

新規骨代謝疾患治療薬 MPMBP の開発を目指した基礎研究

[1] 組織

代表者：鈴木 恵子
 (奥羽大学歯学部)
 対応者：田中 耕三
 (東北大学加齢医学研究所)
 分担者：長岡 正博
 (奥羽大学歯学部)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

骨粗鬆症や歯周病での炎症性骨破壊は、加齢にともなって発症する骨代謝疾患である。骨粗鬆症では日常生活での可動性が制限され、歯周病による歯槽骨破壊は歯の喪失につながるため、患者の QOL は少なからず損なわれる。現在、健康寿命延伸を目的に、失われた骨組織を修復するための補助療法として薬物治療が行われているが、臨床現場で使用できる治療薬は骨吸収抑制薬を主体としていることから、骨代謝回転低下により骨の再生・修復を遅らせること、すなわち硬くて脆い骨になることが危惧される。

本研究で新規開発を目指す MPMBP はビスホスホネートのひとつであり、P-C-P 基本骨格があらゆる確実な骨吸収抑制作用に加えて、側鎖が肝代謝を受けて生成するチオール基に由来する抗酸化作用をもつことを特徴とする化合物である。これまでの研究成果から、MPMBP は骨吸収抑制作用と骨形成促進作用に加えて、抗炎症作用を併せ持つことが示されている。

本研究計画では、ラットを用いて、MPMBP を全身投与または局所投与した場合の骨形成促進作用を調べて、骨代謝疾患治療薬としての MPMBP の有用性を評価することを目的として実験を行った。加齢研究対象者とは主に email を使用してディスカッションを行い、X 線マイクロ CT スキャン画像から得られた骨形態計測パラメータに加えて、動物からの骨試料採取前に蛍光色素による時刻描記を行うことにより、骨吸収作用および骨形成作用について詳細に検討した。具体的には、凍結切片作製、顕微鏡観察・画像取得を行うほか、顕微鏡デジタル画像ならびに X 線 CT 画像を 2 次元・3 次元的に解析し、組織修復程度の定量化について検討した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

<MPMBP 全身投与による骨形成促進作用>

生後 3 日齢から離乳期 (3 週齢) まで、3 日に 1 回、MPMBP 1.2 mg/kg または zoledronate 0.01 mg/kg を投与した結果、MPMBP 投与群では control と同程度の体重増加および長管骨伸長・歯牙萌出が観察されたが、zoledronate 投与群では、著しい成長抑制および歯牙放出遅延が見られた。zoledronate 投与による有害事象は、過度の骨吸収抑制と、それに伴う骨リモデリング抑制によるものと推察された。

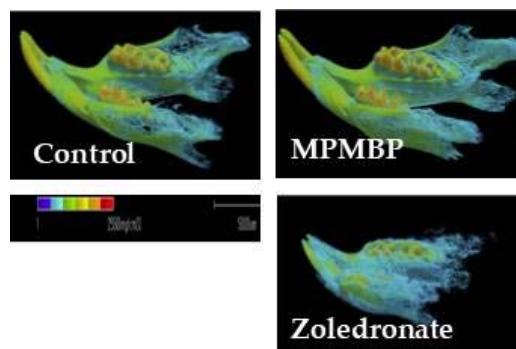


図 1：下顎骨および下顎切歯・白歯の BMD 画像
 Zoledronate 投与で、著しい骨密度低下
 および歯牙萌出抑制が観察される。

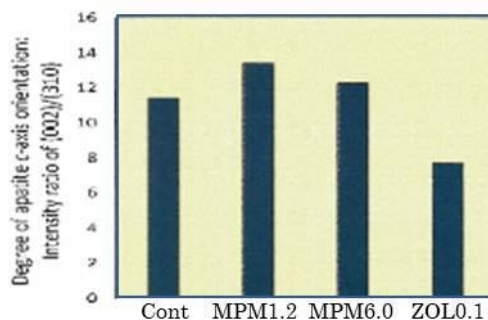


図 2：大腿骨のハイドロキシアパタイト配向性
 zoledronate 投与で、大腿骨の骨質低下が
 示される。

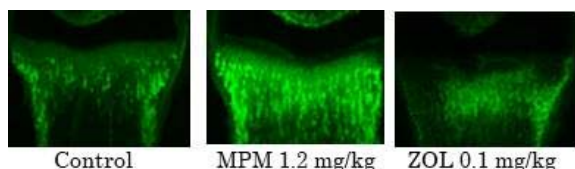


図3：脛骨の蛍光（カルセイン）ラベル
MPMBP 投与では、骨梁が明瞭に観察され、骨形成促進作用が確認された。

<MPMBP 局所投与による骨形成促進作用>

10 週齢のラットの頭蓋冠に歯科用トレフィンバー（φ5mm）をセットした電気エンジンで骨欠損を作製し、欠損部に MPMBP を含浸させたメドジェルを充填後、骨膜および皮膚を縫合し、12 週後まで飼育した。

ラットは術後 4 週までに皮膚の創傷治癒が観察された。術後 6 週、9 週、12 週後の頭部をマイクロ CT で観察し、欠損部について、凍結切片を作製した。今後、得られた病理組織切片について HE 染色および骨芽細胞・破骨細胞のマーカーについて免疫染色を行い、コンフォーカル顕微鏡像から、骨組織修復過程について詳細に検討する予定である。



図4：ラット頭蓋冠骨欠損作製法
3 種混合全身麻酔薬投与下で作製する。

(3-2) 波及効果と発展性など

整形外科領域で頻用されている第 3 世代ビスホスホネートは、強力な骨量増加作用をもつためにきわめて有用である一方、顎骨壊死・非定型大腿骨骨折・腎不全などの重大な副作用が報告されている。これは過度な骨吸収抑制作用や骨リモデリング抑制作用が原因と考えられる。

本研究で新規開発を目指す MPMBP は抗酸化性側鎖をもつビスホスホネートであることから、NF- κ B 核移行抑制を介した骨芽細胞活性化により骨密度を上昇させるだけでなく、酸化ストレス軽減による骨質改善作用が期待される。これによって、みずみずしく、しなやかな骨が形成されることが予

想され、糖尿病や慢性腎不全患者にみられるような脆弱性骨折リスクをも減少させる全く新しいタイプの骨代謝疾患治療薬として臨床応用できる可能性が示唆される。

さらに、幼若ラットの実験では、骨密度増加をもたらす投与量において、窒素含有ビスホスホネート製剤 (zoledronate) で見られるような、成長抑制や歯牙萌出遅延が観察されないことから、小児の骨形成不全症に対して、安全で有効な治療薬として応用できる可能性も示唆される。

[4] 成果資料

<論文>

Suzuki K, Nagaoka M, Igarashi K, Shinoda H: MPMBP, a novel bisphosphonate with an antioxidant side chain, stimulates bone formation through inhibition of NF- κ B nuclear translocation. *Folia Pharmacol. Jpn.*, 153:4-10, 2019.

<学会発表>

Masahiro Nagaoka, Mirei Chiba, Hisashi Shinoda, Keiko Suzuki: Differential effects of MPMBP, a novel non-nitrogen-containing bisphosphonate, and zoledronate on bone turnover in neonatal and growing rats. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018, 2018.7.1-7.6)