

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

超高齢社会である日本では、さらに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。令和 6 年 10 月に公表された「日本人の食事摂取基準（2025 年版）」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。健康寿命の延伸を目指すように人々の意識改革が進み、一生自分の足で歩くために骨密度を維持するかということに関心が集まっている。

その一方で、骨粗鬆症治療に種々のビスホスホネート製剤が使われるようになって数十年が経過し、骨密度上昇の目標はほぼ達成されたにもかかわらず、依然として骨折リスクを低下させることは必ずしもうまくいっていない。この問題を解決するために骨の力学的特性を改善する薬剤を開発する必要がある。その候補化合物として抗酸化および抗炎症作用をもつ MPMBP ([4-(methylthio) phenylthio] methane bisphosphonate)について *in vitro* および *in vivo* の実験を行った。その結果、既存の薬物にはみられない多様な薬理作用をもち、骨の力学特性および骨質を改善すること、さらに全身レベルで酸化ストレスおよび慢性炎症を軽減することが示された。

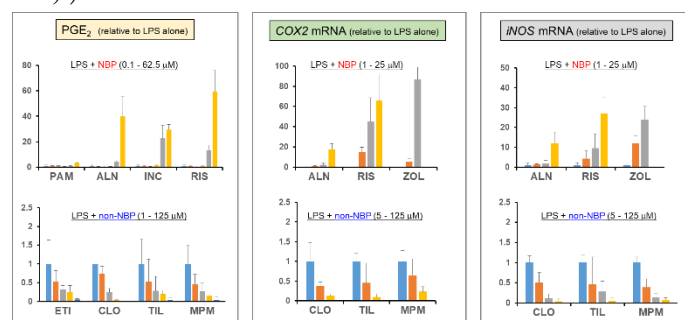
加齢研対応者とは主に email を通して研究計画や実

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 およびその前駆体、Alendronate、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

1. 新生仔マウス頭蓋冠培養系に室素含有 BP (alendronate, incadronate, risedronate, zoledronate)、および 4 種の室素非含有 BP (etidronate, clodronate, tiludronate, MPMBP) を添加して、LPS 刺激による PGE2 産生量を比較したところ、室素含有 BP では PGE2 産生量が顕著に増加した。これはメバロン酸経路の酵素阻害により、CoQ10、ビタミン D などの抗酸化物質の産生が低下するためと考えられた。
2. 48 時間培養後の頭蓋冠の qPCR 解析の結果、MPMBP が炎症メディエーター PGE2 および NO ラジカルの合成酵素である 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。さらに多重免疫染色の結果から、この反応は NF-kappaB の不活性化を介していることも示された。（室素含有 BP と室素非含有 BP の比較を図に示す）



3. アデニン摂取腎不全モデルラットに MPMBP を投与したところ、ミネラル代謝や PTH 産生量に変化を与えない状態で、骨強度と骨アパタイト配向性の改善が認められた。
4. STZ 糖尿病モデルラットに MPMBP を投与した

ところ、血糖値上昇、低体重、伸長抑制、尿量増加、尿中グルコース上昇に変化を与えない状態で、骨貯蔵弾性率と骨アパタイト配向性の改善が認められた。

(3-2) 波及効果と発展性など

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現場で頻用されている。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。さらに糖尿病および慢性腎不全患者では骨密度低下がまったく認められないにもかかわらず、骨折リスクが非常に高いという問題も指摘されている。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はスーパーオキシドスカベンジ作用を起点として、その後のラジカル連鎖反応を効果的に抑えることで酸化ストレスと過剰な炎症反応を収束へと導く全く新しい特徴をもつ薬物であることが示された。さらに、腎不全、糖尿病、慢性肺疾患モデル動物を用いた実験から、骨の力学特性および微細構造を改善することも併せて、MPMBPは生活習慣病/加齢性疾患に関連する骨疾患治療薬として高い有用性が期待できるシード化合物であることが示された。

[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
5. Arakawa D. et al., [4-(Methylthio) phenylthio] methane bisphosphonate (MPMBP) prevents deterioration of bone microarchitecture, reduction of soleus muscle mass, and increase of visceral fat in elastase-induced emphysema mice. *35th Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Scientific Meeting (ANZBMS), Nov 2025, Cairns, Australia*
6. 鈴木恵子、シンポジウム「MPMBP が拓く未来」MPMBP Overview：多様な薬理作用と作用機序、第10 回CKD-MBD 学会、2026 年3 月、福岡
7. 荒川 大亮、新規ビスホスホネート製剤(MPMBP) はエラスターゼ誘導性肺気腫モデルマウスの骨微細構造劣化、筋量減少、内臓脂肪増加を抑制する、第10 回CKD-MBD 学会、2026 年3 月、福岡
8. 岩崎香子、CKD モデル動物の骨病変に対するMPMBP 治療の可能性、第10 回CKD-MBD 学会、2026 年3 月、福岡