

論文要旨

区分	甲	論文提出者	平野 雅裕
論文題目	ゾレドロン酸とクロドロネートリポソームの併用投与がマウス抜歯窩に与える影響 (The effects of zoledronic acid and clodronate liposome on the healing of tooth extraction sockets in mice)		
<p style="text-align: center;">研究目的</p> <p>顎骨壊死 (ONJ) は、骨吸収抑制剤を服用している患者が発症する顎骨に特異的な疾患で、発症頻度は少ないが発症すると壊滅的な病態を示す歯科界の重大な疾患の一つである。20年近く経過した現在でもその病因は依然不明なままであり、確立された治療法はない。代表的な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート製剤 (BP製剤) の使用法の中で、悪性腫瘍による高カルシウム血症や骨転移性腫瘍の抑制に用いられる静注投与が、骨粗鬆症における骨折の予防のための経口投与より ONJ の発症率が高く、特に骨吸収抑制の強いゾレドロン酸 (ZA) で ONJ 発症率が高い。また、2010 年以降、破骨細胞のリガンドに対する抗体である、抗 NF-κB 活性化受容体リガンド (抗 RANKL) ヒト IgG₂ モノクローナル抗体、デノスマブによる ONJ も発症していることもあわせて、骨吸収抑制作用自体が ONJ に発症に関連している可能性が高いと推測されている。ONJ の患者では、複数の化学療法やステロイド療法の病歴があることが多い。それらの薬剤が、感染、浮腫および創傷治癒の遅延を助長していると推測され、また免疫抑制作用を持つことを考慮すると、免疫抑制と骨吸収抑制は顎骨壊死の発症に相加的に作用している可能性が高い。</p> <p>そこで、ゾレドロン酸 (ZA) クロドロネートリポソーム (CL) を併用投与することにより、骨吸収抑制とマクロファージの減少とが相加的に顎骨壊死を発症させると想定した。本研究では、骨吸収抑制とマクロファージの減少が抜歯窩に与える影響についてマウスを使用して検討した。</p> <p style="text-align: center;">材料および方法</p> <p>ビスフォスフォネート製剤の ZA とマクロファージ枯渇試薬の CL を 7 週間投与した。7 週齢雌 C57Bl/6 (n=28) を使用し、Ctrl 群として生理食塩水を、CL 群として CL を、CLZA 群として CL および ZA を、ZA 群として ZA をそれぞれ 7 匹ずつに投与した。3 週後に上顎第一大臼歯を全身麻酔下において抜歯を行い、抜歯窩の治癒をマイクロ CT で毎週解析した。抜歯後 4 週後にマウスを屠殺し、フローサイトメトリーで血液、骨髓、脾臓の F4/80⁺Gr-1⁺ 細胞数定量および抜歯窩の組織切片を作製した。</p> <p style="text-align: center;">結果</p> <p>フローサイトメトリーにおいて血液、骨髓、脾臓の F4/80⁺Gr-1⁺ 細胞が Ctrl 群と比較して減少を認めた。脾臓においてマクロファージの抑制、抜歯窩において破骨細胞の抑制が認められた。CL もしくは ZA 単体での投与によるマウスの抜歯窩 4 週目に骨量の低下は認められなかった。一方で、CL と ZA 両方の投与により、抜歯窩の骨量の低下、骨壊死領域の増加が認められた。以上より、マクロファージの抑制と骨吸収の抑制は相加的に抜歯窩の創傷治癒に影響を与えることが示された。</p> <p style="text-align: center;">考察</p> <p>マクロファージは、炎症期において M1 ステージのマクロファージが細菌や死んだ細胞などの食食だけでなく、炎症性サイトカインを分泌することにより、炎症反応を制御する。時間の経過とともに、M2 マクロファージが、異なるサイトカインや成長因子を分泌や血管新生など骨治癒における多機能的な役割を果たしている。また、ZA 投与では抜歯窩周囲の破骨細胞が減少しているにも関わらず ONJ 様所見を示さず、CL と ZA 併用投与では破骨細胞の減少と ONJ 様所見が認められたことは、ONJ 発症が破骨細胞の機能低下や数の減少だけで起こらない可能性を示唆している。現在、推測されている ZA による ONJ 発症のメカニズムの筆頭は、ZA による破骨細胞のアポトーシスに骨吸収の抑制による創傷治癒の遅れである。しかし、これだけでは説明がつかず、制御性 T 細胞の抑制と Th17 細胞の活性化、M1 マクロファージと M2 マクロファージの割合の変化、リンパ管形成の阻害、TRAP 陽性単球の蓄積など、免疫との密接な関連が推測されている。</p> <p style="text-align: center;">結論</p> <p>本研究結果は、ZA の破骨細胞の抑制のみならず、マクロファージの抑制が加味されると、より ONJ が発症しうることが示唆された。</p>			