

平成 30 年 6 月 19 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：15K11166

研究課題名(和文)インプラント埋入誘発性BP製剤関連顎骨壊死モデルによる病態解析とリスク因子の探索

研究課題名(英文)Development of implant and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rats

研究代表者

加藤 初実 (KATO, Hatsumi)

長崎大学・病院(歯学系)・医員

研究者番号：30613608

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(BP)製剤関連顎骨壊死(BRONJ)が報告され10年以上が経過したが、近年ではBP製剤使用患者がインプラント治療を行い、その後BRONJになることが報告され始めた。本研究の目的は、インプラント関連BRONJ様病態モデルを開発して病因と病態を解明することにある。その結果、BP製剤とステロイドの併用投与はインプラント周囲にBRONJ様病態を高頻度に惹起した。インプラント周囲軟組織は大きく欠損して壊死骨が露出し、大量の多形核白血球が浸潤していた。以上の所見は、インプラント関連BRONJの科学的基盤構築に大きく寄与するものである。

研究成果の概要(英文):Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) was first reported in 2003. Recently, it has been reported that BRONJ around dental implant occurred in patients taking bisphosphonates. However, the exact mechanism and pathology of BRONJ around dental implant are unknown. The aims of this study were 1) to develop BRONJ-like lesions around implant using Rats, and 2) to histologically investigate pathology of BRONJ-like lesions. Bisphosphonate/dexamethasone combination therapy, but not bisphosphonate monotherapy prevalently induced BRONJ-like lesions around implants with extended open wound, exposed necrotic bone and severe infiltration of polymorphonuclear cells in the connective tissue of tooth extraction sockets. Our findings may contribute to scientific evidences in related to BRONJ around dental implant.

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 BRONJ デンタルインプラント 病因 病態

1. 研究開始当初の背景

日本骨粗鬆症学会によれば日本の骨粗鬆症患者数は約 1300 万人であり、これは 60 歳以上の 3 人に 1 人が骨粗鬆症であることを意味する¹⁾。ビスフォスフォネート (BP) 製剤は、破骨細胞の活動を抑制して骨量を増大し、骨粗鬆症と悪性腫瘍の骨転移治療に対して頻用される極めて有効な薬剤である²⁾。ところが 2003 年以降、BP 製剤使用患者の一部には顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) が起こり、その約 70% が抜歯に起因することが明らかとなってきた^{3,4)}。なお、医療用医薬品市場調査では、人口動態の変化に応じて今後の BP 製剤の使用頻度の激増が予想されている⁵⁾。さらに近年では、日本は欧米諸国と比較して、BRONJ 患者における経口 BP 製剤使用患者の割合が 4 倍も多いことが明らかとなってきた⁶⁾。BRONJ は発現頻度こそ高くないものの、一旦発症すると理想的な補綴治療も行えなくなり、患者の QOL は著しく低下する。加えて BRONJ に関する科学的根拠の高い基礎研究は研究代表者らの報告⁷⁻⁹⁾ も含めてわずかに 10 報程度しかなく、現在のところ有効な治療方法もない。

従来、欠損補綴治療には固定性補綴装置や可撤性補綴装置が用いられてきたが、近年ではインプラント治療がその地位を確立し、現在では 10 人に 1 人がインプラント治療を受けており、最近では、インプラント治療を希望する BP 製剤使用患者がさらに増加している。国内では 2008 年に日本口腔外科学会¹⁰⁾ が、また 2012 年には BP 関連顎骨壊死検討委員会¹¹⁾ が治療ガイドラインを作成しているが、インプラント治療についての明言はなされていない。ところが 2014 年 6 月に AAOMS (アメリカ口腔顎顔面外科学会) が、「有効なデータがないものの、インプラント治療は抜歯と同様の BRONJ リスクを有する治療方法である」¹²⁾ と提言した。加えて BP 製剤がインプラント治療にどのようなリスクをもたらすのかを詳細に検討した科学的根拠の高い論文は国内外には存在せず、当然 BP 製剤服用患者に対するインプラント治療のガイドラインも国内外に存在しないことから、歯科治療を行う上で BP 製剤とインプラント治療との関連性を明らかにすることは急務である。我々は、注射 BP 製剤と抗癌剤に抜歯を併用して作製したマウス BRONJ モデル (発現頻度 80%)⁸⁾ と、経口 BP 製剤とステロイド製剤に抜歯を併用して作製したラット BRONJ モデル (発現頻度 86%)⁹⁾ を開発してきた。一方、当講座ではラットを用いたインプラントに関する研究も行っており、ラットインプラントモデルも既に確立していることから、ラット BRONJ モデルをインプラント研究に応用すれば、BP 製剤がインプラント周囲硬・軟組織に与える影響の解析が可能となり、治療ガイドラインの作成に大きく貢献できると考えた。

参考文献 (網掛けは我々の過去の業績)

1) 日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン. p1-167. 2011 年版, 2) Green JR. *Semin Oncol.* 23(6): 4-10. 2001, 3) Marx RE. *J Oral Maxillofac Surg.* 61(9): 1115-1117. 2003, 4) Reid IR and Cornish J. *Nat Rev Rheumatol.* 8(2): 90-96. 2011, 5) 医療用医薬品データブック株式会社富士経済 p1-446. 2012, 6) Urade M et al. *J Oral Maxillofac Surg.* 69(11): e364-e371. 2011. 7) Kuroshima S et al. *Endocrinology.* 153(1):17-28. 2012, 8) Kuroshima S et al. *Bone.* 56(1):101-109. 2013. 9) Kuroshima S et al. *Osteoporosis Int.* 25(3):1141-1150. 2014, 10) 日本口腔外科学会. ビスフォスフォネート製剤と顎骨壊死. p1-16. 2008, 11) ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会. ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー (改定追補 2012 版) 2012, 12) Ruggiero SL et al. *J Oral Maxillofac Surg.* 72(10): 1938-1956. 2014. (AAOMS Position paper 2014 Update)

2. 研究の目的

本研究は、インプラント埋入誘発型 BP 製剤関連 ONJ 様モデルを作製して ONJ のリスク判定と病態解明を行い、安全なインプラント治療ガイドラインを作成するための基礎的な科学的根拠を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) インプラント埋入

研究代表者らが開発したインプラントを第 1 大臼歯抜歯後 15 週で埋入する。

(2) BRONJ の定義: 臨床的な BRONJ stage 0 (骨露出・骨壊死なし) は、その 50% の患者が骨露出へ移行する¹⁾ ため、実際は骨壊死が起こっている可能性が高い。以上から本研究では、上皮閉鎖を伴う骨壊死は BRONJ stage 0 として扱う (上皮閉鎖を伴う骨壊死のステージ分類がないため)。

(3) 使用薬剤

BP 製剤には臨床的使用頻度が高いアレンドロネート (フォサマック®) を、またステロイド製剤には、デキサメサゾン (DEX) を使用する。我々は、ラットは抜歯後 3 週で完全な骨治癒を起こすことを証明している²⁾ ことから、薬剤の投与濃度と投与頻度は、研究代表者らの報告³⁾ と Tanaka M らの報告⁴⁾ を参考にし、投与期間はインプラント埋入 12 週間前から開始し、埋入後は 3 週間投与することとした。また DEX はインプラント埋入 2 週間前から開始し、埋入後は 3 週間投与することとした。インプラント埋入後 3 週間でラットを屠殺した。

(4) 解析方法

インプラント埋入後3週でラットを屠殺し、インプラント周囲硬軟組織を比較解析する。すなわち組織切片は、低温長時間脱灰後(21日間)にインプラントを撤去後に作製する。なお、BRONJが破骨細胞、単球・マクロファージ系細胞、リンパ管内皮細胞に異常を起こすことが明らかにされているため⁵⁾これらも詳細に解析する。また、硬軟組織とも遺伝子を取得し、各薬剤条件での遺伝子発現の相違を解明する(純粋な骨細胞の遺伝子採取は研究分担者の報告に従う⁶⁾)。

最終的には、ONJの潜在的リスクや決定的リスクとなる条件や、リスクにならない条件を検討して動物モデルのガイドラインを作成し、実際のインプラント治療に対するBP製剤やステロイド製剤使用患者へのインプラント治療ガイドライン作成への足がかりとする。

参考文献(網掛けは我々の過去の業績)

1) O'Ryan FS et al. *J Oral Maxillofac Surg* 67(7): 1363-1372. 2009, 2) Kuroshima S et al. *J Dent Res*. 92(6):553-559. 2013, 3) Kuroshima S et al. *Osteoporosis Int*. 25(3): 1141-1150. 2014, 4) Tanaka M et al. *Bone*. 43(5):894-900. 2008, 5) Kuroshima S et al. *Bone*. 56(1):101-109. 2013, 6) Kuroshima S et al. *Calcif Tissue Int*. 92(6):576-585. 2013

4. 研究成果

実験群は、生理食塩水投与群(コントロール群)、アレンドロネート単独投与群、デキサメサゾン単独投与群、ならびにアレンドロネートとデキサメサゾンの併用投与群とした。屠殺時の肉眼所見と口腔内写真の定量解析から、生理食塩水投与群とアレンドロネート単独投与群においては、すべてにおいて創部閉鎖が認められ、インプラント周囲の軟組織は正常に治癒しているように見えた。一方デキサメサゾン投与群の一部と、アレンドロネートとデキサメサゾンの併用投与群の全てで、インプラント周囲軟組織が創部開放して骨露出が認められた。定量解析の結果、創部開放面積はアレンドロネートとデキサメサゾン併用投与群で有意に大きいことが分かった。

一方、マイクロCTによる3次元的構造解析の結果、アレンドロネートとデキサメサゾン併用投与群は、他の3群と比較して有意に抜歯窩の骨新生が少なかった。また、アレンドロネート投与は、デキサメサゾンの有無に関わらず骨密度を有意に増大させており、長管骨でも同様にアレンドロネート投与はデキサメサゾンの有無に関わらず骨量と骨密度を増大させていたことから、本研究で使用したアレンドロネートは薬剤効果を間違いなく示していることが確認された。

次いで組織検索を行った。アレンドロネート投与は、デキサメサゾンの有無に関わらず、長管骨と上顎骨における破骨細胞数を有意減少させた。また、コントロール群とアレンドロネート単独投与群においては、インプラント周囲骨組織に壊死骨はほとんど認められなかったのに対し、デキサメサゾン単独投与群とアレンドロネートとデキサメサゾン併用投与群ではインプラント周囲骨に壊死骨が認められ、その程度はアレンドロネートとデキサメサゾン併用投与群で圧倒的に多かった。軟組織治癒に関しては、デキサメサゾン単独投与群と、アレンドロネートとデキサメサゾン併用投与群で有意な炎症性細胞浸潤が認められ、コラーゲンの産生も有意に抑制されていた。炎症性細胞の浸潤程度とコラーゲン産生の抑制程度は、デキサメサゾン併用投与群よりもアレンドロネートとデキサメサゾン併用投与群で有意にひどくなっていることが分かった。

以上から、本研究で作成した動物モデルは、インプラントが関連するBRONJに対する化学的根拠の基盤構築に極めて有用で、今後は病因の解明や治療法の開発にも貢献できる可能性が考えられた。

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13件)

1. Kato H, Kuroshima S^{*}, Uto Y, Inaba N, Sawase T. Effect of marginal designs on bone architecture around dental implants under occlusal loaded conditions in beagle dogs. *Journal of Oral Implantology*. 44(1): 37-45. 2018. 10.1563/aaid-joi-D-17-00020. (査読有)
2. 黒嶋伸一郎, 加来 賢, 石本卓也, 佐々木宗輝, 中野貴由, 潭淵 隆. 歯科補綴学における骨質のパラダイムシフト. *日補綴学会誌*. 10(1): 1-15. 2018. (査読有)
3. Akita Y[†], Kuroshima S^{†*}, 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. (*Corresponding author, [†]Authors contributed equally to this work.). (査読有)
4. Kuroshima S. Dental Implant Treatment in Patients Receiving Anti-resorptive Agents. *Clin Calcium*. 27(10): 1453-1459. 2017. doi: CliCa171014531459. (査読有)
5. Kuroshima S^{†*}, Sasaki M[†], 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. (*Corersponding author, †Authors contributed equally to this work.). (査読有)
6. **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)
 7. Hongo H, **Sasaki M**, Kobayashi S, Hasegawa T, Yamamoto T, Tsuboi K, Tsuchiya E, Nagai T, Khadiza N, Abe M, Kudo A, Oda K, Henrique Luiz de Freitas P, Li M, Yurimoto H, Amizuka N. Localization of Minodronate in Mouse Femora Through Isotope Microscopy. *J Histochem Cytochem.* 64(10): 601-622. 2016. doi: 10.1369/0022155416665577. (査読有)
 8. Tsuboi K, Hasegawa T, Yamamoto T, **Sasaki M**, Hongo H, de Freitas PH, Shimizu T, Takahata M, Oda K, Michigami T, Li M, Kitagawa Y, Amizuka N. Effects of drug discontinuation after short-term daily alendronate administration on osteoblasts and osteocytes in mice. *Histochem Cell Biol.* 146(3): 337-350. 2016. doi: 10.1007/s00418-016-1450-7. (査読有)
 9. Yamamoto T, Hasegawa T, **Sasaki M**, Hongo H, Tsuboi K, Shimizu T, Ota M, Haraguchi M, Takahata M, Oda K, Luiz de Freitas PH, Takakura A, Takao-Kawabata R, Isogai Y, Amizuka N. Frequency of Teriparatide Administration Affects the Histological Pattern of Bone Formation in Young Adult Male Mice. *Endocrinology.* 157(7): 2604-2620. 2016. doi: 10.1210/en.2015-2028. (査読有)
 10. **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)
 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 Maxillofac Surg.* 44(12): 1558-1564. 2015. doi: 10.1016/j.ijom.2015.07.018. (査読有)
 12. **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)
 13. **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 23 件)
1. **黒嶋伸一郎** . 顎骨壊死の科学的エビデンスとその実際 . 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高治癒に与える影響 . 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. 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.
 11. **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.
 12. 秋田ユリ，**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．p61．2017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，青木ユリ，**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. **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)．
 19. **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)．
 20. **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．
 21. 青木ユリ，**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).

22. **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.
23. 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

加藤 初実 (KATO, Hatsumi)
長崎大学・病院(歯学系)・医員
研究者番号: 30613608

(2) 研究分担者

澤瀬 隆 (SAWASE, Takashi)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授
研究者番号: 80253681

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

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