

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonate treatment and oxidative stress in mice

(マウスにおけるビスホスホネート投与と酸化ストレスによる顎骨壊死)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

口腔科学 (指導教授 岸本 裕充)

氏 名 玉岡 丈二

ビスホスホネート (BP) 関連顎骨壊死 (BRONJ) 発症のリスク因子として糖尿病, 副腎皮質ステロイド投与, 喫煙, 歯周病, 根尖病変, 抜歯などの外科処置が知られているが, 加齢もリスク因子の一つとされている. 酸化ストレス (OS) は細胞内の酸化還元反応の不均衡により引き起こされる生体に有害な作用で, 近年, 骨の加齢と OS との関連が報告されている. これまでに OS と BRONJ の関係性は明らかにされていない. そこで本研究においては, BRONJ 発症に対する OS の関与を検討するために, マウスを用いて BP および OS 誘発剤投与による上顎骨外科処置後の治癒への影響を検討した.

C57BL/6J マウス (6 週齢, 雄) を用い, BP として ZOL (zoledronic acid) を, OS 誘発剤として BSO (DL-buthionine-(S,R)-sulfoximine) を用いた. マウスを無作為に 4 群 (control (生理食塩水投与群), ZOL 投与群, BSO 投与群, ZOL+BSO 投与群) に分けた. 外科処置として, ルートエレベーターを用いて硬口蓋中央部の上顎骨を損傷した. ZOL は処置の 7 日前から 5 日後まで連日腹腔内投与し, BSO は処置の 7 日前に単回腹腔内投与した. 処置 5 日後にマウスを安楽死させ, 上顎の摘出を行った.

外科処置後の骨性治癒は ZOL および BSO 投与により遅延し, 上顎骨中の empty osteocyte lacunae は ZOL および BSO 投与によって増加し, ZOL+BSO 群で有意に多く観察された. TRAP 陽性細胞数は ZOL 投与によって減少し, BSO 投与によって増加した. BSO 投与により骨細胞あたりの骨細管数は有意に減少した. 薬剤投与群は control 群より有意に骨石灰化速度が遅く, ZOL+BSO 投与群が最も低値であった.

ZOL と BSO の両者ともに上顎骨損傷後の骨性治癒を抑制した. ZOL は破骨細胞数を減少させることで, BSO は骨細胞における骨細管ネットワークを破綻させることにより骨代謝を抑制することが示唆された. よって酸化ストレスは BRONJ 発症のリスク因子の一つであることが示唆された.