

令和 2 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11672

研究課題名(和文) 窒素含有ビスフォスフォネートの炎症壊死作用：リン酸トランスポーターの関与

研究課題名(英文) Inflammatory and necrotic effects of nitrogen-containing bisphosphonates: involvement of phosphate transporters

研究代表者

遠藤 康男 (Endo, Yasuo)

東北大学・歯学研究科・学術研究員

研究者番号：50005039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：骨吸収抑制薬として広く使われているbisphosphonates(BPs)には窒素含有のNBPsとnon-NBPsがあり、骨吸収抑制作用はNBPsがnon-NBPsよりも遥かに強い。しかしNBPsには炎症性副作用があり、難治性の顎骨壊死は歯科における深刻な問題である。本研究も含め、これまでの研究から以下の成果を得た。NBPsがリン酸トランスポーターを介して軟組織細胞に入り、non-NBPsはこれを抑制することを発見。この発見はnon-NBPsをNBPsの副作用の予防・治療に応用できる可能性を示す。さらに、non-NBPsは神経でのリン酸トランスポーターの抑制により鎮痛効果を示すことも発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症は高齢者の生活低下の大きな原因である。窒素含有bisphosphonates (NBPs) は現在、骨粗鬆症の予防・治療の第一選択薬であり、宇宙での無重力による骨粗鬆の予防薬にも期待されている。しかし残念ながら、NBPsの副作用(顎骨壊死や発熱などの急性炎症)が大きな問題となっており、その安全な利用法の確立は急務の課題である。臨床成績も含めて私達の研究成果は、NBPsの副作用に対する予防・治療薬として、non-NBPのetidronateとclodronateの有効性を明確に示している。いくつかの方法が報告されているが、有効性は低く、私たちの提案する方法が最善と思われる。

研究成果の概要(英文)：Bisphosphonates (BPs) are widely used anti-bone-resorptive drugs. Among them, the anti-bone-resorptive effects of nitrogen-containing BPs (NBPs) are much stronger than those of non-NBPs. However, NBPs have inflammatory/necrotic side effects, and the osteonecrosis of the jaw induced by NBPs is intractable and serious problem in dentistry. The present study, together with previous studies, demonstrates that NBPs enter soft-tissue cells via phosphate transporters and non-NBPs inhibit this. These findings suggest that non-NBPs are applicable to treat and prevent the side effects of NBPs. In addition, we found that non-NBPs exhibit analgesic effects, too, via inhibition of neuronal phosphate transporters.

研究分野：炎症と免疫の薬理学

キーワード：bisphosphonate 炎症 顎骨壊死 etidronate clodronate 鎮痛作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨吸収抑制薬の bisphosphonates (BPs) はピロリン酸の P-O-P 構造を P-C-P にした化合物であり、骨ハイドロキシアパタイトに対する親和性が極めて高い。BPs には分子内に窒素を含む NBP と含まない non-NBP があり、骨吸収抑制作用は NBP >> non-NBP である。NBP の強い骨吸収抑制作用は、骨粗鬆症、Paget 病、骨転移性腫瘍、多発性骨髄腫、骨形成不全など、世界中で多くの患者に投与されている。しかし、NBP には顎骨壊死露出・顎骨骨髄炎・消化管傷害・初回投与時の急性炎症（発熱や筋・骨・関節の痛みなど）などの副作用がある。顎骨壊死・骨髄炎の症例報告は、2004 年で数十人、2006 年で数千人、なお発症が続いている。日本では 2008 年の調査で、600 例以上が確認されている¹。BPs は骨ハイドロキシアパタイトに強く結合するため、反復投与で“骨に蓄積”する。従って NBP 投与が現状のまま続けば、今後も多くの顎骨壊死の発症が危惧される。NBP によるこれらの副作用の機序は不明であり、その予防と治療の方法もない。ここで注目すべきは『顎骨壊死は NBP により発症し、non-NBP による明確な報告はない』² という事実である。私達は主としてマウスでの実験によりこれらの課題に取り組んできた。以下にその結果を要約する。

(1) NBP の炎症壊死作用について： NBP の全身投与は全身性の炎症反応、局所投与は局所での炎症・壊死を起し、NBP と細菌膜成分の LPS は互いに炎症作用を増強し合い³⁻⁶、また、炎症性サイトカイン IL-1 と TNF の炎症作用も NBP により増強される⁶。NBP の炎症作用は IL-1 欠損マウス・TNF 欠損マウス・マクロファージ枯渇マウスでは弱い^{4,7}。NBP は細胞内に IL-1 前駆体を増加し、このマウスへの LPS 投与は大量の IL-1 を遊離する⁸。

(2) NBP の細胞内取り込みについて：NBP は破骨細胞も含め種々の細胞内でコレステロール合成経路の抑制により細胞毒性を示すが、NBP が細胞内に入る機序は不明だった。私達は以下を報告した。NBP は中性環境で、リン酸トランスポーターを介して軟組織細胞に入り、non-NBP の clodronate と etidronate はこれを抑制することにより NBP の炎症壊死作用を抑制する⁹。藤田らは、osteoporosis と osteoarthritis の患者で non-NBP は NBP よりも強い鎮痛効果を持つ事を報告したが¹⁰、私達は、non-NBP は骨吸収抑制作用とは関連しない鎮痛効果をもち¹¹、この鎮痛作用にもリン酸トランスポーターが関係することを示した¹²。

(3) NBP の骨吸収抑制作用について： Non-NBP の etidronate と NBP の併用投与では、NBP の骨吸収抑制作用が顕著に減少するが^{13,14}、NBP と clodronate との併用では強い骨吸収抑制作用が維持される^{15,16}。これは、骨への結合において、etidronate は NBP に強く拮抗し、clodronate による拮抗は弱いことを示唆する。NBP 投与 24 時間後に etidronate を投与しても NBP の骨吸収抑制作用は減少する^{15,12}。これらの結果は、etidronate は骨に蓄積した NBP を拮抗的に追い出し、顎骨壊死の治療に役立つことを示唆し、また、clodronate と NBP との併用は、骨吸収を維持したまま顎骨壊死の予防に役立つことを示唆する。この様に NBP と non-NBP は、リン酸トランスポーターを介する細胞内への取り込みのみならず、骨ハイドロキシアパタイトに対する結合においても拮抗する。

(4) Etidronate の顎骨壊死に対する治療

上記の結果に基づき、私達は etidronate が NBP の代用薬として顎骨壊死の患者に投与する方法を提案した¹⁷。事実、Etidronate は投与しない患者に比べ顎骨壊死に対して良好な治療効果を示した^{18,19}。

私達が得た上記の結果は以下を示す。NBP の炎症・壊死作用はリン酸トランスポーターを介した細胞内へ取り込みとそれによる炎症性サイトカインの産生が関与し、細菌感染により増強される。Non-NBP の etidronate と clodronate は NBP の細胞内への取り込みを抑制して NBP の副作用の抑制、また、鎮痛作用を発揮する。NBP の骨吸収抑制作用は etidronate により強く抑制されるが、clodronate による抑制はない。Etidronate は NBP による顎骨壊死に対する治療薬になる。

【引用論文】 *私達の論文（下線は研究代表者）

1. Urade M. Present condition of occurrence of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy. *Nippon Koukugekagaku Zasshi* 2010;56:294-297 (abstract in English)
2. Crépin S, Laroche M-L, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbisphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;6:547-554.
- 3*. Sugawara S, Shibasaki M, Takada H, Kosugi H, Endo Y. Contrasting effects of an aminobisphosphonate, a potent inhibitor of bone resorption, on lipopolysaccharide-induced production of interleukin-1 and tumour necrosis factor alpha in mice. *Br J Pharmacol* 1998;125:735-740.
- 4*. Yamaguchi K, Motegi K, Iwakura Y, Endo Y. Involvement of IL-1 in the inflammatory actions of aminobisphosphonates in mice. *Br J Pharmacol* 2000;130:1646-54.
- 5*. Funayama H, Mayanagi H, Takada H, Endo Y. Elevation of histidine decarboxylase activity in the mandible of mice by *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide and its augmentation by an

- aminobisphosphonate. Arch Oral Biol 2000;45:787-795.
- 6*. Deng X, Yu Z, Funayama H, Shoji N, Sasano T, Iwakura Y, Sugawara S, Endo Y. Mutual augmentation of the induction of the histamine-forming enzyme, histidine decarboxylase, between alendronate and immune-stimulants (IL-1, TNF, and LPS), and its prevention by clodronate. Toxicol Appl Pharmacol 2006;213:64-73.
 - 7*. Deng X, Yu Z, Funayama H, Yamaguchi K, Sasano T, Sugawara S, Endo Y. Histidine decarboxylase-stimulating and inflammatory effects of alendronate in mice: involvement of mevalonate pathway, TNF α , macrophages, and T-cells. Internat Immunopharmacol 2007;7:152-161.
 - 8*. Shikama Y, Nagai Y, Okada S, Oizumi T, Shimauchi H, Sugawara S, Endo Y. Pro-IL-1 β accumulation in macrophages by alendronate and its prevention by clodronate. Toxicol Lett 2010;199:123-128.
 - 9*. Okada S, Kiyama T, Sato E, Tanaka Y, Oizumi T, Kuroishi T, Takahashi T, Sasaki K, Sugawara S, Endo Y. Inhibition of phosphate transporters ameliorates the inflammatory and necrotic side effects of nitrogen-containing bisphosphonate zoledronate in mice. Tohoku J Exp Med 2013;231:145-158.1*.
 10. Fujita T, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y. Comparison of the analgesic effects of bisphosphonates: etidronate, alendronate and risedronate by electroalgometry utilizing the fall of skin impedance. J. Bone Miner. Metab. 2009;27:234-239.
 - 11*. Kim S, Seiryu M, Okada S, Kuroishi T, Takano-Yamamoto T, Sugawara S, Endo Y. Analgesic effects of the non-nitrogen-containing bisphosphonates etidronate and clodronate, independent of anti-resorptive effects on bone. Eur J Pharmacol 2013;699:14-22.
 - 12*. Shima K, Nemoto W, Tsuchiya M, Tan-No K, Takano-Yamamoto T, Sugawara S, Endo Y. The bisphosphonates clodronate and etidronate exert analgesic effects by acting on glutamate- and/or ATP-related pain transmission pathways. Biol Pharm Bull 2016;39:770-777.
 - 13*. Oizumi T, Funayama H, Yamaguchi K, Yokoyama M, Takahashi H, Yamamoto M, Kuroishi T, Kumamoto H, Sasaki K, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Inhibition of necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates (NBPs) and their elimination from bone by etidronate (a non-NBP): a proposal for possible utilization of etidronate as a substitution drug for NBPs. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:1043-1054.
 - 14*. Funayama H, Ohsako M, Monma Y, Mayanagi H, Sugawara S, Endo Y. Inhibition of inflammatory and bone-resorption-inhibitory effects of alendronate by etidronate. Calcif Tissue Int 2005;76:448-457.
 - 15*. Monma Y, Funayama H, Mayanagi H, Endo Y. Effects of weekly administrations of alendronate + clodronate on young mouse tibia: localized action at the proximal growth plate. Calcif Tissue Int 2004;74:115-121.
 - 16*. Oizumi T, Yamaguchi K, Funayama H, Kuroishi T, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates (NBPs) and their inhibition by clodronate (a non-NBP) in mice: potential for utilization of clodronate as a combination drug with an NBP. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009;104:384-392.
 - 17*. Oizumi T, Funayama H, Yamaguchi K, Yokoyama M, Takahashi H, Yamamoto M, Kuroishi T, Kumamoto H, Sasaki K, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Inhibition of necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates (NBPs) and their elimination from bone by etidronate (a non-NBP): a proposal for possible utilization of etidronate as a substitution drug for NBPs. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:1043-1054.
 - 18*. Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Osteonecrosis of jawbones in two osteoporosis patients treated with a nitrogen-containing bisphosphonate (NBP): attempts at osteonecrosis reduction by replacing NBP with non-NBP (etidronate) and the rationale for such therapy. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:889-897.
 - 19*. Oizumi T, Yamaguchi K, Sato K, Takahashi M, Yoshimura G, Otsuru H, Tsuchiya M, Hagiwara Y, Itoi E, Sugawara S, Takahashi T, Endo Y. A strategy against the osteonecrosis of the jaw associated with nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs): attempts to replace N-BPs with the non-N-BP etidronate. Biol Pharm Bull 2016;39:1549-1554.

2 . 研究の目的

NBPs がリン酸トランスポーターを介して軟組織細胞に取り込まれ, non-NBPs がこれを抑制するとの私達の発見は, BP 研究における画期的発見であり, NBPs の副作用の解決に最も期待できる発見と思われる。更に, リン酸トランスポーターの抑制に基づく non-NBPs の鎮痛作用は, これまで知られていない新しい機序による鎮痛作用の発見であり, 今後の展開が期待される。一方, NBPs の骨吸収抑制作用は etidronate により強く抑制されるが, clodronate による抑制は見られない。これは, 骨ハイドロキシアパタイトに対する親和性が関わる現象と思われる。以上の知見を踏まえて, 本研究では, 主として以下の 3 点を検討し, これまでの知見とそれによる仮説をさらに実証・補強し, その臨床への応用を目指す。

NBPs の炎症壊死作用とリン酸トランスポーターとの関係。

リン酸トランスポーターの non-NBPs による抑制: 鎮痛効果との関係。

NBPs の炎症作用と炎症性サイトカインとの関係。

3. 研究の方法

以下のマウスでの *in vivo* 実験, および市販ハイドロキシアパタイトを用いた *in vitro* 実験により行う.

- (1) NBP の炎症作用: 以下(i)(ii)で誘導される炎症について, 腫脹, 組織や血漿のヒスタミン合成酵素活性・炎症性サイトカイン(IL-1, TNF, IL-18 など)などの測定. (i)NBP のマウスへの全身投与 (腹腔注射または静脈注射). (ii)NBP のマウス耳介または足趾への皮下注射.
- (2) NBP の壊死作用: NBP のマウス耳介または足趾への皮下注射による投与局所での壊死の肉眼および組織学的測定.
- (3) NBP の骨吸収抑制作用: 生後数週の若いマウスに BP を腹腔注射して 2~3 週後, 脛骨の X 線写真を撮ると, 骨密度の高い部分が明瞭な一本の band として検出され, 私達はこれを BP-band と呼んでいる. BP-band が形成される位置は, BP を投与した時点での骨端軟骨の骨新生部 (growth plate) である. BP-band はヒト子供でも観察され, BP の骨吸収抑制効果を動物実験で評価する上で, BP-band は簡便な指標である.
- (4) BP の骨への結合: 市販のハイドロキシアパタイトに, NBP 溶液 (NBP 単独または non-NBP と併用) を加え, 一定時間後, 上清の NBP を測定する. NBP の測定は, アミノ基をもつ NBP については trinitrobenzene sulfonate (TNBS) との反応液の吸光度測定により, 他の NBP については UV 吸光度測定により行う.
- (5) NBP の作用に対する non-NBP 効果: 上記のそれぞれの NBP の反応において, non-NBP を同時・前投与・後投与し, その効果を比較する.

4. 研究成果

- (1) NBP の炎症壊死作用とリン酸トランスポーターとの関係.
臨床的に応用されている全ての NBP はリン酸トランスポーターの SLC20/34 を介して細胞内に取り込まれ, non-NBP はこの取り込みを抑制して, NBP の炎症作用を抑制する. その効果は Clo >> Eti >> Til であり, また NBP の炎用は Min > Zol >> Iba ≥ Pam ≥ Ale > Ris であることをマウス実験で示した. (Shima et al., 2017)
- (2) リン酸トランスポーターの non-NBP による抑制: 鎮痛効果との関係.
Non-NBP の clodronate と etidronate は神経でのリン酸トランスポーター SLC17A9 [vesicular nucleotide transporter (VNUT)とも呼称され, シナプス小胞への ATP の取り込みを担う] の抑制を介して鎮痛効果を発揮することを *in vitro/in vivo* 実験で証明した. (Kato et al., 2017)
Allodynia (疼痛過敏症) のマウスモデルを用いて, non-NBP の etidronate が脊髄 SLC17A9 の抑制を介して, 鎮痛効果を発揮することを示した. (Yamagata et al., 2019)
- (3) NBP の炎症作用と炎症性サイトカインとの関係.
NBP 静脈投与とマウスでの LPS (グラム陰性菌細胞膜成分) による血中や組織での IL-1 α/β の増加を non-NBP の clodronate (静脈投与) が抑制することを示した. この結果は, N-BPs 初回点滴投与後に発症するヒトでの急性炎症に, NBP と感染の相互作用による IL-1 産生の増強が関与し, また, NBP と clodronate との併用による急性炎症の予防の可能性を示唆する. (Suzuki et al., 2019)
NBP の局所投与および全身投与は, いずれも, pro-IL-1 β と pro-IL-18 の産生を誘導し, LPS はこれを増強するのみならず, これらのサイトカインの成熟型への変化とその遊離を促進すること, また, TNF- α の産生も増強することを示した. (Funayama et al., 2019)
- (4) 研究成果の総説としての取りまとめ
私たちは, NBP のマウスへの投与は, 骨髄での赤血球造血を抑制するが, 脾臓ではこれを亢進し, また, コラーゲン投与で発症する関節炎を悪化させ, 骨破壊を促進することを見出している. これらについて総説として詳細に解説. (中村ら, 2019)
BP に関する 2017 年までの私達の研究成果を英文総説としてまとめ, 顎骨壊死の発症機序とその予防法を提案. (Endo et al., 2017)
研究代表者のこれまでの研究成果を和文総説としてまとめ, 顎骨壊死の発症機序とその予防法を提案. (Endo et al., 2020)
- (5) 研究期間中に本研究から発展した現在進行中の研究とその成果 (未発表)
NBP と LPS は相互作用により TLR4 (LPS 受容体) の発現を増強することをマウス実験で見出 (論文作成中).
N-BPs による口腔組織での持続性炎症の機序として, N-BP と LPS の相互作用によるヒスタミン産生増強が関与する可能性をマウス実験で示す (論文作成中).
ハイドロキシアパタイトに結合した N-BPs を non-N-BPs の etidronate・clodronate, およびピロリン酸が遊離させることを *in vitro* 実験で実証. この発見は, 顎骨に蓄積した NBP がピロリン酸により遊離し, これまで全く不明だった骨に蓄積した NBP の遊離機序の解明に繋がる (論文作成中).

(6) これまでの研究成果の総括

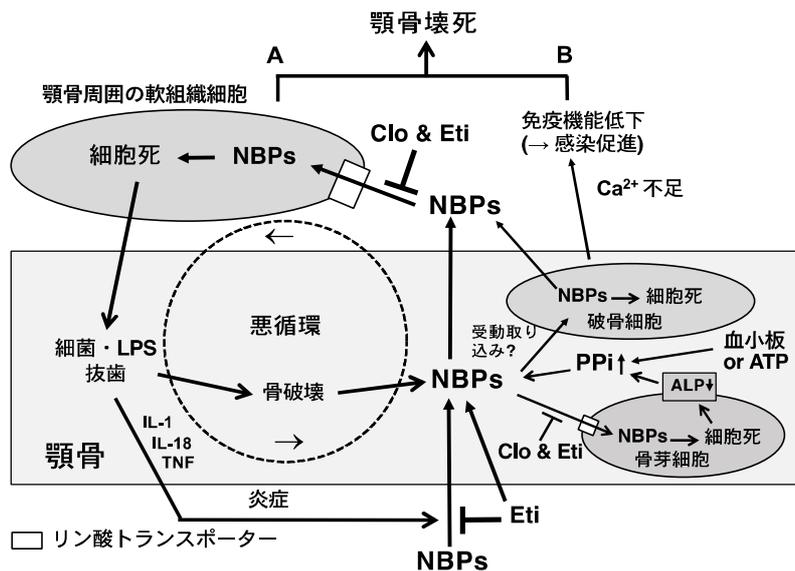
上記の私達の研究成果は、NBPと感染の相互作用が、IL-1やIL-18を介して、NBP投与直後の発熱などの急性炎症を引き起こし、さらに、顎骨に蓄積したNBPのピロリン酸による遊離と口腔細菌が慢性炎症と顎骨壊死の原因になることを強く示唆する。また、non-NBPのetidronateとclodronateは、リン酸トランスポーターの抑制により、NBPの細胞内取り込みを抑制し、NBPの炎症や顎骨壊死の予防・治療薬となるのみならず、etidronateとclodronateはそれら自体が抗炎症・鎮痛作用をもつ薬物であることを示す。これらの結果に基づいて、私達は顎骨壊死の患者に、NBPの代用薬としてetidronateを投与する方法を試み、症例数が少ないが、良好な治療効果を得ている。NBPはその骨吸収抑制作用の強さから、骨粗鬆症治療の第一選択薬として位置付けられており、また、NBPは宇宙空間での無重力による骨粗鬆や骨からのCa遊離による尿路結石の予防薬としても期待されている*。従って、NBPによる副作用の解決は極めて重要な課題である。私達の研究成果は、NBPの副作用の機序の解明とその予防・治療の有効な薬理学的方法の確立に大きく貢献すると思われる。

*Sibonga J, Matsumoto T, Jones J, Shapiro J, Lang T, Shackelford L, Smith SM, Young M, Keyak J, Kohri K, Ohshima H, Spector E, LeBlanc A. Resistive exercise in astronaut on prolonged spaceflight provide partial protection against spaceflight-induced bone loss. Bone. 2019 Nov;128:112037.

(7) 顎骨壊死の発症機序：私達の研究成果に基づく提案

BPは骨に対する高い親和性により反復投与で骨に蓄積し、特に骨の炎症部位に多く集積する(この性質によりBPは骨シンチグラフィに応用)。顎骨は感染による炎症によりBPが蓄積され易い。しかし、一定の条件では、NBPは骨から遊離されることがわかった。事実、NBPは顎骨壊死患者唾液中に検出される。これらの事実と私達の研究成果に基づいて、私達はNBPによる顎骨壊死の機序について以下を提案する。『感染や抜歯による顎骨での炎症は、顎骨に大量のNBPを蓄積させる。また、顆粒球やマクロファージによる骨破壊もたらし、更にピロリン酸の増加により骨に蓄積したNBPが遊離される。NBPは死んだ破骨細胞からも遊離される。遊離されたNBPはリン酸トランスポーターのSLC20またはSLC34を介して周囲の軟組織細胞に取り込まれ、コレステロール合成経路の抑制に基づく細胞毒性によりIL-1/IL-18/TNFの産生・炎症・細胞死をもたらす。感染がこれを増幅する。この悪循環が顎骨の壊死・露出をもたらす。つまりNBPの骨への蓄積・遊離とNBP自体の細胞毒性が顎骨壊死の原因であり、感染や抜歯は顎骨壊死の促進因子である。Non-NBPのclodronateとetidronateはリン酸トランスポーターを介するNBPの細胞内への取り込みを抑制して、NBPの炎症壊死作用を抑制する』。(Endo et al., 2020のFig. 5を最新見発表データを考慮して改変)

NBPによる炎症・顎骨壊死 および non-NBP (etidronate と clodronate) の作用



Eti: etidronate, Clo: clodronate, PPI: ピロリン酸, ALP: alkaline phosphatase, LPS: lipopolysaccharide (グラム陰性細菌細胞壁成分)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|--------------------------|
| 1. 著者名 Shima K, Tsuchiya M, Oizumi T, Takano-Yamamoto T, Sugawara S, Endo Y. | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Inflammatory effects of nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs): modulation by non-N-BPs. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Biol Pharm Bull | 6. 最初と最後の頁 25-33 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-00521 | 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 Kato Yuri, Hiasa Miki, Ichikawa Reiko, Hasuzawa Nao, Kadowaki Atsushi, Iwatsuki Ken, Shima Kazuhiro, Endo Yasuo, Kitahara Yoshiro, Inoue Tsuyoshi, Nomura Masatoshi, Omote Hiroshi, Moriyama Yoshinori, Miyaji Takaaki | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Identification of a vesicular ATP release inhibitor for the treatment of neuropathic and inflammatory pain. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Biol Pharm Bull | 6. 最初と最後の頁 E6297-6305 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1704847114. | 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 Yamagata R, Nemoto W, Nakagawasai O, Hung W-Y, Shima K, Endo Y, Tan-No K. | 4. 巻 392 |
| 2. 論文標題 Etidronate attenuates tactile allodynia by spinal ATP release inhibition in mice with partial sciatic nerve ligation. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol | 6. 最初と最後の頁 349-357 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00210-018-1593-2 | 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 Suzuki H, Bando K, Tada H, Kiyama T, Oizumi T, Funayama H, Sugawara S, Takahashi T, Endo Y. | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Augmentation of lipopolysaccharide-induced production of IL-1a and IL-1b in mice given intravenous zoledronate (a nitrogen-containing bisphosphonate) and its prevention by clodronate (a non-nitrogen-containing bisphosphonate). | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biol Pharm Bull | 6. 最初と最後の頁 164-172 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00408 | 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 Funayama H, Tashima I, Okada S, Ogawa T, Yagi H, Tada H, Wakita R, Asada Y, Endo Y. | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Effects of zoledronate on local and systemic production of IL-1b, IL-18, and TNF-a in mice and augmentation by lipopolysaccharide. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biol Pharm Bull | 6. 最初と最後の頁 929-936 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00408 | 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 中村雅典, 八木秀樹, 大塚裕忠, 遠藤康男. | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 造血組織と骨: ビスフォスフォネートの関与 (総説). | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 炎症と免疫 | 6. 最初と最後の頁 463-468 |
| 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 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 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Endo Y, Kumamoto H, Nakamura M, Sugawara S, Takano-Yamamoto T, Sasaki K, Takahashi T. | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Underlying mechanisms and therapeutic strategies for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) (review). | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Biol Pharm Bull | 6. 最初と最後の頁 739-750 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-01020. | 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 遠藤康男, 山口晃史, 船山ひろみ, 門馬祐子, 兪志前, 鄧雪, 大泉文史, 四釜洋介, 田中志典, 岡田諭, 金始瑛, 木山朋美, 坂東加南, 島和弘, 鈴木飛佳理, 高橋哲. | 4. 巻 140 |
| 2. 論文標題 骨吸収抑制薬 bisphosphonates による顎骨壊死の機序・予防・治療に関する基礎研究 (総説). | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 薬学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 63-79 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00125 | 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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 木山朋美 他. |
| 2. 発表標題 リン酸トランスポーター阻害剤によるBRONJ発症抑制機序の解明. |
| 3. 学会等名 補綴学会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 島 和弘 他. |
| 2. 発表標題 窒素含有bisphosphonates (N-BPs) による炎症壊死作用のnon-N-BPsによる抑制. |
| 3. 学会等名 東北骨代謝・骨粗鬆症研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木飛佳理 他. |
| 2. 発表標題 ゾレドロネート静脈内投与マウスでの LPS による IL-1 および IL-1 の増加に関してのクロドロネートによる抑制. |
| 3. 学会等名 歯科基礎医学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鈴木飛佳理 他. |
| 2. 発表標題 ゾレドロネート静脈投与マウスでの LPS による IL-1 および IL-1 の産生増強とクロドロネートによる抑制. |
| 3. 学会等名 口腔外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大泉丈史 他. |
| 2. 発表標題 ハイドロキシアパタイト (HA) に結合した窒素含有bisphosphonates (N-BPs) のnon-N-BPs (etidronateおよびclodronate) による遊離. |
| 3. 学会等名 東北骨代謝・骨粗鬆症研究会 |
| 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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|