

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11953

研究課題名(和文) 歯胚移植を応用した歯根膜静的幹細胞の恒常性維持機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of mechanisms maintaining the homeostasis of quiescent periodontal stem cells demonstrated by tooth germ transplantation

研究代表者

大島 邦子 (Nakakura-Ohshima, Kuniko)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：80213693

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：マウスを用いた歯胚移植実験により、歯根膜幹細胞の動態を検索した。通常の胎生期ラベリング法では歯根膜幹細胞をラベルできないため、胎生期14.5日に母獣にドキシサイクリンを投与することにより、幹細胞/前駆細胞をラベルした。その結果、移植された歯胚に象牙芽細胞分化と歯根形成の両方が確認された割合は25.0%で、萌出・咬合した標本も確認できた。静的幹細胞と考えられるGFP強陽性細胞は歯髄中央および象牙芽細胞下層に維持され、象牙芽細胞への分化も確認されたが、歯周組織にはGFP強陽性細胞は認められなかった。

以上より、歯の発生過程で維持されるGFP強陽性歯根膜幹細胞は他家移植の影響を受けることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児歯科臨床において、健常児における永久歯先天欠如や、小児白血病等腫瘍治療に伴う永久歯の歯根形成停止・歯胚欠如は大きな問題である。これらの症例で、第三大臼歯等の歯胚を欠損部に移植できれば、小児期から骨を含めた形態的・機能的回復が可能となる。さらに、他家移植が可能となれば、成人の欠損補綴にも応用の可能性が拡大する。しかし、歯の生着および機能獲得には歯周組織の形成維持が重要であるものの、その生物学的エビデンスは乏しい。

本研究では、遺伝子改変マウスを用いた歯胚移植により、歯根膜幹細胞の動態およびその維持・分化機構を検索した。この成果は自家・他家歯胚移植の臨床応用に繋がる第一歩である。

研究成果の概要(英文)：In order to search the dynamics of periodontal ligament stem cells, we conducted a tooth germ transplantation experiment using mice. Since periodontal ligament stem cells cannot be labeled by the BrdU labeling method, stem cells/progenitor cells were labeled by administering doxycycline to the pregnant mother on 14.5 days of embryonic period. As a result, 25.0% of the transplanted tooth germs were found to have both odontoblast differentiation and root formation, and some specimens were erupted and occluded. Strongly GFP-positive cells, which are considered to be static stem cells, were maintained in the center of the pulp or the sub-odontoblastic layer, and differentiate into odontoblasts, whereas strongly GFP-positive cells were not found in the periodontal ligament. These results suggest that GFP-positive periodontal ligament stem cells maintained during tooth development are affected by allogenic tooth germ transplantation.

研究分野：小児歯科学

キーワード：歯胚移植 幹細胞 歯根膜 GFP TetOP-H2B-GFP BrdU

1. 研究開始当初の背景

日本小児歯科学会が行った全国調査では、本邦で健常児における永久歯先天欠如者の頻度は10%に及ぶことが報告されている。また、小児期に発症する白血病等悪性腫瘍疾患の10年生存率の飛躍的向上とともに、歯の形成期の重大な障害に伴う永久歯の歯根形成停止・歯胚欠如の問題も苦慮されている。

これらの欠損補綴を考える時、第三大臼歯等の歯胚を欠損部に移植することが可能になれば、小児期から骨を含めた形態的・機能的回復が可能となる。また、他家移植まで適応可能となれば、成人の欠損補綴にも応用の可能性が拡大する。しかし、歯の生着および機能獲得には何よりも歯周組織の形成維持が重要であるものの、その基盤となるドナー・レシピエント相互作用に関する生物学的エビデンスは乏しい。

近年、組織の修復・再生に大きな役割を担う組織幹細胞について解析が進んでいる。腸陰窩、骨髄、毛包等では、動的幹細胞と静的幹細胞の二種類の幹細胞が存在することが明らかになっているが (Science 327(5965): 542-545, 2010)、歯髄や歯根膜の幹細胞は、歯が損傷を受けた時にだけ活発な細胞増殖をする静的幹細胞である。申請者らの研究グループは、非対称分裂(細胞分裂後に幹細胞と一時的増幅細胞に分かれる特性)を利用して、BrdU(DNAの構成要素チミン類似物質)パルス(間欠投与)追跡実験により、歯髄内の静的幹細胞(長期ラベル細胞: Label-retaining cells [LRCs])をBrdUでラベルする胎生期ラベリング法を確立することに成功した。さらに、申請者らの研究グループはマウスを用いた歯胚移植実験を確立し(J Dent Res 94: 112-120, 2015)、移植後も歯髄幹細胞が維持され、象牙芽細胞に分化し、歯冠・歯根象牙質を形成するのみならず、歯が萌出・咬合を完了するまでを明らかにしている。

しかし、胎生期ラベリング法では歯根膜LRCsをラベルすることが出来ないため、移植歯胚における歯髄幹細胞の動態が解明されつつある一方、歯根膜幹細胞の動態については未だ不明な点が多い。歯胚移植後の歯の生着の鍵を握るのは歯周組織の再生であり、歯根膜幹細胞の維持・分化機構を解明するため、本研究計画の立案に至った。

2. 研究の目的

歯根膜の再生能力と可塑性は歯根膜幹細胞(Lancet 364: 149-155, 2004)に負うところが大きいと考えられ、歯根膜幹細胞の維持機構と分化能を解明することが自家・他家歯胚移植の臨床応用に繋がる重要な科学的根拠となると考える。

我々は、BrdU胎生期ラベリング法では歯根膜LRCsをラベルすることが出来ないことから、胎生14日にドキシサイクリン(Dox)ですべての細胞をGFPラベルした後、細胞分裂回数により細胞のラベルが減弱するノックインマウス(TetOP-H2B-GFPマウス)を用いて解析をした結果、歯根膜LRCsをラベルすることに成功した。さらに、これらの細胞はGli1タンパクを発現していることから、歯髄幹細胞と同様に、ソニックヘッジ(Shh)シグナルが歯根膜幹細胞維持にも働いている可能性が示唆される。本研究では、TetOP-H2B-GFPマウスおよびGFP遺伝子改変マウスを用いることにより、歯胚移植後のドナー・レシピエント相互作用における歯根膜幹細胞の動態を直接的に検証し、その維持・分化機構に必要な環境をも解明する。本研究は歯周組織再生を幹細胞生物学的な側面から捉える独創的な試みであり、その成果は自家・他家歯胚移植の臨床応用に繋がることが期待される。

3. 研究の方法

胎生期14.5日に母獣にドキシサイクリンを投与することにより(胎生期ラベリング法)、非対称分裂をする幹細胞/前駆細胞をラベルし(ラベル細胞)、深麻酔下で胎生15日齢~生後1日齢のラベルB6マウス下顎第一臼歯の歯胚を摘出後、歯根形成期の生後2週齢の非ラベルB6マウス上顎第一臼歯抜歯窩へと移植した。3日~16週間後に4%パラホルムアルデヒド0.1Mリン酸バッファー溶液で灌流固

定後、上顎を一塊として摘出し、12時間、同固定液にて浸漬した。μCT解析後、10%EDTA 2NA溶液を用いて4週、2週間脱灰後、通法に従いパラフィン包埋し、5 μm厚の矢状断切片を作製した。免疫染色は、抗GFP、抗Gli1、抗ネスチン、抗ペリオスチン抗体を用い、0.05%メチレンブルーで対比染色後、顕微鏡で観察した。さらに、全ての細胞がGFPを発現するGFPトランスジェニックマウスをドナーまたはホストとした歯胚移植後の治癒過程を検索するとともに、TetOP-H2B-GFPマウス(E14.5にドキシサイクリン投与)における歯周組織発生過程も合わせてGFP免疫組織化学により検索した。免疫染色は、1000倍希釈のウサギ抗GFPポリクローナル抗体、500倍希釈のマウス抗ネスチンモノクローナル抗体、500倍希釈のウサギ抗Gli1ポリクローナル抗体、5000倍希釈のウサギ抗ペリオスチンポリクローナル抗体(ケミコン国際、テメキュラ、カリフォルニア州、米国)を用いたEnVision法(DAKO 日本、東京)で処理した。

4. 研究成果

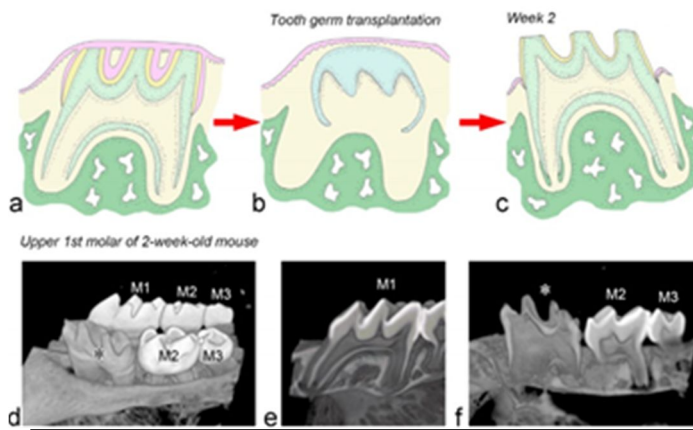


図1 歯胚移植模式図および移植後のμCT像

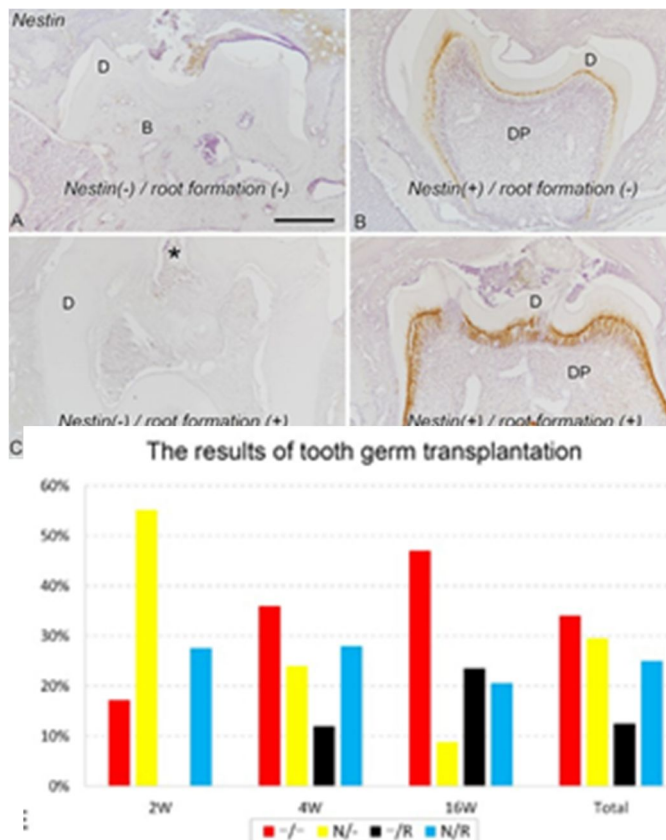


図2 歯胚移植結果および週数別割合(歯根形成およびネスチン陽性反応)

歯胚移植の結果は、ネスチン免疫組織化学と歯根形成により4つのタイプに分けられた。すなわち、象牙芽細胞未分化/歯根未形成(-/-)群、象牙芽細胞分化/歯根未形成(N/-)群、象牙芽細胞未分化/歯根形成(-/R)群、象牙芽細胞分化/歯根形成(N/R)群は、それぞれ34.1%、29.5%、12.5%、25.0%であった。また、胎生18日齢の歯胚を用いた際に良好な予後が得られた。(図1、2)

また、歯胚移植時の手技により、歯胚の発育方向にはバリエーションがあり、術後2週に萌出を完了していない標本もあったが、6つの咬頭と2本の歯根を持つ正常な歯冠歯根形成が進行し、咬合を獲得している標本も見られた。

GFPマウスとB6マウス間の歯胚移植実験により、マラッセの上皮遺残を含むセメント質寄りの歯根膜細胞と接合上皮はドナー由来、歯槽骨寄りの歯根膜細胞がドナーとホスト双方に由来するハイブリッド構造であることが明らかになった。(図3)

TetOP-H2B-GFPマウス(E14.5にドキシサイクリン投与)における歯周組織発生過程の検索により、H2B-GFP-LRCsは、生後3日から8週の間、TetOP-H2B-GFPマウスの歯根膜に局在し、Gli1

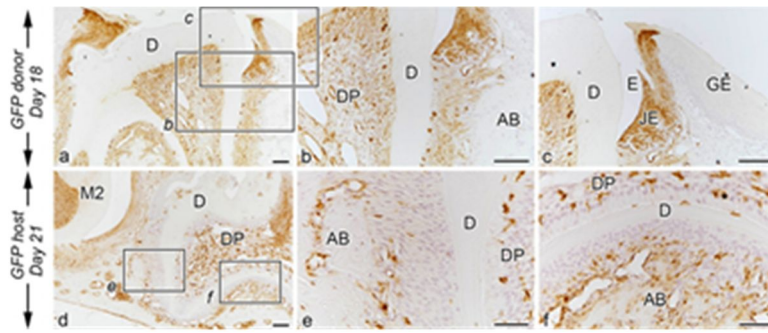


図3 GFP マウスと B6 マウス間の歯胚移植実験 : GFP 陽性反応 (上 ; GFP ドナー、下 ; GFP ホスト)

陽性細胞は生後2日から3週の歯根膜で増加した。したがって、歯根膜のH2B-GFP-LRCs または推定幹細胞は、BrdU の3回の腹腔内注射 (E15-17 に1日1回) で歯根膜のBrdU-LRCs を検出できなかったため、E15-17 の非増殖細胞に由来すると考えられた。(図4)

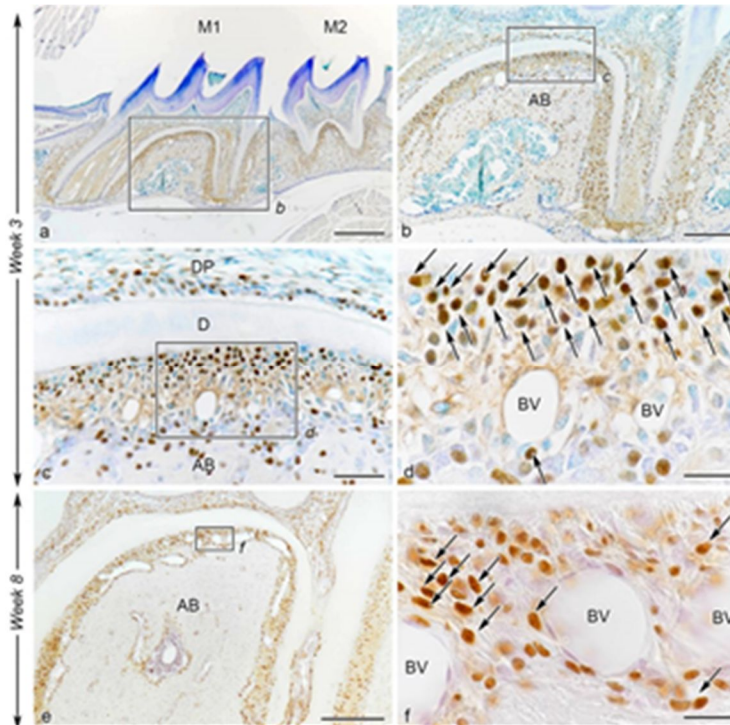


図4 TetOP-H2B-GFP マウスにおける歯周組織発生過程。3週・8週の H2B-GFP-LRCs の局在

TetOP-H2B-GFP マウスを用いた歯胚移植実験では、quiescentな幹細胞と考えられるGFP強陽性細胞は歯髓中央部ならびに象牙芽細胞下層に維持されており、象牙芽細胞への分化も確認された。一方、歯周組織にはGFP強陽性細胞は認められなかった。

以上より、通常の歯の発生過程で維持されるGFP強陽性歯根膜幹細胞は、他家移植では維持されない可能性が示唆された。

まとめ

生後歯胚より胎生期18日齢の歯胚移植がより良好な結果が得られた。

歯の発生過程では、歯胚が活発に増殖する胎生期に細胞増殖しない細胞群が歯根膜幹細胞となる可能性が示唆され、Gli1陽性細胞の分布と一致することから、歯根膜幹細胞がソニックヘッジホッグシグナルで維持されていることが推察された。一方、TetOP-H2B-GFP マウスを用いた歯胚移植実験では、quiescentな幹細胞と考えられるGFP強陽性細胞が歯根膜に観察されなかったことより、他家移植が幹細胞の維持に影響した可能性が示唆されるが、今後更なる検索が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Soda M, Saitoh I, Murakami T, Inada E, Iwase Y, Noguchi H, Shibasaki S, Sawami T, Terunuma M, Kubota N, Terao Y, Ohshima H, Hayasaki H, Sato M	4. 巻 9
2. 論文標題 Repeated human deciduous tooth-derived dental pulp cell reprogramming factor transfection yields multipotent intermediate cells with enhanced iPS cell formation capability	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37291-2.	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 K, Ohshima H	4. 巻 11
2. 論文標題 The putative role of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 independent of IGF in the maintenance of pulpal homeostasis in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regen Ther	6. 最初と最後の頁 217-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.08.001.	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 Soda M, Saito K, Ida-Yonemochi H, Nakakura-Ohshima K, Kenmotsu S, Ohshima H	4. 巻 91
2. 論文標題 Reduced enamel epithelium-derived cell niche in the junctional epithelium are maintained for a long time in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Periodontol	6. 最初と最後の頁 819-827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.19-0269.	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 Nakaki T, Nakakura-Ohshima K, Nakagawa E, Ishikawa Y, Saito K, Ida-Yonemochi H, Ohshima H	4. 巻 60
2. 論文標題 Donor-host tissue interaction in the allogenic transplanted tooth germ with special reference to periodontal tissue.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 21-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2018.02.002	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 Soda M, Saitoh I, Murakami T, Inada E, Iwase Y, Noguchi H, Shibasaki S, Sawami T, Terunuma M, Kubota N, Terao Y, Ohshima H, Hayasaki H, Sato M	4. 巻 1490
2. 論文標題 Repeated human deciduous tooth-derived dental pulp cell reprogramming factor transfection yields multipotent intermediate cells with enhanced iPS cell formation capability	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37291-2.	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 K, Ohshima H	4. 巻 59(2)
2. 論文標題 Differentiation capacity and maintenance of dental pulp stem/progenitor cells in the process of pulpal healing following tooth injuries.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 63-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2017.03.001	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 Nakaki T, Nakakura-Ohshima K, Nakagawa E, Ishikawa Y, Saito K, Ida-Yonemochi H, Ohshima H	4. 巻 60(1)
2. 論文標題 Donor-host tissue interaction in the allogenic transplanted tooth germ with special reference to periodontal tissue.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 21-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2018.02.002	査読の有無 無
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 Murakami T, Saitoh I, Sato M, Inada E, Soda M, Oda M, Domon H, Iwase Y, Sawami T, Matsueda K, Terao Y, Ohshima H, Noguchi H, Hayasaki H	4. 巻 81
2. 論文標題 Isolation and characterization of lymphoid enhancer factor-1-positive deciduous dental pulp stem-like cells after transfection with a piggyBac vector containing LEF1 promoter-driven selection markers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 110-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2017.04.033	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 Nakakura-Ohshima K, Quispe-Salcedo A, Sano H, Hayasaki H, Ohshima H	4. 巻 epub
2. 論文標題 The effects of reducing the root length by apicoectomy on dental pulp revascularization following tooth replantation in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dent Traumatol	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/edt.12679	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 Quispe-Salcedo A, Sato T, Matsuyama J, Ida-Yonemochi H, Ohshima H	4. 巻 29
2. 論文標題 Responses of oral-microflora-exposed dental pulp to capping with a triple antibiotic paste or calcium hydroxide cement in mouse molars.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regen Ther	6. 最初と最後の頁 216-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.10.001	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 K, Nakatomi M, Ohshima H	4. 巻 46
2. 論文標題 Dentin Matrix Protein 1 Compensates for Lack of Osteopontin in Regulating Odontoblastlike Cell Differentiation after Tooth Injury in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Endod	6. 最初と最後の頁 89-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joen.2019.10.002.	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 Takeuchi R, Ohkura N, Yoshiba K, Tohma A, Yoshiba N, Edanami N, Shirakashi M, Belal RS, Ohshima H, Noiri Y	4. 巻 26
2. 論文標題 Immunohistochemistry and gene expression of GLUT1, RUNX2 and MTOR in reparative dentinogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 341-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13230.	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 Tohma A, Ohkura N, Yoshiba K, Takeuchi R, Yoshiba N, Edanami N, Shirakashi M, Belal RS, Ohshima H, Noiri Y	4. 巻 46
2. 論文標題 Glucose transporter-2 and 4 are involved in glucose supply during pulpal wound healing following pulpotomy with mineral trioxide aggregate in rat molars.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Endod	6. 最初と最後の頁 81-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joen.2019.10.003.	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 Lee DJ, Lee SJ, Lee MJ, Kim EJ, Ohshima H, Jung HS	4. 巻 epub
2. 論文標題 The role of angiogenesis and pulpal healing in tooth replantation and allograft transplantation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.100945.	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ohshima H, Aizawa C, Saito K
2. 発表標題 The function of IGFBP3 and IGFBP5 during tooth development and pulpal healing after tooth injury.
3. 学会等名 13th Tooth Morphogenesis & Differentiation (TMD) Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Otsu K, Ikezaki S, Ohshima H, Harada H
2. 発表標題 Dental epithelial stem cells are maintained under condition of low oxygen level.
3. 学会等名 13th Tooth Morphogenesis & Differentiation (TMD) Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島 勇人, 齋藤 浩太郎
2. 発表標題 歯髓恒常性維持に関わる insulin-like growth factor (IGF) binding protein 5 の IGF 非依存的役割
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島 邦子, 早崎 治明
2. 発表標題 歯根切除が歯の再植・移植後の歯髓歯根膜治癒過程に及ぼす影響について
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohshima H, Saito K, Nakatomi M, Ida-Yonemochi H
2. 発表標題 The role of subodontoblastic layer for pulpal healing after tooth injuries.
3. 学会等名 6th Tripartite Conference on Tooth and Bone in Development & Regeneration (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohshima H
2. 発表標題 Pulpal healing mechanism after exogenous tooth injuries and prospects for regenerative medicine in dentistry.
3. 学会等名 5th TERMIS World, Symposia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤浩太郎, 依田浩子, 大島邦子, 大島勇人
2. 発表標題 マウス歯肉接合上皮細胞の由来と動態について
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大島勇人
2. 発表標題 外的侵襲後の歯髄修復メカニズムと再生医学への展開
3. 学会等名 第17回日本外傷歯学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大島勇人
2. 発表標題 歯の外的侵襲後の歯髄修復機構と歯髄幹細胞の特性
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会日韓シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤浩太郎, 大島勇人
2. 発表標題 歯の発生・創傷治癒過程における歯髄恒常性維持に関わるIGF binding protein 5の役割
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中木哲朗, 大島邦子, 石川裕子, 齋藤浩太郎, 依田浩子, 大島勇人
2. 発表標題 他家歯胚移植におけるドナー・ホスト相互作用: 歯周組織に着目して
3. 学会等名 平成29年度新潟歯学会第2回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suzuki K, Makishi S, Nakatomi M, Saito K, Ida-Yonemochi H, Ohshima H
2. 発表標題 Role of osteopontin in the process of pulpal healing following tooth replantation in mice .
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suzuki Kiyoko, 真喜志佐奈子, 中富満城, 齋藤浩太郎, 依田浩子, 大島勇人
2. 発表標題 Osteopontin and root development stage are essential for pulpal healing following tooth replantation .
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 依田 浩子, 大島勇人
2. 発表標題 マウス歯髄組織の発生・再生治癒過程におけるコンドロイチン硫酸の機能発現 .
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	大島 勇人 (Ohshima Hayato) (70251824)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究 分担者	早崎 治明 (Hayasaki Haruaki) (60238095)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

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