

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03121

研究課題名(和文)骨再生能と高弾性を有する骨補填材開発の試み

研究課題名(英文) Bone substitute material with high osteoconductivity and elasticity

研究代表者

鈴木 治 (Suzuki, Osamu)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号：60374948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：リン酸カルシウム系骨補填材の骨伝導発現の条件を検討し、1)リン酸八カルシウム(OCP)は骨髄内の未分化間葉系細胞(MSC)の集積、骨芽細胞への分化、骨細胞の分化を促進すること、2)gelatinのスポンジ状成形体(Gel)は細胞の作用により分解産物を生成し、それが血管新生を促進すること、3)OCPとGelとの複合体(OCP/Gel)はラット長冠骨の皮質貫通骨欠損埋入で皮質骨を再生し得ること、4)gelatin分子とOCPの共沈によりOCPに格子欠陥が導入されることで新生骨置換が促進されることを明らかにした。Gelとの複合化による相互作用が荷重下での長管骨の骨形成に影響を及ぼすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リン酸カルシウム材料の中で、OCPは骨伝導を示す材料であるが、課題として焼成プロセスによる単一結晶相の成形は困難であること、そのため生体由来高分子と複合化して賦形性、機械的性質を向上させる必要があることがあげられる。本研究では、OCP自体が示す間葉系幹細胞についての細胞活性化能、基質材料となるGelとの複合化を想定し、Gel自体の血管新生能、OCPとgelatin分子の共沈殿による結晶性状への影響、OCP/Gelの長管骨骨欠損の皮質骨再生能を明らかにした。本研究の結果は、OCPとGelとの併用が荷重下環境となる長管骨での骨再生に使い得る新たな骨補填材の設計指針の確立につながることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study suggested that octacalcium phosphate (OCP) enhances accumulation of mesenchymal stem cells (MSCs), osteoblast and osteocyte differentiations; 2)matrix material gelatin (Gel) produces degradation products upon dissolution, which stimulates angiogenesis; 3) a composite OCP/Gel showed that cortical bone can be regenerated by its implanting into a transcortical bone defect in rat long bone, and 4) that co-precipitation of Gel molecules and OCP promotes new bone formation by introducing lattice defects in OCP. These results suggest that the combined use of OCP and Gel may lead to the establishment of a material design guideline for bone substitute materials used under the load environments.

研究分野：生体材料学工学

キーワード：骨再生 骨補填材 骨伝導 力学的性質

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔外科や整形外科の分野における骨欠損を修復するため、様々な生体材料が開発されている。その中で、生体骨に近い無機成分の組成を有するリン酸カルシウム系材料であるハイドロキシアパタイト (HA) や β -リン酸三カルシウム (β -TCP), 炭酸アパタイト (CO_3Ap), あるいは HA と collagen との複合体などが人工骨補填材として臨床応用されてきた。近年、骨伝導性を示す材料のひとつとして、リン酸八カルシウム (OCP) が研究され、骨補填材としての応用可能性が期待され、OCP と collagen との複合体は歯科領域の骨補填材として実用化が検討されていた。研究代表者らは、単一結晶相を持つ生成物として安定的な合成が難しいとされてきた OCP をベンチスケールで合成できるようにし、OCP が生体内で Ca 欠損型の HA へ相転移すること、その際に生じる化学的な変化が骨芽細胞等の骨組織関連細胞を活性化することを報告した (Suzuki O et al. *Biomaterials* 27:2671, 2006; Anada T et al. *Tissue Eng Part A* 14:965, 2008; Takami M et al. *Tissue Eng Part A* 15:3991, 2009)。しかしながら、OCP を整形外科分野の長管骨骨欠損に適用していくには、荷重下で骨形成が得られることを十分に調べることで、またそれを実現するための生体材料学上の検討が課題であった。

2. 研究の目的

荷重下における骨欠損での新生骨再生が促される骨伝導性の骨補填材を開発するために、1) OCP 自体が MSC の骨芽細胞分化と最終分化段階の骨細胞への分化を促進するかどうか、2) OCP の複合化に用いる材料のひとつ、collagen の熱分解産物である gelatin の基質材料 (スポンジ状材料, Gel) の分解の組織再生への影響、3) gelatin 分子と OCP との相互作用が骨再生に及ぼす影響、4) OCP/Gel が扁平骨 (ラット頭蓋冠) と比較して、長管骨骨欠損でも骨再生材料として機能するかどうかを確認し、荷重環境下で骨再生を促す材料設計の指針を得ることを目的とした。そのため、1) マウス骨髄内の MSC がハイドロキシアパタイト (HA) の非化学量組成物である Ca 欠損 HA (CDHA) との比較で OCP 周囲に集積するかどうか、また、MSC が骨芽細胞に分化するかどうかの解明、2) ラット頭蓋冠骨欠損内の OCP が骨細胞の分化を促進するかどうかの解明、3) ラット頭蓋冠骨欠損内の高分子複合化の際に基質材料となる Gel 自体の分解が血管と骨の組織の再生に影響を及ぼすかどうかの解明、4) OCP と gelatin の共沈が OCP の結晶性状およびラット頭蓋冠骨欠損内の骨再生能にどのような影響を及ぼすかの解明、5) OCP/Gel 複合体が荷重下環境にあるラット長管骨の皮質貫通骨欠損埋入で皮質骨を再生し得るかどうかについて評価した。

3. 研究の方法

(1) OCP および CDHA の調製

カルシウム (Ca) および無機リン酸 (Pi) の濃度、pH、温度をもとに、HA および OCP に関して過飽和となる水溶液条件を研究室所有の過飽和度シミュレーターを用いて計算して設定し、X線回折、フーリエ変換赤外分光分析 (FTIR)、ラマン分光分析による機器分析評価で OCP の主副ピークを有し、不純物結晶相を含まない OCP 結晶を合成した (鈴木治ほか、特許第 3115642; Suzuki O et al. *Tohoku J Exp Med* 164:37, 1991)。CDHA は OCP を出発原料として湿式で加水分解することにより得た (Suzuki O et al. *Cells Mater* 5: 45, 1995)。

(2) OCP と gelatin の共沈による OCP (c-OCP) の作製

上述した Ca と Pi を含有する過飽和環境下の水溶液中に一定濃度の gelatin を分散させ、gelatin 共存下で OCP を析出させ、共沈 OCP (co-precipitated OCP; c-OCP) を得た (鈴木治ほか、特許第 5647432; Handa T et al. *Acta Biomater* 8:1190, 2012)。共沈後に c-OCP を回収して試料に供した。

(3) OCP/Gel 複合体の作製

OCP と Gel スポンジからなる複合体を骨欠損への埋入用に作製した (Saito K et al. *RSC Adv* 6: 64165, 2016)。(1)の方法で合成した OCP から顆粒径 50 μm から 250 μm の OCP 顆粒を調製した。Gelatin を溶解した水溶液と OCP 顆粒を混合してチューブへ入れ、凍結乾燥後に減圧下で熱架橋処理を行った後に、3 mm 径 \times 5 mm 長のロッド状試料に加工して成形した。同様の方法で Gel スポンジ (Gel 単体) も作製した。OCP/Gel 複合体および Gel 単体は使用前にガンマ線滅菌を行った (Hamada S et al. *Clin Orthop Relat Res* 480:2043, 2022)。

(4) 骨髄内 MSC の集積の検討

(1)の方法で合成した OCP から顆粒径 300 μm から 500 μm の OCP 顆粒を調製した。研究機関の承認を得た上で (機関承認番号: 2019 歯動-067-01)、全身麻酔下 16 週齢 Lepr-cre/Tomato マウスの脛骨に 1mm 径の骨欠損を作製の上、OCP 顆粒 0.5 mg を、また対照として同様の骨欠

損へ CDHA 顆粒 0.5 mg をそれぞれ一定期間埋入した 組織固定、脱灰後に hematoxylin-eosin(HE) 染色による観察を行った。また、非脱灰標本の凍結切片から組織形態計測と材料周囲における MSC の集積およびオステオカルシン免疫染色による骨芽細胞分化を評価した。各顆粒への MSC の集積は、埋入顆粒全周の長さに対する Lepr-cre/Tomato 陽性細胞が集積した領域の長さの比で評価した。骨芽細胞分化は、顆粒全周のうち、Lepr-cre/Tomato 陽性細胞が集積した領域の長さに対する Lepr-cre/Tomato 陽性細胞 / オステオカルシン陽性細胞が存在する領域の長さの比で評価した。これらは蛍光顕微鏡で観察した (Okuyama K et al. Acta Biomater 142:332, 2022)。

(5) 骨細胞への影響の評価

Wistar 雄性ラット頭蓋冠に作製した 9 mm 径の臨界径骨欠損に OCP 顆粒を填入後、埋入部組織を一定期間で回収し、骨細胞分化マーカーの発現を免疫組織学化学的に評価した (機関承認番号 : 2019 歯動-015) (Saito S et al. Acta Biomater 129:309, 2021)。

(6) Gel スポンジの分解と骨組織再生の評価

種々の濃度の gelatin 水溶液を凍結乾燥し、減圧下で熱架橋処理を施すことでディスク状の Gel スポンジを得た。これら gelatin 用量の異なる多孔体をラット頭蓋冠臨界径骨欠損に埋入した (機関承認番号 : 2016 歯動-019-4)。埋入 8 週後に回収した組織を脱灰後、HE 染色し、新生骨、残存 Gel スポンジおよび新生血管の組織形態計測を行った。また、マトリックスメタロプロテアーゼ-9(MMP-9)陽性細胞の局在を免疫染色により解析した。

Gel スポンジの作製に用いた gelatin 分子を MMP-9 およびプロリルエンドペプチダーゼ (PE) 共存下のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中で 1 週間 37°C でインキュベートし、gelatin 分解産物を調製した。ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVECs)の血管様管腔構造形成に対する、MMP-9/PE, gelatin もしくは、gelatin 分解産物の添加効果を調べた。(Hatakeyama T et al. Sci Technol Adv Mater 24:2277675,2023)

(7) c-OCP の結晶性状の解析

(2) の方法にて gelatin 共存下で得た c-OCP の微細構造を高分解能透過型電子顕微鏡(HRTEM)により観察した。また、各試料の HRTEM 像を高速フーリエ変換(FFT)および逆フーリエ変換(iFFT)によって処理し、特定の結晶面をフィルタリングして解析した。また (3) の方法により、c-OCP/Gel スポンジを作製、(5) の方法に基づきラット頭蓋冠臨界径骨欠損に 8 週間まで埋入し、OCP/Gel スポンジとの比較で新生骨および材料の残存率を組織形態計測から調べた (機関承認番号 : 2013 歯動 023-1, 歯動 2019-014)。(Hamai R et al. Appl Mater Today 26, 101279, 2022)

(8) 荷重下での骨形成の評価

研究機関の承認を得た上で (2019 医動-244), OCP/Gel および Gel (単体) を作製し、SD ラット(12 週齢、雄性)の大腿骨遠位骨幹端に直径 3 mm の両側皮質骨貫通型の骨欠損へ埋入した。埋入後 4 週および 8 週で骨修復効果を放射線学的、組織学的に評価した。放射線学的検討は μ CT を用いた。組織学的検討は HE 染色における骨欠損部の新生骨面積を評価した。また、酒石酸耐性ホスファターゼ(TRAP)染色により破骨細胞形成の評価を行い、osteocalcin 免疫染色により骨芽細胞数を評価した。(Hamada S et al. Clin Orthop Relat Res 480:2043, 2022)

4 . 研究成果

(1) MSC の集積

Lepr-cre/Tomato 陽性細胞は、OCP と CDHA の両方に集積し、差異は認められなかった。一方、osteocalcin 陽性細胞は OCP 周囲で早期より発現した。骨形成能は CDHA と比べて OCP で高い傾向にあった。この結果からリン酸カルシウム生体材料を脛骨に埋入すると、骨髄中の MSC が材料周囲に集積して骨形成に関与するが、OCP の方が骨形成に促進的に作用することが分かった。OCP は自身の加水分解産物である CDHA と比較し、より早期に骨髄中の MSC から骨芽細胞への分化を促し、骨再生に寄与することが示唆された。

(2) 骨細胞の分化

OCP 周囲の類骨から新生骨基質部で、骨細胞に特異的なポドプランイン (PDPN) と dentin matrix protein 1 (DMP1) の発現が認められた。また、骨形成が進展するにつれ発現が変化した。先の in vitro の培養細胞における研究から、OCP は、細胞と直に接することなく、その溶解産物 (無機イオン) により骨細胞の分化を促進することが解明されている (Sai Y et al. Acta Biomater 69:362, 2018)。本研究では in vivo 環境下においても、OCP の溶解産物が OCP とは離れた位置の骨細胞の分化を促進する可能性が示された。すなわち、類骨から石灰化した骨への移行段階で PDPN が発現することが示唆された。これらの結果から OCP は骨細胞分化促進に影響を与えている可能性が示唆された。

(3) Gel の分解の影響

組織形態計測の結果から、gelatin 含有量が多い Gel 群で多くの新生骨が形成された。一方、

gelatin 用量で規格化した Gel の残存割合は、gelatin 用量の低い群でより高い傾向にあった。また、gelatin 用量により血管の新生および MMP-9 陽性細胞が影響を受けることが分かった。培養後の HUVECs では、MMP-9/PE、gelatin および gelatin 分解産物群の全てで管腔構造の形成が観察されたが、管腔構造の架橋点は gelatin 分解産物群で最も高い傾向にあった。これらの結果から、in vivo では、高用量 gelatin 多孔体周囲では MMP-9 陽性細胞の局在により、Gel の分解が促されたと考えられた。また、in vitro では、gelatin 分解産物により、内皮細胞の血管様構造形成が促進されることが示唆された。本研究では、細胞性の分解作用により gelatin 多孔体から生成した分解産物が血管新生を誘導し、結果として骨再生が促進される可能性が示唆された。

(4) Gelatin 分子との相互作用で得られる OCP 結晶の性状と性質

HRTEM 像から、c-OCP では c 軸もしくは b 軸に沿った Burgers ベクトルを有する刃状転位が観察された。iFFT 像の解析により定量した c-OCP の刃状転位密度は、OCP よりも高い傾向にあった。c-OCP/Gel は OCP/Gel と比較してより新生骨形成を促進した。一方、c-OCP はより高い生体吸収性を示すことが明らかとなった。OCP に転位が導入されることでより高い新生骨置換性が獲得されることが解明され、gelatin 分子との相互作用により生体材料としての機能が付与されることがわかった (2021 年 12 月 3 日、東北大学プレスリリース：<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/12/press20211203-02-ocp.html>)。

(5) 荷重下での骨形成

μ CT の観察と画像定量から、4 週では OCP/Gel 群で欠損孔の大部分が骨修復されたが、対照とした Gel 単独群では欠損孔の大部分が残存していた。HE 染色における新生骨量は、8 週までに OCP/Gel 群で Gel 群に比べ有意な増加が認められた。4 週 OCP/Gel 群では破骨細胞数が有意に増加した。骨芽細胞であることを示す osteocalcin 免疫染色では 4 週 OCP/Gel 群で同様に骨芽細胞数が増加した。ラット大腿骨の両側皮質骨欠損は、自己修復が困難な骨欠損であること、また長管骨であることから荷重下の環境と考えられた。このような骨修復が困難な状況下においても、OCP と Gel との併用が長管骨での骨再生に使い得る材料となる可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Suzuki Osamu, Hamai Ryo, Sakai Susumu	4. 巻 158
2. 論文標題 The material design of octacalcium phosphate bone substitute: increased dissolution and osteogenicity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.actbio.2022.12.046	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 Liu Xianchen, Shiwaku Yukari, Hamai Ryo, Tsuchiya Kaori, Takahashi Tetsu, Suzuki Osamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Effect of Octacalcium Phosphate Crystals on the Osteogenic Differentiation of Tendon Stem/Progenitor Cells In Vitro	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1235~1235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms24021235	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 該当する
1. 著者名 Mori Yu, Hamai Ryo, Aizawa Toshimi, Suzuki Osamu	4. 巻 260
2. 論文標題 Impact of Octacalcium Phosphate/Gelatin (OCP/Gel) Composite on Bone Repair in Refractory Bone Defects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 245~252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1620/tjem.2023.J040	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 Takanori, Hamai Ryo, Shiwaku Yukari, Anada Takahisa, Sakai Susumu, Sato Tomoya, Baba Kazuyoshi, Sasaki Keiichi, Suzuki Osamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Effects of degradation products from gelatin spongy scaffolds on angio-osteogenic capacity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14686996.2023.2277675	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 Hamada Soshi, Mori Yu, Shiwaku Yukari, Hamai Ryo, Tsuchiya Kaori, Baba Kazuyoshi, Oizumi Itsuki, Kanabuchi Ryuichi, Miyatake Naohisa, Aizawa Toshimi, Suzuki Osamu	4. 巻 480
2. 論文標題 Octacalcium Phosphate/Gelatin Composite (OCP/Gel) Enhances Bone Repair in a Critical-sized Transcortical Femoral Defect Rat Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Orthopaedics & Related Research	6. 最初と最後の頁 2043 ~ 2055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CORR.0000000000002257	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 Okuyama Kyosuke, Shiwaku Yukari, Hamai Ryo, Mizoguchi Toshihide, Tsuchiya Kaori, Takahashi Tetsu, Suzuki Osamu	4. 巻 142
2. 論文標題 Differentiation of committed osteoblast progenitors by octacalcium phosphate compared to calcium-deficient hydroxyapatite in Lepr-cre/Tomato mouse tibia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 332 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2022.02.016	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 Hamai Ryo, Sakai Susumu, Shiwaku Yukari, Anada Takahisa, Tsuchiya Kaori, Ishimoto Takuya, Nakano Takayoshi, Suzuki Osamu	4. 巻 26
2. 論文標題 Octacalcium phosphate crystals including a higher density dislocation improve its materials osteogenicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Materials Today	6. 最初と最後の頁 101279 ~ 101279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apmt.2021.101279	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 Saito Shizu, Hamai Ryo, Shiwaku Yukari, Hasegawa Tomoka, Sakai Susumu, Tsuchiya Kaori, Sai Yuko, Iwama Ryosuke, Amizuka Norio, Takahashi Tetsu, Suzuki Osamu	4. 巻 129
2. 論文標題 Involvement of distant octacalcium phosphate scaffolds in enhancing early differentiation of osteocytes during bone regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 309 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2021.05.017	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 Oizumi Itsuki, Hamai Ryo, Shiwaku Yukari, Mori Yu, Anada Takahisa, Baba Kazuyoshi, Miyatake Naohisa, Hamada Soshi, Tsuchiya Kaori, Nishimura Shin-nosuke, Itoi Eiji, Suzuki Osamu	4. 巻 124
2. 論文標題 Impact of simultaneous hydrolysis of OCP and PLGA on bone induction of a PLGA-OCP composite scaffold in a rat femoral defect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 358 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2021.01.048	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 7件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Osamu Suzuki
2. 発表標題 Octacalcium phosphate: Analysis of material bioactivity and application to bone defect repair
3. 学会等名 Biomaterials International (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osamu Suzuki
2. 発表標題 Bioactivity and bioresorbability of octacalcium phosphate involving hydrolysis into apatite crystals
3. 学会等名 Bioceramics 33 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osamu Suzuki
2. 発表標題 A bioactive bone substitute material simulating bone apatite mineral precursor
3. 学会等名 Forsyth Institute Thursday Seminar 2022, Cambridge, MA, USA (Online) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osamu Suzuki
2. 発表標題 Octacalcium phosphate biomaterials: Applicability for hard tissue and related tissue regenerations as a defect filling material
3. 学会等名 International Dental Materials Congress 2022 (IDMC2022), Taipei, Taiwan (Online) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osamu Suzuki
2. 発表標題 Effect of octacalcium phosphate on enhancing osteocyte differentiation during orthotopic bone regeneration
3. 学会等名 2022 JSB/SFB Joint Symposium (Online) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osamu Suzuki
2. 発表標題 Bioactive performance of octacalcium phosphate and its composite materials
3. 学会等名 第69回JADR学術大会シンポジウム, "Japan-Originated Next Generation Biomedical Materials" (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Osamu Suzuki
2. 発表標題 Bioactive bone substitute materials involving conversion into bone-like tissues
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2021) (第6回生体医歯工学共同研究拠点国際シンポジウム) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鈴木 治, 濱井 瞭, 塩飽由香利	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本バイオマテリアル学会 (田中昭文堂印刷株式会社)	5. 総ページ数 9
3. 書名 バイオマテリアル-生体材料	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学大学院歯学研究科 顎口腔機能創建学分野HP https://www.dent.tohoku.ac.jp/field/maxillofacial/02/index.html 東北大学大学院歯学研究科 顎口腔機能創建学分野研究室HP https://www.cfe.dent.tohoku.ac.jp/</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	濱井 瞭 (Hamai Ryo) (00824004)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	
研究分担者	森 優 (Mori Yu) (70634541)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	塩飽 由香利 (Shiwaku Yukari) (80736190)	東北大学・歯学研究科・大学院非常勤講師 (11301)	

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
---------	---------