

論文要旨

氏名	坂口 修
<p data-bbox="264 495 403 524">論文の要旨</p> <p data-bbox="236 533 1378 913">[目的] ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BRONJ) の発症原因については、大いに議論の余地がある。過去のわれわれの研究において、Bisphosphonate (BP) を投与したラットにおいて、歯周病原細菌による刺激によって、顎骨だけでなく、別の種類の骨にもビスフォスフォネート関連骨壊死 (BRON) が発生することを報告した。その研究では歯周病原細菌として <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (<i>A.a</i>) を凍結乾燥したものをを用いたが、その主な抗原性はグラム陰性桿菌の持つ Lipopolysaccharide (LPS) と考えられる。そこで、今回の研究では <i>A.a</i> より抽出された LPS そのものを用い、歯周病原細菌による刺激を行った場合と同様に骨壊死が生じるのかを検討した。併せて、LPS を中和するカチオン性ペプチド抗菌薬である Polymyxin B (PMB) を用い、LPS を不活化した状態との比較を行った。この研究の目的はラットの BRON 様病変発症における LPS の影響を評価することである。</p> <p data-bbox="236 958 1378 1417">[方法] 14匹の雄ラット (8週齢) を実験に用いた。全てのラットに週1回4週間の Zoledronic acid (ZA) の皮下注射を行った。12匹のラットをドリルホールに填入される充填物 (刺激方法) によって3群 (各群 n=4) に分けた。最終注射後1週間で、ドリルホールを両側下顎骨下縁と両側大腿骨骨幹部に形成した。両側の下顎骨と大腿骨の骨髓内に <i>A.a</i> LPS を填入したものを LPS 群とした。LPS と PMB の混合物を投与したものを LPS+PMB 群とし、生食を投与したものを Saline 群とした。4週間後、全てのラットを屠殺し、下顎骨と大腿骨を採取した。10%ホルマリンで固定、28日間10% EDTA (pH7.2)にて脱灰を行った後、パラフィン包埋を行い、標本作製した (6 μm thick)。ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、ホールが開けられた部位に続く、壊死骨の範囲を計測した。また、2匹のラットを LPS 群と LPS+PMB 群に分け、片側の大腿骨のみに上記外科的処置を行い、それぞれ1標本ずつであるが、非脱灰の凍結標本作製し、alkaline phosphatase (ALP) / tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 染色を行い、骨代謝の状態を観察した。</p> <p data-bbox="236 1462 1378 1686">[結果] 下顎骨と大腿骨において、骨壊死の領域がドリルホール周囲の皮質骨に観察された。下顎骨、大腿骨の両方の場合において、広範囲な骨壊死が LPS 群にのみ観察され、他の2群の骨壊死はごくわずかな小さく限局した領域に観察された。加えて、下顎骨、大腿骨ともに、LPS+PMB 群の骨壊死範囲は Saline 群と同程度であった。下顎骨の結果と大腿骨の結果は、各群の骨壊死範囲において、同じような傾向を示した。ALP / TRAP 酵素染色の結果では、LPS 群は LPS+PMB 群と比較して、ALP 陽性細胞が少なかった。</p> <p data-bbox="236 1697 1378 1877">[結論] 今回われわれは、グラム陰性菌の主要抗原物質である LPS 刺激が、臨床的 BRONJ の発生および増悪因子である可能性を示唆した。また、LPS を中和することで骨壊死の促進が抑制されたことにより、BRONJ に対する PMB の予防もしくは治療への応用の可能性についても示唆した。大腿骨1検体のみではあるが、ALP/TRAP 染色の結果より、LPS により骨芽細胞の分化が阻害された可能性を示唆した。</p>	

