

## 論文要旨

氏名	金子純也
タイトル (日英併記)	Zoledronic acid exacerbates inflammation through M1 macrophage polarization (ゾレドロン酸水和物はマクロファージを M1 マクロファージに分化させ炎症を増悪させる)
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>ビスホスホネート(BP)をはじめとした骨吸収阻害薬は、骨粗鬆症、骨 Paget 病、腫瘍の骨転移など様々な疾患に対して広く用いられている。しかし一方で、骨吸収阻害薬による薬剤関連顎骨壊死/顎骨骨髓炎が歯科臨床において問題となっている。そしてそれは 2003 年に Marx によって顎骨壊死が初めて報告され、以後、患者数は増加している。in vivo の系において、BP とリポ多糖(LPS)で顎骨以外にも骨壊死が誘導できることが報告されており、薬剤関連顎骨壊死/顎骨骨髓炎の発症には、BP と炎症の存在が関与していると考えている。マクロファージは、単球から誘導され、自然免疫において感染防御という観点できわめて重要な役割を果たしている。そして、免疫応答の過程で、病原体感染や組織損傷に起因する炎症が誘導され、炎症性サイトカインおよび他の炎症性メディエーターの産生が促進されることは広く知られている。一方で、異なる条件下で抗炎症性サイトカインの産生が誘導され、食細胞の機能を活性化することによって炎症の収束にも関与するなど、免疫生物学的な視点で、これまで興味深い知見が集積されてきた。近年、マクロファージは炎症促進性 M1 マクロファージと、抗炎症性 M2 マクロファージの大きく 2 つに分類されることが知られている。M1 マクロファージは、グラム陰性菌細胞壁外膜構成成分である LPS などによって分化が誘導され、細菌に対する防御反応、免疫応答の誘導などに関与し、IL-1<math>\beta</math>などを産生する。一方で、M2 マクロファージは IL-4 などによって分化が誘導され、IL-1ra や IL-10などを産生し、組織修復や抗炎症機能の活性に関与することが報告されている。そこで本研究では、BP の一種である Zoledronic acid(Zol)が M1 マクロファージ分化へ関与し、薬剤関連顎骨壊死/顎骨骨髓炎の発症にも関与していると仮定し、in vitro において M1/M2 マクロファージ分化における Zol の影響を解析した。その結果、Zol は M1 マクロファージのマーカーであり、炎症性サイトカインである IL-1<math>\beta</math>の発現を増加させることが明らかとなった。一方で、Zol は M2 マクロファージのマーカーの発現には影響を及ぼさなかった。このことから、Zol は M1 マクロファージ分化を促すことが示唆された。そして今回の結果から、薬剤関連顎骨壊死/顎骨骨髓炎の予防には炎症の制御が重要であることが推測された。</p>	