

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11855

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛発症に關与する延髄投射ニューロンに対する下行性抑制機構解明

研究課題名(英文) Neuroplastic changes in trigeminal nociceptive pathways following trigeminal nerve injury

研究代表者

片桐 綾乃 (Katagiri, Ayano)

大阪大学・歯学研究科・講師

研究者番号：40731899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：末梢神経損傷に起因する中枢神経系の侵害情報入力機構の可塑的变化が、神経障害性疼痛を惹起すると仮説を立てた。三叉神経脊髄路核尾側亜核ニューロンは、侵害情報を視床後内側腹側核(VPM)、および橋結合腕傍核(PBN)に投射し、VPMは痛みの弁別的側面を、PBNは痛みの情動的側面を調節する。眼窩下神経損傷時には、カプサイシン刺激により誘発されるC線維を介したVPM、PBNへの侵害情報入力が増加した。一方、機械刺激感受性神経線維を介した侵害情報はPBNへの入力のみが増加した。すなわち、口腔顔面領域の神経障害性疼痛は、PBNへの侵害情報入力増加により、痛みの情動的側面がより増強される機序が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外傷、または外科処置を含む歯科臨床における三叉神経損傷により、口腔顔面領域に慢性の異常疼痛を生じることがある。末梢からの侵害情報を脳に伝え、痛みを認知するために重要な役割を担う投射ニューロンの機能変化の解明が、神経損傷性疼痛の制御において重要となる。特に口腔顔面領域の疼痛は、痛みの情動的側面と強い相関を持つことが報告されている。本研究にて、三叉神経損傷時には、侵害刺激の種類によらず、痛みの情動的側面を司る橋結合腕傍核への侵害情報入力が多くなることを明らかにした。この神経学的メカニズムの解明により、三叉神経障害性疼痛の診断および新規治療法確立のために必要な基礎研究データを提示することができた。

研究成果の概要(英文)：The orofacial neuropathic pain is characterized by abnormal excitabilities in the trigeminal subnucleus caudalis (Vc), the critical region for orofacial pain processing. The Vc neurons send axons to the ventral posteromedial thalamic nucleus (VPM) and parabrachial nucleus (PBN). The Vc-VPM and Vc-PBN pathways are known to be involved in sensory-discriminative and affective aspects of pain, respectively. After the trigeminal nerve injury, C-fiber-mediated nociceptive responses evoked by peripheral capsaicin injection can activate both the Vc-VPM and Vc-PBN pathways. In contrast, mechanoreceptive inputs specifically activate the Vc-PBN pathway. Therefore, stimulus modality-specific activation of ascending nociceptive pathways to the PBN may exacerbate the affective aspect of trigeminal neuropathic pain.

研究分野：神経科学

キーワード：神経障害性疼痛 投射ニューロン 三叉神経脊髄路核 視床後内側腹側核 視床内側各群 橋結合腕傍核 C-fiber A-fiber

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

末梢神経損傷に起因する中枢神経系の可塑的变化が、神経障害性疼痛を惹起する。口腔顔面領域の侵害情報は、三叉神経節を介し、三叉神経脊髄路核中間亜核 (Trigeminal spinal subnucleus interpolaris: Vi) および尾側亜核 (Trigeminal subnucleus caudalis: Vc) ~ 上部頸髄 (upper cervical spinal cord: C1) の表層に入力する。Vi-Vc-C1 からは、視床後内側腹側核群 (ventral posteromedial thalamic nucleus: VPM) および橋結合腕傍核 (parabrachial nucleus: PBN) に侵害情報を伝える投射ニューロンが存在している。侵害情報は投射先の違いにより異なる性質を示し、VPM は痛みの弁別的側面を、PBN は痛みの情動的な反応を調節する。口腔顔面領域の疼痛は、痛みの情動的側面と強い相関を持つことが報告されているが、その神経学的メカニズムは不明である。そこで、神経障害性疼痛発症時には、VPM および PBN への投射ニューロンにおいて、侵害情報入力機構に可塑的变化が生じていると仮説を立て、特に痛みの情動的側面が増強される神経学的メカニズムの解明を目指した。

### 2. 研究の目的

口腔顔面領域の体性感覚を支配する末梢神経の損傷により、投射ニューロンの侵害情報入力機構に生じる可塑的变化を解析する。これにより、三叉神経損傷が痛みの情動的側面を増悪させる神経学的メカニズムを解明する。

### 3. 研究の方法

- (1) 左側眼窩下神経慢性絞扼 (infraorbital nerve chronic constriction injury: ION-CCI) 処置  
全身麻酔下で、Sprague - Dawley 系雄性ラット (200-300 g) の左側眼窩下神経を明示した。眼窩下神経束を 4-0 chromic guts にて 1 mm 間隔で 2 か所ゆるく結紮し、閉創した。Sham 群も同様に眼窩下神経を剖出し、慢性絞扼は行わずに閉創した。
- (2) カプサイシン刺激に対する顔面引掻き行動観察 (ION-CCI 処置 7 日目)  
イソフルラン麻酔下にて、ラットの左側上唇にカプサイシン (30  $\mu$ M  $\cdot$  300  $\mu$ M、10  $\mu$ L) を注入した。麻酔から覚醒した後の 30 分間、行動をビデオ撮影し、顔面に対する両前肢での grooming 行動と左側前肢での swiping 行動の時間を計測した。
- (3) 熱および機械刺激に対する頭部引っ込み反射閾値の測定 (ION-CCI 処置 7 日目)  
測定に際し、ラットが筒 (直径 7 cm、長さ 15 cm) に自ら入り、上唇を含む口腔周囲のみを筒の先端から突出させ、筒内で静止してられるよう、1 日 10 分間、連続 7 日間にわたり訓練を行った。筒の反対側は開放されており、ラットは自由に刺激から逃げる事が可能である状態とした。左側の上唇への熱 (接触熱プローブ: 3 mm  $\times$  3 mm、35-50 ) および侵害機械刺激 (フォーセップ: 2 mm  $\times$  2 mm、0-55 g) に対する頭部引っ込み反射閾値を測定した。各刺激は 5 分間隔で 3 回与え、3 回の平均値を各個体の頭部引っ込み反射閾値とした。
- (4) 右側 VPM および PBN への逆行性神経トレーサー注入  
ION-CCI 処置から 7 日目に逃避反射閾値測定を行い、閾値低下 (神経障害性疼痛発症) を確認した後、全身麻酔下で脳定位固定装置に固定したラットの VPM または PBN に逆行性神経トレーサー (fluorogold: FG) を注入した。FG の注入部位は以下のように設定した。VPM: bregma から尾側 3.5 mm、外側 2.5 mm、深さ 6.0 mm および尾側 3.5 mm、外側 3.0 mm、深さ 5.7 mm の計 2 ヶ所。PBN: bregma から尾側 9.2 mm、外側 1.5 mm、深さ 6.0 mm。FG の注入量は、VPM: 100 nL (50 nL  $\times$  2 か所)、PBN: 100 nL。
- (5) 侵害受容ニューロン同定のためのカプサイシン刺激 (c-fiber 刺激) および侵害機械刺激  
FG 注入から 3 日目、全身麻酔下で、ラットの左側上唇部にカプサイシン (300  $\mu$ M、10  $\mu$ L) 刺激、または侵害機械刺激 (100 g、合計 3 分) を与えた。カプサイシン刺激または侵害機械刺激の開始から 5 分後に灌流固定を行い、三叉神経脊髄路核を含む延髄および上部頸髄を摘出した。
- (6) 三叉神経脊髄路核の免疫組織化学的染色  
摘出した三叉神経脊髄路核において厚さ 40  $\mu$ m の連続切片を作製し、phosphorylated ERK1/2 (pERK) 陽性細胞を同定した。蛍光顕微鏡にて、pERK 陽性 FG 標識ニューロン (侵害情報を伝える投射ニューロン) 数を解析した。

(7) 免疫組織学的染色のデータ解析方法

三叉神経脊髄路核を吻尾的に以下の4領域に分けて pERK 陽性 FG 標識ニューロン数の解析を行った。Vi: obex から吻側 2.0 mm ~ 吻側 1.0 mm。Vi/Vc transition: obex から吻側 0.5 mm ~ 尾側 0.5 mm。Middle Vc: obex から尾側 1.0 - 4.0 mm。Caudal Vc/C1 (cVc/C1): obex から尾側 4.5 - 6.0 mm。さらに、Vi/Vc transition の dorsal paratrigeminal nucleus (dPa5) および nucleus tractus solitarii (NTS) における pERK 陽性 FG 標識ニューロン数を解析した。

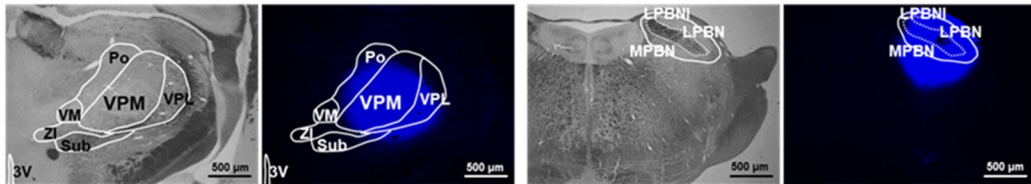
4. 研究成果

(1) カプサイシン刺激に対する grooming および swiping 時間の増加 (ION-CCI 処置 7 日目)  
ION-CCI 群では sham 群と比較して、左側上口唇へのカプサイシン刺激に対する grooming および swiping の合計時間が有意に長かった。

(2) 熱痛覚過敏および機械アロディニア (ION-CCI 処置 7 日目)  
ION-CCI 群では sham 群と比較して、左側上口唇への熱刺激および機械刺激に対する頭部引込め反射閾値が有意に低下 (神経障害性疼痛の発症を確認) した。

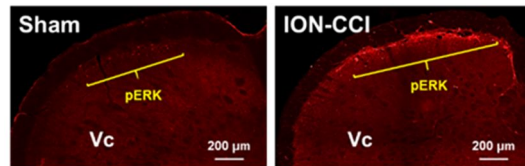
(3) FG 注入部位

VPM および PBN の FG 注入部位を以下の写真 (左: VPM、右: PBN) に示す。(Saito et al. 2017, Experimental neurology)



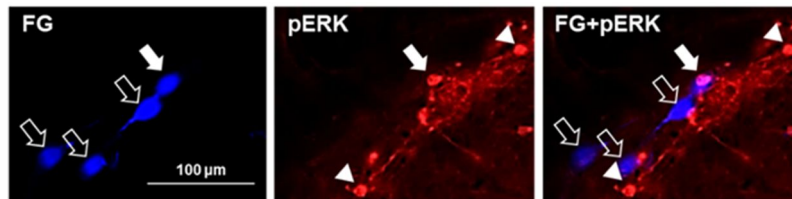
(4) ION-CCI 群の Vi - cVc/C1 における pERK 陽性ニューロン数の増加

ION-CCI 群では sham 群と比較して、左側上口唇へのカプサイシン刺激および侵害機械刺激により誘発された pERK 陽性ニューロン数が有意に多かった。(写真: カプサイシン刺激後の Vc における pERK 陽性ニューロン)



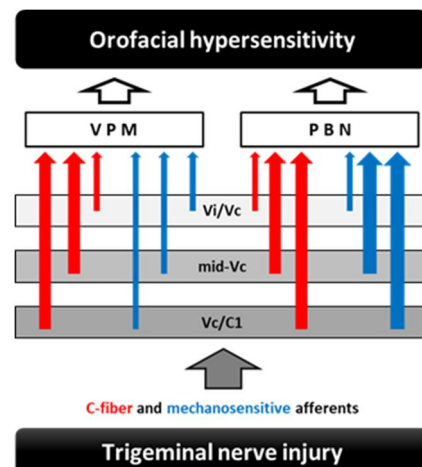
(5) Vi - cVc/C1 における pERK 陽性 FG 標識ニューロン

ION-CCI 群の Vc において、VPM に投射するニューロン (写真左) カプサイシン刺激誘発 pERK 陽性ニューロン (写真中央) および pERK 陽性 FG 標識ニューロン (写真右) の例を示す (白矢印)。このニューロンが、侵害情報を VPM に直接伝える。



(6) ION-CCI 群の Vi - cVc/C1 における pERK 陽性 FG 標識ニューロン数

ION-CCI 群では sham 群と比較して、左側上口唇へのカプサイシン (c-fiber) 刺激により、Vc から VPM および PBN に投射する pERK 陽性 FG 標識ニューロン数が有意に増加した。すなわち、ION-CCI により、Vc から VPM および PBN 両領域への侵害情報入力が増強されたと考えられる。一方、侵害機械刺激では、Vc から PBN に投射する pERK 陽性 FG 標識ニューロン数が増加した。つまり、PBN への侵害情報入力のみが増強された。右図に結果の要約を示す (Okada et al., 2019, PAIN)



( 7 ) ION-CCI 群の dPa5 および NTS おける pERK 陽性 FG 標識ニューロン数

ION-CCI 群では sham 群と比較して、左側上口唇へのカプサイシン刺激 ( c-fiber 刺激 ) により、NTS から PBN への侵害情報入力が増強された。dPa5 から VPM および PBN、また NTS から VPM への侵害情報入力の増強は認められなかった。 ( Okada et al., 2019, J of Oral Science )

ERK は分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ ( mitogen - activated protein kinase: MAPK ) 経路を担うキナーゼであり、活性化の際にリン酸化を生じる。侵害刺激にตอบสนองして即座にリン酸化を生じることから、侵害情報を伝えるニューロンのマーカーとして用いた。上記の結果をまとめると、三叉神経損傷により、刺激の種類に応じて侵害情報入力が増強される脳領域が異なることが明らかになった。さらに、痛みの弁別的側面を司る VPM より、情動的側面を司る PBN への侵害情報入力が増強されることが、口腔顔面領域における神経障害性疼痛が情動的側面と強い相関を持つ要因になると示唆された。 ( Katagiri et al., 2020, J of Oral Science )

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Okada Shinji, Katagiri Ayano, Saito Hiroto, Lee Jun, Ohara Kinuyo, Iinuma Toshimitsu, Iwata Koichi   | 4. 巻<br>61              |
| 2. 論文標題<br>Functional involvement of nucleus tractus solitarii neurons projecting to the parabrachial nucleus in trigeminal neuropathic pain   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Oral Science  | 6. 最初と最後の頁<br>370 ~ 378 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2334/josnusd.18-0355  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Okada S, Katagiri A *, Saito H, Lee J, Ohara K, Iinuma T, Bereiter DA, and Iwata K.  | 4. 巻<br>-               |
| 2. 論文標題<br>Differential activation of ascending noxious pathways associated with trigeminal nerve injury.  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Pain   | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/j.pain.0000000000001521  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Okada S, Saito H, Matsuura Y, Mikuzuki L, Ohara K, Lee J, Iinuma T, Katagiri A *, Iwata K  | 4. 巻<br>-               |
| 2. 論文標題<br>Upregulation of calcitonin gene-related peptide, neuronal nitric oxide synthase, and phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 in the trigeminal ganglion following bright light stimulation to the eye in rats. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Oral Science  | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2334/josnusd.18-0031  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Sugawara Shiori, Okada Shinji, Katagiri Ayano, Saito Hiroto, Suzuki Tatsuro, Komiya Hiroki, Kanno Kohei, Ohara Kinuyo, Iinuma Toshimitsu, Toyofuku Akira, Iwata Koichi   | 4. 巻<br>125             |
| 2. 論文標題<br>Interaction between calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons and satellite cells via P2Y12R in the trigeminal ganglion is involved in neuropathic tongue pain in rats   | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>European journal of Oral Neuroscience  | 6. 最初と最後の頁<br>444 ~ 452 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/eos.12382  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Mikuzuki Lou, Saito Hiroto, Katagiri Ayano, Okada Shinji, Sugawara Shiori, Kubo Asako, Ohara Kinuyo, Lee Jun, Toyofuku Akira, Iwata Koichi  | 4. 巻<br>46                |
| 2. 論文標題<br>Phenotypic change in trigeminal ganglion neurons associated with satellite cell activation via extracellular signal-regulated kinase phosphorylation is involved in lingual neuropathic pain | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>European journal of Neuroscience  | 6. 最初と最後の頁<br>2190 ~ 2202 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/ejn.13667   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Saito Hiroto, Katagiri Ayano, Okada Shinji, Mikuzuki Lou, Kubo Asako, Suzuki Tatsuro, Ohara Kinuyo, Lee Jun, Gionhaku Nobuhito, Iinuma Toshimitsu, Bereiter David A., Iwata Koichi | 4. 巻<br>293             |
| 2. 論文標題<br>Ascending projections of nociceptive neurons from trigeminal subnucleus caudalis: A population approach   | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Experimental Neurology   | 6. 最初と最後の頁<br>124 ~ 136 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.expneurol.2017.03.024  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Katagiri Ayano, Kato Takafumi  | 4. 巻<br>62              |
| 2. 論文標題<br>Multi-dimensional role of the parabrachial nucleus in regulating pain-related affective disturbances in trigeminal neuropathic pain | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Oral Science  | 6. 最初と最後の頁<br>160 ~ 164 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2334/josnurd.19-0432  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Ayano Katagiri and Koichi Iwata   |
| 2. 発表標題<br>Upregulation of calcitonin gene-related peptide, neuronal nitric oxide synthase, and phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 in the trigeminal ganglion after bright light stimulation of the eye in rats. |
| 3. 学会等名<br>Oral Neuroscience (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>岸本沙樹、片桐綾乃、大山口藍子、丹羽 均、加藤隆史        |
| 2. 発表標題<br>慢性的間歇的低酸素負荷によるラットの口腔内感覚の変化のメカニズム |
| 3. 学会等名<br>第13回 三叉神経領域の感覚 - 運動統合機構研究会       |
| 4. 発表年<br>2019年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>岸本沙樹、片桐綾乃、大山口藍子、丹羽 均、加藤隆史   |
| 2. 発表標題<br>Changes in orofacial somatosensory sensitivity induced by chronic intermittent hypoxia in rats. |
| 3. 学会等名<br>The 61st Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology                                |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>片桐綾乃  |
| 2. 発表標題<br>三叉神経支配領域の疼痛 ~ 基礎研究から臨床応用へのアプローチ ~ Trigeminal Pain - Approaches from basic researches to the clinical relevances - |
| 3. 学会等名<br>第10回 日本臨床睡眠医学会学術集会 (招待講演)   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ayano Katagiri, Takafumi Kato, Koichi Iwata  |
| 2. 発表標題<br>The functional roles of ascending nociceptive pathways in trigeminal neuropathic pain. |
| 3. 学会等名<br>The 60th Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology                       |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>片桐綾乃, 岡田真治, 岩田幸一                                 |
| 2. 発表標題<br>三叉神経脊髄路核尾側亜核 上部頸髄に分布する視床および橋投射ニューロンの三叉神経障害後の形態変化 |
| 3. 学会等名<br>第33回 歯科心身医学会総会・学術大会                              |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shinji Okada, Ayano Katagiri, Koichi Iwata  |
| 2. 発表標題<br>Functional alteration of ascending noxious pathways associated with trigeminal nerve injury |
| 3. 学会等名<br>Oral Neuroscience (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shinji Okada, Ayano Katagiri, Toshimitsu Iinuma, Koichi Iwata   |
| 2. 発表標題<br>Morphological change in thalamic- and pontine-projection neurons in Vc and C1 following trigeminal nerve injury |
| 3. 学会等名<br>The 17th World Congress on Pain (IASP) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Ayano Katagiri, Shinji Okada, Hiroto Saito, Takafumi Kato, Koichi Iwata                                   |
| 2. 発表標題<br>Morphological/Functional Changes in Thalamic- and Pontine-Projection Neurons underlying Neuropathic Pain. |
| 3. 学会等名<br>IADR General Session (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年  |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>岡田真治, 片桐綾乃, 飯沼利光, 岩田幸一                               |
| 2. 発表標題<br>三叉神経損傷に起因する三叉神経脊髄路核尾側亜核 上部頸髄における視床および橋投射ニューロンの形態学的変化 |
| 3. 学会等名<br>第40回 日本疼痛学会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Lou Mikuzuki, Shiori Sugawara, Ayano Katagiri and Koichi Iwata.   |
| 2. 発表標題<br>Involvement of phenotypic change in trigeminal ganglion neurons and neuron-glia interaction in persistent tongue pain associated with lingual nerve injury. |
| 3. 学会等名<br>The 59th Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hiroto Saito, Ayano Katagiri and Koichi Iwata.   |
| 2. 発表標題<br>Distribution differences of thalamic and parabrachial projection neurons in the trigeminal subnucleus caudalis and upper cervical spinal cord. |
| 3. 学会等名<br>The 59th Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shinji Okada, Ayano Katagiri and Koichi Iwata.   |
| 2. 発表標題<br>Morphological change in thalamic- and pontine-projection neurons in Vc and C1 following trigeminal nerve injury. |
| 3. 学会等名<br>The 59th Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hiroto Saito, Ayano Katagiri and Koichi Iwata.  |
| 2. 発表標題<br>Distribution differences of thalamic and parabrachial projection neurons receiving C-fiber afferents in the trigeminal spinal subnucleus caudalis and upper cervical spinal cord. |
| 3. 学会等名<br>The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Ayano Katagiri and Koichi Iwata.                            |
| 2. 発表標題<br>Role of neuron-glia interaction in tongue neuropathic pain. |
| 3. 学会等名<br>The 3rd Oral Neuroscience (国際学会)                            |
| 4. 発表年<br>2017年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                     | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                      | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 岩田 幸一<br><br>(Iwata Koichi)<br><br>(60160115) | 日本大学・歯学部・特任教授<br><br><br>(32665)           |    |
| 研究分担者 | 久保 亜抄子<br><br>(Kubo Asako)<br><br>(70733202)  | 日本大学・歯学部・ポスト・ドクトラル・フェロー<br><br><br>(32665) |    |

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)       | 備考 |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|----|
| 研究協力者 | 斎藤 弘人<br><br>(Saito Hiroto) | 日本大学・歯学部<br><br><br>(32665) |    |

6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)    | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)               | 備考 |
|-------|------------------------------|-------------------------------------|----|
| 研究協力者 | 岡田 真治<br><br>(Okada Shinji)  | 日本大学・歯学部<br><br>(32665)             |    |
| 研究協力者 | 美久月 瑠宇<br><br>(Mikuzuki Lou) | 東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科<br><br>(12602) |    |

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                 |  |  |  |
|---------|-------------------------|--|--|--|
| 米国      | University of Minnesota |  |  |  |