

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390426

研究課題名(和文) 自然免疫システムによる骨代謝調節機構の解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanisms of bone metabolism by innate immune system

研究代表者

高見 正道 (Takami, Masamichi)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：80307058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：自然免疫システムを司るToll-like receptors (TLRs)の活性化は炎症性骨破壊を誘発することが知られている。我々は、合成二本鎖RNAでありTLR3のリガンドとして知られるPoly(I:C)が、骨粗鬆症モデルマウスの骨密度を高める作用を持つことを発見した。詳細な解析の結果、Poly(I:C)は破骨細胞の前駆細胞におけるインターフェロン- β の産生とSTAT-1依存的な細胞内シグナルの活性化を介して破骨細胞分化を抑制することが明らかとなった。すなわち、Poly(I:C)とTLR3は、炎症性骨破壊治療のための新たな戦略において、重要な構成要素となりうることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Activation of Toll-like receptors (TLRs) is thought to exacerbate inflammatory bone resorption. In the present study, we found that Poly(I:C), a synthetic double-stranded RNA (dsRNA) that acts as a ligand of Toll-like receptor 3 (TLR3), suppresses bone loss in osteoporosis model mice, while it inhibited osteoclastogenesis via production of interferon (IFN)- β and the STAT1- dependent signaling pathway in osteoclast precursors. Thus, Poly(I:C) and TLR3 may be important components of a new therapeutic strategy for inflammatory bone loss.

研究分野：医歯薬学

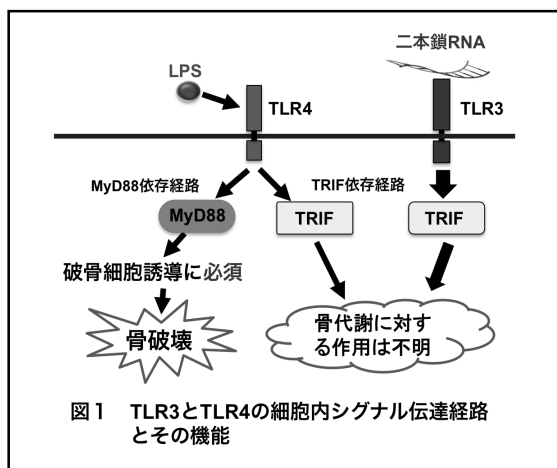
科研費の分科・細目：機能系基礎歯科学

キーワード：自然免疫 骨代謝 骨粗鬆症 細胞分化 破骨細胞 骨 歯周病 薬物

1. 研究開始当初の背景

TLRs は細菌の構成成分である LPS(リポ多糖)やメチル化されていない DNA、鞭毛、ウイルスの RNA などを認識する受容体群であり、炎症性サイトカインなどの産生を介して免疫応答を活性化することが知られている。これは「自然免疫システム」とよばれ、細菌感染を原因とする歯周病の発症にもこのシステムが密接に関与すると考えられている。そこで申請者は歯周病の骨破壊機序を解明するため、LPS の受容体である TLR4 と破骨細胞形成との関係について解析してきた。そして最近、TLR4 が TNF- α を介して骨破壊を促進する一方、IRF-8 という転写因子により骨破壊を抑制する機能をもつことを明らかにした (申請者; *Nat Med* 15:p1066, 2009)。また、他の研究グループは細菌の非メチル化 DNA を認識する TLR9 がリウマチにおける骨破壊に必須であることを明らかにした (*Science* 319:p624, 2008)。従って、TLRs を中心とした自然免疫システムは、さまざまな骨疾患に関与すると考えられる。

現在 9 種類同定されている TLRs は、それぞれ特有のリガンドをもち、それらの機能も異なっている。中には、TLR7 のリガンドである R848 のように、性器ヘルペスの治療薬として使用されているものもある。しかし、骨代謝研究においては、LPS とその受容体である TLR4 に集中しており、それ以外の TLRs の機能についてはほとんど解明されていない (図 1)。このような背景から、申請者は、全ての TLRs と骨代謝の関係を詳細に解析し、作用メカニズムを解明することが、骨疾患の原因究明とその治療方法の開発に極めて重要であると考えた。



2. 研究の目的

本研究では TLRs による骨代謝調節機構の全貌を明らかにするため、正常な骨代謝および骨破壊を伴う病態における各 TLRs の機能を解明し、さらに、得られた結果に基づいて TLRs を標的とした骨疾患の治療方法および骨再生方法の開発を目指した。具体的には、

次のような 4 つの事項について実験した。

(1) 正常な骨代謝における TLRs の機能解析: TLRs の各リガンドをマウスに投与し、大腿骨の骨密度と組織を構成する細胞に与える影響を解析し、TLR リガンドが破骨細胞や骨芽細胞の分化、機能および生存に与える影響を解析した。次に、骨組織における遺伝子発現変化の網羅的な解析や、遺伝子改変マウスの解析により、TLR の機能発現に関与する因子を同定した。

(2) 骨病態における TLRs の機能解析: ①骨粗鬆症、②歯周病を模した炎症性骨破壊、③関節リウマチ、④癌の骨転移などの骨病態モデル動物、⑤および骨粗鬆症を発症する OPG 欠損マウスや IRF-8 欠損マウスに TLR リガンドを投与し、骨病態の変化を組織学的に解析する。また、遺伝子の発現変化を網羅的に解析し、骨疾患に関与する TLRs とそれを仲介する因子の同定を試みた。

(3) TLRs を標的とした骨疾患治療方法の開発: TLR3 のように TLRs が骨形成促進作用を示す場合、その TLR リガンドを病態モデルマウスに投与し、その治癒作用を解析した。また、TLRs が骨病態の発症やその亢進に関与する場合は、TLR 抗体を投与することによって TLRs の作用を抑制する効果があるか否か検討した。

(4) TLR 作用を応用した骨再生促進方法の改良: BMP-2 は骨形成を誘導するサイトカインであり、骨の再生に有用である。申請者は、TGF- β 1 というサイトカインが BMP-2 による異所性の骨形成と同所性の骨再生を強力に促進することを見いだした。そこで TLR4 リガンドである LPS や菌体成分を用いて、BMP-2 と TGF- β 1 による骨形成誘導と TLRs の関係について検討した。

3. 研究の方法

(1) 頭蓋骨破壊モデル: C57BL6 系統の野生型マウス (6-7 週齢、雄) の頭蓋骨上部の骨膜付近に、溶媒 (PBS)、LPS [500 μ g/匹]または Poly(I:C) [250 μ g/匹]を投与し、11 日後に頭蓋骨を摘出した。その頭蓋骨を破骨細胞の分化マーカーである酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (Tartrate-resistant acid phosphatase: TRAP) 活性を利用して染色し、破骨細胞形成を評価した。また、 μ CT で頭蓋骨をスキャンして三次元画像を構築し骨破壊の有無を観察した。

(2) 骨粗鬆症モデル: C57BL6 系統の野生型マウス (6-7 週齢、雌) の卵巣を摘出し、Poly(I:C)[250 μ g/匹]または PBS を 3 日毎に 4 週間、尾静脈投与した。それらのマウスの脛骨を用いて骨形態計測をおこない、Poly(I:C) が骨粗鬆症に与える作用を評価した。

(3) 破骨細胞分化誘導系: マウスの骨髄細

胞から M-CSF で誘導した破骨前駆細胞に、破骨細胞の分化誘導因子である RANKL を添加し、破骨細胞分化を誘導した（前駆細胞培養系）。また、骨髄細胞と骨芽細胞の共存培養系に RANKL の発現を誘導する活性型ビタミン D を添加し、破骨細胞分化を誘導した（共存培養系）。これらの培養系に Poly(I:C) や抗体などを添加し、破骨細胞分化に与える影響を解析した。

(4) 遺伝子発現解析：破骨前駆細胞、破骨細胞、および骨芽細胞を LPS または Poly(I:C) で刺激し、24 時間後に RNA を抽出して各種 mRNA の発現レベルを RT-PCR および定量的 PCR 法により解析した。

(5) 癌の骨転移モデル：マウスのメラノーマ B16F10 細胞株を C57BL6 系統の野生型マウスの左心室に注入し、骨への転移を観察した。

(6) 動物実験の承認：マウスを用いる実験はすべて昭和大学動物実験委員会の規則を遵守し、各実験計画について委員会より承認を得た。

(7) 骨形成促進物質の探索：5 mg のヒト BMP-2 と、活性促進候補物質 (TGF- β 1 など) を含むコラーゲンスポンジを作製し、マウスの後背筋膜下に埋入した。1~14 日後、形成された組織塊を摘出し、 μ CT による骨量形態測定、組織形態計測、細胞培養、および遺伝子発現解析に供試した。

(8) 菌体・LPS の影響：(7) のスポンジに、死菌体または LPS を混合し、野生型、TNF- α 欠損、または IL-1 α/β 二重欠損マウスに埋入し、同様の解析をおこなった。

4. 研究成果

(1) Poly(I:C)は骨破壊を誘導しない

Poly(I:C)が LPS のように骨破壊を誘導する作用を持つか否か検討した。その結果、LPS を投与したマウスの頭蓋骨では TRAP 陽性の箇所 (破骨細胞) が増加していた。また、 μ CT の画像解析により、頭蓋骨の表面が破骨細胞によって顕著に破壊されている様子が認められた。一方、Poly(I:C)や PBS を投与したマウスでは、破骨細胞の増加や骨破壊は全く認められなかった。このことは、Poly(I:C)が LPS とは異なり、骨破壊を誘導する作用を持たないことを示唆する。

(2) Poly(I:C)は骨粗鬆症モデルマウスの骨量を増加させる

卵巣摘出によって骨粗鬆症を発症したマウスに Poly(I:C)を投与し、脛骨の骨形態計測をおこなった。その結果、対照群では骨量の減少が認められたのに対し、Poly(I:C)投与群の骨量は減少せず、対照群の約 2 倍であった。また、卵巣を摘出していない健全なマウスに Poly(I:C)を投与した時も顕著な骨量の増加が認められた。これらの結果は、Poly(I:C)が骨量を増加させる作用を持つことを示唆する。

(3) Poly(I:C)は in vivo と in vitro における

破骨細胞形成を抑制する

Poly(I:C)を投与したマウスでは、破骨細胞数が有意に減少していた。また、破骨前駆細胞の培養系および共存培養系における破骨細胞分化を Poly(I:C)は濃度依存的に抑制した。一方、in vivo の骨芽細胞数は減少傾向にあったが、有意差は認められなかった。このことから、Poly(I:C)による骨密度の上昇は主に破骨細胞分化の抑制によるものであることが示唆された。

(4) Poly(I:C)はインターフェロン- β (IFN- β) の産生と INF- β 受容体下流の STAT1 を介して破骨細胞分化を抑制する

Poly(I:C)による破骨細胞分化抑制機序を解明するために、Poly(I:C)で刺激した破骨前駆細胞における遺伝子発現を解析した。その結果、破骨細胞分化抑制因子である IFN- β の発現が著明に上昇していることが判明した。そこで IFN- β の中和抗体を破骨細胞の分化培養系に添加したところ、Poly(I:C)は破骨細胞の分化を全く抑制しなかった。さらに、IFN- β 受容体の下流でシグナル伝達を担う STAT1 遺伝子を欠損したマウスから破骨前駆細胞を誘導し、同様の実験をおこなったところ、Poly(I:C)は STAT1 欠損前駆細胞から破骨細胞への分化を抑制しなかった。また、STAT1 欠損マウスに Poly(I:C)を投与しても骨量は増加しなかった。これらの結果は、Poly(I:C)が IFN- β と STAT1 を介して破骨細胞分化を抑制することにより骨量増加をもたらしていることを示唆する。

(5) Poly(I:C)はメラノーマの骨転移を抑制する

癌の骨転移には破骨細胞が密接に関与することが知られている。そこで、メラノーマ細胞株をマウスの左心室に注入し、大腿骨と脛骨への骨転移の頻度を観察した。その結果、PBS 投与群では約 50%のマウスにおいてメラノーマの骨転移が認められたのに対し、Poly(I:C)投与群では、約 17%であった。これは、Poly(I:C)がメラノーマの骨転移を抑制したことを示唆する。

(6) LPS は IL-1 β の産生を介して BMP-2 および TGF- β 1 による骨形成を抑制する

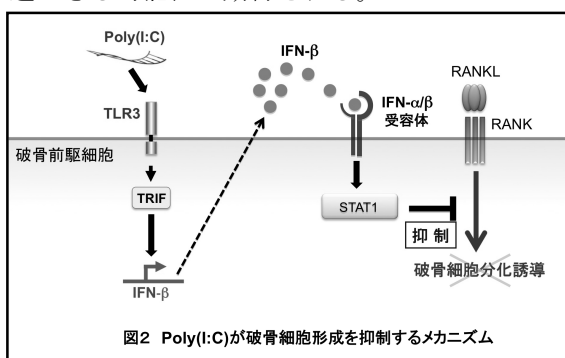
TGF- β 1 は BMP-2 が誘導する異所性骨の体積を約 5 倍に増加させた。解析の結果、TGF- β 1 の添加により骨芽細胞数と軟骨細胞数が増加し、破骨細胞数が半減していた。一方、菌体や LPS によって骨体積は、50%以下に減少した。LPS は、TNF- α 欠損マウスにおける異所性骨形成を抑制したが、IL-1 α/β 欠損マウスでは抑制しなかった。さらに、異所性骨形成初期の組織から回収した培養細胞に IL-1 β を添加すると、細胞の増殖が抑制されたため、LPS の骨形成抑制作用は IL-1 β を介していることが判明した。

(考察)

LPS の受容体である TLR4 をはじめ、TLRs は歯周病とそれに伴う骨破壊を誘導する主要な分子として位置づけられてきた。しかし、

今回の研究で我々は TLR3 が骨破壊作用を持たず、骨量増加作用をもつことを明らかにした。これは、TLRs が骨破壊の主因であると考えられてきたこれまでの概念を覆す知見である。さらに、TLR3 による骨量増加のメカニズムには、TLR3 と他の TLRs の細胞内シグナルの相違が関係すると考えられる。ほとんどの TLRs は MyD88 を介してシグナルを伝達するが、TLR3 はそれを持たず、TRIF を介してシグナルを伝達する。その結果、破骨細胞分化抑制因子の 1 つである IFN- β の産生が強力に誘導された。実際に産生された IFN- β が破骨細胞形成の抑制を介して骨量を増加させていることは、抗 IFN- β 抗体によって Poly(I:C) が破骨細胞分化を抑制できなかったことや、Poly(I:C) が STAT1 欠損マウスの骨量を増加させなかったことから明らかである (図 2)。

今回の結果は Poly(I:C) が骨粗鬆症などの骨疾患に対する新しい治療薬候補となりうることを示唆している。これまでも Poly(I:C) は癌やウイルス感染に対して抑制的な作用をもつことが報告されているが、骨量増加作用や癌の骨転移抑制についてはこれが初めてであり、その作用機序は現在用いられている骨疾患治療薬とは異なっている。したがって、Poly(I:C) が今後の骨疾患治療方法の開発や骨代謝研究に役立つことが期待される。また、TGF- β 1 は BMP-2 による骨形成効率の向上や治療コストの軽減もたすことが期待される。さらには、細菌や LPS は骨形成を阻害するものの、IL-1 β の抑制によりそれを回避できる可能性が期待される。



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 15 件)

① Shibuya I, Yoshimura K, Miyamoto Y, Yamada A, Takami M, Suzawa T, Suzuki D, Ikumi N, Hiura F, Anada T, Suzuki O, Kamijo R. Octacalcium phosphate suppresses chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *Cell Tissue Res*. Vol. 352, 2013, pp. 401-412. (査読：有)
DOI: 10.1007/s00441-012-1548-8.

② Maruyama T, Miyamoto Y, Yamamoto G, Yamada A, Yoshimura K, Suzawa T, Takami M,

Akiyama T, Hoshino M, Iwasa F, Ikumi N, Tachikawa T, Mishima K, Baba K, Kamijo R. Downregulation of carbonic anhydrase IX promotes Col10a1 expression in chondrocytes. *PLoS ONE*. Vol. 8, 2013, e56984. (査読：有)
DOI: 10.1371/journal.pone.0056984.

③ Takami M. Development and pharmacological effects of anti-RANKL monoclonal antibody drug Denosumab. *Jpn J Clin Immunol*. Vol. 36, 2013, pp.162-169. (査読：なし)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsci/36/3/36_16_2/article

④高見正道、松永朗裕、稲垣克記、上條童太郎. 抗 RANKL 抗体の開発と臨床応用. *THE BONE*. 36 巻, 2013, 162-169. (査読：無)
http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J07_2_7_04

⑤高見正道. 最新の骨粗鬆症学 ー骨粗鬆症の最新知見ー RANKL と OPG. *日本臨床* 71 巻, 2013, 150-155. (査読：無)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsci/36/3/36_16_2/article

⑥ Mochizuki A, Takami M, Miyamoto Y, Nakamaki T, Tomoyasu S, Kadono Y, Tanaka S, Inoue T, Kamijo R: Cell adhesion signal regulates RANK expression in osteoclast precursors. *PLoS ONE*, 7(11): e48795, 2012. (査読：有)
DOI: 10.1371/journal.pone.0048795.

⑦ Yu J, Choi S, Park ES, Shin B, Yu J, Lee SH, Takami M, Kang JS, Meong H, Rho J: D-chiro-inositol Negatively Regulates the Formation of Multinucleated Osteoclasts by Down-Regulating NFATc1. *J Clin Immunol*, 32:1360-1371, 2012. (査読：有)
DOI: 10.1007/s10875-012-9722-z. Epub 2012 Jun 19.

⑧ Miyamoto A, Takami M, Matsumoto A, Mochizuki A, Yamada T, Tachi K, Shibuya I, Nakamachi T, Shioda S, Baba K, Inoue T, Miyamoto Y, Yim M, Kamijo R: R848, a toll-like receptor 7 agonist, inhibits osteoclast differentiation but not survival or bone-resorbing function of mature osteoclasts. *Cytotechnology*, 64:331-339, 2012. (査読：有)
DOI: 10.1007/s10616-012-9442-5.

⑨ Suzuki D, Yamada A, Aizawa R, Funato S, Matsumoto T, Suzuki W, Takami M, Miyamoto Y, Suzawa T, Yamamoto M, Baba K, Kamijo R: BMP2 differentially regulates the expression of Gremlin1 and Gremlin2, the negative regulators of BMP function, during osteoblast differentiation. *Calcif Tissue Int*, 91:88-96, 2012. (査読：有)
DOI: 10.1007/s00223-012-9614-5.

⑩ Koyama T, Nakajima C, Nishimoto S, Takami M, Woo J-T, Yazawa K: Suppressive Effects of the Leaf of Terminalia catappa L. on Osteoclast Differentiation In Vitro and Bone Weight Loss In Vivo. *J Nutr Sci Vitaminol*, 58:129-135, 2012. (査読：有)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/58/2/58_129_article

⑪ Tsukasaki M, Yamada A, Yoshimura K, Miyazono A, Yamamoto M, Takami M, Miyamoto Y, Morimura N, Kamijo R: Nephronectin expression is regulated by SMAD signaling in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 425: 390-392, 2012. (査読：有) DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.106.

⑫ 高見正道: 骨吸収抑制剤デノスマブ. 骨粗鬆症治療, 11:34-41, 2012. (査読：無)
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ae6kotue/2012/001103/007&name=0190-0197j&UserID=202.254.227.190>

⑬ 高見正道: インターフェロン制御因子 (IRF-8) による破骨細胞形成抑制を介した骨代謝調節. 炎症と免疫, 20: 68-73, 2012. (査読：無)
http://www.sentan.com/cgi-bin/db_n.cgi?mode=view_backno&no=880

⑭ Yamamoto M, Kato T, Hotta C, Nishiyama A, Kurotaki D, Yoshinari M, Takami M, Ichino M, Nakazawa M, Matsuyama T, Kamijo R, Kitagawa S, Ozato K, Tamua T: Shared and distinct functions of the transcription factors IRF4 and IRF8 in myeloid cell development. *PLoS ONE* 6(10): e25812, 2011. (査読：有) DOI: 10.1371/journal.pone.0025812.

⑮ Shinzawa M, Maruyama Y, Qin J, Akiyama N, Miyachi M, Yanai H, Takami M, Inoue J, Akiyama T: Splenic extramedullary hemopoiesis caused by a dysfunctional mutation in the NF- κ B-inducing kinase gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 414:773-778, 2011. (査読：有) DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.001.

[学会発表] (計 11 件)

① Akifumi Matsumoto, Masamichi Takami, Keita Tachi, Kazuyoshi Baba, Ryutaro Kamijo. Effects of TGF- β 1 and LPS on BMP-2-induced ectopic bone formation. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research. 2013年05月28日～2013年05月31日 (神戸)

② 松本光史, 高見正道, 舘慶太, 上條竜太郎,

馬場一美. 菌体成分が BMP-2 と TGF- β 1 が誘導する異所性骨形成に与える影響とそのメカニズム. 公益社団法人日本補綴歯科学会第 122 回学術大会, 2013 年 05 月 18 日～2013 年 05 月 19 日 (福岡)

③ 松本光史, 高見正道, 舘慶太, 馬場一美, 上條竜太郎. TGF- β 1 と菌体が BMP-2 の異所性骨形成誘導に及ぼす影響. 第 68 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 2013 年 05 月 23 日～2013 年 05 月 24 日 (宇都宮)

④ 森澤絵里, 高見正道, 須澤徹夫, 馬場一美, 大隅典子, 上條竜太郎. 神経堤由来の毛包細胞を用いた骨芽細胞分化誘導. 第 68 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 2013 年 05 月 23 日～2013 年 05 月 24 日 (宇都宮)

⑤ 森澤絵里, 高見正道, 須澤徹夫, 上條竜太郎, 馬場一美. 毛包に存在する神経堤由来細胞を用いた骨芽細胞の分化誘導. 公益社団法人日本補綴歯科学会第 122 回学術大会, 2013 年 05 月 18 日～2013 年 05 月 19 日 (福岡)

⑥ Takuya Enomoto, Masamichi Takami, Yoichi Miyamoto, Matsuo Yamamoto, and Ryutaro Kamijo. Characterization of osteoclast precursors in bone marrow, blood, and spleen. 2nd meeting of the International Association for Dental Research Asia Pacific Region (IADR-APR), 2013 年 08 月 21 日～2013 年 08 月 23 日 (バンコク (タイ))

⑦ 高見正道. TLR3 リガンド Poly(I:C)による骨吸収抑制. 第 12 回 東京骨関節フォーラム, 2012 年 07 月 24 日～2012 年 07 月 24 日 (東京)

⑧ Masamichi Takami. Roles of innate immune system in bone metabolism. 9th Bone Biology Forum, 2012 年 08 月 24 日～2012 年 08 月 25 日 (静岡)

⑨ 松本光史, 高見正道, 舘慶太, 上條竜太郎, 馬場一美. TGF- β 1 および LPS が BMP 誘導性の骨形成に及ぼす影響. 第 15 回骨発生・再生研究会, 2012 年 11 月 10 日～2012 年 11 月 10 日 (埼玉)

⑩ 森澤絵里, 高見正道, 須澤徹夫, 上條竜太郎, 馬場一美. 毛包に存在する神経堤由来細胞を用いた骨芽細胞分化誘導. 第 2 回補綴若手研究会, 013 年 03 月 30 日～2013 年 03 月 31 日 (岡山)

⑪ Akifumi Matsumoto, Masamichi Takami, Keita Tachi, Kazuyoshi Baba, Ryutaro Kamijo. LPS Inhibits Ectopic Bone Formation Induced by BMP-2 plus TGF- β 1 in Mice. 2012 Annual Meeting of The American Society for Bone and

Mineral Research, 2012年10月12日～2012年10月15日 (ミネアポリス (米国))

[図書] (計2件)

① Takami M, Miyamoto Y, Matsumoto A, Mochizuki A, Tachi K, Baba K, Inoue T, Mijung Y, Shibuya I, Zhao B, Kamijo R: Functions of Toll-like receptors in osteoclast differentiation induced by receptor activator of NF- κ B ligand. In The New Frontiers in Research for Oral Cancer. Tachikawa T (Eds), MARUZEN. CO. LTD, Tokyo, pp35-49, 2013. (全209ページ)
<http://iss.ndl.go.jp/books/R100000002-I024260969-00>

② Yamada A, Matsumoto T, Suzuki D, Funato S, Takami M, Aizawa R, Suzawa T, Miyamoto Y, Suzuki W, Yoshimura K, Nakayama M, Maki K, Yamamoto M, Baba K, Kamijo R: Screening for regulators of osteoblast differentiation induced by BMP-2. The New Frontiers in Research for Oral Cancer. Tachikawa T (Eds), MARUZEN. CO. LTD, Tokyo, pp82-89, 2013 (全209ページ)
<http://iss.ndl.go.jp/books/R100000002-I024260969-00>

[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://www10.showa-u.ac.jp/~oralbio/publications.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

高見 正道 (TAKAMI, Masamichi)
昭和大学・歯学部・教授
研究者番号：80307058

(2)研究分担者

上條 竜太郎 (KAMIJO, Ryutaro)
昭和大学・歯学部・教授
研究者番号：70233939

田村 智彦 (TAMURA, Tomohiko)
横浜市立大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50285144

(3)連携研究者：なし

()

研究者番号：