

論文内容要旨

氏名 木山 朋美

骨吸収抑制薬 bisphosphonates (BPs) は骨吸収亢進性の疾患に広く応用され、分子内に窒素を含む N-BPs と含まない non-N-BPs に大別される。骨吸収抑制作用は N-BPs >> non-N-BPs である為、N-BPs が広く臨床応用される。N-BPs が発熱の副作用を持つことは知られていたが、現在、顎骨壊死が問題になっている。副作用の機序は未だ不明とされ、そのリスクは N-BPs >> non-N-BPs である。Minodronate (Min) は日本で開発された N-BP であり、骨粗鬆症に対する経口薬として 2010 年に発売された。その骨吸収抑制作用は、これまで最強の zoledronate (Zol、点滴薬) に匹敵すると言われる。しかし興味深いことに現在まで Min による顎骨壊死の報告はなく、他の N-BPs には無い鎮痛作用があるとの報告もある。従って、従来の N-BPs とは異なり、Min には上記の炎症性副作用はないのではないかと期待した。私の所属する研究室では、マウスを用いて BPs の作用を広く比較研究し、non-N-BPs には炎症性副作用が無く、N-BPs の炎症・壊死作用を抑制するとの結果を得ている。これらを踏まえ、本研究では、Min の骨吸収抑制作用と炎症・壊死作用を他の BPs と比較検討した。骨吸収抑制作用は、若いマウスへの BP の一回投与により脛骨に形成される高骨密度帯の解析 (X 線単純撮影・マイクロ CT) により評価した。また、マウスに一回投与で炎症・壊死をもたらす N-BPs の強さの順位はヒトで副作用をもたらす順位と同様であることから、本研究では、N-BPs の一回投与の効果を比較した。局所における炎症・壊死作用は、BPs の耳介皮下投与で誘導される耳介炎症面積・壊死発症率により評価した。さらに、全身的な炎症・壊死作用は、N-BPs の腹腔注射で観察される種々の炎症性反応により評価した。検討の結果、Min の骨吸収抑制作用と耳介局所の炎症・壊死作用は、いずれも Zol に匹敵又はそれ以上であった。全身的炎症反応においても、Min は他の N-BPs と同様に、種々の炎症反応を誘導した。さらに、歯根膜細胞を用いた実験でも、Min は Zol よりも強い細胞毒性を示した。また、Min の炎症・壊死作用は、他の N-BPs と同様に、non-N-BPs との併用により抑制された。上記結果は以下を示唆する。1. Min の使用には、Zol 同様の十分な注意が必要である。2. Min の副作用は、他の N-BPs の場合と同様、non-N-BP との併用で制御可能である。3. Zol と Min の副作用報告の違いは、処方の違いによると思われ、副作用の予防には処方極めて重要である。