

4) 抗てんかん薬・気分安定薬のバルプロ酸は、胎生期における頭部神経堤細胞の形成と移動を攪乱する

○鈴木 礼子¹, 今井 元²

(奥羽大・歯・口腔病態解析制御¹,

奥羽大・歯・口腔機能分子生物²)

【緒言】抗てんかん薬、気分安定薬のバルプロ酸 (VPA) は、頭顔面の催奇形性リスク、及び、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC1) が関与する遺伝子の転写抑制に対する非特異的な阻害作用が報告されている。頭顔面の発生には頭部神経堤細胞 (NCC) の形成・移動・分化が重要な役割を演じているため、「VPAによる頭顔面の催奇形性は、頭部NCCの形成や移動を制御する遺伝子発現の攪乱による」可能性が高い。そこで、本研究では、ラット母獣にVPAを投与し、胎生期における頭部NCCの動態を解析することを目的とした。

【材料と方法】SDラットの陰栓確認日の正午を胎齢0.5日 (E0.5) とした。E9の朝10時に、実験群は10%VPA・生理食塩水溶液を背部皮下投与 (500mg/kg) し、対照群は生理食塩水を背部皮下投与 (5ml/kg) した。その後、まず、出生前日 (E20.75) に母獣をセボフルラン麻酔下で帝王切開し、胎仔透明化骨格標本作製した。次に、セボフルラン麻酔下で母獣から胎仔を摘出し (E9.75-E12.75)、4%PFA固定後、発生関連因子のwhole mount in situ ハイブリダイゼーションおよびwhole mount 免疫染色を行った。最後に、セボフルラン麻酔下で母獣から胎仔を摘出し (E9.75)、頭部NCCのDiI標識後、40時間の全胚培養を行った。

【結果】VPA投与群では、*in vivo*で、(1)鰓弓骨格 (上顎骨・下顎骨・舌骨) が小さくなること、(2)中脳後方～ロンボメア2で形成され第一鰓弓や前頭鼻隆起に分布するべきNCCが著しく減少し、ロンボメア4で生じたNCCがロンボメア3の境界より頭方へ分布すること、(3)*Hoxa2*を発現するロンボメア4より尾方のNCCが第一鰓弓と前頭鼻隆起へ移動することが観察された。さらに、*in vitro*でも、(4)NCCの移動経路の攪乱が検証された。

【結論】VPAによって上顎・下顎・舌骨の低形

成が生じる一因として、頭部NCCの形成と移動の攪乱があることが、示唆された。

5) 幼若ラットに対する新規ビスホスホネートMPMBPの骨量増加作用

○長岡 正博¹, 島村 和宏², 鈴木 恵子¹

(奥羽大・歯・口腔病態解析制御¹,

奥羽大・歯・成長発育歯²)

【緒言】骨代謝疾患治療薬であるビスホスホネートは、確実な骨量増加作用をもつため臨床現場で頻用されている。演者らが現在開発中の[4-(methylthio) phenylthio] methanebisphosphonate (MPMBP) は窒素非含有ビスホスホネート (BPs) であり、側鎖に抗酸化活性をもつメチルチオフェニルチオ基を有することを特徴とする化合物である。これまでの研究で成熟ラットに対して、P-C-P基本骨格があらゆる骨吸収抑制作用に加えて、著明な骨形成促進作用および抗炎症作用を併せ持つことが確認されている。本研究では、骨代謝疾患治療薬としての有効性と安全性について調べるために、幼若ラットを用いてMPMBP全身投与の影響について検討した。

【材料・方法】雄性Wistar系ラットを用いて、生後3日齢から3週齢の離乳期まで、3日に1回、計6回BPsを全身投与した。上下顎骨および大腿骨・脛骨を採取し、X線マイクロCTで骨形態計測後、樹脂包埋試料を作製して蛍光ラベルの観察を行った。また、血漿試料についてTRACP活性を測定した。使用したBPsはMPMBP (1.2, 2.4または6.0mg/kg), zoledronate (0.05, 0.1mg/kg) である。

【結果】幼若ラットにzoledronateまたはMPMBPを投与すると、脛骨近心端において、用量依存的に、有意な骨量増加が認められ、血漿TRACP活性の低下が確認された。上下顎骨においても用量依存的な石灰化度の低下が認められた。一方、zoledronate投与群では、用量依存的な長管骨伸長抑制および歯牙萌出遅延が認められた。zoledronate 0.1mg/kg投与群においては歯牙萌出が確認できなかった。MPMBP 2.4mg/kgおよび6.0mg/kg投与群においても長管骨伸長抑制や歯牙萌出遅延の有害作用が観察されたもののこれ