

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592978

研究課題名(和文)ビスフォスフォネートによる顎骨壊死の予防・治療に関する基礎および臨床研究

研究課題名(英文)Osteonecrosis of the jaw by bisphosphonates: approaches to the underlying mechanism, prevention, and treatment

研究代表者

山口 晃史(yamaguchi, kouji)

東北大学・歯学研究科(研究院)・大学院非常勤講師

研究者番号：10372319

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：窒素含有bisphosphonates (N-BPs)は窒素非含有BPs(non-N-BPs)よりも遥かに強い骨吸収抑制作用をもつが、顎骨壊死などの副作用がある。本研究では次の結果を得た。(i)本邦開発N-BPもマウスで強い炎症壊死作用を示す。(ii)細菌成分LPSはN-BPsによる炎症・壊死を顕著に増強する。(iii)N-BPsは側鎖構造に関わらずトランスポーターのSLC20/34を介して細胞内に取り込まれ炎症壊死を起こす。(iv)私達は顎骨壊死の予防・抑制方法としてnon-N-BPのetidronateをN-BP代用薬とする方法を提案している。この方法の有効性を示す臨床成績を得た。

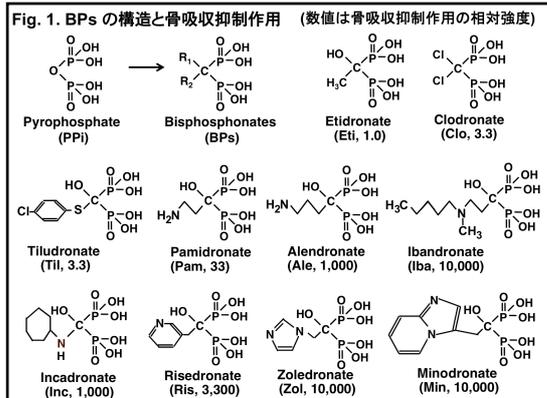
研究成果の概要(英文)：Nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs) have greater anti-bone-resorptive effects than non-nitrogen-containing BPs (non-N-BPs). However, N-BPs have side effects including osteonecrosis of the jaw. In the present study, we obtained the following results. (i) Minodronate, an N-BP produced in Japan, has inflammatory/necrotic side effects (INSEs) in mice. (ii) Lipopolysaccharide (LPS) of bacterial cell wall markedly exacerbates INSEs of N-BPs at the site of injection. (iii) N-BPs, irrespective of their side chain structures, are taken within cells via the phosphate transporters SLC20/34 and induce INSEs. (iv) We previously found that etidronate (Eti, a non-N-BP) could prevent and/or reduce the inflammatory/necrotic effects of N-BPs, and that Eti could replace N-BPs that had already bound to bones, leading us to propose "Eti-replacement therapy". In the present study on patients with osteonecrosis of the jaw, we obtained effective results of the therapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：bisphosphonates 顎骨壊死 副作用 炎症

1. 研究開始当初の背景

Bisphosphonates (BPs)には窒素含有 bisphosphonates (N-BPs) と窒素非含有 BPs が有る (Fig. 1) N-BPs は non-N-BPs よりもはるかに骨吸収抑制作用が強力であることから、骨転移性の腫瘍(乳癌, 前立腺癌, 肺癌など),



多発性骨髄腫, 骨粗鬆症, 骨形成不全など骨吸収亢進を伴う疾患に広く応用されている. N-BPs にはインフルエンザ様の炎症反応や消化管障害の副作用が知られていたが, 臨床応用の過程で, 予想外の副作用が明らかになった. 顎骨壊死・骨髄炎である. 症例は米国において 2003 年に 41 例が報告され, それ以降同様の症例が相次いで報告され, 現在欧米ではすでに 数千例を超える顎骨壊死・骨髄炎が報告されている. 発症頻度は, 注射薬で米国口腔顎顔面外科学会によると 0.8-12%, 経口薬では, 米国で alendronate (N-BP) を数年服用した患者 208 人のうち抜歯や義歯不適合による粘膜障害を有する 9 人 (4%) に顎骨壊死が発症していたと報告された. 日本では 2008 年に行われた日本口腔外科学会研修指定 248 施設での調査では 568 症例が登録された. この N-BPs による顎骨壊死・骨髄炎は治療が大変困難で, 有効な治療方法は未だに確立していない. BPs は骨に非可逆的に蓄積するため, 現状のまま投与が進めば, 今後は日本においても欧米同様に発症が増加するものと思われる. 注目すべきは, 顎骨壊死は N-BPs によってのみ発症し, non-NBPs の Clo や Eti 単独による明らかな発症は確認できないということである. 顎骨壊死の患者の大部分は, N-BPs が点滴投与されている骨転移性腫瘍と多発性骨髄腫の患者であるが, 錠剤服用の骨粗鬆症患者でも多数の発症がある. 東北大学病院と関連病院においても, 骨転位性癌と骨粗鬆症患者の十数名に顎骨骨髄炎・壊死の患者を経験している. なぜ顎骨で壊死が起こるのか? 理由として, 顎骨は細菌感染が起こりやすい場所だということが考えられる. 私達はこれまで(上記副作用が問題になる以前から), N-BPs の炎症性副作用のメカニズムの解明とその予防・治療法の確立を目指して研究を続けてきた. こ

の過程で, 細菌成分の LPS と N-BPs が互いに炎症反応を増強し合うこと, N-BPs の炎症作用にはサイトカインの IL-1 と TNF が関わること, N-BPs の炎症反応を non-N-BPs が抑制することなどを明らかにした. また, non-N-BP の Clo は N-BPs の併用薬としての応用を提案し(提案 1), さらに, N-BPs により発症した顎骨の骨髄炎や壊死に対し, Eti を N-BPs の代用薬として使用することを提案している(提案 2). Clo は日本では認可されていないため提案 1 は実行できないが, 提案 2 についてはこれを実行し, 極めて良好な成績を得て, その症例数も増えつつある.

2. 研究の目的

- (1) Minodronate は本邦開発で 2009 年より発売された N-BP である. 顎骨壊死などの副作用報告はまだないが, 副作用報告最多の zoledronate に匹敵する強い骨吸収抑制作用があるため, zoledronate と同様の副作用が危惧される. Minodronate の炎症壊死作用をマウスで検討する.
- (2) N-BPs の投与局所での炎症作用は, これまでマウス耳介の腫脹で判定してきたが, バラツキが大きく定量性がよいとは言えない. これを克服するため, マウス足蹠での腫脹を検討する. また, この方法を用いて, LPS の効果を検討する.
- (3) 私たちは, 最近の研究で, N-BPs はリン酸トランスポーター SLC20/34 を介して細胞内に取り込まれ, 細胞毒性を発揮することを報告した. N-BPs は, 側鎖の構造により, alkyl 型と cyclic 型があることから, 両者とも, 上記トランスポーターが関与するかどうかはあきらかでは無い. この点を検討する.
- (4) N-BPs による顎骨の壊死・骨髄炎治療の Eti による治療(上記提案 2)の症例を増やし, 当面 10 症例を目標として, その有効性を検討する.

3. 研究の方法

- (1) Minodronate の炎症壊死作用: マウス耳介に minodronate や他の N-BPs を腫脹と壊死を測定する.
- (2) N-BPs の炎症作用の判定方法の改善と LPS の効果: N-BP をマウスの足蹠に投与し腫脹の容積を plethysmometer (室町機械) で測定する. この方法により, N-BPs と LPS の併用効果を調べる.
- (3) N-BPs の取り込みとリン酸トランスポーターの関係: Phosphonoformic acid (PFA) は SLC20/34 の inhibitor として知られている. Alkyl・cyclic 型の N-BPs による炎症壊死が PFA により抑制されるかどうかを耳介または足蹠で検討する.
- (4) N-BP 代用薬としての etidronate の臨床応用の検討: 本学倫理委員会承認・患者と主治

窒素含有 bisphosphonates (NBPs) による顎骨壊死: non-NBP の etidronate (ダイドロネル) への切り換えを試みた5症例
大泉丈史, 岡田 諭, 佐藤光一郎, 山口晃史, 遠藤康男, 高橋 哲. Clin Calcium 22 巻, 2012 年 5 月号 P752. (査読無し).
https://www.iyaku-j.com/iyakuj/system/M2-1/summary_viewer.php?trgid=24865

Inflammatory and necrotic effects of minodronate, a nitrogen-containing bisphosphonate, in mice. Kiyama T, Okada S, Tanaka Y, Siyoung K, Bando K, Hasegawa M, Yamaguchi K, Takano-Yamamoto T, Sasaki K, Sugawara S, Endo Y. Tohoku J Exp Med 2013;230:141-149. (査読あり) DOI 10.1620/tjem.230.141

[学会発表](計8件)

窒素含有 bisphosphonates (N-BPs) の炎症壊死作用: LPS による増強. 鈴木飛佳理, 島和弘, 佐藤衣莉, 山口晃史, 大泉丈史, 菅原俊二, 高橋 哲, 遠藤康男 第56回 (2014年9月25日~27日) 歯科基礎医学会. 福岡.

N-BPs は alkyl 型・heterocyclic 型を問わずリン酸トランスポーター SLC20/34 を介して細胞内に取り込まれ炎症壊死を起こす
佐藤衣莉, 土谷昌広, 木山朋美, 大泉丈史, 山口晃史, 菅原俊二, 遠藤康男. 第56回 (2014年9月25日~27日) 歯科基礎医学会. 福岡

窒素含有 bisphosphonates (N-BPs) 治療患者での顎骨壊死: N-BPs の etidronate (non-N-BP) への置換の試み
大泉丈史, 山口晃史, 鈴木飛佳理, 土谷昌広, 菅原俊二, 高橋 哲, 遠藤康男. 第56回 (2014年9月25日~27日) 歯科基礎医学会. 福岡

Bisphosphonate による顎骨壊死-etidronate (ダイドロネル) への切り換えが骨髄炎を抑制し腐骨分離を促進したと思われる2症例
佐藤光一郎, 大泉丈史, 岡田諭, 山口晃史, 吉村 元, 大鶴 洋, 遠藤康男, 高橋哲. 第14回骨粗鬆症学会 (2012年9月27日~29日) 新潟

窒素含有 bisphosphonates (NBPs) による顎骨壊死: non-NBP の etidronate (ダイドロネル) への切り換えを試みた5症例.
大泉丈史, 岡田 諭, 佐藤光一郎, 山口晃史, 遠藤康男, 高橋 哲. 第14回骨粗鬆症学会 (2012年9月27日~29日) 新潟
マウスにおける minodronate の骨吸収抑制作用と炎症壊死作用: zoledronate との比較.
木山朋美, 坂東加南, 岡田 諭, 山口晃史, 金 始瑛, 長谷川正和, 佐々木啓一, 菅原俊二, 遠藤康男. 第14回骨粗鬆症学会 (2012年9月27日~29日) 新潟
BRONJ によりダイドロネルへの切り替えを行った2症例.
佐藤光一郎, 大泉丈史, 岡田 諭, 山口晃史, 森 美由紀, 木原 智

子, 吉村 元, 大鶴 洋, 高橋 哲. 第57回日本口腔外科学会総会 (2012年9月19日~21日) 横浜

窒素非含有 bisphosphonates の骨吸収抑制作用とは関連しない鎮痛効果.
岡田諭, 金 始瑛, 清流正弘, 山口晃史, 高橋哲, 山本照子, 菅原俊二, 遠藤康男. 第54回歯科基礎医学会学術大会 (2012年9月14日~16日) 福島

[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:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口晃史 (YAMAGUCHI KOUJI)
東北大学大学院歯学研究科・大学院非常勤講師
研究者番号: 10372319