

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25463083

研究課題名(和文) 哺乳運動の中樞神経回路網形成と筋感覚情報入力について

研究課題名(英文) Development and sensory inputs in neural network for sucking

研究代表者

石濱 孝二 (ISHIHAMA, KOHJI)

大阪大学・歯学研究科・招へい教員

研究者番号：30432454

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：PSD-95は、興奮性シナプス後肥厚部における主な足場タンパクであり、シナプスにおける情報伝達の頻度に応じてNMDA受容体と結合し、情報伝達の効率化に働きシナプス可塑性への関与が示唆されている。発育中のラット脳幹における運動ニューロンで、哺乳や咀嚼といったリズムカルな顎運動の形成に重要であるNMDA受容体の局在と情報伝達の多いシナプスであることが分かるPSD-95の経日的分布について解析した。哺乳運動の時期は三叉神経運動核開口筋領域、顔面神経、舌下神経で陽性率が高く、咀嚼運動の時期になると三叉神経運動核閉口筋領域が高くなることが分かった。

研究成果の概要(英文)：Chemical synapses contain a number of diverse proteins, which form the postsynaptic density (PSD), and these are involved in synaptic structure, neurotransmission and signal transduction. PSD-95 is implicated in the formation and maturation of excitatory synapses. PSD-95 regulates the localization of NMDA receptors by means of binding with NMDA receptor subunit 2 (NR2). Rhythmical oro-maxillofacial activities, such as suckling and chewing, are generated in the brainstem, and we showed that NMDA receptors play a critical role in the rhythm and pattern generation and signal transmission around the trigeminal motor nucleus during prenatal and early postnatal development. Here, we immunohistochemically examined the temporal distribution of PSD-95 protein in developing rat brainstem from suckling to the mature chewing stage. There was early emergence of PSD-95 expression in the interneurons located in the medial region of the trigeminal motor nucleus.

研究分野：口腔外科学

キーワード：NMDA受容体 三叉神経

1. 研究開始当初の背景

新生児期の哺乳障害には口唇口蓋裂や小顎症など先天奇形、解剖学的障害に起因するものと、神経・筋疾患による機能障害に起因するものとに分類できる。前者に関しては適切な時期に形成術を行い、形態の改善と機能の回復が得られ、摂食障害にいたってしまう患児はほとんどいない。しかしながら後者の場合は嚥下障害を伴うことや、栄養管理が到達できていても機能障害が改善しないままのことが多く、哺乳指導や摂食栄養指導を中心とした治療に難渋しているのが現状である。ヒト胎児の超音波検査で羊水嚥下や指しゃぶりなどの運動は胎生期より行われている。これらの顎口腔運動を分類した報告は海外の文献に多く、胎児期の顎運動不全が認められた児は生後、何らかの哺乳障害を発症する割合が有意に高くなることが報告されている。しかしこれらの行動学的観察結果を生後の顎運動障害(哺乳障害や嚥下障害)の予防法、治療法の確立や、病因病態解明に関連づける試みは一切行われていない。また、新生児期の神経学的な疾患に起因する哺乳障害について病因、病態の研究は少なく確立した治療法はない。

これまで当研究代表者らは咀嚼や哺乳においてみられるリズムカルな顎運動発現に関わる中枢の制御機構をラットの三叉神経系を中心に電気生理学的な研究を行ってきた。哺乳や咀嚼運動は顎、舌、口唇が協調してリズムカルに運動するが、そのリズム発生器を含めた神経回路網は脳幹内に存在することを明らかにした。NMDA (N-methyl-d-aspartate acid) 受容体 Agonist である NMA と GABAA 受容体 Antagonist である BIC(bicuculline) を投与して得られる三叉神経活動をラット新生仔の遊離脳幹標本から誘発した。さらに三叉神経系のみ遊離した脳幹ブロックでは胎生 20 日でようやくその神経回路網が新生仔ラットの三叉神経活動パターンに類似することがわかった。しかし、リズム発生は胎生 18 日でも出現していることが確認でき、三叉神経運動ニューロンに機能上の差が胎生 18 日から 20 日の間にあると推察された。しかしながらリズムカルな顎運動を形成する神経回路網の発達については不明のままであった。

2. 研究の目的

三叉神経系のリズムカルな顎運動が哺乳運動から咀嚼運動に成長、転換する過程と同時期における、口腔顎顔面領域の運動ニューロンの発達について比較検討する。すなわち、顔面神経核と舌下神経核のニューロンについてシナプス形成と発達に関わるタンパクの発現を経時的に調査する。そこで今回はこれまでに研究を行って明らかとなった三叉神経系のリズムカルな神経活動を発現するための神経回路網について組織学的に解析し、その病因と病態の解明を目的とした。

3. 研究の方法

1. 実験動物

実験には、出生日を P-0 (postnatal day 0) とし、P-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 18, 23 の Sprague-Dawley 系ラットを用いた。明期 12 時間、暗期 12 時間の光条件下で固形飼料を与えて、自由摂食・摂飲として飼育した。本実験は大阪大学大学院歯学研究科動物委員会の定める実験動物ガイドラインに従って行った。

2. 試料作製

P-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 18, 23 で、各群 3 匹に灌流固定を行い、試料を採取した。動物をハロタン(武田薬品工業株式会社、大阪)の吸入深麻酔および、ネンプタル(50mg/kg BW)(大日本製薬、大阪)の腹腔内投与による深麻酔下で動物の心臓内にカテーテルを挿入し、ヘパリン加 0.02M リン酸緩衝生理食塩水(phosphate-buffered saline: PBS, pH 7.4)で瀉血後、4%パラホルムアルデヒドを含む 0.1M リン酸緩衝液(phosphate buffer: PB, pH 7.4)で灌流固定を行った。その後、三叉神経運動核を含む脳幹部を摘出し、後固定のため同固定液にて 48 時間浸漬し、その後 20%スクロースを含む 0.02M PBS に 48 時間浸漬した。試料はフリージングマイクロトームにて厚さ 50 μ m の冠状連続切片を Obex から上丘尾側端の範囲(舌下神経核、顔面神経核、三叉神経運動核、三叉神経傍領域、三叉神経中脳路核を含む)で作製し、浮遊切片として、免疫組織化学染色を行った。

3. 免疫組織化学染色

免疫組織化学染色は ABC 法(avidin-biotin peroxidase complex method)を用いた。得られた連続切片は、切片同士を比較できるように、交互に免疫組織化学染色と対比染色に分けて行った。免疫組織化学染色の手順を以下に示す。作製した切片を 0.02M PBS で洗浄後、0.3%過酸化水素水を含む 0.02M PBS で 30 分間処理し、内因性 peroxidase の不活化を行った。0.02M PBS で洗浄後、マウス免疫抗 PSD95 ポリクローナル抗体(1:250, Sigma-Aldrich)を興奮性シナプスのマーカーとして用い、16 時間~18 時間反応させた。その後、0.02M PBS で洗浄し、ビオチン標識抗マウス IgG(1:500, Vector)を 90 分間反応させ、0.02M PBS で洗浄後、ABC 試薬(Vectastain Elite ABC Kit, Vector Laboratories)を 90 分間反応させた。その後、0.02M PBS で洗浄し、さらに 0.05M トリス塩酸緩衝食塩水(Tris-HCl buffered saline: TBS, pH 7.6)にて洗浄し、0.04% 3,3-diaminobenzidine (Sigma-Aldrich) と 0.003%過酸化水素水を含む TBS にて可視化し、0.08%~0.1%硫酸ニッケルアンモニウムで増感した。反応後、0.05M TBS、0.02M PBS、蒸留水の順番で洗浄後、浮遊切片を、ゼラチン表面処理を行ったスライドガラスに貼付し、上昇エタノール系列で脱水、レモゾール(和

光純薬工業株式会社、大阪)にて透徹後、マリノール(武藤化学株式会社、東京)にて封入した。対比染色には、ヘマトキシリン染色を用いた。ヘマトキシリン染色の手順を以下に示す。作製した切片を0.02M PBS、蒸留水の順番で洗浄後、浮遊切片を、ゼラチン表面処理を行ったスライドガラスに貼付し、マイヤーのヘマトキシリン(1.5倍法)(武藤化学株式会社、東京)の原液に60秒間浸漬した後、蒸留水にて洗浄後、免疫組織化学染色時と同様に、脱水・透徹・封入を行った。封入後、スライドガラスの観察は光学顕微鏡にて行った。なお、すべての反応は室温下にて行った。

4. 定量解析

光学顕微鏡を用いて三叉神経運動核における運動ニューロンの PSD-95 陽性細胞をカウントし、対となる切片の対比染色と比較することで PSD-95 陽性率を求め、P-1 から P-23 の各日齢における PSD-95 陽性率の経日的な変化を検討した。さらに、他の口腔顎顔面領域の脳神経である顔面神経核、舌下神経核の陽性率も求め、PSD-95 陽性ニューロンの発現時期および経日の変化について三叉神経運動核と比較検討した。また、三叉神経運動核領域は開口筋と閉口筋で支配筋対応配列を示しており、三叉神経運動核の腹内側を開口筋支配領域、背外側を閉口筋支配領域と区別されるので、三叉神経運動核に関しては、開口筋・閉口筋支配領域で区別した追加の検討も行った。

なお、三叉神経運動核に関しては全領域の切片を使用し、顔面神経核および舌下神経核に関しては全領域中の3切片を抽出して使用した。

5. 形態学的解析

三叉神経中脳路核、三叉神経傍領域における PSD-95 陽性ニューロンの発現時期の検討を行った。なお、三叉神経中脳路核は上丘のレベルから三叉神経運動核のレベルにまで吻尾的に分布しているが、筋紡錘を支配するニューロンは全域に、歯根膜を支配するニューロンは尾側に限局して存在しており、三叉神経中脳路核の吻尾的な機能面での違いが報告されているので、今回の研究では三叉神経中脳路核の尾側において検討を行った。

4. 研究成果

研究 PSD-95 陽性率の変化

- 1 三叉神経運動核

PSD-95 の発現は P-1, 3 では認めず、P-5 から認めた。P-5 では薄い染色であったが、経日的に濃さを増し、P-23 まで染色の濃さは増大した。PSD-95 陽性率 (%) は、0 (P-1)、0 (P-3)、 4.8 ± 0.6 (P-5)、 10.5 ± 1.3 (P-7)、 15.4 ± 0.7 (P-9)、 20.4 ± 1.8 (P-11)、 25.7 ± 3.0 (P-13)、 57.4 ± 2.2 (P-18)、 86.9 ± 3.6 (P-23) と経日的に増加した。P-5 から P-13 までの回帰式は $y = 2.6x - 7.9$ 、P-13 から P-23 までの回帰式は $y = 6.1x - 53.5$ と表すことができ、P-13 以降、PSD-95 陽性

率の上昇率の増加を認めた。

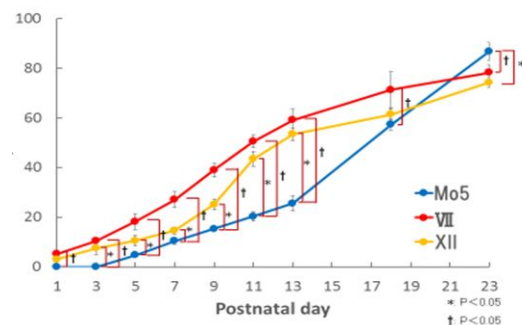
- 2 顔面神経核

PSD-95 の発現は P-1 から認めた。P-1 では薄い染色であったが、経日的に濃さを増し、P-23 まで染色の濃さは増大した。PSD-95 陽性率 (%) は、 5.3 ± 1.3 (P-1)、 10.4 ± 1.6 (P-3)、 18.3 ± 3.3 (P-5)、 27.2 ± 3.3 (P-7)、 39.1 ± 2.8 (P-9)、 50.6 ± 2.5 (P-11)、 59.2 ± 4.5 (P-13)、 71.4 ± 7.3 (P-18)、 78.4 ± 3.1 (P-23) と経日的に増加した。P-1 から P-13 までの回帰式は $y = 4.7x - 2.9$ 、P-13 から P-23 までの回帰式は $y = 1.9x + 35.2$ と表すことができ、P-13 以降、PSD-95 陽性率の上昇率の減少を認めた。

- 3 舌下神経核

PSD-95 の発現は P-1 から認めた。P-1 では薄い染色であったが、経日的に濃さを増し、P-23 まで染色の濃さは増大した。PSD-95 陽性率 (%) は、 3.1 ± 2.8 (P-1)、 7.6 ± 2.4 (P-3)、 10.6 ± 2.2 (P-5)、 14.7 ± 1.4 (P-7)、 25.2 ± 2.1 (P-9)、 43.5 ± 3.0 (P-11)、 53.5 ± 2.5 (P-13)、 61.5 ± 2.4 (P-18)、 74.3 ± 2.1 (P-23) と経日的に増加した。P-1 から P-13 までの回帰式は $y = 4.2x - 7.2$ 、P-13 から P-23 までの回帰式は $y = 2.1x + 25.6$ と表すことができ、P-13 以降、PSD-95 陽性率の上昇率の減少を認めた。

三叉神経運動核、顔面神経核、舌下神経核の3群を比較すると、各日齢において3群間での有意差を認めた。



- 4 三叉神経運動核における開口筋・閉口筋支配領域での検討

PSD-95 の発現は開口筋領域、閉口筋領域ともに P-5 から認めた。

開口筋領域における PSD-95 陽性率 (%) は、0 (P-1)、0 (P-3)、 8.1 ± 5.0 (P-5)、 11.1 ± 2.7 (P-7)、 15.2 ± 1.9 (P-9)、 18.2 ± 4.3 (P-11)、 19.5 ± 4.4 (P-13)、 48.5 ± 6.7 (P-18)、 78.6 ± 7.2 (P-23) と経日的に増加した。

閉口筋領域における PSD-95 陽性率 (%) は、0 (P-1)、0 (P-3)、 3.3 ± 2.9 (P-5)、 10.2 ± 0.8 (P-7)、 15.3 ± 0.8 (P-9)、 21.3 ± 0.4 (P-11)、 28.1 ± 2.4 (P-13)、 60.8 ± 0.4 (P-18)、 90.5 ± 4.1 (P-23) と経日的に増加した。

三叉神経運動核と同様に、両領域において P-13 以降、PSD-95 陽性率の上昇率の増加を認めた。各日齢において 2 群間での有意差は認めなかったが、P-9 以前は開口筋支配領域の方が、P-9 以降は閉口筋支配領域の方が大きい傾向にあった。

研究 PSD-95 の発現時期の検討

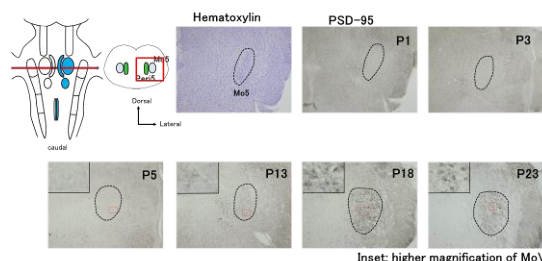
- 1 三叉神経中脳路核での検討

PSD-95 の発現は P-1 から認め、それ以降 P-23 まで認めたが、どの日齢においても染色反応は弱陽性であった。

- 2 三叉神経傍領域での検討

PSD-95 の発現は、P-1 から認め、それ以降 P-23 まで認めた。三叉神経傍領域に関しては、他の領域と違い、P-1 から強陽性の反応であった。

PSD-95 expression in the trigeminal motor nucleus (MoV) and peritrigeminal zone (PeriV)



哺乳運動は口輪筋、舌筋優位で顔面神経、舌下神経でのシナプス形成が三叉神経運動核より早期からみられ、三叉神経運動核の中では哺乳運動と関連する開口筋領域の PSD-95 陽性率が高い傾向にあった。咀嚼運動に転換する生後 23 日頃には三叉神経運動核、閉口筋領域の PSD-95 陽性率が高くなることが分かった。

三叉神経系リズムカル神経活動の発生中枢として傍三叉神経領域にあるインターニューロン群である可能性が考えられた。

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 6 件)

1. Hirata K, Tanikawa C, Aikawa T, Ishihama K, Kogo M, Iida S, Yamashiro T. Asymmetric Anterior Distraction for Transversely Distorted Maxilla and Midfacial Anteroposterior Deficiency in a Patient With Cleft Lip/Palate: Two-Stage Surgical Approach. *Cleft Palate Craniofac J.* ;53(4):491-8, 2016
2. 樋口将隆、増田智文、永田雅英、田中晋、古郷幹彦、石濱孝二 . 舌に発生した口腔限局性粘液症 (Oral focal mucinosis) の 1 例 . 日本口腔外科学会雑誌 62 巻 12 号 : 618-622, 2016
3. 増田智文、樋口将隆、岸直子、石濱孝二 . 下顎智歯抜歯後に発生したガス産生蜂窩織炎の 1 例 . 日本口腔感染症学会

雑誌 . 第 22 巻 2 号 : 55-60, 2015 . 査読あり

4. 石濱孝二、増田智文、樋口将隆、永田雅英 . 周術期口腔機能管理 ~ 背景と展望 ~ . 大阪警察病院医学雑誌 . 第 31 巻 : 9-16, 2015 .
5. 井上直子、峪道代、山西整、林久美子、斉藤訓子、佐藤央一、平野吉子、原田文司、山元友理、密田正喜仁、舟根めぐみ、大野朋子、吉田絵理、貴志久理子、西尾順太郎 . 口蓋裂を伴った歌舞伎症候群症例の言語管理 . 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 . 第 30 巻 2 号 : 24-28, 2014 .
6. Bakhshishayan S, Enomoto A, Tsuji T, Tanaka S, Yamanishi T, Ishihama K, Kogo M. Protein kinase A regulates the long-term potentiation of intrinsic excitability in neonatal trigeminal motoneurons. *Brain Res.* ;1541:1-8, 2013
[学会発表](計 22 件)
1. Kohji Ishihama, Akira Tanaka, Shiho Honma, Tadashi Yamanishi, Takeshi Harada, Susumu Tanaka, Akifumi Enomoto, Hidehiko Koizumi, Satoshi Wakisaka, Mikihiro Kogo. PSD-95 protein expression in rat oro-maxillofacial motoneurons during postnatal development. *Neuro Science* 2016, Nov 15, 2016. San Diego(USA)
2. 伊堂寺 良子, 中井 倫子, 山西 博道, 石濱 孝二 . 重症心身障害者に発症した舌癌を早期発見した 1 症例 . 第 33 回日本障害者歯科学会 . 2016/10/2 大宮
3. 石濱 孝二, 永田 裕保, 増田 智文, 樋口 将隆, 田中 晋, 永田 雅英 . 下顎形成術後の骨格性下顎前突症患者に下顎枝垂直骨切り術を行った 1 例 . 第 25 回日本顎変形症学会 . 2016/6/25 東京
4. 永田 雅英, 増田 智文, 樋口 将隆, 田中 晋, 石濱 孝二, 古郷 幹彦 . 口蓋裂治療が未治療であった、高齢の唇顎口蓋裂患者の軟口蓋に発生した扁平上皮癌の 1 例 . 第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会 . 2015 年 5 月 26 日 . 大阪
5. 石濱孝二、増田智文、永田雅英、樋口将隆 . 下顎管と重複する下顎智歯の段階的抜歯について . 第 20 回口腔顔面神経機能学会学術大会 . 2016 年 3 月 5 日 東京
6. 田中輝、石濱孝二、本間志保、脇坂聡、古郷幹彦 . ラットの口腔顔面領域の運動ニューロンにおける PSD-95 発現の生後発達 . 第 69 回日本口腔科学会学術集会 . 2015 年 5 月 13 日、大阪
7. 外川健史、青海哲也、山西整、原田文司、小橋寛薫、近藤敬秀、古郷幹彦 . 嚥下活動に対するセロトニンの効果 . 第 60 回日本口腔外科学会総会 . 2015/10/16 愛知
8. 近藤敬秀、山西整、青海哲也、原田文司、

- 外川健史、小橋寛薫、関壮樹、古郷幹彦．
新生仔ラット延髄スライス標本を用いた嚙下活動の解析．第 60 回日本口腔外科学会総会・学術大会．2015 年 10 月 16 日．愛知
- 9．近藤敬秀、大槻浩一、山西整、青海哲也、磯村恵美子、原田文司、田中晋、古郷幹彦．当科における早期二期的口蓋形成術後約 3 年(5 歳時)の顎顔面形態の評価．第 39 回日本口蓋裂学会総会・学術集会．2015 年 5 月 21 日．東京
- 10．永田雅英、田中晋、増田智丈、樋口将隆、石濱孝二．未治療の軟口蓋裂に発生した扁平上皮癌の 1 例．第 27 回日本口腔科学会近畿地方部会．2015 年 11 月 21 日．大阪
- 11．岸直子、増田智丈、樋口将隆、田中晋、石濱孝二．McCune-Albright 症候群患者の下顎骨に発症した BP 製剤関連顎骨骨髄炎の 1 例．第 59 回日本口腔外科学会総会・学術集会．2014 年 10 月 17 日．千葉
- 12．田中輝、石濱孝二、脇坂聡、本間志保、古郷幹彦．新生仔ラットの口腔顎顔面領域の運動ニューロンにおける PSD-95 タンパク発現の生後発育における変化．第 37 回日本神経科学会学術集会．2014 年 9 月 13 日、横浜
- 13．磯貝 由佳子、社 浩太郎、相川 友直、石濱 孝二、古郷 幹彦、山城 隆．上下顎歯列弓の形態の不調和を認める下顎骨偏位症例 上下顎皮質骨骨切り術と下顎骨骨切り術を行った 1 例．第 24 回日本顎変形症学会学術大会．2014 年 6 月 10 日 福岡
- 14．相川 友直、石濱 孝二、新宅 優子、奥野 恵実、李 篤史、原田 文司、古郷 幹彦．Le Fort I 型骨切り術における生体吸収性プレートの安定性 チタン、生体吸収性、ハイブリッド骨接合の比較．第 24 回日本顎変形症学会学術大会 2014 年 6 月 10 日 福岡
- 15．相川 友直、石濱 孝二、三原 聖美、足立 敏、新宅 優子、原田 文司、奥野 恵実、李 篤史、上松 節子、山城 隆、古郷 幹彦．下顎頭切除と上下顎同時移動術の一期的手術の術後安定性 下顎頭過形成の 2 症例．第 24 回日本顎変形症学会学術大会．2014 年 6 月 10 日福岡
- 16．井上直子、峪道代、山西整、平野吉子、原田文司、山元友理、密田正喜仁、西尾順太郎．Furlow 法を応用した早期二期的口蓋裂手術の長期言語成績．第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会．2014 年 5 月 29 日．札幌
- 17．山西整、原田文司、平野吉子、山元友理、密田正喜仁、西尾順太郎．早期二期的口蓋形成術における硬口蓋閉鎖術と同時にを行った GPP の効果．第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会．2014 年 5

月 29 日．札幌

- 18．原田文司、山西整、山元友理、平野吉子、密田正喜仁、西尾順太郎．粘膜下口蓋裂の顎発育に関する検討．第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会．2014 年 5 月 29 日．札幌
- 19．山元友理、平野吉子、密田正喜仁、原田文司、井上直子、峪道代、山西整、西尾順太郎．口唇口蓋裂患者に対する永久犬歯の外科的開窓の検討．第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会．2014 年 5 月 29 日．札幌
- 20．近藤敬秀、大槻浩一、山西整、青海哲也、山本卓、原崇之、森本泰成、原田文司、磯村恵美子、石濱孝二、古郷幹彦．NAM 治療による唇顎口蓋裂患者の体重変化について．第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会．2014 年 5 月 29 日．札幌
- 21．大槻浩一、山西整、青海哲也、留和香子、新宅優子、山本卓、原崇之、磯村恵美子、石濱孝二、古郷幹彦．5-Year-Old Index を用いた片側性完全唇顎口蓋裂児の術後評価．第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会．2014 年 5 月 29 日．札幌
- 22．相川 友直、原田 文司、石濱 孝二、三原 聖美、足立 敏、李 篤史、宮川 和晃、上松 節子、古郷 幹彦．下顎頭切除を併用した上下顎骨切り術 下顎頭過形成の 2 症例．第 23 回日本顎変形症学会学術大会．2013 年 6 月 22 日 大阪
- 23．原田 文司、相川 友直、石濱 孝二、山本 奈穂、宮川 和晃、李 篤史、古郷 幹彦．当科における口唇裂・口蓋裂患者に対する顎矯正手術の検討．第 23 回日本顎変形症学会学術大会．2013 年 6 月 22 日 大阪

〔産業財産権〕該当なし

6．研究組織

(1)研究代表者

石濱孝二 (ISHIHAMA KOHJI)

研究者番号：30432454

研究機関：大阪大学

所属部局：歯学研究科(研究院)

職名：招へい教員

(2)研究分担者

山西 整 (YAMANISHI TADASHI)

研究者番号：20397780

研究機関：大阪大学

所属部局：歯学研究科(研究院)

職名：招へい教員

原田文司 (HARADA TAKESHI)

研究者番号：00403030

研究機関：大阪大学

所属部局：歯学研究科(研究院)

職名：招へい教員

(3)連携研究者: 該当なし