

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御学領域顎口腔腫瘍病態学教育研究分野 氏名 秋山 なつみ
(論文題目) Effect of bisphosphonate alendronate on ERK-dependent growth in human gingival fibroblasts (ビスフォスフォネート製剤アレンドロン酸依存的なヒト歯肉線維芽細胞の細胞増殖抑制における ERK の関与)	
<p>(内容の要旨)</p> <p>ビスフォスフォネート製剤 (BP) は悪性腫瘍の骨転移、骨粗しょう症、Paget 病などの骨に関連した疾患の治療に用いられる薬剤である。BP は骨への高い親和性に加え、破骨細胞の骨表面への接着を阻害、破骨細胞のアポトーシスを誘導する。これにより、骨代謝を阻害することで骨関連の疾患治療に用いられている。</p> <p>世界的に BP の使用が増加したことにより、BP による治療の合併症であるビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死 (BRONJ) が知られるようになった。BRONJ は、BP による治療を受けているあるいは受けたことのある患者が抜歯等の機械的な外傷の後に創傷治癒遅延・不全を起こし、顎骨壊死が発症した病態である。今日では、顎骨壊死は BP 以外にも抗 RANKL 抗体製剤などの骨代謝に影響を与える薬剤でも発症することが分かっており、総称して薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) と呼ばれている。MRONJ の病態生理はまだ不明であり、骨代謝に及ぼす BP の影響を調べるために、現在までに様々な研究が行われてきた。</p> <p>抜歯窩等の口腔内の外傷の治癒には、骨代謝以外にも粘膜の治癒が関係している。特に歯肉線維芽細胞は口腔内の創傷治癒に重要な役割を担っている。これまでの研究より、BP は骨代謝のみならず、線維芽細胞にも影響を与え、その増殖を抑制することが知られている。しかし、BP がヒト線維芽細胞の増殖を抑制するメカニズムは解明されていない。今回の研究では、細胞増殖に関連する ERK 経路に BP が及ぼす影響に着目し、検討を行った。</p> <p>方法：全世界で最も使用されている BP であるアレンドロン酸を用いて、ヒト歯肉線維芽細胞の増殖に及ぼす影響を、MTT アッセイ、ウェスタンブロッティング、創傷治癒アッセイにより検討した。</p> <p>結果：アレンドロン酸は時間および濃度依存的に線維芽細胞の増殖を抑制した。また、創傷治癒アッセイの結果から、アレンドロン酸は濃度依存的に創傷治癒を延長させることが示された。MAP キナーゼは、細胞増殖に関連する細胞内シグナル伝達分子である。MAP キナーゼ (MEK1/2) の選択的阻害剤 U0126 はアレンドロン酸と同様な経過で線維芽細胞の増殖を阻害した。また、アレンドロン酸は、MEK1/2 の下流分子である ERK1/2 を不活性化することも明らかになった。</p> <p>結論：今回の研究で、アレンドロン酸は、ERK1/2 の不活性化を介して、ヒト歯肉線維芽細胞の増殖を抑制することが示唆された。一方で、アレンドロン酸が ERK1/2 の活性化を抑制する分子機構は不明である。今後、BP がどのように ERK の活性化を抑制するのかを明らかにしていくことが必要であると考えられる。また、今回の研究結果は今後、MRONJ の発症予防や治療において、臨床応用に役立つ可能性があると考えられた。</p>	