

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H04461

研究課題名（和文）超立体微細パターン付与だけで歯根膜再生を可能とするインプラント周囲炎治療技術開発

研究課題名（英文）Development of peri-implantitis treatment technology that enables regeneration of the periodontal ligament only by applying ultrastructural micro/nano-patterns

研究代表者

赤坂 司（Akasaka, Tsukasa）

北海道大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：00360917

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,100,000円

研究成果の概要（和文）：微細構造に対する細胞挙動の影響として、破骨細胞・骨系細胞・歯根膜線維芽細胞・血液細胞に対しピラー・グループ・ホールの効果を検討した結果、効果が高い形状および低い形状が発見できた。パターンによるアパタイトの吸収活性や石灰化活性の制御、細胞やコラーゲン線維の配向制御など数種の法則化を達成した。また動物実験では埋入場所によりパターンの作用は異なり、パターンサイズ・形状に依存して組織反応が起こることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義としては、まだ法則を強固にする必要はあるものの、微細構造と細胞挙動の関係の法則化が少しずつ達成されてきており、材料による細胞挙動制御・予測がより容易になった。社会的意義としては、よりデータが蓄積されれば、有効な微細構造のデザインをインプラントの部位ごとに処置することにより、その微細構造のデザイン種により歯根膜の再生、歯肉の強い接着、骨の早い結合など、患者にとってより好ましいインプラントの提供に繋がると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The effects of pillar, groove, and hole patterns on osteoclasts, osteoblasts, periodontal ligament fibroblasts, and blood cells were investigated as the effect on cell behaviors. As a result, the patterns with high and low effects were found. Several types of regulations of the resorption, calcification, and the orientation of cells and collagen fibers by patterns have been achieved. Animal studies have also shown that the activities of the patterns vary depending on the implantation places and that the tissue response is dependent on the pattern size and shape.

研究分野：歯科理工学

キーワード：マイクロ・ナノパターン 骨芽細胞 破骨細胞 動物埋入試験 超立体階層化パターン 歯根膜再生

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インプラント埋入予後の一番多い問題はインプラント周囲炎で、早急に解決すべき問題の一つであり、天然歯と違い歯肉とインプラント材の接着が弱いのが根本原因であると考えられる。従来の粗造表面型インプラントは早期のオッセオインテグレーション獲得を目指した設計であり、インプラント表面での正常歯根膜が形成できない問題がある。近年、細胞ハイブリット型インプラントが開発され歯根膜再生に飛躍的な成果を上げているが、さらに広い普及のためには細胞を使用しない安価な治療法の開発も必要と考える。

申請者は、これまでマイクロ・ナノパターンの研究を促進し、世界的にも珍しいコラーゲンやアパタイトなどで 50 μm ~100nm スケールの特殊な微細パターンの作製に成功した。パターン・材質・サイズ制御により骨芽細胞や破骨細胞など歯周組織関連細胞の機能を飛躍的に向上できることを報告してきた。さらに興味深いことに、高度な階層化パターン(羽付きピラー)を用いると、歯根膜線維芽細胞により歯根膜類似物が作製できることが分かった。これら予備実験は、特殊な超立体構造により歯根膜構造が再生できることを示している。しかし現データでは微細構造効果のごく一部が局所的に見出せたに過ぎない。本来の歯周組織には複数の細胞が関与し、細胞外マトリックス産生により立体的歯根膜を形成する。よって現研究段階では全体像は不透明であり正常歯根膜再生制御には不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、周囲炎の治療・予防としてインプラント周囲での正常歯根膜再生を目指し、独自開発したコラーゲンやアパタイトの超立体微細パターンを作製し、「in vitro でバイオ系微細パターンと各種歯周組織細胞の網羅的評価による効果法則化」、「in vivo で歯根膜構造をさらに効率的に再生する超立体階層化パターンの創製」を行いたい。本課題による豊富なデータ取得によりインプラント表面で起きる複雑な歯根膜再生機構を足場形態の側面から明白化し、インプラント表面での「独自設計デザイン(超立体・階層化)」で歯根膜再生を可能としたい。

3. 研究の方法

(1) パターンの作製

基本形状パターン：通常の細胞培養評価には、多種の基礎形状パターンが必要である。シリコンマスターモールド(形状：ピラー、ホール、グループ、サイズ：直径または幅 100nm~50 μm ・高さまたは深さ：200nm~10 μm)のライブラリーを準備した。次に、モールドにシクロオレフィンポリマー(COP; 厚さ 40~188 μm 、日本ゼオン製)フィルムを被せ、ナノプリントまたはホットプレスを行った。その際、熱プレスでは 175~185 で 4 分間加熱加圧し形状を転写した。その後、注意深く剥離し、パターン化フィルムを得た。得られたフィルムは 0s、4s、120s プラズマ処理して表面の親水性をコントロールした。

成分変更パターン：アパタイトコートのパターンは、これまでのコーティング法による作製法を改良した。プラズマ処理した COP 製パターン化フィルムを疑似体液(HBSS)に浸漬し、37 にて任意日数インキュベートした。キトサンパターンの作製もこれまでのパターン化法を改良した。キトサンを酢酸に溶解させ、パターンモールド内に流し込み、乾燥させた。その後、中和・凝固液で処理した。

超微細 3D プリンター製パターン：細胞の組織化のパターンによる制御を目指して、ナノインプリントやホットプレスでは作製が困難なアンダーカットを持ったパターンや 100 μm ~1mm と比較的大型のパターン作製のため、超精細 3D プリンターでの試作を行った。BMF 社製超微細 3D プリンターを用いて幅 100 μm ・高さ 150~200 μm レベルのホールとグループを組み合わせた形状を設計し、生体適合性プラスチックを材料として光重合にてプリントした。また、羽付ピラー構造の改良とジャバラやスクリュウ構造の作製を行った。

(2) 細胞の培養

破骨細胞：パターン上での破骨細胞の吸収活性を調べるため、アパタイトコートしたパターン上で破骨細胞を培養しピットフォーメーションアッセイにて評価した。アパタイト析出のため COP 製マイクロパターンをプラズマ処理により親水化した。その後、疑似体液(HBSS)に一定期間浸漬し、パターン表面に粒子状のアパタイトを析出させた。得られたパターンに対し RAW264.7 細胞を播種し、RANKL 存在下で 12 日間培養した。その後、次塩素酸処理にて細胞を剥離後、形成されたピットを SEM にて観察した。

ヒト歯根膜線維芽細胞：歯周組織である歯根膜やシャーピー線維の再生に関係が深いヒト歯根膜線維芽細胞の培養挙動についてパターン種類(ピラー・グループ・ホール)やサイズの影響を検討した。パターン上にてヒト歯根膜線維芽細胞を任意時間培養後、染色し、細胞数を算出

した。また、アクチンやピンキュリンを蛍光染色し、蛍光顕微鏡にて観察した。

骨系細胞： 歯槽骨の増生やインプラントと骨の結合で重要である骨系細胞について凹凸の影響を検討した。幅や直径が 50 μ m ~ 100nm レベル範囲の COP 製マイクロ・ナノパターンを作製し、その上で数種の骨系細胞の培養を行った。特に本課題では石灰化について評価した。また濡れ性の影響を調べるため基材をプラズマ処理した。細胞種の影響検討のため、MC3T3-E1、ヒト歯根膜線維芽細胞、マウス正常骨芽細胞、ラット骨髄由来間葉系幹細胞を用いて石灰化を評価した。

血液細胞： 血液との相互作用を想定し牛保存血液（主に血小板）と COP 製パターンおよびコーゲン製パターンに対して相互作用を初期検討した。幅や直径が 50 μ m ~ 100nm レベル範囲のパターンと保存血液を一定時間インキュベートした。その後、固定・乾燥し、SEM を用いてパターンに対する血小板の付着度合を観察した。

(3) 動物実験

実験手順例としてラット大腿骨への COP パターン化フィルムの埋入法を以下に示す。7 週齢雄性ウィスター系ラットを実験動物として使用した。ピラー 1 μ m、5 μ m、ならびにホール 1 μ m、5 μ m を埋入試料とし、1 週または 4 週埋入した。各種パターンの COP フィルムにプラズマ処理し、紫外線（UV）を 10 分間照射し滅菌した。イソフルランによる全身麻酔下で、左側大腿部を剃毛し、皮膚に切開を加え、大腿骨を露出した。歯科用ラウンドバーを用いて生理食塩水注水下にて大腿骨骨髄に達する長さ 3mm の溝を形成し、各種 COP フィルムを埋入し、皮膚を縫合した。埋入 1 および 4 週間後、10%グルタルアルデヒドで灌流固定を行い、大腿骨を摘出後、10%グルタルアルデヒドで浸漬固定し、10 %EDTA で脱灰、通法に従いパラフィン包埋を行った。その後、薄切片を製作しヘマトキシリンエオジン染色を行い光学顕微鏡にて観察した。一部の試料については、脱灰後、Epon 樹脂に包埋し、ダイヤモンドナイフ（DiATOME、PA）とウルトラミクロトーム（Leica、Wetzlar、Germany）を用いて超薄切片を製作し、TEM 観察を行った。本研究は、北海道大学動物実験委員会の承認のもとに行った（承認番号 20-0105 号）。

4. 研究成果

(1) パターンの作製

基本形状パターン： 得られたパターン化フィルムの走査型電子顕微鏡（SEM）による表面観察の結果、問題なく微細形状がフィルム転写されていることを確認した（図 1）。COP 製のフィルムに対するパターン化は安定しており、作製し易いなど多くの利点がある。またパターンの種類により、プラズマ処理の効果の度合いは異なった（図 2）。このことは、スクリーニングアッセイの幅が広い表面性状による評価が可能となったことを示している。

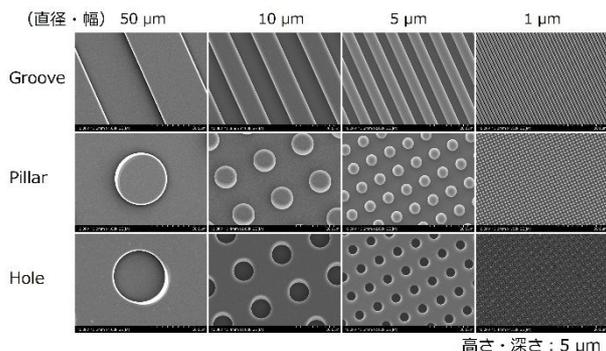


図 1. 基本形状のパターン例：シクロオレフィンポリマー（COP）製マイクロパターン化フィルムの SEM 像

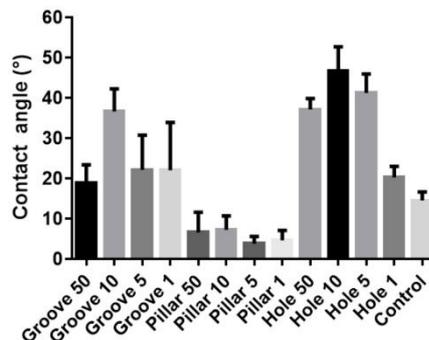


図 2. 120s プラズマ処理後のマイクロパターンに対する水の接触角

成分変更パターン： アパタイトコート作製では、浸漬 3 日程度でアパタイトの析出が起り始め、パターン表面上に多数の直径 100nm 程度の粒子状アパタイトの析出が観察された。浸漬法によるアパタイトコートでは操作が容易な利点があるが、パターン表面にアパタイト粒子による 100nm などの凹凸が付与されることにもなる。また、パターン形状間隔が狭い場合には、パターン間の隙間が析出したアパタイト粒子で埋まってしまい、全体としての形状が保てない欠点があることが分かった。次に転写後のモールド剥離時のパターンの欠損改善のため、アパタイト硬化後に 100 ~ 125 °C で加熱により改善されるか検討したが、明白な改善効果は得られなかった。キトサンパターンの作製では、キトサン溶液の単純な乾燥のみだと、培養液に浸漬すると膨潤しやすく酢酸を放出するパターン化フィルムが得られる。今回、キトサン溶液の乾燥度合い、加熱プレス条件、最終中和・凝固処理の有無により異なるパターンを得ることができた。これらの結果、パターン種の増加により、基本的なパターンに関しては組成・サイズ・シェイプの違いの評価ができるようになった。

超微細 3D プリンター製パターン： これまで試作した 3D プリンター製の超微細構造では、羽根突きピラーの凸構造モールドからの転写では、その凸形状によりフィルムへの転写時のモー

ルドの破損が多かった。今回、モールドデザインとしては凹構造やテーパ形デザインを基本とすることに変更したことにより破損を減らすことができた。3D プリンターを用いての立体微細パターンの作製では、コラーゲン線維を巻き付けるためのジャバラやスクリュウ型の試作を繰り返し、作製可能な最大のジャバラの直径を設定できた(図3)。その後、得られた形状からポリスチレンフィルムへ転写後、試験管内での細胞培養や動物実験に使用できるようになった。

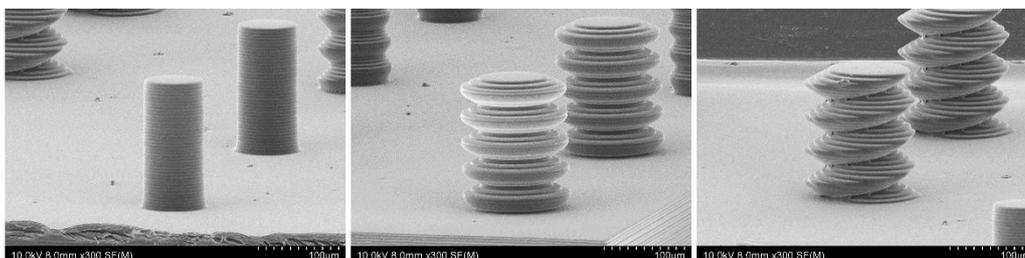


図3. 3Dプリンター製パターンの例
(a) 通常ピラー、(b) ジャバラ付きピラー (c) スクリュー付きピラー

(2) 細胞の培養

破骨細胞: 破骨細胞への分化を検討したところ、各種凹凸に依存した特徴的な吸収を観察できた(図4)。吸収の度合いは、ピラー>グループ>ホールの順で高く、ピラー直径0.5 μm ・高さ2 μm が最も高い吸収を示した。逆にピラー直径100nm・高さ200nmで最も低い吸収を示した。さらに特徴的な挙動として、ピラーの根元部分に強いシーリングゾーンを形成し、そのピラーの上部を吸収することが分かった。次に破骨細胞の前駆細胞の由来による凹凸の認識の違いを検討したところ、由来に関係なく似たサイズ・形状を好む傾向を示した。ただし凹凸基材の親水性に関しては違いが表れた。骨髄由来の前駆細胞では疎水性の基材を好むが、腹腔由来のマウスRAW264.7だと親水性を好む傾向があった。このことは前駆細胞の由来の違いが基材の認識に大きく影響していることを示している。また、カルシウムオシレーションの観察では、単核破骨細胞の形成段階ですでに凹凸の効果があることが判明した。これは基材の影響が破骨細胞だけでなく前駆細胞の段階から影響していることを示している。このことは機能解明の一つの手がかりになると考えられる。破骨細胞の挙動に微細な凹凸が大きく影響する機構の解明は、骨置換材などの表面デザインや生体内での骨吸収メカニズムの解明へ役立つと考えられる。

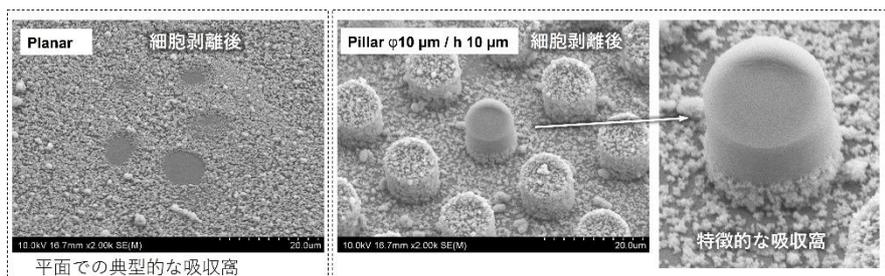


図4. アパタイトコートマイクロ・ナノパターン上での破骨細胞のPit Formation Assay
細胞剥離後のアパタイトコートパターンのSEM像(左図)平面上、(右図)ピラー直径10 μm

ヒト歯根膜線維芽細胞:

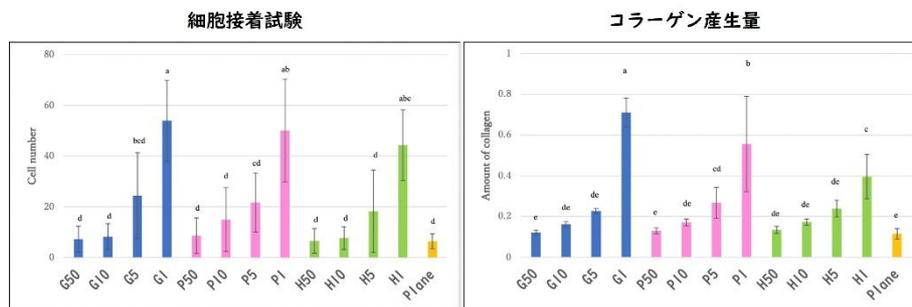


図5. マイクロ・ナノパターン上でのヒト歯根膜線維芽細胞の
(左図)細胞接着試験、(右図)コラーゲン産生量

培養の結果、細胞接着数や産生コラーゲン量はいずれのパターンでも幅や直径が1 μm のパターンで高い値を示した(図5)。細胞の増殖に関しては、パターン上では平面よりも高いことが分かったが、パターン間では明白な違いはなかった。このことより試験管内では1 μm 程度のパターンが細胞の機能を向上させると考えられる。細胞骨格や接着斑の観察の結果、グループ上の細胞はグループ方向にほぼすべての細胞が配向していた。またグループのサイズや深さにより、コンフルエントへの成り易さやパターンの凹部分への侵入の仕方が異なった。パターン幅や直径が50 μm や1 μm では、比較的コンフルエントに成り易いのに対し、10 μm では成り難かった。これはパターン上で全方向への移動の容易さによると考えられる。一方で、パターンのサイズが50 μm

から 1 μ m へと近づくほど、接着斑やアクチンの発現が弱くなった。これは歯根膜線維芽細胞にとって基材への強い接着が難しくなるためと考えられる。次に界面の詳細観察のため、パターン上の細胞の断面観察として透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察を行った。全体的な傾向として、ピラーとホールとの凹部へは細胞やコラーゲン線維が侵入し難いのに対し、グループ構造の凹部へは細胞やコラーゲン線維が比較的入り易いことが分かった。このことはヒト歯根膜線維芽細胞がその形を縦長に伸展する傾向が強く、そのためグループ凹部に容易に入り易いためと考えられる。

骨系細胞： Saos-2 での石灰化では、ピラー構造で最も高い傾向を示した (図 6)。その際、サイズが直径 2~0.5 μ m・高さ 2 μ m ではピラー以外に (グループや) ホールも比較的高い活性を示した。表面組成の影響としては、プラズマ処理にて親水性化したパターン上で石灰化が促進された。骨系細胞種の影響を調べるため、MC3T3-E1、ヒト歯根膜線維芽細胞、マウス正常骨芽細胞、ラット骨髄由来間葉系幹細胞を用いて石灰化を検討したところ、MC3T3-E1、ラット間葉系幹細胞は Saos-2 と似たパターンサイズ・形状にて石灰化が高まる傾向を示した。一方、マウス正常骨芽細胞は、ピラー直径 1 μ m または 5 μ m・高さ 10 μ m で強い石灰化促進が観察された。これは骨系の細胞種でも種によりパターンの効果が一部異なる可能性を示している。パターン高さによる Saos-2 の接着斑形成への影響を調べた結果、高さの効果は大きく、高いとパターン上部で接着斑形成が弱くなる傾向があった。

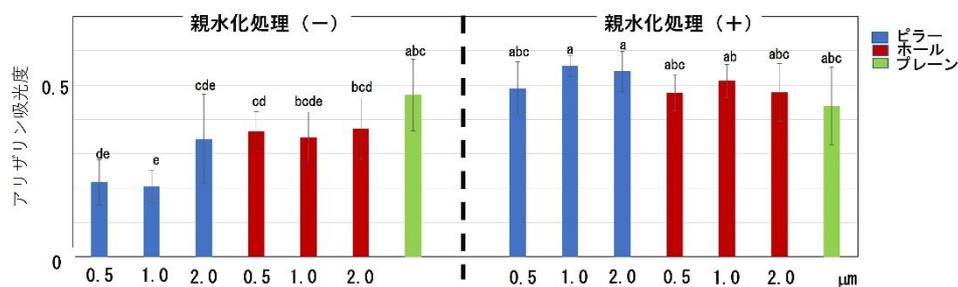


図6. マイクロ・ナノパターン上で培養したSaos-2の石灰化 (アリザリン染色) (*ピラーの直径 μ m)

血液細胞： パターン種に関わらず全体的には血小板の非選択的な付着が多く観察された。その中では 5~10 μ m のピラー構造では多くの血小板付着が観察された。パターンの凹部分に血小板が十分トラップでき、トラップされた複数の細胞同士で結合し放出され難くなるためと考えられる。これらのことは凹凸の構造により血液初期付着をコントロールできることを意味している。さらに血餅との接着を観察したところ、COP 製パターンよりもコラーゲン製パターンにて強い血餅の接着が観察された。血餅がパターンのコラーゲン線維間に入り込み融合したものと推測される。これはパターンの材質も強く影響することを意味している。以上より材質がパターンデザインに重要なパラメータであることが分かった。

(3) 動物実験

試験管内で高い活性を示した COP 製ピラーフィルム (直径 1 μ m or 5 μ m・高さ 10 μ m) をマウス骨膜付近や大腿骨に埋入し、4 週間後に組織観察を行った。骨膜付近ではパターン表面での石灰化はあまり観察されなかったが、大腿骨中では石灰化が促進された。特にピラー直径 1 μ m・高さ 10 μ m で石灰化が促進していた。再試験を含めた次の実験ではピラーおよびホールフィルム (直径 1 μ m or 5 μ m・高さ 5 μ m) をマウス大腿骨に埋入し、1 週間後と 4 週間後に組織観察と TEM 観察を行った。ピラーおよびホールでは直径 1 μ m で石灰化が促進され、特にホール直径 1 μ m・深さ 5 μ m で細胞やコラーゲンの入り込みが観察された。さらに、コラーゲン線維の配向も観察され、パターンにより ECM の配向がコントロールできる可能性が示唆された。次に、動物埋入場所の影響として皮下埋入試験を行った (図 7)。初期ではマクロファージの集積が多く観察された。その後、5 μ m のグループ間に太いコラーゲン線維束の入り込み断面 (形成) が観察された。

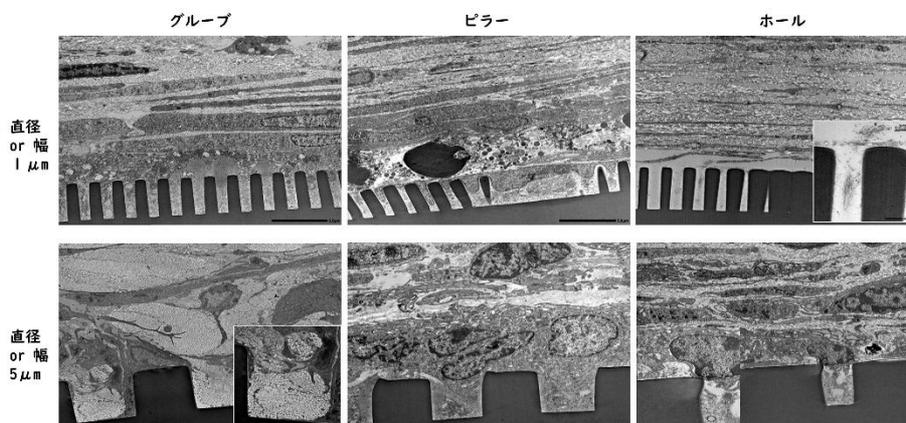


図7. マイクロ・ナノパターンの皮下埋入実験：4週後のTEM像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Akasaka Tsukasa, Tamai Miho, Yoshimura Yoshitaka, Ushijima Natsumi, Numamoto Shinichiro, Yokoyama Atsuro, Miyaji Hirofumi, Takata Ryo, Yamagata Shuichi, Sato Yoshiaki, Nakanishi Ko, Yoshida Yasuhiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Different micro/nano-scale patterns of surface materials influence osteoclastogenesis and actin structure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nano Research	6. 最初と最後の頁 4201 ~ 4211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12274-021-4026-3	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 Kaga Naoyuki, Fujimoto Hiroki, Morita Sho, Yamaguchi Yuichiro, Matsuura Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Contact Angle and Cell Adhesion of Micro/Nano-Structured Poly(lactic-co-glycolic acid) Membranes for Dental Regenerative Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dentistry Journal	6. 最初と最後の頁 124 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/dj9110124	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 Erika NISHIDA, Hirofumi MIYAJI, Tsutomu SUGAYA, and Tsukasa AKASAKA	4. 巻 14
2. 論文標題 Fabrication and Cell Behavior Assessment of Antibacterial Micro/nano-patterned Chitosan Films	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nano Biomedicine	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11344/nano.14.1	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 Akasaka Tsukasa, Hayashi Hiroshi, Tamai Miho, Yoshimura Yoshitaka, Tagawa Yoh-ichi, Miyaji Hirofumi, Nakanishi Ko, Yoshida Yasuhiro	4. 巻 64
2. 論文標題 Osteoclast formation from mouse bone marrow cells on micro/nano-scale patterned surfaces	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 237-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.04.001	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 赤坂 司, 中西 康, 吉田 靖弘	4. 巻 40
2. 論文標題 破骨細胞の吸収窩形成へのマイクロ・ナノパターンの影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科理工学会誌	6. 最初と最後の頁 31-31
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 沼本真一郎, 横山敦郎, 赤坂司, 吉田靖弘	4. 巻 66
2. 論文標題 マイクロ・ナノパターンが骨系細胞に与える影響について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 北海道外科雑誌	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) 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 Tsukasa Akasaka	4. 巻 64
2. 論文標題 Surface modification of tooth by nanoimprinting and cell response	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Japan Society for Abrasive Technology	6. 最初と最後の頁 614-617
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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 赤坂 司
2. 発表標題 微細構造表面が破骨細胞分化へ及ぼす影響
3. 学会等名 令和3年度北大細胞生物研究集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤坂 司, 中川 勝, 伊東駿也, 宮内昭浩
2. 発表標題 生体応用へ向けた細胞機能評価スクリーニング用マイクロ・ナノパターンの試作
3. 学会等名 令和3年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤坂 司
2. 発表標題 破骨細胞様細胞への分化を促進または阻害する微細構造表面
3. 学会等名 令和3年度北海道歯学会2月例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤坂 司, 中西 康, 吉田靖弘
2. 発表標題 微細構造が破骨細胞への分化に与える影響
3. 学会等名 第34回代用臓器・再生医学研究会総会/日本バイオマテリアル学会北海道ブロック第6回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤坂 司, 中西 康, 吉田靖弘
2. 発表標題 破骨細胞の吸収窩形成へのマイクロ・ナノパターンの影響
3. 学会等名 第77回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工藤円, 吉田靖弘, 横山敦郎
2. 発表標題 マイクロナノパターンの表面形状がヒト歯根膜線維芽細胞に与える影響について
3. 学会等名 日本口腔インプラント学会 第41回 東北・北海道支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼本真一郎, 赤坂 司, 吉田靖弘, 横山敦郎
2. 発表標題 マイクロ・ナノパターンが骨系細胞に与える影響について
3. 学会等名 第 33 回代用臓器・再生医学研究会総会/日本バイオマテリアル学会北海道ブロック第 5 回研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼本真一郎, 横山敦郎, 吉田靖弘
2. 発表標題 マイクロナノパターンの表面形状が細胞に与える影響について
3. 学会等名 日本口腔インプラント学会 第51回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤坂 司, 玉井美保, 吉田靖弘
2. 発表標題 破骨細胞分化誘導へのマイクロ・ナノパターンの影響
3. 学会等名 第75回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤坂 司
2. 発表標題 いろいろなマイクロ・ナノパターンの細胞培養への応用
3. 学会等名 北海道ダイバーシティ研究環境推進ネットワーク
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沼本真一郎, 赤坂 司, 吉田靖弘, 横山敦郎
2. 発表標題 マイクロ・ナノパターンが骨系細胞に与える影響について
3. 学会等名 第33回代用臓器・再生医学研究会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤坂 司
2. 発表標題 マイクロ・ナノパターニングの歯科応用へ向けて
3. 学会等名 NGL2019 次世代リソグラフィワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤坂 司
2. 発表標題 マイクロ・ナノパターンに対する血液関連細胞の細胞接着
3. 学会等名 2019 年度砥粒加工学会学術講演会 (ABTEC2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤坂 司, 玉井美保, 吉田靖弘
2. 発表標題 マイクロ・ナノ構造への血液関連細胞の付着性
3. 学会等名 第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 赤坂 司, 玉井美保, 吉田靖弘
2. 発表標題 破骨細胞分化誘導へのマイクロ・ナノパターンの影響
3. 学会等名 第 23 回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究内容 (赤坂 司) https://www.den.hokudai.ac.jp/seitaizaiyou/akasaka/Research_Map https://researchmap.jp/read0103543/ 研究者総覧 (北海道大学) https://researchers.general.hokudai.ac.jp/profile/ja.9aedc21d80a05e55520e17560c007669.html</p>
--

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	横山 敦郎 (Yokoyama Atsuro) (20210627)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	吉村 善隆 (Yoshimura Yoshitaka) (30230816)	北海道大学・歯学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	牛島 夏未 (Ushijima Natsumi) (40374558)	北海道大学・歯学研究院・技術専門職員 (10101)	
研究分担者	宮治 裕史 (Miyaji Hirofumi) (50372256)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	
研究分担者	星 淡子 (Hoshi Hiroko) (50399812)	前橋工科大学・工学部・准教授 (22303)	
研究分担者	加我 公行 (Kaga Naoyuki) (50824083)	福岡歯科大学・口腔歯学部・講師 (37114)	
研究分担者	玉井 美保 (Tamai Miho) (20619704)	北海道大学・歯学研究院・助教 (10101)	削除：2021年2月16日 研究機関の移動があったが、「経費の移動なし」で 分担研究者削除となった。

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