

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11630

研究課題名(和文)モノマーが生体防御系細胞に生じさせる酸化ストレスと傷害の評価及び防御法の探索

研究課題名(英文)Evaluation on oxidative stress and damage of body-defense-cells caused by monomers and consideration of protective methods

研究代表者

平 雅之(TAIRA, MASAYUKI)

岩手医科大学・歯学部・准教授

研究者番号：60179398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：TEGDMAモノマーがLPS刺激THP-1細胞(単球)の薬物代謝、抗酸化と炎症に関する遺伝子発現をDNAマイクロアレイと定量PCRによって評価した。IC50濃度のTEGDMAモノマー刺激はLPSによる炎症関連遺伝子の発現量を著しく減少させ、薬物還元酵素であるAKR1C1遺伝子、抗酸化に作用するNQO1とSELM遺伝子やグルタチオンの還元、包接と薬物代謝に関するGPX3とGST4A遺伝子の発現量を経時的に増大させた。THP-1単球はTEGDMAモノマーを細胞内で分解、還元し、グルタチオンの包接によって細胞外排出すると考えられた。グルタチオンの消費は細胞死や増殖の停止をもたらすと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TEGDMAモノマー単独作用下およびLPSとモノマーの二重作用下での単球(THP-1)の細胞内傷害作用(酸化ストレス傷害、炎症性サイトカイン傷害、モノマー分解産物傷害)を遺伝子発現から明らかにしたことは学術的に意義があると考えられた。TEGDMAモノマーによる単球の細胞内障害を還元型グルタチオンの薬物代謝と枯渇による酸化ストレスとの関係で考察する試みは有益と思われた。モノマーによる口腔組織への為害性の減少については、細胞内でグルタチオンを補充することが有効と考えられ、そのための薬物投与法の開発が期待された。

研究成果の概要(英文)：Monomers in dental resins irritate oral tissues. The purpose of this study was to evaluate effects of IC50 tri-ethelenglycol di-metahcrylate (TEGDMA) on gene expressions of lipopolysaccharide (LPS)-stimulated monocytic THP-1 cells. We compared gene expressions of two samples, namely (i) THP-1 cells stimulated with LPS for 4h (Control) and (ii) those exposed to IC50 TEGDMA for 24h and LPS for last 4h (Test) by DNA microarray analyses. Thirty four genes of Test were up-regulated more than 5-fold, relative to those of Control ( $p < 0.05$ ). The up-regulated genes of Test had two characteristic biological processes, namely xenobiotic metabolism (e.g. AKR1C1 and GSTA4 genes) and anti-oxidative stress (e.g. NQO1, GPX3, and SELM genes). These gene expressions were confirmed by quantitative real-time RT-PCR analyses.

研究分野：歯科理工学

キーワード：歯科用モノマー トリエチレングリコールジメタクリレート 単球 グルタチオン 解毒 抗酸化 炎症性サイトカイン LPS

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

歯科治療では接着性レジンセメント等のレジン系材料が多用されており、レジンの残留モノマー (TEGDMA、HEMA、MMA 等) が歯髄や軟組織へ傷害を惹起することが懸念されていた。口腔内では同時に細菌感染の問題が存在し、グラム陰性菌の外毒素である LPS の傷害性が重畳する。モノマーを用いた歯科治療をより安全なものとするためには、モノマー (MMA、TEGDMA や HEMA) が細胞に入り込む機構、細胞内で代謝・変換される機構、グルタチオンとその conjugate の細胞内局在、細胞外排出機構や解毒機構、酸化ストレス (活性酸素種) 炎症性サイトカインの産生機構等を詳しく解明する必要があると考えられたが、関連研究は極めて少なかった。また、これらの現象を統一的に説明する研究は未完成であり、実施が強く期待されていた。

### 2. 研究の目的

単球/マクロファージ (THP-1 細胞) を中濃度のモノマー (TEGDMA) を配合した培地で培養し、細胞内における還元型グルタチオンの観察を通して酸化ストレスの程度を評価するとともに、グルタチオンとモノマーの conjugate の視覚化を試みる。LPS 刺激が重畳的に及ぼす影響についても検討を加える。アウトカムとしての炎症性サイトカインの遺伝子発現解析も併せ行い、モノマーの細胞組織傷害性を総合的に評価する。これらの研究を通じて、歯科用レジンモノマーの傷害機構を明らかにし、防止法を考察し、歯科治療の一層の質的向上を計る。

具体的には

- (1) THP-1 細胞内における還元型グルタチオンの観察を通して酸化ストレスの程度を評価するとともに、グルタチオンとモノマーの conjugate の視覚化を試みる。
- (2) LPS 刺激の有無と IC50 中濃度のモノマー (TEGDMA) 暴露時間 (4h, 24h) の違いが THP-1 細胞の複数の酸化ストレス関連遺伝子、外来異物代謝遺伝子と炎症性サイトカイン関連遺伝子の発現に及ぼす影響を定量 real-time PCR によって検討した。また、一部の試料について DNA マイクロアレイによる全遺伝子発現解析を行った。
- (3) 異なる pathway (例えば、生体防御を司る Nrf2 pathway 等) についても遺伝子発現から検討した。Nrf2 は親電子性試薬や活性酸素の刺激により Keap1 分子による抑制から逃れて核移行し、解毒酵素や抗酸化酵素群の遺伝子発現を活性化することから検討を加えた。
- (4) 歯科用レジンモノマーの防止法に検討を加えた。

### 3. 研究の方法

- (1) モノマー (TEGDMA 等) の THP-1 細胞 (単球) 内での代謝機構を解明するため、モノマー作用時のグルタチオンの存在を試薬によって蛍光標識し、グルタチオンの細胞質内での局在を明らかにした。また、モノマーとの conjugate との蛍光標識を試みた。
- (2) TEGDMA は試薬特級 (和光純薬) を使用した。LPS には E Coli 026 (Difco Lab.) を用い、使用濃度を  $1\mu\text{g}/\text{ml}$  とした。TEGDMA の THP-1 細胞 (理研 BRC Cell Bank) に対する LD50 濃度 (1 日間) は  $2.5\text{ mmol}/\text{L}$  であった。本実験では下記の 7 種類の培養条件を設定した。Control、LPS 4h、LPS 24h、TEGDMA 4h、TEGDMA 24h、TEGDMA 24h + LPS last 4h、TEGDMA 24h + LPS 24h。培養は各条件で 2 回行った、遺伝子発現解析は定量 PCR 装置 (TP800, Takara) によって行った。試薬には PrimeScript RT Reagent Kit, SYBR Premix Ex Taq II, Perfect Real Time サポートシステムの各種プライマー (いずれも Takara) を用いた。定量は  $\Delta\Delta\text{Ct}$  法によって行った。遺伝子発現評価は各条件で 6 回行った。別に、条件、  
、  
の細胞については DNA マイクロアレイ (GENECHIP U133 Plus 2.0, Affymetrix) を用いた全遺伝子発現解析を行った (各  $n=2$ )。
- (3) (2) の細胞と実験条件を用いて、Nrf2 pathway について検討を加えた。
- (4) 上記の実験結果を総括し、モノマーの細胞障害性に対する防止法を検討した。

### 4. 研究成果

- (1) モノマー作用時の単球 (THP-1 細胞) 内の還元型グルタチオンの存在を試薬によって蛍光標識し、還元型グルタチオンの細胞質内での均一分布を紫蛍光試薬の使用によって明らかにした。蛍光光度計で定量の可能性も確認した。その量はモノマー (TEGDMA) 濃度依存的に減少していた。しかし、モノマーとの conjugate との蛍光標識は成功しなかった。サイズが小さすぎることとグルタチオンへのモノマーの修飾が蛍光色素の立体配位を妨害したからと考えられた。TEGDMA モノマーの細胞内への侵入は確実と思われた。
- (2) IC50 濃度の TEGDMA と LPS を Control、LPS 4h と TEGDMA 24h + LPS last 4h の 3 条件で作用させた時の DNA マイクロアレイを用いた全遺伝子解析の結果のうち、特に  
と  
の比較から重要発見がなされた。比較 ( / ) で TEGDMA により遺伝子発現が 5 倍以上増加した遺伝子のリストを表 1 に示した。最大の 31.7 倍の発現増加を示した遺伝子は AKR1C1 でアルデヒド/ケトンをアルコールに還元する酵素であった。抗酸化ストレスに働く SELM や NQO1 遺伝子の発現も 5 倍を超えていた。その他、過酸化水素 (過酸化水素) を水と酸素に変化させるグルタチオンペルオキシターゼ GPX3 遺伝子の発現も 5.4

倍と大きなものであった。この比較では4hのLPS刺激を合わせており、NF- $\kappa$ B経路の炎症性の影響を排除しTEGDMAモノマーの影響に着目したものである。次に、からまでの条件で培養したTHP-1細胞の遺伝子の定量PCR測定結果に考察を加える(図1及び図2と表2)。TNF、IL1B、IL6の炎症性サイトカイン遺伝子と炎症シグナル伝達分子NFKB1遺伝子の発現量はLPS4時間刺激( )で極大化し、LPS24時間刺激( )でも持続することが判明した。IC50濃度のTEGDMAモノマー刺激(と)はLPSによる炎症関連遺伝子の発現量( )を著しく減少させることも判明した。一方、薬物還元酵素であるAKR1C1遺伝子、抗酸化に作用するNQO1とSELM遺伝子、グルタチオンの抗酸化に関係するGPX3やグルタチオンによる薬物(外来化合物・異物)の包接と代謝に関係するGST4A遺伝子の発現量が経時的(と)に増大していた。LPS刺激が加わっても、これらの遺伝子の発現量(と)は維持されていた。以上のことから、THP-1単球はTEGDMAモノマーを細胞内で一部分解、還元し、さらにグルタチオンの包接によって細胞外排出すると考えられた。グルタチオンの消費は細胞内の酸化ストレスを亢進し、酸化ストレスにより細胞障害が生じ細胞死や増殖の停止をもたらすと考えられた。LPS刺激による炎症反応はTEGDMAモノマーにより抑制され、炎症による細胞障害は低下するものと思われた。

これらの現象に個別の考察すると、以下のようになる。

細胞内では通常、常時発生した活性酸素をグルタチオンの酸化反応によって除去している(図3)。そして別の酵素で還元型グルタチオンに戻している。このバランスが恒常性維持に重要である。

一方、モノマーが単球/マクロファージ内に侵入すると、解毒のため、多くの還元型グルタチオンが消費される。結果として、細胞内での活性酸素種(ROS)の消去能力が著しく低下し、細胞内ROS(特にOH $\cdot$ )が増加し脂質損傷やDNA損傷から細胞死(アポトーシス)に誘導される(図4)。モノマーによって産生誘導された活性酸素種(ROS)によって単球内ではMAPキナーゼシグナリング機構(Erk等のシグナル伝達経路)が活性化されアポトーシスに繋がらう。TEGDMAによる小さな起炎性はNF- $\kappa$ B経路ではなくMAPK経路によると考えられた。また、OH $\cdot$ による染色体二重鎖の破壊は致命的である。

TEGDMAはエラストラーゼ酵素(生体に多く分布)によって分解された後、グリコール酸のアルデヒド基がAKR酵素(AKR1C1)によってアルコール(-OH基付加)に変換され(図5の )あるいは直接、水酸基が付加され(図5の )細胞外排出が促進されることが示唆された。この発見は本研究のノイエスである。

モノマーは細胞内でグルタチオンによってconjugate(抱合・包接)された後、-OH基付加による親水性増加効果(アルコール分解物の生成)で細胞外に代謝されう。図6には外来化合物の代謝・排出機構の模式図を示した。この抱合に必要とされるのがGST4Aのようなグルタチオントランスフェラーゼ(GST)酵素の働きである。

これら複数の酵素の働きによってTEGDMAは細胞内で代謝され、細胞外に排出され、無毒化される。

また、酸化ストレスの防止(過酸化水素の減少)には、グルタチオンペルオキシターゼGPXの働きの増強が効果的である(図7)。この際、還元型グルタチオンが消費される。酸化型グルタチオンを還元型グルタチオンに変換するにはグルタチオンリダクターゼ(GS)酵素の働きも効果的である。また、細胞内でのグルタチオンの合成促進も役立つと考えられる。

換言すると、還元型グルタチオンはSH基(ジスフィルド基)を有しROSを除去する(還元型が酸化型に変換し、酸化型はNAD(P)H酵素反応で還元型に戻る)他、還元型グルタチオンはSH基で外来異物・薬物(TEGDMAモノマー等)を補足し、親水性を高めて細胞外排出を試みる。還元型グルタチオンの生成には時間がかかるため、異物代謝に使用されすぎると、抗酸化ストレス(ROS除去能)が低下し活性酸素種による酸化傷害につながる。

(3) モノマーとLPSがNrf2活性化に及ぼす相互作用については知見が得られなかった。

(4) モノマーによる口腔組織への為害性の減少については、細胞内でグルタチオンを補充することが有効と考えられ、そのための薬物投与法の開発が期待された。

#### 参考文献

1. Krifka S, Spagnuolo G, Schmalz G, Schweikl H. (2013): A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers. *Biomaterials* 34:4555-4563.
2. Geurtsen W, Leyhausen G. (2001): Chemical-biological interactions of the resin monomer triethyleneglycol-dimethacrylate (TEGDMA). *J Dent Res*;80:2046-2050.
3. G Schmalz, S Krifka, H Schweikl. (2011): Toll-like receptors, LPS, and dental monomers. *Adv Dent Res*;23:302-306.

表1 TEGDMA モノマーにより 5 倍以上発現増加した遺伝子のリスト

③LD <sub>50</sub> TEGDMA24h + LPS4h vs LPS4h 発現が5倍以上				
Fold change	Common	Genbank	Description	
31.7	AKR1C1	AA594609	U05598	ni99b02.s1 NCI_CGAP_Co10 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1058763 3', mRNA sequence.; A oxidoreductase, cytosolic protein; Human dihydrodiol dehydrogenase mRNA, complete cds.; aldo
27.0	DD; DD2; BAPB; DDH2; H	U05598	U05598	U05598
23.6		AI819386	wj79e08.x1 NCI_CGAP_Lu19 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2409062 3', mRNA sequence.; H	
20.2	DD; DD2; BAPB; DDH2; H	M33376	M33376	M33376
18.0	AKR1C1; C9; DD1; DDH;	NM_001353	NM_001353	NM_001353
15.4	chlordecone reductase ho	S68290	S68290	S68290
13.7	PDF; MIC1; PLAB; MIC-1	AF003934	AF003934	AF003934
13.1	TLT4	H53073	H53073	H53073
9.5	TPD52L1; D53; hD53; MG	NM_003287	NM_003287	NM_003287
9.4	TLT4	H53073	H53073	H53073
9.0	e-hluPGFS; DD3; HAKRB	AB018580	AB018580	AB018580
8.7	RPP38	AL134489	AL134489	AL134489
8.6	AKR1C2	BF508244	BF508244	BF508244
8.4	SELM	BF973568	BF973568	BF973568
7.5	PIR	NM_003662	NM_003662	NM_003662
7.1	H 36-2; HFL2; H36-2; H	X56210	X56210	X56210
7.1	AF1Q; RP11-316M1.10	BC006471	BC006471	BC006471
6.8	TRIM16; EBBP	NM_006470	NM_006470	NM_006470
6.7	CLK38; BDGI	NM_013370	NM_013370	NM_013370
6.6	CLEC5A; MDL1; MDL-1;	NM_013252	NM_013252	NM_013252
6.4	Id-1H; ID; ID1	D13889	D13889	D13889
6.3		AA236463	AA236463	AA236463
6.0	SLC6A6; TAUT; MGC106	NM_003043	NM_003043	NM_003043
6.0		AF288406	AF288406	AF288406
6.0	ID3; HEIR-1	NM_002167	NM_002167	NM_002167
5.9	NMT2	NM_004808	NM_004808	NM_004808
5.9	NQO1	A1039874	A1039874	A1039874
5.5	LY96; MD-2	NM_015364	NM_015364	NM_015364
5.4	HSPC065	BG054922	BG054922	BG054922
5.4	AKR1C1	BG014579	BG014579	BG014579
5.4	GPX3	NM_002084	NM_002084	NM_002084
5.2	SIDT1; SID1; SID-1; FLJ	NM_017699	NM_017699	NM_017699
5.2	C20orf139	AL121758	AL121758	AL121758
5.1	DTD; QR1; DHQU; DIA4;	BC000906	BC000906	BC000906

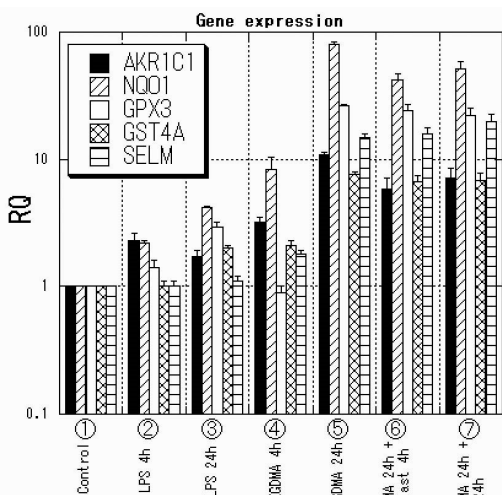


図1 酸化ストレスと異物代謝遺伝子発現

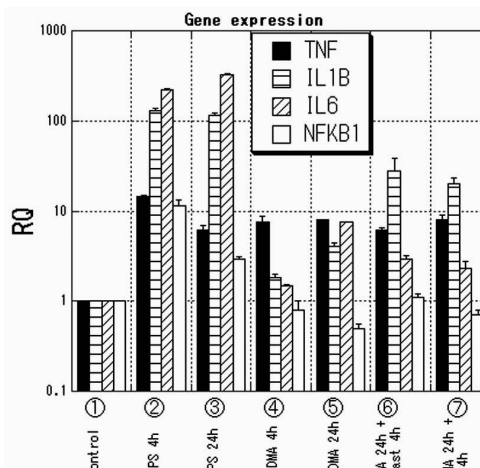


図2 炎症性サイトカイン遺伝子発現

表2 LPS 刺激の有無と IC50 中濃度のモノマー (TEGDMA) 暴露時間 (4h, 24h) の違いが THP-1 細胞の複数の酸化ストレス関連遺伝子、外来異物代謝遺伝子と炎症性サイトカイン関連遺伝子の発現に及ぼす影響

Gene	Control	③					
		LPS4h	LPS24h	3G 4h	3G 24h	3G 24h+ LPS4h	3G 24h + LPS 24h
AKR1C1	1	2.3(0.3)	1.7(0.2)	3.2(0.3)	10.9(0.5)	5.8(1.4)	7.1(1.5)
NQO1	1	2.2(0.1)	4.2(0.1)	8.4(2.0)	81.0(2.6)	42.2(4.6)	51.4(7.8)
GPX3	1	1.4(0.2)	2.9(0.3)	0.9(0.1)	26.3(0.6)	24(3.2)	22.1(3.4)
GST4A	1	1(0.1)	2(0.1)	2.1(0.2)	7.6(0.4)	6.7(0.7)	6.8(0.9)
SELM	1	1.0(0.1)	1.1(0.1)	1.8(0.1)	14.9(0.9)	16(1.7)	19.8(2.7)
TNF	1	14.6(0.3)	6.2(0.7)	7.5(1.2)	8.0(0.1)	6.2(0.4)	8.0(1.1)
IL1B	1	128.9(8.3)	115.0(7.6)	1.8(0.2)	4.1(0.4)	27.9(0.7)	20.1(3.3)
IL6	1	221.3(4.3)	320.7(9.9)	1.5(0.02)	7.5(0.1)	2.9(0.5)	2.3(0.5)
NFKB1	1	11.4(1.7)	2.9(0.2)	0.8(0.2)	0.5(0.05)	1.1(0.1)	0.7(0.1)

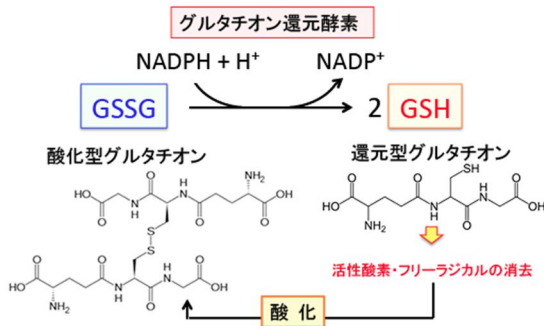


図3 グルタチオンの酸化還元

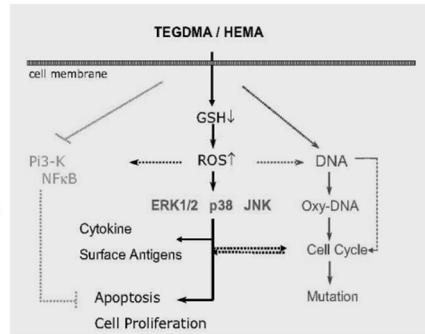


図4 TEGDMAによるGSH消費と酸化ストレス

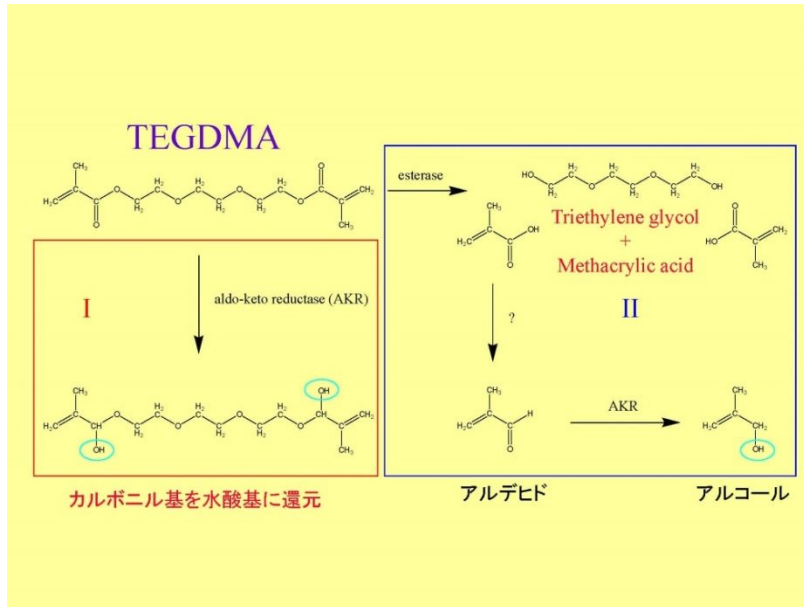


図5 TEGDMAのAKR酵素による還元(アルコール化)

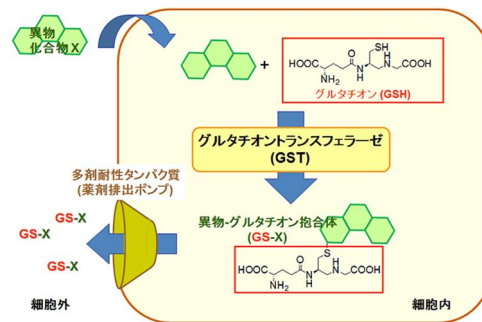


図6 GST酵素による異物化合物の抱合と細胞外排出機構

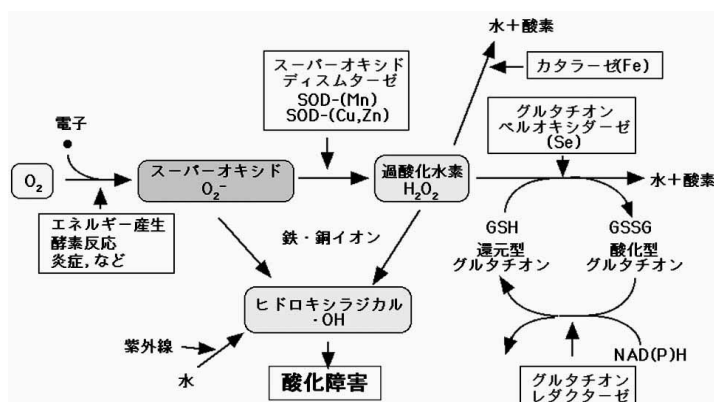


図7 活性酸素の代謝サイクル：右下側にグルタチオンの代謝回路を記載

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ikeda K, Sugawara S, Taira M, Sato H, Hatakeyama W, Kihara H, Kondo H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Ectopic bone formation in muscles using injectable bone-forming material consisting of cross-linked hyaluronic acid, bone morphogenetic protein, and nano-hydroxyapatite	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nano Biomedicine	6. 最初と最後の頁 11-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.11344/nano.11.11">https://doi.org/10.11344/nano.11.11</a>	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 Takemoto S, Sasaki K, Sugawara S, Saitoh S, Sawada T, Taira M, Tanabe K, Yoshinari M, Hattori M, Jansen JA, Leeuwenburgh SGG.	4. 巻 782
2. 論文標題 Loading of fluvastatin onto gelatin-coated titanium implants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Key Engineering Materials	6. 最初と最後の頁 233-237
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 Takizawa N, Okubo N, Kamo M, Chosa N, Mikami T, Suzuki K, Yokota S, Ibi M, Ohtsuka M, Taira M, Sasaki D, Yaegashi T, Ishisaki A, Kyakumoto S	4. 巻 358
2. 論文標題 Bone marrow-derived mesenchymal stem cells propagate immunosuppressive/anti-inflammatory macrophages in cell-to-cell contact-independent and -dependent manners under hypoxic culture	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Experimental Cell Res.	6. 最初と最後の頁 411-420
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yexcr.2017.07.014	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 Hatakeyama W, Taira M, Ikeda K, Sato H, Kihara H, Tekemoto S, Kondo H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Bone regeneration of rat critical-size calvarial defects using a collagen/porous-apatite composite: Micro-CT analyses and histological observations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Tissue Engin.	6. 最初と最後の頁 49-60
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda K., Taira M, Yokota J, Hattori M, Ishisaki A, Kondo H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of addition of nano-hydroxyapatite to highly-pressed collagen on osteogenic differentiation in osteoblastic SaOS-2 cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nano Biomedicine	6. 最初と最後の頁 91-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://www.jstage.jst.go.jp/browse/nano">https://www.jstage.jst.go.jp/browse/nano</a>	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 武本 真治, 澤田 智史, 畑中 昭彦, 平 雅之
2. 発表標題 スタチン系薬剤を固定したチタンの薬剤徐放特性
3. 学会等名 第49回日本口腔インプラント学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤設雄, 平 雅之, 佐々木かおり, 服部雅之
2. 発表標題 アルカンチオー処理後の金蒸着タ電気化学的特性
3. 学会等名 第67回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Saitoh S, Sasaki K, Taira M, Hottori M
2. 発表標題 Molecular orientation and surface properties of gold-deposited titanium following alkanethiol immersion treatment
3. 学会等名 International Dental Materials Congress 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takizawa N, Okubo N, Kamo M, Chosa N, Mikami T, Suzuki K, Yokota S, Ibi M, Ohtsuka M, Taira M, Sasaki D, Yaegashi T, Ishisaki A, Kyakumoto S.
2. 発表標題 Mesenchymal stem cells educate undifferentiated monocyte/macrophages to the M2 macrophages in cell-cell adhesion-dependent and independent ways
3. 学会等名 第65回国際歯科研究学会日本部会 (JADR) 学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤設雄, 佐々木かおり, 澤田智史, 畑中昭彦, 平 雅之, 武本真治
2. 発表標題 ろう付けしたステンレス鋼の酸性溶液中での溶出挙動
3. 学会等名 74回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原志帆, 畠山 航, 高藤恭子, 武本真治, 平 雅之, 鬼原英道, 西郷 慶悦, 近藤尚知.
2. 発表標題 重度インプラント周囲炎に対し外科的デブライトメントと自家骨移植を併用した症例
3. 学会等名 第48回日本口腔インプラント学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田功司, 平 雅之, 畠山 航, 高藤恭子, 近藤尚知.
2. 発表標題 架橋型ヒアルロン酸・ナノアパタイト・BMPを用いた注入式骨補填材の試作
3. 学会等名 第46回日本口腔インプラント学会
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
--	---------------------------	-----------------------	----