

Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw by local application of atelocollagen
containing a hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor
to the MRONJ model rat tooth extraction socket

菊地 庸佑

論文内容の要旨

HMG-CoA 還元酵素阻害薬フルバスタチン (Flu) は、脂質異常症の治療に使用される治療薬で、骨形成の促進、抗炎症作用、抗菌作用、血管新生の促進など多面的作用を持つ。さらに、口腔組織に関しては、Flu が抜歯窩の治癒を促進することが報告されている。本研究では、アテロコラーゲンビーズを足場として応用し、ゾレドロン酸を用いた薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) モデルラットの作製時に、抜歯窩に Flu 含有コラーゲンビーズを局所投与し、MRONJ 発症予防効果について検討を行った。抜歯窩に 1.5mg/ml Flu 含有アテロコラーゲンビーズを局所投与した Flu 投与群と、対照群を PBS 投与群、非投与群と設定し、組織学的解析にて比較した。さらに、Flu 含有コラーゲンビーズを PBS に浸漬させ、PBS 中の Flu 濃度を経時的に吸光度で測定して、アテロコラーゲンの溶出率を確認した。結果を以下に示す。

1. 抜歯窩の肉眼所見において、Flu 投与群では、有意に骨露出幅が縮小し粘膜被覆の促進を認めた。
2. HE 染色では対照群において、抜歯窩周囲骨に中空の骨小腔が多数認められ、MRONJ の存在を認めた。対して Flu 投与群では他群と比較して中空の骨小腔数の有意な減少を認めた。
3. 免疫組織化学的所見では、対照群において OPG 産生の促進、RANKL 産生の抑制作用が認められたが、Flu 投与群では OPG 産生の抑制や RANKL の発現が有意に増強し、さらに VEGF 陽性細胞も有意に増加した。

4. TRAP/ALP 染色により, 対照群では骨面より浮遊した破骨細胞が確認されたが, Flu 投与群では, 骨面に付着する破骨細胞と隣接する骨芽細胞が有意に認められた。

5. Flu 含有コラーゲンビーズを浸漬させた PBS 中の Flu 溶出率は経時的な増加を認めた。

以上の結果より, 徐放性を有するコラーゲンビーズ内の Flu が抜歯窩周囲組織へ持続的に働き, MRONJ の発症抑制や治癒の促進に寄与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は, MRONJ モデルラットの作製時に Flu を抜歯窩へ局所投与し, MRONJ 発症予防効果について検討したものである。その結果, アテロコラーゲンビーズを用いた Flu の局所投与により, MRONJ の発症抑制を示唆する所見を認めた。本研究は, MRONJ に対して新たな予防法となり得る知見であり, 歯学に寄与するところが多く, 博士(歯学)の学位に値するものと審査する。

主査 大越 章吾

副査 小椋 一郎

副査 大橋 誠

最終試験の結果の要旨

菊地 庸佑に対する最終試験は, 主査 大越 章吾教授, 副査 小椋 一郎教授, 副査 大橋 誠教授によって, 主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ, 優秀な成績をもって合格した。