



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ビスホスホネートを巡る昨今の話題
Author(s)	出山, 義昭; 吉村, 善隆; 鈴木, 邦明
Citation	北海道歯学雑誌, 33(1), 24-26
Issue Date	2012-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/52157
Type	journal article
File Information	04-deyama.pdf



最新の歯学

ビスホスホネートを巡る昨今話題

Topics of these days around bisphosphonates

北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座 細胞分子薬理学教室

出山 義昭, 吉村 善隆, 鈴木 邦明

ビスホスホネート (BPs) はピロリン酸の構造類似体であり (Fig.1), 骨組織のリン酸カルシウム結晶に強固に結合する性質を有するとともに破骨細胞による骨吸収を抑制することが知られている。図中のR₁側鎖がOH基である場合はリン酸カルシウム結晶のハイドロキシアパタイト構造に対する結合能が高められる。また, R₂側鎖の構造はBPsの細胞に対する作用に関連し, 骨吸収能に影響を与える。また, 側鎖は長くなるほど骨吸収抑制作用は増強されるが, ある程度以上になると逆に低下することが知られている。

吸収されたBPsの20~80%が骨組織に取り込まれ, 残りは代謝されることなく速やかに尿中に排泄される。ヒトにおける骨組織沈着量はetidronateで50%, alendronateやpamidronateではそれ以上とされ, 薬用量に影響を与えている。

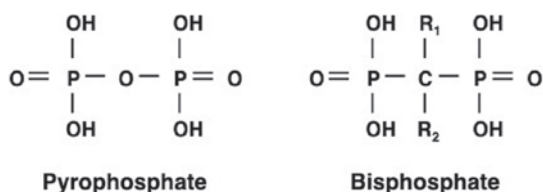


Fig.1 Chemical structure of pyrophosphate and bisphosphonates.

BPsは側鎖中のアミノ基の含有の有無で分類され, 含有しないものとしてはetidronate, clodronateおよびtiludronate (Fig.2) などが存在し, 含有するものとしてはpamidronate, neridronate, olpadronate, alendronate, ibandronate, incadronate, risedronate, minodronateおよびzoledronate (Fig.3) などがある。前者は細胞内のATP化合物のリン酸鎖に取り込まれ, 加水分解を受けな

Fig.2 Non-nitrogen containing bisphosphonates

R ₁	R ₂	
-OH	-CH ₃	etidronate
-Cl	-Cl	clodronate
-H	-S--Cl	tiludronate
-H	-S--S-CH ₃	TRK-530

Fig.3 Nitrogen containing bisphosphonates

R ₁	R ₂	
— OH	— (CH ₂) ₂ — NH ₂	pamidronate
— OH	— (CH ₂) ₃ — NH ₂	alendronate
— OH	— (CH ₂) ₅ — NH ₂	neridronate
— OH	— (CH ₂) ₂ — N $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	olpadronate
— OH	— (CH ₂) ₂ — N $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$ — (CH ₂) ₄ — CH ₃	ibandronate
— H	— NH — 	incadronate
— OH	— CH ₂ — 	risedronate
— OH	— CH ₂ — 	zoledronate
— OH	— CH ₂ — 	minodronate

くなり, 細胞機能を抑制して細胞死を引き起こす。後者はファネシルピロホスフェートシンターゼを抑制してメバロン酸代謝経路を阻害する。メバロン酸の代謝によりfarnesyl pyrophosphateやgeranylgeranyl pyrophosphateなどのイソプレノイド脂質が生成する。これらはRas, RhoおよびRacなどの低分子量Gタンパク質のプレニレーションにおいて重要な役割を演じている。アミノ基含有BPs (N-BPs) は低分子量Gタンパク質による細胞骨格の構成や細胞内情報伝達などの機能を阻害して細胞機能を抑制する。これらにより細胞骨格の再構築や波状縁の形成などの破骨細胞の重要な機能に影響が及ぼされる。

BPsは骨粗鬆症, 悪性腫瘍における高カルシウム血症, 乳癌や前立腺癌などの骨転移, 多発性骨髄腫, 骨Paget病などの様々な骨吸収性病変に適用され, 口腔外科領域においてもびまん性硬化性顎骨骨髄炎の治療などに使用されている^{1,2)}。

BPsは脂溶性が低く, 強い陰性電荷を有しているために細胞膜や細胞間隙を通過しにくく, 経口投与した場合の生物学的利用能は低い。そのため, 国内においては経口投与は主として骨粗鬆症に対して行われ, 悪性腫瘍による高カルシウム血症や骨転移に対しては静脈内注射が行われている。

最近, BPs投与患者における口腔内の観血的処置後の顎骨壊死が報告されている³⁾。米国口腔外科学会の報告⁴⁾によれば顎骨壊死の発生頻度は静脈注射場合で0.8~12%, 経口投与ではほとんど認められないとされている。すなわち, BPsの血中濃度が高くなることに伴った, 骨組織への

高濃度の沈着が顎骨壊死発症に関連していることが推測される。

現在治療に用いられるBPの多くはN-BPsであり、破骨細胞以外に対するそれらの作用に関しての報告が近年なされている。in vivoにおいてpamidronateはメバロン酸代謝阻害により単球におけるisopentenyl-5-pyrophosphateを増加させ、 $\gamma\delta$ -T細胞を活性化させることが報告されている⁵⁾。また、N-BPsをマウスの腹腔内に投与するとIL-1 β と肥満細胞に依存した炎症を生ずることが示された^{6,7)}。さらに、最近ではN-BPsが $\gamma\delta$ -T細胞を活性化させることを利用してインフルエンザウイルスの治療への適用の可能性について検討する研究もなされている⁸⁾。

これらの事実はN-BPsが免疫機構に広く影響を与えていることを強く示している。

一方、アミノ基非含有BP (non N-BPs) は炎症反応を抑制するという報告がある。ラットを用いた実験的歯周炎においてnon N-BPsであるetidronateを適用すると歯肉におけるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -9ならびにインターロイキン (IL) -1 β 産生が抑制されて炎症が改善された⁹⁾という報告がなされた。

近年、pamidronateと同程度の骨吸収抑制活性を有し、non N-BPsであるdisodium dihydrogen-4-[(methylthio)phenylthio]methanebisphosphonate (TRK-530) が開発された¹⁰⁾。マウスの頭蓋冠の組織培養系を用いた研究において、LPS、IL-1 β およびPTH刺激による酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 陽性多核細胞による骨吸収をTRK-530が抑制することが示されている。また、ラットの臼歯部に弾性リングを適用した実験的歯周炎においてはTRK-530を局所あるいは全身投与することにより歯槽骨の吸収が抑制されることが明らかにされている。

さらに、LPS作用によるプロスタグランジン (PG) E₂産生に対してalendronate, pamidronateおよびrisedronateなどのN-BPsが促進的に作用するのに対してTRK-530はシクロオキシゲナーゼ (COX) -2の発現を抑制してPGE₂の産生を減少させる。また、TRK-530はLPSにより刺激された細胞の一酸化窒素 (NO) 産生も抑制させる。さらに、キサンチンオキシダーゼを介した活性酸素種の産生を抑制する。NOや活性酸素は破骨細胞の形成・活性化に関与することが知られており、TRK-530の骨吸収抑制機構の一つと考えられる。

一方、骨芽細胞にBPを作用させるとTRK-530ではアルカリ性ホスファターゼやI型コラーゲンの発現が促進されるが、zoledronateでは変化が認められないことが明らかにされている。一方、TRK-530がzoledronateと同様にマクロファージを用いたReceptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) によるTRAP陽性細胞の誘導を2核以下の細胞も、それ以上の多核の細胞も問わず減少させることを我々は明らかにした。これらは破骨細胞誘導のマス

ター遺伝子であるNuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 (NFATc1) や細胞融合に必要とされるdendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP) の発現がTRK-530により抑制されることによることが示された。さらに、TRK-530がTRAP陽性多核細胞による骨吸収活性をも抑制することを示した。TRK-530はCaspase 3/7活性を増加させるとともに、DNAの断片化を生じさせ、破骨細胞のアポトーシスを誘導することを我々は明らかにした。また、破骨細胞前駆細胞であるマクロファージ様細胞に対してzoledronateが細胞毒性を示すのに対してTRK-530は示さないことも報告した¹¹⁾。さらに、non N-BPsであるTRK-530, etidronateおよびclodronateはLPSによる細胞毒性を抑制することを発見した (Fig.4)。

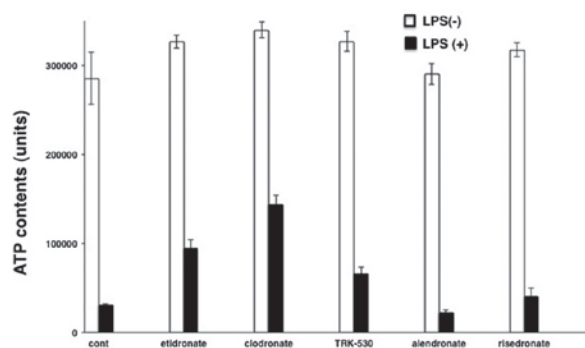


Fig.4 Effect of bisphosphonates on LPS-induced cytotoxicity in osteoblastic MC3T3-E1 cells

以上の結果はnon N-BPs、特にTRK-530が免疫機構に対して有害作用を及ぼすことなく、比較的強力に骨吸収を抑制し、骨形成を促進させることを示し、種々の骨吸収疾患や歯周病などの治療薬としての応用を期待させるものである。ドラッグデリバリーシステムの検討など今後さらなる研究の進展が望まれる。

参考文献

- 1) Hatano H, Shigeishi H, Higashikawa K, Shimasue H, Nishi H, Oiwa H, Shindo H, Takechi M, Ohge H, Kamata N: A case of SAPHO syndrome with diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible treated successfully with prednisolone and bisphosphonate. J Oral Maxillofac Surg. 70 : 626-631, 2012.
- 2) Yamazaki Y, Satoh C, Ishikawa M, Notani K, Nomura K, Kitagawa Y: Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 104 : 67-71, 2007.
- 3) Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, Rizzoli R, Saffar JL, Samson J: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw:

- a key role of inflammation? Bone 45 : 843-852, 2009.
- 4) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 65 : 369-376, 2007.
 - 5) Thompson K, Roelofs AJ, Jauhiainen M, Mönkkönen H, Mönkkönen J, Rogers MJ : Activation of $\gamma\delta$ T cells by bisphosphonates. Adv Exp Med Biol. 658 : 11-20, 2010.
 - 6) Norton JT, Hayashi T, Crain B, Corr M, Carson DA: Role of IL-1 receptor-associated kinase-M (IRAK-M) in priming of immune and inflammatory responses by nitrogen bisphosphonates. Proc Natl Acad Sci U S A. 108 : 11163-11168, 2011.
 - 7) Norton JT, Hayashi T, Crain B, Cho JS, Miller LS, Corr M, Carson DA: Cutting edge: nitrogen bisphosphonate-induced inflammation is dependent upon mast cells and IL-1. J Immunol 188 : 2977-2980, 2012.
 - 8) Tu W, Zheng J, Liu Y, Sia SF, Liu M, Qin G, Ng IH, Xiang Z, Lam KT, Peiris JS, Lau YL: The aminobisphosphonate pamidronate controls influenza pathogenesis by expanding a $\gamma\delta$ T cell population in humanized mice. J Exp Med. 208 : 1511-1522, 2011.
 - 9) Ozdemir SP, Kurtiş B, Tüter G, Bozkurt S, Gültekin SE, Sengüven B, Watanabe K, Aydın S: Effects of Low Dose Doxycycline and Bisphosphonate Clodronate on Gingival Levels of Matrix Metalloproteinase -9, Interleukin -1B and Alveolar Bone Loss in Diabetic Rats. A Histomorphometric and Immunohistochemical Study. J Periodontol. 2012.
 - 10) Shinoda H, Takeyama S, Suzuki K, Murakami S, Yamada S: Pharmacological topics of bone metabolism: a novel bisphosphonate for the treatment of periodontitis. J Pharmacol Sci. 106 : 555-558, 2008.
 - 11) Abe K, Yoshimura Y, Deyama Y, Kikui T, Hasegawa T, Tei K, Shinoda H, Suzuki K, Kitagawa Y: Effects of bisphosphonates on osteoclastogenesis in RAW264.7 cells. Int J Mol Med. 29 : 1007-1015, 2012.