

氏 名（本籍）	： 木 山 朋 美	
学 位 の 種 類	： 博 士 （ 歯 学 ）	学 位 記 番 号 ： 歯 博 第 7 0 4 号
学位授与年月日	： 平 成 2 7 年 3 月 2 5 日	学位授与の要件 ： 学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	： 東北大学大学院歯学研究科（博士課程）歯科学専攻	
学位論文題目	： Inflammatory and Necrotic Effects of Minodronate, a Nitrogen-containing Bisphosphonate, in Mice（窒素含有ビスホスホネート，ミノドロネートの炎症・壊死作用に関する研究）	
論文審査委員	： （主査）教授 菅 原 俊 二 教授 佐々木 啓 一 教授 島 内 英 俊	

論文内容要旨

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。しかも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が極めて重要である。

審査結果要旨

骨吸収抑制薬 bisphosphonates (BPs) は骨粗鬆症などの骨吸収性疾患に広く用いられ, その骨吸収抑制作用は分子内に窒素を含むN-BPsが窒素を含まない non-N-BPs より遥かに強いことから, N-BPs が臨床的に広く使用されている。N-BPs が発熱の副作用を示す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。副作用の機序はいまだ不明であるが, そのリスクはN-BPs のほうが遥かに大きいとされている。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。Min の骨吸収抑制作用はこれまで一番強いとされてきた zoledronate (Zol, 点滴薬) に匹敵すると言われる。しかし, 現在まで Min による顎骨壊死の報告はなく, 他のN-BPs にはない鎮痛作用があるという報告もあることから, 従来のN-BPs とは異なり Min には炎症性副作用はないことが予想される。一方, non-N-BPs には炎症性副作用はなく, N-BPs の炎症・壊死作用を抑制するという結果がマウスを用いた実験系により示されている。本論文はこれらの結果を踏まえて, Min の骨吸収抑制作用と炎症・壊死作用を他のBPsと比較検討したものである。

研究方法は, 次の通り実施した。骨吸収抑制作用は, 5週令マウスへのBP一回投与により脛骨に形成される高骨密度帯をマイクロエックス線CT解析により評価した。また, マウスへの一回投与で炎症・壊死を引き起こすN-BPsの強さの順位はヒトで副作用を引き起こす順位と同様であるという報告があることから, 本論文では, N-BPs一回投与の効果を比較した。局所的炎症・壊死作用は, BPsのマウス耳介投与により誘導される耳介炎症面積と壊死発症率により, 一方, 全身的炎症反応は, N-BPsの腹腔内投与で観察される種々の炎症性反応により評価した。

本論文によると, Minの骨吸収抑制作用と局所的炎症・壊死作用は, いずれもZolに匹敵, または, それ以上であった。全身的炎症反応でも, 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, ヒト歯根膜細胞を用いたin vitro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-BP (clodronate) との併用により抑制された, と述べられている。これらの結果は, 1. Minの使用には, 他のN-BPs同様の注意が必要であること, 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こと, を示唆する。

以上のように, 本論文は, 新しい骨吸収抑制薬Minの作用, 潜在的副作用とその予防・治療方法についてマウスを使った実験で明確に示しており, Minの適応に関する極めて有用な情報を提供するものとして評価でき, 臨床的にも大きな意義があると判断される。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと認める。