

平成 22 年 5 月 13 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2009

課題番号：19209057

研究課題名（和文） 骨再生過程における細胞・分子間クロストークの解析

研究課題名（英文） Crosstalk among cells and molecules during bone regeneration

研究代表者

山口 朗（YAMAGUCHI AKIRA）

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授

研究者番号：00142430

研究成果の概要（和文）：本研究では骨再生過程における細胞・分子間クロストークを解析し、骨再生の統合的理解を深めることを目的として研究を推進し、以下のことを明らかにした。Notch シグナルは骨芽細胞分化及び骨形成を制御する。骨再生過程で CCN3 の発現が著明に上昇し、CCN3 は BMP や Notch とクロストークし、骨芽細胞分化を抑制する。ヒト口腔癌による骨破壊では、癌・骨境界部の線維芽細胞と破骨細胞のクロストークが重要な役割を担っている。

Latexin は BMP-Sox9 カスケードを介して、発育過程と骨再生過程における軟骨細胞の分化を制御する。ヒト滑膜性骨軟骨腫症における遊離体の形成には BMP シグナルが関与しており、骨再生過程に類似している。

研究成果の概要（英文）：We conducted experiments to elucidate cellular and molecular crosstalk during bone regeneration, and the following results were demonstrated. 1) Notch signal regulates osteoblast differentiation and bone formation, 2) CCN3 expression was greatly increased during bone regeneration, and CCN3 regulated osteoblast differentiation by crosstalk with BMP and Notch signals, 3) Crosstalk among oral cancer cells, fibroblastic cells interfacing bone surface and osteoclasts plays important roles in bone destruction by oral cancer. 4) Latexin is involved in chondrocyte differentiation during bone development and regeneration through BMP-Sox9 cascade, 5) BMP signaling is involved in pathobiology of sunovialchondromatosis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2008 年度	10,700,000	3,210,000	13,910,000
2009 年度	11,500,000	3,450,000	14,950,000
年度			
年度			
総計	38,200,000	11,460,000	49,660,000

研究分野：口腔病理学

科研費の分科・細目：形態系基礎歯学

キーワード：骨芽細胞、破骨細胞、BMP, Notch, CCN3, 口腔癌

## 科学研究費補助金研究成果報告書

## 1. 研究開始当初の背景

骨組織は再生能力の強い組織であるが、骨再生の分子メカニズムに関しては明らかにされていない点が多く残されている。我々は骨再生過程における遺伝子発現の変動を DNA マイクロアレイ解析で網羅的に解析した。その結果、正常骨組織に比べて骨再生 5 日目で発現が上昇し、10 日目では正常骨組織と同レベルの発現を示す 110 の遺伝子を同定した。この中で、今までに骨芽細胞の分化および骨形成で機能が明らかにされていない約 40 の遺伝子の骨再生過程における発現パターンを *in situ hybridization* 法で解析し、興味深い発現パターンを呈する十数個の遺伝子について各々の機能を解析した。その結果、骨再生過程で過剰発現する多くの遺伝子は骨形成の制御だけではなく、幹細胞、造血系細胞、神経系細胞、血管系細胞などの分化と機能も制御していることが明らかとなった。我々は骨再生過程で、骨形成制御因子のみに着目していたが、これらの結果から、骨再生過程では幹細胞、造血、神経、血管などを制御する因子群の緊密なクロストークが重要な役割を担っているのではないかと考えるに至った。そして、これらの細胞間・分子間のクロストークを解析することにより、骨再生過程における生物学的統合(Biological Integration)を理解できるのではないかと予想された。

## 2. 研究の目的

以上のような学術的背景から、骨再生過程の分子メカニズムを解明するには、骨芽細胞の分化制御機構だけに焦点を当てて解析しても、骨再生を統合的に理解することが困難と考えられる。そのため、本研究では、我々が現在までに蓄積してきた骨細胞生物学的な基盤を有機的に活用して、骨再生過程における細胞・分子間相互作用を解析して、骨再生の統合的理解を深めることを目的とする。

## 3. 研究の方法

## (1)骨芽細胞分化における BMP, Notch, CCN3 の相互作用の解析

MC3T3-E1 や KUSA 細胞にアデノウイルスベクターを用いて、CCN3, BMP-2, NIDC などを過剰発現させ、骨芽細胞分化を解析した。

## (2)Notch シグナル関連遺伝子改変マウスの作成と解析

骨芽細胞特異的 Notch 細胞内活性化ドメイン(NICD)過剰発現トランスジェニックマウス(NICD Tg)の作成: 2.3 kb Col1 promoter を用いて作成した。

骨芽細胞特異的に dominant negative Notch 過剰発現トランスジェニックマウス(dNICD Tg)の作成: 2.3 kb Col1 promoter を用いて、Notch 細胞外ドメインのみを過剰発現する

Tg を作成した。

骨細胞特異的 Notch 細胞内活性化ドメイン(NICD)過剰発現トランスジェニックマウス(NICD Tg OX)の作成: DMP1 promoter を用いて作成した。

骨細胞特異的 RBPJ ノックアウトマウスの作成(RBPJ cKO): Notch シグナルの重要な転写因子である RBPJ flox マウスと DMP1 cre マウスの交配により作成した。

## (3)CCN3 遺伝子改変マウスの作成と解析

骨芽細胞特異的 CCN3 過剰発現トランスジェニックマウス(CCN3 Tg)の作成: 2.3 kb Col1 promoter を用いて作成した。

CCN3 ノックアウトマウスは他施設より供与されたものを用いた。

## (4)口腔癌の骨破壊過程における分子間相互作用の解析

歯肉癌で顎骨切除された手術材料を用いて、歯肉癌における顎骨浸潤過程を外科病理学的に解析した。

口腔癌由来細胞株を用いて癌細胞が産生する骨吸収促進因子を解析した。

## (5)軟骨細胞分化における Latexin と BMP の相互作用の解析

我々が樹立した Runx2 欠損細胞株(RD-C2, RD-C6 細胞)に BMP-2 を添加すると骨芽細胞分化が誘導されることを報告した。RD-C6 細胞を BMP-2 未処理と処理した場合の細胞での遺伝子発現をマイクロアレイで網羅的に解析した。その結果、BMP-2 処理で Latexin が誘導されるということが分かったので、骨芽細胞、軟骨細胞の分化に及ぼす Latexin の作用を解析した。

## (6)滑膜性骨軟骨腫症の病態における BMP の役割

滑膜性骨軟骨腫症は、関節腔に多数の軟骨組織が形成される疾患で、しばしば顎関節にも発症する。本症の病態に BMP-2 が関与しているかヒト疾患の材料を用いて解析した。

## 4. 研究成果

## (1)骨芽細胞分化における BMP, Notch, CCN3 の相互作用の解析

CCN3 単独では培養した骨芽細胞の分化に影響を及ぼさなかったが、CCN3 は BMP-2 が誘導する骨芽細胞分化を著明に抑制した。この過程で、CCN3 は CT domain 以外の部を介して BMP-2

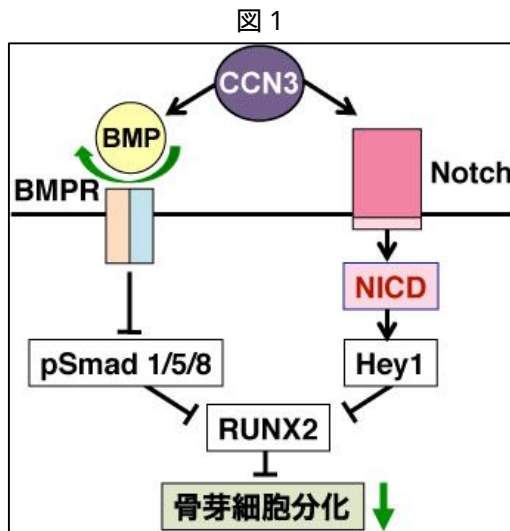
と細胞外で結合し、Smad1/5/8 のリン酸化を抑制した。

CCN3 は CT domain を介して細胞外で Notch の EGF repeat に結合し、標的遺伝子である Hey1, Hes1 の転写を促進した。その結果、骨芽細胞分化を抑制した。

以上の結果より、骨芽細胞の分化過程で CCN3 は細胞外で BMP に結合し、BMP による骨芽細胞分化誘導作用を抑制するとともに、Notch に結合してそのシグナルを活性化することにより、骨芽細胞分化を抑制していると考えられた。つまり、CCN3 は BMP, Notch とクロストークし、骨芽細胞分化を制御していることが明らかとなった。

CCN3 は BMP antagonist と Notch ligand の役割を担う分子であることを見いだした。

図 1 に以上の結果のまとめを示す。



(2)Notch シグナル関連遺伝子改変マウスの作成と解析

NICD Tg マウスでは、骨形成の低下による骨量減少がみられた。

NICD Tg マウスでは、あるホルモンが有意に増加していることを見いだした。現在、そのホルモン制御メカニズムを解析中である。

(3)CCN3 遺伝子改変マウスの作成と解析

CCN3 Tg では、骨形態計測により骨形成の低下による骨量減少がみられた。

CCN3 KO マウスでは、骨形態計測で野生型マウスに比べて骨組織の有意な変化はみられなかった。

現在、これらのマウスにおける骨再生過程を解析中である。

(4)口腔癌の骨破壊過程における分子間相互作用の解析

97 例のヒト歯肉癌顎骨浸潤症例を外科病理学的に解析した結果、骨破壊部では癌と吸収

部骨表面の間には必ず線維芽細胞が介在しており、これらの線維芽細胞の一部が RANKL を発現していることを明らかにした。

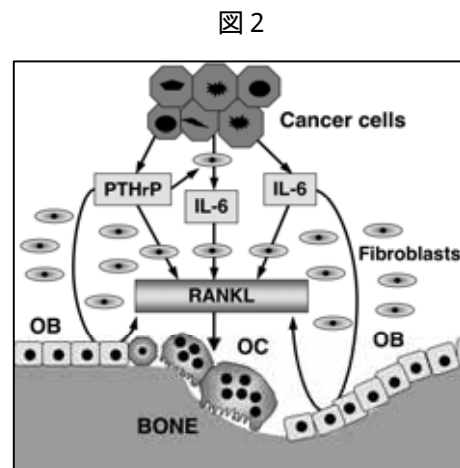
口腔癌由来癌細胞の培養上清は間質細胞 (ST2 細胞及びヒト間葉系幹細胞) の RANKL 発現を上昇させた。また、この上昇は、抗 PTHrP 抗体、抗 IL-6 抗体で抑制された。

抗 PTHrP 抗体は口腔癌細胞の培養上清が促進する間質細胞の IL-6 産生を部分的に抑制した。

ヒト歯肉癌の顎骨浸潤例の癌-骨境界部に介在する線維芽細胞が IL-6 を発現していることが確認できた。

ヒト口腔癌細胞 HSC3 をヌードマウスの頭蓋部皮下に移植すると、ヒト歯肉癌の顎骨浸潤と同様に癌-骨境界部に RANKL, IL-6 陽性の線維芽細胞が介在し、骨破壊を起こすことを明らかにした。

図 2 に以上の結果をまとめた。



(5)軟骨細胞分化における Latexin と BMP の相互作用の解析

carboxypeptidase A inhibitor である Latexin の発現は、免疫染色で増殖層と前肥大軟骨層の軟骨細胞で認められ、骨芽細胞ではみられなかった。また、骨再生の初期で軟骨細胞に Latexin の発現がみられた。C3H10 T1/2 細胞にアデノウイルスで Latexin を過剰発現させると軟骨細胞の分化が促進された。BMP-2 は Sox9 の発現を促進し、Sox9 は Latexin promoter 活性を促進した。

(6)滑膜性骨軟骨腫症の病態における BMP の役割

ヒト滑膜性骨軟骨腫症にみられた軟骨の遊離体及び滑膜で BMP-2, BMP-4 の発現が認められた。BMP-2 は

遊離体から採取した細胞及び滑膜細胞の骨芽細胞分化と軟骨細胞分化を促進した。これらの結果より、滑膜性骨軟骨腫症の病態にBMP が関与していることを初めて明らかにした。

5 . 主な発表論文等  
〔雑誌論文〕(計 47 件)

原著論文

1. Etoh M, Yamaguchi A: Repetition of continuous PTH treatments followed by periodic withdrawals exerts anabolic effects on rat bone. *J Bone Miner Metab* (in press)
2. Sakamoto K, Aragaki T, Kawachi H, Katsube K, Miki Y, Takizawa T, Omura K, Morita K, Okada N, Yamaguchi A: Concurrent downregulation of keratin 4 and keratin 13 expression defines the neoplastic lesion of oral epithelium and serves as an ideal marker for oral squamous cell carcinoma and oral epithelial dysplasia. *Histopathol* (in press)
3. Aragaki T, Michi Y, Katsube K, Uzawa N, Okada N, Akashi T, Amagasa T, Yamaguchi A, Sakamoto K: Comprehensive keratin profiling reveals distinctions between keratocystic odontogenic tumor and orthokeratinized odontogenic cyst. *Human Pathol* (in press)
4. Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi T, Morita K, Omura K, Nguyen ST, Miki Y, Iimura T, Himeno A, Akashi T, Yamada-Okabe H, Ogata E, Yamaguchi A: Roles of IL-6 and PTHrP in osteoclast formation associated with oral cancers: The significance of IL-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. *Amer J Pathol* 176:968-980,2010
5. Kadouchi I, Sakamoto K, Liu T, Murakami T, Kobayashi E, Hoshino Y, Yamaguchi A: Latexin is involved in bone morphogenetic protein-2-induced chondrocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 378:6000-6004,2009
6. Nakanishi S, Sakamoto K, Yoshitake H, Kino K, Amagasa T, Yamaguchi A: Bone morphogenetic proteins are involved in the pathobiology of synovial chondromatosis. *Biochem Biophys Res Commun* 379:914-919,2009
7. Katsube K, Ichikawa S, Katsuki Y, Kihara T, Terai M, Lau LF, Tamamura Y, Takeda S, Umezawa A, Sakamoto K, Yamaguchi A: CCN3 and bone marrow cells. *J Cell Commun Signal*. 3:135-145,2009
8. Katsube K, Sakamoto K, Tamamura Y, Yamaguchi A: Role of CCN, a vertebrate specific gene family, in development. *Dev Growth Differ* 51:55-67,2009
9. Watanabe K, Nagaoka T, Lee J, Bianco C, Gonzales M, Castro NP, Rangel MC, Sakamoto K, Youping S, Callahan R, Salomon DS: Enhancement of the Notch receptor signaling pathway by Cripto-1. *J Cell Biol* 187(3):343-53,2009
10. Kishi K, Okabe K, Ninomiya R, Konno E, Hattori N, Katsube K, Imanish N, Nakajima H, Nakajima T: Early serial Q-switched ruby laser therapy for medium-sized to giant congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2161:345-352,2009
11. Mikami S, Katsube K, Oya M, Ishida M, Kosaka T, Mizuno R, Mochizuki S, Ikeda T, Mukai M, Okada Y. Increased RANKL expression is related to tumour migration and metastasis of renal cell carcinomas. *J Pathol*. 218:530-539,2009
12. Fu L, Katsube K, Tohda S: Transition of Cleaved Notch1 and Gene Expression Changes in Myeloblastic Leukemia Cells Stimulated with Notch Ligands. *Anticancer Res* 29:3967-370,2009
13. Kondo T, Kitazawa R, Yamaguchi A, Kitazawa S: Dexamethasone promotes osteoclastogenesis by inhibiting osteoprotegerin through multiple levels. *J Cell Biochem* 103:335-345,2008
14. Kitaura H, Yoshimatsu M, Fujimura Y, Eguchi T, Kohara H, Yamaguchi A, Yoshida N: An anti-c-Fms antibody inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 87:396-400,2008
15. Katsuki Y, Sakamoto K, Minamizato T, Umezawa A, Ikeda M, Perbal B, Amagasa T, Yamaguchi A, Katsube K: Dual role of CCN3/Notch signal in mouse osteogenic mesenchymal stem cells, Kusa. *Biochem Biophys Res Commun* 368:808-814,2008
16. Sakamoto K, Tamamura Y, Katsube K, Yamaguchi A: Zinc finger protein 64 participates in Notch signaling and regulates mesenchymal cell differentiation. *J Cell Sci* 121:1613-1623,2008
17. Kitazawa R, Mori K, Yamaguchi A, Kondo T, Kitazawa S. Modulation of mouse RANKL gene expression by Runx2 and vitamin D3. *J Cell Biochem*. 105:1289-1297,2008
18. Kabasawa Y, Nagumo K, Takeda Y, Kawashima N, Okada N, Omura K, Yamaguchi A, Katsube KI: Amelogenin positive cells scattered in the interstitial component of odontogenic fibromas. *J Clin Pathol* 61:851-855,2008
19. Ishikuro M, Sakamoto K, Kayamori K,

- Izumo T, Yamaguchi A: Role of fibrous stroma in bone invasion by gingival squamous cell carcinomas. *BONE* 43:621-627,2008
20. Matsuda N, Katsube K, Mikami S, Katsuki Y, Iseki H, Mukai M, Yamaguchi A, Takano Y, Nakajima T, Nakajima H, Kishi K: E-cadherin expression in the subepithelial nevus cells of the giant congenital nevocellular nevi (GCNN) correlates with their migration ability in vitro. *J Dermatol Sci* 52:21-30, 2008
  21. Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, Hata K, Ichida F, Meguro H, Aburatani H, Nishimura R, Yoneda T: BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 283:29119-29125, 2008
  22. Minamizato T, Sakamoto K, Liu T, Kokubo H, Katsube K, Perbal B, Nakamura S, Yamaguchi A: CCN3/NOV inhibits BMP-2-induced osteoblast differentiation by interacting with BMP and Notch signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 354:567-573,2007
  23. Liu T, Gao Y, Sakamoto K, Minamizato T, Furukawa K, Tsukazaki T, Shibata Y, Bessho K, Komori T, Yamaguchi A: BMP-2 promotes differentiation of osteoblasts and chondroblasts in Runx2-deficient cell lines. *J Cell Physiol* 211:728-735,2007
  24. Shimoyama A, Wada M, Ikeda F, Hata K, Matsubara T, Nifuji A, Noda M, Amano K, Yamaguchi A, Nishimura R, Yoneda T: Ihh/Gli2 signaling promotes osteoblast differentiation by regulating Runx2 expression and function. *Mol Biol Cell*, 18:2411-2418,2007
  25. Takahashi S, Kawashima N, Sakamoto K, Nakata A, Kameda T, Sugiyama T, Katsube K, Suda H: Differentiation of an ameloblast-lineage cell line (ALC) is induced by Sonic hedgehog signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 353:405-11,2007
  26. Kabasawa Y, Katsube K, Harada H, Nagumo K, Terasaki H, Perbal B, Okada N, Omura K: A male infant case of lipofibromatosis in the submental region exhibited the expression of the connective tissue growth factor. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 103:677-682,2007
  27. Ota H, Katsube K, Ogawa J, Yanagishita M: Hyaluronic Acid Promotes the Expression of LYVE-1 in in vitro Model of Lymphangiogenesis. *Akita J Medi* 33, 203-215 2007
  28. Kishi K, Matsuda N, Kubota Y, Katsube K, Imanishi N, Nakajima T: Rapid, severe repigmentation of congenital melanocytic naevi after curettage and dermabrasion: histological features. *Br J Dermatol* 56:1251-1257,2007
  29. Ota H, Katsube K, Ogawa J, Yanagishita M: Hypoxia/Notch signaling in primary culture of rat lymphatic endothelial cells. *FEBS Let* 581:5220-5226. 2007
- 総説
1. 飯村忠浩、中根綾子、姫野彰子、杉山真由、山口朗: 骨の形態的解析法の進歩; 骨の In vivo 蛍光イメージングの現状と展望. 骨形態計測学会雑誌 (印刷中)
  2. Iimura T, Himeno A, Nakane A, Yamaguchi A: Hox genes, a molecular constraint for development and evolution of vertebrate body plan. *J Oral Biosci* (in press)
  3. Yamaguchi A, Sakamoto K, Minamizato T, Katsube K, Nakanishi S: Regulation of osteoblast differentiation mediated by BMP, Notch, and CCN3/NOV. The Japanese Dental Science Review. 44:48-56,2008
  4. 山口 朗: 古生物から学ぶ骨細胞. 腎と骨代謝 21:227-232,2008
  5. 柴原孝彦、森田章介、杉原一正、箕輪和行、山口朗、山田隆文: 2005 年度 HO 国際分類による歯源性腫瘍の発生状況に関する疫学的研究、口腔腫瘍 20:245-254,2008
  6. 山口 朗、松尾光一、今村健志、田中栄、福本誠二: 骨生物学の新機軸—Osteonetwork と Osteocrine System—. 最新医学 63:2155-2163,2008
  7. 山口 朗、坂本 啓、玉村禎宏、勝部憲二: 骨芽細胞分化における Notch シグナルの役割. 最新医学 63:2204-2210,2008
  8. 坂本 啓: Notch シグナルの骨形成における役割、内分泌・糖尿病科、27 巻 3 号、233-239、2008
  9. 山口朗: 骨形成因子(BMP)による骨再生. *CLINICAL CALCIUM* 17:263-269,2007
  10. Yamaguchi A: Molecular basis of bone regeneration and its application to development of cell-mediated therapy for bone repair. *J Oral Tissue Engin* 4:117-120,2007
  11. Hirata K, Mizuno A, Yamaguchi A: Transplantation of skin fibroblasts expressing BMP-2 contributes to the healing of critical-sized bone defects. *J Bone Miner Metab* 25:6-11,2007
  12. 坂本啓、山口朗: 骨芽細胞分化における Notch シグナルの役割、生体の科学 58:162-165,2007
  13. 坂本 啓: Notch シグナルと骨芽細胞分化制御, The Bone, 11月号, 29-33, 2007
  14. 山口 朗、森石武史、曹 雷、玉村

禎宏:脊椎動物の進化における骨の形態と機能の変遷. 日本骨形態計測学会雑誌 17:1-7,2007

〔学会発表〕(計 51 件)

1. 山口 朗:脊椎動物の進化における骨格形成の変遷:ヒトの骨をさらに深く理解するために、シンポジウム「人の老化と骨」. 第27回日本医学会総会、2007年4月7日 大阪
2. 山口朗. 脊椎動物の進化における骨の形態と機能の変遷.(特別講演)第27回日本骨形態計測学会 2007年6月1日 長崎
3. 山口朗、坂本啓、南里篤太郎、玉村禎宏. 骨芽細胞分化および骨再生における Notch シグナルと BMP シグナルの役割. (ミニシンポジウム)第25回日本骨代謝学会 2007年7月21日 大阪
4. 山口朗. 脊椎動物の進化における骨の形態と機能の変遷:代謝性骨疾患を理解するためのチャレンジ. (シンポジウム)第49回歯科基礎医学会総会 2007年8月31日
5. 山口 朗:水棲動物と陸棲動物における骨代謝の類似点と相違点、宇宙基礎医学生物学研究に用いるべき最適なモデル生物に関するワークショップ(第15回 宇宙医学研究推進分科会)第3回:筋骨格系の実験に向けたモデル生物、東京ウィメンズプラザ、1月11日 2008年
6. 山口 朗:骨再生における BMP と Notch シグナルの役割. 第7回日本再生医療学会総会シンポジウム、名古屋、2008年3月
7. Yamaguchi A: Regulation of osteoblast differentiation by BMP and Notch signaling. 2008 International Osteoporosis Expert Meeting, Incheon, Korea, February 16, 2008
8. 山口 朗:骨芽細胞分化と骨再生の分子基盤 第97回日本病理学会、金沢、2008年5月15日
9. 山口 朗:骨再生研究の現状と将来. 日本歯科放射線学会第49回学術大会、名古屋国際会議場(招待講演、ランチョンセミナー) 2008年5月18日
10. Yamaguchi A: Molecular mechanism of bone formation and regeneration. 12<sup>th</sup> International Congress on Oral Cancer in conjunction with 24<sup>th</sup> International College for Maxillo-Facial Surgery. Shanghai, China, May 23, 2008 (plenary talk, invited)
11. Yamaguchi A: Role of BMP and Notch signaling in osteoblast differentiation and bone regeneration. 5<sup>th</sup> Meeting of Bone Biology Forum, Gotenba, Shizuoka, August 23, 2008 (invited speaker)
12. 山口 朗:骨再生の分子メカニズムの解析とその応用. 第22回日本創外固定・骨延長学会(教育講演). 2009年3月6日
13. 山口 朗:水棲動物と陸棲動物における骨の形態と機能の相違. シンポジウム:系統組織学から見た骨改造の顕微解剖学、第114回日本解剖学会、岡山理科大学、2009年3月28日
14. 山口 朗:脊椎動物における骨格形成の変遷、第52回日本骨粗鬆症財団教育ゼミナール、持田製薬ルークホール、2009年6月5日
15. 山口 朗:ビスフォスフォネート関連顎骨壊死の病理学的特徴. ワークショップ:ビスフォスフォネート系薬剤と顎骨壊死、第34回日本外科学系連合学会学術集会、東京ドームホテル、2009年6月19日

〔図書〕(計 1 件)

1. 山口 朗:骨形成と骨再生. 59-68, 口腔外科ハンドマニュアル09(日本口腔外科学会編)クインテッセンス出版株式会社、2009

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)  
取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.tmd.ac.jp/dent/opat/opat-J.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山口 朗(YAMAGUCHI AKIRA)  
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授  
研究者番号:00142430

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

勝部憲一(KATSUBE KEN-ICHI)  
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・講師

研究者番号:20233760

坂本 啓(KSAKAMOTO KEI)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教

研究者番号:00302886

玉村禎宏(TAMAMURA YOSHIHIRO)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・特任助教

研究者番号:70431963