

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18607

研究課題名（和文）骨髄由来マクロファージの分化転換阻害を基軸とした薬剤関連顎骨壊死の病因解明研究

研究課題名（英文）Exploration of pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw based on macrophages

研究代表者

早野 博紀（HAYANO, Hiroki）

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：20866644

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ビスホスホネート（BP）製剤と抗RANKL抗体製剤（Dmab）は、骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨関連事象抑制に効果を示す薬剤だが、BP製剤やDmab使用患者の一部に薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）（それぞれBRONJとDRONJ）が、また近年では血管新生抑制薬による顎骨壊死の発症も報告され、臨床現場は大きく混乱している。本研究目的は、マクロファージを起点としたMRONJの病態解析と病態形成機構解明を行うことにある。本研究から、MRONJの病態形成には、MRONJ成立前からマクロファージの分布変化とリンパ管新生が大きく阻害されていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、現在でも世界中で問題となっている骨吸収抑制薬（ビスホスホネート製剤とデノスマブ）の副作用のひとつである薬剤関連顎骨壊死に関して、その原因を基礎的な観点から細胞レベルで突き止めるための基礎研究である。本研究では、現在までよく分かっていなかった薬剤関連顎骨壊死に対して、免疫細胞であるマクロファージとリンパ管形成が関わる可能性を証明でき、大きな学術的意義と国民に向けた社会的意義があったと思われる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to comprehensively investigate and determine the effects of anti-resorptive agents on tooth extraction socket healing. We found that M1 M2 macrophages in the connective tissue of tooth extraction sockets and osteal macrophages in the bone marrow of tooth extraction sockets could be associated with the pathophysiology of MRONJ with suppressed lymphangiogenesis in a murine MRONJ models.

研究分野：補綴系歯学

キーワード：マクロファージ MRONJ BRONJ DRONJ リンパ管 血管

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 (BP) 製剤と抗 RANKL 抗体製剤 (以後デノスマブ: Dmab) は、骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨関連事象抑制に効果を示す有用な薬剤である。しかし、主として侵襲性歯科治療を受けた BP 製剤や Dmab 使用患者の一部に薬剤関連顎骨壊死 (Medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) [それぞれ BRONJ (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) と DRONJ (Denosumab-related osteonecrosis of the jaw)] が、また近年では血管新生抑制薬による顎骨壊死の発症も報告され [1]、臨床現場は大きく混乱している。MRONJ の発現頻度は低い [1]、一旦発症すると口腔関連 QOL を大きく障害して社会生活にも影響を与えるため [2]、病因解明と治療法開発は急務である。

しかしながら MRONJ は、臨床的に発現頻度が低いことから動物モデルでの病態再現が困難で、MRONJ 研究は臨床主導型となり科学的根拠に欠けている。そのような中で研究代表者は 2015 年より MRONJ の基礎研究を開始し、抜歯誘発性高頻度発現型マウス BRONJ と DRONJ モデルの開発に貢献して病態解析を行ってきた [3-7]。そして遂に、マウス BRONJ ではリンパ管形成が著しく阻害されるが DRONJ ではその形成は正常で、免疫病理所見が異なることを突き止め [6, 7]、BRONJ と DRONJ の病因が異なる可能性を示したが、その分子生物学的メカニズムを解明することはできなかった。

2. 研究の目的

リンパ管を構築するリンパ管内皮細胞は、免疫細胞とともに免疫応答に深く関与するが、近年、炎症創部における骨髄由来 CD11b+F4/80+LYVE-1+マクロファージのリンパ管内皮細胞への分化転換が証明された [8, 9] [LYVE-1 はリンパ管内皮細胞マーカー]。そこで研究代表者は、「口腔創部に動員される骨髄由来 CD11b+F4/80+LYVE-1+マクロファージのリンパ管内皮細胞への分化転換阻害に起因して BRONJ と DRONJ の発症機構は全く異なる」という仮説を立て、開発済みの抜歯誘発性高頻度発現型マウス BRONJ/DRONJ モデルを実験ツールとして使用し、マクロファージの分化転換阻害を基軸とした BRONJ と DRONJ の発症機構を解明して、BRONJ と DRONJ の病因が異なることを証明することになった。

3. 研究の方法

本研究では、マウスを用いて複数の MRONJ モデルマウスの作製が行われた。なお、すべての動物実験は、長崎大学動物実験委員会の承認を得て行われた。

(1) 高頻度発現型 BRONJ モデルマウスを用いた BRONJ 様病変部位の遺伝子発現パターン解析

開発済みのマウス高頻度発現型 BRONJ 様病変を実験ツールとして使用した。BRONJ 様病変の早期発症時における遺伝子発現パターン解析を行い、BRONJ 様病変の組織病理学的所見と免疫組織病理学的所見との関連性を明らかにするために行われた。

初めに、高頻度発現型マウス BRONJ 様病変モデルマウスの作製を行った。8週齢の雌性 C57BL/6J マウスを用い、BP 製剤 (ゾメタ: ZA) と抗癌剤 (シクロホスファミド: CY) の併用投与を 3 週間行って上顎両側第一臼歯を抜歯した。その後も薬剤投与は継続し、抜歯 2 週間後と 4 週間後にマウスを屠殺して上顎と長管骨を採取した (CY/ZA)。対照群は生理食塩水投与とした (VC)。一方、同様の実験を行って、抜歯 72 時間後にも屠殺を行い、両側の抜歯窩周囲から 2mm 範囲で歯肉組織を採取した。その後、長管骨の 3 次元的構造解析、抜歯部周囲歯肉組織の遺伝子発現パターン解析、ならびに、抜歯部硬軟組織治癒状態の各種定量解析 (マイクロ CT による 3 次元的構造解析、各種組織染色による組織形態学的解析、ならびに各種免疫染色による免疫病理学的解析) をそれぞれ行った。

(2) 血管新生抑制薬と BP 製剤の併用投与による MRONJ 様病変モデルマウスの開発と病態解析

本研究は、BP 製剤と血管新生阻害薬の併用投与がマウス抜歯窩治癒に与える影響を詳細に解析し、病態と病因を明らかにすることを目的とした。

この動物実験では、雌性 C57BL/6J マウスを使用し、これらのマウスを BP 製剤 [ゾレドロン酸 (Zol)] 投与群、血管新生阻害薬である抗 VEGFA 中和抗体投与群 (mAb-V)、Zol と mAb-V の併用投与群 (Zol/mAb-V)、生理食塩水投与群 (対照群: VC) の 4 群に無作為に分類した。薬剤投与期間は 5 週間とし、薬剤投与 3 週間後に両側上顎第一臼歯を抜歯して、薬剤投与は継続したまま抜歯 2 週間後に屠殺を行った。

上顎、舌、大腿骨、脛骨、ならびに血清を採取し、口腔内写真による肉眼的所見、マイクロ CT による抜歯部と長管骨の三次元的骨構造解析、各種組織染色と免疫染色による創部硬軟組織の組織病理学的・免疫病理学的解析、ならびに、血清を用いた酵素結合免疫吸着測定法から血清 TRAcP-5b レベルを生化学的に解析した。

(3) マクロファージ枯渇による BRONJ 様病変悪化モデルマウスの開発と病態解析

本研究の目的は、マクロファージの時間選択的枯渇が BRONJ に与える影響を検索することにある。

3.(1)で作製した BRONJ 病変モデルマウスを無作為に 2 群に分け、抜歯後から毎日クロドロン酸内包リポソームを抜歯部周囲頬粘膜下に投与し、その 2 週間後に屠殺した。対照群は PBS 内包リポソーム投与とした。抜歯 2 週後にマウスを屠殺し、上顎、大腿骨、脛骨、脾臓、血清を採取して、口腔内写真撮影、マイクロ CT 撮像、ELISA、各種組織染色と免疫染色から、全身状態と抜歯部硬軟組織治癒に対する定量解析をそれぞれ行った。

4. 研究成果

(1) 高頻度発現型 BRONJ モデルマウスを用いた BRONJ 様病変部位の遺伝子発現パターン解析

3. の(1)の実験から、

CY/ZA 併用投与群では VC 群と比較して脛骨の骨量と骨密度が有意に増大し、CY 単独投与群では骨量が減少していた。

抜歯 4 週間後では、CY/ZA 併用投与群における抜歯部硬軟組織ではほとんどの創部が開放しており、骨細胞数の有意な分布低下を伴う生きている骨の有意な減少、空の骨小腔の有意な増加を伴う壊死骨の増大、ならびに著しい炎症性細胞の浸潤を認めたことから、病態と抜歯後からの経過時間に基づいて、この時点が BRONJ 様病変とした。

BRONJ 様病変確定前の抜歯 2 週間時点における創部治癒状態を解析すると、組織病理学的所見は抜歯 4 週間時点の BRONJ 様病変診断時点の組織病理学的所見とほぼすべてが同じで、CY/ZA 併用投与群では抜歯窩治癒不全状態を呈していた。

抜歯後 2 週間時点の抜歯部軟組織を免疫病理学的に検証すると、CD31 陽性血管と LYVE1 陽性リンパ管の有意な分布減少が認められた。

抜歯後 2 週間時点の抜歯部軟組織を免疫病理学的に検証すると、F4/80 陽性マクロファージ数も有意に減少し、特に F4/80 と LYVE1 両陽性マクロファージ数が有意に減少していることが分かった。

抜歯 72 時間後における抜歯部軟組織の定量 qPCR から遺伝子解析を行った。その結果、CY/ZA 群では、VC 群と比較して、IL-6 や TNF- α といった炎症性サイトカインの増大が、また、血管とリンパ管の新生に関連する VEGFB や VEGFC の有意な減少が認められた。

同様に qPCR の結果、樹状細胞やマクロファージの細胞マーカーである CCR7 や CD86 の減少と F4/80 の有意な増大に加え、ほとんどの幹細胞マーカーは有意に減少しており、創傷治癒に重要な IGF-1 の有意な低下が認められた。

以上の研究成果から、BRONJ 様病変へ移行する CY/ZA 群の遺伝子発現パターンは、治癒過程のかなり早期の段階から正常治癒とは大きく異なっており、組織学的所見や免疫病理学的所見と関連性を持つ可能性も明らかとなった。

なお、本研究成果は、Journal of Prosthodontic Research に原著論文としてまとめられ、出版された (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33840704/>)。

(2) 血管新生抑制薬と BP 製剤の併用投与による BRONJ 様病変モデルマウスの開発と病態解析

3. の(2)の実験から、

血清 TRAcP5b レベルと脛骨の骨構造解析結果から、Zol は破骨細胞活動を抑制して骨量を有意に増大させていた。

舌組織を用いた抗 CD31 特異抗体による免疫染色結果では、mAb-V が有意に血管新生を抑制していた。

抜歯部硬軟組織治癒の検索を行ったが、肉眼的には抜歯部は全群で創部開放を認めておらず、肉眼的には一見正常治癒しているようだった。

詳細に病理学的組織解析と免疫病理学的解析を行った結果、投与薬剤ごとに硬軟組織の治癒状態は大きく異なっていた。抜歯部硬組織では、いずれの薬剤投与群も VC と比較して生きている骨が有意に減少していた。特に Zol/mAb-V では有意に壊死骨と空の骨小腔数が増大し、骨性治癒遅延が惹起されていた。

抜歯部軟組織では、Zol/mAb-V で有意な血管新生抑制とコラーゲン産生低下が起こり、上皮蹄脚の長さや顆粒層厚さの減少が認められ、上皮も含めて抜歯部軟組織も治癒異常が惹起されていた。

Zol/mAb-V では F4/80 陽性マクロファージの有意な減少と、骨性マクロファージである CD169 陽性マクロファージ (Osteomacs) の有意な分布増大が惹起されていた。

以上の研究結果から、BP 製剤と血管新生抑制薬を併用投与することで、肉眼的には一見治癒しているように見えるが、細胞・組織レベルでは薬剤単独投与群より血管新生抑制薬と BP 製剤の併用投与群の方が、はるかに抜歯部硬軟組織の治癒遅延が惹起されることが明らかとなった。したがって、血管新生抑制薬を使用している場合においても、マクロファージの分布異常が起こっていることを突き止めることができた。

なお、本研究成果は、Journal of Clinical Medicine に原著論文としてまとめられ、出版された (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902701/>) .

(3) マクロファージ枯渇による BRONJ 様病変悪化モデルマウスの開発と病態解析

3. の (3) の実験から、

BRONJ 病変モデルマウスのマクロファージを全身的に枯渇したところ、抜歯部では骨細胞数の減少を伴う壊死骨の有意な増大により骨性治癒が著しく悪化していた。

創部結合組織ではコラーゲンの産生抑制と著しい多形核白血球浸潤が認められ、軟組織治癒も悪化していた。

軟組織ではマクロファージの分布が有意に減少し、悪化した BRONJ 様病変部では、炎症性 M1 マクロファージ数の有意な減少と、抗炎症性 M2 マクロファージ数の有意な増大から、M1/M2 比は M1 へ大きくシフトしていることが分かった。

以上の研究成果から、BRONJ には、その病態形成機構に M1 と M2 マクロファージが関与する可能性が考えられ、現時点で研究成果は論文投稿中となっている。

参考文献

1. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J, Jaw ITFoOot (2015) Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30:3-23
2. Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, Woo SB, Treister NS, Akinyemi O, Bihrlle M, Maytal G, August M, Gazelle GS, Swan JS (2011) Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist* 16:121-132
3. Akita Y, Kuroshima S, Nakajima K, Hayano H, Kanai R, Sasaki M, Sawase T (2018) Effect of anti-angiogenesis induced by chemotherapeutic monotherapy, chemotherapeutic/bisphosphonate combination therapy and anti-VEGFA mAb therapy on tooth extraction socket healing in mice. *J Bone Miner Metab* 36:547-559
4. Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T (2018) Transplantation of Noncultured Stromal Vascular Fraction Cells of Adipose Tissue Ameliorates Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesions in Mice. *J Bone Miner Res* 33:154-166
5. Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T (2018) Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions is increased in a chemotherapeutic dose-dependent manner in mice. *Bone* 112:177-186
6. Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M, Tamaki S, Inoue M, Ishisaki A, Sawase T (2020) Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone* 135:115308
7. Tamaki S, Kuroshima S, Hayano H, Nakajima K, Kakehashi H, Ishisaki A, Sawase T (2020) Dynamic polarization shifting from M1 to M2 macrophages in reduced osteonecrosis of the jaw-like lesions by cessation of anti-RANKL antibody in mice. *Bone* 141:115560
8. Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, Jackson DG, Keino H, Tomita M, Van Rooijen N, Takenaka H, D'Amore PA, Stein-Streilein J, Losordo DW, Streilein JW (2005) Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. *J Clin Invest* 115:2363-2372
9. Schledzewski K, Falkowski M, Moldenhauer G, Metharom P, Kzhyshkowska J, Ganss R, Demory A, Falkowska-Hansen B, Kurzen H, Ugurel S, Geginat G, Arnold B, Goerdts S (2006) Lymphatic endothelium-specific hyaluronan receptor LYVE-1 is expressed by stabilin-1+, F4/80+, CD11b+ macrophages in malignant tumours and wound healing tissue in vivo and in bone marrow cultures in vitro: implications for the assessment of lymphangiogenesis. *J Pathol* 209:67-77
10. Kuroshima S, Kovacic BL, Kozloff KM, McCauley LK, Yamashita J (2013) Intra-oral PTH administration promotes tooth extraction socket healing. *J Dent Res* 92:553-559
11. Uto Y, Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Inaba N, Uchida Y, Sawase T (2017) Effects of mechanical repetitive load on bone quality around implants in rat maxillae. *PLoS One* 12:e0189893

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kuroshima S, Nakajima K, Sasaki M, Hayano H, Inoue M, Kozutsumi R, Sawase T	4. 巻 65
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 546-553
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 Kaneko H, Kuroshima S, Kozutsumi R, Al-Omari FA, Hayano H, Nakajima K, Sawase T	4. 巻 12
2. 論文標題 Zoledronate/Anti-VEGF Neutralizing Antibody Combination Administration Increases Osteal Macrophages in a Murine Model of MRONJ Stage 0-like Lesions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 1914
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12051914	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29件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 9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 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
2. 発表標題 ビスホスホネート製剤の投与濃度が抜歯窩治癒に与える影響
3. 学会等名 一般社団法人日本顎顔面補綴学会第38回総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 熱田 生, 秋山謙太郎, 加来 賢.
2. 発表標題 間葉系幹細胞の研究から考える生物科学としての補綴歯科治療
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第130回記念学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝.
2. 発表標題 ビスホスホネート製剤とステロイド製剤がインプラント周囲硬軟組織に与える影響
3. 学会等名 一般社団法人日本老年歯科医学会第32回学術大会
4. 発表年 2021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基礎と臨床研究の最前線. 「病理組織学的・免疫病理学的観点からとらえた薬剤関連顎骨壊死の病因・病態解明と治療法開発研究」
3. 学会等名 第41回日本骨形態計測学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒嶋 伸一郎, 井上真愛弥, 松本知生, 中島和慶, 澤瀬 隆
2. 発表標題 アレンドロネートとデキサメサゾンがインプラント周囲硬軟組織治癒に与える影響
3. 学会等名 第41回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Inoue M, Kuroshima S, Matsumoto C, Nakajima K, Sawase T.
2. 発表標題 Effects of alendronate/dexamethasone combination therapy on wound healing around implants in rat maxillae.
3. 学会等名 99th General Session and Exhibition of the IADR. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kozutsumi R, Kuroshima S, Kaneko H, Sasaki M, Sawase T.
2. 発表標題 Effects of high-dose zoledronic acid on tooth extraction socket healing in mice.
3. 学会等名 99th General Session and Exhibition of the IADR. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuroshima S
2. 発表標題 Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Consideration AND pathophysiology, pathology and treatment strategy
3. 学会等名 The 12th Biennial congress of Asian Academy of Prosthodontics. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 歯科系骨代謝研究に見られる最近の進展．薬剤関連顎骨壊死の現状とその課題を基礎と臨床的観点から紐解く
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子 遥, 黒嶋伸一郎, 小堤涼平, 澤瀬 隆
2. 発表標題 血管新生阻害薬とビスフォスフォネート製剤が抜歯窩治癒に与える影響の検索
3. 学会等名 第39回日本口腔インプラント学会九州支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 小堤涼平, 佐々木宗輝, 村田比呂司
2. 発表標題 強制的な血管新生抑制が抜歯窩硬軟組織治癒に与える影響の検索.
3. 学会等名 日本老年歯科医学会第33回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小堤涼平, 佐々木宗輝, 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 マクロファージの強制的枯渇がBRONJ様病変の硬軟組織に与える影響の検索
3. 学会等名 日本老年歯科医学会第33回学術大会
4. 発表年 2022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態・治癒機構解明と現在の臨床的対応を基礎・臨床的観点から紐解く・薬剤関連顎骨壊死の病態解析と治療法開発のための基礎的研究
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小堤涼平, 黒嶋伸一郎, 金子 遥, 佐々木宗輝, 澤瀬 隆.
2. 発表標題 マクロファージの時間的制御がマウス抜歯窩硬軟組織治癒に与える影響の検索.
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子 遥, 黒嶋伸一郎, 小堤涼平, 澤瀬 隆
2. 発表標題 血管新生阻害薬 / ビスホスホネート製剤併用投与はマウス抜歯窩治癒を遅延させる
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 骨恒常性と炎症性骨破壊の機構. 薬剤関連顎骨壊死の臨床的現状と基礎研究から明らかになってきたこと
3. 学会等名 第43回日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kaneko H, Kuroshima S, Kozutsumi R, Al-Omari F.A., Sawase T.
2. 発表標題 Effects of Zoledronate/anti-VEGFA Antibody Combination Therapy on Extraction Socket Healing.
3. 学会等名 100th General Session and Exhibition of the IADR. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kozutsumi R, Kuroshima S, Kaneko H, Al-Omari F.A., Sawase T
2. 発表標題 Transplantation and Deletion Effects of Macrophages on Murine BRONJ-like Lesions
3. 学会等名 2022 Frechette Award competition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小堤涼平, 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 金子遥, Al-Omari Farah A., 澤瀬 隆
2. 発表標題 マクロファージの選択的枯渇と移植実験によるBRONJの病因解明と新規治療戦略基盤構築
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会第131回学術大会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子遥, 黒嶋伸一郎, 小堤涼平, Al-Omari Farah A., 佐々木宗輝, 澤瀬 隆
2. 発表標題 血管新生阻害薬とビスホスホネート製剤の併用投与がマウス抜歯窩治癒へ与える影響
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会第131回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子 遥, 黒嶋伸一郎, 小堤涼平, Al-Omari Farah A., 佐々木宗輝, 澤瀬 隆
2. 発表標題 血管新生阻害薬とビスホスホネート製剤の併用投与はマウス抜歯窩の異常治癒を惹起する
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子 遥, 黒嶋伸一郎, 小堤涼平, 佐々木宗輝, 澤瀬 隆
2. 発表標題 軟組織マクロファージの分布抑制と硬組織マクロファージOsteomacsの異常集積による薬剤関連顎骨壊死の病態形成機構解明研究
3. 学会等名 第52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 2022年

1. 発表者名 Kuroshima S
2. 発表標題 Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: Pathophysiology, Pathology, and Treatment strategy
3. 学会等名 The 12th Congress of the Asian Academy of Osseointegration 2022. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎
2. 発表標題 MRONJの基本知識アップデートとインプラント治療との関わり合い
3. 学会等名 公益社団法人日本口腔インプラント学会 第46回口腔インプラント専門医臨床技術向上講習会 (招待講演)
4. 発表年 2022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
研究協力者	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)	

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