

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：27102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861577

研究課題名(和文)ビスフォスフォネートによる“顎骨壊死”の病態解明・新規治療法の確立を目指して

研究課題名(英文)Clarification of the pathology of BRONJ and establishment of a new treatment method

研究代表者

吉賀 大午 (YOSHIGA, Daigo)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：10507784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移に対して、破骨細胞抑制作用を持つビスホスホネート製剤が広く用いられているが、ビスホスホネート関連顎骨壊死(BRONJ)が頻度は少ないものの、極めて難治性な合併症として問題になっている。近年、新たな骨粗鬆症の治療薬として骨形成作用を持つテリパラチド(TPTD)が承認され、BRONJへの治療効果も期待されている。本研究では、ビスホスホネート製剤による骨壊死(BRON)モデルラットを用いて骨壊死に対するTPTDの効果を検討した。その結果、TPTD投与により壊死骨面積の減少、新生骨面積の増加、破骨細胞数の増加が認められ、BRONへの治療効果が認められた。

研究成果の概要(英文)：Osteonecrosis of the jaw is a major complication in patients using bisphosphonate agents for bone lesions. Osteonecrosis was induced by intraperitoneal administration of zoledronic acid (ZOL). TPTD administration reduced necrotic bone area of the mandibles and femurs in the BRON rat model and induced new bone formation. In addition, TPTD injection increased the number of osteoclasts. In conclusion, the nitrogen-containing bisphosphonate (NBP) ZOL has negative effects on osteoclasts. TPTD was found to be effective in eliminating the negative effects of NBPs. TPTD had positive effects in preventing bone resorption and promoting osteogenesis. In addition, TPTD improved osteoclastogenesis, which in turn led to the improvement of BRON. These results demonstrate the effects of TPTD on the biomechanical properties of the bone in a BRON rat model. Taken together, we suggest that intermittent administration of TPTD could be an effective treatment for BRON of the jaw (BRONJ).

研究分野：口腔外科

キーワード：免疫 骨粗鬆症 BRONJ テリパラチド

1. 研究開始当初の背景

ビスフォスフォネート

(Bisphosphonate: 以下BP) 製剤は強力な破骨細胞の抑制効果により、骨粗鬆症や癌の骨転移、高カルシウム血症の治療に用いられている。しかし、2003年に Marx らによってBP 製剤に関連する顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: 以下BRONJ) が報告されて以降、同様の報告が数多くなされている。BRONJ の予防法・治療法は見つかっておらず、発生した場合には非常に難治性で、中には広範囲な骨壊死・骨露出や感染を引き起こすものもあり、患者のQOLに与える影響は極めて大きい。

2. 研究の目的

今後、BP 製剤の使用者数は増加することが予想される中で、本研究ではBRONJ の発症要因を特定し、予防法・治療法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

われわれは、A.a の死菌の主たる抗原性であるリポ多:LPS に着目し、BP 製剤投与ラットにLPS を局所投与し、BRONJ とLPS の関連を調べる。また、前述のモデルはBP 製剤を静注で使用する患者を想定したモデルであるが、本邦においては骨粗鬆症患者に内服のBP 製剤使用することが多く、BRONJ の発症率も高いとされる。そこで、骨粗鬆症モデルラットにBP 製剤を内服させて同様の処置を行い、内服のBP 製剤による骨壊死モデルを作製する。そして、テリパラチドを投与して骨壊死の範囲を測定することで、BRONJ 患者に対するテリパラチドの効果について検討する。

4. 研究成果

1, H-E 染色を行った脱灰標本を用いて新生骨面積および壊死骨面積の測定を行った。下顎骨、大腿骨ともに、生理食塩水群では広範囲の壊死骨が骨穿孔部周囲に形成されており、穿孔部における新生骨面積は極めて小さいことが確認できた。一方、TPTD 群では骨穿孔部における新生骨形成が認められ、壊死骨面積は生理食塩水群と比較して縮小していることが確認できた。下顎骨の骨穿孔部における新生骨面積は、生理食塩水群で $0.14 \pm 0.06 \text{ mm}^2$ 、TPTD 群で $2.27 \pm 0.46 \text{ mm}^2$ 、壊死骨面積は生理食塩水群で $1.63 \pm 0.38 \text{ mm}^2$ 、TPTD 群で $0.41 \pm 0.12 \text{ mm}^2$ であった。大腿骨の骨穿孔部における新生骨面積は、生理食塩水群で $0.14 \pm 0.07 \text{ mm}^2$ 、TPTD 群では $1.68 \pm 0.37 \text{ mm}^2$ 、壊死骨面積は生理食塩水群で $2.52 \pm 0.52 \text{ mm}^2$ 、TPTD 群 $1.01 \pm 0.33 \text{ mm}^2$ であった。両群を比較するとTPTD 群では有意な新生骨面積の増加および壊死骨面積の減少が確認できた。

2, calcein 二重標識による骨形態計測

下顎骨、大腿骨ともにTPTD 群では生理食塩水群と比較して、より鮮明なcalcein 二重標識線を確認することができた。calcein 染色により動的パラメータである二重標識の骨幅を計測した。下顎骨の生理食塩水群では $5.31 \pm 1.07 \text{ mm}$ 、TPTD 群では $32.90 \pm 6.02 \text{ mm}$ であった(図5)。大腿骨の生理食塩水群では $5.14 \pm 2.12 \text{ mm}$ 、TPTD 群では $29.25 \pm 6.31 \text{ mm}$ であった。染色された二重標識の幅を比較すると、TPTD 群では生理食塩水群と比較して高値を示し、この差は統計学的に有意であった。テリパラチド投与によりBRONJ 治療が得られた。

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 5 件)

1, Muratsu D, Yoshiga D, Taketomi T, Onimura T, Seki Y, Matsumoto A, Nakamura S. Zoledronic Acid Enhances Lipopolysaccharide-Stimulated Proinflammatory Reactions through Controlled Expression of SOCS1 in Macrophages. PLOS ONE. Vol 8; 7 open access. 2013.

2, Yoshiga D, Yamashita Y, Nakamichi I, Tanaka T, Yamauchi K, Yamamoto N, Nogami S, Kaneuji T, Mitsugi S, Sakurai T, Kiyomiya H, Tominaga K, Morimoto Y and Takahashi T. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Osteoporos Int. 31. 24(8): 2365-9. 2013.

3, Tanaka J, Kokuryou S, Yoshiga D, Tsurushima H, Sakaguchi O, Habu M, Nishihara T, Yoshioka I, Tominaga K. An osteonecrosis model induced by oral bisphosphonate in ovariectomised rats. Oral Dis. 21(8): 969-76. 2015.

4, Yoshiga D, Sasaguri M, Matsuo K, Yoshida S, Uehara M, Habu M, Haraguchi K, Tanaka T, Morimoto Y, Yoshioka I, Tominaga K. Fluorescence-guided bone resection by using Visually Enhanced Lesion Scope in diffuse chronic sclerosingosteomyelitis of the mandible: Clinical and pathological evaluation. J Clin Exp Dent. 7(4): e548-51. 2015.

5, Yoshiga D, Sasaguri M, Matsuo K, Kokuryou S, Habu M, Oda M, Kodama M, Tsurushima H, Sakaguchi O, Sakurai T, Tanaka J, Morimoto Y, Yoshioka I, and Tominaga K. Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using

Visually Enhanced Lesion Scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. Osteoporos Int. 2015.

〔学会発表〕(計1件)

吉賀大午 池田浩之 田中純平 河野通直 三次翔 土生学 中島健 吉岡泉 富永和宏,第27回日本有病者歯科医療学会総会, BRONJ モデルラットにおける遺伝子組み換えヒト副甲状腺ホルモン(Teriparatide)による治療効果に関する研究

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉賀 大午 (YOSHIGA, Daigo)
九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号: 10507784

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3)連携研究者
なし()

研究者番号：

(4)研究協力者
なし()