

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253098

研究課題名(和文) 口腔癌による骨破壊メカニズムの総括的解析とその応用

研究課題名(英文) Comprehensive analyses of the mechanism of bone destruction by oral cancer

研究代表者

山口 朗 (Yamaguchi, Akira)

東京歯科大学・歯学部・客員教授

研究者番号：00142430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,600,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌による骨破壊メカニズムの研究を推進し、以下の点を明らかにした。1) 癌・骨の間に介在する線維芽細胞がIL-6などを産生し、線維芽細胞のRANKL発現を促進している。2) 癌細胞もRANKLを産生し、線維芽細胞、骨芽細胞の産生するRANKLと共に口腔癌による骨破壊を制御している。3) 口腔癌細胞がCXCL2を産生し、間質線維芽細胞のRANKL発現を促進して、骨破壊に関与している。4) ヒト口腔癌細胞をヌードマウス下顎骨部に移植する口腔癌顎骨破壊モデルの構築に成功した。5) 間質線維芽細胞の産生するTGF- $\beta$ が口腔癌の骨破壊に関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We investigated the mechanism underlying bone destruction by oral cancer, and obtained the following results. 1) Fibroblasts locating between cancer cells and bone surface produced IL-6 and it stimulates RANKL synthesis in the fibroblastic cells. 2) Oral cancer cells produced RANKL and it collaborates with RANKL synthesized by fibroblasts and osteoblasts in bone resorption. 3) Oral cancer cells produced CXCL2, and it stimulated RANKL production by fibroblastic cells. 4) We succeeded to generate a bone destruction model by transplantation of oral cancer cells into the mandibular region of athymic mice. 5) Fibroblasts locating between cancer cells and bone surface produced TGF- $\beta$  and it involved in bone destruction by oral cancers.

研究分野：口腔病理学

キーワード：口腔癌 骨破壊 RANKL IL-6

### 1. 研究開始当初の背景

口腔癌は進行すると、速やかに周囲筋組織、顎骨組織へと浸潤し、その後の患者のQOLを著しく低下させる。口腔癌による骨破壊は患者の重要な予後因子と考えられているが、その詳細なメカニズムは十分に明らかにされていない。口腔癌による骨破壊メカニズムの解明により、口腔癌の骨浸潤の予防及び進展防止への新たな治療法の展開が期待できる。

研究代表者は2004年に東京医科歯科大学に赴任してから「口腔癌による骨破壊」を研究室の重要な研究テーマとした。当初の2年間は、関連する研究の文献的考察を行い、それまでの「口腔癌による骨破壊」の研究では以下の3つの点が欠けていると考えた。1)多数のヒト口腔癌症例を用いた外科病理学解析、2)口腔癌による骨破壊メカニズム、3)適切な動物モデルの構築とその応用。そのため、申請者は2006年より、これらの3つの点を明らかにすることを目的として、研究を開始した。

### 2. 研究の目的

口腔癌による骨破壊は患者の重要な予後因子と考えられているが、その詳細なメカニズムは十分に明らかにされていない。申請者は、ヒト口腔癌症例の外科病理学的解析を基盤として、口腔癌による骨破壊メカニズムを解析してきた。本申請では、これらの研究をさらに発展させるために、以下の4事項を中心に研究を推進する。1)癌・骨の間に介在する線維芽細胞の性状と機能、2)癌による骨破壊が癌細胞の動態に及ぼす影響、3)癌細胞が産生する新規骨吸収因子、4)口腔癌細胞の動態に及ぼすRANKLの役割。これらの解析により、口腔癌・間質・骨破壊の相互作用を明らかにする。本研究により、口腔癌の骨浸潤の予防及び進展防止への新たな治療法開発の基盤構築が期待できる。

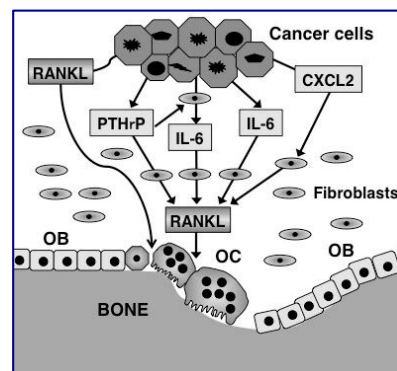
### 3. 研究の方法

本研究で解明を目指す4課題に関して以下の計画で研究を推進する。1)癌・骨の間に介在する線維芽細胞の性状と機能：癌・骨境界部の線維芽細胞の特性と由来の解析。2)癌による骨破壊が癌細胞の動態に及ぼす影響：Luciferase 遺伝子導入細胞などを利用して、骨破壊やTGF-βが癌細胞に及ぼす作用を解析。3)癌細胞が産生する新規骨吸収因子：既に我々が取得しているマイクロアレイのデータを利用して新規骨吸収制御因子を解析する。4)口腔癌細胞の動態に及ぼすRANKLの役割：口腔癌細胞の動態にRANKL-RANKシグナルが及ぼす作用を解析する。本研究では、ヒト口腔癌顎骨浸潤症例の外科病理学的解析を基盤として、種々の口腔癌細胞株、ヌードマウスへの移植実験、抗体投与、マイクロアレイ解析、遺伝子導入法などを駆使して研究を推進する。

### 4. 研究成果

口腔癌による骨破壊は口腔癌患者の重要な予後因子と考えられているが、その詳細なメカニズムは十分に明らかにされていない。そのため、研究ではヒト口腔癌症例の外科病理学的解析を基盤として、口腔癌による骨破壊メカニズムの研究を推進し、以下の点を明らかにした。

- ・ヒト口腔癌顎骨浸潤の病理組織学的解析により、癌・骨の間に介在する線維芽細胞がIL-6などを産生し、線維芽細胞のRANKL発現を促進している。
- ・癌細胞もRANKLを産生し、線維芽細胞、骨芽細胞の産生するRANKLと共に口腔癌による骨破壊を制御している。
- ・口腔癌細胞がCXCL2を産生し、間質線維芽細胞のRANKL発現を促進して、骨破壊に関与している。
- ・ヒト口腔癌細胞をヌードマウス下顎骨部に移植する口腔癌顎骨破壊モデルの構築に成功した。
- ・間質線維芽細胞の産生するTGF-βが口腔癌の骨破壊に関与することを明らかにした。
- ・間質線維芽細胞の産生するTGF-βにより誘導されるthrombospondin 1が口腔癌の浸潤に関与することを明らかにした。
- ・癌関連線維芽細胞(CAF)はNoych3を産生し、口腔癌の血管形成を促進することを明らかにした。
- ・Laminin subunit gamma-2が口腔前癌病変の悪性転換のマーカーの一つになることを明らかにした。
- ・Keratin 17が口腔癌の増殖に関与することを明らかにした。
- ・Keratin 14プロモーターを用いたCasシステムでNotch1ノックアウトマウスを作成し、扁平上皮癌の発症でNotch1が重要であることを明らかにした。



### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計29件)

1. Hoshino A, Ueha S, Hanada S, Imai T, Ito M, Yamamoto K, Matsushima K, Yamaguchi A, Iimura T: Roles of chemokine receptor CX3CR1 in maintaining murine bone homeostasis through the regulation of both osteoblasts and osteoclasts. *J Cell Sci*

- 126:1031-1045,2013
2. Tanabe R, Haraikawa M, Sogabe N, Sugimoto A, Kawamura Y, Takasugi S, Nagata M, Nakane A, Yamaguchi A, Iimura T, Masae Goseki-Sone : Retention of bone strength by feeding of milk and dairy products in ovariectomized rats; involvement of changes in serum levels of 1alpha, 25(OH)2D3 and FGF23. *J Nutr Biochem*. 24:1000-1007,2013
  3. Makino Y, Takahashi Y, Tanabe R, Tamamura Y, Watanabe T, Haraikawa M, Hamagaki M, Hata K, Kanno J, Yoneda T, Saga Y, Goseki-Sone M, Kaneko K, Yamaguchi A, Iimura T: Spatiotemporal disorder in endochondral ossification during axial skeleton development in the Mesp2-null mouse: A developmental etiology of spondylocostal dysostosis and spondylothoracic dysostosis. *BONE* 53:248-258,2013
  4. Matsumoto T, Iimura T, Ogura K, Moriyama K, Yamaguchi A: The role of osteocytes in bone resorption during orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 92:340-345, 2013
  5. Pal KS, Sakamoto K, Aragaki T, Akashi T, Yamaguchi A: The expression profiles of acidic epithelial keratins in Ameloblastoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology* 115:523-531,2013
  6. Sato K, Lee JW, Sakamoto K, Iimura T, Kayamori K, Yasuda H, Shindoh M, Ito M, Omura K, Yamaguchi A: RANKL synthesized by both stromal cells and cancer cells plays a crucial role in osteoclastic bone resorption induced by oral cancer. *Am J Pathol* 182:1890-1899,2013
  7. Matsushita Y, Sakamoto K, Tamamura Y, Shibata Y, Minamizato T, Kihara T, Ito M, Katsube K, Hiraoka S, Koseki H, Harada K, Yamaguchi A: Ccn3 protein participates in bone regeneration as an inhibitory factor. *J Biol Chem* 288:19973-19985,2013
  8. Shimada Y, Katsube K, Kabasawa Y, Morita K, Omura K, Yamaguchi A, Sakamoto K: Integrated genotypic analysis of hedgehog-related genes identifies subgroups of keratocystic odontogenic tumor with distinct clinicopathological features. *Plos One* 8:e70995, 2013
  9. Makino Y, Kaneko K, Yamaguchi A, Iimura T: Developmental biology and etiology of axial skeleton: Lessons from a mouse model of spondylocostal dysostosis and spondylothoracic dysostosis. *J Oral Biosci* 55:175-179,2013
  10. Mochizuki Y, Omura K, Tanaka K, Sakamoto K, Yamaguchi A.: Myoepithelioma of the Parotid Gland Presenting as a Retroauricular Cutaneous nodule: A Case Report. *J Clin Diagn Res*. 7:1165-1168,2013.
  11. Lee JW, Yamaguchi A, Iimura T: Functional heterogeneity of osteocytes in FGF23 production: The possible involvement of DMP1 as a direct negative regulation. *BoneKey Reports* 3:543, 2014
  12. Xin Z Yamaguchi A, Sakamoto K: Aberrant expression and altered cellular localization of desmosomal and hemidesmosomal proteins are associated with aggressive clinicopathological features of oral squamous cell carcinoma. *Virchows Archiv* 465:35-47,2014
  13. Oshima M, Inoue K, Nakajima K, Tachikawa T, Yamazaki H, Isobe T, Sugawara A, Ogawa M, Tanaka C, Saito M, Kasugai S, Takano-Yamamoto T, Inoue T, Tezuka K, Kuboki T, Yamaguchi A, Tsuji T: Functional tooth restoration by next-generation bio-hybrid implant as a bio-hybrid artificial organ replacement therapy. *Scientific Reports* 4, Article number: 6044, 2014
  14. Lee JW, Asai M, Jeon SK, Iimura T, Yonezawa T, Cha BY, Woo JT, Yamaguchi A: Rosmarinic acid exerts an anti-osteoporotic effect in the RANKL-induced mouse model of bone loss by promotion of osteoblastic differentiation and inhibition of osteoclastic differentiation. *Mol Nutr Food Res*. 59:386-400, 2014
  15. Sakamoto K, Morita K, Shimada Y, Omura K, Izumo T, Yamaguchi A: Peripheral odontogenic keratocyst associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 118:e19-23,2014
  16. Nishiyama Y, Matsumoto T, Lee JW, Saitou T, Imamura T, Moriyama K, Yamaguchi A, Iimura I: Changes in the spatial distribution of sclerostin in the osteocytic lacuna-canalicular system in lveolar bone due to orthodontic forces, as detected on multimodal confocal fluorescence imaging analyses. *Arch Oral Biol* 60:45-54,2015
  17. Lyn Zayer, Iimura T, Kasugai S, Yamaguchi A: Oral mucosal fibroblasts that overexpress BMP-2 differentiate into osteoblasts and participate in new bone formation during bone regeneration. *J Oral Biosciences* 57:118-123,2015
  18. Nakamura R, Kayamori K, Oue E, Sakamoto K, Harada K, Yamaguchi A: Transforming growth factor- $\beta$  synthesized by stromal cells and cancer cells participates in bone resorption induced by oral squamous cell carcinoma. *Biochem Bioph Res Co* 458:777-782,2015
  19. Wu S, Lin Z, Yamaguchi A, Kasugai S: The effects of periosteum removal on the osteocytes in mouse calvaria. *Dent Oral Craniofac Res* 1:146-149,2015

20. Sugie-Oya A, Shimomura A, Takao-Kawabata R, Sano H, Shimazu Y, Isogai Y, Yamaguchi A, Ishizuya T: Comparison of treatment effects of teriparatide and the bisphosphonate risedronate in an aged, osteopenic, ovariectomized rat model under various clinical conditions. *J Bone Miner Metab* 34:303-314,2016
21. Tohyama R, Kayamori K, Sato K, Hamagaki M, Sakamoto K, Yasuda H, Yamaguchi A: Xenograft model of the mandibular bone destruction of human oral cancers. *J Oral Patholog Med* 45:356-364,2016
22. Mandasari M, Sawangarun W, Ktsube K, Kayamori K, Yamaguchi A, Sakamoto K: A facile one-step strategy for the egeneration of conditional knockout mice to explore the role of Notch1 in oroesophageal tumorigenesis. *Biochem Bioph Res Co* 469:761-767,2016
23. Ogura K, Iimura T, Makino Y, Sugie-Oya A, Shimomura A, Takao-Kawabata R, Ishizuya T, Moriyama K, Yamaguchi A: Parathyroid hormone facilitates osteogenesis differently in cancellous and cortical bones. *Bone Reports* 5:7-14,2016
24. Pal SK, Nguyen CTK, Morita, K, Miki Y, Kayamori K, Yamaguchi A, Sakamoto K: THBS1 is induced by TGFβ1 in the cancer stroma and promotes invasion of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 45:730-739,2016
25. Kayamori K, Katsube K, Sakamoto K, Tohyama R, Yamaguchi A: NOTCH3 is induced in cancer-associated fibroblasts and promotes angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Plos One* 11(4):e0154112,2016
26. Nguyen CTK, Okamura T, Morita K, Miki Y, Izumo T, Kayamori K, Yamaguchi A, Sakamoto K. LAMC2 is a predictive marker for malignant progression of leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 46:223-231,2017
27. Khanom R, Nguyen CTK, Kayamori K, Zhao X, Morita K, Yamaguchi A, Sakamoto K: KRT17 is induced in oral cancer and facilitate tumor growth. *PlosOne* 11(8):e0161163,2016
28. Sakamoto K, Matsushita Y, Minamizato T, Katsuki Y, Katsube KI, Yamaguchi A. The Bone Regeneration Model and Primary Osteoblastic Cell Culture Used in the Analysis of Ccn3 Transgenic and Knockout Mice. *Methods Mol Biol.* 1489:309-324,2017
29. Ono M, Oshima M, Ogawa M, Sonoyama W, Hara ES, Oida Y, Shinkawa S, Nakajima R, Mine A, Hayano S, Fukumoto S, Kasugai S, Yamaguchi A, Tsuji T, Kuboki T: Practical whole-tooth restoration utilizing autologous bioengineered tooth germ transplantation in a postnatal canine model. *Scientific Reports* 7:44522,2017

[学会発表](計 31 件)

#### 招待公演・シンポジウムでの発表

1. 山口 朗: 骨細管系の比較形態学的解析、パネルディスカッション: 骨代謝研究の進歩と臨床応用への展開、第 8 6 回日本整形外科学会学術総会、広島、2013 年 5 月 23 日
2. 山口 朗: オステオネットワークの獲得・維持・破綻(特別講演) 第 5 回しまたなみ骨・関節フォーラム、愛媛大学医学部、松山、2013 年 7 月 4 日
3. 山口 朗: 骨芽細胞分化と骨再生における CCN3 の役割(特別講演、Keynote Lecture) 第 5 回日本 CCN ファミリー研究会、岡山コンベンションセンター、岡山市、平成 25 年 9 月 20 日
4. Yamaguchi A: Role of CCN3 in osteoblast differentiation and bone regeneration (invited speaker), 7<sup>th</sup> International CCN Workshop, October 18, 2013, Nice, France
5. 山口 朗: インプラントに必要なオステオネットワークの知識、教育講演、デンタルコンセプト 2 1 例会、秋葉原コンベンションホール、2013 年 11 月 17 日(東京)
6. 山口 朗: 骨細胞の分化・形態・機能、招待講演、DENTISTRY, QUO VADIS?、星陵会館、2013 年 12 月 8 日(東京)
7. 山口 朗: 口腔癌の顎骨浸潤の病理、第 3 2 回日本口腔腫瘍学会総会、札幌コンベンションセンター、2014 年 1 月 23 日(札幌)
8. 山口 朗: 我が国の歯科医学研究の現状と将来、第 1 1 回日本歯学系学会協議会講演会、2014 年 2 月 8 日、GC Corporate Center レクチャールーム(東京)
9. 山口 朗: 骨形成と骨再生、教育講演、日本口腔外科学会第 4 1 回教育研修会(2014 年度口腔四学会合同研修会)、2014 年 2 月 22 日、日本大学会館 大講堂(東京)
10. 山口 朗: 骨再生の分子基盤、教育講演、バイオインテグレーション学会 第 4 回学術大会・総会、2014 年 2 月 23 日、東京大学医学部教育研究棟 1 4 階鉄門記念講堂(東京)
11. Yamaguchi A: Bone destruction by oral cancer. Molecular mechanism in bone and tooth, its clinical implication. Tokyo Medical and Dental University Grants for Excellent Graduate Schools Symposium. Tokyo, February 17, 2014
12. Yamaguchi A: Bisphosphonate-related osteonecrosis, update. Workshop "Update on Jaw Diseases" at Annual Dental Technology and Research Conference in Vietnam, Ho Chin Min City, Vietnam. March 29, 2014
13. Yamaguchi A: Bone destruction by oral cancer. Annual Dental Technology and

- Research Conference in Vietnam, Ho Chi Min City, Vietnam. March 31, 2014
14. 山口 朗:脊椎動物上陸に伴う硬組織の適応と進化、平成26年度日本解剖学会関東支部懇話会、東京医科歯科大学歯学部特別講堂(東京)、平成26年6月21日
  15. 山口 朗:骨形成と骨再生、教育講演、日本口腔外科学会第41回教育研修会(2014年度口腔四学会合同研修会)、2014年7月26日、大阪歯科大学(大阪)
  16. 山口 朗:オステオネットワークの構築・維持・破綻・回復:骨疾患の病態解明と新たな治療法の開発を求めて、特別講演、第79回口腔病学会学術大会、2014年12月5日、東京医科歯科大学歯学部特別講堂(東京)
  17. 山口 朗:歯科治療と骨代謝、特別講演、第29回日本レーザー歯科学術大会、2014年12月6日、タワーホール船堀(東京)
  18. 山口 朗:骨リモデリング・骨細胞、インプラント、DENTISTRY, QUO VADIS?、星陵会館、2014年12月7日(東京)
  19. 山口 朗:骨細胞生物学からみたインプラント治療における科学的背景、特別講演、日本口腔インプラント学会第5回関東・甲信越支部学術シンポジウム、2015年2月8日、日本歯科大学生命歯学部富士見ホール(東京)
  20. 山口 朗:骨代謝研究で未解決な問題点:自己中心的な考察、愛媛大学プロテオサイエンスセンターシンポジウム、2015年2月14日、愛媛大学(愛媛)
  21. 三井伸二、星野昭芳、山口朗、高橋雅英:CD109タンパク質の欠損により骨芽細胞および破骨細胞異常を伴う骨減少症が生じる、第104回日本病理学会総会、名古屋国際会議場、名古屋市 2015年5月1日
  22. 山口 朗:骨吸収抑制剤と顎骨壊死、シンポジウム「薬剤関連顎骨壊死のアップデート」、第69回日本口腔科学会学術大会2015年5月14日(大阪国際会議場、大阪)
  23. Yamaguchi A: Osteone network: its maintenance and destruction. Keynote speaker, The 19<sup>th</sup> Scientific Congress and Dental Exhibition of National Hospital of Odonto-Stomatology, Ho Chi Min City, Vietnam, 2015 May 15
  24. 山口 朗:脊椎動物の進化における骨格形成の変遷、第57回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム「象牙質の進化を探る」、2015年9月11日、朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター(新潟)
  25. 山口 朗:歯科基礎医学の多様性を基盤とした新たな歯科医学の展開-日本学術会議の立場から-、第57回歯科基礎医学会学術大会日本学術会議シンポジウム「歯科基礎医学の多様性と新たなパラダイムシフトの展開」、2015年9月13日、朱鷺メ

- ッセ新潟コンベンションセンター(新潟)
26. 山口 朗:歯科医学の多様性を基盤とした新たな歯学研究の展開(教育研修会)、第70回NPO法人日本口腔科学会学術集会2016年4月16日、福岡国際会議場
  27. 山口 朗:オステオネットワークの構築・維持・破綻:顎顔面骨疾患の病態解析の基盤構築(宿題報告)、第70回NPO法人日本口腔科学会学術集会2016年4月17日、福岡国際会議場
  28. 山口 朗:病理学、骨代謝学、そして人々の出会い、第27回日本臨床口腔病理学会若手の集い、2016年8月10日、広島大学広仁会館
  29. 山口 朗:歯学研究における基礎と臨床のシグナル伝達、第58回歯科基礎医学会学術大会日本学術会議シンポジウム、2016年8月26日、札幌コンベンションセンター
  30. 山口 朗:我が国の今後の口腔科学研究の潮流、シンポジウム:学内外の動向から探る今後の口腔科学研究の潮流、第302回東京歯科大学学会2016年10月15日、東京歯科大学水道橋校舎新館第2講義室
  31. 山口 朗:教育研修に関する計画の立案とチームアプローチについて:科研新制度と大型科研費取得のストラテジー、平成28年度第6回鹿児島大学歯学部FD講演会、2016年11月30日、鹿児島大学

[図書](計14件)

1. 山口 朗:骨吸収抑制薬と顎骨壊死、*お茶の水医学雑誌* 61:119-127,2013
2. 山口 朗:IL-6、136-140、*最新の骨粗鬆症学-骨粗鬆症の最新知見-*、日本臨床社、2013
3. 山口 朗:BMA (Bone-modifying agents)による顎骨壊死、*口腔外科ハンドマニュアル2013*、(日本口腔外科学会編)、クインテッセンス出版株式会社、2013
4. 山口 朗:系統発生からみた骨格形成の変遷、*実験医学* 32:994-999,2014
5. 山口 朗:骨芽細胞、*Dental Diamond* 39:569,14-18, 2014
6. 山口 朗:Bone morphogenetic proteon (BMP)研究の変遷と臨床応用の可能性、*Dental Diamond* 39:570, 14-18, 2014
7. 山口 朗:種々の脊椎動物における骨細胞/骨細管系の形態学、*日本整形外科学会雑誌* 88:860-863, 2014
8. 山口 朗:骨再生の分子基盤、*J Bio-Integration* 4:3-8,2014
9. 山口 朗:骨の進化、14-18、*骨ペディア 骨疾患・骨代謝キーワード辞典*(日本骨代謝学会編集)、羊土社、2015
10. 山口 朗、坂本啓:Notch、186-187、*骨ペディア 骨疾患・骨代謝キーワード辞典*(日本骨代謝学会編集)、羊土社、2015
11. 山口 朗:骨の進化について教えて下さい、15-17、「骨」を知る53の質問~ウェ

- ルエイジングをサポートするために～(太田博明編) 医薬ジャーナル、2015
12. 山口 朗:骨細胞生物学からみたインプラント治療における科学的背景、日本口腔インプラント学会誌 28:463-468,2016
  13. 山口 朗:水性と陸生の脊椎動物の骨格の形態と機能から学ぶ骨代謝、*Olive: Osteo Lipid Vascular & Endocrinology*, 6:4-5,2016
  14. 山口 朗:口腔科学研究の現状と将来:顎骨疾患の集学的研究拠点形成の重要性、*歯科学報* 116:251-267,2016

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

山口 朗 (YAMAGUCHI AKIRA)  
東京歯科大学・歯学部・客員教授  
研究者番号:001424430

### (2)研究分担者

坂本啓 (SAKAMOTO KEI)  
東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・講師  
研究者番号:00302886

### (3)研究分担者

栢森 高 (KAYAMORI KOU)  
東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・助教  
研究者番号:10569841

### (4)研究分担者

飯村忠浩 (IIMURA TADAHIRO)  
愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授  
研究者番号:200282775

### (5)研究分担者

進藤正信 (SHINDO MASANOBU)  
北海道大学歯学研究科・教授  
研究者番号:20162802

### (6)研究分担者

樋田泰浩 (HIFA YASUHIRO)  
北海道大学病院・講師  
研究者番号:30399919

### (7)研究分担者

間石奈湖 (MAISHI NAKO)  
北海道大学・遺伝病制御研究所・特任助教  
研究者番号:00632423