

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19224

研究課題名(和文) 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死を考慮した疎水性薬剤内包超分子ミセルによる骨代謝薬の創製

研究課題名(英文) Development of Osteoporosis drugs for supramolecular micelles

研究代表者

寺内 正彦 (Terauchi, Masahiko)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：10781742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ビスフォスフォネート製剤は顎骨壊死を誘発する可能性があり、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)が昨今の課題となっている。本研究では顎骨壊死を誘発しない骨粗鬆症薬の開発を目標とし、超分子ポリロタキサン(PRX)を用い、コレステロールを制御することで破骨細胞の分化制御方法を立案した。RAW264.7細胞のRANKLによるコレステロール生合成能および破骨細胞分化に対するPRXの効果について検討し、結果としてPRXはRANKL誘発のコレステロール過剰摂取を抑制し、破骨細胞の分化制御が確認できた。このようにPRXは破骨細胞の過剰な活性に起因する骨粗鬆症やその他の骨欠損の治療に役立つ可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症や抗がん剤治療として用いられているビスフォスフォネート製剤や抗RANKL抗体の長期投与患者に対する抜歯などの歯科治療は顎骨壊死を誘発する、すなわちARONJが昨今の問題となっている。超分子構造を有するポリロタキサン(PRX)はこの特異構造により破骨細胞の分化に関連するコレステロールを除去することにより、破骨細胞の分化制御能を有することが確認できた。今後、本研究を継続することでARONJを惹起しない骨粗鬆症薬の開発を目指す。

研究成果の概要(英文)：Bisphosphonates drugs have the potential to induce osteonecrosis of the jaw, i.e. anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is a recent issue. In this study, we aimed to develop an osteoporosis drug that does not induce ARONJ and designed a method to control osteoclast differentiation by regulating cholesterol using a supramolecular polyrotaxane (PRX). The effects of PRX on RANKL-induced biosynthesis of cholesterol and osteoclast differentiation in RAW264.7 cells were examined, and the results showed that PRX suppressed RANKL-induced biosynthesis of cholesterol and regulated osteoclast differentiation. Thus, PRX may be useful in the treatment of osteoporosis and other bone defects caused by osteoclast overactivity.

研究分野：口腔外科

キーワード：ポリロタキサン 骨粗鬆症 破骨細胞 ARONJ 生体材料

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本における骨粗鬆症の有病率は約 1,280 万人とされており、現代の超高齢化社会においては今後も増加傾向にあることが見込まれる。一般的な治療法としてビスフォスフォネート製剤(BP 製剤)やデノスマブ(ヒト型 RANKL 抗体)が投与されており、これらの治療薬は破骨細胞による骨吸収を抑制することで、骨密度を維持することを目的としている。しかしながら、歯科領域において、これらの投与により、難治性の顎骨壊死である骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ; Anti-resorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw) の発症が問題となっている。ARONJ は BP 製剤及び、デノスマブ治療患者では 0.001~0.01%の発症率を有しており、症状として骨露出や顎骨の腫脹疼痛を伴い、重度な症例においては顎骨切除を要する。以上より、ARONJ を誘発せずに骨代謝を改善する薬剤の開発が求められている。上記背景から申請者は超分子ポリロタキサン (PRX) に着目した。この PRX は環状分子(CD)の 空洞部に線状分子(PEG)が貫通し、CD が脱落しないよう線状分子の両末端がキャッピングされているネックレス構造を有している。PRX の特性として CD は PEG 間で自由に可動・回転し、さらには両末端のキャッピング材や結合様式を変化させることにより分解時間を自在に制御することが可能である。これらの特性を生かし、新規骨粗鬆症薬の開発が可能ではないかと考えた。

2. 研究の目的

本申請課題では顎骨壊死を誘引せずに効率的な骨代謝機能を改善する PRX の開発である。具体的には PRX 両末端を疎水基、CD に親水基を修飾した PRX を合成し、In vitro 試験により骨代謝薬としての有効性を評価する。

3. 研究の方法

マウスマクロファージ様細胞である RAW264.7 細胞を用いて RANKL 添加によるコレステロール合成能および破骨細胞分化能に対し、2-hydroxypropyl -cyclodextrin (HP- -CD) および -CD 修飾ポリロタキサン (PRXs) (酸性ライソソーム中で -CD が放出するようデザインした超分子) を添加することによる影響を検討した。

4. 研究成果

PRX は RANKL 誘発のコレステロール合成能を抑制した。さらに、RANKL による RAW264.7 細胞の破骨細胞分化は PRX によって抑制された。一方、HP- -CD は、RAW264.7 細胞のコレステロール値を低下させず、破骨細胞分化も抑制しなかった。破骨細胞マーカーの遺伝子発現解析から、PRX は多核破骨細胞に内在化できないため、破骨細胞の分化の初期段階のみを抑制することが示唆された。しかし、PRX を細胞侵入性ペプチドで修飾すると、多核破骨細胞への細胞内取り込みが容易になり、破骨細胞の成熟が抑制されることがわかった。このように、PRX はコレステロー

ルの過剰摂取を抑制して破骨細胞の分化を抑制する有望な候補であり、破骨細胞の過剰な活性に起因する骨粗鬆症やその他の骨欠損の治療に役立つ可能性が期待できる結果となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Terauchi Masahiko, Tamura Atsushi, Arisaka Yoshinori, Masuda Hiroki, Yoda Tetsuya, Yui Nobuhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Cyclodextrin-Based Supramolecular Complexes of Osteoinductive Agents for Dental Tissue Regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 136 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13020136	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 Terauchi Masahiko, Michi Yasuyuki, Hirai Hideaki, Sugiyama Kentaro, Wada Akane, Harada Hiroyuki, Yoda Tetsuya	4. 巻 131
2. 論文標題 Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma of the minor salivary glands: A single-center retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 209 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oooo.2020.10.012	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 Tomomatsu N., Takahara N., Nakakuki K., Kimura A., Kurasawa Y., Terauchi M., Yoda T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 A study of unfavorable splits in the sagittal ramus osteotomy with a short lingual cut	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2021.02.024	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 Terauchi Masahiko, Tamura Atsushi, Tonegawa Asato, Yamaguchi Satoshi, Yoda Tetsuya, Yui Nobuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Polyelectrolyte Complexes between Polycarboxylates and BMP-2 for Enhancing Osteogenic Differentiation: Effect of Chemical Structure of Polycarboxylates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 1327 ~ 1327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym11081327	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 Terauchi Masahiko, Shibata Mari, Wada Akane, Michi Yasuyuki, Yamaguchi Satoshi, Yoda Tetsuya	4. 巻 5
2. 論文標題 Second primary squamous cell carcinoma in an oral cavity free flap: A case report and review of the literature	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral and Maxillofacial Surgery Cases	6. 最初と最後の頁 100103 ~ 100103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omsc.2019.100103	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9件(うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 寺内正彦, 山口 聡, 依田哲也
2. 発表標題 骨分化誘導能亢進を目的としたPolycarboxylates/BMP-2複合体形成と化学構造の影響評価
3. 学会等名 第65 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 2020年

1. 発表者名 兵頭克弥, 丸川恵理子, 寺内正彦, 杉山健太郎, 高橋幸伸, 原田浩之, 依田哲也
2. 発表標題 ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体を用いた上顎洞底挙上術に関する臨床的検討
3. 学会等名 第65 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 2020年

1. 発表者名 杉山健太郎, 丸川恵理子, 寺内正彦, 兵頭克弥, 原田浩之, 依田哲也
2. 発表標題 ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体による顎堤保存と骨造成に関する臨床的検討
3. 学会等名 第65 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 2020年

1. 発表者名 Masahiko Terauchi, Eriko Marukawa, Shintaro Yamazaki, Zhu Hongfei, Narumi Oshibe, Aoi Kaneko, Tranminh Cuomng, Tetsuya Yoda
2. 発表標題 9.Comparative evaluation of the various bone substitutes for bone regeneration at peri-implant defects in dogs
3. 学会等名 8th International Conference on Mechanics of Biomaterials and Tissues (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shintaro Yamazaki, Eriko Marukawa, Masahiko Terauchi, Zhu Hongfei, Narumi Oshibe, Aoi Kaneko, Tranminh Cuomng, Tetsuya Yoda
2. 発表標題 10.The effectiveness of various bone substitutes for the alveolar ridge preservation after tooth extraction in canine models
3. 学会等名 8th International Conference on Mechanics of Biomaterials and Tissues (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺内正彦, 田村篤志, 山口聰, 依田哲也、由井伸彦
2. 発表標題 20.メラトニン包接化合物による細胞内取込機能と骨分化誘導能評価
3. 学会等名 第36回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲田大佳輔, 寺内正彦, 山口聰, 依田哲也
2. 発表標題 21. 分解性ポリロタキサン/siRNA複合体の遺伝子サイレンシングを介した骨形成促進
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiko Terauchi, Atsushi Tamura Satoshi Yamaguchi, Tetsuya Yoda, Nobuhiko Yui
2. 発表標題 22. Bone regeneration with bone morphogenetic protein-2 amplified by supramolecular sulfonated polyrotaxane
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎新太郎, 丸川恵理子, 寺内正彦, Zhu Hongfei, 押部成美, 金子葵, Tran Minh Cuong, 石本卓也, 中野貴由, 依田哲也
2. 発表標題 23. 抜歯後顎堤保存における各種骨補填材の有用性に関する検討
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会学術大会
4. 発表年 2019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
---------	---------