

## 薬剤関連顎骨壊死モデルマウスにおける リンパ球系細胞の免疫応答

### [1] 組織

代表者：武田 裕利  
(東北大学大学院歯学系研究科)  
対応者：小笠原 康悦  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 10 万

### [2] 研究経過

薬剤関連顎骨壊死 (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ) は骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移の治療に用いられる骨吸収抑制薬の副作用として知られている。MRONJ は 2003 年に世界で初めて報告されてから現在まで広く知れ渡ることとなった。しかしながら、MRONJ の発症機序が未だ不明であり、MRONJ に対する根本的な予防や治療は確立されておらず難治性疾患として実際の臨床現場では治療に苦慮していることが現状である。しかしながら、高齢化が進む中で MRONJ の患者は増加傾向にあり、MRONJ 発症機序の解明は急務を要する。そこで申請者は MRONJ におけるリンパ球系細胞の免疫学的応答に着目し、各種リンパ球系細胞 (T 細胞、B 細胞、NKT 細胞、NK 細胞) の活性化状況ならびに骨代謝細胞との相互作用を明らかにすることを目的とした。解析に伴う模式図として図 1 に示す。

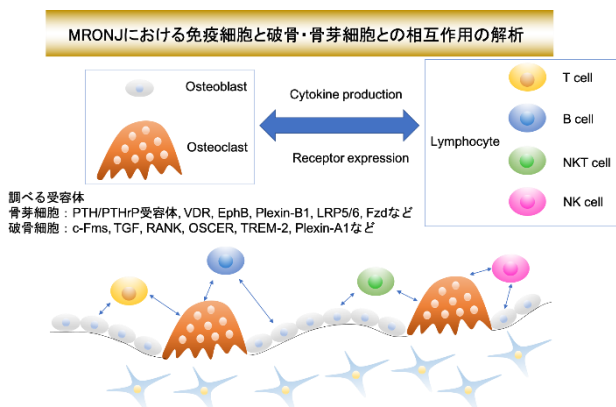


図 1：薬剤関連顎骨壊死における各種リンパ球と破骨細胞・骨芽細胞の関係について

以下、研究活動状況の概要を記す。

マウスから大腿骨や脛骨から単離し骨髄細胞に RANKL と M-CSF で処理を行って破骨細胞を分化誘導させた。そこに zoledronate (1-10 $\mu$ M) と LPS で処理をかけて、in vitro 上で破骨細胞に薬剤関連顎骨壊死と同等のアポトーシスとなる条件検討を行った。zoledronate 5 $\mu$ M 以上でアポトーシスが有意に生じることを示した。今後この条件下のもとで in vitro で各種リンパ球の共培養を行って各種リンパ球の活性化状況、サブセットの解析、サイトカイン産生や免疫応答解析を行っていく。

学会参加による情報収集・発表

2022.11.3~6 (幕張)

第 67 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会にて薬剤関連顎骨壊死の基礎研究および臨床研究の情報収集および意見交換を行った。

2023.1.28,29 (仙台)

2023CA+inD International Symposium にて薬剤関連顎骨壊死における外科的治療前のリンパ球数の低下が予後不良であることを発表した。

2023.2.23~25 (山形)

冬期口腔外科臨床研究会 (東北) にて薬剤関連顎骨壊死の基礎的・臨床的研究の情報収集を行った。

各種打ち合わせ内容として、リンパ球をターゲットとした場合、その病原性リンパ球は T 細胞の獲得免疫が候補であり、その TCR 受容体の特定が有用であると議論を行った。

### [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。

まず第 1 に、破骨細胞の薬剤関連顎骨壊死発症の条件検討を行い、zoledronate の投与濃度の適正化を得た。

第 2 に臨床的な内容として、学会参加での情報収集で薬剤関連顎骨壊死の外科治療を行った際、術前リンパ球数の減少を認めたとの意見があり、当研究の賛同を得られた。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、薬剤関連顎骨壊死において骨免疫応答があることを明確に示す内容であり、新規性がある。つまり、各リンパ球と骨代謝細胞の相互作用を解析することで骨免疫状況の新知見が得られる事ができ、難治性骨病変における新規治療薬の開発へ導くことができるかと予想される。通常の免疫反応であれば獲得免疫であり、病原性TCRが特定できた場合、病原性TCRが特定できた場合、それに競合する抗体の作成へつながる事ができる。

### [4] 成果資料

本年度から開始した研究であり、発表報告などはまだである。来年度学会発表を予定している。