

論文内容の要旨

氏名	舟山 直希
Impact of beta-tricalcium phosphate on preventing tooth extraction-triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rats (和訳) ラットモデルにおける、抜歯に起因するビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対する β -TCPの予防効果の検証	

論文内容の要旨

骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬投与患者は薬剤関連顎骨壊死の発症リスクがある。難治性であり、重症化により QOL が低下する。そのうちビスフォスフォネート(BP)系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)は、BP 製剤投与患者で発症する。発症機序は明らかではなく、予防法も確立されていないが、発症に至る仮説の一つに抜歯等の侵襲によって歯槽骨から遊離したBPによる局所の組織修復機構の破綻が挙げられている。そこで本研究では、in vitro でBP吸着能を示す β -リン酸三カルシウム(β -TCP)に着目した。 β -TCPの抜歯窩填入によって遊離BPを減少できるか、そのBRONJ予防効果と分子機構を検証した。

BRONJモデルラット(ゾレドロン酸(ZA)を週に1回、2週にわたり静注し、左下第一臼歯を抜歯)を、抜歯窩に β -TCPを0.01g填入し縫合した β -TCP群と、縫合のみの対照群に無作為に振り分けた。まずin vivoにおいて、歯槽骨への侵襲や β -TCP充填によるBP分布の変化を検証した。抜歯1週後に抜歯窩内の結合組織および残留 β -TCPの含有ZA量をLC-MS/MS分析にて測定した(n=2)。残留 β -TCPからZAが検出され、 β -TCP群の結合組織から検出されたZAは対照群の半分以下であったことから、 β -TCPがin vivoでもBPを吸着し、周囲組織に沈着するBPを減少させることが示された。次に、ラットモデルにおける β -TCPのBRONJ予防効果を検証するため、抜歯窩の状態を抜歯1、4、8週後に肉眼的に、抜歯8週後にX線学的および組織学的に評価した。抜歯8週後のBRONJ発症率は β -TCP群(n=8)で0%、対照群(n=8)で87.5%であった。以上から、 β -TCPの抜歯窩填入によりBRONJ発症を予防できた。続いてBRONJの分子機構解明のため、プロテオーム解析により、BP濃度の変化に伴う抜歯窩内の結合組織の蛋白発現の変調を調査した。発現に有意な変調のあった78個の蛋白のうち、オートファジー(ATG)関連蛋白に着目し免疫組織化学染色を行ったところ、 β -TCP群で相対的にATG機構が活性化した状態である可能性が示唆された。BRONJの発症には、BPの直接的作用と、ATG機構の変調による間接的作用が関与している可能性が考えられた。

本研究結果は、抜歯直後に抜歯窩に β -TCPを充填することが、BPの局所濃度を制御し、抜歯窩の治癒を促進することにより、BRONJに対する有望な予防策となる可能性があることを実証した。