

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08989

研究課題名(和文) 非古典的Wntシグナルを介した肝幹・前駆細胞の分化調節機構の解明

研究課題名(英文) Research on molecular mechanisms underlying terminal differentiation of hepatic stem/progenitor cells via non-canonical Wnt signaling pathways

研究代表者

東 正新(陳正新)(AZUMA, Seishin)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10376783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、マウス肝幹・前駆細胞及びヒトiPS細胞由来肝幹・前駆細胞を用いて、Wnt5aシグナルと関連する分化と増殖の分子機構を解析する研究を行った。スクリーニングを行った結果、Bone morphogenetic protein-4 (BMP-4)を候補シグナルとして抽出した。BMP-4を介したシグナル伝達により、肝幹・前駆細胞由来の増殖が抑制されること、胆管の管腔形成が抑制されること、肝細胞への成熟化が促進されることが示された。また、MMP-14は肝前駆細胞から胆管管腔構造を形成する過程を正に制御することが示された。本研究の成果は、肝再生医学の進歩に貢献しうると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This research project has investigated on the molecular mechanisms underlying terminal differentiation of hepatic stem/progenitor cells via non-canonical Wnt signaling pathways. Screening using transcriptome analysis revealed that Wnt5a signaling is associated with Bone morphogenetic protein-4 (BMP-4) signaling pathway in hepatic stem/progenitor cells. BMP-4-mediated signaling suppressed the proliferation and biliary luminal formation of hepatic stem/progenitor cells. BMP-4 signaling promoted the hepatic maturation of hepatic stem/progenitor cells. Moreover, Wnt5a and BMP-4 coordinately suppressed proliferation and cholangiocytic luminal formation of hepatic stem/progenitor cells. Our data also showed that Matrix Metalloproteinase-14-mediated signaling accelerated the biliary luminal formation of hepatic stem/progenitor cells. These studies can contribute to the progress of regenerative medical science in the field of liver diseases.

研究分野：消化器病学

キーワード：幹細胞 発生・分化 再生医学 肝疾患治療 シグナル調節

## 1. 研究開始当初の背景

本邦における肝炎ウイルス感染者は未だ 300 万人超存在すると推定されており、肝癌を含めた慢性肝疾患によって、年間約 40,000 人以上が死亡している。現在のところ、致死性肝不全に対する根治的治療は肝移植のみであるが、脳死ドナーの絶対的不足・生体ドナーに対する精神的・社会的負担が依然として大きな社会問題となっており、代替治療の確立が求められている。

肝幹細胞は、自己複製能及び肝細胞・胆管細胞への 2 方向性分化能を有する細胞であり、分離・同定する手法が研究分担者らのグループによって開発・確立された。さらにヒト iPS 細胞樹立成功に伴って、自己由来肝幹・前駆細胞 (以後高い増殖能と 2 方向性分化能を有する細胞を肝幹・前駆細胞と総称する) を誘導して用いる移植治療の実現化が期待され、ヒト iPS 細胞から効率的に移植可能な肝幹・前駆細胞を誘導する技術開発の必要性は非常に高い。

Wntシグナルは血液をはじめ、様々な臓器幹細胞の分化、増殖、自己複製に関与している分泌蛋白のファミリー分子である。Wntにはヒト・マウスともに 19 種類のファミリー分子があり、様々な臓器特異的機能を発揮して発生過程をコントロールしている。分泌された Wnt 蛋白は細胞表面のレセプター分子である Frizzled に結合して機能を発現する。Wnt 下流経路は、機能的な側面から  $\beta$ -catenin 依存性経路である古典的 Wnt 経路と  $\beta$ -catenin 非依存性の非古典的 Wnt 経路に大別される。マウス肝臓においては古典的 Wnt 経路に分類される  $\beta$ -catenin の活性化は、肝幹/前駆細胞の増殖、生存に深く関与する。胎児期の肝幹/前駆細胞である肝芽細胞において、 $\beta$ -catenin を特異的に欠失させると、肝芽細胞のアポトーシスが増加し、致死性になることが報告されている。一方で、 $\beta$ -catenin に依存しない非古典的 Wnt 経路の肝臓における生理的な機能は全く不明であった。非古典的 Wnt 経路は Wnt ファミリーの中では Wnt4, Wnt5a, Wnt11 などがリガンド分子となって作用するが、肝臓での機能はこれまで完全に不明であった。研究代表者らのグループでは、このうち Wnt5a の機能に関して解析を行い、マウス肝臓の発生過程において主に間葉系細胞から産生され、肝芽細胞に作用することで、肝幹・前駆細胞による胆管形成を抑制的に調節していること、またその際に Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) 分子をリン酸化し、その活性化を介して作用する可能性について報告

した (*Hepatology*, 2013)。

研究代表者らのグループでは、これまで一貫して肝細胞の増殖・分化を制御する分子機構の解析に取り組んできた。そして、マウス肝幹細胞画分を高度に濃縮し、ウイルスベクターによる遺伝子導入と遺伝子改変マウスを用いた解析を行い、特定分子が増殖・分化にどのような機能を有するかについて解析しうる実験系を独自に構築した。

またこれまでの研究として、研究協力者らと共同で、ヒト iPS 由来細胞から肝幹・前駆細胞を誘導し、肝炎ウイルスの感染許容性に関して検討してきた。その結果、PiggyBac Transposon 法を用いてテトラサイクリン誘導性の遺伝子カセットを導入し、ヒト iPS 由来細胞から効率よく肝幹・前駆細胞を誘導する手法を開発中であり、既にマウス ES 細胞での有効性を確認していた。

## 2. 研究の目的

これらの研究実績に基づき、研究代表者らは本研究において以下の目的を設定した。すなわち、(1) 非古典的経路 Wnt リガンドを介するシグナルを中心として、細胞表面抗原によって高度に濃縮した肝幹細胞画分を用いて、その分化・増殖に関わる新たな分子機構を解析する。(2) この結果に基づき、PiggyBac Transposon 法を用いてヒト iPS 細胞に Tet 誘導性遺伝子カセットを導入し、Wnt シグナルを調節しうる細胞株を作成し、その分化・増殖機構を解明する。(3) 有用な下流分子の同定した後に、低分子化合物ライブラリを用いて下流分子の活性化を調節しうる化合物を探索する。

これらの研究によって、将来の自己 iPS 細胞由来幹細胞を用いた肝再生医療の学術・技術的な基盤形成に貢献することを、本計画の目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) マウス肝幹・前駆細胞における Wnt5a 関連シグナルの機能解析：研究グループはマウス胎仔肝臓から高速セルソーター (DAKO MoFlo system 及び BD FACS Aria system) を用いて、初代肝幹・前駆細胞として、CD13<sup>+</sup> CD45<sup>Ter119</sup> 画分に増殖性の高い細胞が濃縮されていることを報告した (*J Hepatol*, 2009)。これらの初代細胞を用いて、成熟肝細胞系譜への分化誘導を行う培養系、胆管細胞系譜への分化誘導を行う培養系を確立している (*Hepatology*, 2013)。これらの技術によって、肝幹・前駆細胞分離・培養し、分化誘導すると

ともにその形質を解析する。

前述のように、Wnt5aが主に間葉系細胞から産生され、肝芽細胞に作用することで、肝芽細胞による胆管形成を抑制的に調節すること、またその際にCaMKIIをアダプターとして作用することを報告したが、Wnt5aの関連シグナルについて、さらに新たな標的分子を探索するために、Wnt5a欠損マウスから得た肝芽細胞と同腹の野生型マウスを用いて、whole transcriptome 解析とそれを用いた*in silico* pathway解析によって候補分子のスクリーニングを行う。これらの網羅的解析をもとに、Wnt5aを添加して培養した肝幹・前駆細胞培養系で検証を行う。

(2) ヒト iPS 細胞株からの肝幹・前駆細胞への分化誘導と Wnt5a に関する機能の検証：これまでに報告をしてきた、分化誘導法を基盤として、ヒト iPS 細胞株からの継代培養が可能な肝幹・前駆細胞の誘導系、及びヒト iPS 細胞株からの成熟化した Hepatocyte-like cells の誘導系を用いて研究を進める。Recombinant Wnt5a 蛋白を用いてマウス肝幹・前駆細胞でみられた現象がヒト iPS 細胞由来細胞での培養系でも再現が可能か否かを検証する。さらに、マウスにおいて下流分子として抽出し得た分子に関して、Wnt5a との相関を再度確認する。並行してその機能に関して分子生物学的な解析を行う。

(3) 低分子化合物ライブラリを用いたスクリーニング：Wnt5a 関連分子の reporter gene を同定できた場合は、これを検出できる reporter plasmid を作成し、Lentiviral vector を用いて恒常発現細胞を樹立する。これを用いて、低分子化合物スクリーニングにより Wnt5a 関連分子を増強/低下させる化合物を探索する。当該施設が有する生物活性が未知で構造的多様性をもつケミカルライブラリーを対象としてスクリーニングを行う。

#### 4. 研究成果

(1) マウス肝幹・前駆細胞における Wnt5a 関連シグナルの機能解析：マウス肝幹・前駆細胞の分離、培養技術の最適化を進め、さらに安定した分化誘導培養が可能となった。これらを基盤として、Wnt5a 関連シグナルとしてスクリーニングを行った結果、Bone morphogenetic protein-4 (BMP-4)を候補シグナルとして抽出した。まず、肝幹・前駆細胞に対して BMP-4 を添加して培養すると、Non-canonical pathway である Smad1/5 のリン

酸化亢進を認め、その作用は BMP antagonist である Noggin の添加によって抑制されたことから、肝幹・前駆細胞には BMP-4 への反応性があることが示された。次に、肝幹・前駆細胞の増殖性に対する BMP-4 の機能解析を行った。初代肝幹・前駆細胞に対して BMP-4 を添加して colony formation assay を行うと、BMP-4 添加により colony 形成数が有意に抑制され、その作用は BMP antagonist である Noggin によって回復した。BMP-4 添加下で培養した肝幹・前駆細胞では CyclinD1 や PCNA など細胞増殖関連蛋白の発現低下を認めた。肝幹・前駆細胞から胆管管腔形成を誘導する培養系に BMP-4 を添加すると、胆管様構造体の形成数は有意に抑制され、HNF1 $\beta$ 、Hes1、Grhl2、CyclinD1 などの発現が低下した。一方で、肝幹・前駆細胞から成熟肝細胞を誘導する培養系に BMP-4 を添加すると Albumin、CYP3A4、Tryptophan 2,3-dioxygenase などの発現が有意に亢進した。

最後に Wnt5a との相互作用を検討すると、BMP-4 と Wnt5a を同時に添加した場合には、相加的に肝幹・前駆細胞の増殖を抑制し、胆管様構造体の形成数を有意に抑制することが示され、両者が肝幹・前駆細胞の形質を協調的に調節していることが示された。これらの研究成果は国内外の学術集会及び原著論文として報告した (*Hepato Res*, 2016)。同様の解析を MMP-14 の機能解析について行った。

さらに、これらの成果を基盤として解析を行った結果、肝幹・前駆細胞において MT1-MMP は EGF シグナルを調節しつつ、肝細胞分化を抑制的に、胆管形成を促進的に支持することが示された。これらの研究成果は国内外の学術集会及び原著論文として報告した (*Biochem Biophys Res Commun*, 2016)。

(2) ヒト iPS 細胞株からの肝幹・前駆細胞への分化誘導と Wnt5a に関する機能の検証：構築に向けてヒト iPS 細胞由来肝幹・前駆細胞の誘導培養技術の最適化を進め、新規細胞株の樹立に成功した (*Sci Rep*, 2016)。これらのヒト iPS 細胞由来肝幹・前駆細胞を利用することで、B型肝炎ウイルスなどの肝細胞にしが感染しないウイルスの感染、複製を確認することができた。ヒト iPS 細胞由来肝幹・前駆細胞に対して Wnt5a 及び BMP-4 の機能解析を行った結果、前記の検討と同様に、協調的な調節機能があることが示された。同様に、転写因子の調節によってヒト iPS 細胞由来肝間葉系細胞の機能が亢進することが示された。

(3) 低分子化合物ライブラリを用いたスクリーニング：Wnt5a 関連分子の reporter gene を同定に関しては、複数の候補分子で検討を行った。それぞれの反応性に関して、さらなる検討が必要であるが、今後の研究に利用可能であることが期待された。

## 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 1 2 件 )

Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Kaneko S, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Nouchi T, Sakai H, Tomita M, Watanabe M. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 67(5), 933-939, 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.028. 査読有  
Murakawa M, Asahina Y, Nagata H, Nakagawa M, Kakinuma S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Otani S, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Sato A, Itsui Y, Azuma S, Nouchi T, Furumoto Y, Asano T, Chuganji Y, Tohda S, Watanabe M. ITPA gene variation and ribavirin-induced anemia in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated with sofosbuvir plus ribavirin. *Hepatol Res* 47(11): 1212-1218, 2017. doi: 10.1111/hepr.12867. 査読有  
Murakawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Nakagawa M, Nitta S, Otani S, Nagata H, Kaneko S, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Iijima S, Tsuchiya K, Izumi N, Tohda S, Watanabe M. Hepatic IFNL4 expression is associated with non-response to interferon-based therapy through the regulation of basal interferon-stimulated gene expression in chronic hepatitis C patients. *J Med Virol*. 89(7):1241-1247, 2017. doi: 10.1002/jmv.24763. 査読有  
Goto F, Kakinuma S, Miyoshi M, Tsunoda T, Kaneko S, Sato A, Asano Y, Otani S, Azuma S, Nagata H, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Asahina Y, Watanabe M. Bone morphogenetic protein-4 modulates

proliferation and terminal differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells.

*Hepatol Res* 47(9): 941-952, 2017. doi: 10.1111/hepr.12823. 査読有

Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Nishitsuji H, Ujino S, Shimotohno K, Iwamoto M, Wataishi K, Wakita T, Watanabe M. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus. *Sci Rep* 6: 29358, 2016. doi: 10.1038/srep29358. 査読有  
Otani S, Kakinuma S, Kamiya A, Goto F, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Nakata T, Okamoto R, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Asahina Y, Yamaguchi T, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H, Watanabe M. Matrix metalloproteinase-14 mediates formation of bile ducts and hepatic maturation of fetal hepatic progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 469(4): 1062-1068, 2016. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.105 査読有  
Nagata H, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Kaneko S, Goto F, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tojo N, Tohda S, Asahina Y, Watanabe M. Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein is useful for predicting liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with IFN-based and IFN-free therapy. *Hepatol Int*. 10(6):956-964. 2016. doi: 10.1007/s12072-016-9754-1 査読有  
Miyoshi M, Kakinuma S, Tanabe Y, Ishii K, Li TC, Wakita T, Tsuura Y, Watanabe H, Asahina Y, Watanabe M, Ikeda T. A Case of Chronic Hepatitis E infection in a persistently immunosuppressed patient unable to be eliminated after ribavirin therapy. *Intern Med* 55 (19): 2811-2817, 2016. doi: 10.2169/internalmedicine.55.7025 査読有  
Taniguchi M, Tasaka-Fujita M, Nakagawa M, Watanabe T, Kawai-Kitahata F, Otani S, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Nitta S,

Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Mori K, Yagi S, Kakinuma S, Asahina Y, Watanabe M. Evaluation of IFN resistance in newly established genotype 1b HCV cell culture system. *J Clin Transl Hepatol* 4 (1): 5-11, 2016. doi: 10.14218/JCTH.2015.00047 査読有  
Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features. *J Gastroenterol* 51(5): 473-86, 2016. doi:10.1007/s00535-015-1126-4 査読有  
Azuma S, Asahina Y, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Kaneko S, Nagata H, Goto F, Ootani S, Kawai-Kitahata F, Taniguchi M, Murakawa M, Watanabe T, Tasaka-Fujita M, Itsui Y, Nakagawa M, Watanabe M. Efficacy of additional radiofrequency ablation after transcatheter arterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma. *Heptol Res* 46 (4): 312-9, 2016. doi: 10.1111/hepr.12566. 査読有  
Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Sakamoto N, Nitta S, Kusano-Kitazume A, Watanabe T, Kawai-Kitahata F, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. Impaired induction of IL28B and expression of IFN $\lambda$ 4 associated with non-response to interferon-based therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(6):1075-84, 2015 doi: 10.1111/jgh.12902. 査読有

[学会発表](計20件)

Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Azuma S, Watanabe M, et al. A novel culture model for coinfection of hepatitis B and hepatitis C viruses using human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cells for analyses of changes in host-innate immune responses. AASLD The Liver Meeting 2017 2017.10.22 Washington DC, USA  
Murakawa M, Asahina Y, Kakinuma S,

Azuma S, Watanabe M, et al. On-treatment higher levels of alpha-fetoprotein and M2BPGi are associated with development of hepatocellular carcinoma during nucleos(t)ide analog therapy in patients with HBV chronic infection. AASLD The Liver Meeting 2017 2017.10.21 Washington DC, USA

村川美也子, 朝比奈靖浩, 東 正新, 柿沼 晴, 渡辺 守, 他. B型慢性肝疾患における核酸アナログ治療成績と肝発癌予測因子の検討. JDDW2017 2017.10.13 福岡

Azuma S, Asahina Y, Kakinuma S, Watanabe M. Diabetic retinopathy as a risk factor associated with development of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. APDW2017 2017.09.25, Hong Kong, China

柿沼 晴, 東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守, 他. ゲノム編集ヒトiPS細胞由来胆管様細胞を利用した先天性肝線維症の病態解明. 第24回肝細胞研究会 2017.06.30 旭川市民文化会館(北海道旭川市)

東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守. NAFLD由来肝細胞癌の囲い込みにおける糖尿病性網膜症診断の有用性. 第53回日本肝臓学会総会 2017.06.09 広島

柿沼 晴, 東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守, 他. 食餌誘導性NASHモデルマウスにおけるMatrix Metalloproteinase-2の機能的解析. 第53回日本肝臓学会総会 2017.06.09 広島

東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守. 非B非C型肝細胞癌の臨床背景. 第41回日本肝臓学会東部会 2016.12.08 東京

Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Azuma S, Watanabe M, et al. Genetically modified human induced pluripotent stem cell-derived hepatic progenitor-like cell lines as a model for interaction between hepatitis B virus and host cells. AASLD The Liver meeting 2016 2016.11.11 Boston, USA

柿沼 晴, 後藤文男, 東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守, 他. BMP-4による肝幹/前駆細胞の増殖と終末分化の制御機構. JDDW2016 2016.11.03 神戸

柿沼 晴, 後藤文男, 東 正新, 渡辺 守, 他. Bone Morphogenetic Protein-4による肝幹/前駆細胞の増殖と終末分化の調節機構. 第23回肝細胞研究会 2016.07.07 大阪

東 正新、朝比奈靖浩。DAAs時代におけるintermediate HCCに対する治療戦略。第52回日本肝癌研究会 2016.07.02 東京  
後藤文男、柿沼 晴、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守、他。肝幹/前駆細胞におけるBone Morphogenetic Protein-4 の機能解析。第52回日本肝臓学会総会 2016.05.20 千葉  
東 正新、朝比奈靖浩、柿沼 晴、渡辺 守、他。Intermediate HCC に対する治療戦略。第102 回日本消化器病学会総会 2016.04.22 東京  
Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Azuma S, Watanabe M, et al. A new model for studying interaction between hepatitis B virus and host cells derived from human induced pluripotent stem cells. EASL The International Liver Congress 2016 2016.04.14 Barcelona, Spain  
Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Azuma S, Watanabe M, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic progenitor-like cells and hepatocyte-like cells as a model for interaction between hepatitis B virus and host cells. AASLD The Liver Meeting 2015 2015.11.16 San Francisco, CA, USA  
柿沼 晴、大谷賢志、渡辺 守。Matrix Metalloproteinase-14 を介した肝幹/前駆細胞の分化調節機構。JDDW2015 2015.10.08 東京  
金子 俊、柿沼 晴、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守、他。ヒトiPS 細胞由来肝細胞系譜細胞を用いたB 型肝炎ウイルス感染培養系の構築。第22回肝細胞研究会 2015.06.04 鳥取  
東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守。Intermediate HCC に対する局所治療併用効果の検討。第51 回日本肝臓学会総会 2015.05.22 熊本  
大谷賢志、柿沼 晴、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守、他。肝幹/前駆細胞におけるMatrix Metalloproteinase-14による分化調節機構の解析。第51回日本肝臓学会総会 2015.05.21 熊本

〔図書〕(計0件)

〔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

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

東 正新 (AZUMA, Seishin)  
東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：10376783

### (2)研究分担者

柿沼 晴 (KAKINUMA, Sei)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授  
研究者番号：30372444

朝比奈 靖浩 (ASAHINA, Yasuhiro)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授  
研究者番号：00422692

渡辺 守 (WATANABE, Mamoru)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
研究者番号：10175127