

## 論 文 要 旨

氏 名	中川 智仁
タイトル (日英併記)	<b>Effects of metformin on the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rats</b> (ラットにおけるビスフォスフォネート関連顎骨壊死の予防に対するメトホルミンの影響)
<p><b>論文の要旨</b> (日本語で記載)</p> <p>骨粗鬆症患者に対し、BP 製剤の使用はきわめて有効な治療方法とされているものの、口腔外科処置、インプラント治療など歯科治療を契機とする MRONJ が大きな問題となっている。近年、糖代謝関連薬剤であるインスリンが骨芽細胞を活性化することにより骨代謝を改善することや、骨基質の一つであるオステオカルシンがエネルギー代謝の調節に重要な役割を持つことが報告されるなど、骨代謝と糖代謝に密接な関連があることが明らかとなってきた。そこで、本研究では、インスリンとメトホルミンの、BP 製剤による顎骨の代謝異常に対する薬理効果を検討した。</p> <p>実験動物には4週齢雄性 Wistar 系ラットを24匹用いた。生理食塩水を投与したコントロール群 (Con 群)、ゾレドロン酸とデキサメタゾンを皮下投与した MRONJ 誘発群 (ZD 群)、ZD 群に糖代謝関連薬剤であるインスリンを皮下投与したインスリン投与群 (Ins 群) と ZD 群にメトホルミンを経口投与したメトホルミン投与群 (Met 群) を作製し、薬剤投与2週間後に、三種混合麻酔を用いた全身麻酔下にて、上顎右側第一臼歯を抜歯した。(各群 n = 6)。薬剤投与期間中は週一回、体重測定を行い、2週ごとに採血を行った。抜歯4週後に安楽死させ、ELISA 法を用いて、採取した血清より経時的な血中オステオカルシン濃度を測定した。また <math>\mu</math>CT 撮影を行い、抜歯窩の3次元構造評価を行った。その後 HE 染色により抜歯窩を病理組織学的に評価した。TRAP 染色により破骨細胞数を評価した。</p> <p>ZD 群は Con 群と比較して、体重の増加は有意に少なかった。Ins, Met 群で体重増加の抑制が改善されることはなかった。血中オステオカルシン濃度において、4群間で有意な差は認められなかった。また抜歯後4週で、肉眼的に ZD 群において口腔内に壊死骨の露出を認めた。<math>\mu</math>CT による3次元構造評価では、ZD 群において明らかな治癒不全を認め、Ins 群および Met 群は ZD 群に比べて、抜歯窩の治癒改善を認めた。HE 染色による壊死骨の評価では、ZD 群は壊死骨面積が有意に多く認められた。Ins, Met 群では壊死骨面積が ZD 群と比較して有意に減少し、Con 群と近いレベルまで改善した。TRAP 染色による破骨細胞数の評価では、ZD 群は Con 群と比較して破骨細胞数が有意に増加していた。Ins, Met 群の破骨細胞数は ZD 群に比べ少ない傾向が確認された。</p> <p>以上の結果から、BP 製剤投与によって生じる抜歯後の顎骨壊死と治癒遅延に対して、実験的に2種の糖代謝関連薬剤を投与したところ、インスリンは骨代謝に影響を与え、顎骨の治癒を促進する効果が示された。また経口投与可能なメトホルミンにおいても、同様に顎骨の治癒を促進する効果が示され、インプラント治療など歯科治療における MRONJ 発症のリスクを、糖代謝関連薬剤を用いた薬物療法でコントロールできる可能性が示唆された。</p>	