

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09567

研究課題名（和文）免疫調節型間葉系幹細胞による口腔粘膜病変の抑制法

研究課題名（英文）Immunomodulatory MSC-mediated therapies for oral mucosal lesions

研究代表者

大野 純 (Ohno, Jun)

福岡歯科大学・口腔歯学部・教授

研究者番号：10152208

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：Th1免疫応答型口腔粘膜疾患の難治性は、潰瘍形成に關与するエフェクター細胞の上皮指向性を誘導するM1マクロファージの浸潤であることを示した。具体的には、病変部に浸潤するM1マクロファージが抗延焼効果を有するM2マクロファージを不活性化して、上皮破壊に導くことが明らかとなった。病変部M1マクロファージに対して、人為的に作製した免疫調節型MSC(M2-MSC)がM1マクロファージをM2マクロファージに形質転換する可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病変部のM1マクロファージから抗炎症作用を有するM2マクロファージの活性化を抑制すること、および人為的に作製した免疫調節型MSC(M2-MSC)がTh1型病変を抑制効果を保持することを明らかにした。これらの結果は、難治性である過剰免疫応答による口腔粘膜疾患に対して、M1マクロファージにより不活性化された免疫調節細胞を再活性化することで病変の進行が抑制できる可能性を提示した。現時点では、preclinicの状態ではあるが、新たな治療法として貢献できる可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the role of M1 macrophage infiltration in the development of oral mucosal lesion induced by Th1-mediated immune response. We generated artificially mesenchymal stem cells (MSC) educated by M2 macrophages (M2-MSC), which showed anti-inflammatory functions. M2-MSC could effectively work a suppression of the M1 macrophage activity in the oral mucosal lesion. Furthermore, M2-MSC seemed to possess a potential to transform the lesional M1 to M2 macrophages. Our study provides new strategy for the treatment of refractory oral mucosal lesions.

研究分野：口腔病理学

キーワード：口腔粘膜病変 Th1型免疫応答 M1マクロファージ M2マクロファージ 間葉系幹細胞 上皮親和性

1. 研究開始当初の背景

過剰な免疫応答により誘導される口腔粘膜疾患は、しばしば治療抵抗性で潰瘍を伴うため、摂食障害を含めた患者の QOL 低下が問題となっている。申請者は全身性免疫応答により誘導される口腔粘膜病変 (Th1 免疫応答型、扁平苔癬型および薬剤誘導性 Lupus 型) の動物モデルを作製し、病変のエフェクター細胞の動態を主体とした病変の発症ならびに進行機序の解明を続けている。最近の申請者らの報告は、Th1 免疫応答型口腔粘膜病変においては、M1 マクロファージ浸潤が、病変の発症および進行にとって重要な現象であるエフェクター細胞の上皮指向性をサポートする可能性を示した。生体においては、炎症あるいは免疫反応に対して間葉系幹細胞 (MSC) と組織マクロファージの相互作用による免疫調節が起こり、過剰な反応に対して恒常性を保持しようとする。したがって、Th1 型病変においても、これらの免疫調節機能により病変発症の抑制が誘導されると思われる。しかしながら、同病変では、M1 マクロファージの浸潤を免疫調節細胞が抑えることができずに、病変の成立が誘導されたと推測される。すなわち、Th1 型口腔粘膜病変の発症に、病変部での免疫調節機能に関与する MSC および組織マクロファージの不活性化が誘導されるとの仮説を立てた。

2. 研究の目的

病変部での免疫調節機能の抑制因子の同定およびその抑制因子の制御法の構築し、Th1 型口腔粘膜病変の進行に対する抑制法の開発を目的とする。具体的には、①病変部の M1 マクロファージから産生される抑制因子を明らかにする、②抗炎症性である M2 マクロファージと MSC の共培養により免疫調節型 MSC を作製する、③人為的に作製した免疫調節型 MSC による Th1 型病変の抑制効果を検討する。

3. 研究の方法

1) マクロファージおよびMSCの性状解析

- (1) Th1型およびTh2型口腔粘膜病変モデルの作製
- (2) 病変部・浸潤細胞の免疫組織化学的検索
- (3) 病変部・浸潤細胞の単離

2) M1マクロファージからの不活性因子の検索

3) 免疫調節形質含有MSC (M2-MSC) の作製とその効果の検証

4) M2-MSC による Th1 型病変の進行抑制効果

4. 研究成果

1) Th1型およびTh2型動物モデルの作製

Th1型およびTh2型動物モデルは、P-F1 semiallogenic移植系を応用してTh1型免疫応答型 (急性GVHDモデル) と低濃度水銀投与によるLupus型の2種類を作製した。病変の成立は、従来より、本教室で用いている臨床・病理組織学的判定法を応用した。具体的には、①体重減少、②下痢の有無、③皮膚・粘膜における潰瘍形成および④HE標本におけるリンパ球浸潤による粘膜上皮組織の破壊程度により判定した。

2) Th1型およびTh2型口腔粘膜病変でのマクロファージ動態

両病変ともに、マクロファージの浸潤様式が特徴的であった。

(1) Th1型病変はM1マクロファージの浸潤を特徴とする

ED1陽性マクロファージが上皮直下結合組織に著明に浸潤した。また、これらのマクロファージは上皮基底膜に付着するように浸潤し、病変程度が進行するに伴い、上皮層内への浸潤も明らかとなった。ED1陽性マクロファージは、M1マクロファージのマーカであるiNOSおよびarginase陽性所見を示した(図1)。

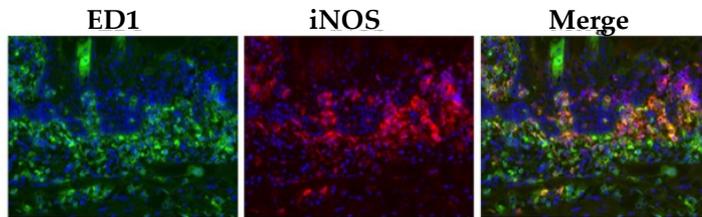


図1 Th1型病変でのマクロファージ浸潤

これらの結果は、Th1型の初期病変においては、上皮直下結合組織でのM1マクロファージが優位であることが明らかとなった。また、基底膜

への浸潤および付着には、免疫組織化学的検索から、laminin/CD29経路を利用する可能性が示唆された(図2)。

さらに、病変が進行すると、M1型マクロファージがMMP-2による基底膜の断片化を誘導して上皮層内への浸潤が亢進することが認められた。以上の結果から、Th1型病変による上皮組織の破壊機構は、

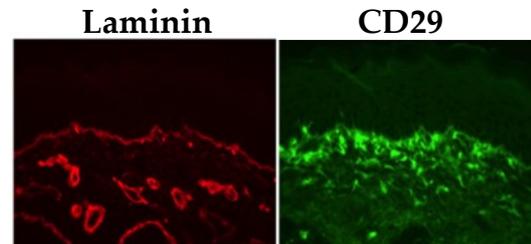


図2 Th1型病変でのLaminin/CD29経路

M1マクロファージがlaminin/CD29経路を利用してMMP-2による基底膜の断片化を誘発して、後続のエファクター細胞を上皮層内に誘導する可能性を考えた。

(2) Th2型病変でのM2マクロファージ

Th2型口腔粘膜病変においては、ED1ではなくED2陽性マクロファージが上皮直下結合組織に浸潤した。浸潤マクロファージはCD163, CD206およびSTAT6が陽性であった。これらのマーカー発現から、病変部に浸潤するマクロファージはM2マクロファージであることが考えられた。また、浸潤様式としては、基底膜および基底膜周辺には浸潤を認めず、上皮内への親和性も明らかではなかった。また、病変部基底膜にはLupus-bandの発現が特徴であった。これらの結果から、Th2型病変の特徴であるLupus-band発現は、M2マクロファージにより誘導されることが示唆された。

2) M1マクロファージ抑制法の検討

(1) 病変M1マクロファージはM2マクロファージ誘導を抑制する

Th1型病変においては、非病変粘膜と比較して、M1マクロファージが優位となり、抗炎症性作用をもつM2マクロファージの浸潤を制御している可能性が免疫組織化学的検索から示唆された。そこで、病変部M1マクロファージがM2マクロファージ分化の抑制に関与するかを検索した。具体的には、Th1型病変部から回収したM1マクロファージを短期間培養を行い、培養上清をナイーブ・マクロファージに反応性させた。その結果、上清を添加したナイーブ・マクロファージ細胞においては、M2マクロファージへの分化が阻害される傾向がみられた。

(2) M1型マクロファージのM2型への影響

次に、M1マクロファージのM2型への影響を培養細胞を用いて検討した。

マクロファージ様細胞としてRaw264.7 (RAW細胞) を使用してin vitro実験に用いるマクロファージ・サブタイプ細胞の誘導を行なった。LPSおよびIFN γ 存在下での培養によりM1マクロファージを誘導し、またIL4存在下での培養によりM2マクロファージを作製した。これらのサブタイプの確認には、M1にはiNOSおよびM2にはMrc1をそれぞれマーカー遺伝子として使用し、RT-PCR法によりmRNA発現およびwestern blotting (WB)および免疫細胞染色 (ICC) によりタンパク発現を、それぞれの細胞で確認した。また、誘導したM1あるいはM2マクロファージ細胞の培養上清をRAW細胞に添加すると、それぞれM1およびM2マクロファージに分化誘導された。さらに、誘導された細胞とRAW細胞の共培養により、RAW細胞がM1およびM2細胞に誘導されることを確認した。さらに、Th1型口腔粘膜疾患モデル病変部からの単離したマクロファージ細胞 (pM細胞) による影響を培養細胞で検討した。pM細胞からの培養上清はRAW細胞をM1マクロファージ誘導することがiNOS発現から明らかとなり、これらの細胞は炎症サイトカインであるIL-6産生能が亢進していた。また、IL-4によりM2マクロファージに誘導した細胞にpM細胞からの培養上清を添加すると、同細胞の遊走性が減弱し、抗炎症能の指標であるTNF- α 産生も抑制されていた。これらの結果は、pM細胞にはM2マクロファージが保持している抗炎症作用である免疫調節機能を抑制させる働きがあることが示唆された。すなわち、Th1型病変では非病変で一定数分布していたM2マクロファージがM1型によりM1型に形質転換した可能性を示唆した。

3) 免疫調節型・間葉系幹細胞 (M2-MSc) の性状

(1) M2-MScの作製

共培養Transwell法により免疫調節性形質をもつM2-MScを作製した。M2-MScはELISA法および細胞表面抗原マーカー検出法からM2型の性状を保持することが明らかとなった。

(2) M2-MScによるM1マクロファージの抑制

M2-MSc機能の解析として、先ずナイーブ・マクロファージとのTranswellチャンバーを介した共培養により検討した。その結果、共培養によりナイーブ・マクロファージはM2マクロファージの形質を獲得することが、サイトカイン・プロファイルおよび細胞表面マーカーの発現により明らかとなった。次に、口腔粘膜GVHDから単離した病変部M1マクロファージ (M1-pM) の培養上清をM2-MScとRaw細胞からM2に誘導したM2-Rawに投与してM2マクロファージとしての性状変化を検索した。M2-MScはM2性状を強く保持していた。しかしながら、M2-RawではM2性状の抑制化がみられ逆にM1性状への形質転換の傾向が示された。この結果は、MScから誘導した免疫調節型細胞であるM2-MScは、M1マクロファージからの抑制因子に抵抗性を示すことが示唆された。

さらに、M2-MScのTh1免疫応答への抑制効果を検索するために、M1-Raw細胞とのTranswellチャンバーを介した共培養を試みた。コントロールとしたM2-RawとM1-Rawの共培養では、M1-Raw細胞の増殖活性およびM1性状に変化はみられなかった。しかしながら、M2-MScとの共培養ではM1-Raw細胞の増殖抑制ならびにM1性状の抑制化が明らかとなった。以上の結果は、MScから誘導された免疫調節型細胞 (M2-MSc) は、in vitroにおいてTh1型免疫応答を抑制する効果を発揮することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nishi K, Yoshimoto S, Nishi S, Tsunoda T, Ohno J, Yoshimura M, Hiromatsu K, Yamano T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Epipharyngeal abrasive therapy down-regulates the expression of SARS-Cov-2 entry factors ACE2 and TMPRSS2.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 371-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12712	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 Maeshiba M, Kajiya H, Tsutsumi T, Migita K, Goto-T K, Kono Y, Tsuzuki T, Ohno J	4. 巻 594
2. 論文標題 Occlusal disharmony transiently decrease cognition via cognitive suppressor molecules and partially restores cognitive ability via clearance molecules.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 74-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.01.048	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 -

1. 著者名 Yasunaga M, Ishikawa H, Tamaoki S, Maeda H, Ohno J	4. 巻 23
2. 論文標題 Embedded human periodontal ligament stem cells spheroids enhance cementogenic differentiation via plasminogen activator inhibitor 1.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 2340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23042340	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 Yanagi T, Kajiya H, Fujisaki S, Maeshiba M, Yanagi-S A, Yamamoto-M N, Kakura K, Kido H, Ohno J	4. 巻 18
2. 論文標題 Three-dimensional spheroids of dedifferentiated fat cells enhance bone regeneration.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regen Ther	6. 最初と最後の頁 472-479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2021.10.004.	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 Nagai Y, Nakamura K, Ohno J, Kawaguchi M, Fujigaya T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Antibody-cojugated gel-coated single-walled carbon nanotubes as photo thermal agents.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Appl Bio Mater	6. 最初と最後の頁 5049-5056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.1c00299	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 Hiroki Nakashima, Madoka Yasunaga, Mizuki Yoshida, Masahiro Yamaguchi, Saki Takahashi, Hiroshi Kajiya, Sachio Tamaoki Jun Ohno	4. 巻 30
2. 論文標題 Low concentration of etoposide induces enhanced osteogenesis in MG63 cells via Pin 1 activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 175-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.30.175	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 Hanako Ishii, Mizuki Yoshida, Hiroshi Kajiya, Satoru Matsuo, Masako Toda-Nakamura, Nana Mori-Yamamoto, Seiichi Fujisaki, Kyoko Oka, Masao Ozaki, Jun Ohno	4. 巻 30
2. 論文標題 Cisplatin-induced sonic hedgehog signaling mediates epithelial-mesenchymal transition in Hetwig's epithelial root sheath cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 115-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.20.115	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 Kazuko T Goto, Hiroshi Kajiya, Takashi Tsutsumi Munehisa Mashiba, Takashi Tsuzuki, Kimiko Ogi, Minoru Kawaguchi, Jun Ohno, Koji Okabe	4. 巻 30
2. 論文標題 The stroll cell-derived factor -1 expression protected in periodontal tissues damage during occlusal traumatize	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 63-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.20.63	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 Matsuo S, Toda-Nakamura M, Oka K, Kajiya H, Ogata K, Ishii H, Ozaki M, Ohno J	4. 巻 29
2. 論文標題 Cyclophosphamide promotes arrested development of the dental root in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hard Tissue Biol	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) 10.2485/jhtb.29.63	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 Sudo S, Kajiya H, Okano S, Sasaki M, Katsumata Y, Ohno J, Ikebe T, Hiraki A, Okabe K	4. 巻 111
2. 論文標題 Cisplatin-induced programmed cell death ligand-2 expression is associated with metastasis ability in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1113-1123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14336	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 Sato A, Yanaga T, Yamaguchi Y, Taniguchi Y, Kido H, Ohno J	4. 巻 115
2. 論文標題 Effect of DNA/protamine complex paste on bone augmentation of the mandible: A pilot study on dogs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	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) 10.1016/j.archoralbio.2020.104729	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 Imamura A, Kajiya H, Fujisaki S, Mashiba M, Yanaga T, Kojima H, Ohno J	4. 巻 523
2. 論文標題 Three-dimensional spheroids of mesenchymal stem/stromal cells promote osteogenesis by activating stemless and Int/b-catenin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bichem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 458-464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.066	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 Toshimitsu Takuya, Kajiya Hiroshi, Yasunaga Madoka, Maeshiba Munehisa, Fujisaki Seichi, Miyaguchi Naoyuki, Yamaguchi Masahiro, Maeda Hidefumi, Kojima Hiroshi, Ohno Jun	4. 巻 28
2. 論文標題 Susceptibility of the Wnt/ -catenin Pathway Accelerates Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Stem Cell Spheroids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 121 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.28.121	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 Yasunaga Madoka, Kajiya Hiroshi, Toshimitsu Takuya, Nakashima Hiroki, Tamaoki Sachio, Ishikawa Hiroyuki, Maeda Hidefumi, Ohno Jun	4. 巻 28
2. 論文標題 The Early Autophagic Pathway Contributes to Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	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) 10.2485/jhtb.28.63	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 Miyaguchi Naoyuki, Kajiya Hiroshi, Yamaguchi Masahiro, Sato Ayako, Yasunaga Madoka, Toshimitsu Takuya, Yanagi Tsukasa, Matsumoto Ayako, Kido Hirofumi, Ohno Jun	4. 巻 27
2. 論文標題 Bone Morphogenetic Protein-2 Accelerates Osteogenic Differentiation in Spheroid-Derived Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 343 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.27.343	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 Yamaguchi Masahiro, Kajiya Hiroshi, Egashira Rui, Yasunaga Madoka, Hagio-Izaki Kanako, Sato Ayako, Toshimitsu Takuya, Naito Toru, Ohno Jun	4. 巻 27
2. 論文標題 Oxidative Stress-induced Interaction between Autophagy and Cellular Senescence in Human Keratinocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 199 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.27.199	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 Hagio-Izaki Kanako, Yasunaga Madoka, Yamaguchi Masahiro, Kajiya Hiroshi, Morita Hiromitsu, Yoneda Masahiro, Hirofujii Takao, Ohno Jun	4. 巻 19
2. 論文標題 Lipopolysaccharide induces bacterial autophagy in epithelial keratinocytes of the gingival sulcus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cell Biology	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12860-018-0168-x	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 Matsumoto Ayako, Kajiya Hiroshi, Yamamoto M Nana, Yanagi Tsukasa, Imamura Ayaka, Okabe Koji, Fukushima Tadao, Kido Hirofumi, Ohno Jun	4. 巻 107
2. 論文標題 Degradation rate of DNA scaffolds and bone regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials	6. 最初と最後の頁 122 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.b.34102	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Madoka Yasunaga, Takuya Toshimitsu, Hiroki Nakashima, Sachio Tamaoka, Hiroyuki Ishikawa, Jun Ohno
2. 発表標題 Plasminogen activator inhibitor-1 promotes cementogenesis by human periodontal ligament stem cells under 3-D conditions
3. 学会等名 5th Terms World Congress-2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Yasunaga M, Yamaguchi M, Seno K, Yoshida M, Ohno J	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 25
3. 書名 Role of autophagy in dysregulation of oral mucosal homeostasis, In: Inflammation and Oral Cancer. From Bench to Bedside.	

1. 著者名 Seno K, Yasunaga M, Mori-Y N, Ohno J	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 24
3. 書名 Oral mucosal graft-versus-host disease and its possibility of antitumor effects. In: Inflammation and Oral Cancer. From Bench to Bedside.	

〔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	鍛冶屋 浩 (Hiroshi Kajiya) (80177378)	福岡歯科大学・口腔歯学部・講師 (37114)	

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