

課題番号 81

骨アナボリック作用をもつMPMBPによる骨質維持について

[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

高齢者の骨折は寝たきり生活や認知症につながりやすいため、その後のADLとQOLを著しく低下させる。糖尿病患者では非糖尿病患者に比較して有意に骨折リスクが高いことは『糖尿病診療ガイドライン』にも記載されている通り、糖尿病患者の骨折リスク上昇は今や広く認識されている。糖尿病治療の目標は、健康な人と変わらないQOLの維持と寿命の確保である。したがって糖尿病に合併する骨粗鬆症の病態を把握し、骨折リスク低減に対するアプローチを行うことは重要である。一般的に骨折しやすさの指標である骨強度は骨密度と骨質の要因から構成されており、糖尿病における骨代謝異常は骨密度の減少よりも、骨質の劣化が重要と考えられている。糖尿病患者の骨折リスクは、骨密度を主体とした一般的な評価よりも5倍程度高いことが知られている。すなわち不適切な生活習慣に関連する骨質低下が糖尿病患者での易骨折性の主要因とされていることから、早期からの介入が必要と考えられる。

本研究で用いている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(論文発表1,2)。

本研究計画では、ラットを用いて2種の骨粗鬆症モデル[①糖尿病(STZ誘発性)モデル、②腎障害(アデニン摂取)モデル]を作製し、MPMBPの骨質維持への影響を第3世代ビスホスホネートであるゾレドロネートと比較して、骨代謝疾患治療薬としてのMPMBPの有用性を評価する。

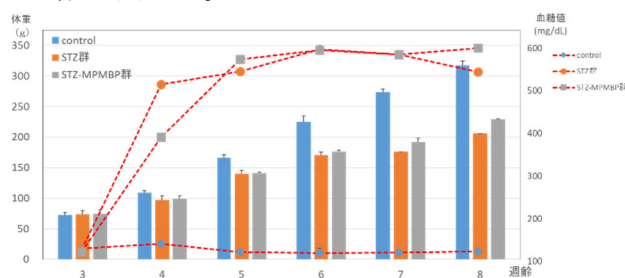
加齢研対応者とは主にemailを使用してディスカッションを行い、凍結切片作製、顕微鏡観察・画像取得を行うほか、顕微鏡デジタル画像ならびにX線CT画像を2次元・3次元的に解析し、組織修復程度について詳細に検討した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

<糖尿病(STZ誘発性)モデルでの実験>

1. 生後3-7週齢Wistarラットにストレプトゾトシン(100mg/kg)を投与して高血糖ラット(STZ群)を作製した。
2. 血糖値上昇を確認後、MPMBP(1.2mg/kg)投与を開始し(STZ-MPMBP群)、4-8週後に脛骨を採取した。



STZ投与により血糖値の上昇が認められる。

3. 脛骨近心部のマイクロCTによる解析で、STZ-MPMBP群ではSTZ群に比べて骨量増加が認められた。
4. 脛骨の脱灰パラフィン切片をTRAP染色したところ、STZ-MPMBP群ではSTZ群に比べてTRAP陽性破骨細胞が減少していた。

<腎障害(アデニン摂取)での実験>

1. ラットにアデニンを摂取させ、開始後3週からMPMBP(1.2mg/kg)投与を開始し、4週間継続投与後、大腿骨を採取した。

2. 大腿骨の解析で、MPMBP 群では storage modulus が維持され、pentosidine amide ratio が回復することが示された。

(3-2) 波及効果と発展性など

腎障害モデルでの研究では他大学の腎臓高血圧内科および生体科学研究室との共同研究を行っており、本年度行った予備実験から、MPMBP 投与で骨弾性率が維持され終末糖化産物が減少するという結果が得られている。これは病態モデルラットでの骨質維持に対する MPMBP の有用性を示すものであるため、継続して本試験を行っている。また試料の力学的観点からの詳細な骨質評価については他大学工学研究科との共同研究を進行中である。

本研究で対象としている2種のタイプの骨粗鬆症の臨床症例では、いずれも生活習慣のみで産生される老化物質である AGEs による骨コラーゲン微細構造の異常が指摘されている。一方、MPMBP に特有の側鎖に基づく抗酸化作用（論文発表1）で AGEs が減少し骨質改善することが予想されたが、本研究の腎障害モデル予備実験において、これが部分的に実証された。糖尿病モデルでは MPMBP による骨量増加が認められたことから、十分な骨吸収抑制作用をもつと同時に既存の骨粗鬆症治療薬の問題点を改善する候補薬物として研究を継続する意義が示された。

さらに現在骨疾患治療薬として頻用されている他のビスホスホネートには見られない MPMBP の骨アナボリック作用や抗炎症作用の効果を期待して、ビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ) の回避や治療への適用の可能性についても検討する予定でありディスカッションを進めている。

骨折リスクを下げるために、骨を壊す破骨細胞の働きを抑えることが注目され、より強い骨吸収抑制作用をもつビスホスホネートが次々と開発され臨床応用されるに至った。しかし、成人においても常に新しい骨を作る骨代謝サイクル（骨リモデリング）を繰り返すことで骨質を維持しているにもかかわらず、薬物により骨吸収のみを強く抑制することで骨質劣化した古い骨が残る結果となってしまっている。

主な原因は既存の窒素含有ビスホスホネート (NBP) が骨吸収のみならず、それに続く骨形成をも抑制してしまうことにある。これを解決するために NBP とは異なるメカニズムで骨吸収抑制し、かつ骨アナボリック作用および抗酸化・抗炎症作用をもつ新規ビスホスホネート MPMBP の骨質維持作用についての研究を継続する。動物モデルで有用性が認められ、臨床応用の可能性が示されれば、非定型骨折や顎骨壊

死などの副作用が軽減されるうえ、高齢者や全身疾患有病者においても骨密度上昇のみならず正常に近い骨質を維持できるという全く新しい特徴をもつ骨粗鬆症治療薬となることが期待される。

[4] 成果資料 論文発表

- (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* **2020**, *9*, 503.
- (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.* **2020**, *79*, 106085.