

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09664

研究課題名(和文)インプラント埋入誘発性BP製剤関連顎骨壊死に対する革新的治療法の開発

研究課題名(英文)Development of treatment strategies for implant induced BRONJ in rats

研究代表者

中島 和慶 (NAKAJIMA, Kazunori)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員

研究者番号：40707246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、インプラント埋入により高頻度で誘発されるビスホスホネート(BP)製剤関連顎骨壊死(BRONJ)モデルの開発と、末梢血由来の血管内皮前駆細胞を主体とする培養濃縮細胞群(QQ-PBMNCs)移植によるBRONJの新規治療法開発を目的とした。初めにBP製剤とステロイド製剤を投与したラットにインプラント埋入を併用し、インプラント周囲BRONJ様病変モデルを開発し、インプラント周囲に惹起されるBRONJでは、マクロファージの極性変化に重篤な異常が認められることを突き止めた。次いでこのBRONJモデルにQQ-PBMNCsを全身的に移植すると、BRONJ様病変は治癒・緩解することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インプラントの治療は日本でも普及しつつあるが、特定の薬を使用する患者では、口の中の傷がいつまでも治らない薬剤関連顎骨壊死という病気が問題となっている。この病気は2003年に発見されたが、現在でもその原因が分かっていない。私たちはその原因を追うべく動物でこの病気モデルを作成することに成功し、血液から採取した細胞を特殊条件で育てて体内へ戻すことで、この病気が良くなることが分かった。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study were; 1) to create a high-prevalence model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)-like lesion in rats, and; 2) to establish treatment strategy for BRONJ around implants by transplantation of quality and quantity controlled-peripheral blood mononuclear cells (QQ-PBMNCs). A high-prevalence rat model of BRONJ-like lesion around implants were successfully created by bisphosphonate and steroid combination therapy with implant placement. Macrophage polarization was significantly changed in BRONJ-like lesions around implants. Moreover, it was found that systemic transplantation of QQ-PBMNCs significantly healed or ameliorated impaired wound healing around implants. Our data may contribute to the clarification of pathophysiology of and establishment of treatment strategy for BRONJ around dental implants.

研究分野：補綴系歯学関連

キーワード：インプラント治療 薬剤関連顎骨壊死 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

(1) 背景 1

2003年、ビスホスホネート(BP)製剤使用患者の一部で、抜歯によりBP製剤関連顎骨壊死(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ)が惹起されることが世界で初めて報告された[Marx RE. J Oral Maxillofac Surg. 61(9):1115-1117.2003]. 現在ではさまざまな薬剤で惹起されることが分かっているために Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)と総称されているが[Ruggiero SL et al. J Oral Maxillofac Surg. 72(10):1938-1956.2014, Khan AA et al. J Bone Miner Res. 30(1):3-23.2015], いったん発症すると治癒が困難な場合を認める硬軟組織難治性疾患であり, 時には口腔関連 QoL をも著しく阻害することが報告されている[Miksad RA et al. Oncologist. 16(1):121-132.2011.]. そして2015年には, インプラント治療が BRONJ の発症契機の約4%を占めることが報告されている[Fliefel R et al. Int J Oral Maxillofac Surg. 44(5):568-585.2015]. しかしながら, 有用な動物モデルを作製できる研究者が少ないことに起因して病態解明は進まず, ましてや決定的な病因は不明で, 確定的な治療法も開発されていないのが現状である.

(2) 背景 2

わが国を含め, 世界中でインプラント治療が多く行われるようになってきている[Elani HW et al. J Dent Res. 97(13):1424-1430]. しかしながら最近では, インプラント治療を希望する患者や, すでにインプラント治療が終了した患者の高齢化が目立つようになってきており, 全身疾患の罹患率も高いことから, 単剤もしくは多剤服用状態であることが特徴として挙げられる. インプラント治療は長期的予後を見込める有効な治療術式であることは以前より良く証明されているが[Adell R et al. Int J Oral Surg. 10(6):387-416.1981], フォローアップの期間が長くなるほど生物学的合併症や補綴学的合併症が増加する. 生物学的合併症のひとつには, インプラント周囲に惹起される薬剤関連顎骨壊死が含まれると考えられ, 近年では, インプラント埋入, インプラント除去, インプラント周囲炎などが BRONJ のリスク因子である可能性も報告されている [Yamamoto S et al. J Oral Implantol. 44(5):359-364.2018, Fliefel R et al. Int J Oral Maxillofac Surg. 44(5):568-585.2015, Troeltzsch M et al. J Craniomaxillofac Surg. 44(12):1945-1951.2016]. このように, インプラント治療と BRONJ を含む薬剤関連顎骨壊死には関連性があるように見えるが, 現在までインプラント周囲の薬剤関連顎骨壊死研究はほとんど行われておらず, 科学的情報が全くないのが現状であり, もちろん治療法は存在していない.

(3) 背景 3

2014年に Masuda らは, 末梢血から採取した単核球細胞を5種類の成長因子を含む特殊環境で培養した血管内皮前駆細胞を主体とする培養濃縮細胞群を含む細胞群(QQ-PBMNCs)をマウス下肢虚血モデルへ移植すると, 虚血部位における血管数増加と抗炎症効果がもたらされることを証明した[Masuda H et al. J Am Heart Assoc. 3(3):e000743.2014]. そこで我々は, QQ-PBMNCs 移植により血管新生効果と抗炎症作用が高まることに着目し, 我々が開発した抜歯誘発性高頻度発現型 BRONJ マウス[Akita Y et al. J Bone Miner Metab. 36(5):547-559.2018, Kuroshima S et al. Bone 112:177-186.2018]に QQ-PBMNCs を移植すると, QQ-PBMNCs 移植は抜歯窩周囲軟組織治癒を著しく促進して BRONJ 様病態を緩解することを突き止めた[Kuroshima S et al. Stem Cell Res Ther. 10(1):209.2019]. ところが, インプラント埋入誘発性高頻度発現型 BRONJ 動物モデルは存在しないために病因と病態は未解明であり, ましてやインプラント治療に関連した BRONJ への治療法を開発することは現時点で不可能である.

2. 研究の目的

1の科学的背景(1)~(3)から, 本研究目的を以下のように設定した.

- (1) インプラント埋入誘発性高頻度発現型 BRONJ 様病変ラットモデルを作製し, BP 製剤がインプラント治療に与える影響を明らかにして病因と病態を探索する.
- (2) QQ-PBMNCs 移植がインプラント埋入誘発性 BRONJ に与える影響を検索し, インプラントに関連した BRONJ の治療法開発と治療ガイドライン作成に寄与する基盤構築を行う.

3. 研究の方法

(1) インプラント埋入誘発性高頻度発現型 BRONJ 様病変ラットモデルの作製

8週齢の雌性 Wistar 系ラットの右側上顎第一大臼歯を抜歯する.

抜歯4週間後, 抜歯部分を拡大鏡と実態顕微鏡下で十分に観察して創部がないことを確認し, 薬剤投与を開始する. 薬剤は, 経口 BP 製剤であるアレンドロネート

(ALN)(0.8mg/kg, 1週間に2回皮下注射をし, 14週間投与する)と, ステロイド製剤であるデキサメサゾン(1.0mg/kg, インプラント埋入前後の4週間, 毎日皮下投与する)を使用する. ALNとDEXの単独投与群, ALNとDEXの併用投与群に, コントロールである生理食塩水投与群(VC)を加えた4群に分ける. 薬剤投与開始12週間後, 抜歯部位を拡大鏡と実態顕微鏡で確認して薬剤関連顎骨壊死が起こっていないことを確認後, 当講座で開発されたラット用インプラントを埋入する[Uto Y et al. PLoS One. 12(12):e0189893.2017]. インプラント埋入2週間後に全てのラットを屠殺し, 上顎と長管骨を採取する.

- (2) インプラント埋入誘発性高頻度発現型 BRONJ 様病変に対する解析
インプラントを含む上顎は屠殺直後に口腔内写真撮影を行い, 創部の開放状態を定量解析する.
インプラントを含む上顎と長管骨に対してマイクロコンピューター断層撮影を行い, 長管骨の定量解析結果から投与薬剤の効果を確認し, 上顎ではインプラント周囲の骨微細構造を定量解析する.
インプラントを含む上顎は, 各種組織染色(ヘマトキシリン-エオジン染色, トライクローム染色, 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ)を行い, インプラント周囲硬軟組織の治癒状態に関する定量解析を行う.
特異抗体を用いた各種免疫染色を行い, 血管内皮細胞の検出には von Willebrand factor に対する特異抗体を, 全マクロファージの検出には CD68 に対する特異抗体を, 周皮細胞の検出には NG2 に対する特異抗体を, M1 マクロファージの検出には CD38 に対する特異抗体を, ならびに, M2 マクロファージの検出には CD163 に対する特異抗体をそれぞれ用いて染色を行い, 定量解析した.
- (3) インプラント埋入誘発性高頻度発現型 BRONJ 様病変への QQ-PBMNCs 移植効果の検討
QQ-PBMNCs の樹立:
我々がすでに確立したマウス QQ-PBMNCs の樹立法[Kuroshima S et al. Stem Cell Res Ther. 10(1):209.2019]に従う. ラット尾静脈より採取した末梢血から単核球分画を分離後, 5種類の成長因子(SCF, Flt3-L, VEGF, IL-6, TPO)存在下で5日間培養を行い, ラット QQ-PBMNCs を樹立する.
QQ-PBMNCs 移植:
インプラント埋入誘発性高頻度発現型 BRONJ 様病変モデルラットに対し, インプラント埋入直後に QQ-PBMNCs 移植を行う. 細胞移植2週間後にラットを屠殺し, (2)で行った全ての解析を行う.

4. 研究成果

- (1) 投与した薬剤が長管骨とインプラント周囲の骨構造に与える影響の検索
ALNの投与は長管骨の骨量を有意に増加させ, DEXの投与は長管骨の骨量を有意に減少させた. 一方, ALN/DEXの併用投与はDEXによる骨量減少効果をALNの骨量増大効果が相殺するような形となり, VCと比較して骨量は増大傾向を呈していた. したがって, 投与薬剤は全身の骨構造に薬剤効果を与えていることが確認された.
一方, ALNの単独投与はインプラント周囲骨量を有意に増大し, DEXの単独投与はインプラント周囲骨量を有意に減少させた. また, ALN/DEXの併用投与はVCと同程度の骨量を呈していた. さらに, ALN単独投与では, 骨梁数の有意な増大と骨梁間隙量の有意な減少を認め, DEX単独投与では, 骨量幅の有意な減少と骨梁間隙量の有意な増大を認めた. 一方, ALN/DEX併用投与では, VCと比較していずれの評価パラメーターも変化が認められなかった.
- (2) 投与薬剤がインプラント周囲硬軟組織の肉眼的所見に与える影響の検索
インプラント埋入2週間後では, 全てのVC群で創部の開放は認められなかったが, DEXとALN/DEXのそれぞれ57.1%と85.7%で創部開放が認められた. さらに詳細に解析した結果, DEX単独投与とALN/DEX併用投与で有意に大きな創部周囲長となっていたものの, DEXでは創部開放面積はVCと比較して有意差はなかった. また, 創部面積もVCと比較して有意に大きかったものの, ALN/DEX併用投与群ではDEXとVCよりもはるかに大きな創部開放面積であることが分かった.
- (3) 投与薬剤がインプラント周囲硬組織治癒に与える影響の検索
ALNの単独投与は, インプラント周囲骨組織における破骨細胞数と骨細胞数を有意に減少させたが, 壊死骨や空の骨小腔数には大きな影響がなかったが, 増加傾向を認めた. また, DEXの単独投与は, インプラント周囲骨組織における破骨細胞数を有意に減少させ, 生きている骨と骨細胞数も有意に減少させた. 一方, DEX単独投与は壊死骨と空の骨小腔数に大きな影響を与えなかったが, 増加傾向を認めた. 一方で, ALN/DEX併用投与は破骨細胞数をどの群よりも著しく減少させ, 生きている骨と骨細胞数も有意に減少させた. さらにALN/DEX

併用投与は壊死骨を有意に増大させ、特に空の骨小腔数は全ての群の中で有意に高値を呈していた。さらに興味深いことに、ALN/DEX 併用投与における壊死骨の分布はインプラントネック部から先端部分まで広範囲にわたっていることが明らかとなった。これは、抜歯により惹起する高頻度発現型 BRONJ 様病変モデルにおける抜歯部の壊死骨分布とは大きく異なっていた[Kuroshima S et al. Bone. 112:177-186. 2018]。

(4) 投与薬剤がインプラント周囲軟組織治癒に与える影響の検索

ALN と DEX の単独投与は、インプラント周囲軟組織のコラーゲン産生量に影響を与えなかったが、ALN/DEX 併用投与はコラーゲン産生量を有意に抑制することが分かった。また、多形核白血球浸潤を見てみると、薬剤投与群はいずれも VC と比較して多形核白血球数が有意に増大していたが、ALN/DEX 併用投与ではその他の全ての群よりも多形核白血球数が有意に多く、最も炎症が強く起こっていることが示唆された。ALN を投与すると、DEX の投与の有無にかかわらず、血管形成が有意に抑制されていた。

(5) 投与薬剤がインプラント周囲軟組織のマクロファージに与える影響の検索

ALN/DEX の併用投与は、VC と比較して、有意に軟組織のマクロファージ数を増大させたが、DEX ではすべての群の中で最もマクロファージ数が増大していた。このようなマクロファージの組織内分布がなぜ起こっているのかを検索するため、インプラント周囲における M1 と M2 マクロファージ分布を詳細に検討した。

その結果、ALN/DEX の併用投与は、VC と比較して有意に CD38 陽性 M1 マクロファージ数を増大させたが、CD163 陽性 M2 マクロファージ数は創部が治癒していないにもかかわらず、増加していなかった。一方、DEX の単独投与は、M1 マクロファージ数を有意に増大させたものの、M2 マクロファージ数も有意に増大させることが分かった。

したがって、M1/M2 の比を検討すると、ALN/DEX の併用投与群では M1 マクロファージに極性がシフトしているのに対して、DEX 単独投与群では M2 マクロファージに極性がシフトしていることが明らかとなった。

以上の(1)～(5)の結果から、ALN/DEX の併用投与にインプラント埋入を組み合わせると、マクロファージの極性変化に起因してインプラント埋入誘発性高頻度発現型 BRONJ 様病変が惹起されることが分かり、DEX の単独投与で惹起される創傷治癒遅延とはその組織病理学的所見ならびに免疫病理学的所見が大きく異なることが明らかとなった。

(6) インプラント埋入誘発性高頻度発現型 BRONJ 様病変への QQ-PBMNCs 移植効果の検討

ALN/DEX とインプラント埋入で惹起されたインプラント周囲における BRONJ 様病変に QQ-PBMNCs 移植を行うと、創部の開放状態が有意に減少することが分かった。興味深いことに、QQ-PBMNCs 移植は、マクロファージの極性を M1 から M2 へと大きくシフトすることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11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 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 PBMCs 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 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 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 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 Agata H, Sumita Y, Hidaka T, Iwatake M, Kagami H, Asahina I.	4. 巻 2019
2. 論文標題 Intra-Bone Marrow Administration of Mesenchymal Stem/Stromal Cells Is a Promising Approach for Treating Osteoporosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells Int	6. 最初と最後の頁 4214281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/4214281	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 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 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 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 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 Kawakam I, 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 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 Inoue M, Matsumoto C, Nakajima K, Kuroshima S, Sawase T	4. 巻 148
2. 論文標題 Alendronate/dexamethasone combination therapy worsens soft and hard tissue wound healing around implants in rat maxillae	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.115942	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36件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 10件）

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QQMNC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 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回松本ボーンフォーラム (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 (招待講演)
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
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 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 2018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 2018年

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 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 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

〔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)	
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	澤瀬 隆 (SAWASE Takashi) (80253681)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授 (17301)	

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