

令和 5 年 10 月 23 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09555

研究課題名(和文)ロコモティブシンドロームに対応したテリパラチドによる安全な歯科治療戦略

研究課題名(英文) Safe Dental Treatment Strategies with Teriparatide for Locomotive Syndrome

研究代表者

吉賀 大午 (Yoshiga, Daigo)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：10507784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：われわれはBRONJのモデルラット、テリパラチド治療モデルを開発してきた。BPs投与した群ではLPS負荷によりBRONJの発症を確認できた。これらのラットモデルを用いてテリパラチドを前投与、後投与で検討した。いずれのラット群においても粘膜潰瘍や膿瘍、瘻孔形成、骨露出は認められなかった。またH-E染色を行った。脱灰標本を用いて新生骨面積および壊死骨面積の測定を行ったところ、生理食塩水群では広範囲の壊死骨が骨穿孔部周囲に形成されており、穿孔部における新生骨面積は極めて小さいか皆無であることが確認できた。一方、テリパラチド群では投与において骨穿孔部周囲および内腔における新生骨形成が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年超高齢化社会となった日本において医療費の財政負担が大きな問題となっているが、特に高齢者の医療費は増加の一途をたどっている。実際に現在骨粗鬆症患者は日本において1000万人を超え、社会的な問題となっており超高齢化がそれに拍車をかけている。骨粗鬆症の治療法は多様に存在するがビスホスホネート(BPs)が有効な第1選択的治療薬となっているのは周知の事実である。そこでわれわれは独自に開発したラットBRONJモデルを用いて、BPsとは違うメカニズムで骨粗鬆症の治療を目指すテリパラチドを用いてその効果を検討してきた。私の研究は日本の一っりょう日削減にとって重要かつ必要な研究である。

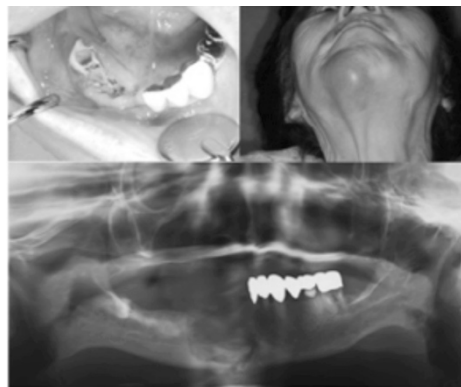
研究成果の概要(英文)：We have made a rat model of BRONJ and a teriparatide-treated model of BRONJ in which BPs-treated rats developed BRONJ after LPS loading. We investigated the effects of pre-treatment and post-treatment of teriparatide in these rat models. No mucosal ulcer, abscess, fistula formation, or bone exposure was observed in either group of rats. H-E staining was performed. The area of new bone and necrotic bone was measured using demineralized specimens. In the saline group, extensive necrotic bone was formed around the perforation site, and the area of new bone at the perforation site was very small or none. On the other hand, in the teriparatide group, new bone formation was observed around the periapical area and in the lumen during administration.

研究分野：口腔内科学分野

キーワード：MRONJ BRONJ Teriparatide

## 1. 研究開始当初の背景

近年超高齢化社会となった日本において医療費の財政における負担が大変な問題となっている。特に高齢者にかかる医療費は増加の一途をたどっており、その要因の一つに寝たきり老人が挙げられる。寝たきりとなる原因として約20%が骨折によるもので、骨が脆弱になる骨粗鬆症が大きく関係している。現在骨粗鬆症患者は日本において1000万人を超え、社会的にも問題となっている。骨粗鬆症の治療法は多様に存在するがビスホスホネート(BPs)が有効な第1選択的治療薬となっている。またBPsは他に癌の骨転移抑制薬としても有効な治療薬として使用されている。しかし、BPsを投与されている患者が抜歯などの外科的歯科治療を受けた後に、図1のような顎骨壊死(Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: BRONJ)を発症する事例を2003年に米国のMarxが初めて報告し、近年BPsやその他の骨吸収抑制薬による薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の関連性を示唆する報告が相次いで報告されており、口腔という領域は小さい臓器ながら、話す食べるなどわれわれ国民のQOLに大きく関与するため、このBRONJに対する吃緊な対応が迫られている。一方でBRONJ予防のため抜歯前のBPs休薬を行ったため3~5%に大腿骨や腰椎など病的骨折を起こし患者のQOLが著しく低下する事も問題となっている。そこでわれわれはロコモシンドローム対応しつつ、かつBRONJ予防を行うためのテリパラチドによるエビデンス構築を目的とし研究を行ってきた。



## 2. 研究の目的

BRONJの治療法としては現在のところポジションペーパーおよび日本口腔外科学会で外科療法および保存療法が推奨されているが、保存療法の場合は治療期間が長くなる傾向があり、また治療に難渋するケースも少なくない。また、やむを得ずBPsを継続する場合は再発のリスクを常に背負っている状態で生活を送るようになるケースも少なくない。現在のところBRONJの発症に関しては、BPsによる破骨細胞のアポトーシスによって、骨のリモデリングの抑制、その他に血管新生抑制による創傷治癒遅延、口腔内細菌の増殖促進、骨面への接着亢進により、細菌感染を促すことなどが複合的に関連して発症するのではないかと考えられている。また免疫の関与に関しては仮説の段階であった。そこでわれわれはBRONJの発症原因の解明および新規治療法の確立をテーマに研究を開始した。BRONJが顎骨特異的に起こるという事実があるが、この理由の一つに口腔内は細菌に暴露されやすい環境であることを挙げる。そこで免疫(特に自然免疫)が深く関わっているのではないかという仮説を立てわれわれは研究を進め、BPsによる自然免疫の関与、特にLPSシグナルの関与を明らかにした(Muratsu D, Yoshiga D et al. PLOS ONE. 2013)。また、BRONJのモデルラットの開発を行い、AA菌およびLPSとBPsによるBRONJモデルを開発した。われわれは容易にこれらのモ

デルラットを利用できる環境にあり、BRONJによる顎骨壊死を評価してきた。世界中の研究者がこういったモデルの開発に力を入れBRONJの病態解明を急いでいる一方で、BRONJの効率的で効果的な治療法はまだないため新規治療法の開発が渴望されている。一方、重度の副甲状腺機能亢進症では、骨量の減少が認められる。これは副甲状腺ホルモン (*Parathyroid Hormone* : PTH) の過剰な状態が持続するため、骨形成よりも骨吸収が促進して、骨量が減少し二次性の骨粗鬆症を生じるためと言われている。ラットにヒトPTHを持続注入した実験では、破骨細胞の分化を促進するRANKLの発現が増加し、オステオプロテゲリンおよび骨芽細胞特異的転写因子、オステオカルシンなどの骨形成関連遺伝子の発現が減少することが確認されている。したがって、ヒトPTH (1-34) であるテリパラチド (TPTD) を持続的に皮下投与すると骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。ところがTPTDを1日1回の投与頻度で間歇的に投与すると、全く異なる骨の反応が得られる。TPTD間歇投与によって、骨芽細胞の分化が促進され、一方で骨芽細胞の細胞死を抑制する。われわれはBPsおよびTPTD投与による影響を検討し、最終的には骨粗鬆症による病的骨折の予防と外科的歯科治療によるMRONJ発症予防を目的とし、国民のQOL向上とロコモシンドローム予防によるわが国の医療費における問題解決のためのEBM構築の礎となることを目的とする。

### 3. 研究の方法

BRONJ重症例のように保存的治療で難渋している症例に対する新しいエビデンスに基づいた治療法を開発を目的としている。BRONJラットモデルを用いてテリパラチドの投与がBRONJに及ぼす治療効果を検討した。ラット顎骨をマイクロCTで画像評価、およびHE染色標本により骨破壊の統計処理を行う。さらにテリパラチドの毎日投与と、週1度の投与では骨芽細胞、破骨細胞に与える影響が異なるとの報告があるが(Nakamura T et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012)、実際にBRONJに対しての効果についてラットモデルを用いて治療効果を検討した。その際の検討事項として、われわれの報告した論文にもあるが(Muratsu D, Yoshiga D et al. PLOS ONE. 2013, Yoshiga D et al. Osteoporos Int. 2013)、骨代謝マーカー (NTX, P1NP) を計測し比較検討する。さらにテリパラチドの炎症マーカーに対する効果も検討した。

### 4. 研究成果

われわれは独自に開発したラットBRONJモデルを用いて、BPsとは違うメカニズムで骨粗鬆症の治療を目指すテリパラチドを用いてその効果を検討した。われわれはBRONJのモデルラット、テリパラチド治療モデルを開発した。BPs投与した群ではAA菌およびLPS負荷によりBRONJの発症を確認できた。そこで、これらのラットモデルを用いてテリパラチドを投与検討した。いずれのラット群においても粘膜潰瘍や膿瘍、瘻孔形成、骨露出は認められなかった。また、安楽死処分時の平均体重はテリパラチド群でやや高値であったが、有意差は認められなかった。またH-E染色を行った。脱灰標本を用いて新生骨面積および壊死骨面積の測定を行ったところ、下顎骨、大腿骨ともに、生理食塩水群では広範囲の壊死骨が骨穿孔部周囲に形成されており、穿孔部における新生骨面積は極めて小さいか皆無であることが確認できた。一方、テリパラチド群では投与群ではいずれも骨穿孔部周囲および内腔における新生骨形成が認められ、壊死骨面積は生理食塩水群と比較して有意をもって縮小していることが確認できた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshiga D	4. 巻 21
2. 論文標題 Effective ancillary role and long-term course of daily or weekly teriparatide treatment on refractory medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a clinical case series.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.	6. 最初と最後の頁 335-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjoms.2021.10.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morishita Kota, Yamada Shin-ichi, Kawakita Akiko, Hashidume Masao, Tachibana Akira, Takeuchi Noritami, Ohbayashi Yumiko, Kanno Takahiro, Yoshiga Daigo, Narai Takashi, Sasaki Noboru, Shinohara Hisayuki, Uzawa Narikazu, Miyake Minoru, Tominaga Kazuhiro, Kodani Isamu, Umeda Masahiro, Kurita Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.01.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 H. Ikeda, D. Yoshiga, S. Kokabu, W. Ariyoshi, H. Tsurushima, O. Sakaguchi, J. Tanaka, J. Kaneko, M. Habu, M. Sasaguri, E. Jimi, T. Nishihara, I. Yoshioka, K. Tominaga	4. 巻 31
2. 論文標題 Evaluation of therapeutic effects of teriparatide in a rat model of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 333-341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakao Yuko, Hikiji Hisako, Okinaga Toshinori, Takeuchi Jun, Habu Manabu, Yoshiga Daigo, Yoshioka Izumi, Nishihara Tatsuji, Ariyoshi Wataru	4. 巻 512
2. 論文標題 Accumulation of hyaluronic acid in stromal cells modulates osteoclast formation by regulation of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 537 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiotsugu Shohei, Okinaga Toshinori, Habu Manabu, Yoshiga Daigo, Yoshioka Izumi, Nishihara Tatsuji, Ariyoshi Wataru	4. 巻 39
2. 論文標題 The Biological Effects of Interleukin-17A on Adhesion Molecules Expression and Foam Cell Formation in Atherosclerotic Lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Interferon & Cytokine Research	6. 最初と最後の頁 694 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jir.2019.0034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Joujima T., Oda M., Sasaguri M., Habu M., Kataoka S., Miyamura Y., Wakasugi-Sato N., Matsumoto-Takeda S., Takahashi O., Kokuryo S., Sago T., Yoshiga D., Tanaka T., Morimoto Y.	4. 巻 49
2. 論文標題 Evaluation of velopharyngeal function using high-speed cine-magnetic resonance imaging based on T2-weighted sequences: a preliminary study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 432 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2019.08.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 吉賀 大午
2. 発表標題 がん患者の骨転移に対する高用量骨吸収抑制薬前の歯科介入に関する臨床的検討
3. 学会等名 第66回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiga D
2. 発表標題 Depth of invasion determined by MRI in tongue cancer can be a predictor of cervical lymph node metastasis
3. 学会等名 第11回ネパール口腔外科学会学術大会・第11回日本ネパール口腔外科学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天元晋介 吉賀大午 田部士郎 引地尚子 富永和宏 吉岡 泉
2. 発表標題 リボ多糖 (LPS) 存在下でのゾレドロネートのMC3T3-E1骨芽細胞様細胞分化への影響
3. 学会等名 第74回日本口腔科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 天本晋輔 吉賀大午 田部士郎 引地尚子 鶴島弘基 坂口修 田中純平 大谷泰志 吉岡泉 富永和宏
2. 発表標題 LPS 存在下でのゾレドロネートの MC3T3-E1 骨芽細胞様細胞分化への影響
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉賀大午
2. 発表標題 BRONJモデルラットにおける遺伝子組み換えヒト副甲状腺ホルモン (Teriparatide) による治療効果に関する研究
3. 学会等名 第27回日本有病者歯科医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉賀大午
2. 発表標題 BRONJモデルラットにおける遺伝子組み換えヒト副甲状腺ホルモン (Teriparatide) による治療効果に関する研究
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 吉賀大午	4. 発行年 2021年
2. 出版社 MEDIA 出版	5. 総ページ数 223
3. 書名 蛍光観察法と口腔粘膜疾患 ~開業医に知ってほしい基本と実践	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	笹栗 正明  (Sasaguri Masaaki)  (00225898)	九州歯科大学・歯学部・准教授   (27102)	
研究分担者	松尾 拡  (Matsuo Kou)  (70238971)	九州歯科大学・歯学部・教授   (27102)	
研究分担者	竹内 弘  (Takeuchi Hiroshi)  (70304813)	九州歯科大学・歯学部・教授   (27102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------