

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	相 馬 智 也
論文審査担当者	主 査 歯科・口腔外科学	中 川 種 昭	
形成外科学	貴 志 和 生	解剖学	松 尾 光 一
薬理学	安 井 正 人		
学力確認担当者：		審査委員長：貴志 和生	試問日：2021年 1月19日
( 論 文 審 査 の 要 旨 )			
<p>論文題名：Tooth extraction in mice administered zoledronate increases inflammatory cytokine levels and promotes osteonecrosis of the jaw            (ゾレドロネートを投与されたマウスにおける抜歯処置は、炎症性サイトカインを上昇させ、顎骨壊死を誘発する)</p>			
<p>顎骨壊死モデルマウスを確立し、炎症性サイトカインの上昇が骨壊死の発症に寄与することを検証した。<i>In vivo</i>では、マウスモデルを確立し、炎症性サイトカインの上昇による発症機序の解明とロックアウト（以下KO）マウスでの抑制効果と薬剤投与による抑制効果を確認した。<i>In vitro</i>では破骨細胞前駆細胞においてゾレドロネート投与後の<i>Tnfa, Il1, Il6</i>のmRNA発現量の上昇を確認した。</p>			
<p>審査では、<i>In vivo</i>の実験においてTNF<math>\alpha</math>、IL-1<math>\alpha\beta</math>、IL-6のKOマウスを用いてそれぞれ単独のKOで骨壊死が抑制されていることは確認できたが、単独ではなくサイトカインの関連性について問われた。ダブルKOマウスを用いた実験は行っていないこと、1つのサイトカインのKOマウスで別のサイトカインの増減等の評価は行っていないと回答された。顎骨がそもそも感染しやすい状況であるとすれば、生体ではその防御方法が備わっていると考えるが既知のものはあるかと問われた。ヒトの場合でも、皮膚と比較して上皮の代謝回転は速く、早期の粘膜被覆による防御があると回答された。顎骨壊死の病態についてビスフォスフォネートの投与や局所刺激の方が、解剖学的特徴よりも優位な骨壊死の要因であるのかと問われた。本研究においては、抜歯をしていない側の顎骨では壊死は起きておらず、抜歯は優位な誘発因子であると考えていると回答された。デキサメタゾンを追加で投与したのはなぜかと問われた。デキサメタゾン投与することで、免疫力低下により易感染性の状態を作る事で骨壊死の発症率を上げることを考えたと回答された。ヒトの歯周病原細菌である<i>Porphyromonas gingivalis</i>を用いて実験を行っているが、マウスの口腔内には存在しない菌ではないか、またamoxicillinの投与実験で骨壊死が抑制されているが、なぜ抑制効果を示しているのかと問われた。<i>P.gingivalis</i>は、マウスの口腔内には存在しない菌であると回答された。またこのモデルでは、マウスの口腔内常在菌による骨壊死の発症について評価を行っているため、amoxicillinが常在菌への抗菌活性を示し骨壊死が抑制されたのではないかと考えていると回答された。顎骨壊死は上顎骨でも発症するのかと問われ、上顎骨でも発症することがあると回答された。Empty lacunaeで消失している細胞は何であるのかと問われ、骨細胞であると回答された。口腔内は感染しやすい状況であることは理解できるが、他の部の骨には壊死は認められなかったかと問われた。抜歯した反対側の顎骨や長管骨には壊死は認められなかったと回答された。</p>			
<p>以上、メカニズムの解明がさらに必要である点で課題を残すものの、炎症性サイトカインの上昇により顎骨壊死が生じる機序を示し、薬剤投与による抑制効果が確認され臨床につながる研究内容である点において有意義な研究であると評価された。なお、ゾレドロネートの作用機序と炎症性サイトカインが骨細胞のアポトーシスを引き起こす機序についての追加説明の提出を求め、提出された内容を委員が確認し、承認した。</p>			