

## [最近のトピックス]

## 歯科領域でも応用が期待される骨粗鬆症治療薬

建部 廣明

北海道医療大学 歯学部 口腔構造・機能発育学系 組織学分野

従来の骨粗鬆症治療薬は、ビスホスホネート製剤（以下、BP製剤）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤が中心であった。BP製剤は、骨吸収時に破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞のアポトーシスを誘導することによって骨吸収を抑制する。そのためBP製剤は骨代謝回転をストップさせる。また、抜歯等の外科処置後に顎骨が壊死するビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死が報告され、その使用には注意を要する。カルシトニン製剤と活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤はカルシウム調節ホルモンであるカルシトニンを応用したものである。カルシトニンは甲状腺から分泌され、破骨細胞上のカルシトニン受容体に結合し、明帯の破壊と波状縁の消失の誘導により骨吸収を抑制する。カルシトニン製剤は同じ作用機序で骨吸収を抑制し骨密度を改善する。（さらに、中枢神経に働くと骨痛に対する鎮痛作用があるため、骨粗鬆症に伴う疼痛の治療薬としても用いられている。）ビタミンD<sub>3</sub>は紫外線照射によって皮膚で合成された後、肝臓、腎臓で代謝され、活性型になる。活性型ビタミンD<sub>3</sub>は腸管におけるカルシウム吸収を促進する。また骨芽細胞に作用してRANKLを誘導し破骨細胞による骨吸収を促進させる。活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤は、腸管からのカルシウム吸収を促進することによってもう一つのカルシウム調節ホルモンであるパラトルモン（以下、PTH）の合成分泌を抑制し、骨吸収を抑制する。PTHは上皮小体（副甲状腺）で合成・分泌されるホルモンで、骨芽細胞におけるRANKL発現の誘導と破骨細胞分化抑制因子（OPG）の産生抑制で破骨細胞の形成と活性化を促進することによって骨吸収を促進させる。一方でReeveらによってPTHの間欠投与による骨の同化作用が報告され、近年、新しい骨粗鬆症治療薬としてPTH製剤が臨床応用されている。2002年に米国で、2010年には日本でも認可されている。PTHは84個のアミノ酸からなるペプチドであるが、PTH製剤はPTH/PTHrP受容体に対して生物活性があるN末端の1-34のアミノ酸からなる。実験動物を用いた研究では、KimらがPTH製剤の間欠投与によって骨細胞を骨芽細胞に転化させる可能性があることを報告してい

る。またPTH製剤を1日に数回投与した場合と2日に1回投与した場合を比較するとPTH製剤を1日数回投与した場合の方が骨形成を促進することが報告されている。歯科領域でもPTH製剤の間欠投与による骨形成促進効果が報告されている。Almagroらは卵巣摘出ウサギの脛骨に口腔インプラント体を埋入後、PTH製剤の間欠投与を行い、インプラント体周囲の骨量を非投与群と比較検討した。その結果、PTH製剤投与群のインプラント体周囲の骨量が有意に増加したことを報告しており、骨粗鬆症患者においてもPTH製剤の間欠投与によってオッセオインテグレーションの獲得が可能であることを示唆した。また、Kuroshimaらはラットの臼歯を抜去後、PTH製剤の間欠投与し抜歯窩の治癒過程をPTH製剤非投与群と比較検討した。PTH製剤間欠投与群で抜歯窩の骨量とコラーゲン量が有意に増加したことを報告している。このように、骨粗鬆症治療薬として開発されたPTH製剤であるが、抜歯後の骨形成や口腔インプラント治療等、今後適応範囲が広がる可能性が期待される。

## 参考文献

- Almagro MI. Clin. Oral Impl. Res. 24 : 1027-1034, 2013.  
Kim SW. J Bone Miner Res. 27 : 2075-84, 2012.  
Kuroshima S. J Dent Res. 92 : 553-559, 2013.  
Reeve J. BMJ. 7 : 1340-1344, 1980.