

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05534

研究課題名(和文)筋線維芽細胞と血管内皮前駆細胞の創傷治癒作用に着目した難治性顎骨壊死の治療法開発

研究課題名(英文) Establishment of novel therapy against osteonecrosis of the jaw by application of molecular mechanisms underlying fibrogenic and angiogenic wound healing

研究代表者

石崎 明 (ISHISAKI, Akira)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：20356439

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：ビスホスホネートや抗RANKL抗体薬は骨粗鬆症や癌の骨転移の治療に著効を示す一方、抜歯などの口腔内創傷治癒過程において炎症の遷延化や顎骨壊死を引き起こすことが知られている。これらの薬剤は、破骨細胞に作用してその骨吸収機能を抑制することによりその薬効を示すことが知られているが、副作用としての炎症の遷延化や顎骨壊死の原因は明らかとされていない。今回我々は、これらの薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の原因となるターゲット分子同定のためのin vitroならびにin vivoにおける分子レベルでの実験基盤の作出に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会としての我が国における骨粗鬆症患者は増加傾向にあり、現在1000万人以上が罹患していると報告がある。窒素含有性ビスホスホネートや抗RANKL抗体薬は、骨粗鬆症で活性化される破骨細胞(骨量を減少させる細胞)の機能を抑制する骨粗鬆症薬として利用されているが、その副作用としてのMRONJの発症原因は分子レベルで不明である。今回の我々の研究成果は、MRONJ治療のためのターゲット分子同定の可能性を高め、抗MRONJ新規治療法開発のための基盤となるものとして期待される。

研究成果の概要(英文)：Bisphosphonate (BP) and anti-RANKL antibodies are known to prevent bone resorption by inhibiting osteoclast activity in osteoporosis patients. However, BP or anti-RANKL antibodies were reported to induce medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Here, we established in vitro and in vivo experimental models for elucidation of molecular pathological mechanisms underlying MRONJ onset.

研究分野：口腔生化学

キーワード：ビスホスホネート 抗RANKL抗体薬 骨粗鬆症 癌の骨転移 ターゲット分子

## 1. 研究開始当初の背景

ビスホスホネート (BP) は骨粗鬆症や癌の骨転移の治療に著効を示す一方、抜歯などの口腔内創傷治癒過程において炎症の遷延化や顎骨壊死を引き起こすことが知られている。なかでも、ゾレドロン酸 (ゾメタ®) は、窒素含有型の BP 製剤の一つであり、癌の骨転移の抑制効果が高く臨床応用されている。一方、その副作用として抜歯後の炎症の遷延化を伴う顎骨壊死を引き起こす。ゾレドロン酸の効果は破骨細胞に作用してその骨吸収機能を抑制することが知られているが、この作用が上記副作用の原因になっているか明らかではない。また、その他の窒素含有型のビスホスホネート製剤においても、同様な副作用が知られているが、その発症機序、予防法、対処法は未だ不明である (社団法人 日本口腔外科学会 監修 ビスホスホネート薬剤と顎骨壊死 参照)。

創傷治癒の過程を分類すると、炎症性細胞浸潤→結合組織の形成と創収縮→上皮形成の順である。筋線維芽細胞 myofibroblast (MF) は、炎症部位で線維芽細胞や間葉系幹細胞 mesenchymal stem cell (MSC) が白血球からのサイトカイン [transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) など] の刺激を受けることにより分化する細胞で、創傷治癒の際の結合組織の主な供給源として働く。また最近、MF は炎症部位で上皮系組織ならびに間葉系組織を幅広く再生する骨髄由来 MSC のニッチ (幹細胞がその性質を維持するための微小環境) となることが報告された (Quante et al, *Cancer Cell*. 19:257-272, 2011)。この事実は、MF が単なる間質供給細胞ではなく、炎症部位で MSC のホーミングを誘導する細胞として組織再生に深く関わることを意味する。とくにこの MSC は骨芽細胞や骨細胞に分化して骨形成に関わり、生理的な破骨細胞の機能調節も担い骨代謝を制御しうることから、顎骨壊死を治癒させる細胞としても期待される。このように、MF が炎症過程の創傷治癒において司令塔のような役割を担うことが強く示唆されている。これまでに我々は、血管内皮細胞や線維芽細胞の MF 分化やその増殖を TGF- $\beta$  と fibroblast growth factor (FGF) が相反的に制御することを報告した (Ishisaki et al, *J Biol Chem*. 278:1303-1309, 2003; Yoshida et al, *Int J Biol Sci*. 8:1062-1074, 2012) が、BP がこの MF 分化やその機能に与える影響については不明である。

一方、BP による顎骨壊死の大きな原因として最近注目されるのは、顎骨創傷部での血流量の不足である (Wehrhan et al, *Clin Oral Investig*. 19: 1289-1298, 2015)。血管新生の活性化は、BP により起こる口腔内創傷部での血流の不足を補い、治癒の進行を促進し創閉鎖を導くと共に口腔内細菌による感染を防御することが期待される。これまで口腔由来幹細胞による血管新生機構の報告はほとんど無く、我々が以前に同定した歯根膜由来血管内皮前駆細胞 SCDC2 (Okubo et al, *J Vasc Res*. 47: 369-383, 2010) を利用した研究のみである。我々はこれまでに TGF- $\beta$  シグナルとその crosstalk がこの SCDC2 細胞の血管内皮細胞分化を制御することを報告した (Takahashi et al, *Int J Mol Med*, 29: 357-364, 2012; Kimura et al, *Cell Physiol Biochem*. 32: 899-914, 2013)。しかし、BP がこの細胞の血管新生機能にどのように影響するか不明である。

また当時、我々は、ヒト口腔由来線維芽細胞 human gingival fibroblast (HGF) に ZA を人体に経静脈的に投与 (ゾメタ®点滴静注用 4 mg) した際の最高血中濃度 (C<sub>max</sub>, 1.47  $\mu$ M) で作用させても HGF の増殖に影響を与えないが、TGF- $\beta$  による  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) の発現誘導効果すなわち筋線維芽細胞分化誘導効果は著しく阻害された。また、この時、ZA は C<sub>max</sub> で HGF 細胞表面への TGF- $\beta$  受容体タイプ I の発現とその後のシグナル伝達を抑制 (Komatsu et al, *Int J Mol Med*, 38: 139-147, 2016) することを発見した。しかし、ZA (C<sub>max</sub>) は TGF- $\beta$  受容体タイプ I の総発現量には影響しないことから、ZA (C<sub>max</sub>) は、この受容体の膜輸送に影響している可能性が強く示唆されている。これらの知見から ZA は C<sub>max</sub> で口腔内 MSC の MF 分化に必要な受容体などの細胞内輸送を阻害する可能性が予測されていた。

## 2. 研究の目的

今回我々は、口腔由来細胞において「TGF- $\beta$ をはじめとした種々のサイトカインによる口腔由来細胞の MF への分化能力やその細胞外基質 extra cellular matrix (ECM) 分泌能力、あるいは MF の MSC ホーミング能力」ならびに「口腔由来血管内皮前駆細胞の血管形成能力」に ZA がどのように抑制的に働くかについて分子レベルで明らかにする。具体的には、(1) MF 分化誘導や MF 機能の発現、あるいは血管新生誘導に重要な種々のサイトカイン受容体やシグナル伝達分子の細胞膜上への輸送を制御し、且つ ZA によりその働きが阻害される分子を同定する。(2) MF 分化誘導や MF の機能発現ならびに血管新生シグナルネットワークに働くシグナル伝達分子に対して、ZA がどのように抑制的に働くかを分子レベルで明らかにする。これら 1) と 2) により、ZA が口腔内創傷治癒を抑制する原因となる分子機構を細胞内輸送と細胞内シグナル伝達の両面から解明する。

近年、窒素含有 BP 製剤は、それによる副作用として口腔内炎症の遷延化を伴う顎骨壊死を誘発するという臨床的調査がなされているが、その発症機序、予防法あるいは対処法は不明のままである。本研究では、創傷治癒で中心的な働きを担うと注目されている口腔内 MF や血管

新生担当細胞の BP 刺激による機能抑制が炎症の遷延化や顎骨壊死の発症とどのように関連するかを細胞内シグナル伝達と細胞内輸送の両面から分子レベルで追求する初めての研究であり、独創性が高い。今回、BP 製剤が顎骨壊死を誘発する際に働くキー分子の同定が初めて可能となり、この分子を標的とした創薬などの治療法確立のための分子基盤が整えられる。また本研究は、BP 製剤による顎骨壊死を回避する治療技術開発に留まらず、口腔内慢性炎症性疾患の治療技術開発のための新たなターゲット分子を特定できる可能性も高く、その成果が大いに期待される。

### 3. 研究の方法

(1) 歯肉線維芽細胞 (HGF) の筋線維芽細胞 (MF) への細胞分化やその後の MF 機能の発現に重要な受容体やシグナル伝達分子の細胞内局在を制御する分子のうち、ゾレドロン酸 (ZA) によりその機能が阻害される細胞内輸送分子を捉える。

① HGF に TGF- $\beta$  を投与して MF 分化誘導した細胞ならびに TGF- $\beta$  と同時に ZA (Cmax, 1.47  $\mu$ M) を投与した細胞からも同様に各タンパク質画分を抽出し、同じ抽出画分同士で ZA 処理の有無により存在画分が異なるタンパク質を同定する。具体的には、各抽出画分を SDS-PAGE で展開した後、タンパク質成分を抽出した後に当該タンパク質を同定する。その後、当該タンパク質の抗体を用いウェスタンブロット (WB) 法を行い、同定されたタンパク質が ZA 処理でその局在が変わることを確認する。また、WB で確認のとれた分子について、共焦点レーザー顕微鏡で ZA による局在変化の実態について明らかとする。

② ①で同定したタンパク質が細胞内の輸送を司るタンパク質であれば、これを ZA の標的輸送タンパク質のモデル分子とし、この分子の発現ベクターを作製して HGF に強発現した場合に、ZA による MF 細胞分化阻害効果やその後の MF 機能発現阻害効果が解除されることを確かめる。またもし、同定したタンパク質が細胞内輸送タンパク質でない場合にはこの分子のタグ付き発現ベクターを作製して HGF に強発現させてから MF 分化を誘導し、その後免疫沈降法により①で同定したタンパク質に結合する分子を共沈させる。この MF 分化誘導の際、ZA 処理の有無により二種類の沈降タンパク質画分を作製しておき、ZA 処理で共沈しなくなるタンパク質を同定する。こうして同定された分子の発現ベクターを作製して HGF に強発現した場合に、ZA による MF 細胞分化阻害効果やその後の MF 機能発現阻害効果が解除されることを確かめる。このように、ZA の標的となる輸送タンパク質のモデル分子をピックアップする。

(2) TGF- $\beta$  受容体の細胞内輸送に関わることが予測される既知の分子に対する ZA の阻害効果についても明らかにする。

① Addicisin は池本らによりマウス扁桃腺で同定された分子である (Ikemoto et al, *Neurorep.* 13: 2079-2084, 2002)。この Addicisin は、Rab ファミリーという TGF- $\beta$  受容体の局在に関わる細胞内輸送体に結合してその働きを抑制する (Maier et al, *J Cell Mol Med.* 13:114-124, 2009)。今回我々は、Rab ファミリーの機能調節分子である Addicisin と TGF- $\beta$  受容体の細胞内輸送分子として働く Rab ファミリーとの相互作用に ZA が抑制的に働くかどうかについて明らかにする。具体的には、Addicisin のタグ付き強発現ベクターを HGF に導入して Addicisin 結合タンパク質としての Rab ファミリーやその他の関連結合タンパク質画分を免疫沈降法で得る。その際、RA 刺激の有無で Addicisin への結合力が変化するタンパク質を同定する。この同定された分子を各細胞に強発現させると ZA による Addicisin へのタンパク質の結合が阻害されなくなることを確認する。このようにして得られた分子を ZA が標的とする TGF- $\beta$  受容体輸送タンパク質のモデル分子とする。Addicisin 関連タンパク質としての ZA の標的分子を得ることを想定しているが、Addicisin 自身が ZA 標的分子である可能性もあるので ZA による Addicisin の発現や機能に対する影響についても明らかにする。

(3) (1) や (2) の研究成果として選出した ZA の標的候補分子の強発現ベクターを ZA 誘発 BRONJ モデルマウスの抜歯窩周囲組織に遺伝子導入して、その炎症の遷延化や顎骨壊死が抑制されることを確認し、ZA の標的分子を特定する。

① BRONJ モデルマウスは、C57BL/6 (8-10 週齢) を用い、ZA を 1 週間当たり 0.1 mg/kg 皮下注射し、melphalan (MEL) を 7 mg/kg/週 (腹腔内注射) で 3 週間投与した後、上顎第一臼歯の抜歯を行う。

② 作製した各 ZA 標的分子の強発現ベクターをそれぞれエレクトロポレーターにより BRONJ モデルマウスの抜歯窩周囲組織に遺伝子導入する。コントロールベクターを導入した BRONJ マウスと抜歯窩周囲の炎症性細胞浸潤の程度、粘膜上皮組織や結合組織による創閉鎖の状態ならびに骨壊死の状態 (骨細胞の減少や骨髄における血管組織の減少の程度) を病理組織学的に比較調査する。

③ ②により特定された抜歯窩炎症の遷延化や顎骨壊死の病因となる ZA の標的分子の強発現ベクターとコントロールベクターを②と同様に BRONJ マウス抜歯窩周囲組織に遺伝子導入する。次いで、赤色蛍光 tdTomato を全身で強発現する TG マウス骨髄より強赤色蛍光発現 MSC を採取し、遺伝子導入後の BRONJ マウスに尾静脈より注入する。コントロールベクター導入マウスに比べて ZA 標的強発現ベクター導入マウスの抜歯窩周囲に移植された MSC がより多くホーミングすることを蛍光組織学的に明らかにする。また、ホーミングした MSC 周囲にはそのニッチ細胞としての MF が多く存在することを抗  $\alpha$ -SMA 抗体を用いて免疫組織学的に確

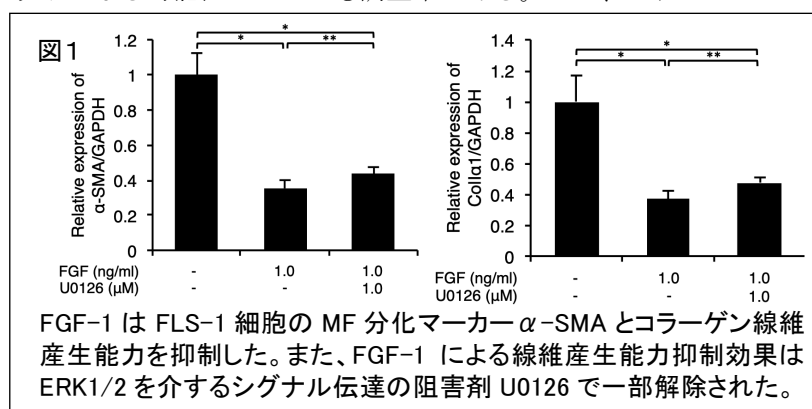
認する。

#### 4. 研究成果

我々は、上記の研究手法（1）に関連して、ZAによる間葉系細胞のMF分化の抑制効果を媒介するターゲット分子を同定するためのモデル細胞として、HGF細胞に加えてマウス顎関節由来滑膜細胞様線維芽細胞様細胞株 fibroblast-like synoviocytes (FLS)1を見出し、当初本研究での利用を予定したHGFに代替する細胞として利用可能であることを明らかとした。HGF細胞は凍結保存の可能な初代培養系として維持してきたが、その継代数が増加するにつれて増殖性が低下すると共にTGF- $\beta$ に対する反応性が低下することが問題点とされてきたが、FLS1は株細胞であるため凍結保存がHGFと比較してより容易であると共に、HGFのようにTGF- $\beta$ 刺激を受けずともMF分化マーカーとしての $\alpha$ -SMAやI型コラーゲン線維を多量に産生する細胞であり（Yokota et al, Int J Mol Med, 39: 799-808, 2017）、本研究でのモデル細胞として相応しいものと考えられた。そこで我々は、このFLS-1細胞のMF分化マーカーの発現を制御するシグナル伝達分子を明らかとすべく研究を実施した。以前に我々は、FLS1細胞のMF分化マーカーの発現を歯科用薬剤として注目されるFGFが有意に抑制することを明らかとしているが、そのMF分化マーカー発現抑制効果を媒介するキー分子は不明であったので、これまでにFGF受容体としての受容体型チロシンキナーゼ receptor tyrosine kinase (RTK)のシグナルを伝達するとの報告のある mitogen-activated protein kinase (MAPK)を中心として調査した。その結果、図1に示す通りにFGF-1によるFLS1細胞のMF分化マーカー発現抑制効果の一部は extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2により媒介されることを明らかとして報告した（Matsumoto et al, Exp Ther Med, 2020年掲載確定）。しかし、図1に示すごとくMF分化マーカー発現抑制効果はMAPK/ERK kinase (MEK)阻害剤であるU0126にて完全に解除されなかったことから、MF分化マーカー発現を負に調節するキー分子はERK1/2以外にも存在することが示唆された。また、FGF-1と同様にRTKを介してシグナルを細胞内に伝達する epidermal growth factor (EGF)についても、FGF-1と同様にFLS1細胞のMF分化マーカー発現についてERK1/2依存的にその一部を抑制することを確認している（データ示さず）。このように、ERK1/2は、ZAが間葉系細胞のMF分化マーカーの発現（線維産生能力）を抑制する場合にターゲットとするモデル分子の一つとしてピックアップされた（ZAのERK1/2促進的な働きが予測される）。現在、ERK1/2に加えてその他のMAPK関連シグナル伝達分子がZAのターゲットとなる可能性についても調査中である。また、これまでにHGFについて調査を進めていたZAによりそのリン酸化（活性化）の程度が変化する細胞内タンパク質の網羅的な調査についてFLS1細胞でも実施して幅広くZAのターゲット分子を明らかとすべく調査を進めたい。

また、研究計画の(2)に関連して、TGF- $\beta$ 受容体の細胞内輸送に関

わることが予測される既知の分子に対するZAの阻害効果についても明らかにする目的で調査を進めている。とくに細胞内輸送タンパク質 Addicisin の局在変化ならびに Addicisin 関連タンパク質（Addicisinの細胞内局在を制御する分子）Arl6ip1の間葉系細胞における機能の変化がZAでどのような影響を受けるかについて明らかとすべく調査を進めている。当初の研究計画ではHGFにおけるAddicisinならびにArl6ip1の機能について、TGF- $\beta$ 刺激後のHGFにおけるMF分化マーカー発現誘導にどのように関係するかをこれらの発現ベクター（Arano et al, Neurochem Int, 71: 22-35, 2014; Akiduki & Ikemoto, J Biol Chem, 283: 31323-31332, 2008）を用いてKGFに強発現させてその細胞内局在や機能を調査することとして研究を進めていた。しかし、このHGFや上記のFLS1細胞は、発現ベクターの導入が極めて困難なことが判明したため、ヒト骨髄由来MSC株UE7T-13を代替細胞としてこれらの発現ベクターの導入による強発現とその効果について確認したところ、いずれの遺伝子導入でもタンパク質レベルでの強発現が認められ（データ示さず）、また、とくにArl6ip1の強発現によりMSCの骨芽細胞分化マーカーの発現が上昇することが判明した（図2A）。この研究成果より、HGFの代替細胞としてのMSCにAddicisinならびにArl6ip1の発現ベクターを導入可能であること、また、とくにArl6ip1の強発現はMSCの分化能力に影響することが明らかとされたので報告した（横田聖司ほか、第42回日本分子生物学会年会、2019年）。また、MSCにおけるAddicisinならびにArl6ip1の局在について免疫細胞染色法で確認したところ神経細胞などと同様にいずれも小胞体に共局在すること（図2B）が明らかとなったため、このUE7T-13細胞はAddicisinならびにArl6ip1を強発現させた上で、その発現や機能にどのようにZAが影響するかを調査する細



胞として適していると判断された。現在、この細胞培養系を用いて、ZA がどのように Addicsin ならびに Arl6ip1 の機能に影響して TGF- $\beta$  により誘導されるこの細胞の分化促進効果が抑制されるのかについての調査を継続して実施している。

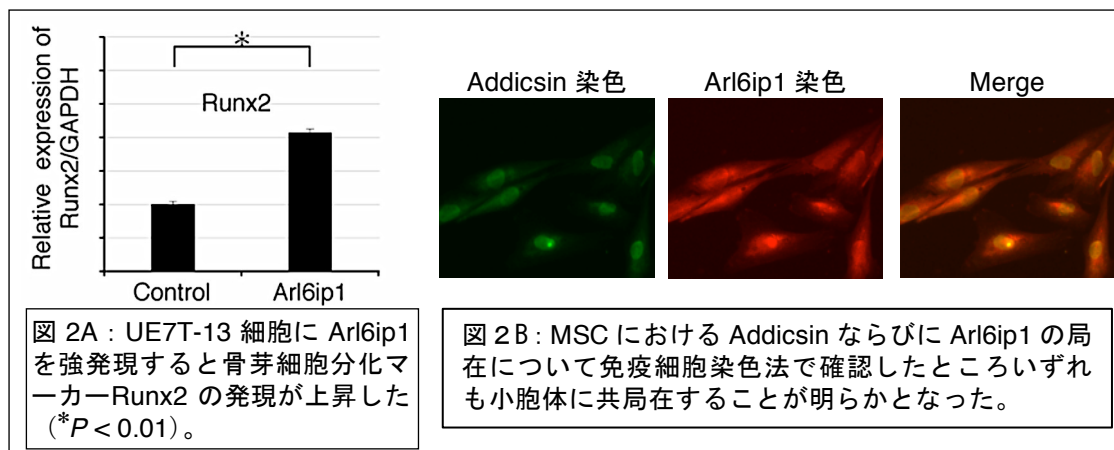


図 2A : UE7T-13 細胞に Arl6ip1 を強発現すると骨芽細胞分化マーカーRunx2 の発現が上昇した (\* $P < 0.01$ )。

図 2B : MSC における Addicsin ならびに Arl6ip1 の局在について免疫細胞染色法で確認したところいずれも小胞体に共局在することが明らかとなった。

加えて最近我々は、口腔癌細胞株 HSC-4 に HGF に対すると同様に TGF- $\beta$  を作用させたところ、HGF と同様に MF 細胞マーカーの発現が上昇することを明らかとして発表している (Hirano et al, *Oncol Let*, 20: 474-482, 2020; Hirano et al, *Dent J Iwate Med Univ*, 2020 年掲載確定)。現在我々は、HSC-4 に Addicsin ならびに Arl6ip1 を強発現させるとともに、口腔癌細胞における TGF- $\beta$  誘導性線維産生能力の制御にこれらの分子がどのように関わり、それに ZA がどのような影響を与えるかについても調査を進めている。

一方、研究計画 (3) に関連して、本研究開始時には BP の副作用としての BRONJ という概念のみが定着していたが、その後現在に至るまでに BP と同様の使用目的である骨吸収阻害薬として認可された抗 RANKL 抗体薬 (デノスマブ) も BP と同様に顎骨壊死を誘導することが明らかとされた。この流れに伴い、薬剤の使用により発症する難治性顎骨壊死を MRONJ という大きな括りとして考えることが一般的となった。このため、本研究でも BP に加え抗 RANKL 抗体薬を用いた顎骨壊死モデルマウスによる *in vivo* 実験系の立ち上げを実施した。興味深いことに、抗がん剤として知られる cyclophosphamide (CY) と ZA を併用して発症させた顎骨壊死モデルマウスと CY と抗 RANKL 抗体薬を併用して発症させた顎骨壊死モデルマウスとを比較すると、CY/Z A モデルマウスの方が CY/抗 RANKL 抗体薬モデルマウスよりも患部組織中のリンパ組織形成量が減少することが判明した (Hayano et al, *Bone*, 135:115308, doi: 10.1016/j.bone.2020.115308, 2020)。このことから、当初計画していた ZA による顎骨壊死モデルマウスを用いた ZA ターゲット分子の同定に加えて、抗 RANKL 抗体薬による顎骨壊死モデルマウスにおいてもこの抗体薬のターゲット分子を同定することが MRONJ 治療のための分子標的薬の創出に繋がることと考え、MRONJ 発症のキーとなる分子の同定を進めているところである。

今後は、本研究を発展させ、薬剤による顎骨壊死 (MRONJ) を回避するための新たなターゲット分子を特定して治療技術開発に繋げたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Hirano T, Saito D, Komatsu Y, Yamada H, Ishisaki A, Kamo M	4. 巻 掲載確定
2. 論文標題 YAP/TAZ activation, induced by disruption of E-cadherin-mediated cell-to-cell contact, promotes the cadherin switch by facilitating nuclear translocation of Slug in human oral squamous cell carcinoma HSC-4 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dental Journal of Iwate Medical University	6. 最初と最後の頁 掲載確定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Matsumoto S, Yokota S, Chosa N, Kyakumoto S, Kimura H, Kamo M, Satoh K, Ishisaki, A	4. 巻 掲載確定
2. 論文標題 Receptor tyrosine kinase ligands and inflammatory cytokines cooperatively suppress the fibrogenic activity in temporomandibular joint-derived fibroblast-like synoviocytes through mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 掲載確定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Hirano T, Saito D, Yamada H, Ishisaki A, Kamo M	4. 巻 20
2. 論文標題 TGF- $\beta$ 1 induces N-cadherin expression by upregulating Sox9 expression and promoting its nuclear translocation in human oral squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 474-482
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2020.11582	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, Tamaki S, Inoue M, Ishisaki A, Sawase T	4. 巻 135
2. 論文標題 Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-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 ~ 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 Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T	4. 巻 61
2. 論文標題 Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	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, 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 Ohta M, Nemoto A, Chosa N, Kyakumoto S, Yokota S, Kamo M, Shibata S, Joh S, Satoh K, Ishisaki A	4. 巻 43
2. 論文標題 Toll-like receptor 4-mediated signaling activated by lipopolysaccharide suppresses transforming growth factor-beta-induced nerve growth factor expression in periodontal ligament-derived fibroblasts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dental Journal of Iwate Medical University	6. 最初と最後の頁 61-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.20663/iwateshigakukaishi.43.1_61">https://doi.org/10.20663/iwateshigakukaishi.43.1_61</a>	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 Ohta M, Chosa N, Kyakumoto S, Yokota S, Okubo N, Nemoto A, Kamo M, Joh S, Satoh K, Ishisaki A	4. 巻 42
2. 論文標題 IL-1 and TNF- suppress TGF- -promoted NGF expression in periodontal ligament-derived fibroblasts through inactivation of TGF- -induced Smad2/3- and p38 MAPK-mediated signals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1484-1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3714	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 Chosa N, Ishisaki A	4. 巻 54
2. 論文標題 Two novel mechanisms for maintenance of stemness in mesenchymal stem cells: SCRG1/BST1 axis and cell-cell adhesion through N-cadherin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Dental Science Review	6. 最初と最後の頁 37 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdsr.2017.10.001	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 Ikemoto MJ, Murasawa Y, Wang PC	4. 巻 11
2. 論文標題 Pentylentetrazol modulates redox system by inducing addicxin translocation from endoplasmic reticulum to plasma membrane in NG108-15 cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 72 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2017.06.008	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, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T	4. 巻 33
2. 論文標題 Transplantation of Noncultured Stromal Vascular Fraction Cells of Adipose Tissue Ameliorates Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesions in Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 154 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3292	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 Chiba T, Ishisaki A, Kyakumoto S, Shibata T, Yamada H, Kamo M	4. 巻 37
2. 論文標題 Transforming growth factor-1 suppresses bone morphogenetic protein-2-induced mesenchymal-epithelial transition in HSC-4 human oral squamous cell carcinoma cells via Smad1/5/9 pathway suppression.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 713-720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2016.5338	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 Suzuki K, Chosa N, Sawada S, Takizawa N, Yaegashi T, Ishisaki A	4. 巻 2017:3296498
2. 論文標題 Enhancement of anti-inflammatory and osteogenic abilities of mesenchymal stem cells via cell-to-cell adhesion to periodontal ligament-derived fibroblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Stem Cells International	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) 10.1155/2017/3296498	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 Yokota S, Chosa N, Kyakumoto S, Kimura H, Ibi M, Kamo M, Satoh K, Ishisaki A	4. 巻 39
2. 論文標題 ROCK/actin/MRTF signaling promotes the fibrogenic phenotype of fibroblast-like synoviocytes derived from the temporomandibular joint.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 799-808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2017.2896	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, Kaku M, Matsuura T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sawase T	4. 巻 60
2. 論文標題 Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw; What Should We Do as Prosthodontists?	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 229-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpor.2016.01.004	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 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 池本光志、横田聖司、石崎明
2. 発表標題 Adducinヘテロ複合体ネットワークによる新たな酸化ストレス感受性制御機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野大輔、武田啓、石川雄大、齋藤大嗣、小松祐子、柴田敏之、山田浩之、石崎明、加茂政晴
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞においてSox9はHippo経路を介しTGF-誘導上皮間葉転換のcadherin switchを制御する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本識野、横田聖司、帖佐直幸、菊池恵美子、客本齊子、加茂政晴、佐藤和朗、石崎明
2. 発表標題 受容体型チロシンキナーゼリガンドと炎症性サイトカインは相加的かつERK1/2依存的に顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞の線維組織産生能力を抑制する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田聖司、帖佐直幸、松本識野、客本齊子、加茂政晴、池本光志、石崎明
2. 発表標題 ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (UE7T-13) の骨芽細胞分化におけるArl6ip1の役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
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 9th 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 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 池本光志
2. 発表標題 酸化ストレス誘導性細胞死におけるAddicisinヘテロ複合体の生理的役割
3. 学会等名 第91回日本生化学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池本光志
2. 発表標題 Addicisin-Arl6ip1複合体による酸化ストレス制御機構
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2018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、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 池本光志
2. 発表標題 Adducinヘテロ複合体動態は酸化ストレス感受性調節に関与する
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 客本育子、滝沢尚希、大久保直登、加茂政晴、帖佐直幸、横田聖司、大塚正人、衣斐美歩、石崎明
2. 発表標題 低酸素培養下においてマウス骨髄由来間葉系幹細胞は細胞間接着依存的ならびに非依存的に免疫抑制(抗炎症)性マクロファージ(M2-M )を誘導する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎、佐々木宗輝、中島和慶、玉城沙貴、早野博紀、澤瀬隆
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死の基礎・臨床研究の現状とその予防・治療戦略
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津圭史、藤原尚樹、原田英光
2. 発表標題 歯根 - 歯周組織形成を司るヘルトヴィッヒ上皮鞘のダイナミクスと分子制御メカニズム
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 千葉高大、客本斉子、石崎明、加茂政晴
2. 発表標題 ヒト扁平上皮癌細胞HSC-4においてTGF- $\beta$ 1 とBMP-2は相反的に作用する
3. 学会等名 第58回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 客本斉子、滝沢尚希、大久保直登、鈴木啓太、帖佐直幸、衣斐美歩、加茂政晴、八重柏隆、石崎明
2. 発表標題 マウス骨髄由来培養細胞において間葉系幹細胞は未分化単球 / マクロファージを免疫抑制性マクロファージへと誘導する：細胞接着の関与
3. 学会等名 第58回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 千葉高太、客本齊子、石崎明、加茂政晴
2. 発表標題 ヒト口腔扁平上皮癌細胞HSC-4においてTGF- $\beta$ 1はSmad1/9の発現を低下させることによりBMP-2シグナルを抑制する
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 歯周靱帯由来細胞における神経成長因子NGFの発現機構に関する研究
2. 発表標題 太田麻衣子、帖佐直幸、客本齊子、加茂政晴、佐藤健一、城茂治、石崎明
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木啓太、帖佐直幸、滝沢尚希、客本齊子、加茂政晴、八重柏隆、石崎明
2. 発表標題 間葉系幹細胞の抗炎症効果は歯根膜線維芽細胞との細胞間相互作用によって増強される
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 横田聖司、帖佐直幸、衣斐美歩、菊池恵美子、木村仁迪、客本齊子、加茂政晴、佐藤和朗、石崎明
2. 発表標題 顎関節滑膜細胞による顎関節組織の線維化を促進する細胞内シグナル伝達機構について
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岡暁子、板家智、緒方佳代子、戸田雅子、藤原尚樹、大津圭史、立岡迪子、尾崎正雄、原田英光
2. 発表標題 上皮-間葉転換を起こしたヘルトヴィッヒ上皮鞘は、歯根膜を構成する細胞外基質を産生する
3. 学会等名 第58回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 竹添晴加、藤崎真吾、池本光志
2. 発表標題 Addicisin-Arl6ip1ヘテロ複合体による酸化ストレス感受性変化の誘導
3. 学会等名 日本生物高分子学会2016年度大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 竹添晴加、藤崎真吾、池本光志
2. 発表標題 Addicisin による細胞死誘導機構の解析
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎、佐々木宗輝、中島和慶、右藤友督、澤瀬隆
2. 発表標題 脂肪組織由来細胞移植がビスフォスフォネート製剤関連抜歯窩治癒不全に与える影響
3. 学会等名 第34回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 インプラント治療と顎骨壊死を考える
3. 学会等名 公益社団法人日本口腔インプラント学会 第36回東北・北海道支部学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎、佐々木宗輝、中島和慶、青木ユリ、澤瀬隆
2. 発表標題 脂肪組織由来幹細胞による薬剤関連抜歯窩治癒不全への硬軟組織治癒促進効果
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第125回学術大会
4. 発表年 2016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	藤原 尚樹 (FUJIWARA Naoki) (20190100)	岩手医科大学・歯学部・准教授  (31201)	
研究分担者	加茂 政晴 (KAMO Masaharu) (40214564)	岩手医科大学・歯学部・准教授  (31201)	
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)	



## 6. 研究組織（つづき）

	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	池本 光志  (IKEMOTO Mitsushi)  (50356424)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任 研究員    (82626)	
連携 研究者	大塚 正人  (OHTSUKA Masato)  (90372945)	東海大学・医学部・教授    (32644)	