

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02994

研究課題名(和文) 病因関連分子と治癒関連分子を基盤とした薬剤関連顎骨壊死の新規分子標的治療法開発

研究課題名(英文) Molecular targeted therapy for MRONJ

研究代表者

黒嶋 伸一郎 (KUROSHIMA, Shinichiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：40443915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：薬の副作用として起こる薬剤関連顎骨壊死は希少性だが難治性であり、生活の質に悪影響を与えて社会活動を制限するが、原因は不明で、治療法や予防法は存在しない。そこで、薬剤関連顎骨壊死の原因となる分子や細胞を同定し、治療法・予防法の開発に貢献するため、さまざまな薬剤関連顎骨壊死モデル動物を作製し、詳細な解析を行った。本研究では複数の薬剤関連顎骨壊死モデルマウスやラットを開発して共通病態と相違病態を見出し、創部軟組織のマクロファージ分布異常とその極性変化が病態形成や組織治癒に深く関与することが分かった。本研究成果は、薬剤関連顎骨壊死の病態解明や治療法・予防法開発の基盤構築に大きく寄与したと思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究では、現在でも原因が不明で確定的な治療法や予防法がない薬剤関連顎骨壊死に関する基礎的研究を行った。その結果、複数の薬剤関連顎骨壊死モデルマウスを作製・開発し、最終的にはマクロファージが薬剤関連顎骨壊死に深く関与していることを見出したが、この新しい知見が薬剤関連顎骨壊死の原因を解く鍵である可能性が高く、学術的意義があるといえる。また、科学的に薬剤関連顎骨壊死に対する詳細な解析を行ったことで、治療法や予防法開発の基盤を構築できたことに社会的意義があるといえる。

研究成果の概要(英文)：Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), which is scarce and potentially severe adverse effects of anti-resorptive drugs and/or angiogenesis inhibitor, significantly worsens quality of life. The aim was to investigate the effects of antiresorptive drug and angiogenesis inhibitors on soft and hard tissue healing with creating several rodent models of MRONJ-like lesions in order to clarify exact mechanisms and develop new treatment/prevention strategies for MRONJ. We found that similar and different histopathology and immunopathology between different medications by creating several types of rodent MRONJ-like lesions. Moreover, we identified that macrophage distribution and opalization shifting were correlated with the pathophysiology. Our findings may contribute to understanding of the pathophysiology of MRONJ and development of treatment and prevention strategies for MRONJ.

研究分野：補綴系歯学

キーワード：薬剤関連顎骨壊死 ビスホスホネート製剤 抗RANKL抗体製剤 血管新生抑制薬 マクロファージ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ビスホスホネート製剤使用患者の一部には主として侵襲性歯科治療で Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) が惹起される (1). BRONJ の発現頻度は低いものの、一旦発症すると生活の質 (Quality of Life: QoL) や口腔関連 QOL を大きく障害して社会生活に影響を与えるために、適切な対応が望まれている (2,3). 近年では、抗 Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL) 抗体製剤デノスマブ (Denosumab) (1,2), 血管新生阻害薬 (1), ならびに新規骨粗鬆症薬ロモゾマブ [抗 Sclerostin 抗体製剤である Romosozumab (研究開発当初は米国で第 3 相臨床試験中であったが、現在では既に商品化され、わが国でも認可されている) (4)] による ONJ (まとめて薬剤関連顎骨壊死 Medication-related Osteonecrosis of the jaw: MRONJ と呼ばれる) 発症も報告されているが、MRONJ に関する基礎研究はほとんど / 全く行われておらず、症例が報告されてから 15 年が経過した現在でもその病因と病態は分かっていない。

一方研究代表者らは MRONJ に関する基礎・臨床研究を展開して治療法に関する一定の知見を得た (5-8) が、過去の研究報告 (8,9) と併せ考えると、幹細胞やそれに近い特徴を有する細胞群の移植が MRONJ の治癒に関連することはほぼ間違いがないと思われる。ところが、幹細胞治療は国内外での承認が極めて困難で、今後も歯科領域での適応が極めて難しいと思われるため、臨床応用可能な MRONJ の治療法開発が切に望まれている。

### 2. 研究の目的

- (1) ビスホスホネート製剤と抗 RANKL 中和抗体を用いて高頻度発現型マウス MRONJ モデルを開発後、各種 MRONJ の相違病態と共通病態を多方面の専門分野から詳細に比較検討して、病因関連分子を同定する。
  - (2) 開発したマウス MRONJ モデルに種々の細胞移植を行い、3 種類の ONJ における移植細胞の挙動追跡と治癒過程の相違点・共通点を明らかにして、治癒関連分子を同定する。
- 上記 (1) と (2) を明らかにすることで MRONJ の発症機構と治癒機構の両方を解明し、同定された各種分子を基盤とした、歯科適応が可能な MRONJ の新しい分子標的治療法開発に挑む。

### 3. 研究の方法

- (1) 抜歯誘発性高頻度発現型マウス BRONJ・DRONJ・血管新生抑制薬関連 MRONJ モデルの開発 (次頁図 1 参照): ビスホスホネート製剤と抗 RANKL 抗体 (Dmab) (10) と抗癌剤の併用投与、または、血管新生抑制薬である抗 Vascular Endothelial Cell Growth Factor (VEGF) A とビスホスホネート製剤の併用投与に抜歯を組み合わせ、高頻度発現型 BRONJ, DRONJ, 抗 VEGFA 関連 MRONJ モデルを開発する (BRONJ モデルは開発済み) (7). Dmab (5mg/kg/1 回/2 週間で投与) は、抗癌剤と併用して ONJ が起こることを予備実験で確認済みである。薬剤投与 3 週間後に両側第 1 大臼歯を抜歯し、1 週, 2 週, 4 週後に屠殺する。薬剤投与は抜歯後も継続する (7)。
- (2) 病因関連候補分子 / 細胞の選択: 屠殺後にサンプルを採取し、免疫学的 (黒嶋), 病理学的 (柴田), 遺伝子工学的 (大塚, 三品), 組織学的 (黒嶋), 分子生物学的 (住田), 材料・組織工学的 (中野), そして総合的な観点 (米田) から、全く異なる視点で同一の病態を解析し、研究者全員で検討して病因関連候補分子を 2~3 個選択する。近年共同研究者の中野が、悪性腫瘍の骨転移病変と生体アパタイト結晶の優先配向 (= 向き) の関連性を示したことから (11), 材料・組織工学的な観点にも注力して解析する。
- (3) 機能促進・阻害実験や細胞移植による病因関連分子 / 細胞・治癒関連分子 / 細胞の同定: 候補分子が既知の蛋白質なら、蛋白質自身か、阻害薬もしくは中和抗体を MRONJ モデルに投与する。候補分子が未知の場合には蛋白質同定プロファイリングによる構造解析後 (委託), 蛋白質か中和抗体を精製して MRONJ モデルに投与する。また、候補因子が細胞なら、その細胞を MRONJ モデルに移植し、(2) と同様の解析を網羅的に行い、病因関連分子や病因関連細胞を同定する。

#### [ 参考文献 ]

1) Ruggiero SL et al. J Oral Maxillofac Surg. 2015, 2) Khan AA et al. J Bone Miner Res. 2015, 3) Cosman F et al. New Eng J Med. 2016, 4) Miksad RA et al. Oncologist. 2011, 5) Kuroshima S et al. Osteoporos Int. 2014, 6) Kakehashi H & Kuroshima S et al. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015, 7) Kuroshima S et al. J Bone Miner Res. 2018, 8) 中島和慶ら, 第 46 回日本口腔インプラント学会学術大会. 優秀研究発表賞. 2016, 9) Kikuri T et al. J Bone Miner Res. 2010, 10) Furuya Y et al. J Biol Chem. 2011, 11) Kimura Y et al. Sci Rep. 2017

### 4. 研究成果

- (1) 高頻度発現型 BRONJ と DRONJ モデルマウスの開発と網羅的解析  
注射用ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸と抗癌剤の併用投与に抜歯を組み合わせ、

高頻度発現型 BRONJ モデルを作製できた。また、現在まで高率で発現することが困難であった高頻度発現型抗 RANKL 抗体関連顎骨壊死 (DRONJ) モデルの開発に成功し、作製した高頻度発現型 BRONJ モデルとの比較解析を詳細に行うことができた。その結果、高頻度発現型 BRONJ 様病変と高頻度発現型 DRONJ 様病変に関して、以下の共通病態と相違病態を特定した。

#### 共通病態

- ・ 肉眼的所見は全く同じであり、高頻度に創部が開放し、対照群 (生理食塩水投与群) と比較して、創部面積や創部周囲長は有意に大きいことが分かった。
- ・ 創部硬組織の 3 次元的構造はほとんど同じであり、対照群と比較して、抜歯部における骨量、海綿骨量、海綿骨厚さの減少に加え、海綿骨間隙量が増大していることが分かった。
- ・ 創部硬組織の組織病理学的解析から組織の状態はほとんど同じであり、対照群と比較して、壊死骨と空の骨小腔数の有意な増大、生きている骨面積の有意な減少、炎症性細胞の著しい浸潤が認められた。
- ・ 創部軟組織の病理組織学的解析からコラーゲン産生量の状態はほとんど同じであり、対照群と比較して有意にその産生が抑制されていることが分かった。
- ・ 創部軟組織の免疫病理学的解析から、血管分布とマクロファージの分布はほとんど同じであり、対照群と比較して、血管とマクロファージ分布は有意に抑制されていることが分かった。また、BRONJ も DRONJ も、創部軟組織における VEGFA の産生が有意に抑制されていた。

#### 相違病態

- ・ 創部軟組織の病理組織学的解析からリンパ管新生は BRONJ と DRONJ で異なっており、BRONJ ではリンパ管新生が有意に抑制されていた一方で、DRONJ ではリンパ管形成は対照群と比較して抑制されていなかった。
- ・ 創部軟組織の病理組織学的解析から F4/80 と LYVE-1 陽性マクロファージ分布は BRONJ と DRONJ で異なっており、BRONJ では F4/80 と LYVE-1 陽性マクロファージ分布が対照群と比較して有意に抑制されていたが、DRONJ では対照群と比較して同程度であった。

#### (2) 高頻度発現型 BRONJ モデルマウスの網羅的遺伝子解析

注射用ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸と抗癌剤の併用投与に抜歯を組み合わせ、高頻度発現型 BRONJ モデルを作製し、早期の段階で遺伝子解析を行い、以下の所見を得た。

- ・ BRONJ が起こる早期の段階から、炎症性サイトカインに関連する複数の遺伝子は対照群と比較して有意に相対発現量が増大していた。
- ・ BRONJ が起こる早期の段階では、マクロファージに関連する遺伝子相対発現量は、対照群と比較して有意に増大していた。
- ・ BRONJ が起こる早期の段階では、幹細胞に関連する複数の遺伝子は、対照群と比較して相対発現量が有意に減少していた。
- ・ BRONJ が起こる早期の段階では、血管やリンパ管新生に関与する VEGFA, VEGFB, ならびに VEGFC 遺伝子の相対発現量が、対照群と比較して有意に減少し、実際に、軟組織における血管とリンパ管分布は有意に減少していた。

#### (3) BRONJ ステージ 0 モデルマウスの開発と網羅的解析

ビスホスホネート製剤の単独投与に抜歯を組み合わせ、臨床的には重要であるステージ 0 モデルマウスの開発に成功し、以下の知見を得た。

- ・ ビスホスホネート製剤の単独投与では、抜歯を行っても肉眼的所見は対照群とほとんど同じで、一見治癒しているようだった。
- ・ 組織病理学的解析から、ビスホスホネート製剤の濃度依存性に壊死骨と空の骨小腔数は対照群と比較して有意に増大しており、肉眼的所見とは全く異なっていた。
- ・ 組織病理学的解析から、ビスホスホネート製剤投与群は対照群と比較して上皮の治癒異常が惹起されており、肉眼的所見とは全く異なっていた。
- ・ 免疫病理学的所見から、創部軟組織では、対照群と比較して、ビスホスホネート製剤の濃度依存性にマクロファージ分布は有意に抑制されていた。
- ・ 免疫病理学的所見から、創部硬組織では、対照群と比較して、ビスホスホネート製剤の濃度依存性に TRAP 陽性遊離破骨細胞数と TRAP 陽性単核球数が有意に増大していた。

#### (4) 抗 VEGFA 抗体関連 MRONJ ステージ 0 モデルマウスの開発と網羅的解析

抗 VEGFA 抗体とビスホスホネート製剤の併用投与に抜歯を組み合わせ、臨床的には重要であるステージ 0 モデルマウスの開発に成功し、以下の知見を得た。

- ・ 抗 VEGFA 抗体とビスホスホネート製剤の併用投与では、抜歯を行っても肉眼的所見は対照群と同じで、一見治癒しているようだった。
- ・ 組織病理学的解析から、抗 VEGFA 抗体とビスホスホネート製剤の併用投与群では、対照群、抗 VEGFA 抗体やビスホスホネート製剤単独投与群と比較して、壊死骨と空の骨小腔数が有意に増大しており、肉眼的所見とは全く異なっていた。

- ・ 組織病理学的解析から、抗 VEGFA 抗体とビスホスホネート製剤の併用投与群では、対照群、抗 VEGFA 抗体やビスホスホネート製剤単独投与群と比較して、上皮の治癒異常が惹起されており、肉眼的所見とは全く異なっていた。
- ・ 免疫病理学的所見から、創部軟組織において、抗 VEGFA 抗体とビスホスホネート製剤の併用投与群は、対照群、抗 VEGFA 抗体やビスホスホネート製剤単独投与群と比較して、マクロファージ分布が有意に抑制されていた。
- ・ 免疫病理学的所見から、創部軟組織において、抗 VEGFA 抗体とビスホスホネート製剤の併用投与群は、対照群、抗 VEGFA 抗体やビスホスホネート製剤単独投与群と比較して、CD169 陽性マクロファージ (Osteomacs) の分布が有意に抑制されていた。

#### (5) インプラント周囲 BRONJ モデルラットの開発と網羅的解析

ビスホスホネート製剤とステロイド製剤の併用投与にインプラント埋入を組み合わせ、インプラント周囲に惹起される高頻度発現型 BRONJ ラットモデルの開発に成功した。また、詳細な解析から、以下の所見を得た。

- ・ ビスホスホネート製剤とステロイド製剤の併用投与群では高頻度にインプラント周囲の創部が開放し、創部面積は、対照群 (生理食塩水投与群) と比較して、有意に大きいことが分かった。
- ・ 硬組織の 3 次元的構造に関して、ビスホスホネート製剤とステロイド製剤の併用投与群では対照群と比較して、抜歯部における骨量、海綿骨量、海綿骨厚さの減少に加え、海綿骨間隙量が増大していることが分かった。
- ・ 硬組織の組織病理学的解析に関し、ビスホスホネート製剤とステロイド製剤の併用投与群では対照群と比較して、壊死骨と空の骨小腔数の有意な増大、生きている骨面積の有意な減少、炎症性細胞の著しい浸潤が認められた。
- ・ 軟組織の病理組織学的解析に関し、ビスホスホネート製剤とステロイド製剤の併用投与群では対照群と比較して、有意にコラーゲンの産生が抑制されていることが分かった。
- ・ 軟組織の免疫病理学的解析に関し、ビスホスホネート製剤とステロイド製剤の併用投与群では対照群と比較して、血管分布が有意に抑制され、マクロファージ分布は有意に増大することが分かった。さらに M1 と M2 マクロファージの極性は M1 に大きくシフトすることも突き止めた。

#### (6) 休薬による高頻度発現型 DRONJ 寛解モデルマウスの開発

高頻度発現型 DRONJ モデルマウスに休薬を組み合わせ、DRONJ 治癒・寛解モデルを開発でき、詳細な解析から以下の所見を得た。

- ・ 休薬をすると、DRONJ 様病変は治癒・寛解する。
- ・ 休薬をすると、休薬しない群と比較して、壊死骨や空の骨小腔数が有意に減少する。
- ・ 休薬をすると、休薬しない群と比較して、コラーゲン産生の有意な増大と多形核白血球浸潤の低下が認められる。
- ・ 休薬をすると、休薬歯内群と比較して、創部軟組織におけるマクロファージの分布極性が M2 へと有意にシフトする。

以上を総合的に鑑みて、MRONJ の病態形成機構や治癒には、マクロファージが関与していることが強く考えられ、現在、生体外で M1 と M2 マクロファージを分化・培養し、それらを MRONJ モデルマウスに移植することで、BRONJ 様病変がどのように変化するかを網羅的に解析しているところである。

また、投与薬剤により、作製された MRONJ モデルマウスの病態には共通点と相違点があり、これらをさらに追及することで、病態形成機構の解明に貢献できると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M, Tamki S, Inoue M, Ishisaki A, Sawase T	4. 巻 135
2. 論文標題 Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sumita Y, Iwamoto N, Seki M, Yoshida T, Honma R, Iwatake M, Ohba S, Takashi I, Hotokezaka Y, Harada H, Kuroshima S, Nagai K, Asahara T, Atsushi Kawakami, Asahina I	4. 巻 99
2. 論文標題 Phase 1 clinical study of cell therapy with effective-mononuclear cells (E-MNC) for radiogenic xerostomia (first-in-human study) (FIH study on E-MNC therapy for radiogenic xerostomia)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e20788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000020788	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 -
1. 著者名 Tamaki S, Kuroshima S, Hayano H, Nakajima K, Kakehashi H, Ishisaki A, Sawase T	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
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuroshima S, Nakajima K, Sasaki M, Hayano H, Inoue M, Kozutsumi R, Sawase T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Gene expression analysis of fresh extraction wounds prior to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice: A preliminary animal study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Prosthodont Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2186/jpr.JPR_D_20_00027	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 -

1. 著者名 Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: A comprehensive literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Implant Dent.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40729-021-00323-0	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 -

1. 著者名 Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T	4. 巻 62
2. 論文標題 Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Literature Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Biosci.	6. 最初と最後の頁 99-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroshima S, Nakajima K, Sasaki M, Takashi I, Y Sumita, Asahara T, Asahina I, Sawase T	4. 巻 10
2. 論文標題 Systemic administration of quality- and quantity-controlled PBMNCs reduces bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Res Ther.	6. 最初と最後の頁 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-019-1308-8. 2019	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 -

1. 著者名 Kuroshima S, Sasaki M, Murata H, Sawase T	4. 巻 36
2. 論文標題 Medication related osteonecrosis of the jaw like lesions in rodents: A comprehensive systematic review and meta analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gerodontology	6. 最初と最後の頁 313 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ger.12416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa T, Miyamoto-Takasaki Y, Abe M, Qiu Z, Yamamoto T, Yoshida T, Yoshino H, Hongo H, Yokoyama A, Sasaki M, Kuroshima S, Hara K, Kobayashi M, Akiyama Y, Maeda T, Luiz de Freitas PH, Li M, Amizuka N	4. 巻 68
2. 論文標題 Histochemical examination on principal collagen fibers in periodontal ligaments of ascorbic acid-deficient ODS-od/od rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microscopy(Oxf)	6. 最初と最後の頁 349-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfz021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khadiza N, Hasegawa T, Nagai T, Yamamoto T, Miyamoto-Takasaki Y, Hongo H, Abe M, Haraguchi M, Yamamoto T, Yimin, Qiu Z, Sasaki M, Kuroshima S, Ohshima H, Freitas PHL, Li M, Yawaka Y, Amizuka N.	4. 巻 40
2. 論文標題 Immunolocalization of podoplanin/E11/gp38, CD44, and endomucin in the odontoblastic cell layer of murine tooth germs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 133-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.40.133	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 -

1. 著者名 I T, Sumita Y, Yoshida T, Honma R, Iwatake M, Raudales JLM, Shizuno T, Kuroshima S, Masuda H, Seki M, Tran SD, Asahara T, Asahina I	4. 巻 10
2. 論文標題 Anti-inflammatory and vasculogenic conditioning of peripheral blood mononuclear cells reinforces their therapeutic potential for radiation-injured salivary glands.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Res Ther.	6. 最初と最後の頁 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-019-1414-7	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 -

1. 著者名 Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M, Tamki S, Inoue M, Ishisaki A, Sawase T	4. 巻 -
2. 論文標題 Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasai Y, Takagi R, Kobayashi S, Owaki T, Yamaguchi N, Fukuda H, Sakai Y, Sumita Y, Kanai N, Isomoto H, Kanetaka K, Ohki T, Asahina I, Nagai K, Nakao K, Takeda N, Okano T, Eguchi S, Yamato M.	4. 巻 14
2. 論文標題 A stable protocol for the fabrication of transplantable human oral mucosal epithelial cell sheets for clinical application.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regen Ther.	6. 最初と最後の頁 87-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishimoto T, Suetoshi R, Cretin D, Hagihara K, Hashimoto J, Kobayashi A, Nakano T	4. 巻 127
2. 論文標題 Quantitative ultrasound (QUS) axial transmission method reflects anisotropy in micro-arrangement of apatite crystallites in human long bones: A study with 3-MHz-frequency ultrasound	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 82-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2019.05.034	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 -

1. 著者名 Ozasa R, Ishimoto T, Miyabe S, Hashimoto J, Hirao M, Yoshikawa H, Nakano T	4. 巻 104
2. 論文標題 Osteoporosis Changes Collagen/Apatite Orientation and Young's Modulus in Vertebral Cortical Bone of Rat.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Calcif Tissue Int.	6. 最初と最後の頁 449-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-018-0508-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T	4. 巻 112
2. 論文標題 Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions is increased in a chemotherapeutic dose-dependent manner in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 177-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2018.05.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohba S, Sumita Y, Nakatani Y, Noda S, Asahina I	4. 巻 -
2. 論文標題 Alveolar bone preservation by a hydroxyapatite/collagen composite material after tooth extraction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Oral Investig	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-018-2705-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Egashira K, Sumita Y, Zhong W, I T, Ohba S, Nagai K, Asahina I	4. 巻 13
2. 論文標題 Bone marrow concentrate promotes bone regeneration with a suboptimal-dose of rhBMP-2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0191099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0191099	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 中島和慶, 早野博紀, 井上真愛弥, 澤瀬 隆
2. 発表標題 高頻度発現型BRONJ様病変の組織・免疫病理学所見と早期遺伝子プロファイル分析
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第129回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上真愛弥, 松本知生, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 澤瀬 隆
2. 発表標題 インプラント周囲に惹起される高頻度発現型BRONJ様病変モデルの作成と病態解析
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第129回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上真愛弥, 松本知生, 黒嶋伸一郎, 中島和慶, 澤瀬 隆
2. 発表標題 インプラント周囲に惹起されるビスホスホネート製剤関連顎骨壊死モデルの作成と病態解明研究
3. 学会等名 第50回公益社団法人口腔インプラント学会記念学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 中島和慶, 澤瀬 隆
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病理学と組織学
3. 学会等名 第62回歯科基礎歯学会学術大会・日本骨形態計測学会合同シンポジウム【石灰化組織評価の実践とネットワーキング】(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上真愛弥, 松本知生, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 稲葉菜緒, 澤瀬 隆
2. 発表標題 アレンドロネートとデキサメタゾンがデンタルインプラント周囲硬軟組織に与える影響
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 早野博紀, 佐々木宗輝, 中島和慶, 澤瀬 隆
2. 発表標題 高頻度発現型BRONJマウスモデルを用いた早期における遺伝子パターン解析
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuroshima S, Sasaki M, Hayano H, Kozutsumi R, Inoue M, Sawase T
2. 発表標題 Relationship between gene profiles and histopathology/immunopathology in high-prevalence BRONJ-like lesions in mice
3. 学会等名 30th Annual Congress of the European College of Gerodontology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue M, Matsumoto C, Nakajima K, Hayano H, Kozutsumi R, Kuroshima S, Sawase T
2. 発表標題 Histopathology/immunopathology in high-prevalence bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around implants in rat maxillae
3. 学会等名 30th Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Scientific Meeting Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Hayano H, Inoue M, Kozutsumi R, Sawase T
2. 発表標題 Gene expression profiling and histopathology/immunopathology in high-prevalence bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in mice
3. 学会等名 30th Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Scientific Meeting Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝
2. 発表標題 抗RANKL抗体とビスホスホネート製剤誘発性顎骨壊死様病変は免疫病理所見が異なる
3. 学会等名 一般社団法人日本老年歯科医学会第31回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kozutsumi R, Kuroshima S, Kaneko H, Sawase T.
2. 発表標題 Administration of zoledronic acid worsens osseous wound healing of tooth extraction sockets in a bisphosphonate dose dependent manner in mice
3. 学会等名 The 7th Biennial Joint Congress of JPS-CPS-KAP (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 玉城沙貴, 早野博紀, 澤瀬 隆
2. 発表標題 BRONJを緩解するSVF細胞とQMMNC細胞移植は抜歯窩治癒に異なった影響を与える
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第128回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉城沙貴, 黒嶋伸一郎, 早野博紀, 井上真愛弥, 澤瀬 隆
2. 発表標題 抗RANKL抗体製剤誘発性顎骨壊死は薬剤の休薬によりその病態を治癒させる
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第128回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasaki M, Kuroshima S, Sawase T
2. 発表標題 Effect of phosphorus on osteocyte function and aging
3. 学会等名 Secretariat of the 7th Seoul Symposium on Bone Health (SSBH 2019) & the 31th Annual Meeting of the Korean Society for Bone and Mineral Research(KSBMR) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayano H, Kuroshima S, Tamaki S, Inoue M, Sawase T
2. 発表標題 Effects of antiresorptives/chemotherapeutic combination therapy on tooth extraction socket healing
3. 学会等名 97th General session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuroshima S, Sasaki M, Hayano H, Tamaki S, Inoue M, Sawase T
2. 発表標題 Transplantation of SVF cells and QQ-MNCs reduces BRONJ-like lesions through distinct healing processes in mice
3. 学会等名 97th General session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 早野博紀, 右藤友督, 玉城沙貴, 小堤涼平, 澤瀬 隆
2. 発表標題 抗RANKL抗体製剤誘発性高頻度発現型マウス顎骨壊死様病変モデルの開発
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 早野博紀, 玉城沙貴, 澤瀬 隆
2. 発表標題 高機能化末梢血由来単核細胞移植が高頻度発現型マウスBRONJ様病変モデルに与える影響
3. 学会等名 第39回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早野博紀, 黒嶋伸一郎, 玉城沙貴, 澤瀬 隆
2. 発表標題 骨吸収抑制薬と抗癌剤の併用投与がマウス抜歯窩治癒に与える影響
3. 学会等名 第39回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉城沙貴, 黒嶋伸一郎, 早野博紀, 井上真愛弥, 佐々木宗輝, 澤瀬 隆
2. 発表標題 デノスマブ関連顎骨壊死の寛解には脈管新生よりも組織修復性マクロファージの集積が重要な役割を果たす
3. 学会等名 第49回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 玉城沙貴, 早野博紀, 井上真愛弥, 澤瀬 隆
2. 発表標題 抗RANKL抗体製剤の休止が高頻度発現型マウス顎骨壊死様病変に与える影響
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早野博紀, 黒嶋伸一郎, 玉城沙貴, 井上真愛弥, 澤瀬 隆
2. 発表標題 免疫病理組織所見が異なるビスフォスフォネート製剤と抗RANKL抗体誘発性顎骨壊死様病変
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Sawase T
2. 発表標題 Effects of cell transplantation on BRONJ-like lesions are quite different between SVF and QQ-MNCs
3. 学会等名 29th Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Scientific Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamaki S, Kuroshima S, Hayano H, Inoue M, Nakajima K, Sasaki M, Sawase T
2. 発表標題 Upregulated macrophage distribution in reduced osteonecrosis of the jaw-like lesions by the discontinuation of anti-RANKL antibody in mice
3. 学会等名 29th Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Scientific Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasaki M, Kuroshima S, Sawase T
2. 発表標題 Correlation between phosphorus concentration and autophagy
3. 学会等名 29th Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Scientific Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 シンポジウム1. 適切な介入を支える基礎研究・臨床研究 薬剤関連顎骨壊死に関する基礎・トランスレーショナル・臨床研究の最前線
3. 学会等名 特定非営利活動法人 日本がん口腔支持療法学会第5回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死の病因解明と治療法開発に向けて
3. 学会等名 第17回松本ポーンフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 補綴治療に求められる骨質を科学する。「骨質を基盤とした補綴歯科治療戦略は必要か」
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第127回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早野博紀，黒嶋伸一郎，佐々木宗輝，玉城沙貴，澤瀬 隆
2. 発表標題 骨吸収抑制薬がマウスの抜歯窩治癒に与える影響
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第127回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎，佐々木宗輝，早野博紀，玉城沙貴，澤瀬 隆
2. 発表標題 抗癌剤の濃度依存性に増大するビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死の有病率
3. 学会等名 第38回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早野博紀, 黒嶋伸一郎, 玉城沙貴, 澤瀬 隆.
2. 発表標題 BP製剤と抗RANKL抗体製剤がマウス抜歯窩治癒に与える影響
3. 学会等名 第38回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 住田吉慶, 朝比奈 泉, 澤瀬 隆
2. 発表標題 QQ-MNC移植は高頻度発現型マウスBRONJ様病態を緩解させる
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 早野博紀, 玉城沙貴, 澤瀬 隆
2. 発表標題 ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死の有病率は抗癌剤の濃度依存性に増大する
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早野博紀, 黒嶋伸一郎, 玉城沙貴, 稲葉菜緒, 澤瀬 隆
2. 発表標題 骨吸収抑制薬と抗癌剤の併用投与がマウス抜歯窩治癒に与える影響
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 口腔インプラント治療と研究をつなぐ。「骨質を基軸とした新規インプラントの開発とインプラント-薬剤関連顎骨壊死の病態解明に向けた取り組み」
3. 学会等名 平成30年度公益社団法人日本補綴歯科学会九州支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kuroshima S, Sasaki M, Hayano H, Tamaki S, Sawase T
2. 発表標題 Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in prevalently induced in a chemotherapeutic dose-dependent manner in mice
3. 学会等名 28th Annual scientific meeting of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inaba N, Kuroshima S, Uto Y, Uchida Y, Sawase T
2. 発表標題 Effect of local PTH administration on maxillary bone around implants in osteoporotic rats
3. 学会等名 28th Annual scientific meeting of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sasaki M, Kuroshima S, Sawase T
2. 発表標題 Effect of phosphorus concentration on osteocyte senescence
3. 学会等名 28th Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 高齢患者に対するプレジジョンインプラント補綴治療の提案
3. 学会等名 第48回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早野博紀, 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 玉城沙貴, 澤瀬 隆
2. 発表標題 ビスフォスフォネート製剤とデノスマブ誘発性顎骨壊死の病因・病態は脈管形成依存性に異なる
3. 学会等名 第48回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 玉城沙貴, 黒嶋伸一郎, 早野博紀, 佐々木宗輝, 井上真愛弥, 澤瀬 隆
2. 発表標題 破骨細胞分化因子に対する中和抗体の休薬が抜歯窩治癒と長管骨微小環境に与える影響
3. 学会等名 公益社団法人口腔インプラント学会第36回九州支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuroshima S
2. 発表標題 Medication-related Osteonecrosis of the Jaw -Pathology, Pathogenesis and Treatment Strategies-
3. 学会等名 60th Anniversary of the KAP & 6th Biennial Joint Congress of KAP-CPS-JPS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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	中野 貴由 (NAKANO Takayoshi) (30243182)	大阪大学・工学研究科・教授  (14401)	
研究分担者	住田 吉慶 (SUMITA Yoshinori) (50456654)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授  (17301)	
研究分担者	柴田 恭明 (SHIBATA Yasuaki) (80253673)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授  (17301)	
研究分担者	大塚 正人 (OHTSUKA Masato) (90372945)	東海大学・医学部・教授  (32644)	

	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
研究協力者	米田 俊之 (YONEDA Toshiyuki) (80142313)	大阪大学・歯学研究科(研究院)・特任教授  (14401)	

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
---------	---------