

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17216

研究課題名（和文）薬剤関連顎骨壊死に対する亜鉛イオンを用いた新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel treatment for medication-related osteonecrosis of the jaw using zinc ions

研究代表者

逸見 朋陽（Hemmi, Tomoharu）

山形大学・医学部・客員研究員

研究者番号：60811924

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）：薬剤関連顎骨壊死の発症機序は不明である。疾患に対しての新規治療を検討するに際してその発症機序を解明することが必要不可欠である。本研究では、ビスホスホネート系薬剤と機械的ストレスが歯肉線維芽細胞に与える影響を調査した。その結果、ビスホスホネート系薬剤による歯肉線維芽細胞への障害的な影響は、機械的ストレスにより増幅することが確認された。これにより、薬剤関連顎骨壊死が臓器特異的に発症する要因として機械的ストレスが影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はビスホスホネート系薬剤および機械的ストレスが歯肉線維芽細胞に与える影響を調査することで、薬剤関連顎骨壊死の発症メカニズムを探ることを目的とした。有効な治療法が確立されていない同疾患の発症メカニズムを調査することは新規治療法の検討に繋がり、ひいては疾患で苦しむ患者への利益となりえる。

研究成果の概要（英文）：The pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw is unknown. In order to develop new treatments for the disease it is essential to elucidate the pathogenesis of it. In the present study, we investigated the effects of bisphosphonates and mechanical stress on gingival fibroblasts. As a result, it was confirmed that the disruptive effects of bisphosphonates on gingival fibroblasts were amplified by mechanical stress. This suggests that mechanical stress may be a factor in the organ-specific development of medication-related osteonecrosis of the jaw.

研究分野：薬剤関連顎骨壊死

キーワード：薬剤関連顎骨壊死 歯肉線維芽細胞 ビスホスホネート系薬剤 機械的ストレス

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ビスホスホネート(Bisphosphonate: BP) 製剤は、ピロホスファターゼの類似体であり、破骨細胞を抑制することで骨リモデリングに影響を与える。BP 製剤は窒素含有、非含有に分類され、前者に分類されるゾレドロン酸(Zoledronate: ZA) やパミドロン酸は非常に強力な作用を有するとされる。このような薬理効果から、ZA をはじめとした BP 製剤は骨粗鬆症や悪性腫瘍骨転移など、様々な疾患に対して使用されているが、その重大な副作用の一つとして薬剤関連顎骨壊死 (Medication - related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) が知られている。

MRONJ は一般的に難治性であり、発症すると患者の QOL に多大な影響を与える。近年 MRONJ 発症リスク因子の特定や、有効な治療方法についての検討が盛んに行われているものの、発症や病変進行に関するメカニズムについては依然として不明な点が多い。

以前から BP 製剤による破骨細胞や骨芽細胞を介した骨ターンオーバーに対する影響が検討されてきたが、粘膜欠損を伴う骨壊死病変が MRONJ の典型的な臨床所見であること、骨組織を被覆する口腔粘膜組織が外的要因に対するバリアーとして働くと考えられることから、BP 製剤の口腔内軟組織に対する影響も検討されている。

口腔内には口腔内常在菌が存在し、歯肉は常にその暴露にさらされている。これに対して歯肉線維芽細胞(Human gingival fibroblasts: HGFs) が細胞外マトリックスの主成分である一型コラーゲンを産生し、その結合組織上に厚い角化層が形成されることで歯槽骨は口腔環境から遮断される。さらに、口腔内軟組織は炎症性サイトカインを産生し口腔内細菌に化学的に抵抗すると考えられている。また歯肉に加わる絶え間ない機械的ストレスも、口腔内環境に特有な条件である。咬合力などに起因する適度な機械的ストレスは、HGFs による結合組織のホメオスタシス維持に不可欠と考えられているが、一方で過度な機械的ストレスは歯周組織からの過剰な炎症性サイトカイン産生を惹起し、その結果として骨リモデリングにまで影響を及ぼすことが知られている。

2. 研究の目的

これらの理由から、BP 製剤および機械的ストレスなどが複合的に作用することが、MRONJ の顎骨特異的な発症に関与している可能性がある。しかしながら、機械的ストレスおよび BP 製剤が HGFs に与える影響を検討した研究報告は、我々が渉猟しうる限り存在しない。そこで本研究は、ZA と機械的ストレスが HGFs に及ぼす影響を調査することで、MRONJ 発症メカニズムを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

BP 製剤および機械的ストレスが HGF に与える影響を以下の方法で測定した。

- ・細胞活性 (MTT assay)
- ・各種遺伝子・タンパク発現 (PCR・ELISA)
- ・コラーゲン発現 (シリウスレッド染色)

4. 研究成果

BP 製剤による歯肉線維芽細胞への障害的な影響は、機械的ストレスにより増幅することが確認された。これにより、薬剤関連顎骨壊死が臓器特異的に発症する要因として機械的ストレスが影響を与えている可能性が示唆された。

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〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------