

学位審査結果報告書

学位申請者氏名: 中川 智仁

学位論文題目: Effects of metformin on the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rats

審査委員 (主査) 古 株 彰一郎



(副査) 吉 賀 大 午



(副査) 竹 内 弘



学位審査結果の要旨

ビスホスホネート(BP)製剤は骨代謝疾患に対し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、申請者らは、インスリンとメトホルミンの、BP 製剤とステロイドによる顎骨代謝異常に対する効果を検討した。

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経口投与した 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経口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、上顎右側第一臼歯を抜歯した。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、 μ CT 撮影を行い、抜歯窩の3次元的構造評価を行った。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。

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。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。 μ CT による3次元的構造評価では、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。以上から、BP 製剤とステロイド投与によって生じた抜歯後の顎骨壊死と治癒遅延に対して、インスリンとメトホルミンは顎骨の治癒を促進する効果が示された。

本研究内容について申請者の中川氏に対し、主査と2名の副査を中心とした試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望、さらに今後の課題等についておおむね適切な回答を得た。本研究はインスリンまたはメトホルミンの投与が BP 製剤とステロイドによる顎骨壊死を解消させる可能性を示すものであり、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。