

Aurmented Lipopolysaccharide-Induced Production of IL-1 and IL-1 in Mice Given Intravenous Zoledronate (a Nitrogen-Containing Bisphosphonate) and Prevention by Clodronate (a Non-Nitrogen-Containing Bisphosphonate)

著者	SUZUKI HIKARI
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18303号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126183

論文内容要旨

学籍番号 B4DD5021

氏名 鈴木 飛佳理

背景と目的: Bisphosphonate (BPs)は骨に強く結合し、長時間作用する骨吸収抑制薬である。BPsの中で、窒素を含むBPs (N-BPs と略)の骨吸収抑制作用は窒素を含まないnon-N-BPsのそれよりもはるかに強い。しかし、N-BPsには、副作用として、初回投与後、急性炎症(発熱、関節痛、筋肉痛など)が頻発し、その機序は確定していない。Zoledronate (骨吸収抑制作用最強のN-BP)は、患者に静脈投与され、その副作用発症頻度は、N-BPs中最も多いことが報告されている。私達の研究グループは、マウスによる実験で、以下を明らかにしている。(a)“腹腔注射”したN-BPsは、IL-1(代表的な炎症性サイトカイン)産生を含む、様々な炎症反応を誘導する。(b)“皮下注射”したN-BPsは、投与部位に炎症・壊死を誘導する。(c) lipopolysaccharide (LPS, グラム陰性細菌細胞壁成分)とN-BPsは相互に炎症・壊死作用を増強し合う。(d) Non-N-BPのclodronateはN-BPsの炎症・壊死作用を減少させる。しかし、“静脈注射”によるN-BPsの副作用に関する動物実験は殆ど報告されていない。私の研究目的は、静脈投与したN-BPsが、どの様にマウスに炎症反応を起こすのかを、明らかにすることである。

方法: ZoledronateとLPSの単独または両方を、マウス尾静脈または腹腔に注射し、全身性炎症反応と種々の組織(骨も含む)でのIL-1 α とIL-1 β を測定した。

結果: (i) 驚いたことに、静脈投与zoledronateによる炎症反応は、腹腔投与の場合よりも弱い。(ii) Zoledronateを予め静脈投与されたマウスでは、投与無しのマウスに比べ、LPSによる種々の組織(骨も含めて)でのIL-1 α とIL-1 β の産生が増強される。(iii) Clodronateとzoledronateを同時投与すると、前記のIL-1 α とIL-1 β の産生増強は、抑制される。(iv) 炎症の場合とは異なり、zoledronateの静脈注射による骨吸収抑制作用は、clodronateにより影響されない。

結論(考察): 以上の結果は、感染は、骨を含めて種々の組織でのIL-1産生を介して、N-BPsによる炎症性副作用を促進する要因であり、clodronateはこの副作用の予防に有効である可能性を示唆する。