

機関番号：27102

研究種目：基盤研究 (C) 一般

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20592410

研究課題名 (和文) 小児ステロイド性顎骨骨粗鬆症に対する臨床応用を目指した骨吸収抑制剤の開発

研究課題名 (英文) Development of the resorption of bone restrainer aiming at clinical application for the child steroid-related jawbone osteoporosis

研究代表者：牧 憲司 (Maki Kenshi)

九州歯科大学 歯学部 教授

研究者番号：60209400

研究成果の概要 (和文)：グルココルチコイド (GC) は、重篤な喘息、若年性の関節リウマチ、慢性的な腎疾患などの様々疾患の治療に使用されている。しかしながらGCの使用を6ヶ月以上使用することにより、GC誘発性の骨粗鬆症を約50%の患者が惹起すると報告されている。GCを小児期に投与すると骨粗鬆症のみならず、骨の成長発育抑制が惹起されることが報告されている。しかしながら小児期におけるGCが顎骨の骨代謝や骨微細構造に及ぼす影響については知られていない。ビスフォスフォネートは、骨粗鬆症の治療薬として広く使用されており、その化学構造と作用メカニズムの違いにより2つに大別される。リセドロネートのような窒素含有ビスフォスフォネートは、エチドロネートやクロドロネートのような窒素非含有ビスフォスフォネートに比較し、はるかに高い破骨細胞抑制作用がある。しかしながら、成長発育期の窒素含有ビスフォスフォネートがGC誘発性骨粗鬆症を惹起している顎骨の骨形成や骨構造への効果に関する報告は少なく解明されていない。

リセドロネートがステロイド性骨粗鬆症を惹起した成長期ラット脛骨および顎骨に対して比較検討することである。5週齢のWistar系雄ラットに対して、グルココルチコイド (GC) 30mg/kgを6週間経口投与し、骨粗鬆症検査は、pQCTによる解析、非脱灰標本による組織形態計測を行い比較検討の発症を確認した後、リセドロネート0 (生理食塩水)、0.5, 1.0mg/kgを4週間経口投与した。実験終了10日前と3日前カルセイン8mg/kgを皮下投与した。実験終了後、両部位を摘出した。

その結果、リセドロネートは、皮質骨の骨形成を促進することによって下顎骨の成長遅延を回復させた。骨量、骨強度低下は回復したところから、リセドロネートは、成長期ステロイド性骨粗鬆症に対して有効であることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)： Glucocorticoids are used to treat various disease, such as severe asthma ,rheumatoid arthritis, and chronic renal disease,but the incidence rates. But the incidence rate of glucocorticoid-induced osteoporosis is approximately 50% in patients treated for 6 months or longer. In children,not only osteoporosis but also growth retardation occurred with choronic glucocorticoid therapy. However, little is known about the bone metabolism and bone architecture of the mandible with GC induced osteoporosis in children and adolescens. Bisphosphanate which are widely use to manage adluts with osteoporosis are divided into 2 classes according to their chemical structure and mechanism of action. The nitrogen-containing bisphosphonates ,such as risedoronate ,are markedly more potent inhibitors of osteoclastic bone resorption than nonnitrogen-containing bisphosphonates ,such as etidronate and clodronate. Hover,the effectts of nitrogen-containing bisphosphonates on bone structure and bone formation of the mandible in cases of established GC induced osteoporosis during the growth syage are unknown.

The aim of the present study was to estimate the effects of the tibia and mandible in growing rats treated with glucocorticoid (GC) 5-week-old male Wistar rats were given oral risedronate were given oral in dose of (saline), 0.5, or 1.0 mg/kg/day for 4 weeks following administration of oral prednisolone in dose of 30 mg/kg/2 days for 6 weeks.

In trabecular bone, risedronate improved the GC induced decreases in bone cross-sectional area and bone mineral content. Risedronate increased bone density and also formed dense bone microarchitecture by reducing in bone turnover rate. In cortical bone, risedronate improved GC induced decreases in bone cross-sectional area and bone mineral content.

交付決

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1200,000	360,000	1560,000
2009年度	1400,000	420,000	1820,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3100,000	930,000	4030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正小児系歯学

キーワード：ステロイド、リセドロネート、顎骨、破骨細胞

1. 研究開始当初の背景：近年、喘息などのアレルギー疾患を持つ小児の増加により、ステロイド製剤は必要不可欠となっている。ステロイドは強力な抗炎症作用や免疫抑制作用を有し、喘息やアレルギー疾患などの治療に効果的である一方、小児患者においては成長障害や骨粗鬆症などの副作用が重大な問題となっている。またステロイド使用患者の3～5割が続発性骨粗鬆症を惹起すると言われていた。これまで我々は、成長期ラットにステロイド製剤を投与すると顎骨や大腿骨、脛骨の成長を抑制また骨量、骨強度および骨質が低下することを画像解析装置および末梢骨塩定量専用 CT 装置 (pQCT) 3D マイクロ CT を用いて明らかにしてきた。

2. 研究の目的：成人における続発性ステロイド性骨粗鬆症の治療および管理には、破骨細胞をターゲットとしたビスホスホネート (BP) が第一選択薬として用いられている。しかし、BP の長期投与による骨質の低下や、特に近年報告されている顎骨壊死などの副作用が問題視されている。小児期での BP 投与の顎骨への影響は、報告が少なく、不明な点が多い。そこで新生代 BP であるリセドロネートをステロイド性骨粗鬆症モデルラットに対して投与し、その影響を検索した。

3. 研究の方法：成長期ステロイド性骨

粗鬆症モデルラットに対してリセドロネートを投与し、脛骨と下顎骨の pQCT による骨構造の解析、非脱灰標本による組織形態計測を行い、リセドロネートが脛骨、下顎骨に及ぼす影響について比較検討を行った。

4. 研究成果：リセドロネートは、皮質骨の骨形成を促進することによって下顎骨の成長遅延を回復させたが、脛骨の骨幹部では、骨形成を抑制したため、成長遅延を回復できなかった。両部位ともに骨量、骨強度を回復したことから、リセドロネートは成長期ステロイド性骨粗鬆症に対して有効であることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

Watanabe K., Imamura H., Uchikanbori S., Fujita Y., Maki K.: Effects of restricted calcium intake on bone and maxillofacial growth. Angle Orthod 78:445-452, 2008.

Fujita Y, Watanabe K, Uchikanbori S, Maki K. Effects of risedronate on cortical and trabecular bone of the mandible in glucocorticoid-treated growing rats. Am J Orthod Dentofacial Orthop 139: 267-277, 2011.

Fujita Y, Konoo T, Maki K: Short-term etidronate prevents glucocorticoid-induced bone debility of the mandible in growing rats. Orthod Craniofacial Res 11:187-195, 2008.

Hashiguchi D, Fukushima H, Yasuda H, Masuda W, Tomikawa M, Morikawa K, Maki K, Jimi E. Mineral Trioxide Aggregate inhibits osteoclastic bone resorption. J Dent Res 90:912-917, 2011.

Hashiguchi D, Fukushima H, Nakamura M, Morikawa K, Yasuda H, Udagawa N, Maki K, Jimi E: Mineral trioxide aggregate solution inhibits osteoclast differentiation through the maintenance of osteoprotegerin expression in osteoblasts. J Biomed Mater Res A. 96:358-364, 2011.

長谷川 薫, 牧 憲司: ビスフォスフォネートが小児期ステロイド性骨粗鬆症モデルラット脛骨の骨代謝回転に及ぼす影響. 九州歯会誌 63:32-43, 2009.

[学会発表] (計 5 件)

橋口大輔、福島桂子、中尾加代子、福島秀文、自見英治郎、牧 憲司: MTAは破骨細胞の分化を抑制する。第 26 回日本小児歯科学会九州地方会大会および総会、2008.11.23, 沖縄。

藤田優子、野村信人、田窪二郎、内上堀伸作、渡辺幸嗣、牧 憲司: 成長期ラット顎骨の骨動態にステロイドとビスフォスフォネートが及ぼす影響 — 組織形態計測および微細構造解析 —。第 46 回日本小児歯科学会、2008.6.12-13, 埼玉。

藤田優子、渡辺幸嗣、牧 憲司: リセドロネートがステロイド性骨粗鬆症を惹起した成長期ラット脛骨の軟骨内骨化および膜性骨化に及ぼす影響。第 47 回日本小児歯科学会、2009, 5. 14-15.

橋口大輔、福島秀文、森川和政、自見英治郎、牧 憲司: MTAセメントは破骨細胞の分化の抑制と機能抑制により骨吸収を抑制する。第48回日本小児歯科学会、2010, 5.19-20, 名古屋

永井香絵、中村仁美、福島秀文、自見英治郎、牧 憲司: 破骨細胞による骨吸収におけるp130CASの役割。2010.12.2, 3. 日本小児歯科学会秋期大会, 郡山市。

[図書] (計 件)
[産業財産権]
○出願状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計◇件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牧 憲司 (Maki Kenshi)
九州歯科大学 歯学部 教授
研究者番号: 60209400

(2) 研究分担者

自見英治郎 (Jimi eijiro)
九州歯科大学 歯学部 教授
研究者番号: 40276598
福島秀文 (Fukushima Hidefumi)
九州歯科大学 歯学部 助教
研究者番号: 70412624

(3) 連携研究者

()
研究者番号: