

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19242

研究課題名（和文）間葉系幹細胞の免疫制御機構を応用した新たな難治性顎骨壊死根治療法樹立の試み

研究課題名（英文）An attempt to establish a new treatment for refractory osteonecrosis of the jaw by applying the immunoregulatory mechanism of mesenchymal stem cells.

研究代表者

小松 祐子（Komatsu, Yuko）

岩手医科大学・歯学部・助教

研究者番号：90781625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：顎骨骨髓炎を発症した臨床患者の診療情報を収集し、病態別に慢性硬化性骨髓炎、放射線性骨髄壊死、骨吸収薬製薬関連顎骨壊死（ARONJ）に分類した。ARONJについて原疾患別にリスク因子の抽出、予後について報告した。in vitroでは創部の免疫応答を解明すべく、間葉系幹細胞（MSC）と口腔内組織由来細胞、M ϕ の3者による相互作用について探求した。口腔内組織由来細胞とM ϕ との相互作用について、MMPファミリーの発現増加を確認し、現在報告準備を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は臨床研究として未だ指針の示されないARONJについて外科療法の有効性を見いだしており、日常臨床への応用が期待される結果であった。また基礎研究としてはマクロファージを基盤とした免疫応答に着目した。MAPKシグナル伝達系を介したMMPファミリーの発現増加を認めており、組織の壊死もしくは創傷治癒における起点因子を突き止める一助となり得る。いずれも治療指針の明示ならびに病態解明には欠かせない研究テーマであり今後も更なる発展の期待される結果であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We collected clinical information on clinical patients with osteomyelitis of the jaw and classified them into chronic sclerosing osteomyelitis, radiation osteonecrosis, and osteoporotic drug-associated osteonecrosis of the jaw (ARONJ). In vitro, we explored the interaction of mesenchymal stem cells (MSCs), oral tissue-derived cells, and M ϕ to elucidate the immune response in wounds. The interaction between oral tissue-derived cells and M ϕ was confirmed by increased expression of MMP family members, which is now being prepared for publication.

研究分野：口腔外科

キーワード：ARONJ 骨吸収薬製薬関連顎骨壊死 悪性腫瘍 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

ビスホスホネート関連顎骨壊死 bisphosphonates (BPs) -related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)が報告されてから十数年が経過した。2016年にポジションペーパーの改訂が行われたが、根治的な治療法は確立されておらず、未だ検討の余地が残されている。

2. 研究の目的

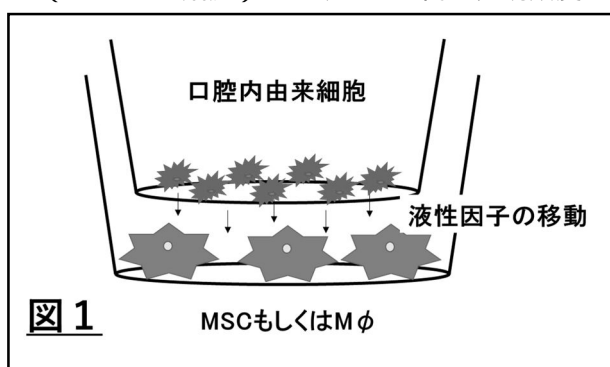
われわれはBPsもしくはDenosumabが口腔内の抜歯窩周囲組織に炎症性反応を遷延化することが難知性の顎骨壊死(ONJ)の発症に深く関わるものと考え、多彩な抗炎症性作用を示す細胞として現在注目を集めている間葉系幹細胞 mesenchymal stem cell (MSC)もしくはマクロファージ(M)を利用した新たな細胞治療によるBRONJ根治療法の樹立を目指す。

これまで炎症反応の遷延化の一因としては正常な創傷治癒過程が進んでいないことを示唆する所見を示しており(Komatsu Y et al, Int J Mol. 38, 139-147 :2016)、さらに今回は口腔内由来細胞と周囲細胞、主にMSCまたはMとの関係性に着目して研究を進めることとした。

3. 研究の方法

口腔内由来細胞との相互作用によりMSC(UE7T-13細胞)もしくはM内で発現頻度が変化する分子をmRNAレベルで捉える。

<材料と方法>水溶性因子のみ通過可能な非接触性共培養(0.4µmのポア直径を有しており、細胞の通過が不可能なセルカルチャーインサートを使用)を利用して、口腔内由来細胞とMSC(UE7T-13細胞)もしくはM(THP-1細胞)との共培養を実施する(図1)。これらの口腔内由来細胞と共培養したMSCもしくはMよりmRNAを抽出し、reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)法を用いて、共培養の有無によりMSCもしくはMにおける発現頻度に差があるサイトカインやケモカインを明らかとした。



口腔内由来細胞の遊走能を確認する。

<材料と方法>細胞通過の可能な非接触性共培養(0.8µmのポア直径を有しており、細胞の通過が可能なセルカルチャーインサートを使用)を使用し、上段に口腔内由来細胞、下段にMSCもしくはMを播種し共培養後メンブレンに付着した細胞を免疫染色し、メンブレンを通過する細胞を計測することで口腔内由来細胞がMSCに向い遊走するか否か評価した。

上記で確認されたサイトカインやケモカインにより、遊走能の変化を評価する。

<材料と方法>細胞通過の可能な非接触性共培養(0.8µmのポア直径を有しており、細胞の通過が可能なセルカルチャーインサートを使用)を使用し、上段に口腔内由来細胞、下段にMSCもしくはMを播種し、さらに上記で確認されたサイトカインやケモカインを添加した後に共培養を行う。その後メンブレンに付着した細胞を免疫染色し、メンブレンを通過する細胞を計測することで口腔内由来細胞がMSCに向い遊走する量に変化をみとめるかの結果と比較した。

4. 研究成果

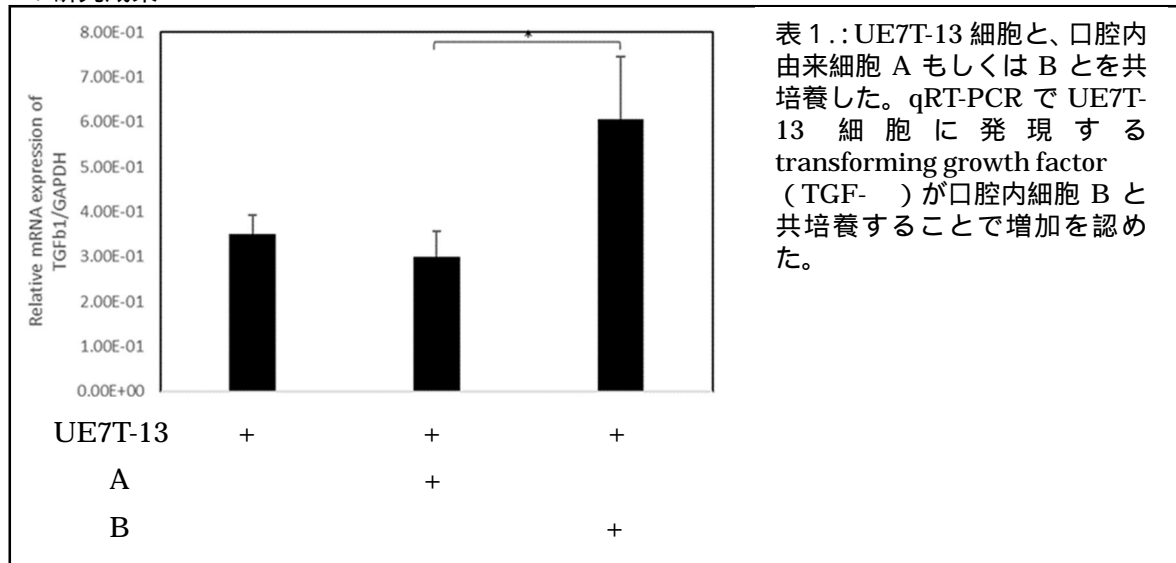
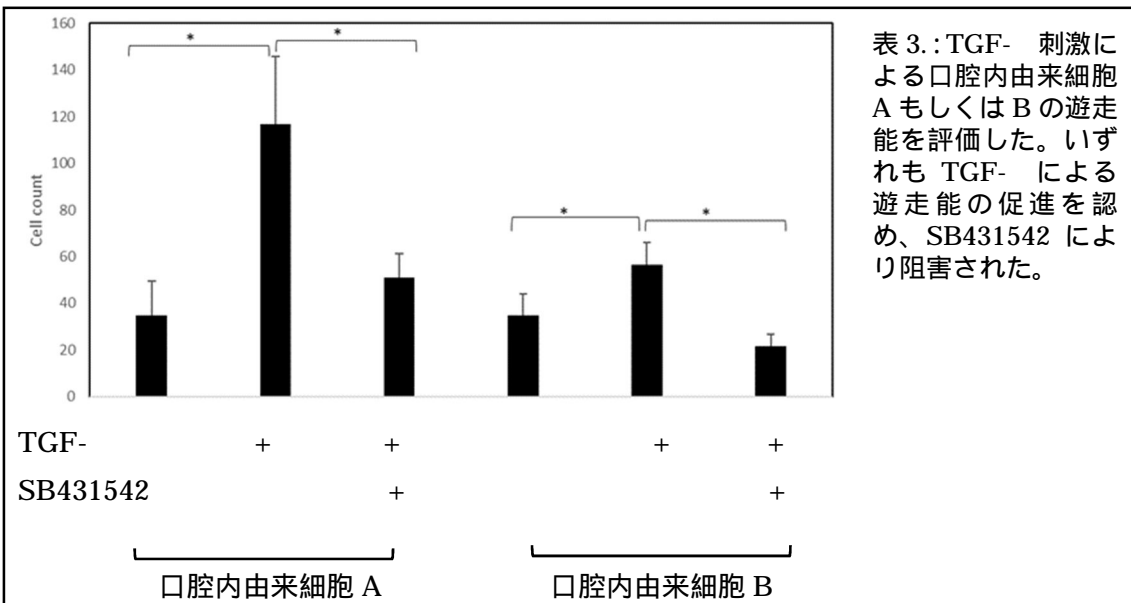
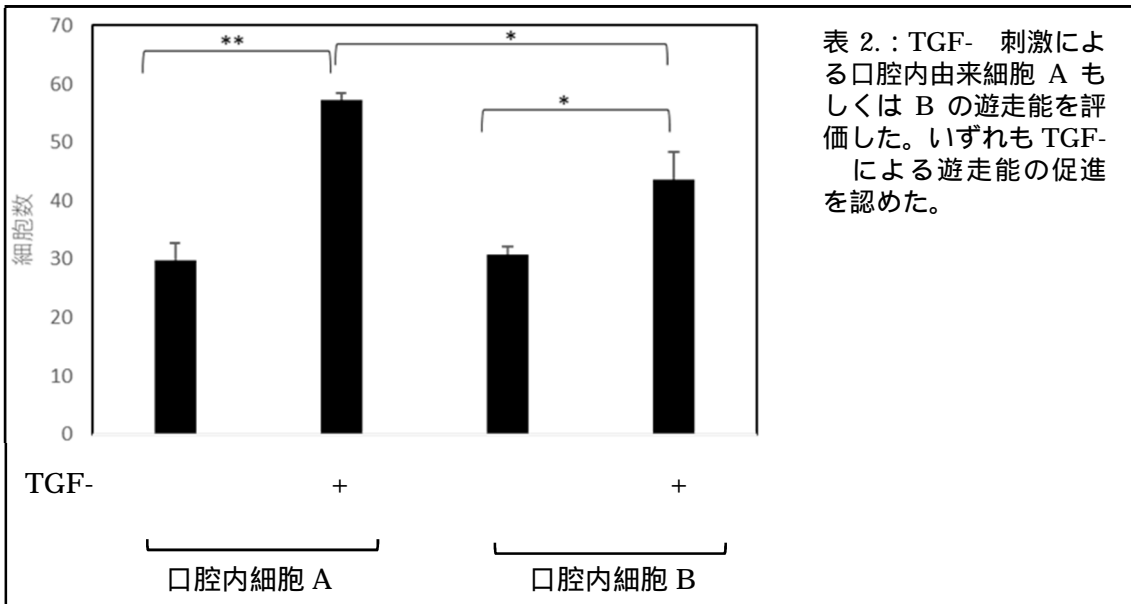


表1.: UE7T-13細胞と、口腔内由来細胞 A もしくは B とを共培養した。qRT-PCRでUE7T-13細胞に発現するtransforming growth factor(TGF-β)が口腔内細胞 B と共培養することで増加を認めた。



上記研究結果より MSC と口腔内由来細胞の間で TGF- 刺激に由来する MAPK シグナル伝達回路を介した細胞遊走が起こっていることが明らかとなった。本研究成果は、口腔内由来細胞の正常な遊走が阻害されたため ARONJ 発症に繋がる可能性を探索するにあたり分子ターゲットの一部が特定されたものとして、評価される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16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 KOMATSU YUKO, MIYAMOTO IKUYA, OHASHI YU, TSUNODA NAOKO, ONODERA KEI, KAWAI TADASHI, YAMAYA GENKI, YAMADA HIROYUKI	4. 巻 34
2. 論文標題 Clinical Study of Anti-resorptive Agents-related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral Diagnosis / Oral Medicine	6. 最初と最後の頁 194 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15214/jsodom.34.194	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 Komatsu Yuko, Kawai Tadashi, Miura Shoko, Takeda Yasunori, Yamada Hiroyuki	4. 巻 2021
2. 論文標題 Rhabdomyosarcoma in the maxillary gingiva of a child patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Case Reports	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) 10.1093/jscr/rjab322	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 Komatsu Yuko, Kawai Tadashi, Chiba Toshimi, Takeda Yasunori, Yamada Hiroyuki	4. 巻 2022
2. 論文標題 A case of canalicular adenoma with anemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Case Reports	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) 10.1093/jscr/rjab606	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 小松 祐子、川井 忠、山田 浩之、千葉 俊美	4. 巻 45
2. 論文標題 歯科診療における抗血栓療法～止血管理の現状～	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 岩手医科大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 105 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20663/iwateshigakukaishi.45.3_105	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 Hirano T, Saito D, Komatsu Y, Yamada H, Ishisaki A, Kamo M.	4. 巻 45
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 岩手医科大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 23-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20663/iwateshigakukaishi.45.1_23	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 KOMATSU Yuko, OHASHI Yu, HOSHI Hideki, IIJIMA Shin, FUJIMURA Akira, YAMADA Hiroyuki	4. 巻 66
2. 論文標題 A patient in whom reconstruction was performed using an infrahyoid myocutaneous flap after resection of cancer of the oral floor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 194 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5794/jjoms.66.194	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 Komatsu Yuko, Miyamoto Ikuya, Ohashi Yu, Katagiri Katsunori, Saito Daisuke, Obara Mizuki, Takeda Yasunori, Shiga Kiyoto, Yamada Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Primary epithelioid angiosarcoma originating from the mandibular gingiva: a case report of an extremely rare oral lesion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12957-020-01999-1	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 Tsunoda Naoko, Kawai Tadashi, Onodera Kei, Komatsu Yuko, Suzuki Shuu, Chiba Toshimi, Yamada Hiroyuki	4. 巻 32
2. 論文標題 Methemoglobinemia due to prilocaine use during jaw deformity surgery: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 377 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2020.05.004	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 KOMATSU YUKO, KAWAI TADASHI, ABE RYOUSUKE, MIYAMOTO IKUYA, TAKEDA YASUNORI, YAMADA HIROYUKI	4. 巻 33
2. 論文標題 A Case of Botryoid Odontogenic Cyst in the Right Maxillary Molar Region	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral Diagnosis / Oral Medicine	6. 最初と最後の頁 248 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15214/jsodom.33.248	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 川井 忠、平野 大輔、古城 慎太郎、大橋 祐生、山田 浩之、宮本 郁也、山谷 元気、小野寺 慧、角田 直子、小松 祐子、齋藤 勇起、小泉 浩二、小原 瑞貴	4. 巻 45
2. 論文標題 岩手医科大学口腔外科における過去5年のインシデント・アクシデント報告の分析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 岩手医科大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 71 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20663/iwateshigakukaishi.45.2_71	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 小松 祐子、川井 忠、山田 浩之、千葉 俊美	4. 巻 45
2. 論文標題 歯科診療における抗血栓療法 ~ 止血管理の現状 ~	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 岩手医科大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 105 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20663/iwateshigakukaishi.45.3_105	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 KOMATSU YUKO, MIYAMOTO IKUYA, IIJIMA SHIN, YAMAYA GENKI, OHASHI YU, TSUNODA NAOKO, ABE RYOSUKE, ISHIBASHI SHU, TAKEDA YASUNORI, YAMADA HIROYUKI	4. 巻 33
2. 論文標題 Alveolar Odontogenic Keratocyst: A Report of Two Cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral Diagnosis / Oral Medicine	6. 最初と最後の頁 66 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15214/jsodom.33.66	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 KOMATSU YUKO, TAKAHASH KAZUAKI, YAMAYA GENKI, HIRANO TAIHU, KAWAI TADASHI, ABE RYOSUKE, TAKEDA YASUNORI, MIYAMOTO IKUYA, YAMADA HIROYUKI, ISHIBASHI SHU	4. 巻 33
2. 論文標題 Treatment Experience of Giant Ameloblastoma of the Mandible in a Patient with Schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral Diagnosis / Oral Medicine	6. 最初と最後の頁 52～56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15214/jsodom.33.52	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 小松祐子 高橋一彰 山谷元気 平野大輔 川井忠 阿部亮輔 武田泰典 宮本郁也 山田浩之 石橋修	4. 巻 33
2. 論文標題 巨大な下顎エナメル上皮腫を発症した統合失調症患者の治療経験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔診断学会雑誌	6. 最初と最後の頁 52-56
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 小松祐子 宮本郁也 飯島伸 山谷源樹 大橋祐生 角田直子 阿部亮輔 石橋修 武田泰典 山田浩之	4. 巻 33
2. 論文標題 Alveolar Odontogenic Keratocyst: A Report of Two Cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔診断学会雑誌	6. 最初と最後の頁 66-70
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 小松祐子 大橋祐生 星秀樹 飯島伸 藤村朗 山田浩之	4. 巻 66
2. 論文標題 口底癌切除後にInfrahyoid myocutaneous flap を用いて再建を行った1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 未定
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小松 祐子 他
2. 発表標題 歯槽部に限局して生じた歯原性角化嚢胞の2例
3. 学会等名 第45回公益社団法人口腔外科学会北日本支部学術大会
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
---------------------------	-----------------------	----

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