

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：34519
研究種目：奨励研究
研究期間：2020～2020
課題番号：20H01118
研究課題名 N-acetylcysteineの骨治癒促進効果の検討

研究代表者

押谷 将之 (Masayuki, Oshitani)

兵庫医科大学・医学部・歯科医師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：ゾレドロン酸（ZOL）を用いて作成した顎骨壊死モデルに抗酸化ストレス剤であるN-acetylcysteine（NAC）を投与し抜歯を行い、抜歯窩骨性治癒への影響を検討した。マウスをZOL+NAC投与群とZOL単独投与群に分け、NACを単回投与した後に両群にZOLを7日間投与した。投与翌日上顎片側臼歯の抜歯を行い、さらにZOLを4日間投与し上顎骨を採取した。上顎骨のHE、TRAP染色を行い、骨性治癒への影響を病理組織学的に評価した。結果は健側の上顎臼歯周囲の破骨細胞数はZOL+NAC投与群でZOL単独投与群より増加を認めたと、抜歯窩の骨性治癒および抜歯窩周囲の破骨細胞数に差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らはゾレドロン酸（ZOL）と酸化ストレス誘発剤であるL-ブチオニン-スルホキシミン（BSO）をマウスに投与し、酸化ストレス（OS）がARONJの発生の一因となっていることを報告した。今回の研究では、我々が作成した顎骨壊死モデルにNACを投与し、顎骨壊死への影響を検討することで、ARONJの予防や治療の発展につなげることを目的とする。ZOL投与により破骨細胞のアポトーシスが促進され、骨吸収が抑制される。健側の上顎臼歯周囲の破骨細胞数がZOL+NAC投与群で増加したことにより、NACはZOLによる破骨細胞のアポトーシスを抑制する可能性が示唆された。

研究分野：口腔科学

キーワード：N-acetylcysteine ゾレドロン酸 抜歯

1. 研究の目的

骨吸収抑制薬であるビスホスホネート(BP)および抗 RANKL 抗体デノスマブの投与患者の増加に伴い、副作用である骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)の発症報告が増加している。リスク因子として糖尿病や外科処置が知られているが、加齢もリスク因子の一つである。

老化は酸化ストレス(OS)の増加により促進される。OS は細胞内の酸化還元反応の不均衡により引き起こされる生体に有害な作用であり、OS により還元型グルタチオン(GSH)を代表とする抗酸化酵素の活性が低下した結果、様々な障害が引き起こされる。近年、OS と骨の加齢との関連が報告されている(Ichiseki T, et al. Rheumatology 2006)が、ARONJ との関係性は明らかにされていなかった。申請者らの研究グループはゾレドロン酸(ZOL)と酸化ストレス誘発剤である L-ブチオニン-スルホキシミン(BSO)をマウスに投与し、OS が ARONJ の発生の一因となっていることを報告した(Tamaoka J, et al. Exp Ther Med.17,1440-1448,2019)。

主に鎮咳薬として使用されている N-acetylcysteine(NAC)は、直接的に活性酸素種を消去する役割をもつ抗酸化ストレス剤であり、細胞内に取り込まれた後、GSH へと変化することで細胞の酸化ストレスに対する抵抗性を増大させ、強力な抗酸化作用を示す。NAC は生体材料の細胞親和性の向上や創傷感染予防、骨芽細胞の分化促進による骨再生加速効果を示すことが報告されている(Yamada M, et al. Ann Jpn Prosthodont Soc 5.411-413,2013)。

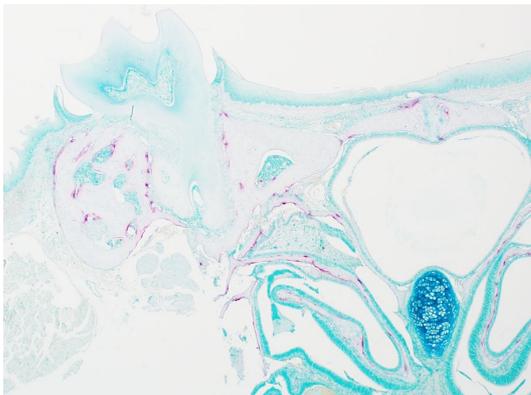
今回の研究では、我々が作成した顎骨壊死モデルに NAC を投与し、顎骨壊死への影響を検討することで、ARONJ の予防や治療の発展につなげることを目的とする。

2. 研究成果

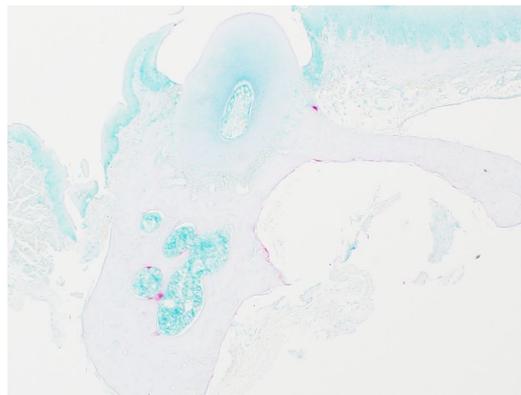
骨吸収抑制薬としてゾレドロン酸 (ZOL) を用いた。6 週齢の C57BL/6J マウスを無作為に ZOL+NAC 投与群と ZOL 単独投与群に分け、NAC (1000 mg/kg/day) を単回投与した後に両群に ZOL (250µg/25g/day) を 7 日間投与した。投与翌日に両群のマウスの上顎片側臼歯の抜歯を行い、さらに ZOL を 4 日間投与し屠殺、上顎骨を採取した。そして上顎骨の HE、TRAP 染色を行い、骨性治癒への影響を病理組織学的に評価した。

【結果】

- ・健側の上顎臼歯周囲の破骨細胞数は NAC+ZOL 投与群で ZOL 単独投与群より増加を認めた。(下図)
- ・抜歯窩の骨性治癒および抜歯窩周囲の破骨細胞数に明らかな差は認めなかった。



ZOL + NAC



ZOL

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〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------