

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 4 日現在

機関番号：15201
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2015～2016
 課題番号：15K21172
 研究課題名(和文) 骨伝導能を有する新規生体吸収性足場とヒトiPS細胞を用いた顎骨再生療法の開発

 研究課題名(英文) The developmental research on newly developed bioactive/bioresorbable porous HA-poly-DL-lactide composite scaffolds and human iPS cells in maxillofacial bone regeneration

 研究代表者
 菅野 貴浩 (Kanno, Takahiro)

 島根大学・医学部・講師

 研究者番号：60633360

 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍や外傷などにより顎骨欠損をきたす患者は多く、顎顔面の形態と機能の喪失が問題となり、身体他部位からの自家組織移植が一般的な治療法であるが、その侵襲性は高い。そこで本助成により、われわれが顎骨再生の足場生体材料としての有用性を明らかとした3次元多孔質uHA/PDLLA複合体に、新たにiPS細胞を移植することによる治療法開発を目的とした。ヒトiPS細胞を、骨形成細胞へ誘導させ、選択的に単離・移植することを試みたが困難であった。そこで、ヒト骨髄由来幹細胞から同様に高い骨形成再生細胞を選択的に単離・移植を試みたところ、動物モデルにおいて効率的で有用な顎骨再生が得られた。新たな知見の発表が行えた。

研究成果の概要(英文)：The bimaxillary bony and soft-tissue defects following oral-maxillofacial tumor or trauma could cause loss of esthetics and function. Although the reconstructive surgery using autologous tissue transfer should be applied, the surgical invasiveness is so severe. With this scientific grant, I tried to develop the innovative maxillofacial bony regenerative technique using feasible 3D-uHA/PDLLA bioactive scaffold and iPS cells. I first tried to induce human iPS cells into bony regenerative/osteogenic cells selectively, however, the technique couldn't be well established. Then, I applied human bone marrow derived-mesenchymal stem cells (hMSC) for 3D-uHA/PDLLA scaffold. First, the bony regenerative/osteogenic hMSC were isolated using FACS for grafting. These osteogenic cells were transferred into 3D-uHA/PDLLA scaffold, and were grafted into the mandibular critical defects in animal models. The results obtained were feasible accelerating and inducing optimal bony regeneration.

研究分野：口腔顎顔面外科

キーワード：顎骨再生 生体材料 骨髄幹細胞 iPS細胞 足場材料 顎骨再建 骨伝導能 骨芽細胞

1. 研究開始当初の背景

口腔外科領域において、顎口腔の腫瘍切除手術や顎顔面外傷、先天欠損、顎堤萎縮などによる比較的広範な顎骨欠損に対する再建手術を要する症例は多い。再建には、疾患部位以外の健常部位から広範な骨を用いることから、外科的侵襲性と機能形態の合併症は大きい。

一方、近年生体医療材料工学の進歩から人工骨による骨補填材料の開発が進み、ハイドロキシアパタイトやリン酸カルシウム、コラーゲンバイオ材料などを応用した生体親和性の比較的高い材料の開発が進み、臨床応用がなされている。しかしこれらの実臨床での成果は、顎顔面骨の内比較的小さな歯槽骨レベルや歯科インプラント周囲、上顎洞内等での応用に限られ、非常に小さな骨欠損での骨修復および骨再生についての有用性に関する研究が主である。

自家骨移植手術に代わる新たな医療として、山中伸弥博士らにより研究成果が明らかとされたヒト成人皮膚由来する体細胞(線維芽細胞)に4種の遺伝子(山中因子)を導入することから人工多能性幹細胞(iPS細胞, iPSCs)の誘導が可能となり、再生医療が注目を浴び研究は臨床応用を含め、現在大きく進歩展開している。

そこで本研究では、ヒト iPSCs を用いることによって効率的な顎骨再生研究の有用で優れた細胞源となると考えられ研究にもちいる。

一方、顎骨再生の足場材料として、新規に本邦で研究開発され、その有用性データが明らかとされた、十分な機械的強度、簡易加工性を有する熱変形性能と高い骨伝導性と、生体吸収置換性を兼ね備え、顎骨再生の足場材料として画期的新材料と考えられる3次元多孔質 u-HA/PDLLA 複合体を応用する。

2. 研究の目的

そこで今回の研究目的は、最新の組織工学的手法を応用することで、安全に効率的かつ効果的な顎骨再生を可能とすることである。

本研究においては、新規に開発され解剖学的に複雑な顎顔面骨への応用を可能とする熱変形性による簡易加工性能と高い骨伝導性、生体吸収置換性、さらに機械的強度を有する骨再生の足場材料を用いる。この理想的足場材料に、骨形成細胞への誘導を行った人工多能性幹細胞(iPS細胞)を応用し、顎骨欠損患者への革新的骨再生治療法確立に向けた実験的研究を当初の研究目的とした。

3. 研究の方法

①ヒト iPSCs から骨形成細胞への培養誘導と骨形成能評価 (in vitro)

下記に示す手法を用いて骨芽細胞前駆細胞のみを選別し研究に用いることとした。

1. 独立行政法人理化学研究所バイオリソー

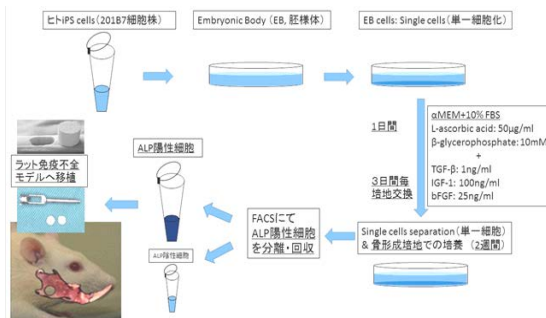
センターからヒト iPS (201B7 細胞株) を購入。

2. 通法に順って (Ochiai-Shino H, et al, PLoS One, 2014) フィーダー細胞上で iPS 細胞を培養し、低接着性プレートへ播種し6日間培養し、Embryonic Body (胚様体 EB) を形成させる。

3. Thiazovivin 含有培地で1時間培養後、コラーゲンゼ、トリプシン EDTA 処理を行い、EB を単一細胞とさせ、コラーゲンコートプレートに播種する。コンフルエントに達したのち、骨芽細胞分化培地 (α MEM+10%FBS+L-ascorbic acid: 50 μ g/ml, β -glycerophosphate: 10mM) にて培養させ骨芽細胞への分化を開始させる。

4. 骨芽細胞分化培地 (TGF- β : 1ng/ml, IGF-1: 100ng/ml, bFGF: 25ng/ml 含有、3日毎に交換) にて培養させ、培養14日にて ALP 陽性細胞のみを抗 ALP 抗体を用いて FACS (fluorescence activated cell sorting) で分離回収し、さらに培養増殖させコンフルエントに達したのちに、骨形成細胞として本研究に用いることとした。

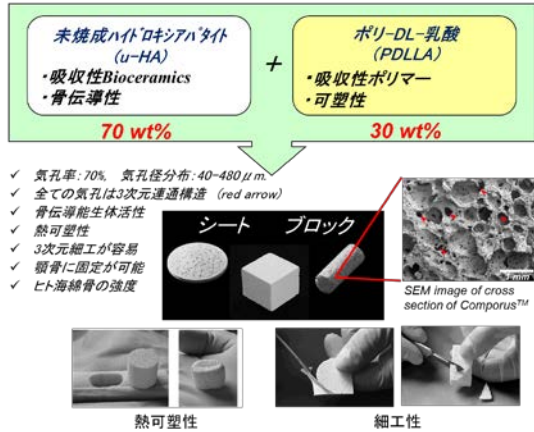
この ALP 陽性骨形成細胞の Character について mRNA レベルでの発現に関し、回収した細胞より mRNA を抽出し、サーマルサイクラーを用いて逆転写、cDNA を合成する。骨芽細胞転写因子の Runx2 と骨芽細胞 Phenotype として骨基質タンパクの発現をリアルタイム PCR システムにて、設計プライマーにて PCR を行い mRNA レベルでの発現を、また In vitro での石灰化能をそれぞれ検索する。



②多孔質 u-HA/PDLLA 複合体を用いたヒト iPSCs 由来骨形成細胞の3次元培養と骨形成能評価 (in vitro)

上記にてヒト iPSCs より培養誘導された骨芽細胞前駆細胞のみを回収し、10×10×5mm に形成した多孔質 u-HA/PDLLA 複合体へ、細胞数 10⁵ 個にて、過去の報告およびわれわれの予備実験に準じ、注射シリンジを用いて陰圧細胞注入法にて細胞を播種させ、骨形成メディアウムにて3週間の3次元培養を行い、固定後 LR-WHITE 樹脂にて包埋し、薄切切片にて組織学的評価を H-E (ヘマトキシリン-エオジン) 染色、細胞増殖および骨再生誘導能の評価を行う。

3D-HA/PDLLA: 3次元多孔質u-HA/PDLLA複合体 (Comporus™, Takiron Co., Ltd.)



得られた In Vitro データーを基に、

③ In Vivo 研究として、ヒト iPSCs 由来骨形成細胞と多孔質 u-HA/PDLLA 複合体を用いた免疫不全ラット顎骨欠損モデルへの移植による骨形成・顎骨再生に関する形態組織学的評価研究を行う。

前述のシェーマの様に、ヒト iPSCs より誘導された骨芽細胞前駆細胞を回収し、直径 4mm×厚さ 1mm に形成した多孔質 u-HA/PDLLA 複合体へ、細胞数 10^3 個にて細胞を注入する。8 週齢雄性 SD ラットを用い、ペントバルビタール腹腔内投与全身麻酔下にラット下顎骨にトレフィンバーを用いて自己修復困難な直径 4mm の顎骨欠損を作製し、骨形成能を誘導されたヒト iPSCs 細胞-多孔質 u-HA/PDLLA 複合体の移植を行う (3 個体ずつ作製)。研究対象群には、細胞を注入しない多孔質 u-HA/PDLLA 複合体のみの移植群 (3 個体ずつ作製) とし、またコントロール群として顎骨欠損のみを作製した 1 個体を作製する。

移植術後は、連日 FK506 (2mg/kg/日)、ABPC (20mg/kg/日) 投与し、固形飼料と水道水にて飼育し、移植術後 1、2、4、10 週にて安楽死を行い、骨形成・骨再生について評価検討を行う。

・組織学的および免疫組織学的検索

検体試料は、10%中性緩衝ホルマリン溶液にて固定の後に、下顎骨下縁に垂直平面で骨移植部を半分ずつに分割し、試料半分は 10% EDTA にて脱灰標本とし、パラフィンブロックを作製し薄切切片とし、組織学的評価を HE 染色にて行う。残りの半分は、非脱灰標本とし、エタノールにて脱水、LR-WHITE 樹脂にて包埋し、非脱灰切片を作製する。免疫組織学的に骨芽細胞転写因子である Runx2 と骨基質タンパク (タイプ I コラーゲン、オステオカルシン) の発現を免疫組織学的にて検索評価する。

・骨形態学的検索

検体試料は、動物用 Micro-CT を用いて顎骨再生・骨形成の形態学的な検索を行う。

4. 研究成果

① 前述の手法に基づき、ヒト iPSCs から骨形成細胞への培養誘導と骨形成能評価 (in vitro) を進めることとした。

ヒト iPSC 細胞より、フィーダー細胞上で iPSC 細胞を培養し、低接着性プレートへ播種し 6 日間培養し、Embryonic Body (胚様体 EB) を形成させた。その後 Thiazovivin 含有培地で培養後、コラーゲナーゼ、トリプシン EDTA 処理を行い、EB を単一細胞とさせ、コラーゲンコートプレートに播種する。コンフルエントに達したのち、骨芽細胞分化培地にて培養させ骨芽細胞への分化を開始させた。

その後、骨芽細胞分化培地 (TGF-β: 1ng/ml, IGF-1: 100ng/ml, bFGF: 25ng/ml 含有、3 日毎に交換) にて培養させ、培養 14 日にて ALP 陽性細胞のみを抗 ALP 抗体を用いて FACS (fluorescence activated cell sorting) で分離回収した。ここまでに、研究環境の整備および研究の実施に 1 年間の時間を費やし、FACS を用いて、ALP 陽性細胞のみを抗 ALP 抗体を用いてソーティングし、ALP 陽性骨形成細胞の Character について mRNA レベルでの発現まで進めることが出来た。しかし、ここまでの In vitro での予備実験において、すでに大変多くの助成研究資金を費やすこととなり、その後の研究の継続、とくに顎骨再生の目的を目標にするにあたり、研究方向および手法、とりわけ顎骨再生のための細胞源の転換が求められた。ヒト iPSCs の維持および管理のみ、また骨形成細胞への分化誘導と、選択的単離手法までには、莫大な費用と時間を要することを理解した。

② そこで、あらたにヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC) を応用し、顎骨再生研究に用いることとし、本研究を継続した。

研究には、今回当初の研究申請計画と同様に、骨再生および申請に有利となると考えられる細胞分画のみを FACS を用いて選択的に単離させ顎骨欠損部への移植・再生研究に用いることとした。

③ In Vivo 研究として、hMSC と 3 次元多孔質 u-HA/PDLLA 複合体を用いた免疫不全ラット顎骨欠損モデルへの移植による骨形成・顎骨再生に関する形態組織学的評価研究。

すなわち、In Vitro において事前に LNGFR+ THY-1+ /MSC markers の陽性である hMSC のみを選別単離し、当初の研究計画と同様にラット顎骨欠損モデルを作製し、下記の手法により研究に用いることとした。

[positive (CD49a, CD49d, CD73, CD140b, CD146, STRO-1, VCAM-1, MSCA-1) moderately expanded MSC clones, (Passage-3)]

(本研究は島根大学動物実験等の実施に関する基本指針および研究承認: IZ 27-126 を得て施行した。)

In vivo

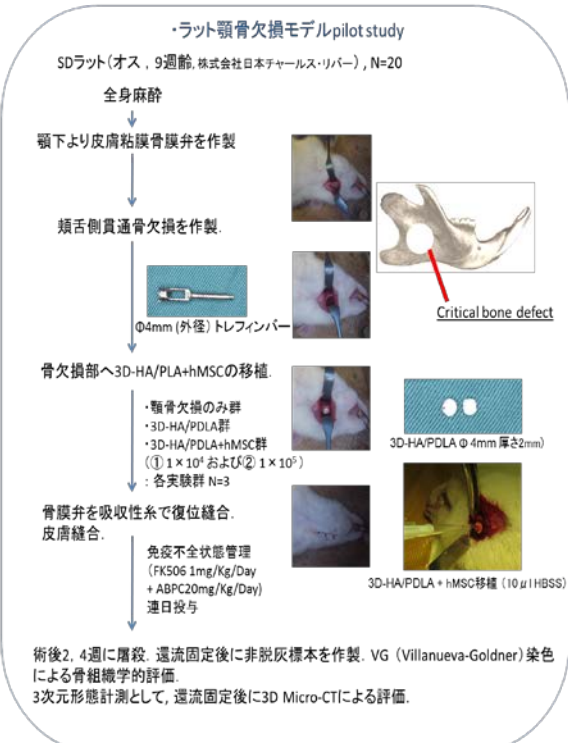
ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC) 移植による顎骨再生評価

hMSC preparation

Human Bone fractions → Wash → BM cells → Collagenase Treat → CR cells

LNGFR⁺ THY-1⁺ /MSC markers positive (CD49a, CD49d, CD73, CD140b, CD146, STRO-1, VCAM-1, MSCA-1) moderately expanded MSC clones, (Passage-3)

Direct Isolation Method for Functional hMSCs
Mabuchi Y, Matsuzaki Y, et al
Stem Cell Reports, 2013 より抜粋引用



検体は、非脱灰標本とし、エタノールにて脱水、LR-WHITE 樹脂にて包埋し、非脱灰切片を作製し、VG 染色 (Villanueva Goldner stain) により骨再生を評価した。

また骨形態学的検索に関しては、検体試料は、動物用 Micro-CT を用いて顎骨再生・骨形成の形態学的な検索を行った。

In vivo

ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC) 移植による顎骨再生評価

・ラット顎骨欠損部での骨再生の形態組織学的評価

2週間		4週間	
3D Micro-CT	VG染色	3D Micro-CT	VG染色
顎骨欠損のみ			
3D-HA/PDLA + Hanks (HBSS)			

・Critical bone defect

・既存骨と3D-HA/PDLAに連続性はみられない。

3D-HA/PDLA + hMSCs 1 × 10⁴

・既存骨から3D-HA/PDLAへ新生骨の形成により骨癒合を認める。

3D-HA/PDLA + hMSCs 1 × 10⁵

・既存骨から3D-HA/PDLA周囲や内部へ新生骨の形成と骨癒合がみられる。

【成果のまとめ】

- ・ヒト iPS 細胞より、胚様体 EB を形成し、さらに EB を単一細胞とし、骨芽細胞分化培地にて培養させ骨芽細胞への分化を確認した。その後、骨芽細胞分化培地にて培養させ、ALP 陽性細胞のみを抗 ALP 抗体を用いて FACS で分離回収することが出来た。
- ・In vitro では、3D-HA/PDLA は骨形成細胞の増殖と分化誘導に有用な3次元構造を有し、細胞親和性と骨伝導能を有することが示された。
- ・In vivo でのラット顎骨欠損部への3D-HA/PDLA 移植モデルにおいて、3D-HA/PDLA 単独では明らかな骨再生は得られなかったが、再生医療の細胞リソースとして、選択的に骨再生に有利な LNGFR⁺ THY-1⁺ /MSC markers の陽性であるヒト骨髄由来幹細胞 (hMSCs) を単離し、選択的に移植することにより、有意な顎骨再生が認められた。

3D-HA/PDLA は熱可塑性を有し、生体吸収性と骨伝導能を有し、適切な顎骨再建のための強度を有することから、顎骨再生に有用性が高いと考えられ、これにさらに幹細胞を移植する手法は、優れた顎骨再生治療法としての可能性を示すことができた。

今回の研究では、当初の研究申請および仮定・想定された様な、ヒト iPSCs の応用までには依然として障壁が大きいことが明らかとなり、実現困難であったが、同様の手法を hMSCs へ応用することにより、新規顎骨再生治療への優れた有用性が示され成果があげられた。

本研究により得られた成果は、国内外の学術大会において発表し、さらに国内外の学術雑誌へ研究成果報告とさらなる顎骨再生・骨形成研究発展への方向性を世界に向けて示すことが出来た。

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 11 件)

① Takahiro Kanno, Shintaro Sukegawa, Akane Shibata, Yoshihiko Furuki, Hitoshi Mori, Joji Sekine: Long-term skeletal stability of computer-assisted maxillary distraction osteogenesis for patients with cleft lip and palate-related midfacial hypoplasia. *Journal of Hard Tissue Biology*, 査読有り 26(1): 87-94, 2017. DOI:

<http://doi.org/10.2485/jhtb.26.87>

② Shintaro Sukegawa, Takahiro Kanno, Daiki Nagano, Akane Shibata, Yuka Sukegawa-Takahashi, Yoshihiko Furuki: The clinical feasibility of newly developed thin flat-type bioresorbable osteosynthesis devices for the internal fixation of zygomatic fractures: Is there a difference in healing between bioresorbable materials and titanium osteosynthesis? *Journal of Craniofacial Surgery*, 査読有り 27(8): 2124-2129, 2016. DOI:

10.1097/SCS.0000000000003147

③ Shintaro Sukegawa, Takahiro Kanno, Hotaka Kawai, Satoko Nakamura, Akane Shibata, Yuka Sukegawa-Takahashi, Hitoshi Nagatsuka, Yoshihiko Furuki: A clinical retrospective study of surgical treatment for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Hard Tissue Biology*, 査読有り 25(4): 447-454, 2016. DOI: <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.447>

④ Takahiro Kanno, Satoe Okuma, Masaaki Karino, Aya Yoshino, Joji Sekine: Unexpected plate fracture in a three-dimensional subcondylar locking plate system. *Journal of Hard Tissue Biology*, 査読有り 25(4): 442-446, 2016. DOI: <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.442>

⑤ Shintaro Sukegawa, Takahiro Kanno, Naoki Katase, Akane Shibata, Yuka Takahashi, Yoshihiko Furuki: Clinical evaluation of an unsintered hydroxyapatite/poly-L-lactide osteoconductive composite device for the internal fixation of maxillofacial fractures. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 査読有り 27(6): 1391-1397, 2016. DOI:

10.1097/SCS.0000000000002828.

⑥ Takahiro Kanno, Shintaro Sukegawa, Hiroto Tatsumi, Masaaki Karino, Yoshiki Nariai, Eiji Nakatani, Yoshihiko Furuki, Joji Sekine: Does a retromandibular transparotid approach for the open treatment of condylar fractures result in

facial nerve injury? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 査読有り 74(10): 2019-2032, 2016. DOI: 10.1016/j.joms.2016.05.022.

⑦ Takahiro Kanno, Hiroto Tatsumi, Masaaki Karino, Aya Yoshino, Takashi Koike, Taichi Ide, Joji Sekine: Applicability of an unsintered hydroxyapatite particles/poly-L-lactide composite sheet with tack fixation for orbital fracture reconstruction. *Journal of Hard Tissue Biology*, 査読有り 25(3): 329-334, 2016. DOI: <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.329>

⑧ Shintaro Sukegawa, Takahiro Kanno, Akane Shibata, Yuka Takahashi, Yoshihiko Furuki: Use of a Titanium Mesh Plate with High Three-Dimensional Flexibility to Repair an Orbital Floor Fracture: Clinical Note. *Clinics in Surgery*. 査読有り Volume1: Article 1001, 2016. DOI なし

⑨ Kanno T, Sukegawa S, Shibata A, Furuki Y, Sekine J: A Safe Modification of Endoscopically Assisted Intraoral Mandibular Condylectomy using A Piezoelectric Device. *Hospital Dentistry & Oral-Maxillofacial Surgery*, 査読有り 27(1): 25-27, 2015. DOI なし

⑩ Shintaro Sukegawa, Takahiro Kanno, Kiyokazu Kawakami, Akane Shibata, Yuka Takahashi and Yoshihiko Furuki: Use of a piezosurgery technique to remove a deeply impacted supernumerary tooth in the anterior maxilla. *Case Reports in Dentistry*, 査読有り Volume 2015, Article ID 974169, 4 pages, DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/974169>.

⑪ Hiroto Tatsumi, Eiji Nakatani, Takahiro Kanno, Yoshiki Nariai, Tatsuo Kagimura, Joji Sekine: Clinical Features and Treatment Modes of Mandibular Fracture at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shimane University Hospital, Japan. *PLOS ONE*, 査読有り 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0136278.

〔学会発表〕(計 10 件)

① 菅野貴浩, 助川信太郎, 柴田茜, 松本憲一, 古木良彦, 関根浄治: 口唇口蓋裂患者に対するコンピューターアシスト下での中顔面・上顎骨延長再生治療の有用. 第 16 回日本再生医療学会総会・学術集会 ポスター発表, 2017. 3. 8 仙台, 仙台国際会議場

② 菅野貴浩, 辰巳博人, 狩野正明, 金子一朗, 吉松英樹, 田渕雄基, 井出太一, 吉野綾, 恒松晃司, 関根浄治: 生体活性力を有するバイオセラミックス微粒子配合ポリ-L-乳酸シートを用いた眼窩再建の有用性. 第 16 回日本再生医療学会総会・学術集会 ポスター発表, 2017. 3. 9 仙台, 仙台国際会議場

③ 菅野貴浩, 助川信太郎, 狩野正明, 辰巳

博人, 吉野綾, 小池尚史, 成相義樹, 古木良彦, 関根浄治: Retromandibular アプローチによる関節突起骨折手術治療の有用性と合併症に関する検討. 第 61 回日本口腔外科学会総会・学術集会 優秀口演発表賞, 2016. 11. 25 幕張 千葉, 幕張メッセ

④管野貴浩, 辰巳香澄, 吉松英樹, 辰巳博人, 関根浄治: 3次元多孔質 u-HA/PDLLA 複合体生体活性足場材料とヒト間葉系幹細胞を用いた顎骨再生. 第 61 回日本口腔外科学会総会・学術集会 ポスター発表, 2016. 11. 25 幕張 千葉, 幕張メッセ

⑤Kanno T, Tatsumi H, Karino M, Yoshino A, Koike T, Ide T, Sekine J : Surgical complications following open reduction and internal fixation of mandibular condyle fractures using a retromandibular transparotid approach. The 12th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgeons, Oral presentation. 2016. 11. 10 Manila, The Philippines

⑥Kanno T, Tatsumi H, Karino M, Yoshino A, Koike T, Ide T, Sekine J : The applicability of an unsintered hydroxyapatite particles/poly-L-lactide composite sheet with tack fixation for orbital fracture reconstruction. The 12th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgeons, Oral presentation. 2016. 11. 10 Manila, The Philippines

⑦Takahiro Kanno, Joji Sekine : Up-to-date trend of “Computer Assisted Surgery” in Maxillofacial Surgery. Symposium 18: Oral and Maxillofacial Surgery 国際シンポジウム. The 40th Biennial World Congress of the International College of Surgeons. 2016. 10. 25, Kyoto

⑧T. Kanno, S. Sukegawa, H. Tatsumi, M. Karino, A. Yoshino, T. Koike, H. Yoshimatsu, T. Ide, Y. Furuki, and J. Sekine : Does a retromandibular transparotid approach with open reduction and rigid internal fixation to condylar fractures of the mandible result in facial nerve injury? Oral presentation. The 40th Biennial World Congress of the International College of Surgeons. 2016. 10. 25, Kyoto

⑨T. Kanno, H. Tatsumi, M. Karino, A. Yoshino, T. Koike, H. Yoshimatsu, T. Ide and J. Sekine : The feasibility of an unsintered hydroxyapatite particles/poly-L-lactide (u-HA/PLLA) composite sheet with tack fixation for orbital fracture reconstruction. Oral presentation. The 40th Biennial World Congress of the International College of Surgeons. 2016. 10. 25, Kyoto

⑩Takahiro Kanno, Joji Sekine : Functional

oral rehabilitation using dental implants following computer-assisted pre-implant bone regenerative surgery. El próximo 9 de Junio de 2016 se celebra en Alicante el 16 Congreso de Cirugía Oral e Implantología, Este año, la Sociedad invitada será la JSOMS, Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons
日本-スペイン国際シンポジウム (英語) シンポジウム (公社) 日本口腔外科学会側 代表演者. 2016. 6. 10 Alicante, Spain

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等
<http://www.med.shimane-u.ac.jp/oral/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

管野 貴浩 (KANNO Takahiro)
島根大学・医学部・講師
研究者番号 : 6 0 6 3 3 3 6 0

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

()