

課題番号 62

骨代謝疾患に対する MPMBP 適用の可能性

[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：前田 豊信
(奥羽大学歯学部)
風間 順一郎
(福島県立医科大学)
岩崎 香子
(日本文理大学)
鈴木 恵子
(福島県立医科大学)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

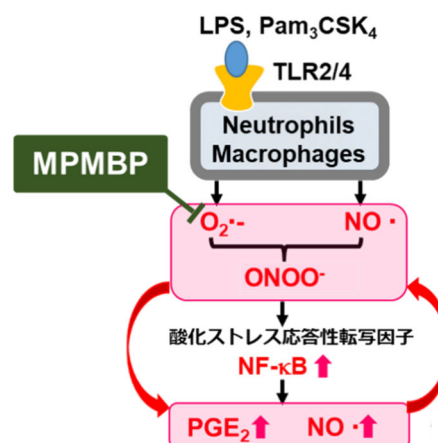
すでに 2007 年から超高齢社会となった日本では、その後も高齢化率が上昇し続けているため、さまざまな社会的問題が生じている。その対策のひとつとして、厚生労働省は令和 6 年 10 月に「日本人の食事摂取基準 (2025 年版)」を公表した。この最新版では、現在の日本人にとって発症予防と重症化予防が特に重要であると考えられる生活習慣病に、「高血圧」「脂質異常症」「糖尿病」「慢性腎臓病 (CKD)」に加えて「骨粗鬆症」が追加された。

そこで、本研究では薬物による骨粗鬆症治療法の観点から問題解決の可能性を見出すことを最終目的とし、候補薬物である MPMBP について *in vitro* および *ex vivo* の実験を行った。

多くの生活習慣病において、疾病の発症率は加齢とともに増加すること、さらに異なる組織や臓器においても、共通してみられる発症プロセスとして持続的な酸化ストレスと慢性炎症が大きく関与しているが指摘されている。

一方で、本研究で創薬を目指している MPMBP ([4-(methylthio) phenylthio] methane bisphosphonate) はスーパーオキシドアニオン消去作用に基づく強い抗酸化作用をもつことから、過剰な炎症反応を収束させる可能性が考えられる。

加齢研対応者とは主に email を通して研究計画や実験結果についてディスカッションした。また、培養した老化細胞における活性酸素種生成量に対する MPMBP や N-acetylcysteine 添加の影響についての実験を連携して行った。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

MPMBP の抗酸化作用および抗炎症作用について、現在臨床適用されている既存のビスホスホネート (BP) 薬と比較した。

- キサンチン・キサンチンオキシダーゼ系を用いて、基質添加後 10 秒間で生成される O₂^{-•} 量を測定した結果、4 種の窒素含有 BP (Alendronate, Incadronate, Risedronate, Zoledronate)、および 4 種の窒素非含有 BP (Etidronate, Clodronate, Tiludronate, MPMBP) のうち、MPMBP のみが有意に産生量を低下させた。
- 新生仔マウス頭蓋冠培養系に MPMBP と Zoledronate を添加して、LPS 刺激による PGE₂ 産生量を比較したところ、Zoledronate では LPS 単独群よりもさらに増加していたのに対し、MPMBP では濃度・時間依存性に減少したことから、抗炎症作用をもつことが示された。
- 48 時間培養後の頭蓋冠の qPCR 解析の結果、MPMBP が COX2 および iNOS の遺伝子発現を抑制していることが示された。
- 48 時間培養後の頭蓋冠を抗 NF-κappaB (p65) 抗体で免疫染色した結果、LPS 刺激で促進した p65 の核内移行が MPMBP 添加により抑制されたことから、MPMBP は NF-κappaB の不活性化を介し

て炎症メディエーター産生を抑制していると考えられた。

(3-2) 波及効果と発展性など

骨折リスクを下げるために、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ている。さらに、これらの治療薬により骨粗鬆症患者の骨密度は確実に回復することが示されている。しかし、症例数が増加するにつれて、骨密度が正常レベルに回復した場合でも脆弱性骨折を起こすというケースが顕在化してきている。骨粗鬆症治療のエンドポイントは、要支援や要介護状態に陥ることを防ぐために、骨折リスクを低減することであるため、既存薬とは異なる薬理作用や作用機序をもつ新規薬剤を開発する必要がある。本研究の結果からMPMBPは他のビスホスホネートにはみられないスーパーオキシドアニオン消去作用をもつことが示された。すなわち、これを起点として過剰な炎症反応を収束へと導く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.

総説

1. Iwasaki, Y. Therapeutic potential of MPMBP in a rat model of chronic kidney disease. *J Jpn Soc Bone Morphom*, 34(2), 62-63, 2024
2. Suzuki, K. What is MPMBP - what we know so far and what we want to know in the future. *J Jpn Soc Bone Morphom*, 34(2), 50-51, 2024

学会発表

1. 風間順一郎, 岩崎香子, 大和英之, 長岡正博, 金光卓也, 篠田壽, 鈴木恵子 MPMBP は腎障害ラットにおいて骨量を変化させずに骨強度を改善する. 第44回東北骨代謝・骨粗鬆症研究会 2023.2.

2. Kazama JJ, Iwasaki Y, Horita S, Watanabe G, Suzuki K. 4-[(Methylthio)-Phenylthio]-Methane Bisphosphonate Improves Bone Elastic Mechanical Properties in Uremic Rats. American Society of Nephrology ASN Kidney Week 2023, Philadelphia.
3. 岩崎香子、慢性腎臓病モデル動物におけるMPMBPの効果、第44回日本骨形態計測学会、2024年6月、福島
4. 鈴木恵子、「MPMBPが拓く未来」MPMBPとは何か—今までにわかっていること、これから知りたいこと—、第44回日本骨形態計測学会、2024年6月、福島