

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11844

研究課題名（和文）骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の免疫機能解析と予防治療法の展開

研究課題名（英文）Advancement in immunological analysis and preventive/treatment methods for medication-related osteonecrosis of the jaw

研究代表者

梯 裕恵（Takehashi, Hiroe）

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：30452775

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：研究分担者らはBRONJモデルマウスにおいてBRONJ様病態とその寛解部位では組織修復性のM2マクロファージと、炎症性のM1マクロファージの比率が大きく変化することを明らかにし、我々はDRONJモデルマウスを用いた研究でもDmab投与によるM1/M2マクロファージの分布変化やDmab休薬による顎骨壊死様病変の治癒を報告した。

また、当科を受診し、ARONJとの診断を得て保存的外科治療を行った患者に対して治療効果と患者背景との関連について調べたところ、保存的外科治療は病期に関わらず有用性が示され、病期分類を問わず第一選択となりうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ARONJ発生の背景や機序、その予防法や治療法も確立されていない。ARONJモデルマウスを用いてARONJと免疫制御能低下の関連性を明らかにすることは今後のARONJ研究を進展させるうえで極めて重要であり、本研究成果はARONJのリスク診断法や予防法の開発を目指す新たな研究にもつながる可能性がある。

治療法として近年は積極的な外科的治療を推奨する傾向にあるが、腐骨の分離が確実に得られれば外科的治療の必要はなく、本患者は癌の多発骨転移やステロイドの長期投与などで全身状態が好ましくなかったり、患者自身が侵襲の高い治療法を望まないことも多いため、病期分類を問わず第一選択となりうることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The research collaborators revealed that the ratio of tissue-repairing M2 macrophages and inflammatory M1 macrophages significantly changes in both BRONJ-like pathology and its remission site in the BRONJ model mouse. In our study using the DRONJ model mouse, we also reported changes in the distribution of M1/M2 macrophages due to Dmab administration and the healing of jawbone necrosis-like lesions due to Dmab discontinuation. Furthermore, we investigated the treatment effects and their relationship with patient backgrounds on patients who received conservative surgical treatment after being diagnosed with ARONJ and found that conservative surgical treatment was effective regardless of the disease stage, suggesting that it could be the first choice regardless of the disease stage classification.

研究分野：外科系歯学

キーワード：薬剤関連顎骨壊死 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 ビスフォスフォネート 抗RANKL抗体 デノスマブ MRONJ ARONJ 顎骨壊死

1. 研究開始当初の背景

ビスフォスフォネート (BP) 製剤は、骨粗鬆症治療の第一選択薬として国内外で広く使用されている。骨粗鬆症治療の他、悪性腫瘍による高カルシウム血症や多発性骨髄腫による骨病変、および固形癌骨転移による骨病変治療にも使用され、臨床現場での使用頻度は増加している。しかし、2003年にBP製剤は重篤な副作用として顎骨壊死や骨髄炎を起こし得ることが報告された。この副作用の発生機序は明らかになっていないが、ARONJが侵襲的歯科治療の後に発生しやすいことを踏まえると、ARONJの発生にはBP投与で起きる顎骨の代謝異常に加え、顎骨の炎症に対する防御機構としての免疫反応に起こる異常が関与しているものと考えられる。また、ARONJの治療法に関してはいまだ一定の見解はなく、近年は積極的な外科的治療を推奨する傾向にある。

骨の恒常性は骨代謝細胞だけでなく、他組織や細胞種との相互作用で複雑に制御されている。近年、骨と免疫系はサイトカインなど多くの制御タンパク質を共有しており、特に骨芽細胞および破骨細胞の増殖分化にヘルパーT細胞からの情報が深く関与していることが明らかにされ、骨代謝細胞と免疫系との関与が注目されている (Takayanagi, *Nat. Rev. Immunol.*, 2007)。この骨免疫学的視点に立てば、BPによる破骨細胞の活性低下が、免疫担当細胞の機能低下に関わっている可能性は十分に妥当性がある。一方、現在治療に用いられているBP製剤の多くはアミノ基含有BP (N-BPs) であり、低分子量Gタンパク質による細胞骨格の構成や細胞内情報伝達などの機能を阻害して細胞機能を抑制するが、これらにより細胞骨格の再構築や波状縁の形成などの破骨細胞の重要な機能に影響が及ぼされる。それ以外にも、N-BPsの一つであるパミドロネートは、*in vivo*においてメバロン酸代謝阻害により単球における isopentenyl-5-pyrophosphate を増加させ、*T*細胞を活性化させるとの報告がある (Thompson *et al.*, *Adv Exp Med Biol.*, 2010)。また、N-BPsをマウスの腹腔内に投与するとIL-1と肥満細胞に依存した炎症を生ずることが示された (Norton *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2011、Norton *et al.*, *J Immunol.*, 2012)。以上のことより、BPが免疫機構に広く影響を与えていることが明らかになってきた。なお、臨床の現場では、多発性骨髄腫患者のBP治療で免疫制御細胞の減少が起きることが報告されている (Castella *et al.*, *J Immunol.*, 2011)。このような理由から、ARONJモデルマウスの免疫担当細胞について検討を行うことにした。

我々は過去の研究で、代表的な細胞内アスパラギン酸プロテアーゼであるカテプシンE (CE)の抗原提示細胞における性状や生理機能を明らかにする目的で、野生型およびCE欠損マウスから樹状細胞 (DC) やマクロファージを調製し、それらの性状や機能を比較することによって、本酵素の抗原提示細胞における役割について検討した。DCでは、CEの欠損によって細胞そのものの大きな機能変化はみられなかったが、CE欠損DCの方が野生型DCに比べて高い外来性抗原提示能 (Fig. 1) や貪食能、細胞表面の補助刺激分子の発現量の増大 (Fig. 2) を示すことが明らかになった。さらに、種々のプロテアーゼ阻害剤を用いて同様に抗原提示能を検討したところ、野生型DCの抗原提示能は著明に増大し、阻害剤非存在下のCE欠損DCと同程度の抗原提示能が示されたことより、プロテアーゼの欠失によってDCでは抗原提示を効率よく進めるための何らかの機構が働いているものと考えられた (Kakehashi *et al.*, *J Immunol.*, 2007)。

N-BPsは破骨細胞内のファルネシル・ピロリン酸シンターゼ酵素を阻害し、それによりシグナル伝達タンパク質である低分子GTPアーゼのプレニル化を阻害することで骨髄腫での骨破壊を抑制する (Guenther *et al.*, *Int J Cancer.*, 2009) ことを踏まえると、BP投与によって、免疫系に影響を及ぼすプロテアーゼに変化が起きている可能性が考えられる。

本研究の特色は、ARONJ発生の免疫学的な背景を明らかにする点であるが、特に斬新であるのは、抗原提示細胞であるDCの性質に注目する点である。ARONJは顎骨特異的に発生するBPの副作用であることから、これまでの研究ではBP投与で生じる顎骨の変化 (代謝異常) が主に研究されてきた。一方、ARONJの免疫学的な背景は、BP服用患者の多くが細菌感染に対して正常な免疫応答を示すこともあり、これまでほとんど研究されていない。しかしながら、ARONJが抜歯などの侵襲的歯科治療後に発生しやすいことや、口腔清掃が不良な患者での発生頻度が高いことを考えると、ARONJ発生の背景には骨組織に特異的な骨免疫系の異常が必ず関与しているものと考えられる。そこで、本研究ではARONJ発生リスクの異なる4種類のマウスを作製し、それらのマウスのDCの機能とARONJ発生リスクの関連性について検討を行うことにした。

また、Tregなどの免疫制御細胞は免疫反応を適切に制御する細胞であり、これらの細胞の異常や減少は自己免疫疾患やアレルギー疾患の発症に深く関与している。免疫制御細胞の減少は

活性化 T 細胞の増加につながるが (Castella *et al.*, *J Immunol.*, 2011) 活性化 T 細胞は骨前駆細胞や線維芽細胞のアポトーシス誘導作用を有するため (Bendersky *et al.*, *Immunobiology.*, 2010)、免疫制御細胞の減少が副次的に顎骨や口腔粘膜の代謝異常を起こしている可能性もあり、Treg 移植の ARONJ 予防効果についても検討を行う。

さらに我々は、骨粗鬆症治療薬として近年注目されている PTH の、ARONJ に対する治療効果に着目している。我々は臨床研究において、PTH が ARONJ の治癒を促進する可能性が極めて高いことを証明した (Kakehashi *et al.*, *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 2015)。共同研究施設での研究では、ゾレドロネートが骨における PTH の同化作用を減弱させることが報告され、ラットの抜歯窩で BP と PTH の治療効果を比較したところ、PTH は硬組織および軟組織において良好な創傷治癒が得られ、また、BP とステロイドを併用したラットの ARONJ 様病変が、PTH の断続的な投与で治癒した。以上の結果を踏まえ、それぞれの ARONJ モデルマウスに PTH 投与を行い、その治療効果を比較する。

2. 研究の目的

本研究では、BP 投与で起こる免疫機能低下が ARONJ の発生に深く関与しているとの仮説に基づき、発生リスクの異なるマウスを用い、免疫制御能と ARONJ リスクの関連性や、制御性 T 細胞 (Treg) 移植の ARONJ 予防効果について検討を行うことを目的とした。また、副甲状腺ホルモン (PTH) による ARONJ の治療効果についても検討を行い、予防法やリスク診断法の開発に繋げる。

「ARONJ 発生リスクと抗原提示能 (細胞表面抗原、タンパク質分解能、貪食能) の関連性」と「Treg 移植の ARONJ 予防効果」、「PTH の ARONJ 治療効果」を明らかにする。

ONJ は顎骨特異的に発生する副作用であるが、BP による骨代謝異常は顎骨以外の骨にも発生するため、ONJ の背景に顎骨の代謝異常以外の重要な因子が存在する可能性は十分にある。我々は、BP 投与で起きる抗原提示細胞の抗原提示能の低下が ONJ 発生に深く関与していると考えている。

ARONJ 発生の背景や機序、その予防法や治療法も確立されていない。ARONJ モデルマウスを用いて ARONJ と免疫制御能低下の関連性を明らかにすることは今後の ARONJ 研究を進展させるうえで極めて重要であり、本研究成果は ARONJ のリスク診断法や予防法の開発を目指す新たな研究にもつながる可能性がある。

また、当科では、すべての症例において積極的な外科的治療ではなく、壊死骨削除および歯肉切除を行い、洗口や局所洗浄により腐骨分離を促す保存的外科治療を主体として行っている。保存的外科治療の有用性を検討するために臨床統計を行い、当科の ARONJ の治療アルゴリズムについても再検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ARONJ 発生リスクの異なる 4 種類のマウス (ステロイド性骨粗鬆症 + BP、閉経後骨粗鬆症 + BP、BP、生理食塩水) を作製し、それらのマウスの末梢血、リンパ節、胸腺、脾臓における DC の機能ならびに免疫制御細胞の存在比率と ARONJ 発生リスクの関連性について検討を行う。

1. ARONJ 発生リスクと免疫機能の関連性の検討

1-1) ARONJ 発生リスクの異なるモデルマウスの作製

ARONJ 発生リスクの異なる 4 種類のモデルマウスは過去の方法 (Kikuri *et al.*, *J Bone Miner Res.* 2008, Yamane *et al.*, *Bone.*, 2009) に準じて作製する。

ARONJ 高リスク (ステロイド性骨粗鬆症 + BP): 6 週齢 BALB/cAJcl (雌) に週 2 回ゾレドロネート (125 µg/kg) とデキサメタゾン (5 mg/kg) を皮下投与。

ARONJ 中リスク (閉経後骨粗鬆症 + BP): 全身麻酔下で卵巣を摘出した同マウスに週 2 回ゾレドロネート (125 µg/kg) を皮下投与。

ARONJ 低リスク (BP): 同マウスに週 2 回ゾレドロネート (125 µg/kg) を皮下投与。

ARONJ リスクなし (生理食塩水): 同マウスに週 2 回生理食塩水を皮下投与。

投与開始後 1 週間目に全身麻酔下で片側の顎第一大臼歯を抜歯し ARONJ の誘発を行う。薬剤投与は最長 8 週間行い、投与開始から 2 週目と 9 週目にマウスを犠牲死させ、顎の摘出を行う。摘出した顎は PFA で固定後、µCT 解析と組織学的解析を行い、各マウスの抜歯窩の状態と顎骨壊死の程度を明らかにする。

1-2) 各マウスの免疫機能の検討

上記実験 1-1) から ARONJ 発生リスクと発生時の重症度が明らかになるため、続いて免疫担

当細胞と ARONJ 発生リスクの関連性について検討する。マウスは実験 1-1)と同様に 8 週間の薬剤連続投与で 4 種類作製するが、本実験では抜歯による ARONJ の誘発は行わない。投与開始から 9 週目に末梢血の採取とリンパ節 (顎下及び腋窩) 胸腺、脾臓および大腿骨の摘出を行う。

1-2-1) 免疫組織化学染色法を用いた DC の組織内局在の検討

マウスから摘出したリンパ節、胸腺、脾臓、大腿骨骨髓における DC の局在を確認し、安定した細胞数の培養系を確立する。

1-2-2) 末梢血からの DC 調製法の確立

末梢血から DC を調製し、安定した細胞数の培養系を確立する。

1-2-3) 細胞表面抗原、細胞遊走能、貪食能タンパク質分解能の検討

1-2-4) 末梢血における免疫制御細胞の種類、数、機能の解析

各マウスから採取した末梢血に含まれる免疫制御細胞の種類、数、機能について比較を行う。MACS とフローサイトメトリーを用いて T 細胞集団 (Pan T cell) に占める Treg (CD4+, CD25+, Foxp3+) の割合と B 細胞集団 (Pan B cell) に占める制御性 B 細胞 (IL-10+) の割合をマウス間で比較する。また、分離した免疫制御細胞の機能比較は IL-10 と TGF- β 1 の ELISA で行う。

1-2-5) リンパ節、胸腺、脾臓の免疫組織学的解析

各マウスから採取した顎下リンパ節は PFA で固定後、免疫制御マーカー IL-10 と炎症マーカー IL-17 の免疫染色を行い、炎症の活動性を比較する。また、腋窩リンパ節、胸腺、脾臓、大腿骨骨髓については同手順で固定後、Treg 特異的マーカー Foxp3 と IL-10 の二重染色を行い、単位面積当たりの免疫制御細胞数を比較する。

(2) Treg 移植の ARONJ 予防効果を明らかにするために、同種健常マウスから採取した Treg を生体外で培養・増幅し、ARONJ モデルマウスへ移植を行い、抜歯から 8 週経過時点での顎骨の状態を評価し、予防効果を判定する。さらに、PTH 投与による抜歯窩の治癒状態と顎骨壊死の程度を評価し、治療効果を判定する。

1. Treg 移植の ARONJ 予防効果の検討

本実験には ARONJ 発生高・中リスクの 2 種類のモデルマウスを使用する。

2-1) 移植用 Treg の分離・培養・調製

移植用 Treg は同種健常マウス (雄) の末梢血からの採取を行うが、十分な細胞数が確保できない場合に備え、胸腺、脾臓からも採取を行う。採取には実験 1-2-4) で使用したキット (CD4+, CD25+ 細胞の分離キット) を用いる。分離した Treg は専用の増殖培地で 14 日間培養し、40 倍程度に増幅させる。移植のコントロールに用いる Pan T cell も実験 1-2-4) と同様の手順で分離し、専用培地で増幅させる。移植前にフローサイトメトリーで Treg の純度確認を行う。

2-2) T 細胞移植と解析

薬剤投与開始後 1 週間目に全身麻酔下でモデルマウスの両側上顎第一大臼歯を抜歯し ARONJ の誘発を行うが、抜歯前日に Treg または Pan T Cell を尾静脈から同数注入しておく。薬剤投与はその後最長 7 週間継続し、投与開始から 2 週目と 9 週目にマウスを犠牲死させ、上顎とリンパ節の摘出を行う。摘出した上顎の片側は PFA で固定後、 μ CT 解析と組織学的解析で顎骨の状態を評価し、Treg の ARONJ 予防効果を明らかにする。反対側の上顎とリンパ節は同様の手順で固定後、IL-10 と IL-17 で免疫染色を行い、炎症の活動性を評価する。また、マウス XY 染色体 FISH プローブを用いて、移植細胞のトラッキングを行う。

2. PTH 投与の ARONJ 治療効果の検討

3-1) PTH 投与と解析

1-1) で ARONJ を誘発させたマウスに PTH (80 μ g/ kg) を毎日皮下投与。コントロールには生理食塩水を投与する。投与開始から 2 週目にマウスを犠牲死させ上顎の摘出を行い、PFA で固定後、 μ CT 解析と組織学的解析を行い、各マウスの抜歯窩の状態と顎骨壊死の程度を明らかにする。

(3) 当科における ARONJ に対する保存的外科治療の臨床統計学的検討

評価方法

1) 患者背景

診断時の性別、年齢、病期分類、ARONJ の発症契機、発症部位、原疾患、骨吸収抑制薬 (BP、Dmab) 投与期間、休薬の有無、糖尿病とステロイド投与の有無、ならびに治療開始 2 年後と 5 年後の転帰について診療録より後ろ向きに調査した。

2) 転帰

治療開始から 2 年後の転帰を治癒、改善、不変、悪化に分類した。創部が粘膜上皮により完全に被覆されすべての症状が消失したものを「治癒」、ステージが改善したものを「改善」、ステージに変化がなかったものを「不変」、ステージが悪化したものを「悪化」とした。なお、治癒率に関しては 5 年後まで追跡した。

3) 治療効果に影響する因子に関する検討

治療効果に影響する因子について検討を行うために、前述の患者背景を以下のようにそれぞれ2群に分類した。さらに治療開始2年後の転帰を治癒、または継続(改善、不変、悪化)の2群に分類し、治療効果と患者背景(年齢、発症契機、発症部位、原疾患、骨吸収抑制薬の種類、薬剤投与期間、休薬、糖尿病、ステロイド投与)との関連について検討した。

- ・ 年齢 平均年齢(73.9±9.76歳)により、74歳以上または74歳未満の2群に分類した。
- ・ 発症契機 抜歯、抜歯以外の2群に分類した。
- ・ 発症部位 上顎、下顎の2群に分類した。
- ・ 原疾患 悪性腫瘍、骨粗鬆症の2群に分類した。
- ・ 薬剤の種類 骨吸収抑制薬の種類をBPとDmabの2群に分類した。
- ・ 薬剤投与期間

初診時までの骨吸収抑制薬の平均投与期間(45.4±41.5か月)により、4年以上、または4年未満の2群に分類した。

- ・ 休薬 骨吸収抑制薬休薬のあり、なしの2群に分類した。
- ・ 糖尿病 既往歴として糖尿病のあり、なしの2群に分類した。
- ・ ステロイド投与 既往歴としてステロイド投与のあり、なしの2群に分類した。

3. 統計

治療効果と患者背景に関する検討については、生存時間分析、単変量解析、および多変量解析を行った。検定にはlog rank test、 χ^2 乗検定、およびロジスティック回帰分析を用いた。

4. 研究成果

<基礎研究>

研究分担者らはBRONJとDRONJマウスモデルを作成し、その病因と病態の相違点を組織病理学および免疫病理学的に研究を行っており、その結果、BRONJモデルマウスにおいて、BRONJ様病態とその寛解部位では組織修復性マクロファージとして知られるM2マクロファージと、炎症性マクロファージとして知られるM1マクロファージの比率が大きく変化することを明らかにした(S. Kuroshima *et al.*, *J Bone Miner Res.*, 2018)。さらに、我々はDRONJモデルマウスを用いた研究でもDmab投与によるM1/M2マクロファージの分布変化やDmab休薬による顎骨壊死様病変の治癒を報告した(S. Tamaki *et al.*, *Bone.*, 2020)。

ヒトに関してもBRONJ患者の抜歯窩で同様の結果が示されており、マクロファージがBPやDmabによる顎骨壊死の病態解明に大きく関わっている可能性がある。骨と免疫系はサイトカインなど多くの制御タンパク質を共有しており、感染に伴うDCの活性化はマクロファージの影響を大きく受けるため、ARONJ発生の背景には骨組織に特異的な骨免疫系の異常が必ず関与しているものと考えられた。

さらに我々は、骨粗鬆症治療薬として近年注目されているPTH製剤のARONJに対する治療効果に着目しており、研究分担者らはラットの抜歯窩やBRONJに対するPTHの治療効果を報告しており(S. Kuroshima *et al.*, *J Periodontol.*, 2014, S. Kuroshima *et al.*, *Osteoporos Int.*, 2014)。我々は臨床研究において、PTHがBRONJの治癒を促進する可能性が極めて高いことを報告した(H. Kakehashi *et al.*, *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 2015)。以上の結果より、各モデルマウスにPTHを投与することにより治療効果を比較し、病態の違いも検討したい。

<臨床研究>

2007年2月から2016年3月までの間に当科を受診し、ARONJとの診断を得て保存的外科治療を行い、治療開始から2年以上経過が追えた112症例(男性14例、女性98例、平均年齢:73.9±9.76歳)を対象とした。ARONJの診断基準および病期分類は、2014年のAAOMS Position Paper 4)に従った。

投与期間、休薬の有無、糖尿病とステロイド投与の有無、ならびに治療開始2年後の転帰について調査し、治癒、改善、不変、悪化に分類した。さらに、治療効果と患者背景との関連について調べるために、生存時間分析、単変量解析、および多変量解析を行った。

保存的外科治療開始後2年の転帰は、治癒、改善例が全体の8割以上を占め、治療開始後2年の治癒率は7割、5年の治癒率は8割であった。Log rank検定では年齢が74歳未満に対して74歳以上、原疾患が骨粗鬆症に対して悪性腫瘍、薬剤投与期間が4年未満に対して4年以上の場合治癒率は有意に低かった。多変量解析では発症契機、原疾患と薬剤投与期間が独立した予後因子として抽出された。したがって、ARONJに対する保存的外科治療は病期に関わらず有用性が示され、特に74歳未満の患者や骨粗鬆症患者、薬剤投与期間が短い症例で顕著であったことから、病期分類を問わずfirst-line therapyとなりうることを示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tamaki Saki, Kuroshima Shinichiro, Hayano Hiroki, Nakajima Kazunori, Kakehashi Hiroe, Ishisaki Akira, Sawase Takashi	4. 巻 141
2. 論文標題 Dynamic polarization shifting from M1 to M2 macrophages in reduced osteonecrosis of the jaw-like lesions by cessation of anti-RANKL antibody in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115560 ~ 115560
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2020.115560	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 14件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂本瑞樹, 梯 裕恵, 森山雅文, 後藤雄一, 中村誠司
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する保存的外科治療による治療効果の検討
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梯 裕恵, 神野哲平, 林田淳之介, 中村誠司
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 に対する 非侵襲的治療
3. 学会等名 第15回 日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梯 裕恵, 林田淳之介, 中村誠司
2. 発表標題 骨吸収抑制薬投与中の骨粗鬆症の抜歯における臨床統計学的検討～ARONJ 発症症例の後ろ向き検討～
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 ARONJ 非侵襲的治療の成功の秘訣
3. 学会等名 第62回 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する非侵襲的治療と医科歯科連携の重要性
3. 学会等名 第4回 兵庫口コモと骨粗鬆症を語る会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する医科歯科連携の重要性
3. 学会等名 医科歯科連携を目指す会 in 曾於 （招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梯 裕恵、後藤雄一、新井伸作、川野真太郎、光安岳志、大部一成、石井広太郎、熊丸 渉、森 悦秀、中村誠司
2. 発表標題 保存的治療を行った 薬剤関連顎骨壊死症例に関する 臨床的検討
3. 学会等名 第61回 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 顎骨壊死に対する非侵襲的治療
3. 学会等名 骨と口腔管理 連携フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 ARONJ を保存的外科治療でどこまで治せるか
3. 学会等名 第71回 NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する医科歯科連携の重要性
3. 学会等名 Bone Health 学術講演会～乳癌編～ 久留米 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 ARONJ 非侵襲的治療の成功の秘訣
3. 学会等名 第62回 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する非侵襲的治療
3. 学会等名 第5回九州沖縄山口OLS研究会 Webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する医科歯科連携の重要性
3. 学会等名 Bone Health 学術講演会～乳癌編～ 大分（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梯 裕恵、神野哲平、林田淳之介、中村誠司
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 に対する 非侵襲的治療
3. 学会等名 第15回 日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梯 裕恵、林田淳之介、中村誠司
2. 発表標題 骨吸収抑制薬投与中の骨粗鬆患者の抜歯における臨床統計学的検討～ARONJ 発症症例の後ろ向き検討～
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する医科歯科連携
3. 学会等名 骨転移webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する医科歯科連携
3. 学会等名 唐津赤十字病院 第64回紹介症例報告会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する医科歯科連携
3. 学会等名 骨粗鬆症治療セミナー ～医科歯科連携を考える～（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨粗鬆症治療と薬剤関連顎骨壊死に対する医科歯科連携
3. 学会等名 Osteoporosis Live Symposium ～医科歯科連携を考える～（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 口腔外科治療 見逃さないで初期病変！
3. 学会等名 九州大学歯学部同窓会主催 臨床医のための症例検討セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 骨粗鬆症治療と骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する医科歯科連携
3. 学会等名 唐津赤十字病院 骨折リエゾンサービス委員会院内講演会 第1回 FLSセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死に対する保存的外科治療
3. 学会等名 第7回冬期口腔外科臨床研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梯 裕恵
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死に対する医歯薬連携
3. 学会等名 福岡市中央区三師会 地域医療講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	黒嶋 伸一郎 (Kuroshima Shinichiro) (40443915)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------