

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11258

研究課題名(和文)骨-リンパ系免疫システムを賦活化する脂肪由来幹細胞を用いたARONJ治療法の開発

研究課題名(英文)Transplantation effect of ADSC and SVF cells on ARONJ-like lesions in mice

研究代表者

黒嶋 伸一郎 (KUROSHIMA, Shinichiro)

長崎大学・病院(歯学系)・講師

研究者番号：40443915

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):ビスフォスフォネート製剤やデノスマブ使用患者の一部には、歯科治療に起因して顎骨壊死が起こる(BRONJとDRONJ)が、病因は不明で治療法も開発されていない。一方、脂肪組織由来幹細胞(ADSC)や非培養脂肪組織由来SVF細胞は硬軟組織に抗炎症性作用や再生作用を持つ。本研究では、ADSCやSVFをマウスBRONJ/DRONJ様病態モデルに移植してその効果を検討した。その結果、ADSCとSVFの移植はマウスBRONJ様病態を緩解することが分かったが、SVF移植の方が、有意に効果が高かった。以上から、非培養脂肪組織由来SVF細胞移植はBRONJの新規治療法になり得ることが考えられた。

研究成果の概要(英文): It has been reported that BRONJ and DRONJ occurred in patients taking bisphosphonates and denosumab, respectively. However, the exact mechanism of ONJ is not clear. Moreover, definitive treatment strategies for ONJ have not been developed. On the other hand, adipose-derived stem cells and non-cultured stromal vascular fraction cells of adipose tissue have been demonstrated to have anti-inflammatory and regenerative effects on several injured tissues. Hence, the aim of this study was to investigate the transplantation effects of ADSC and SVF cells on BRONJ- and DRONJ-like lesions in mice. Both transplantation of ADSC and SVF ameliorated BRONJ- and DRONJ-like lesions. This healing effect was stronger SVF vs. ADSC transplantation. Hence, transplantation of non-cultured SVF cells of adipose tissue would become a novel treatment strategy of ONJ in human.

研究分野：補綴系歯学関連

 キーワード：ビスフォスフォネート製剤 デノスマブ 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 細胞治療 非培養SVF細胞 病因  
治療法

## 1. 研究開始当初の背景

ビスフォスフォネート (BP) 製剤は骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移に対する有効性の高い治療薬である。しかし 2003 年の報告<sup>1)</sup>を契機として、BP 製剤使用患者の一部に顎骨壊死 (ONJ) が認められることが明らかとなってきた。一方、BP 製剤と同様の使用目的で、2012 年にデノスマブ [Receptor Activator of NF-κB Ligand (RANKL) に対する抗体; ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤] が日本で認可された (BP 製剤とデノスマブを合わせて骨吸収抑制薬と呼ぶ)。デノスマブは BP 製剤と比較して、骨密度の増加率が高い<sup>2)</sup>、経済効率が良い<sup>3)</sup>、ならびに悪性腫瘍の骨転移治療効果が高い<sup>4,5)</sup>、という利点を有することから、今後は使用頻度が急増すると考えられる。ところが、開発当初は ONJ が起こらないと報告されていたデノスマブ<sup>6,7)</sup>は、BP 製剤と同程度に ONJ を起こすことが次第に明らかとなってきた (それぞれ BRONJ、DRONJ とよぶ)<sup>8,9)</sup>。ONJ は患者の QOL を著しく低下させ、その後の歯科治療に多大な影響を与えることから、デノスマブを含む骨吸収抑制薬による ONJ (antiresorptive agent-induced ONJ: ARONJ) の病因解明と治療法の開発は急務である。現在、BP 製剤誘発性 ONJ の基礎研究に関する科学的根拠の高い研究論文は、我々の報告<sup>10-12)</sup>を含めてわずかに 10 報程度であり、ましてやデノスマブ誘発性 ONJ の病因解明と治療方法に関する研究論文は国内外に存在しない (研究代表者は、PTH 製剤を用いた BP 製剤誘発性 ONJ の治療の可能性を報告した<sup>12)</sup>が、PTH 製剤は 2 年以上の使用が禁止され、ONJ の頻度が高い悪性腫瘍患者には使用禁忌であるため、臨床的には確実性の高い ONJ 治療法とは言い難い)。

一方、脂肪組織には骨形成とリンパ管新生を同時に賦活化する幹細胞が大量に含まれ<sup>13,14)</sup>、採取の簡便性から再生療法への応用が強く期待されている。我々は、患者から採取した頬脂肪体由来の幹細胞が骨形成能を有することを証明し、既に顎骨欠損に対する再生療法への応用の可能性を検討している<sup>15)</sup>。すなわち、2 種類の薬剤誘発性 ONJ の発症機構がともに骨 - リンパ系免疫システムに起因するならば、脂肪組織由来幹細胞 (Adipose-derived stem cell: ADSC) を用いて ARONJ に対する治療法を開発できるのではないかと考えた。

参考文献 (網掛けは我々の過去の業績): 1) Marx RE. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003, 2) Bwown JP et al. *J Bone Miner Res.* 2009, 3) Jönsson B et al. *Osteoporosis Int.* 2011, 4) Lipton A et al. *Eur J Cancer.* 2012, 5) Henry D et al. *Support Care Cancer.* 2014, 6) Smith MR et al. *N Engl J Med.* 2009, 7) Cummings SR et al. *N Engl J Med.* 2009, 8) Fizazi K et al. *Lancet.* 2011, 9) Peddi P et al. *Cancer Treat Rev.* 2013, 10) Kuroshima S et al. *Endocrinology.* 2012, 11)

Kuroshima S et al. *Bone.* 2013, 12) Kuroshima S et al. *Osteoporosis Int.* 2014, 13) Levi B et al. *Stem Cells.* 2011, 14) Shimizu Y et al. *J Am Heart Assoc.* 2012, 15) Shiraishi T et al. *J Dent Res.* 2012.

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、デノスマブ誘発性 ONJ が BP 誘発性 ONJ と同じ病因であることを証明し、骨 - リンパ系免疫機構を賦活化する脂肪由来幹細胞を用いて、両方の薬剤誘発性 ONJ を同時に解決する治療法を開発することにある。

## 3. 研究の方法

下記の 3 つの実験を行うことで、本研究目的を基礎的に達成できると判断した。なお、当初の研究目的には含まれていなかったが、培養過程が必要で、歯科領域では認可が通りにくい脂肪組織由来幹細胞 ADSC よりも、培養過程が不要で、歯科領域では認可される可能性がある脂肪組織由来非培養 Stromal Vascular Fraction (SVF) 細胞も抗炎症効果と組織再生効果を有するため、ADSC と SVF の移植効果を比較検討することとした。

### (1) マウス BRONJ 様病態モデルの作製

BRONJ は絶対数が女性に多く (なりやすさには差異がない)、悪性腫瘍 (特に多発性骨髄腫の患者) で BP 製剤を使用する患者の抜歯後に最も起こりやすいことが報告されている。そこでまず、悪性腫瘍患者に使用されるゾレドロネートを 3 週間投与して抜歯を行い、その 2 週と 4 週間後にマウスを屠殺し、抜歯部位の硬軟組織治癒を検索した。興味深いことに、ゾレドロネート単独投与では抜歯窩治癒不全は全く起こらず、硬軟組織治癒ともほぼ正常で、本研究で用いたゾレドロネートの濃度や投与期間では、再現性をもって BRONJ 様病態は惹起されなかった。ゾレドロネートは悪性腫瘍治療のために用いないため、濃度や投与期間を変えてゾレドロネート単独投与による BRONJ 様病態の惹起ではなく、臨床状況に近づけて、多発性骨髄腫の治療薬のひとつであるアルキル化剤のシクロフォスファミドをゾレドロネートと併用投与することで BRONJ 様病態を惹起できるのではないかと考えた。

### (2) マウス DRONJ 様病態モデルの作製

次いでマウス DRONJ モデルの作製を検討した。作製方法は、ゾレドロネートを用いた (1) に準じて作製した。なお、デノスマブは齧歯動物には効果を示さないことから、我々の過去の研究でマウスの口蓋創部に影響を示すことが証明されている抗 RANKL 抗体を使用した。

### (3) ADSC と脂肪組織由来非培養 SVF 細胞移植による BRONJ 様と DRONJ 様病態モデルへの移植効果の検討

上記で開発した、各種 ONJ 様病態モデル (BRONJ 様病態モデルと DRONJ 様病態モデル) を用いた。各種マウスモデルの抜歯直後に、ADSC と SVF 細胞を尾静脈から注入して細胞移植を行い、その 2 週間後にマウスを屠殺して抜歯部位における硬軟組織治癒を比較解析した。

### (4) 各種解析, 定量解析, 統計解析

口腔内写真撮影による創部閉鎖の有無確認と、口腔内写真による創部面積の定量解析、マイクロ CT 撮像による 3 次元的構造解析、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、酒石酸抵抗性フォスファターゼ (TRAP) 染色、ピクロシリウスレッド染色]、ならびに各種免疫染色 (CD31, LYVE-1, F4/80, CD206) をして定量解析と統計を行った。

## 4. 研究成果

### (1) マウス BRONJ 様病態モデルの作製

ゾレドロネートの単独投与に抜歯を組み合わせて抜歯窩治癒を検索したが、抜歯後 2 週間の時点で、硬軟組織の治癒は遅延しなかった。

次いで、シクロフォスファミドの単独投与と抜歯を組み合わせ、抗癌剤と抜歯が創傷治癒に与える影響を検索した。その結果、予想通りではあったが、シクロフォスファミドの単独投与は抜歯窩治癒を遅延させた。しかし、抜歯 4 週間後には創部は閉鎖し、ほぼ正常な治癒が認められた。

そして最後に、シクロフォスファミドとゾレドロネートの併用投与に抜歯を組み合わせ、抜歯後の硬軟組織治癒を検索した。すると驚いたことに、抜歯後 4 週間であっても、ほぼすべての抜歯窩は創部が閉鎖し、有意な空の骨小腔増大に伴う大量の壊死骨と新生骨の減少が起こり、軟組織では創部の大きな開放に加え、コラーゲン線維産生の有意な低下や多形核白血球浸潤の著しい亢進など、抜歯部硬軟組織は大きく治癒不全を起こして、BRONJ 様病態を呈していると判断できた。すなわち本研究により作製された動物モデルを、マウス BRONJ 様病態モデルと名付けた。

### (2) マウス DRONJ 様病態モデルの作製

(1) の BRONJ 様病態モデルと同様に抗 RANKL 抗体とシクロフォスファミドの併用投与に抜歯を組み合わせ、抜歯窩治癒の検索を行った。その結果、抗 RANKL 抗体とシクロフォスファミドの併用投与に抜歯を組み合わせると、硬軟組織の治癒不全が惹起されることが分かった。我々はこれをマウス DRONJ 様病態モデルと名付け、マウス BRONJ 様病態とは区別した。

### (3) ADSC と SVF 細胞移植の ONJ 様病態に関する効果

マウス BRONJ 様病態モデルに対して、抜歯直後に ADSC と SVF 細胞をそれぞれ移植した。その結果、ADSC 移植は肉眼的な BRONJ を軽減した。ところが抜歯 2 週間の評価では、創部軟組織は閉鎖するものの、硬組織には大きな変化は認められず、抜歯窩はそのままであった。一方、脂肪組織由来非培養 SVF 細胞移植は、ADSC 移植と同様に肉眼的な BRONJ を著しく軽減した。硬組織治癒において、SVF 移植は壊死骨を減少して新生骨を有意に増大させ、抜歯窩を満たして骨密度も上昇させていた。一方、軟組織において、SVF 移植は多形核白血球の有意な減少、血管新生とコラーゲン線維産生の有意な増加を伴うほぼ完全な創部閉鎖を誘発した。さらに興味深いことに、BP 製剤の投与で有意に増加した TRAP 陽性単核細胞と TRAP 陽性遊離破骨細胞は、SVF 移植で有意に減少し、生理食塩水を投与していた (コントロール) 群と同様数にまで減少していた。以上から、非培養脂肪組織由来 SVF 細胞移植は BRONJ 様病態を緩解させ、さらには培養過程がないことから、ADSC よりも有用な BRONJ の治療戦略になり得ることが証明された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Egashira K, Sumita Y<sup>\*</sup>, Zhong W, Takashi I, Ohba S, Nagai K, Asahina I. Bone marrow concentrate promotes the bone regeneration with a suboptimal-dose BMP-2. *PLoS ONE*. 13(1): e0191099, 2018. (査読有)
2. Noda S, Sumita Y<sup>\*</sup>, Ohaba S, Yamamoto T, Asahina I. Soft tissue engineering with micronized-gingival connective tissues. *J Cell Physiol*. 233(1):249-258. 2018. (査読有)
3. 黒嶋伸一郎, 加来 賢, 石本卓也, 佐々木宗輝, 中野貴由, 澤瀬 隆. 歯科補綴学における骨質のパラダイムシフト. *日補綴会誌*. 10(1): 1-15. 2018. (査読有)
4. Kuroshima S<sup>†\*</sup>, Sasaki M<sup>†</sup>, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T. Transplantation of Non-cultured Stromal Vascular Fraction Cells of Adipose Tissue Ameliorates Osteonecrosis of the Jaw-like Lesions in Mice. *J Bone Miner Res*. 33 (1): 154-166. 2018. doi: 10.1002/jbmr.3292. (\*Corresponding author, †Authors contributed equally to this work.). (査読有)
5. Akita Y<sup>†</sup>, Kuroshima S<sup>†\*</sup>, Nakajima K, Hayano H, Kanai R, Sasaki M, Sawase T. 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.* 2017. doi: 10.1007/s00774-017-0872-1. (\*Corersponding author, †Authors contributed equally to this work.). (査読有)
6. **住田吉慶**: 難治性口腔疾患を対象とした再生医療. 長崎県歯科医師会学術誌, 第 2 巻 1 号, 37-41, 2017. (査読有)
  7. **Kuroshima S.** Dental Implant Treatment in Patients Receiving Anti-resorptive Agents. *Clin Calcium.* 27(10): 1453-1459. 2017. doi: CliCa171014531459. (査読有)
  8. **Kuroshima S\***, Kaku M, Ishimoto T, **Sasaki M**, Nakano T, Sawase T. A paradigm shift for bone quality in dentistry: A literature review. *J Prosthodont Res.* 61(4): 353-362. 2017. doi: 10.1016/j.jpor.2017.05.006. (\*Corersponding author) (査読有)
  9. **Kuroshima S\***, Kaku M, Matsuura T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sawase T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw; What Should We Do as Prosthodontists? *J Prosthodont Res.* 60(4): 229-230. 2016. (査読有)
  10. **Kuroshima S.** Salihi ZA, Yamashita J. Mouse Anti-RANKL Antibody Delays Oral Wound Healing and Increases TRAP-Positive Mononuclear Cells in Bone Marrow. *Clin Oral Investig.* 20(4): 727-736. DOI: 10.1007/s00784-015-1550-0. 2016. (査読有)
  11. Kakehashi H, Ando T, Minamizato T, Nakatani Y, Kawasaki T, Ikeda H, **Kuroshima S.** Kawakami A, Asahina I. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int J Oral Maxillafac Surg.* 44(12): 1558-1564. 2015. doi: 10.1016/j.ijom.2015.07.018. (査読有)
  12. **黒嶋伸一郎**: 骨吸収抑制薬がもたらす顎骨壊死 - 最新情報と歯科治療への留意点 - . 長崎県歯科医師会学術誌 . 1(1): 1-6.2015. (査読有)
- [学会発表](計 24 件)
1. **黒嶋伸一郎** . 顎骨壊死の科学的エビデンスと実際 . 公益社団法人 日本歯科先端研究所 平成 29 年度 学術講演会 . 公益社団法人 日本歯科先端研究所学術会誌 . 24(1) : 32. 2018 . 2018 年 3 月 12 日 (12 日発表). ステーションコンファレンス東京 (東京).
  2. 早野博紀, **黒嶋伸一郎**, 中島和慶, 澤瀬 隆 . 骨吸収抑制薬の投与がマウス抜歯窩治癒に与える影響 . 公益社団法人日本口腔インプラント学会第 35 回九州支部学術大会 プログラム・抄録集 . p58 . 2018 年 1 月 27 - 28 日 (27 日発表) . 北九州国際会議場 (博多) .
  3. Matsumoto C, **Kuroshima S.** Inaba N, Uto Y, Sawase T. Oral bisphosphonate and dexamethasone combination therapy severely induced osteonecrosis of the jaw-like lesions around implants in rat maxillae. 26th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration. 10/5-7/2017 (6 日発表) (Madrid, Spain). Presentation number BR-45.
  4. 松本知生, **黒嶋伸一郎**, 加藤初実, 稲葉菜緒, 右藤友督, 澤瀬 隆 . ビスフォスフォネート製剤とステロイド製剤の併用療法はインプラント周囲に顎骨壊死を惹起する . 公益社団法人日本口腔インプラント学会 第 47 回学術大会プログラム・抄録集 日本口腔インプラント学会誌 . 第 30 巻特別号 . P356 . 2017 年 9 月 22 - 24 日 (24 日発表) . 仙台サンプラザ, 仙台国際センター (宮城) .
  5. **黒嶋伸一郎**, 中島和慶, 玉城沙貴, 早野博紀, **佐々木宗輝**, 澤瀬 隆 . 抜歯部軟組織の血管新生抑制は薬剤関連顎骨壊死の主原因ではない . 公益社団法人日本口腔インプラント学会 第 47 回学術大会プログラム・抄録集 日本口腔インプラント学会誌 . 第 30 巻特別号 . P354 . 2017 年 9 月 22 - 24 日 (24 日発表) . 仙台サンプラザ, 仙台国際センター (宮城) .
  6. **黒嶋伸一郎**, **佐々木宗輝**, 中島和慶, 玉城沙貴, 早野博紀, 澤瀬 隆 . 薬剤関連顎骨壊死の基礎・臨床研究の現状とその予防・治療戦略 . アップデートシンポジウム . 第 59 回歯科基礎医学会学術大会 . プログラム抄録集 . P130 . 2017 年 9 月 16 - 18 日 (16 日発表) . 松本歯科大学 (松本, 長野) .
  7. **黒嶋伸一郎** . Beyond Drug Holiday , 休薬をせずに ONJ 発生を予防, 抑える手立てを探る . 「ONJ の発症メカニズムと治療法の探索」一般社団法人日本骨代謝学会第 35 回日本骨代謝学会学術集会 . 2017 年 7 月 27 ~ 29 日 (29 日発表) . ホテル日航福岡 (福岡) .
  8. **黒嶋伸一郎**, 中島和慶, **佐々木宗輝**, 玉城沙貴, 早野博紀, 澤瀬 隆 . 抜歯部軟組織の血管新生抑制は薬剤関連顎骨壊死の主原因とはならない . 公益社団法人日本補綴歯科学会 第 126 回学術大会 . 公益社団法人日本補綴歯科学会 第 126 回学術大会プログラム・抄録集 日本補綴歯科学会誌 . 9 巻 126 回特別号 . p55 . 2017 年 7 月 1 - 2 日 (2 日発表) . パシフィコ横浜 (横浜) .
  9. **Kuroshima S.** **Sasaki M.** Nakajima K, Tamaki S, Sawase T. Anti-angiogenesis in tooth extraction sockets is not the main cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. Joint meeting of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society and the International

- Federation of Musculoskeletal Research Societies. ANZBMS-IFMRS in conjunction with JSBMR. 06/17-21/2017 (19 日発表) (Brisbane, Queensland Australia). Program. p41. Presentation number #172.
10. **Kuroshima S, Sasaki M**, Nakajima K, Sawase T. ADRC transplantation rescues impaired tooth extraction healing in mice. 95th General Session & Exhibition of the IADR. 03/22-25/2017 (23 日発表) (San Francisco, Calif, USA). Scientific Program. p165. Presentation number #1497.
  11. Nakajima K, **Kuroshima S, Sasaki M**, I Y, **Sumita Y**, Asahina I, Sawase T. QQ-MNCs transplantation promotes impaired oral wound healing in mice. 95th General Session & Exhibition of the IADR. 03/22-25/2017 (23 日発表) (San Francisco, Calif, USA). Scientific Program. p163. Presentation number #1442.
  12. 秋田ヨリ, **黒嶋伸一郎**, 中島和慶, **佐々木宗輝**, 右藤友督, 澤瀬 隆. 抗癌剤とビスフォスフォネート製剤の併用で起こる抜歯窩治癒不全の病因探索. 公益社団法人日本口腔インプラント学会第 34 回九州支部学術大会. 公益社団法人日本口腔インプラント学会第 34 回九州支部学術大会プログラム・抄録集. p70. 2017 年 1 月 21 日~1 月 22 日 (22 日発表). 熊本市民会館 (熊本).
  13. **黒嶋伸一郎**, **佐々木宗輝**, 中島和慶, 澤瀬 隆. 抜歯窩治癒不全の硬軟組織治癒を促進する脂肪組織由来幹細胞移植が骨髄の微小環境に与える影響. 第 46 回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会. 第 29 巻特別号. p61. 2016 年 9 月 16 日~9 月 18 日 (18 日発表). 名古屋国際会議場 (名古屋).
  14. 中島和慶, **黒嶋伸一郎**, **佐々木宗輝**, 井隆司, **住田吉慶**, 朝比奈 泉, 澤瀬 隆. 血管内皮前駆細胞を主体とする培養濃縮細胞群移植によるビスフォスフォネート製剤関連抜歯窩治癒不全に対する治療効果の検証. 第 46 回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会. 第 29 巻特別号 p163. 2016 年 9 月 16 日~9 月 18 日 (17 日発表). 名古屋国際会議場 (名古屋).
  15. **Kuroshima S, Sasaki M**, Nakajima K, Sawase T. Effect of transplantation of adipose-derived regenerative cells on impaired tooth extraction healing and bone marrow microenvironment. The Joint Annual Scientific Meetings 2016 of the Endocrine Society of Australia, the Society for Reproductive Biology and the Australia and New Zealand Bone & Mineral Society. 08/21-08/24/2016 (Gold Coast, QLD, Australia). Scientific Program. p5. Presentation number #318. 22 日発表.
  16. **黒嶋伸一郎**, **佐々木宗輝**, 中島和慶, 右藤友督, 澤瀬 隆. 脂肪組織由来細胞移植がビスフォスフォネート製剤関連抜歯窩治癒不全に与える影響. 第 34 回日本骨代謝学会学術集会. プログラム抄録集. p224. 2016 年 7 月 20 - 23 日 (23 日発表). 大阪国際会議場 (大阪).
  17. **黒嶋伸一郎**, **佐々木宗輝**, 中島和慶, 青木ヨリ, 澤瀬 隆. 脂肪組織由来幹細胞による薬剤関連抜歯窩治癒不全への硬軟組織治癒促進効果. 公益社団法人日本補綴歯科学会 第 125 回学術大会プログラム・抄録集 日本補綴歯科学会誌・8 巻 125 回特別号. p43. 2016 年 7 月 8 - 10 日 (9 日発表). 石川県立音楽堂, ANA クラウンプラザホテル金沢 (石川).
  18. **住田吉慶**, **黒嶋伸一郎**, 澤瀬 隆, 朝比奈 泉. 難治性口腔疾患を対象とした再生療法—基礎から臨床研究段階までの長崎大学の取り組み—. 第 16 回長崎口腔科学フォーラム, 長崎, 2016.
  19. **黒嶋伸一郎**, 加来 賢, 石本卓也, **佐々木宗輝**. 骨質研究がもたらす歯科補綴治療のイノベーション. 公益社団法人日本補綴歯科学会 第 125 回学術大会プログラム・抄録集 日本補綴歯科学会誌・8 巻 125 回特別号. p103. 2016 年 7 月 8 - 10 日 (8 日発表). 石川県立音楽堂, ANA クラウンプラザホテル金沢 (石川).
  20. **黒嶋伸一郎**. インプラント治療と顎骨壊死を考える. 公益社団法人日本口腔インプラント学会 第 36 回東北・北海道支部学術大会 プログラム・抄録集. p27. 2016 年 7 月 2, 3 日. (2 日発表) アイーナいわて県民情報交流センター (岩手).
  21. **黒嶋伸一郎**. 口腔癌に罹患した高齢者に対する広範囲顎骨支持型補綴装置の応用. 一般社団法人日本老年歯科医学会第 27 回総会・学術大会 プログラム・抄録集. p259. 2016 年 6 月 18, 19 日. (18 日発表) アスティとくしま (徳島). 認定医ケースプレゼンテーション.
  22. 青木ヨリ, **黒嶋伸一郎**, **佐々木宗輝**, 中島和慶, 澤瀬 隆. 抗癌剤とビスフォスフォネート製剤の併用がマウス抜歯窩の治癒に与える影響. 公益社団法人日本口腔インプラント学会 第 33 回九州支部学術大会 プログラム・抄録集. p53. 2016 年 1 月 30, 31 日. (30 日発表) 佐賀市文化会館 (佐賀).
  23. **Kuroshima S, Sasaki M**, Nakajima K, Aoki Y, Sawase T. EFFECT OF ADIPOSE-DERIVED REGENERATIVE CELLS ON IMPAIRED ORAL WOUND HEALING IN MICE. Australian New Zealand Bone & Mineral Society Annual Scientific Meeting 2015. 11/01-11/04/2015 (Hobart, Tasmania, Australia). Scientific Program. p19. Presentation number #P92.

24. Nakajima K, **Kuroshima S**, **Sasaki M**, Aoki Y, **Sumita Y**, Takashi I, Asahina I, Masuda H, Asahina T, Sawase T. INFLUENCE OF ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS ON INTRAORAL WOUND HEALING IN MICE. Australian New Zealand Bone & Mineral Society Annual Scientific Meeting 2015. 11/01-11/04/2015 (Hobart, Tasmania, Australia). Scientific Program. p19. Presentation number #P88.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等  
なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

黒嶋 伸一郎 (KUROSHIMA, Shinichiro)  
長崎大学・病院(歯学系)・講師  
研究者番号: 40443915

##### (2) 研究分担者

住田 吉慶 (SUMITA, Yoshinori)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
准教授  
研究者番号: 50456654

佐々木 宗輝 (SASAKI, Muneteru)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
助教  
研究者番号: 10706336

##### (3) 連携研究者

石崎 明 (ISHISAKI, Akira)  
岩手医科大学・歯学部・教授  
研究者番号: 20356439

大塚 正人 (OTSUKA, Masato)  
東海大学・医学部・准教授  
研究者番号: 90372945