

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	相 馬 智 也
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>2003年にビスフォスフォネート製剤の副作用として顎骨壊死が報告されて以降、近年ではビスフォスフォネート製剤だけに限らず、その他の骨吸収抑制剤や血管新生阻害薬でも顎骨壊死が起こるとされており、現在では薬剤関連顎骨壊死 (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ) という用語が使用されている。歯科・口腔外科領域で日常臨床の際に行われている抜歯処置を含めた顎骨への侵襲的な歯科処置を行うことにより生じるとされている。</p> <p>顎骨壊死 (Osteonecrosis of the Jaw: ONJ) は、患者の日常生活動作 (Activities of Daily Living: ADL) に大きな影響を与える疾患である。現在、侵襲的歯科処置前のビスフォスフォネート製剤の投与がONJのリスク因子とされているが、確定的な原因はいまだ不明である。</p> <p>本研究では、ビスフォスフォネート製剤投与下の侵襲的歯科処置により誘発されたサイトカインストームが、炎症性サイトカインを上昇させることによりONJを誘発することを解明した。</p> <p>まず、<i>in vivo</i>試験でC57BL/6マウス (8週齢, 雌) でゾレドロネート (Zoledronate: Zol) を2週間投与後にマウス開口器を用いて下顎の第一・第二臼歯の抜歯を行いその後5週間投与を継続し、合計8週間経過後にsacrificeを行いマウスの下顎骨を評価した。その結果、抜歯とZol投与を合わせて行った群では、骨小腔から骨細胞が消えempty lacunaeとなっており、コントロール群と比較し有意差をもってempty lacunaeの増加を認めた。顎骨の切片でTUNEL (TdT-mediated digoxigenin (biotin)-dUTP nick end labeling: TUNEL) 染色を行ったところ、Zol投与と抜歯処置を合わせて行った群でのみTUNEL陽性細胞が認められた。さらに、Zol投与したマウスの抜歯部位局所の炎症性サイトカインを評価するために、抜歯3日後の顎骨を採取し、遺伝子定量評価を行った。Zol投与のみの群や抜歯処置のみの群と比較しZol投与と抜歯処置を合わせて行った群で有意な発現上昇を認めた。</p> <p><i>in vitro</i> 試験では、マウスの下肢の骨髄細胞を採取し、M-CSFとRANKLの添加により、破骨細胞を分化誘導し、その培養系にZolの濃度を変え添加実験を行ったところ、遺伝子定量評価で破骨細胞分化マーカーである<i>Ctsk</i>や<i>Nfatc1</i>, <i>Dcstamp</i>では濃度依存的に低下を確認し、炎症性サイトカインである、<i>Tnfa</i>や<i>Il1b</i>, <i>Il6</i>では濃度依存的に上昇を認めた。また、同様の破骨細胞の培養系に代表的な歯周病原性細菌である<i>Porphyromonas gingivalis</i>のライセートの添加実験を行った。破骨細胞分化マーカーはZol単独の場合と比較し、さらに低下し、炎症性サイトカインの発現は、さらに大きな上昇が認められた。</p> <p>そこで、<i>in vivo</i>試験において<i>Tnfa</i> ノックアウト、<i>Il1</i> ダブルノックアウトと<i>Il6</i> ノックアウトマウスを用いて同様のモデルにより骨壊死の評価を行ったところKOマウスで有意に抑制されていることを確認した。そこで、炎症性サイトカインが骨細胞のアポトーシスを起こし骨壊死を引き起こしている原因であると考えれば、炎症性サイトカインの制御を行うことで骨壊死の抑制を行うことができると考え、TNFα阻害薬である、エタネルセプトとIL-6に対する中和抗体であるMR16-1を同様のONJマウスモデルに投与し下顎骨を評価したところ、どちらの投与群でも骨壊死の発症が有意に抑制されていることを確認した。</p> <p>本研究の結果は、新たなONJの予防法や治療法に寄与する可能性が示唆された。</p>				