

論文内容要旨

論文題名

Anti-mouse RANKL Antibodies Inhibit Alveolar Bone Destruction in Periodontitis Model Mice

(抗マウス RANKL 抗体は、マウス歯周病モデルにおける歯槽骨破壊を抑制する)

掲載雑誌名

Biological and Pharmaceutical Bulletin (2018 年 41 巻 4 号 掲載予定)

障害者歯科学 栗谷 未来

内容要旨

【目的】

障がい者は自己による口腔管理が困難であるため、歯周病の発症リスクが高く、患者によっては炎症性歯槽骨破壊が進行し、歯を喪失する恐れがある。従って、機械的な口腔清掃が困難な症例に対し、薬物を用いた歯槽骨破壊抑制方法の開発は極めて重要である。

骨吸収抑制薬であるデノスマブは、破骨細胞分化誘導因子である RANKL を分子標的とする完全ヒト型モノクローナル抗体製剤であり、骨粗鬆症や骨転移を伴う癌などの治療に適応している。しかし、現在のところ歯周病に伴う歯槽骨破壊の治療には使用されておらず、その効果は不明である。

そこで本研究では、デノスマブが歯周病に伴う骨破壊の抑制に有効か否かを明らかにするため、2 種類の炎症性骨破壊モデル動物すなわち、① Lipopolysaccharide (LPS) 誘導性頭蓋骨炎症モデルと②歯周病モデルを用いて検討した。

【方法】

デノスマブはマウス RANKL には結合しないため、実験では同等の作用をもつ抗マウスモノクローナル RANKL 抗体を使用した。また比較のため、ビスホスホネート(ゾレドロネート)も用いた。①LPS 誘導性頭蓋骨炎症モデルでは、8 週齢の雄マウスの頭蓋骨縫合部に LPS (25 mg/kg) および抗マウス RANKL 抗体 (3 mg/kg) またはゾレドロネート (0.2 mg/kg) を局所投与し、5 日目に頭蓋骨を摘出後、破骨細胞特異的酵素活性を利用した染色 (TRAP 染色) と μ CT による骨形態解析を行った。なお、LPS および薬物の局所滯

留性を高めるため、コラーゲンゲルを基材として用いた。②歯周病モデルでは、上顎第二大臼歯を絹糸で結紮し歯周炎を誘発させた。この時、抗 RANKL 抗体 (5 mg/kg) またはゾレドロネート (0.2 mg/kg) を腹腔内投与し、1・2 週間後に歯槽骨と歯根の形態を μ CT で解析した。

【結 果】

①LPS 誘導性頭蓋骨炎症モデルでは、LPS により破骨細胞形成および骨破壊が促進されたが、抗 RANKL 抗体はこれらを抑制した。ゾレドロネートは骨破壊を抑制したものの、破骨細胞形成は抑制しなかった。一方、大腿骨の骨量変化は認められなかったことから、頭蓋骨に投与した薬物の作用が局所的であることが確認された。②歯周病モデルでは、1 週間以内に歯槽骨の破壊とそれに伴う歯根露出が認められたが、抗 RANKL 抗体はそれを強力に抑制した。一方、ゾレドロネートは抗 RANKL 抗体に比べて歯槽骨破壊に対する抑制作用が弱く、歯根露出を防げなかった。この時、ゾレドロネートは大腿骨の骨量を抗 RANKL 抗体と同等に増加させたことから腹腔に投与した薬物の作用が全身的であることが確認された。

【考 察】

これらの結果から、デノスマブはゾレドロネートよりも歯周病に伴う歯槽骨破壊に対する抑制作用に優れており、ブラッシングなどの自己による口腔清掃が困難な症例に対し、デノスマブが有効であることを示唆する。