

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17167

研究課題名（和文）ARONJに対するテリパラチド投与における骨代謝動態および病理組織学的検討

研究課題名（英文）Bone metabolic dynamics and histopathological analysis of teriparatide administration to ARONJ

研究代表者

森下 廣太（Morishita, Kota）

長崎大学・病院（歯学系）・助教

研究者番号：50779519

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）：本研究はテリパラチドがどのような機序でARONJの骨組織に作用しているかを明らかにすることを目的としたものである。多施設による臨床研究で、テリパラチドの間欠投与が臨床的に有効であることが示唆された。また、テリパラチドが骨へ及ぼす影響を調べることを目的として、炎症を惹起させたマウスの頭蓋骨にテリパラチドを投与して骨吸収量や破骨細胞活性を調べた結果、テリパラチド投与により一時的に破骨細胞の数は増加するが、その後、骨吸収量が減少することが確認された。破骨細胞の病理組織学的な解析では、ビスホスホネート製剤の6ヶ月程度の休薬が顎骨組織に及ぼす影響は少ないことが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2003年にビスホスホネート製剤で顎骨壊死が起こることが報告されて以降、同様の顎骨壊死の報告が散見され、現在では広く知られている。骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）は確立された治療法がないため一度発症すると治療に難渋することが多い。また、手術療法の治癒率が高いとする報告が多い一方、全身状態を考慮して手術を回避せざるを得ない症例も多数見受けられる。本研究では、遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン製剤であるテリパラチドがARONJに対して臨床的に有効であることが示唆された。このことより、テリパラチド療法は手術が困難なARONJ症例において、治療法の選択肢の1つとなりうると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to clarify the mechanism by which teriparatide acts on the bone tissue of ARONJ. Multicenter clinical studies have suggested that intermittent administration of teriparatide is clinically effective. In addition, for the purpose of investigating the effect of teriparatide on bone, teriparatide was administered to the inflamed skull of mouse to examine the amount of bone resorption and osteoclast activity. It was confirmed that the number of cells increased, but the amount of bone resorption subsequently decreased. Histopathological analysis of osteoclasts confirmed that withdrawal of the bisphosphonate for about 6 months had little effect on the jaw.

研究分野：外科系歯学

キーワード：ARONJ テリパラチド

1. 研究開始当初の背景

現在、ビスホスホネート製剤(BP 製剤)は骨粗鬆症の第一選択薬として広く使用されている。また、乳癌、前立腺癌などの悪性腫瘍に関連する骨転移、高 Ca 血症など骨関連有害事象の治療薬としても使用されてきている。2003 年に Marx により BP 製剤に関連する顎骨壊死(BRONJ: Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw)が初めて報告され(Marx RE. J Oral Maxillofac Surg 2003)、歯科口腔外科領域、あるいは医科歯科連携領域では重要な問題となっている。加えて、抗 RANKL 抗体、抗 VEGF 抗体など、BP 製剤以外の薬剤においても顎骨壊死が発症することが知られ、2014 年改訂の米国口腔顎顔面外科学会のポジションペーパーでは BP 関連顎骨壊死(BRONJ)との名称から薬剤関連性顎骨壊死(MRONJ: Medication-related osteonecrosis of the Jaw) と名称が変更された。また、顎骨壊死タスクフォースでは BP 製剤、抗 RANKL 抗体は作用機序が異なるが、いずれも破骨細胞をターゲットにすることから骨吸収抑制剤関連顎骨壊死(ARONJ; Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw)と呼称されている。

超高齢社会を迎え骨粗鬆症や悪性腫瘍患者の増加に伴ってビスホスホネート製剤や抗 RANKL 抗体の処方頻度も増加している。日常臨床においてわれわれ歯科医師が ARONJ に遭遇する頻度も多い。これまでのポジションペーパーでは stage に基づいた治療、主に保存療法が推奨されてきた。しかしながら、保存療法では制御困難となり病態の進行をきたし、最終的に顎骨離断に至る症例も存在する。ARONJ の発症、治療等に関しては未だ不明な点も多くこれらの機序を解明することが急務である。保存療法は局所洗浄や抗菌薬の投与など、症状を抑える対症療法が主であり、病態が進行した症例に対して根治が望めないことが多い。一方、外科的治療の治療成績は非常に高いが、年齢や全身状態を考慮し保存的治療を選択せざるを得ない場合が臨床の現場ではしばしばみられる。そこで、侵襲が少なく、且つ、Stage2 以上の進行した症例に対して有効性のある保存的な治療法を開発することは、今後さらに増加することが予想される ARONJ 患者、特に高齢者や多疾患患者に対して治療の選択肢を広げることが可能となると考えられる。

2. 研究の目的

テリパラチドは遺伝子組み換えヒト副甲状腺ホルモン製剤であり、骨芽細胞に作用し骨形成能を有する骨粗鬆症治療薬として用いられている。本来は骨吸収を促進することによって血中カルシウム濃度を増加させる働きがある。ところが、テリパラチドの投与を間欠的に行うと、持続投与とは異なり破骨細胞は減少し、骨芽細胞が著明に増加する一方でアポトーシス数が減少するため骨形成が急速に促進され、骨量が増加し骨微細構造が改善するとされている(Bellido T et al, J Biol Chem, 2003)。2007 年に BRONJ に対するテリパラチドの有効性が報告され(Harper RP and Fung E, J Oral Maxillofac Surg, 2007)、それ以後もテリパラチドの有効性を示す報告が見られるようになった。この治療法は保存療法であり患者の QOL を低下させることなく症状を改善することが期待されるが、その作用機序、病理組織学的な変化は不明確なことが多い。

ARONJ は病理組織学的には骨髄炎の所見を呈していることが多いが、破骨細胞様多核巨細胞の出現や骨面から遊離した破骨細胞がみられることが知られている。本研究では ARONJ に対してテリパラチドを投与することで骨代謝動態がどのように変化するのか、また、病理組織学的な変化がなぜ起こるのかを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

テリパラチドの臨床効果については多施設共同研究を行って治療効果を調査した。各施設においてテリパラチド療法を行った ARONJ 患者診療録から年齢、性別、骨吸収抑制剤の種類、免疫抑制因子、発症部位、発症契機、病期、テリパラチド投与期間、併用療法、予後等の観察項目を遡及的に抽出し調査した。

In vivo の実験については、マウスの頭蓋骨に LPS(Lipopolysaccharide)を投与して炎症を惹起させ、その後、テリパラチドを投与して骨吸収量や破骨細胞活性を調査した。破骨細胞の病理組織学的な解析は、ARONJ の手術検体を用いて免疫染色を行い、形態異常を解析した。

4. 研究成果

臨床研究でテリパラチド療法の有効性が示され、その成果は 2018 年度に 96th General Session and Exhibition of the IADR で発表した。また、2019 年度にテリパラチド療法の臨床的な有効性を示した論文が Journal of Orthopaedic Science に accept された。

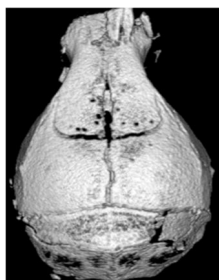
2020 年度はテリパラチドが骨へ及ぼす影響を調べることを目的として、炎症を惹起させたマウスの頭蓋骨にテリパラチドを投与した結果、一時的に破骨細胞の数は増加するが、その後、骨吸収量が減少することが確認された(図 1)。

2021 年度は破骨細胞の形態に着目し、病理組織学的な解析を行った。ビスホスホネート製剤による ARONJ では、骨から遊離した巨大な異常破骨細胞が散見されることが知られている。

ARONJ の手術検体を解析したところ、半減期が年単位であるビスホスホネート製剤を 6 ヶ月程度休薬しても異常な破骨細胞が散見され(図 2)、休薬による破骨細胞の形態の回復はみられないことがわかった(図 3)。このことは、Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology に accept された。

このようにテリパラチド療法が ARONJ に対し、一定の治療効果が得られることがわかった。しかしながら、悪性腫瘍による骨転移など、BP 製剤や抗 RANKL 抗体が中止できない患者に対しての治療戦略はまだまだ不明確である。悪性腫瘍の患者に対しても効果が期待できる保存的な治療法の確立が今後の課題である。

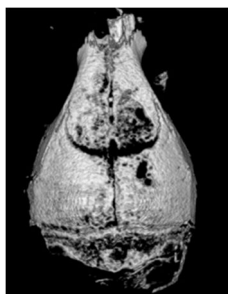
図 1



左：100µgLPS 投与後 5 日後に屠殺したマウスの頭蓋骨



右：100µgLPS 投与後毎日 TPTD を皮下注射し 5 日後に屠殺したマウスの頭蓋骨

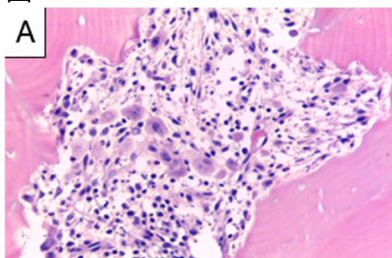


左：100µgLPS 投与後 15 日後に屠殺したマウスの頭蓋骨

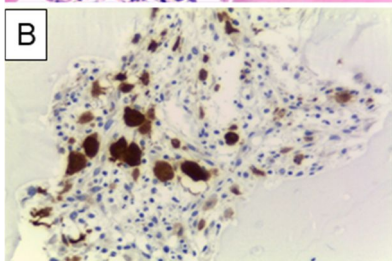


右：100µgLPS 投与後毎日 TPTD を皮下注射し 15 日後に屠殺したマウスの頭蓋骨

図 2



A：HE 染色



B:カテプシン K 免疫染色

Period of drug holiday

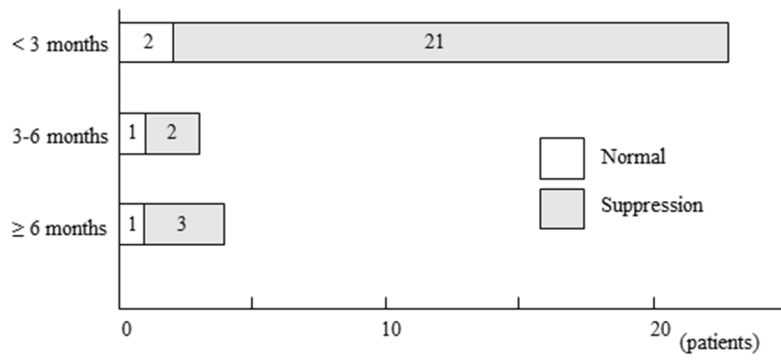


図 3

6 か月休薬しても多くの異常破骨細胞の形態は回復しない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morishita Kota, Yamada Shin-ichi, Kawakita Akiko, Hashidume Masao, Tachibana Akira, Takeuchi Noritami, Ohbayashi Yumiko, Kanno Takahiro, Yoshiga Daigo, Narai Takashi, Sasaki Noboru, Shinohara Hisayuki, Uzawa Narikazu, Miyake Minoru, Tominaga Kazuhiro, Kodani Isamu, Umeda Masahiro, Kurita Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 1079-1083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.01.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morishita Kota, Otsuru Mitsunobu, Soutome Sakiko, Hayashida Saki, Murata Maho, Nakamura Wataru, Umeda Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Duration of drug holiday of oral bisphosphonate and osteoclast morphology in osteoporosis patients with medication-related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	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) 10.1016/j.ajoms.2021.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 森下廣太, 林田 咲, 川北晃子, 村田真穂, 柳本愨市, 澤田俊輔, 兒島由佳, 梅田正博
2. 発表標題 骨吸収抑制薬の投与期間および休薬期間と破骨細胞の形態異常との関連について
3. 学会等名 第64回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下廣太, 山田慎一, 川北晃子, 梅田正博, 橘 進彰, 竹内憲民, 鷺澤成一, 三宅 実, 吉松英樹, 関根浄治, 吉賀大午, 富永和宏, 奈良井 節, 小谷 勇, 佐々木 昇, 篠原久幸, 栗田 浩.
2. 発表標題 骨吸収抑制剤関連顎骨壊死(ARONJ)に対するテリパラチドの治療効果に関する多施設共同後ろ向き観察研究.
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morishita K, Yamada S, Kawakita A, Hayashida S, Tachibana A, Takeuchi N, Uzawa N, Ohbayashi Y, Miyake M, Yoshino A, Sekine J, Yoshiga D, Tominaga K, Narai T, Kodani I, Sasaki N, Shinohara H, Kurita H.
2. 発表標題 Successful treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy in ARONJ patients.
3. 学会等名 2018 IADR/PER General Session. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森下廣太, 川北晃子, 橘 進彰, 竹内憲民, 大林由美子, 管野貴浩, 吉賀大午, 奈良井 節, 佐々木 昇, 篠原久幸.
2. 発表標題 ARONJ患者に対するテリパラチド療法の治療効果に関する多施設共同後向き観察研究.
3. 学会等名 第63回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018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
---------	---------