

令和 6 年 4 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18737

研究課題名（和文）活性型ビタミンD3誘導体：エルデカルシトールの骨破壊性疾患の治療への応用

研究課題名（英文）Treatment of Bone Resorptive Diseases with Activated Vitamin D3 Derivative:
Eldecalcitol

研究代表者

森田 麻友（Morita, Mayu）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・非常勤講師

研究者番号：30624639

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）：顎顔面外科領域では、口腔内疾患に伴う骨吸収や骨破壊が多く見られる。特に、ビスホスホネート製剤の使用による顎骨壊死は深刻な問題である。本研究では、マウス実験において、ゾレドロン酸投与中に行われた歯の抜歯が顎骨壊死を誘発することが明らかになった。さらに、特定の薬剤（VD3やED71）の投与が顎骨壊死の発症を阻害する可能性が示された。これらの結果から、VD3やED71の投与が、ゾレドロン酸治療中の患者における歯の抜歯による顎骨壊死の予防に有効である可能性が示唆された。今後の臨床研究によって、これらの治療法の有効性と安全性が確認されることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、VDの抗炎症作用が注目されており、免疫調整、抗炎症作用などの作用もあることが既に報告されている。VDやその誘導体エルデカルシトールは、くる病骨軟化症、骨粗鬆症などの治療として広く用いられている。しかしながら、炎症性の骨破壊性疾患におけるVDの作用については、解明されていない点も多かった。研究では、炎症を伴う骨破壊性疾患に対するVDの分子メカニズムを解明した。VDやその誘導体は既に臨床において用いられていることから、口腔顎顔面外科領域における抗炎症性作用の機序を解明したことで、今後、その適応を広げ、口腔外科学領域の炎症性疾患においても、新たな治療の可能性を導けると考える。

研究成果の概要（英文）：In the field of maxillofacial surgery, bone resorption and bone destruction associated with oral diseases are commonly observed. Particularly, osteonecrosis of the jaw (ONJ) due to the use of bisphosphonate agents is a serious concern. This study revealed in mouse experiments that tooth extraction performed during zoledronic acid administration induces ONJ. Furthermore, the administration of specific agents such as VD3 and ED71 showed potential in inhibiting the onset of ONJ. These results suggest the effectiveness of VD3 and ED71 administration in preventing ONJ caused by tooth extraction in patients undergoing zoledronic acid therapy. Clinical studies in the future are expected to confirm the efficacy and safety of these treatment methods.

研究分野：骨代謝

キーワード：骨代謝

1. 研究開始当初の背景

これまで、さまざまな細胞、組織、臓器レベルで VD の抗炎症作用は報告されているが、骨に対しての作用は、不明な点も多い。骨粗鬆症などの治療に使用されていることから分かるように、in vivo においては骨吸収を抑制する働きを示す。しかしながら、これまで大きな謎とされていたのは、in vitro においては、骨を吸収する破骨細胞を増加させるという点である。近年、VD と骨に対する研究において、破骨細胞を骨に近づけないようにすることで骨吸収を抑制していると報告された。VD の生理的作用は、多岐にわたるが、我々は、炎症性の骨破壊疾患に着目をした。口腔内は、細菌に常に触れている場所であり、急性・慢性問わずほとんどの人が一生の間に口腔内に炎症性の疾患を罹患する。顎骨の骨破壊が起こると審美的、食事の摂取などを含めた機能性を損ない、QOL が著しく低下をする。

VD もしくはその前駆体 ED が治療に使用することができれば、これまで既に臨床に使用させていた薬剤を、炎症性骨破壊疾患の治療として使用できる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

口腔顎顔面外科領域では口腔内疾患の多くに骨吸収や骨破壊などを伴う炎症性疾患が多く認められる。ビスホスホネート製剤などによる骨吸収製剤の副作用である顎骨壊死も炎症を伴う骨破壊性疾患のひとつである。申請者はこれまで、ビスホスホネート製剤を投与したマウスを用い、ブドウ球菌接種による感染性骨壊死マウスモデルで、IL-1,IL-6,IL-17,TNF などの炎症性サイトカインが、骨壊死の発生や破骨細胞を介した骨破壊を引き起こすことを明らかにした。また、その骨破壊性マウスモデルにビタミン D (以下:VD) を投与すると、骨壊死が抑制されることを明らかにしている。近年、VD の抗炎症作用が注目されており、そこで本研究では、炎症を伴骨破壊性疾患に対する VD の分子メカニズムを解明し、新たな治療方法の確立を目指す。

VD の欠乏は、くる病や、骨軟化症などを引き起こす。VD やその誘導体エルデカルシトール(以下:ED)はこれらの病気や骨粗鬆症などの治療として広く用いられている。また、VD には、免疫調整、抗炎症作用などの作用もあることが既に報告されている。炎症性の骨破壊性疾患においての VD の作用については、解明されていない点も多い。VD やその誘導体は既に臨床において用いられていることから、口腔顎顔面外科領域における抗炎症性作用の機序を解明することができれば、その適応を広げ、口腔外科学領域の炎症性疾患においても、新たな治療の可能性を導けると考えた。

3. 研究の方法

マウスは、8 週齢の雌の C57BL/6 を使用した。ビスホスホネート製剤(ゾレンドロネート 500 μ g/kg/week)を投与したマウスの薬剤投与 1 週間後に抜歯を行い、顎骨壊死マウスモデルを作製した。ゾレンドロネートを投与する 1 週間前より VD3 もしくは ED71 を 0.5 μ g/kg/day を抜歯直前より連続投与し、歯牙の抜去を行った。抜歯後も ED71 を 0.5 μ g/kg/day を連続投与し、抜歯後 6 週後に歯牙周囲の顎骨の解析を行った。

また、破骨細胞の培養系に、VD3 や ED71 のふりかけ実験を in vitro でおこなった。破骨細胞の培養の際に、0.2 μ g/ml のゾレンドロネートを添加したものに、VD3 を 10⁻⁶M と ED71 を 10⁻⁶M 添加し、その効果を見た。

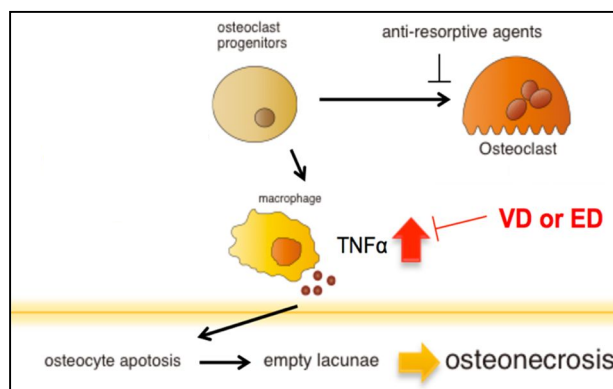
4. 研究成果

病理組織学的所見において、VD3 および ED71 の作用が、骨壊死を抑制することを解明した。VD3 と ED71 が骨壊死を抑制することが分かったが、なぜ、骨壊死を抑制することができたのかを解析するために、申請者は炎症性のサイトカインに着目した。特に、骨壊死が起きていることから、アポトーシスを誘導する炎症性サイトカインである TNF α に変化があるのではないかと考えた。

そこで、上記モデルにおけるマウス血清の ELISA で解析したところ、VD3 および ED71 投与群における TNF α が、コントロール群と比べ、著しく低下していることが分かった(図)。

In vitro の結果からは、VD3 や ED71 は、破骨細胞前駆細胞の炎症性サイトカイン誘導を阻害しないことが分かった。

また、また、臨床において、顎骨壊死を起こした患者が、その骨壊死を起こした外側に不規則な骨の形成がみられることがある。これまで申請者の発表した、マウスの大腿骨で炎症性の骨壊死を



起こしたモデル (Elevation of pro-inflammatory cytokine levels following anti-resorptive drug treatment is required for osteonecrosis development in infectious osteomyelitis. Morita M et al. 2017) においても、骨の外側 (骨膜側) に同様に不規則な骨が形成されていることを確認した。また、in vivo において VD3 や ED71 が、その骨の外側にできる骨形成を抑制している減少がみられた。

申請者は、これらの結果より、骨壊死が起きたことにより、骨細胞が産生する骨芽細胞の抑制する働きのあるスクレロスチンが減少することで、骨形成と骨破壊のバランスが崩れ、骨芽細胞が優位な状態となり不規則な骨形成を起こしていると考えた。また、その骨壊死に陥る原因として、前述の TNF が重要な因子であると考えている。今後は、その下流の因子のカスケードを明らかにしたい。

今回の研究結果より、VD もしくはその前駆体 ED が骨壊死の治療予防に効果的であることがマウス実験により明らかになった。今後、ヒトの治療に使用することができれば、これまで既に臨床に使用させていた薬剤を、炎症性骨破壊疾患の治療として使用できる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tomoya Soma, Ryotaro Iwasaki, Yuiko Sato, Tami Kobayashi, Eri Ito, Tatsuaki Matsumoto, Atsushi Kimura, Kana Miyamoto, Morio Matsumoto, Masaya Nakamura, Mayu Morita, Seiji Asoda, Hiromasa Kawana, Taneaki Nakagawa, Takeshi Miyamoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Osteonecrosis development by tooth extraction in zoledronate treated mice is inhibited by active vitamin D analogues, anti-inflammatory agents or antibiotics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-03966-6	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相馬智也, 森田麻友, 岩崎良太郎, 筋生田整治, 河奈裕正, 中川種昭, 宮本健史
2. 発表標題 ゾレドロンート投与と侵襲的歯科処置は、炎症性サイトカインを上昇させ、骨吸収薬剤関連顎骨壊死を誘発する
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会
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
---------	---------