

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19055

研究課題名(和文)薬剤関連顎骨壊死における新規治療法の開拓

研究課題名(英文)Development of new treatment methods on medication related osteonecrosis of the jaw

研究代表者

安波 礼之(Noriyuki, Yasunami)

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)において確立した予防・治療法がないのが問題視されている。我々は、脂質異常症治療薬であるスタチンを用いて、抜歯窩の骨形成促進・軟組織治癒促進効果を報告してきた。そこで、「スタチンはMRONJの治癒を促進する」という仮説を立て、MRONJに対するスタチンの治癒効果の検証を行うこととした。MRONJ様ラットを用い、MRONJ発症部位近傍にフルバスタチンを投与し評価を行った。結果として軟組織・硬組織ともにスタチンを投与することでMRONJの治癒を促進することを確認した。以上よりフルバスタチンの局所単回投与はMRONJに対する新規治療法とな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

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様ラットにフルバスタチンを単回局所投与することによってMRONJの治癒を促進することを確認した。すなわち、フルバスタチンの局所単回投与はMRONJに対する新規治療法となる可能性が示唆された。難治性であり、治療方法が確立されていないMRONJの新規治療法になる可能性があり、社会的意義があると考えられる。

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. We have reported the effects of statins, which are drugs for dyslipidemia, on promoting bone formation and soft tissue healing in the extraction socket. Therefore, we hypothesized that statins promote the healing of MRONJ and verified the healing effect of statins on MRONJ. Using MRONJ-like rats, fluvastatin was administered and evaluated near the site of MRONJ onset. As a result, it was confirmed that the administration of statins in both soft and hard tissues promotes healing.

研究分野：歯科補綴

キーワード：MRONJ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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。

我々の研究室では、スタチン(HMG-CoA reductase inhibitors)の多面的効果に着目して研究報告を行ってきた。スタチンとは、脂質異常症の治療薬 (Goldstein,1990 Endo,1992)で、副作用がほとんどなく安全で安価・安定な薬剤であり、変性を起こしにくく、保管や運搬が容易なため、世界中で幅広く使用されている。また、コレステロールを低下させるだけでなく、骨形成促進作用 (Mundy,1999)、骨質・骨量の改善効果 (Ayukawa,2009 Masuzaki,2010)、抗炎症作用 (Sakoda,2006 Rego,2007)、抗菌作用 (Jerwood,2008)、血管新生促進作用 (Altieri,2001 Maeda,2004 Liu,2009)、皮膚の治癒促

進作用(Vukelic,2010)など、多面的作用が数多く報告されている。そこで申請者は、この多面的作用に着目し、抜歯後スタチンを局所投与することによって、抜歯窩の治癒を促進することを報告した(Yasunami,2015)。

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、申請者はスタチンの多面的作用である、抗炎症・抗菌作用、血管新生促進作用、口腔軟組織治癒促進作用、骨形成促進作用に着目し、スタチンにより MRONJ を予防し治癒を促進するのではと考えた。

そこで、スタチンの多面的作用を用い、スタチンを局所投与することにより MRONJ の発症を抑制し、治癒を促進するという仮説を立て、スタチンの MRONJ に対する予防および治療効果について検証することを目的とする

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去し、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。

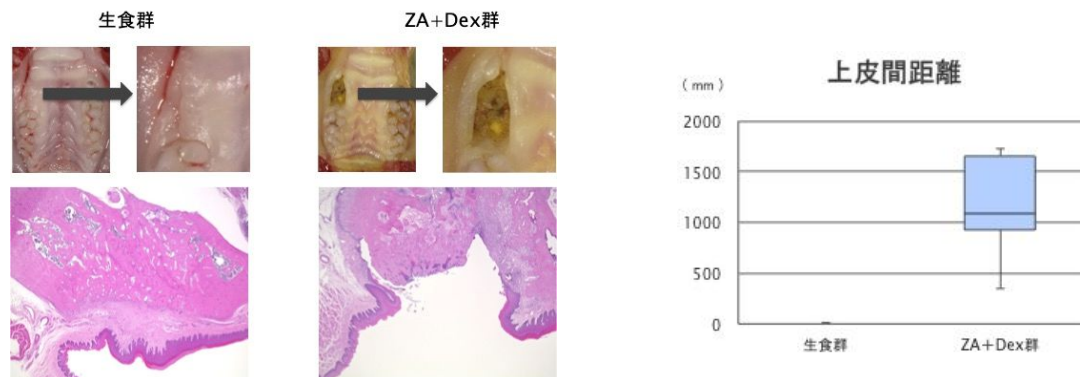
スタチンによる MRONJ 発症後の治癒効果の検証

実験と同様の手順で作製した MRONJ 様ラットにおいて、抜歯後 2 週で MRONJ 様症状を確認後、抜歯のみ (非投与群 : n=7) を control として、抜歯窩近傍に fluvastatin 1.0mg/kg (FS-L 群 : n=7) 10.0mg/kg (FS-H 群 : n=7) を局所単回局所投与した。投与後 2 週で屠殺後、マイクロ CT にて抜歯窩硬組織の形態計測学的評価を行い、その後抜歯窩周囲組織のパラフィン切片を作製、Ladewig's fibrin 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 週の組織切片像 (HE 染色)

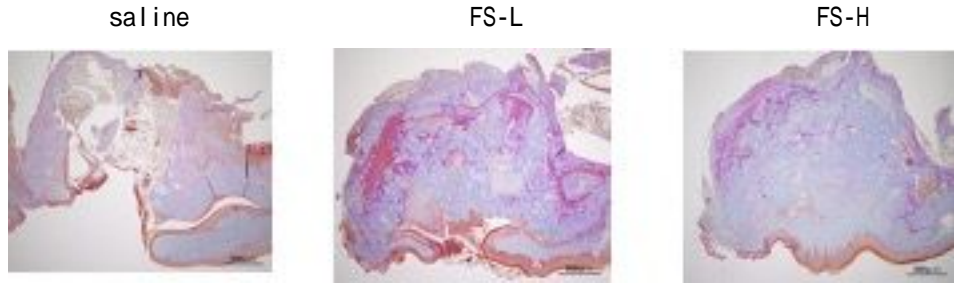


[図 2] 抜歯窩後 2 週のマイクロ CT 像

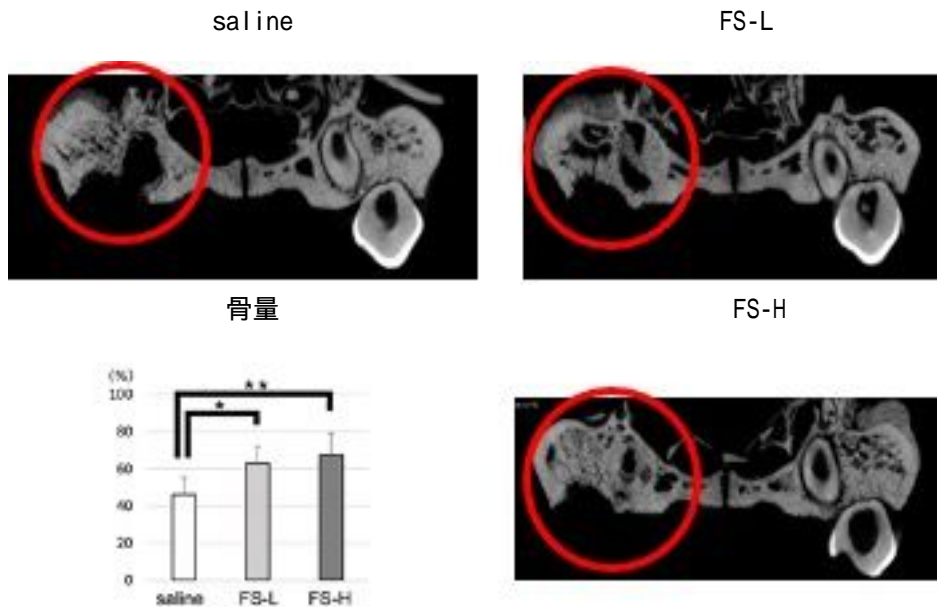
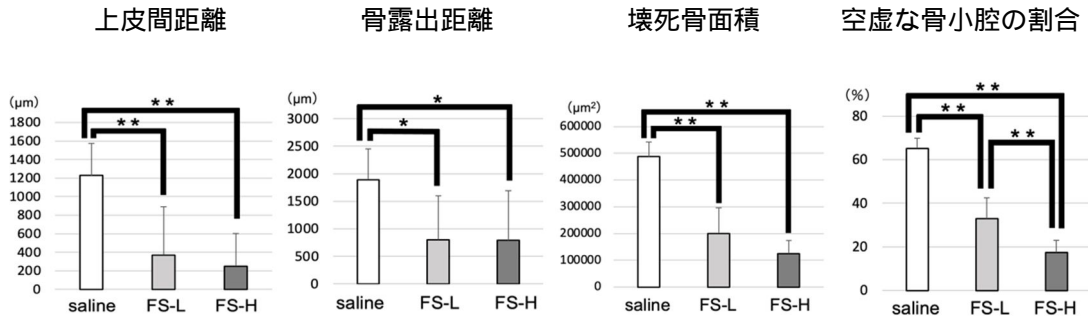
スタチンによる MRONJ 発症後の治癒効果の検証

saline 群においては、すべてのラット抜歯窩で上皮の封鎖は認めず、壊死骨形成を伴う大きな骨露出を認めた。一方、フルバスタチン投与群では上皮の封鎖または封鎖傾向を認めた。骨量は、saline 群と比較して FS-L 群と FS-H 群で有意に大きくなった。壊死骨面積は、saline 群と比較して、FS-L 群と FS-H 群で有意に小さくなった。空虚な骨小腔の割合は、3

群間で有意差を認め、スタチンの量が多くなるほど、有意に小さくなった。



[図3] 投与後2週の抜歯窩組織切片像



[図4] 投与後2週のマイクロCT像

以上から、フルバスタチンの局所単回投与は MRONJ に対する新規治療法となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Adachi Naomi, Ayukawa Yasunori, Yasunami Noriyuki, Furuhashi Akihiro, Imai Mikio, Sanda Koma, Atsuta Ikiru, Koyano Kiyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Preventive effect of fluvastatin on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5620
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-61724-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Haraguchi Takuya, Ayukawa Yasunori, Shibata Yukie, Takeshita Toru, Atsuta Ikiru, Ogino Yoichiro, Yasunami Noriyuki, Yamashita Yoshihisa, Koyano Kiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of Calcium Chloride Hydrothermal Treatment of Titanium on Protein, Cellular, and Bacterial Adhesion Properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2627 ~ 2627
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9082627	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sanda Koma, Ayukawa Yasunori, Yasunami Noriyuki, Adachi Naomi, Furuhashi Akihiro, Imai Mikio, Matsunaka Ken, Koyano Kiyoshi	4. 巻 93
2. 論文標題 Therapeutic effect of fluvastatin on medication related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 837 ~ 846
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JPER.21-0294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ikue Narimatsu, Ikiru Atsuta, Yasunori Ayukawa, Wakana Oshiro, Noriyuki Yasunami, Akihiro Furuhashi, Kiyoshi Koyano
2. 発表標題 Epithelial and connective tissue sealing around titanium implants with various typical surface finishes.
3. 学会等名 Kyudai Oral Bioscience & OBT Research Center Joint International Symposium 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足立奈織美, 鮎川保則, 安波礼之, 古橋明大, 今井実喜生, 三田公麿, 熱田生, 古谷野潔.
2. 発表標題 脂質異常症治療薬フルバスタチンによる薬剤関連顎骨壊死発症リスク低減効果の検討.
3. 学会等名 第129回公益社団法人日本補綴歯科学会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三田公麿, 鮎川保則, 安波礼之, 足立奈織美, 古橋明大, 今井実喜生, 松中健, 古谷野潔.
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死に対するフルバスタチンの治療効果の検証.
3. 学会等名 日本口腔インプラント学会第51回本部学術大会.
4. 発表年 2021年

〔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
---------	---------