、申請者は MRONJ モデルを確立させることで MRONJ に対する新規治療・予防法を見出せるのではと考えた。

3. 研究の方法

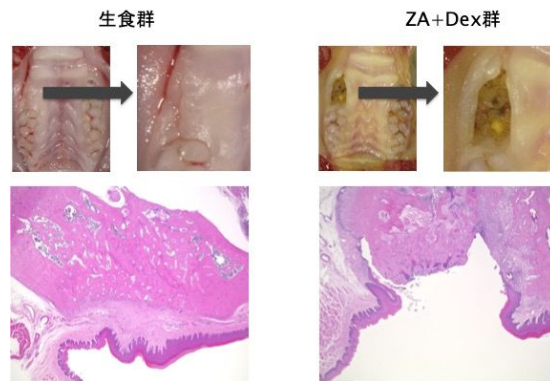
MRONJ 様ラットの作製

4 週齢雌性 Wistar 系ラットに対し、Zoledronic acid (ZA) 0.06mg/kg および Dexamethasone (Dex) 5.0mg/kg を 3 回/週 (ZA + Dex 群: n=7)、control として生食 0.03mL/kg を 3 回/週 (生食群: n=5)、屠殺までの 4 週間腹腔内投与を行った。投与開始 2 週後に上顎右側第一臼歯を抜き、抜歯後 2 週で屠殺、マイクロ CT にて抜歯窩硬組織の形態計測学的評価を行った。その後、抜歯窩周囲組織のパラフィン切片を作製、HE 染色を行い、組織学的評価を行った。

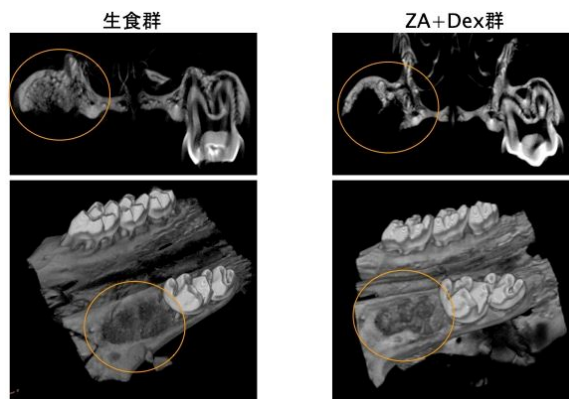
4. 研究成果

MRONJ 様ラットの作製

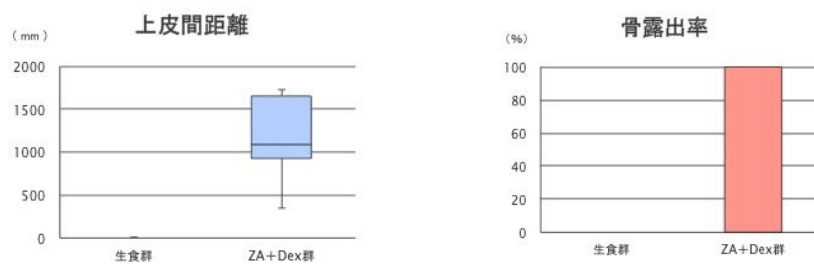
生食群は全数において抜歯窩の完全な上皮化を認めたが、ZA + Dex 群において完全な上皮化を認めるものはおらず、顕著な骨露出を認めた。また、マイクロ CT 像においては ZA + Dex 群において抜歯窩における骨の新生は認められなかった。



[図 1] 抜歯窩後 2 週 of 組織切片像 (HE 染色)



[図 2] 抜歯窩後 2 週 of マイクロ CT 像



[図 3] 抜歯窩上部の上皮間距離及び骨露出率

4 週齡雌性 Wistar 系ラットに対し、ZA および Dex を投与することによって MRONJ 様ラットを作製することが可能であることを確認した。

今後はこの MRONJ 様ラットを用い、MRONJ に対する新規予防法、治療法について模索していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。