



Title	薬剤関連顎骨壊死の発症における骨吸収抑制薬の休薬効果についてマウスを用いた検討〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	八幡, 大悟
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13879号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78647
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Daigo_Yahata_review.pdf, 審査の要旨



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 八幡 大悟

審 査 担 当 者	主査	教授	飯村	忠浩
	副査	教授	網塚	憲生
	副査	教授	鄭	漢忠
	副査	准教授	吉村	善隆

学 位 論 文 題 名

薬剤関連顎骨壊死の発症における
骨吸収抑制薬の休薬効果についてマウスを用いた検討

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。

骨粗鬆症をはじめ、多くの骨疾患に用いられているビスフォスフォネート（Bisphosphonate:BP）製剤を使用している患者に特異的に発症する顎骨壊死（Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw:BRONJ）は、難治性の疾患である。さらに、分子標的治療薬の投与を受けている症例においてもONJが発症することが報告されるようになり、薬剤関連顎骨壊死（Medication-related ONJ:MRONJ）の名称を用いることが提唱されている。MRONJに対する予防策と対応策は、いまだに統一した見解は確立していない。

本研究では、BP製剤であるゾレドロン酸水和物（Zoledronic Acid Hydrate:ZOL）と抗悪性腫瘍薬であるメルファラン（Melphalan:MEL）を併用投与することによりBRONJ様マウスを作製し、休薬の是非について検討を行った。

生後8週齢のC57BL/6J雌マウスを、生理食塩水を投与した群（Vehicle Control:VC群）、ZOL・MELを併用投与した非休薬群、ZOL・MELを併用投与した後に休薬期間を設けて抜歯した休薬群に分類した。すべての薬剤は週2回の頻度で2週にわたり腹腔内に投与した。VC群および非休薬群には薬剤投与終了の1週間後、休薬検討群には最終投与から1か月後に抜歯を行った。抜歯から2週間後にすべてのマウスを安楽死させ、各種解析を行った。

VC群ではすべてのマウスにおいて、抜歯窩は口腔粘膜上皮で閉鎖されていた。一方、非休薬群では、5匹中2匹（40 %）のマウスにおいては顎骨露出が認められた。休薬群のマウスは、口腔粘膜上皮での抜歯窩の閉鎖を認めた。 μ CTおよび組織学的観察において、VC群の抜歯窩は治癒が良好である事が確認された。一方、非休薬群では抜歯窩の残存を認め、新生骨の添加を認めなかった。また、休薬群ではVC群に比べて、治癒遅延が生じているものの、非休薬群に比べて治癒経過は良好であった。また、組織切片上で骨小腔内の骨細胞が喪失している部位を顎骨壊死部と判定したところ、VC群では骨壊死を認めず、非休薬群および休薬群ではすべてのマウスに骨壊死を認めた。しかし、連続切片で最大顎骨壊死面積を計測したところ、休薬群では非休薬群の約1/2程度に縮小していた。

フローサイトメトリー分析を行ったところ、末梢血での $\gamma\delta$ T細胞数は、VC群と比較し非休薬群では増加しており、休薬群ではVC群より多いものの非休薬群より減少していた。脾臓細胞での抑制性T細胞（Treg細胞）は、VC群と比較し非休薬群では減少しており、休薬群ではVC群より少ないものの増加していた。

本研究でMRONJを発症しているマウスを解析したところ、 $\gamma\delta$ T細胞の比率が有意に高くなっていた。Treg細胞数は有意に減少していた。本実験においてMRONJ様症状が発現した事象は、MELの骨髄抑制によってTreg細胞が減少し、ZOLによって $\gamma\delta$ T細胞が活性化したことの作用が強く関わっているものと推測される。休薬群においてMRONJ様症状が軽減した理由として、休薬によりZOLとMELの薬理的作用が緩和したためと推測される。本研究の結果から、骨吸収抑制薬の休薬は、MRONJ様症状の軽減に一定の効果があることが示唆された。

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) 動物を使用したBP製剤の休薬実験の報告の有無
- 2) 顎骨壊死部の判定方法について
- 3) 北大口腔外科での休薬方針について
- 4) 組織切片にて血管に違いがあったか
- 5) 非休薬群においての抜歯窩の肉芽組織の有無
- 6) MRONJ患者への治療方針
- 7) 抜歯窩以外の箇所での骨壊死の有無について
- 8) 非休薬群のFACS分析において、CD25(+), FoxP3(-)の分画の成分について
- 9) 休薬群と非休薬群の安楽死の時期が違うのは何故か

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。