

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月10日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21592466

研究課題名（和文）口腔インプラント表面でのソフトティッシュインテグレーションに関する遺伝子発現解析

研究課題名（英文）Analysis of the gene expression regarding the soft tissue integration on endosseous implant surface.

研究代表者

武部 純 (TAKEBE JUN)

岩手医科大学・歯学部・准教授

研究者番号：50295995

研究成果の概要（和文）：本研究では、陽極酸化・水熱処理チタンインプラント（SA処理チタン）表面と周囲上皮・結合組織と接するインプラント表面への陽極酸化・水熱処理法の効果を検討することを目的として、上皮細胞と線維芽細胞の初期付着に関わる遺伝子発現について分析した。その結果、SA処理チタン表面上における上皮細胞と線維芽細胞の初期付着機構の一端が確認され、インプラント周囲上皮・結合組織の付着に有利であることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the effect of initial adhesion molecule of gingival epithelial and fibroblast-like cells to anodized-hydrothermally treated commercially pure titanium with nanotopographic structure (SA-treated cpTi). Gingival epithelial and fibroblast-like cells initially attach to a transmucosal portion of SA-treated cpTi implant material and subsequently express the adhesion molecule and the extracellular matrix molecule. This cell behavior may play a key role in maintaining the peri-implant oral mucosal tissue barrier.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	240,000	1040,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	900,000	270,000	1170,000
年度			
総計	3,000,000	900,000	3900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学、補綴・理工系歯学

キーワード：歯学、補綴歯科学、口腔インプラント表面性状、表面・界面物性、遺伝子、細胞・組織、上皮・結合組織細胞、シグナル伝達

## 1. 研究開始当初の背景

口腔インプラント治療に必要な条件としては、顎骨内におけるインプラント体との硬組織結合性（オッセオインテグレーション）だけでなく、歯肉部におけるインプラント頸部周囲との軟組織結合性（ソフトティッシュイ

ンテグレーション）が重要となってくる。我々は結合組織付着と上皮付着の獲得にはインプラント頸部の表面性状・形状が関与していると考えており、これにより生体防御機構や辺縁骨頂レベルの維持が図られ歯槽骨頂の喪失を予防することが可能となると考えている。

インプラントと上皮の接着に関する報告では、*in vivo*での接着様式に関する組織学的検討や、*in vitro*での線維芽細胞培養による細胞形態観察のみである。従って、インプラント頸部表面における接合上皮部の上皮細胞と結合組織部の線維芽細胞による付着が確立されるインプラントデザイン開発と、分子細胞レベルと生化学的レベルからみた詳細な細胞付着機構における遺伝子発現やタンパク質発現による解析を行う必要がある。そこで本研究では、我々が臨床応用を目指して開発している純チタン(cpTi)表面を陽極酸化処理し、さらに水熱処理を行うことで陽極酸化被膜上に六方晶系を呈する高結晶性のハイドロキシアパタイト(HA)を析出させる表面処理法(SA処理法)を、本研究プロジェクトへ応用することを試みた(図1)。

以上のような背景から本研究プロジェクトでは、口腔インプラント臨床へのSA処理法の応用を目指したトランスレーショナルリサーチを推進すべく、SA処理チタンインプラント/軟組織(接合上皮と結合組織)界面の*in vitro*モデルを構築した。そして、SA処理チタンインプラント表面に形成された陽極酸化被膜及びHA結晶表面上での接合上皮と結合組織の反応を評価する目的で、*in vitro*におけるヒト由来線維芽細胞および上皮細胞の挙動について解析した。

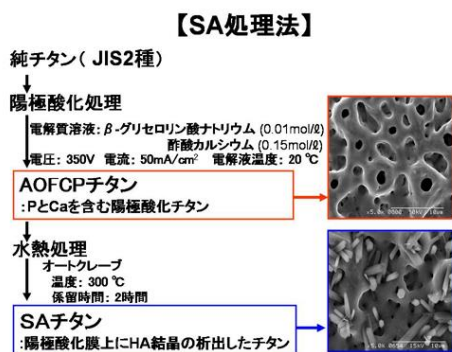


図1. 陽極酸化・水熱処理法

## 2. 研究の目的

近年、口腔インプラント治療のニーズが高まるに従い、早期のオッセオインテグレーション獲得とその後のソフトティッシュインテグレーション獲得、適応範囲拡大を目指したインプラント表面性状・形状(図2)や治療術式の研究、開発が望まれている。当研究チームにて開発中であるSA処理チタンインプラント支持による補綴装置が形態的・機能的に維持されるためには、インプラント体とインプラント周囲上皮・結合組織の界面を外界から封鎖することが重要である。本研究では、SA処理チタンインプラントの臨床応用を目指して、インプラント周囲上皮・結合組織部に着目して以下の研究プロジェクトを本研究課題期間内に行った。

インプラント周囲上皮・結合組織と接するインプラント体表面への陽極酸化・水熱処理法の効果を検討することを目的として、(1)SA処理チタンインプラント表面性状のぬれ性ならびに表面自由エネルギーの分析、(2)培養線維芽細胞の初期接着形態、細胞接着に関わる細胞内タンパクキナーゼであるfocal adhesion kinase (FAK)を指標とした細胞内シグナルに関する分子細胞レベルでの分析、(3)歯肉上皮細胞の初期接着形態と細胞増殖率、細胞接着に関わるlaminin-5とintegrin- $\alpha 6\beta 4$ の遺伝子発現について分析、検討した。

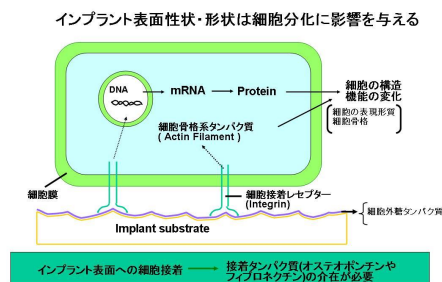


図2. インプラント表面性状が細胞へ与える影響

## 3. 研究の方法

実験試料には、純チタンディスク(cpTi: 直径15mm、厚さ1.5mm、99.8%)、cpTiを $\beta$ -グリセロリン酸ナトリウム(0.01mol/l)と酢酸カルシウム(0.15mol/l)からなる電解質溶液中にて放電陽極酸化処理(電圧350V、電流50mA/cm<sup>2</sup>)を施した陽極酸化処理チタン(AO処理チタン)、その後オートクレーブ(300°C、2時間)にて水熱処理を施した陽極酸化・水熱処理チタン(SA処理チタン)を用いた(図1)。

(1) 走査型電子顕微鏡(SEM; S-4700、日立)、原子間力顕微鏡(AFM; VN-800, Keyence)を用いたAO処理チタン、SA処理チタン表面上での陽極酸化被膜の形態観察を行った。さらに自動接触角計(DM500, 協和界面科学)を用いたcpTi、AO処理チタン、SA処理チタン表面上での接触角測定および表面自由エネルギー測定による“ぬれ性”解析を行った。

①ぬれ性解析には、水(蒸留水)と細胞培養液(ハンクス平衡塩溶液 pH:7.4)を用いた接触角測定方法(温度:21°C、湿度:37RH)を用いて、解析ソフトウェアFAMAS(協和界面科学)にて毎秒60フレームのスピード(約17ms毎)で画像を取り込み、接触角を自動解析した。

②水(蒸留水)とヨウ化メチレン(ジヨードメタン)を用い(温度:23°C、湿度:32RH)、解析ソフトウェアFAMAS(協和界面科学)にて液がぬれた直後の接触角の画像を取り込

み、接触角を自動解析し、表面自由エネルギーを算出した。

(2) マウス由来線維芽細胞 (NIH/3T3) を各試料上に播種して 10~72 時間培養後、① SEM による形態観察、②共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM) を用いたローダミン標識ファロイジン染色によるアクチンの細胞骨格形態、特異的抗体を用いた免疫染色による FAK の観察、③Real-time PCR による FAK 遺伝子の発現解析を行った。

(3) マウス由来歯肉上皮細胞 (GE1) を各試料上に播種し 24 ~72 時間培養後、①SEM を用いた細胞接着形態観察、②分光光度計を用いた細胞増殖率、③Real-time PCR 法を用いた laminin-5( $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$ )、integrin- $\alpha 6 \beta 4$  遺伝子発現について分析した。

#### 4. 研究成果

(1) むれ性、表面自由エネルギー解析

むれ接触角測定では、400msにてAO処理チタンでは $23.3 \pm 12.6$ 度を示したが、SA処理チタンでは0度を示した。表面自由エネルギーは、17msにてAO処理チタンでは $62.8 \pm 1.6$  mJ/m<sup>2</sup>を示したが、SA処理チタンでは $69.2 \pm 2.3$  mJ/m<sup>2</sup>と有意差を認めた。

(2) マウス由来線維芽細胞 (NIH/3T3)

培養 72 時間後の SA 処理チタン表面上における細胞は、他の試料に比較して細胞は HA 結晶とナノ構造を有する陽極酸化被膜上に沿って密着し伸展しており、さらに培養 10 時間後に比較して細胞突起は放電痕へも伸展していた。CLSM 観察では、培養 10、72 時間後のすべての試料上では、アクチンは細胞の伸展方向に走行していた。FAK は、培養 10 時間後ではすべての試料上において発現は認められなかった。一方、培養 72 時間後では SA 処理チタン表面上では FAK は細胞突起に局在している像が観察されたが、cpTi、AO 処理チタン上では観察されなかった。Real-time PCR 法による FAK 遺伝子の発現解析では、培養 72 時間後の SA 処理チタンにおいて他の試料に比較して有意に高値を示した (図 3)。

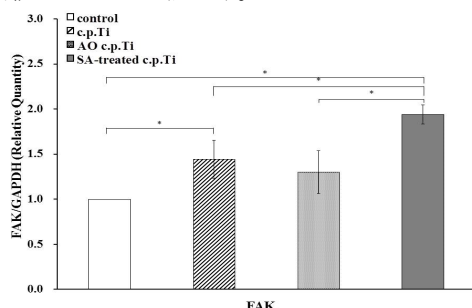


図 3. FAK 遺伝子発現解析

(3) マウス由来歯肉上皮細胞 (GE1)

SEM 観察では、培養 72 時間の陽極酸化・水熱処理チタン表面上における細胞は、他の試料に比較して陽極酸化被膜上に密着してお

り、培養 24 時間に比較してより伸展していた。細胞増殖率では、陽極酸化・水熱処理チタンにおいては培養日数の増加にともない他の試料に比較して増殖率が有意に高値を示した。Real-time PCR 法による laminin-5 ( $\alpha 3$ ,  $\beta 3$ ,  $\gamma 2$ ) と integrin- $\alpha 6 \beta 4$  の遺伝子発現では、培養 72 時間の陽極酸化・水熱処理チタンにおいて他の試料に比較して有意に高値を示した (図 4、5)。

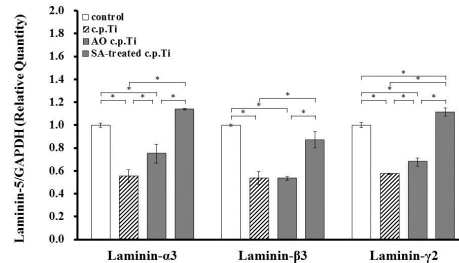


図 4. laminin-5 遺伝子発現解析

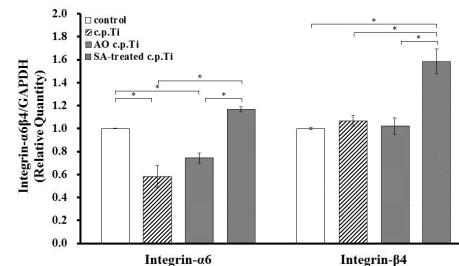


図 5. integrin- $\alpha 6 \beta 4$  遺伝子発現

現

SA 処理チタンでは、未処理の純チタンと AO 処理チタンに比較して FAK、laminin-5、integrin- $\alpha 6 \beta 4$  の各遺伝子発現が有意に高まることが本 *in vitro* 研究結果より明らかとなった。この理由としては、①AO 処理チタンに水熱処理を施すことで陽極酸化被膜の構造が多孔質化を呈するナノ構造に変化したこと、②SA 処理チタンの陽極酸化被膜上に析出した HA 結晶は、a 面 (Ca イオンに起因した C サイト) と c 面 (P イオンに起因した P サイト) を有する構造であること、③これらの構造体表面での水酸基や極性分子力が高まることで親水性ならびに表面自由エネルギーが向上したためと考えられた。このような SA 処理チタンの物理化学的な表面性状が、細胞内シグナル伝達系に関与することで遺伝子発現が高まったものと推察された。

本研究より、SA 処理チタン表面上における上皮細胞と線維芽細胞の初期接着機構の一端が確認され、SA 処理チタンはインプラント周囲上皮、インプラント周囲結合組織の接着に有利であると考えられた。

本研究プロジェクト期間内においては、チタンインプラント体表面へ陽極酸化・水熱処理を施す技術により、上皮細胞のインプラント体表面への接着性が有意に向上することが明らかとなった。この陽極酸化・水熱処理

チタン (SA 処理チタン) は、その表面へのインプラント周囲上皮の付着性獲得を期待するインプラント体表面処理法として極めて有用であり、本研究成果は、将来の口腔インプラント臨床への新たなインプラント材料開発のための基盤として大いに期待され、国内外においても注目されている。近い将来の社会福祉への貢献、国民への良質な歯科医療提供への貢献が期待できるものと考えている。本研究プロジェクトの成果は、生体適合型口腔インプラントの設計開発、軟組織との付着機構やその周囲で起こる遺伝子発現、免疫細胞の関わる免疫応答機構をも解明する手がかりとなり、今後の補綴歯科臨床、口腔インプラント臨床など歯科医学・歯科医療へのストラテジーの一助として寄与できるものとして、国内外の研究機関より期待されている。

#### 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 Miyata K, Takebe J: Anodized-hydrothermally treated titanium with a nanotopographic surface structure regulates integrin- $\alpha 6 \beta 4$  and laminin-5 gene expression in adherent murine gingival epithelial cells, J Prosthodont Res 57: 99-108, 2013. 査読有
- ② J. Takebe, S. Ito, S. Miura, K. Miyata, K. Ishibashi : Physicochemical states of nanotopographic Surface of commercially pure titanium following anodization-hydrothermal treatment reveals significantly improved hydrophilicity and surface energy profiles, MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING C 32:55-60, 2012. 査読有
- ③ Miura S, Takebe J: Biological behavior of fibroblast-like cells cultured on anodized-hydrothermally treated titanium with a nanotopographic surface structure, J Prosthodont Res 56: 178-186, 2012. 査読有
- ④ 武部 純, 古川良俊, 伊藤茂樹, 島崎伸子, 八重嶋彩子, 千田豪也, 石岡道久, 伊藤創造, 塩山 司, 石橋寛二: 岩手医科大学附属病院歯科医療センター顎顔面補綴外来における臨床調査, 顎顔面補綴 35(1):1-7, 2012. 査読有
- ⑤ 示野達也, 大平千之, 田邊憲昌, 古川良俊, 武部 純: CAD/CAM によるオールセラミッククラウンの近遠心幅径の設定に関する検討, 日補綴会誌 4(3):267-256, 2012. 査読有
- ⑥ H. Endo, Kanemura K, Tanabe. N, J. Takebe: Clenching occurring during the day is influenced by psychological factors. Journal of Prosthodontic Research 55(3) : 159-164, 2011. 査読有
- ⑦ 村山龍平, 武部 純, 伊藤茂樹, 田邊憲昌, 島崎伸子, 石橋寛二: 舌切除再建症例に対して舌接触補助床により機能回復を図った一例. 顎顔面補綴 34(1):20-26, 2011. 査読有
- ⑧ 八重嶋彩子, 島崎伸子, 伊藤茂樹, 千田豪也, 古川良俊, 武部 純, 山森徹雄, 石橋寛二: 顎口腔領域の腫瘍切除患者における味覚機能と口腔内環境との関連. 日本味と匂学会誌 18(3):481-484, 2011. 査読有
- ⑨ 島崎伸子, 富田 寛, 山森徹雄, 田崎智子, 川村憲一, 武部 純, 石橋寛二: 唾液中亜鉛結合タンパク質 (炭酸脱水酵素VI型) 検出イムノクロマト法の基礎的検討. 日本味と匂学会誌 18(3):485-486, 2011. 査読有
- ⑩ Kikuchi S, Takebe J: Characterization of the surface deposition on anodized-hydrothermally treated commercially pure titanium after immersion in simulated body fluid. Journal of Prosthodontic Research 54(2) : 70-77, 2010. 査読有
- ⑪ 塩山 司, 伊藤創造, 武部 純, 石橋寛二, 横田光正, 石川義人, 飯島 伸, 鈴木哲也, 八重嶋隆, 佐藤雅仁, 朝岡昌弘, 高橋直子: 口腔インプラント室における臨床統計観察 岩医大歯誌 34(3) : 97-109, 2009. 査読有
- ⑫ 石橋寛二, 武部 純: チタンインプラントの表面性状を探る 1 歯界展望 113(2) : 346-355 医歯薬出版, 東京, 2009. 査読無
- ⑬ 石橋寛二, 武部 純: チタンインプラントの表面性状を探る 2 歯界展望

113(3):505-518 医歯薬出版, 東京, 2009.  
査読無

[学会発表] (計 26 件)

- ① 三浦真悟, 武部 純, 伊藤茂樹, 宮田京平, 近藤尚知. ナノ構造を有する陽極酸化・水熱処理チタン表面上における繊維芽細胞の挙動に関する検討. 日本バイオマテリアル学会, 2012 年 11 月 26, 27 日, 仙台.
- ② 島崎伸子, 富田 寛, 山森徹雄, 田崎智子, 川村憲一, 豊田勝彦, 武部 純, 近藤尚知. 味覚障害診断のためのイムノクロマトを用いた唾液中亜鉛結合タンパク質の検出法について. 第 46 回日本味と匂学会, 2012 年 10 月 3-5 日, 大阪.
- ③ 武部 純: マクロファージ細胞は BMP-2 骨誘導シグナルを発現する。骨組織創傷治癒過程に出現するマクロファージのホーミング機能を探る。未来医療プロジェクト研究成果報告会, 2012 年 8 月 9 日盛岡,
- ④ 島崎伸子, 伊藤茂樹, 八重嶋彩子, 千田豪也, 古川良俊, 武部 純, 山森徹雄, 石橋寛二: 顎口腔領域の腫瘍切除患者の味覚機能に関する検討。口腔内環境、血清亜鉛値との関連。第 29 回日本顎顔面補綴学会学術大会, 2012 年 6 月 15-16 日名古屋,
- ⑤ 宮田京平, 武部 純, 三浦真悟, 伊藤茂樹, 工藤 努, 木村英敏, 石橋寛二: ナノ構造を有する陽極酸化・水熱処理チタン表面上における上皮細胞の挙動に関する検討. 社団法人日本補綴歯科学会・第 121 回学術大会. 2012 年 5 月 26-27 日横浜,
- ⑥ 武部 純: 一顎補綴治療の実際。このような症例に対してどのようにアプローチしますか?。岩手医科大学圭陵会歯学部同窓会 道央支部学術講演会, 2011 年 10 月 22 日札幌,
- ⑦ 武部 純: 長期症例「上顎側切歯欠損と唇側転位した犬歯に対して MTM を応用して治療を行った 1 症例」、短期症例「上顎エナメル上皮腫切除後の早期に顎義歯を装着した 1 症例」。第 22 回日本歯科審美学会学術大会, 2011 年 10 月 7-9 日奈良,
- ⑧ 八重嶋彩子, 島崎伸子, 伊藤茂樹, 千田豪也, 古川良俊, 武部 純, 山森徹雄, 石橋寛二: 口腔腫瘍切除患者における味覚機能と口腔内環境に関する検討. 日本味と匂学会 第 45 回大会, 2011 年 10 月 5-7 日金沢,
- ⑨ 島崎伸子, 富田 寛, 山森徹雄, 田崎智子, 川村憲一, 武部 純, 石橋寛二: 唾液中亜鉛結合タンパク質 (炭酸脱水酵素 VI 型) 検出イムノクロマト法の基礎検討. 日本味と匂学会 第 45 回大会, 2011 年 10 月 5-7 日金沢,
- ⑩ 千田豪也, 八重嶋彩子, 島崎伸子, 伊藤茂樹, 古川良俊, 武部 純, 山森徹雄, 石橋寛二: 顎義歯装着患者の味覚機能と口腔内環境に関する検討. 平成 23 年度社団法人日本補綴歯科学会東北・北海道支部, 関越支部, 東関東支部総会ならびに合同学術大会, 2011 年 9 月 23, 24 日, 新潟,
- ⑪ 三浦真悟, 武部 純, 伊藤茂樹, 菊地静一郎, 宮田京平, 小田島正博, 石橋寛二: ナノ構造を有する陽極酸化・水熱処理チタン表面上での繊維芽細胞の接着に関する検討. 平成 23 年度 社団法人日本補綴歯科学会東北・北海道支部, 関越支部, 東関東支部総会ならびに合同学術大会, 2011 年 9 月 23, 24 日新潟,
- ⑫ 宮田京平, 三浦真悟, 伊藤茂樹, 武部 純: 陽極酸化・水熱処理チタン上での繊維芽細胞の挙動に関する検討. 第 41 回 公益社団法人 日本口腔インプラント学会 学術大会, 2011 年 9 月 16-18 日名古屋,
- ⑬ 武部 純: 「オッセオインテグレーションの成否を決めるインプラント表面因子は何か」チタンインプラント表面性状は骨芽細胞の遺伝子発現に影響を与える。第 41 回 公益社団法人 日本口腔インプラント学会・学術大会 シンポジウム 基礎医学者の集い, 2011 年 9 月 16-18 日名古屋,
- ⑭ 八重嶋彩子, 島崎伸子, 伊藤茂樹, 千田豪也, 古川良俊, 武部 純, 石橋寛二: 口腔腫瘍切除患者の口腔内環境と味覚機能に関する検討. 第 28 回日本顎顔面補綴学会学術大会, 2011 年 6 月 3, 4 日富山
- ⑮ 三浦真悟, 武部 純, 伊藤茂樹, 菊地静一郎, 宮田京平, 石橋寛二: 陽極酸化・水熱処理チタンと結合組織の付着。培養線維芽細胞を用いた検討。社団法人日本補綴歯科学会第 120 回記念学術大会,



2011年5月20-22日, 広島

- ⑩ 浦真悟, 武部 純, 伊藤茂樹, 菊地静一郎, 宮田京平, 千田豪也, 菅野寿美江, 石橋寛二: 陽極酸化・水熱処理チタンと上皮組織の付着 - in vitro における線維細胞を用いた検討 - 平成22年度日本補綴歯科学会東北・北海道支部総会・学術大会, 2010年10月23, 24日札幌,
- ⑪ 武部 純, 石橋寛二: 陽極酸化・水熱処理を施したチタン表面上でのマクロファージからの BMP-2 遺伝子の発現解析. 岩手医科大学歯学部オープン・リサーチ・プロジェクト研究成果発表会, 2010年8月7日, 盛岡,
- ⑫ S. Ito, J. Takebe, S. Kikuchi, T. Shioyama, K. Ishibashi: Evaluation of osteoconductive property of anodization-hydrothermal-treated titanium implants. 88<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the IADR, 2010年7月14-17日, Barcelona, Spain,
- ⑬ J. Takebe, S. Ito, S. Miura, K. Miyata, K. Ishibashi: Evaluation of wettability on anodization-hydrothermal treatment of titanium with nanotopography. 88<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the IADR, 2010年7月14-17日, Barcelona, Spain,
- ⑭ 武部 純, 伊藤茂樹, 八重樫彩子, 村山龍平, 島崎伸子, 伊藤創造, 古川良俊, 塩山司, 石橋寛二: 上顎エナメル上皮腫切除後の早期に顎義歯を装着した症例に関する一考察. 第27回日本顎顔面補綴学会学術大会, 2010年6月18, 19日, 岡山,
- ⑮ 武部 純, 伊藤茂樹, 菊地静一郎, 三浦真悟, 宮田京平, 塩山 司, 及川 純, 石橋寛二: ナノ構造を有する陽極酸化・水熱処理チタン表面上のぬれ性に関する解析. 第119回日本補綴歯科学会学術大会, 2010年6月12, 13日東京,
- ⑯ Takebe, J., Ito, S., Kikuchi, S., Ishibashi K.: Effects of ionizing radiation on in vitro differentiation of osteoblasts derived from rat bone marrow stroma. 13<sup>th</sup> Biennial Meeting International College of Prosthodontists, 2009. 9. 11 (Cape Town, South Africa)
- ⑰ 武部 純, 野坂洋一郎, 國松和司, 石関清人, 藤村 朗: 高齢者のアンチエイジングのための歯周組織再生と口腔インプラントの開発に関する研究 平成21年度岩手医科大学先進歯科医療研究センター ハイテク・リサーチ・プロジェクト研究成果発表会 2009年8月1日 (盛岡市)
- ⑱ 武部 純: エイジングを考慮した口腔インプラントの開発 - 陽極酸化・水熱処理チタンインプラントの骨伝導能に関する評価 - 平成21年度岩手医科大学先進歯科医療研究センター ハイテク・リサーチ・プロジェクト研究成果発表会 2009年8月1日 (盛岡市)
- ⑲ 菊地静一郎, 武部 純, 中里好宏, 伊藤茂樹, 三浦真悟, 塩山 司, 石橋寛二: 擬似体液中における陽極酸化・水熱処理チタンの表面解析 第118回日本補綴歯科学会学術大会 2009年6月6日 (京都市)
- ⑳ 武部 純, 伊藤茂樹, 菊地静一郎, 三浦真悟, 中里好宏, 石橋寛二: 陽極酸化・水熱処理チタンインプラント表面性状の解析 第22回歯科チタン学会学術講演会 2009年2月14日 (東京都)

[図書] (計2件)

- ① 武部 純 (分担執筆), デンタルダイヤモンド, 口腔にやさしい エコ・サイジングの修復治療, 2009年9月1日, p88-p91.
- ② 武部 純 (分担執筆), 医歯薬出版、クラウンブリッジ補綴学 第4版, 2013年1月20日, p56-p77, p143-p149.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

武部 純 (TAKEBE JUN)  
岩手医科大学・歯学部・准教授  
研究者番号: 50295995