

論 文 要 旨

| | | | | |
|-----|-----|----|---------|---|
| 区 分 | 甲・乙 | 氏名 | 長 岡 良 礼 |  |
|-----|-----|----|---------|---|

Mevalonates restore zoledronic acid-induced osteoclastogenesis inhibition

【 研究目的 】

窒素含有ビスホスホネート製剤 (NBP) は骨粗鬆症や癌骨転移の治療薬として有用な薬剤で、作用機序としてメバロン酸代謝経路の抑制を介して破骨細胞の骨吸収を強力に抑制することが知られている。一方、ビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ) は NBP の長期服用患者において、抜歯等の外科処置を行った際に骨露出、腐骨形成が起こる疾患であるが、発症機序の解明や予防・治療に関しては立ち後れている。本研究は、NBP による破骨細胞分化の阻害が骨リモデリングを破綻させ BRONJ を誘導するとの仮説を立て、この機序と NBP の作用点であるメバロン酸代謝経路との関連を解明することを目的とした。本研究では、破骨細胞の分化過程、及び BRONJ 発症モデルマウスの抜歯窩再石灰化過程における NBP とメバロン酸代謝物の作用を検討した。

【 材料および方法 】

- ① マウスより採取した骨髄細胞より破骨細胞前駆細胞を誘導し、Receptor activator of nuclear factor of kappa B-ligand (RANKL) 存在下で、NBP であるゾレドロン酸 (ZOL) 及びメバロン酸代謝物である geranylgeranyl acid (GGOH)、geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) を投与し、破骨細胞の分化過程における効果を、tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 染色法、RT-PCR 法、western blotting 法を用いて解析を行った。
- ② 6週齢マウスに lipopolysaccharide (LPS) 及び ZOL を 2週間腹腔内投与し、上顎右側第一大臼歯の抜歯を行った。その後、LPS 及び ZOL を継続投与し、さらに GGOH 又は GGPP を追加投与した。抜歯後 4週目にマイクロ CT を用いて顎骨や抜歯窩の形態計測を行い、凍結切片を作製後、HE 染色・TRAP 染色により組織解析を行った。

【 結 果 】

- ① マウス破骨細胞誘導の実験系において、ZOL は TRAP 陽性多核細胞数を濃度依存性に減少させ、GGOH 及び GGPP の投与により TRAP 陽性多核細胞数の減少に回復が認められた。
- ② ZOL は、破骨細胞分化関連因子である TRAP、破骨細胞の多核化に関連する細胞融合因子である DC-STAMP や OC-STAMP 等の mRNA 及びタンパク発現を抑制した。また GGOH 及び GGPP 投与により、これらの因子の発現抑制に回復が認められた。
- ③ マウス顎骨の組織解析において、LPS+ZOL 投与群では、抜歯後 4週において顎骨の TRAP 陽性細胞数が減少し、骨小腔の空洞化や骨小腔内の細胞凝集等の骨壊死様の所見が観察された。これに対して LPS+ZOL+GGOH 及び GGPP 投与群では、TRAP 陽性細胞数の回復や壊死様像の消失が認められた。
- ④ マウス顎骨のマイクロ CT 解析において、LPS+ZOL 投与群は control 群と比べ抜歯窩における新生骨の骨添加に遅延が認められ、周囲歯槽骨との間に一層の間隙が観察された。一方、LPS+ZOL+GGOH 及び GGPP 投与群では、骨添加遅延に回復が認められた。
- ⑤ マウス顎骨の骨形態計測において、LPS+ZOL+GGOH 及び GGPP 投与群は ZOL+LPS 投与群と比べ、抜歯窩骨密度の増加が認められた。

【 考 察 】

ZOL は破骨細胞の細胞融合及び多核化の過程を抑制し、多核の成熟破骨細胞数を減少することで骨新生に障害をもたらすと考えられた。また、メバロン酸代謝物である GGOH 及び GGPP は、ZOL によるこれらの抑制作用を回復させると考えられた。従って、NBP には既知の破骨細胞の骨吸収抑制だけでなく、破骨細胞の分化を抑制することが明らかとなり、これに続く骨リモデリングの破綻が BRONJ 発症と関連があることも示唆された。

【 結 論 】

NBP による破骨細胞の分化抑制作用が明らかとなると共に、このメバロン酸代謝物による回復効果は BRONJ の治療や予防の一助になる可能性が示唆された。