

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 小山 千佳

横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学教授	稲葉 裕
副査	横浜市立大学大学院医学研究科組織学教授	大保 和之
副査	横浜市立大学大学院医学研究科産婦人科学教授	宮城 悦子

博士の学位論文審査結果の要旨

A nitrogen-containing bisphosphonate inhibits osteoblast attachment and impairs bone healing in bone-compatible scaffold

(細胞親和性を付与したスキャホールドにおける骨芽細胞の接着と骨組織形成にビスフォスフォネートが与える影響に関する研究)

学位論文の審査にあたり、審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明され、申請者は上記表題について発表を行った。

ビスフォスフォネート製剤（以下 BP 製剤）は固形がんの骨転移や多発性骨髄腫、高カルシウム血症や骨粗鬆症の治療薬として広く使用されているが、薬剤関連顎骨壊死（Medication-related osteonecrosis of the jaw；以下 MRONJ）を引き起こす代表的な薬剤である。MRONJ は抜歯などの外科侵襲後に発症することが多いことから、骨の治癒に何らかの原因があるのではないかと考えられている。現在使用される BP 製剤は骨のハイドロキシアパタイト（以下 HA）への吸着力が増強された窒素含有剤であり、吸着することで破骨細胞に取り込まれてその活動を抑制する。一方で骨の治癒過程において活動する骨芽細胞は HA に接着することで作用を発現していくが、BP 製剤が骨芽細胞の接着に与える影響は不明な点が多い。BP 製剤が骨芽細胞の作用を抑制し骨形成を阻害している可能性があると考え検証した。直径 50 μ m のチタンファイバースキャホールドに HA 薄膜コーティングをすることで疑似骨を作製し、初期の窒素含有 BP 製剤であるパミドロネートを吸着させることによって及ぼされる骨芽細胞の接着、機能発現および骨治癒への影響を *in vivo*, *in vitro* で検討した。本実験により、パミドロネート（BP 製剤）が骨芽細胞の HA への接着を抑制し、石灰化や骨形成を抑制する結果を得た。BP 製剤が HA 表面に吸着すると、骨芽細胞が HA に接着できなくなり骨形成が阻害されることが、顎骨壊死発症の一因であることが示唆された。

論文要旨の説明に続き、以下のような質疑応答がなされた。

宮城副査のコメント及び質疑応答の概要

1. 実際の臨床から着想を得た研究で良いが、具体的な MRONJ の治療に結び付くような案があれば良い。治療を促す因子が見つかるとうい。

申請者応答： *in vitro* で長期観察により骨形成がみられたことから、代謝により BP 製剤の吸着が減少した可能性があり、代謝を促す因子等を今後検討していきたい。

大保副査のコメント及び質疑応答の概要

1. 骨芽細胞は 1 種類か。

申請者応答：本研究では正常ヒト骨芽細胞（CC-2538）1 種類である。

これに対し大保副査より、セルライン化されているものでも性格が違う可能性があるので

BP 製剤が骨芽細胞に対して抑制や促進等、相反する結果が出てくるのはそのためかもしれない。いくつか試してみるべきであるとのこと意見を頂いた。

2. 本研究では細胞接着の問題ということが分かったということだが、接着因子等については検証しているのか。

申請者応答：本研究では接着因子については検証していない。

これに対し大保副査より、骨芽細胞の接着因子がかなり分かってきており、インテグリンやファイブロネクチン等、何が接着に一番影響を与えていて、骨芽細胞のなんの遺伝子発現を変えているか、今後の課題として遺伝子レベルで研究したほうがよいとのこと意見を頂いた。

稲葉主査のコメント及び質疑応答の概要

1. 病態としては骨壊死なのか感染なのか。

申請者応答：病態としては感染だが、壊死を起こしている顎骨が感染するのか、あるいは感染が先に生じた後に顎骨が壊死に至るのかについても意見が分かれており、既存の歯性感染は MRONJ の危険因子となっている可能性がある。

2. 0.001M, 0.01Mは臨床上で一致するかどうか。どのように決めたのか。

申請者応答：臨床上の骨への吸着量と一致するかどうかは検証できていない。濃度をいくつか設定し、有意差が出た濃度とした。

3. 整形外科領域ではチタンメッシュも HA コーティングも多用されているが、BP 製剤投与患者においても治癒の問題が発生した事例はなく、逆に BP 製剤が治癒の促進につながる報告も多い。MRONJ について歯科領域の特殊性があるのか。

申請者応答：抜歯など口腔内の創は完全閉鎖が難しく、口腔常在菌に暴露される可能性が高い事が考えられる。

これに対して稲葉主査より、創の環境による破骨細胞の抑制と骨芽細胞が抑制のバランスの問題を検証するようご意見を頂いた。

また大保副査より、酸素分圧が組織によって違うため、骨芽細胞の性格が変わってしまう可能性がある。炎症性サイトカイン下でどう動くかというのも検討していくとどうか、とのこと意見を頂いた。

審査員による協議の結果、本研究は博士（医学）の学位に十分値するものと判定された。