

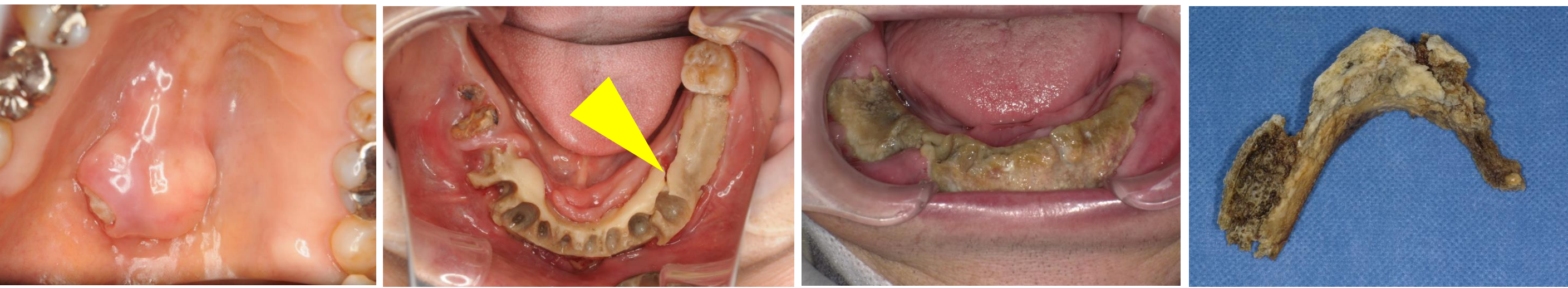
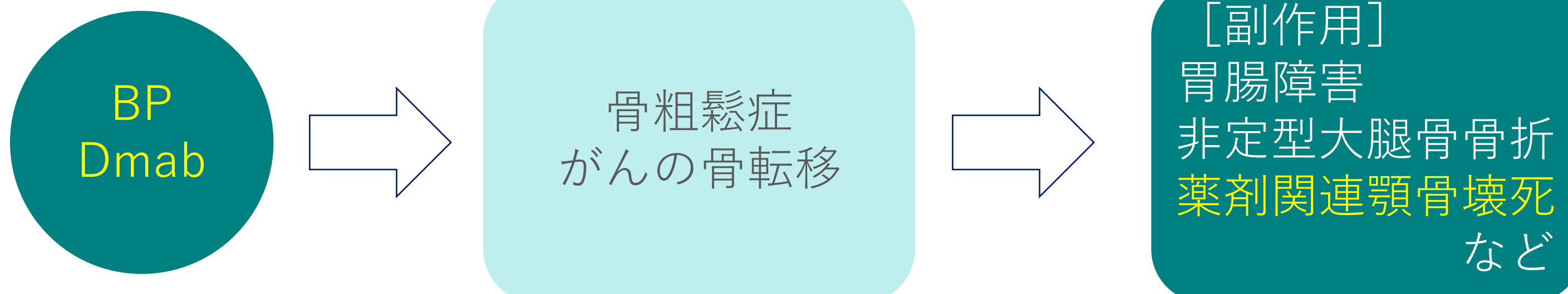
薬剤関連顎骨壊死の成因と治療法開発への展望

○遊佐和之，逸見朋陽，粕谷賢志，笹原庸由，西川真央，奥山尚樹，
吉田雪絵，池田真理，大沼咲，谷口虎太郎，吉岡千迦，石川恵生

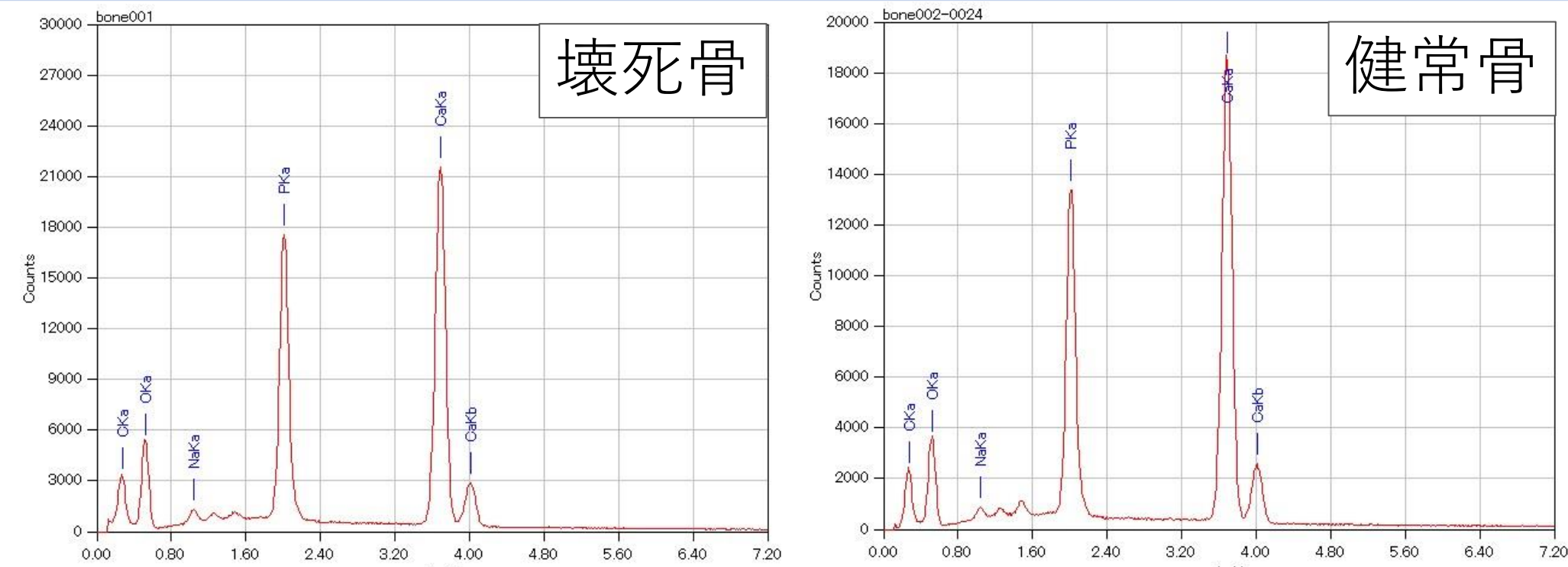
医学部 歯科口腔・形成外科学講座

薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)とは

骨粗鬆症、がんの骨転移などで用いられるビスフォスフォネート(BP)、抗RANKL抗体(Dmab)などの投与患者において生じる、骨露出を伴う顎骨壊死の総称であり本邦でも患者数は漸増している。

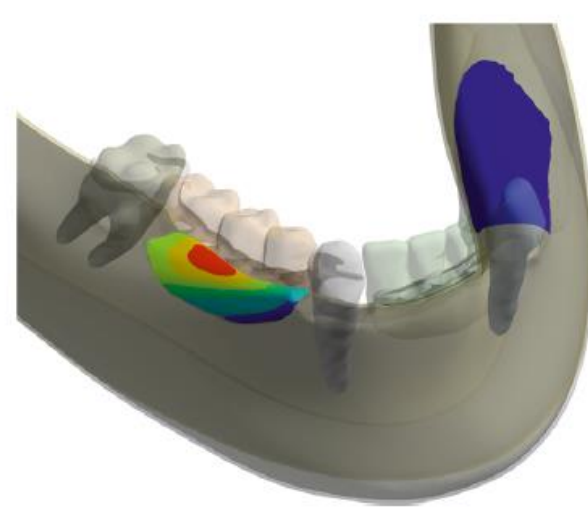
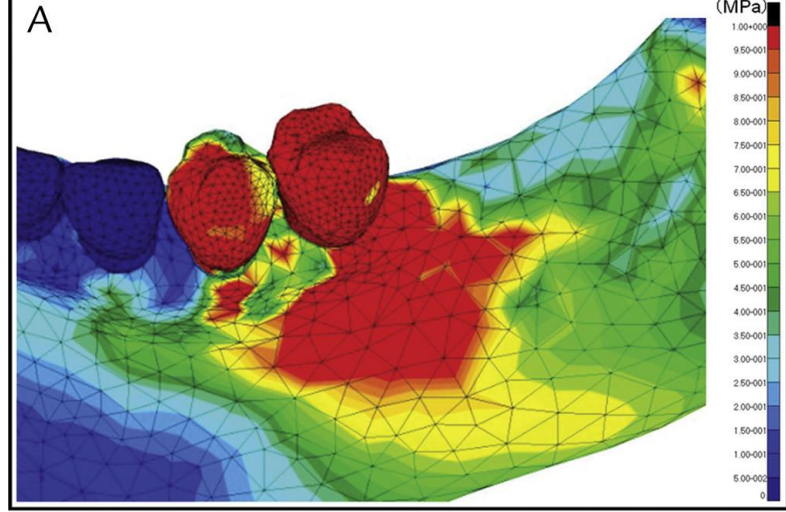


壊死骨の元素分析



SEMでの分析において壊死骨と健康骨で構成元素や割合に著明な差は確認されない (ご協力：理学部 門叶冬樹教授)

薬剤関連顎骨壊死 発症メカニズム -背景-



引用：Ramakrishnan AN, et al. Int J Numer Method Biomed Eng. 2022; 38:e3604. Nakamura Y, et al. J Prosthet Dent. 2014;112:972-80.

- ✓ 歯肉・顎骨は歯や義歯(入れ歯)を介して継続的に機械的刺激に曝される
- ✓ 適合の悪い義歯等からの機械的刺激がMRONJ発症のリスク因子となる
→機械的刺激を考慮した細胞レベルの検討が必要

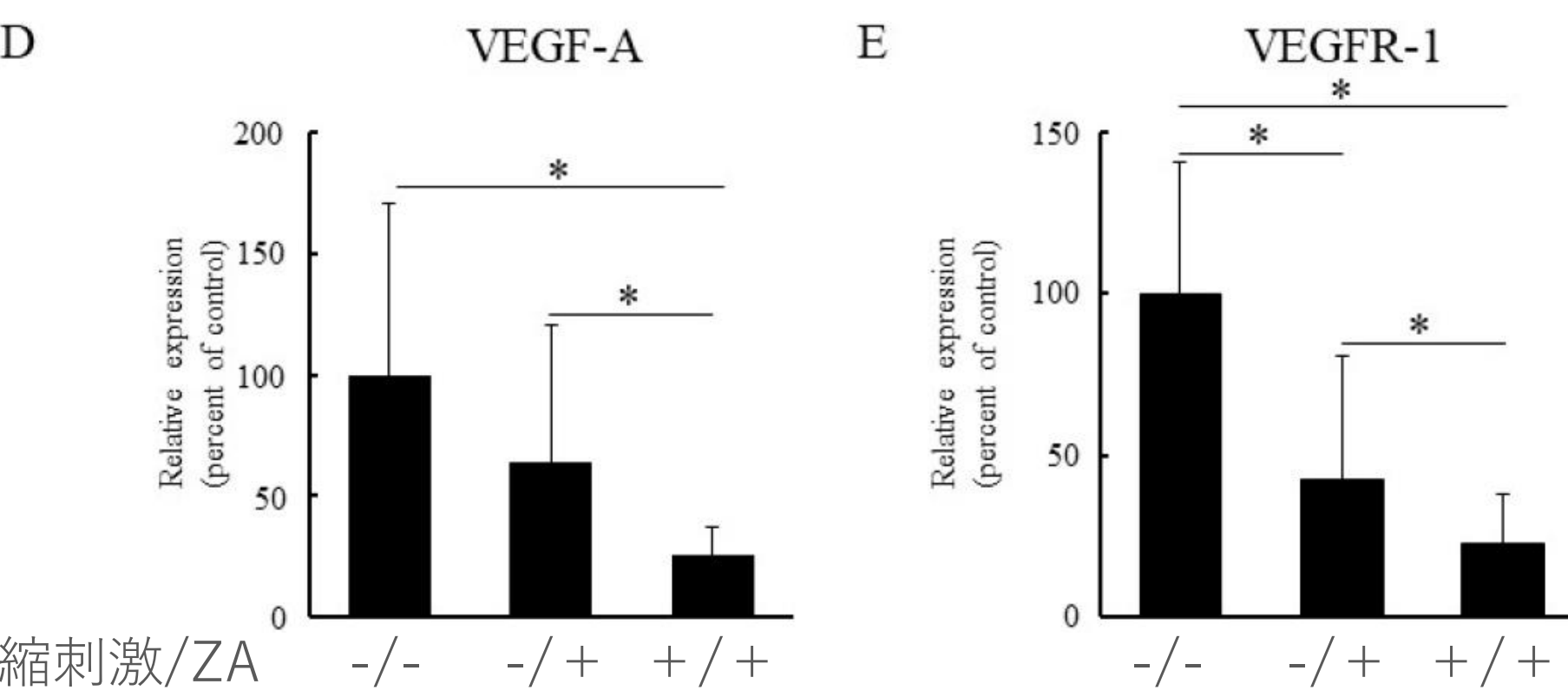
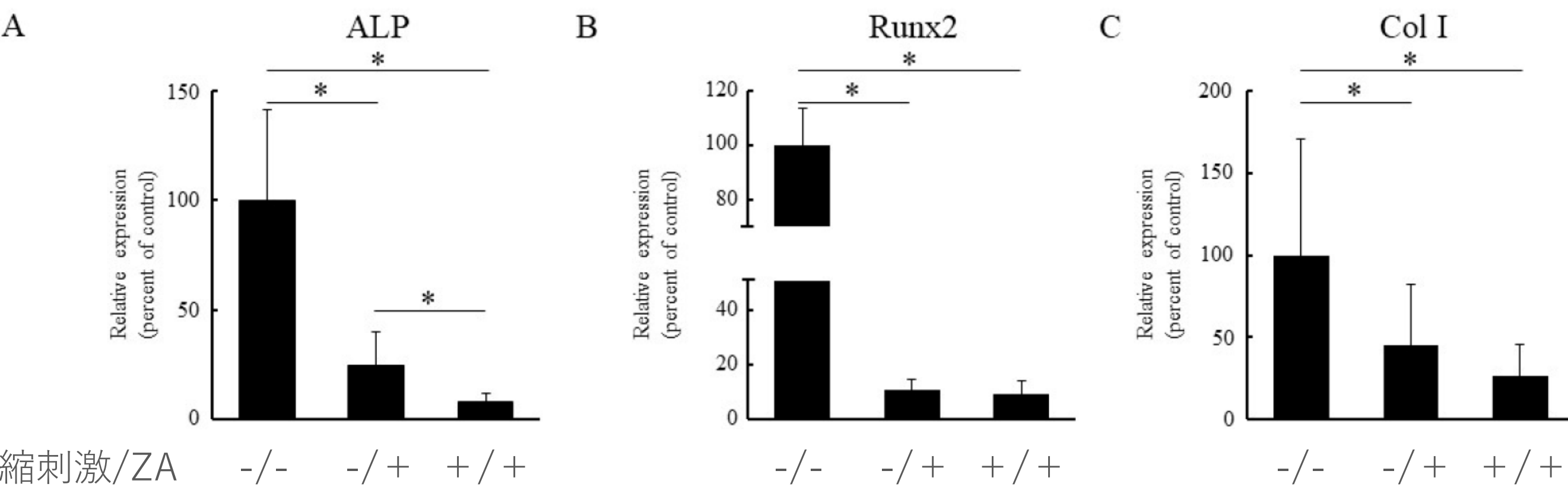
薬剤関連顎骨壊死 in vitroモデル



薬剤関連顎骨壊死 in vitroモデル -骨芽細胞-

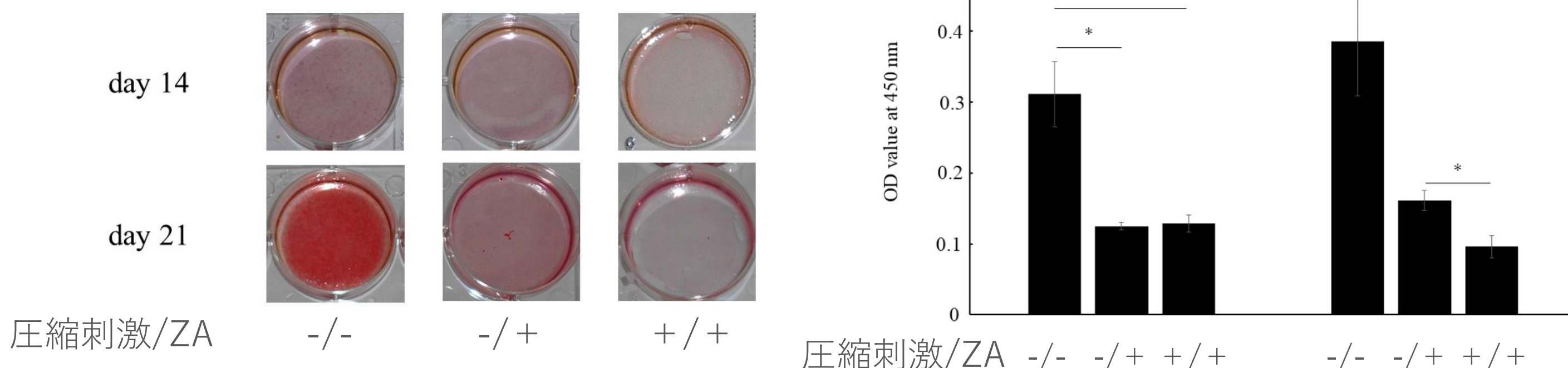
細胞：MC3T3-E1(マウス骨芽細胞様細胞)
BP：ZA 1 μ M(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)
Real-time PCR：ALP、Runx2、Col I、VEGF-A、VEGFR-1
石灰化：Alizarin Red S染色

Real-time PCR



ZAおよび圧縮刺激は骨芽細胞分化マーカーであるALP、Runx2、Col Iや血管形成に関わるVEGF-A、VEGFR-1のmRNA発現を減弱させる

Alizarin Red S染色



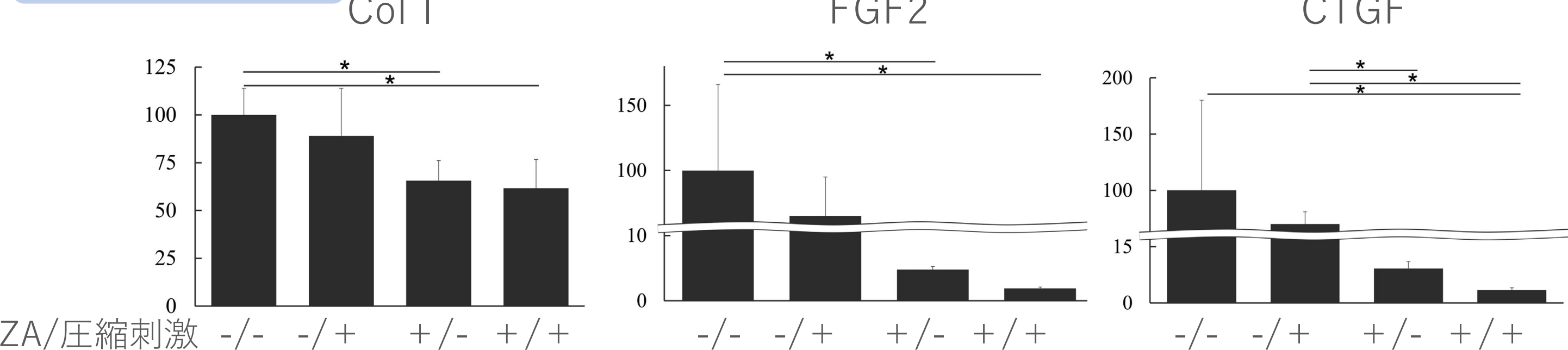
ZAおよび圧縮刺激はMC3T3-E1の基質石灰化を減弱させる

Yusa K, et al. Appl Sci. 2021; 11(23):11273.

薬剤関連顎骨壊死 in vitroモデル -歯肉線維芽細胞-

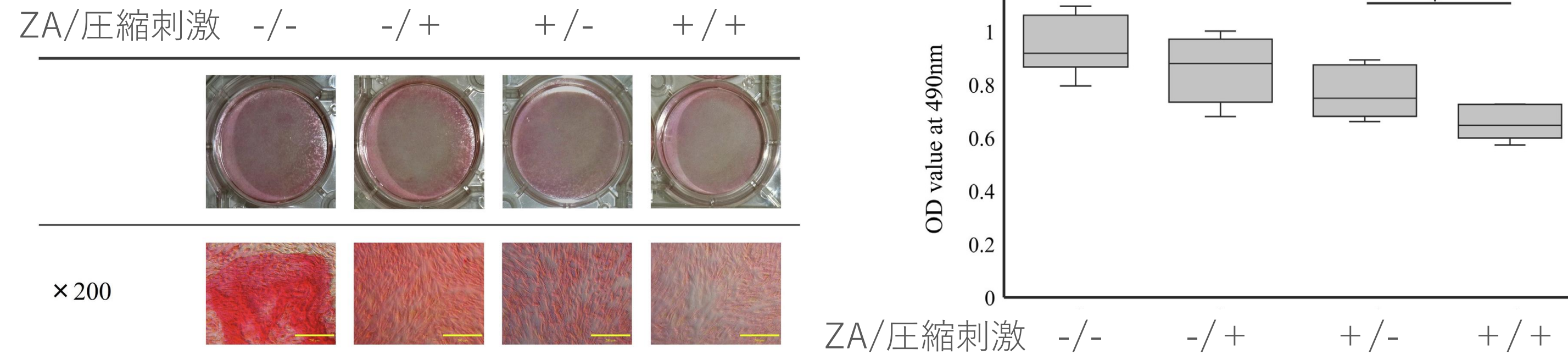
細胞：ヒト歯肉線維芽細胞
BP：ZA 10 μ M(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)
Real-time PCR：Col I、FGF2、CTGF
コラーゲン形成：シリウスレッド染色

Real-time PCR



ZAおよび圧縮刺激は線維芽細胞分化に関わるCol I、FGF2、CTGFのmRNA発現を減弱させる

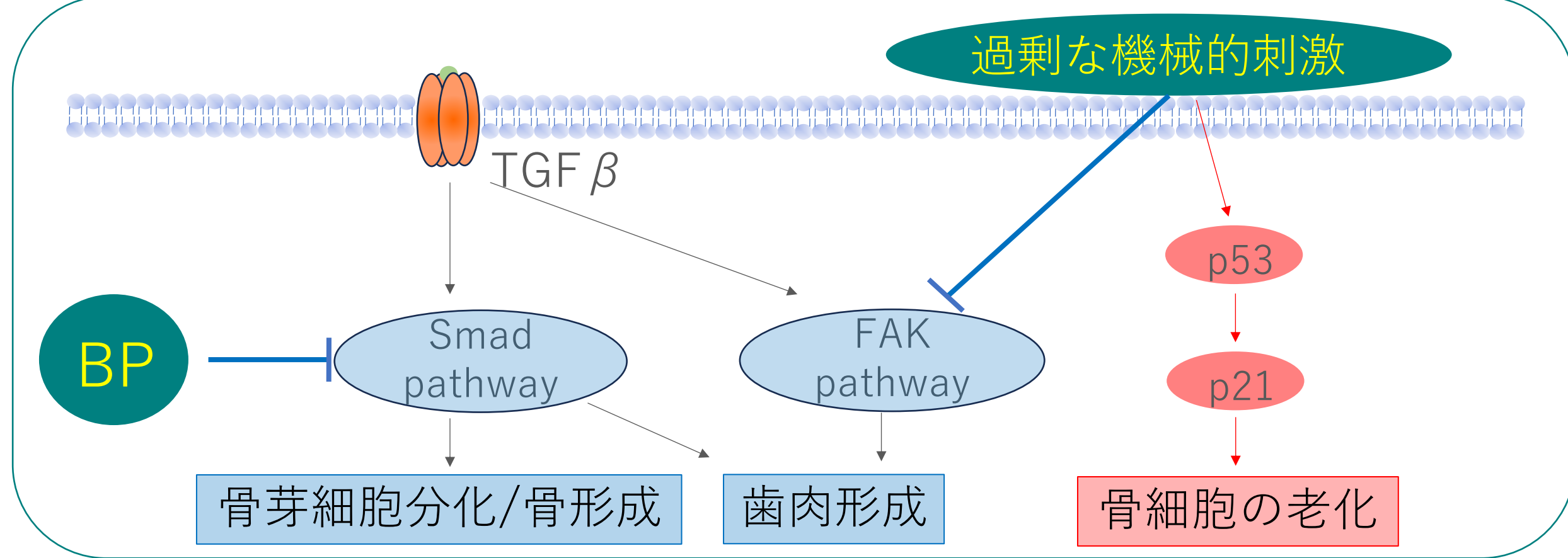
シリウスレッド染色



ZAおよび圧縮刺激は歯肉線維芽細胞のコラーゲン形成を減弱させる

Hemmi T, Yusa K, et al. Br J Oral Maxillofac Surg. 2024; 62(1):63-70.

薬剤関連顎骨壊死 発症メカニズムと治療

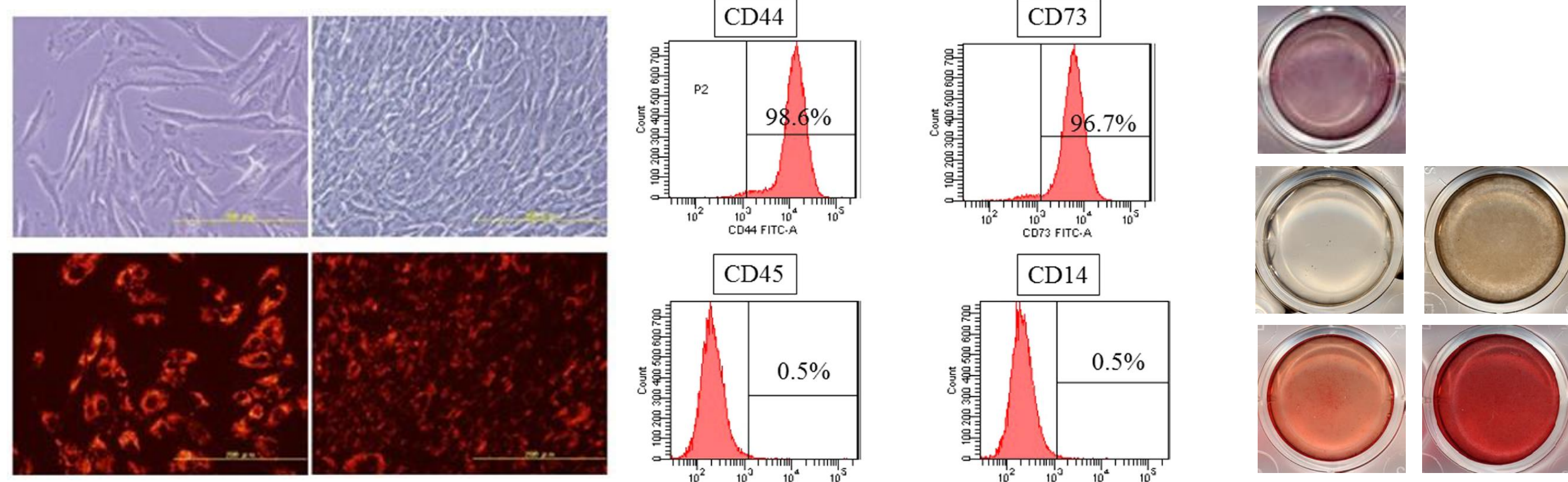
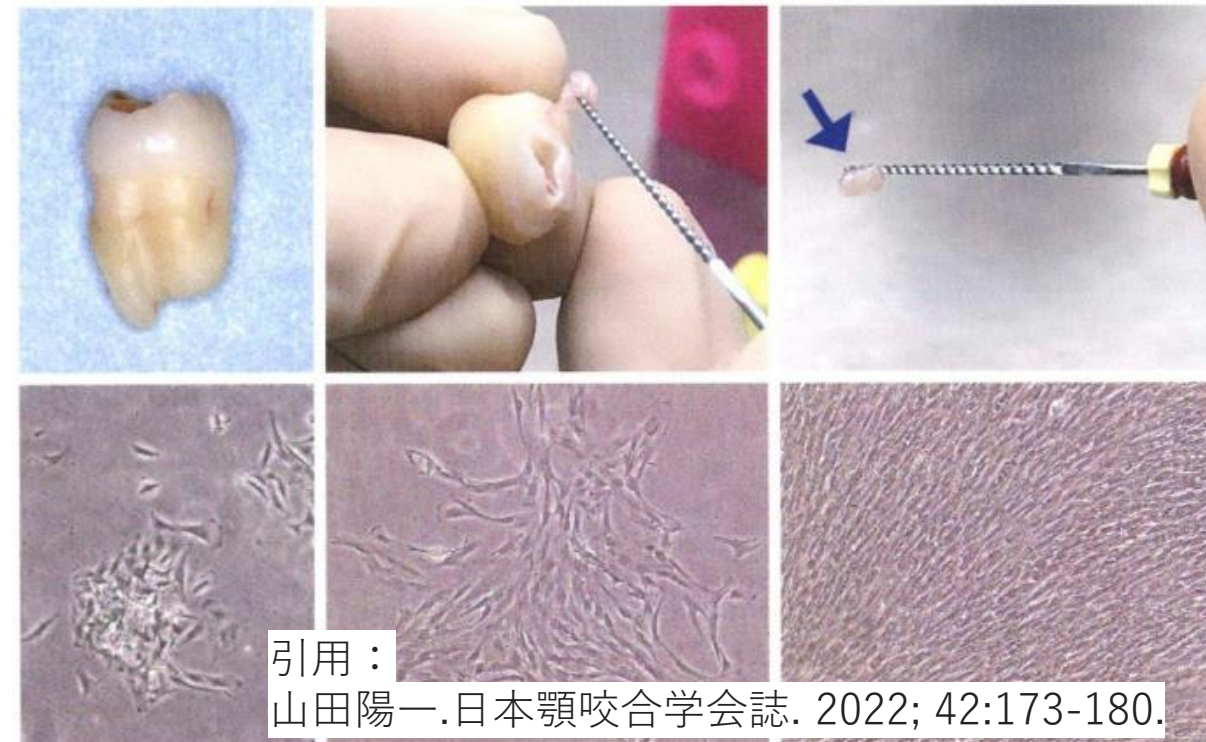


- ✓ 薬剤関連顎骨壊死→骨芽細胞分化・骨形成・歯肉形成が抑制された状態
→細胞の分化・増殖を回復
→骨再生の技術を応用した治療法の開発

薬剤関連顎骨壊死治療のための骨再生に関して

細胞 -歯髓幹細胞-

歯髓 (歯の神経) 中には多分化能を有した (「骨」・「軟骨」等に分化可能) 骨髄間葉系幹細胞に類似した細胞が存在する



Yusa K, et al. Arch Oral Biol. 2016; 71: 162-169.
Yusa K, et al. Sci Rep. 2016; 6: 29462.

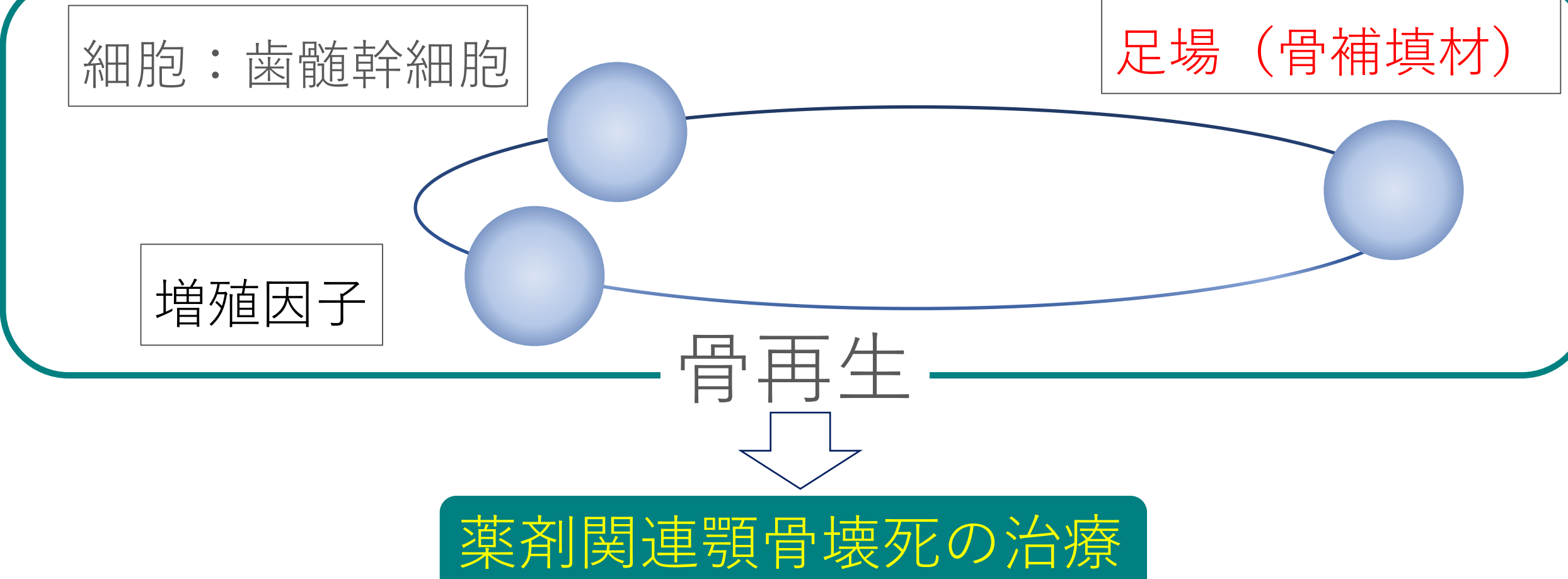
足場 -骨補填材-

理学・工学と歯学の共同研究



リン酸オクタカルシウムコラーゲン複合体
ボナーク®(東洋紡)
2022年発売開始
開発・研究：
東北大学大学院医工学研究科
東北大学歯科口腔外科

炭酸アパタイト
サイトランス®グラニュール(GC)
2018年発売開始
開発・研究：
九州大学歯学研究院 生体材料学
徳島大学口腔外科



薬剤関連顎骨壊死の治療