



Title	薬剤関連顎骨壊死は制御型T細胞の減少によって生じる [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	杉山, 孝博
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第13058号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/70716">http://hdl.handle.net/2115/70716</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takahiro_Sugiyama_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 杉山孝博

主査 教授 北川 善政  
審査担当者 副査 特任教授 鈴木 邦明  
副査 特任教授 柴田 健一郎  
副査 准教授 吉村 善隆

## 学位論文題名

薬剤関連顎骨壊死は制御型 T 細胞の減少によって生じる

審査は、審査担当者全員の出席の下、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭試問する形式で行われた。申請者は論文の概要を以下のように説明した。

骨吸収抑制剤の服用患者に発症する顎骨壊死は重篤な症状を呈することから薬剤関連性顎骨壊死 (Medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) として広く知られている。しかし、明らかな発症メカニズムの解明には至っていないため、有効な予防法や治療法は確立されていない。そこで本研究では、MRONJの発症機序を明らかにすることを目的にMRONJを発症するマウスモデルを作製し、発症機序の検討を行った。

本研究では代表的なビスホスホネート製剤のゾレドロン酸 (Zoledronic acid: ZOL) と化学療法薬であるメルファラン (Melphalan: MEL) を野生型マウスに投与した。その結果、ZOL または MEL の単独投与では抜歯後には MRONJ は発症せずに抜歯窩の上皮は正常に治癒した。一方、ZOL と MEL の併用群では全てのマウスで MRONJ を認め、その約半数のマウスで抜歯窩の骨露出を認めた。上皮が閉鎖したマウスと上皮が閉鎖しなかったマウスでは両群間の顎骨壊死面積に有意差は認められなかった。臨床においても顎骨露出はないが疼痛などの MRONJ 症状を訴える場合があり、米国口腔顎顔面外科学会の診断基準ではステージ 0 としている。本研究で作製した MRONJ 発症マウスモデルはヒトのステージ 0 の MRONJ を解析するうえで適切なモデルであると考えられた。

MRONJ 発症機序を解明するため、ZOL と MEL の併用群の免疫細胞の動態の検索を行った。その結果、ZOL と MEL の併用群では薬剤非投与のマウスと比較して脾臓中の制御型 T 細胞 (Treg 細胞) の減少と末梢血中の  $\gamma\delta$  T 細胞の増加が判明した。近年、 $\gamma\delta$  T 細胞、BP 製剤によって活性化し、活性化した  $\gamma\delta$  T 細胞は細胞障害性を示すことが知られている。一方、Treg 細胞は過剰に活性化した免疫細胞を抑制する作用があり、その標的の一つが  $\gamma\delta$  T 細胞である。以上のことから、本研究で作製した MRONJ 発症マウスモデルでは、MEL の骨髄抑制作用による造血機能の低下で Treg 細胞数が低下し、さらに ZOL で  $\gamma\delta$  T 細胞が増殖・活性化したことによる過剰な免疫反応の結果、MRONJ が発症したと推察された。そこで、健全マウスの脾臓から採取した Treg 細胞を移植すると、Treg 細胞数が薬剤非投与群の値まで回復し、同時に、 $\gamma\delta$  T 細胞数は薬剤非投与群の値まで低減し、さらに顎骨壊死面積は Treg 細胞非移植群と比較し有意に減少していた。この MRONJ 症状の軽症化は、宿主側の Treg 細胞と  $\gamma\delta$  T 細胞の不均衡が改善されたことによるものと推測された。

これを基に MRONJ を改善する方法として、好中球減少症の治療に用いられる G-CSF を骨髄の造血機能強化の目的で投与した。その結果、G-CSF 非投与群と比較し、Treg 細胞数が薬剤非投与群の値まで回復し、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞は薬剤非投与群の値まで低減した。さらに、顎骨壊死面積は G-CSF 非投与群と比較し有意に減少していた。このことから G-CSF の投与により Treg 細胞と  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の不均衡が改善され、MRONJ 症状が改善することが明らかになった。

引き続き論文内容及び関連事項について、以下の項目を中心に質疑応答がなされた。

- 1) MRONJの病態について
- 2) BP製剤の概要について
- 3) MRONJの発症部位が顎骨のみである理由について
- 4) メルファランを使用した理由について
- 5) MRONJの病理組織学的診断基準について
- 6) フローサイトメトリー分析でのTreg細胞の同定方法とTreg細胞を脾臓から抽出した理由について
- 7) MRONJ発症機序において、Treg細胞と $\gamma$   $\delta$  T細胞のフローサイトメトリー分析以外にTh17等のサイトカインを分析していない理由について
- 8) G-CSFをMRONJの治療薬として選んだ理由について
- 9) 大腿骨のフローサイトメトリー分析で造血幹細胞の同定はソーティングを行ったのかについて
- 10) MRONJの病態形成における感染による影響について

以上の質問に対して申請者からは適切かつ明確な回答が得られた。審査担当者との質疑応答を通じて、申請者が本研究ならびに関連分野に対して十分理解し、幅広い知識を有していると考えられ、本研究のさらなる発展、進展が期待された。

以上のことから、審査委員会は全員、本研究が学位論文に十分値し、申請者が博士(歯学)の学位を授与される資格を有するものと認めた。