

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592910

研究課題名(和文)免疫担当細胞を標的とした新たなBRONJ治療法の開発

研究課題名(英文)Development of the new BRONJ cure targeted immunocompetent cells

研究代表者

鄭 漢忠 (TEI, Kanchu)

北海道大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80180066

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：ビスフォスフォネート系薬剤により発症する顎骨壊死(BRONJ)は、抜歯窩周囲の顎骨露出を伴う重篤な症状を呈する難治性の疾患である。本研究は、BRONJの発症機序の解明と抗炎症薬によるBRONJ予防の可能性について検討を行った。BRONJ発症マウスの解析により、免疫バランスの破綻と過剰な炎症反応の亢進によりBRONJが生じることが示唆された。また、抗炎症薬の投与により、BRONJ症状が軽減した。以上の結果から、抗炎症薬の投与によりBRONJ発症の予防もしくは症状を軽減させる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a refractory disease that is osteonecrosis of the jaw in a patient who was receiving or had been exposed to bisphosphonate therapy. Here we conducted to consider whether it is possible to prevent BRONJ by anti-inflammatory drugs and elucidation of the pathogenesis of BRONJ. It was suggested that BRONJ occurred because of failure of the balance of immunity and the excessive inflammatory reaction by the analysis of the BRONJ model mouse. In addition, by the anti-inflammatory drugs, BRONJ was reduced. These results suggested that the anti-inflammatory drugs might prevent BRONJ or reduce a BRONJ symptom.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：歯学 顎骨壊死 ビスフォスフォネート製剤

1. 研究開始当初の背景

ビスフォスフォネート (BP) 系薬剤は強力な骨吸収抑制活性を持ち、骨粗鬆症、乳癌や前立腺癌などによる腫瘍性骨破壊、骨パジェット病などの骨吸収の亢進した骨病態に対して治療薬として広く使用されている薬剤である。BP 系薬剤の服用者に発症する顎骨壊死 (BRONJ) は、抜歯窩周囲の顎骨露出を伴う重篤な症状を呈する難治性の疾患である。BRONJ は、2003 年に最初に報告されて以来、多くの報告が成されている。

BRONJ の発症機序に関しては、一過性あるいは永続性の顎骨への血液供給不足による、破骨細胞の壊死による骨代謝異常による、など複数の仮説が挙げられている。しかし、未だに BRONJ の発症機序については不明なままである。そのため、BRONJ の治療法あるいは予防法については、統一的な見解は存在していない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、BRONJ 発症マウスを用いて、BRONJ の発症における免疫担当細胞の関わりについて検索し、その発症メカニズムを明らかにし、免疫担当細胞を標的とした BRONJ の治療法について検討することである。

3. 研究の方法

6 週齢 C57BL/6 雌性マウスの卵巣を摘出 (OVX) した。摘出 1 か月後から、Zometa (Z: 125 µg/kg)、dexamethazone (D: 5mg/ml)、melphalan (M: 1mg/kg) を毎週 2 回、腹腔内投与を行った。投与、1 週間後に上顎臼歯 (m1) の抜歯を行い、抜歯後 4 週、8 週にマウスの眼窩より血液を採取した。抜歯 8 週後にマウスを屠殺し顎骨および大腿骨を回収、組織切片を作成し病理組織学的検討を行った。また、回収した血液を用いて、ELISA 法により IL-6、TNF- 濃度の測定を行った。

4. 研究成果

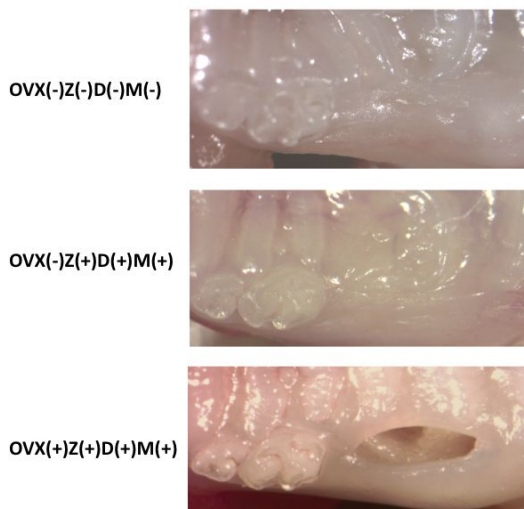


図 1a 口腔内所見

BP 系薬剤のみ投与したマウスでは、抜歯窩は正常に治癒したが、卵巣摘出後に BP 系薬剤と共に抗がん剤を投与した場合、抜歯窩が上皮で被服されず、歯槽骨が露出している BRONJ 様症状を発症した (図 1a、b、c)。

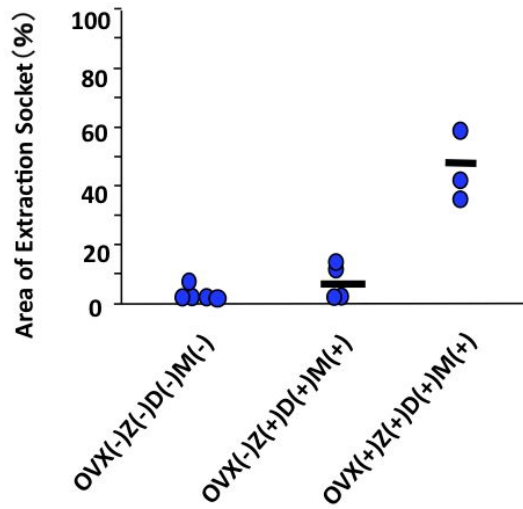


図 1b BRONJ 発症率

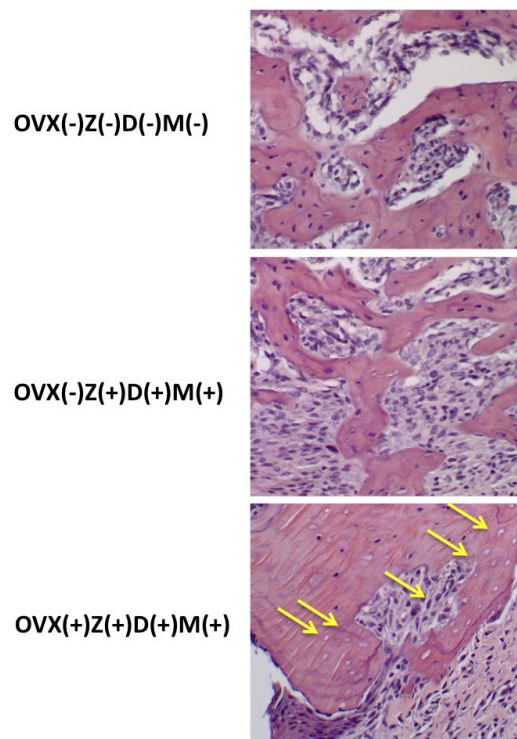


図 1c 抜歯窩周囲の組織像 (HE 染色)

BRONJ を発症しているマウスを解析した所、胸腺の萎縮 (図 2a、b、c)、血清中の TNF-、IL-6 (図 3a、b)、PGE2、INF- などのサイトカインの濃度の上昇が確認された。

OVX(-)Z(-)D(-)M(-)

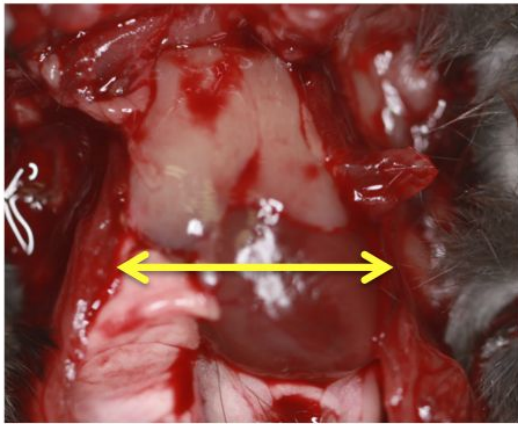


図 2a OVX(-)Z(-)D(-)M(-)胸腺の大きさ

OVX(-)Z(+)D(+)M(+)

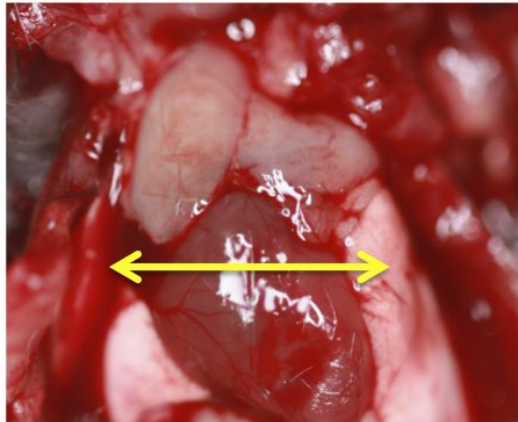


図 2b OVX(-)Z(+)D(+)M(+)

OVX(+Z(+)D(+)M(+)

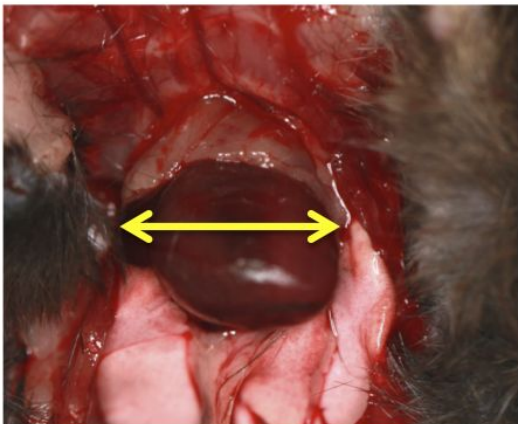


図 2c OVX(+Z(+)D(+)M(+)

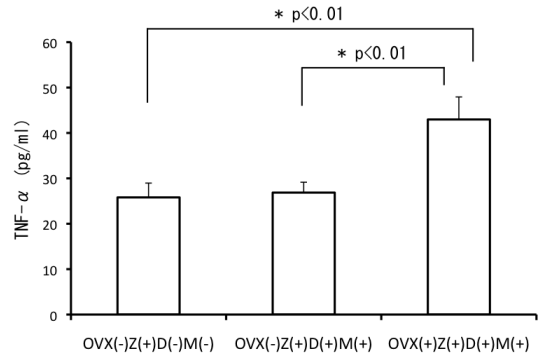


図 3a 血清中の TNF- 濃度

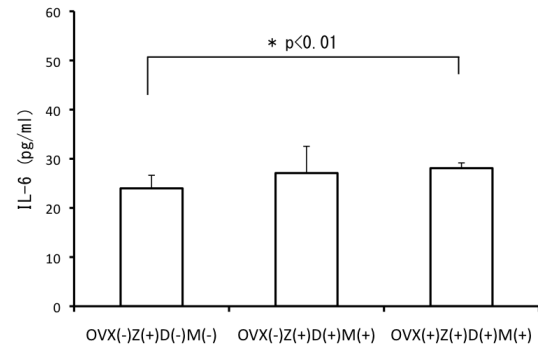
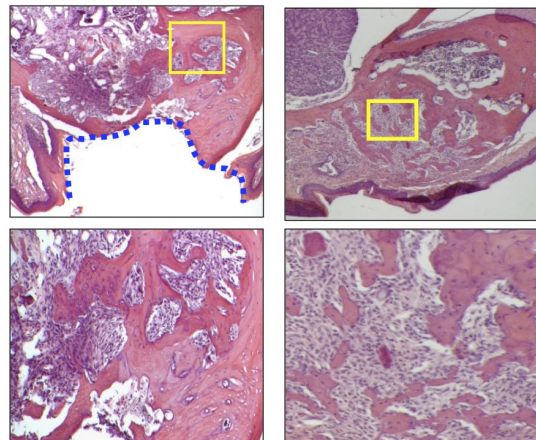


図 3b 血清中の IL-6 濃度

以上の実験結果から、BRONJ は免疫バランスの破綻と過剰な炎症反応の亢進によって引き起こされることが示唆された。

そこで、抗炎症薬の投与によって抜歯窩周囲の炎症作用を抑制することで、BRONJ の発症を緩和させることが可能であることを確認したところ、肉眼的所見、軟 X 写真ならびに病理組織学的所見において、BRONJ 症状が軽減していることが判明した (図 4a、b)。



抗炎症薬非投与群

抗炎症薬投与群

図 4a 抗炎症薬の効果

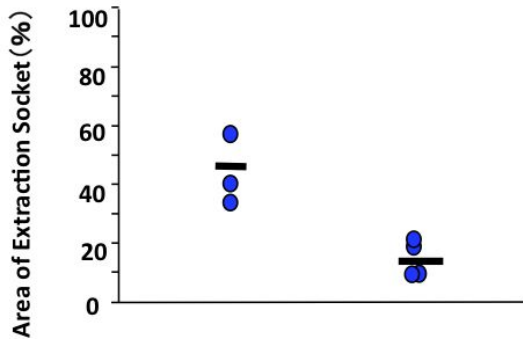


図 4b BRONJ 発症率

以上の結果から、ヒト臨床においても、抗炎症剤の投与によってBRONJ発症の予防もしくは症状を軽減させる可能性が示唆された。

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1件)

Keigo Abe, Yoshitaka Yoshimura, Yoshiaki Deyama, Takashi Kikuiriri, Tomokazu Hasegawa, Kanchu Tei, Hisashi Shinoda, Kuniaki Suzuki, Yoshimasa Kitagawa, Effects of bisphosphonates on osteoclastogenesis in RAW264.7 cells, International Journal of Molecular Medicine、査読有、29 巻、2012、1007-1015 DOI: 10.3892/ijmm.2012.952

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0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0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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鄭 漢忠 (TEI, Kanchu)

北海道大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：80180066

(2) 研究分担者

吉村 善隆 (YOSHIMURA, Yoshitaka)

北海道大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：30230816

菊入 崇 (KIKUIRI, Takashi)

北海道大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：10322819

(3) 連携研究者

なし