

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：長岡 正博
(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：鈴木 恵子
(昭和大学歯学部)

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、加齢にもなって発症する骨代謝疾患である。骨粗鬆症では運動が制限され、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 低下に大きく寄与している。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が危惧される。

現状、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。これらの副作用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している 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。

加齢研対応者とは主に 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次元的に解析する。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

昨年度に引き続き以下の研究成果を得た。

<全身投与：成長期ラットに対する影響>

生後3日齢から離乳期(3週齢)まで投与した結果、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萌出遅延が見られた。

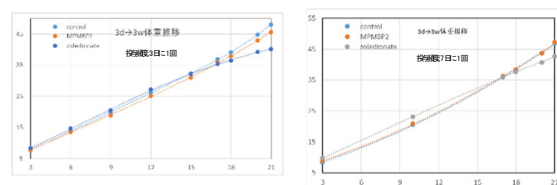


図1：体重の推移

MPMBP 投与では control と同程度の体重増加がみられるが、zoledronate 投与では成長抑制がみられた。MPMBP の投与量および投与頻度により成長発育に差が生じることを確認した。週一回投与群 (図1右) では、有意差はないが3日毎に1回投与群 (図1左) に近似する成長促進傾向がみられた。

MPMBP 高用量 (6.0 mg/kg) 投与群では軽度な成長抑制および歯牙の萌出遅延がみられた。

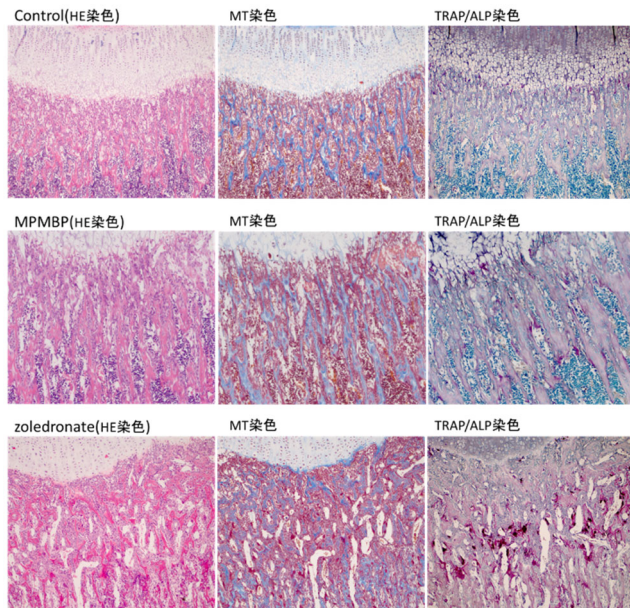


図2: 脛骨近心端の・HE染色・MT染色・TRAP/ALP染色像

MPMBP投与群はcontrolと同様の正常な骨形成像が見られるのに対し zoledronate投与群では多数のTRAP陽性破骨細胞が見られる。

(3-2) 波及効果と発展性など

骨代謝疾患に対して頻繁に使用されている第3世代ビスホスホネートは、確実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、P-C-P基本骨格が持つ骨吸収抑制作用に加え、NF- κ B核移行抑制を介した骨芽細胞活性化による骨形成促進作用により骨密度を上昇させる。それだけでなく、側鎖が持つ抗酸化作用により抗炎症作用も示されている。これらの薬理作用により、骨の代謝回転が正常化され、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、成長期ラットの実験では、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た。

[4] 成果資料

1. Suzuki, K.; Takeyama, S.; Murakami, S.; Nagaoka, M.; Chiba, M.; Igarashi, K.; Shinoda, H. Structure-Dependent Effects of Bisphosphonates on Inflammatory Responses in Cultured Neonatal Mouse Calvaria. *Antioxidants* 9, 503, 2020.
2. Tamai, R.; Suzuki, K.; Mashima, I.; Kiyoura, Y. MPMBP down-regulates Toll-like receptor (TLR) 2 ligand-induced proinflammatory cytokine production by inhibiting NF- κ B but not AP-1 activation. *Int. Immunopharmacol* 79, 106085, 2020.
3. 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.
4. Nagaoka, M.; Chiba, M.; Shinoda, H.; Suzuki, K. 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, 7.1-7.6, 2018.)