

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02989

研究課題名(和文) 歯根膜組織幹細胞の運命経路と制御因子の解明

研究課題名(英文) Elucidation of fate path and regulatory factors of periodontal ligament tissue stem cells

研究代表者

加来 賢 (Masaru, Kaku)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：30547542

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：口腔機能に重要な役割を果たす歯根膜は、石灰化/非石灰化の相反する特徴を有する細胞群が積層した多層構造を有しているが、それぞれの層を構成する細胞の詳細は依然として明らかでない。歯根膜多層構造の正確かつ統合的な理解、中でも歯根膜に特徴的な非石灰化領域の再現は、天然歯における歯根膜再生、および歯根膜インプラントの開発を可能とするための基盤的技術として不可欠である。本研究では細胞増殖/代謝活性を指標とし、歯根膜の組織幹細胞が非石灰化領域を構成する細胞へと分化する運命経路とその制御因子の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯根膜に特徴的な非石灰化領域を構成する細胞の維持に関する詳細は依然として不明であり、その解明こそが歯根膜の理解と将来的な再生を図る上で極めて重要であると考えられる。歯根膜再生による天然歯の保存、あるいは次世代型インプラントとして期待される歯根膜インプラントの開発は、より生体親和性の高い補綴歯科医療の提供を可能とし、本邦が目指す健康長寿の実現に大きく貢献する。

研究成果の概要(英文)：The periodontal ligament (PDL) plays a vital role in oral function and has a multi-layered structure in which cell groups with contradictory characteristics of calcification / non-calcification are stacked. However, the details of the cells constituting each layer are still unclear. An accurate and integrated understanding of the PDL's multilayer structure, especially the reproduction of the non-mineralized region characteristic of the PDL, will be fundamental for enabling PDL regeneration in natural teeth and the development of the dental implant with PDL. In this study, we used cell proliferation / metabolic activity as an index to clarify the fate and differentiation of PDL tissue stem cells and some of the regulatory mechanisms.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：歯根膜 組織幹細胞 細胞追跡法 細胞増殖

## 1. 研究開始当初の背景

現代の骨結合型インプラントは、予知性の高い欠損補綴の選択肢のひとつとして確立しているが、対合天然歯における過剰咬合や歯周炎の急速な進行等、歯根膜を具備しないことに起因する未解決の問題が依然として数多く残されている。したがって歯根膜再生による天然歯の保存、あるいは次世代型インプラントとして期待される歯根膜インプラントの開発は、より生体親和性の高い補綴歯科医療の提供を可能とし、本邦が目指す健康長寿の実現に大きく貢献する事が期待される。

歯と歯槽骨を連結する線維性結合組織である歯根膜は石灰化/非石灰化の相反する特徴を有する細胞群が積層した特有の多層構造を形成している。この歯根膜の多層構造を再現するためには石灰化/非石灰化に寄与するそれぞれの細胞とその分化制御因子を明らかにする必要がある。歯根膜細胞の石灰化能についての研究は比較的進んでおり、培養環境下において高度な石灰化能を示すことが知られている。また、臨床的にも外傷等によってアンキローシス(骨性癒着)が生じることから、歯根膜細胞は元来極めて石灰化し易い細胞であると考えられている。一方、歯根膜に特徴的な非石灰化領域を構成する細胞の維持に関する詳細は依然として不明であり、その解明こそが歯根膜の理解と将来的な再生を図る上で極めて重要であると考えられる。

現代の骨結合型インプラントは臨床的に大きな成功を収めているが、天然歯と比して歯根膜を具備しない事に起因する問題が依然として数多く残されている。そのために歯の再生、ならびに歯根膜付きインプラント開発の試みは国内外で精力的に進められている。特に国内研究は歯胚再生の分野で世界を牽引しており、歯胚に由来する歯原性上皮と歯原性間葉をコラーゲンゲル内で再構成する器官原基法により、歯冠/歯根だけでなく歯根膜とこれを取り巻く歯槽骨の一部までも再生することを可能としている(Nakao et al. *Nature Methods*. 2007, Ikeda et al. *PNAS*. 2009)。また歯根膜の発生過程で一時的に生じる歯小嚢を歯胚から分離し、チタン製インプラントと組み合わせることにより、機能的な歯根膜付きインプラントの開発に成功した研究も報告されている(Oshima et al. *Sci Rep*. 2014)。

しかしながらこれらの方法では歯胚に由来する細胞を用いる必要が有るため、倫理的な観点から実際の臨床応用は現時点では困難である。そのために歯原性上皮、歯原性間葉をそれぞれiPS細胞から誘導する試みも進められている(Otsu et al. *Stem Cells Dev*. 2012)。加えて臨床的に機能しうる精度で再生歯を対合歯と緊密に咬合させ、隣在歯と適切な接触関係を得ることは現実的に困難であることから、再生歯胚を用いるのであれば、現在移植歯で行われているのと同様に、再生した歯根のみを利用して失活歯の歯冠補綴と同様に歯冠部は人工材料を用いた方法で機能回復を図る方法も妥当であると考えられる。そうであれば必ずしも歯全体の再生は必要ではなく、歯根のみの再生、つまり歯槽骨とセメント質を結合する歯根膜の多層構造を再現することが出来ればその目的は達成される。

一方、チタン製の骨結合型インプラント埋入の際に、偶発的に歯根膜様組織が生じた症例が数多く報告されている。これは骨結合型インプラントとしては失敗症例と言わざるをえないが、逆に適切な細胞の供給と環境を整えば人工材料の表面においても歯根膜の再生が起こり得ることを強く示唆している。実際に歯根膜由来細胞を使用して、アパタイト製インプラントの表面(Sonoyama et al. *PLoS ONE*. 2009)や、チタン製インプラント表面(Parlar et al. *Clin Oral Implants Res*. 2005)に歯根膜を付与することに成功した研究が報告されているものの、その成功率は極めて低い。その原因は主として歯根膜という組織構造自体が正確に理解されていないことに起因するものであり、石灰化/非石灰化の相反する特徴を層構造として有する歯根膜組織を理解することが不可欠である。

申請者らはこれまでの研究成果から歯根膜には発生由来とは異なる、血行性に骨髄から供給される幹細胞群が存在することを報告した(Kaku et al. *J Periodontal Res*. 2017)。この骨髄由来幹細胞は血管近傍に局在し、必要に応じて組織深部へと遊走し、歯根膜の非石灰化領域を構成する細胞へと分化していると考えられる。これまでの研究成果から、血行性に歯根膜組織へと誘導された骨髄由来の組織幹細胞は、歯根膜の構成細胞から分泌される液性因子により非石灰化領域を構成する細胞へと分化制御されているのではないかと、この仮説を得るに至った。これまでも歯根膜由来細胞を用いた培養条件下での細胞分化能や、これを制御するシグナル・カスケードの解析は数多く行われているものの、幹細胞の追跡や分化誘導因子の解析を、組織レベルで行った研究は極めて少ない。多様な細胞が層構造を成す歯根膜の解析においては、組織レベルでの解析が不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究では、歯根膜における組織幹細胞が非石灰化領域を構成する細胞へと分化する運命経路を明らかにし、その制御因子を同定することにより、天然歯の歯根膜再生、歯根膜インプラントの開発を可能とする基盤的技術の獲得を目指す。本研究の目的は、歯根膜組織の細胞増殖/

代謝活性の解析により組織幹細胞の運命経路を明らかにすることと、歯根膜の非石灰化領域を構成する細胞への分化制御因子を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

#### (1) レポーターマウスを用いた増殖/代謝活性の解析

歯根膜細胞の増殖/代謝活性を高精度に解析するために、2系統のレポーターマウスを用いる。①細胞周期特異的に異なる蛍光色素を全身的に発現する Fucci2 マウスを使用し、組織中の細胞増殖活性を解析する。②薬剤(Tamoxifen)投与以降に分裂した単一細胞に由来する細胞クラスターを多色蛍光で標識する事が可能な RGBow:UBC-CreER<sup>T2</sup>マウスを用い、任意に設定可能なタイムポイント以降に分裂した細胞を検出し、組織中の細胞代謝活性を解析する。増殖領域は細胞が生み出されている場を示し、低代謝領域は細胞の交換が行われない場を示すことから、それぞれの領域の局在を解析することにより、組織幹細胞の局在を幹細胞マーカーに依存しない組織学的方法で明らかにする。

#### (2) 再植・矯正歯の移動における増殖/代謝活性部位の解析

歯の再植モデル、矯正歯の移動モデルによる細胞増殖/代謝活性の変化を上記のレポーターマウスを用いて解析する。再植による創傷治癒過程、矯正力による力学的刺激への応答についての解析により、恒常性維持とその破綻からの回復過程に重要な組織幹細胞の由来と挙動を明らかにする。

#### (3) 歯根膜細胞培養上清中の増殖/分化制御因子のプロテオーム解析

4週齢雄性 C57BL/6 マウスから臼歯を抜歯し、酵素カクテルを用いて歯根膜由来細胞を採取する。低血清(1%)培地において歯根膜由来細胞を培養し、その上清を回収する。培養上清から総タンパクを硫酸アンモニウムにて沈殿、回収し、イオン交換カラムを用いて分離、フラクションの回収を行う。得られたフラクションをマウス骨髄由来間質細胞(BMSC)に添加し、細胞増殖/分化活性を指標に歯根膜構成細胞の分化に重要な活性物質の絞込みを行う。

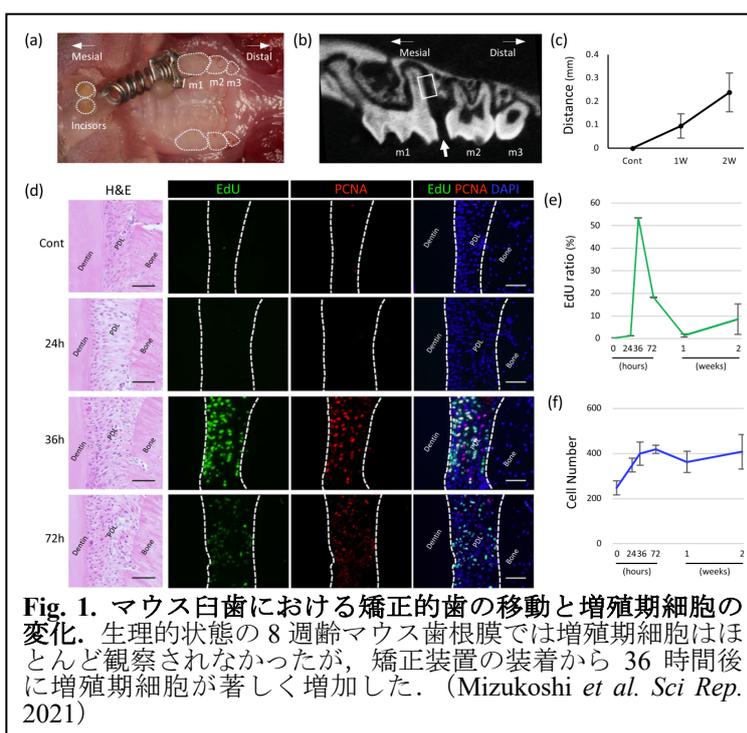
### 4. 研究成果

#### (1) レポーターマウスを用いた増殖/代謝活性の解析

歯根膜の発生過程ならびに維持過程における細胞増殖活性を解析するため、増殖期細胞と静止期細胞がそれぞれ異なる蛍光を発する Fucci2 マウスを用いて解析を行った。静止期細胞を標識する赤色蛍光は明瞭に検出された一方、増殖期細胞を標識する緑色蛍光は全く検出されなかった。そこで増殖期細胞の標識には 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU)の腹腔内投与と Click-iT Chemistry による検出法を用いた。歯根膜の発生の極初期の段階となる生後7日目では歯根膜の全域が増殖期細胞であったが、15日齢ではセメント質表面に静止期細胞が出現し、歯根完成期となる28日齢における増殖期細胞は約10%まで減少し、大部分の細胞が静止期であった。歯根完成後の増殖期細胞率は部位によって異なり、上顎第一臼歯における解析では、根分岐部と遠心根遠心側歯根膜では約

10%であったのに対し、遠心根近心側歯根膜では1%程度であった。また増殖期細胞は加齢にともない減少し、6週齢では5%、12週齢では0.3%まで減少していた。増殖期細胞の組織内局在を ImageJ による画像解析 (Line Analysis) により定量化したところ、セメント質-歯槽骨軸の解析では、歯根膜中央部に多く観察され、根尖部-歯頸部軸での解析では特徴的な局在は認められなかった。静止期細胞の局在はいずれの軸においても局在は認められなかった。

RGBow:UBC-CreER<sup>T2</sup>マウスを使用した細胞クラスター形成能の解析では、4週齢のマウスに Tamoxifen を投与し、2ヶ月、6ヶ月、12ヶ月後のクラスターを組織学的に解析



した。クラスター毎の細胞数は、いずれのタイムポイントにおいても統計的な有意差は認められなかった。歯根膜の細胞代謝活性が極めて低いことから、大部分のクラスターが1または2個の細胞により形成されており、実際の細胞増殖活性を示すと考えられる3個以上のクラスター（多細胞クラスター）を解析したところ、多細胞クラスターの明らかな増加を認めた。しかし多細胞クラスターの局在には、血管近傍を含め、解剖学的構造との特徴的な関連は認められなかった。

### (2) 矯正歯の移動、歯の再植における増殖/代謝活性部位の解析

これまでの結果より、生理的な条件での歯根膜組織の細胞代謝活性は極めて低いことが示された。そこで矯正装置の装着により、機械的刺激により組織代謝を活性化し、細胞増殖活性の亢進を試みた (Fig. 1)。矯正装置装着36時間後に一過性の増殖活性の亢進が認められた。増殖期細胞は歯根膜の全域で観察されただけでなく、静止期細胞もその多くが消失した (Fig. 2)。また矯正力の負荷による細胞クラスター形成能の解析を RGBow:UBC-CreER<sup>T2</sup> マウスを用いて行った。2週間の装置装着を行った後、更に2週間後にクラスターの検出を行った。クラスター毎の細胞数は有意に増加したが、クラスターの組織内局在は観察されなかった。

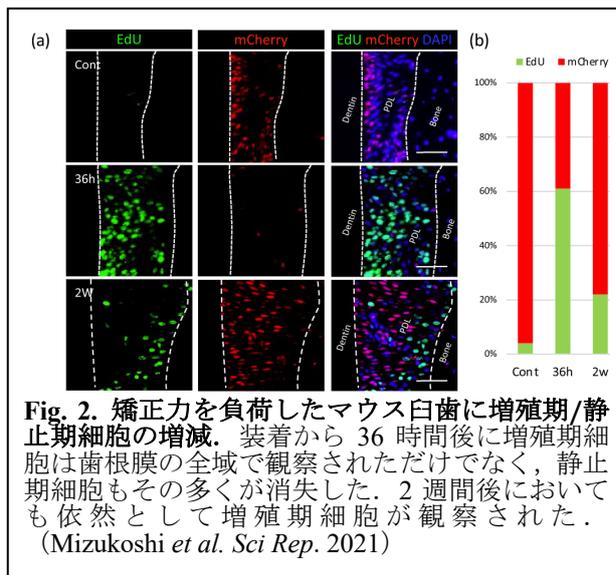
現在、歯根膜の発生過程と、歯根膜の修復過程（歯の再植後）における RGBow:UBC-CreER<sup>T2</sup> マウスによる解析を進めている。

### (3) 歯根膜細胞培養上清中の増殖/分化制御因子のプロテオーム解析

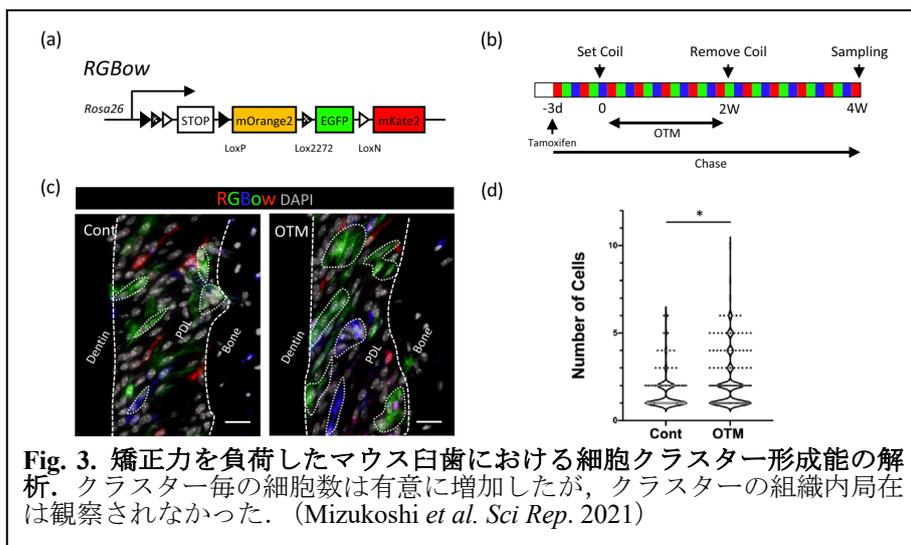
培養条件下のマウス骨髄由来細胞 (mMSC) に、マウス歯根膜細胞 (mPDLC) の培養上清を加えたところ、Periostin や Scleraxis 等の歯根膜細胞マーカーの発現上昇が観察された。そこで低血清 (1%) の条件で培養したマウス歯根膜細胞の培養上清を大量 (10L) に採取し、硫酸アンモニウムにて沈殿させた後、mMSC に投与したところ、依然として歯根膜細胞マーカーの発現上昇が観察された。沈殿物をイオン交換クロマトグラフィーにて分画し、それぞれの画分における mMSC の歯根膜細胞マーカーの発現活性をスクリーニングした。マウス骨髄由来細胞に初代細胞を使用しているためか、発現上昇の再現性が低く、現在骨髄細胞の細胞株を用いたスクリーニング系の構築を行っている。

#### 考察

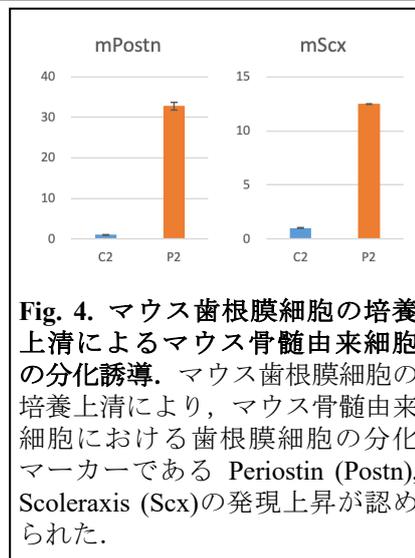
本研究では、歯根膜組織における細胞増殖動態を、様々な環境と種々の追跡法を駆使して多面的に解析した。幹細胞は培養条件下においては高い増殖活性と多分化能を有する細胞であるが、組織中における増殖活性は極めて低い。し



**Fig. 2.** 矯正力を負荷したマウス白歯に増殖期/静止期細胞の増減。装着から36時間後に増殖期細胞は歯根膜の全域で観察されただけでなく、静止期細胞もその多くが消失した。2週間後においても依然として増殖期細胞が観察された。(Mizukoshi *et al. Sci Rep.* 2021)



**Fig. 3.** 矯正力を負荷したマウス白歯における細胞クラスター形成能の解析。クラスター毎の細胞数は有意に増加したが、クラスターの組織内局在は観察されなかった。(Mizukoshi *et al. Sci Rep.* 2021)



**Fig. 4.** マウス歯根膜細胞の培養上清によるマウス骨髄由来細胞の分化誘導。マウス歯根膜細胞の培養上清により、マウス骨髄由来細胞における歯根膜細胞の分化マーカーである Periostin (Postn), Scleraxis (Scx) の発現上昇が認められた。

かし発生過程や外界からの刺激により必要が生じると高い増殖活性を示すようになり、終末細胞へと分化することが知られている (An et al. Cell. 2018). 幹細胞分化の研究にはげっ歯類の切歯が用いられることが多いが、これは切歯が生涯成長を続けることから、幹細胞から終末分化細胞に至る一連の細胞を同時に解析することができるためである。実際にマウス切歯の基部において低増殖活性の細胞と、幹細胞マーカーの局在を解析したところ、幹細胞マーカーに陽的な細胞集団の中に、多くの低増殖活性の細胞が検出された。このように組織中の幹細胞はその分化段階によって、増殖活性を大きく変化させることから、細胞増殖活性とその細胞の追跡によって一連の幹細胞の分化様式を解析することが可能になると考えられる。我々の解析結果から、マウス臼歯における幹細胞マーカーに陽性の細胞は、血管の豊富な歯槽骨側に存在し、低増殖活性の細胞はセメント質表面に多く観察された。もしこれらが幹細胞であれば、それぞれの部分において、高い細胞増殖活性が見られるようになるはずである。機械的刺激（矯正力）によって組織の増殖活性を惹起させたところ、予想に反して細胞増殖活性は歯根膜組織の全域に観察されただけでなく、増殖期の細胞は幹細胞を含む多様な細胞から生じていた。増殖活性の低い細胞や、幹細胞マーカーを発現する細胞と、力学的刺激に誘導される増殖期細胞との局在が一致しないことから、臼歯の歯根膜ではマウスの切歯において見られるような、階層的な幹細胞の分化動態は存在していないと考えられる。近年、歯根膜細胞と同様に神経堤に起源をもつ下顎骨の組織幹細胞が、組織修復の過程において分化の可塑性を示すことが報告されている (Ransom et al. Nature. 2018).

またシングルセル解析の結果においてもマウス臼歯の細胞は、切歯の細胞とは異なり、階層的な分化様式を示す明瞭な細胞系譜が観察されず、比較的均一の細胞集団から構成されていることが報告されている (Krivanek et al. Nature Commun. 2020). また培養条件下の歯根膜由来細胞が極めて広範な分化能を持ち、歯周組織におけるあらゆる間葉系の細胞に分化することができるだけでなく、心筋や膵臓、網膜の細胞へも分化可能であるという事実も分化の可塑性によって説明可能だと考えられる。現時点では、歯根膜における幹細胞分化は、一般的な幹細胞の分化様式である階層的な分化様式では説明することは出来ないものの、様々な状況証拠から、分化の可塑性が存在することが示唆される。本研究により、歯根膜細胞の組織内動態の一端を明らかにすることが出来た。細胞分化に関わる制御因子の同定については道半ばであるが、解析手法の確立は達成しており、今後はその解析を進める予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Rocabado Juan Marcelo Rosales, Kaku Masaru, Nozaki Kosuke, Ida Takako, Kitami Megumi, Aoyagi Yujin, Uoshima Katsumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Response to Letter to the Editor: Concerns on modeling postmenopausal osteoporosis in young female rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery and Research	6. 最初と最後の頁 451
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13018-019-1485-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 加来 賢、井田 貴子、長澤 麻沙子、魚島 勝美	4. 巻 32
2. 論文標題 オッセオインテグレーションの獲得に関わる骨代謝とコラーゲン架橋	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口腔インプラント学会誌	6. 最初と最後の頁 108～115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11237/jsoi.32.108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kitami Megumi, Yamaguchi Hiroyuki, Ebina Masayuki, Kaku Masaru, Chen Di, Komatsu Yoshihiro	4. 巻 509
2. 論文標題 IFT20 is required for the maintenance of cartilaginous matrix in condylar cartilage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 222～226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.12.107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Rosales Rocabado Juan Marcelo, Kaku Masaru, Nozaki Kosuke, Ida Takako, Kitami Megumi, Aoyagi Yujin, Uoshima Katsumi	4. 巻 13
2. 論文標題 A multi-factorial analysis of bone morphology and fracture strength of rat femur in response to ovariectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery and Research	6. 最初と最後の頁 318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13018-018-1018-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Almehmadi Ahmad, Ohyama Yoshio, Kaku Masaru, Alamoudi Ahmed, Husein Dina, Katafuchi Michitsuna, Mishina Yuji, Mochida Yoshiyuki	4. 巻 103
2. 論文標題 VWC2 Increases Bone Formation Through Inhibiting Activin Signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Calcified Tissue International	6. 最初と最後の頁 663 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-018-0462-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ida Takako, Kaku Masaru, Kitami Megumi, Terajima Masahiko, Rosales Rocabado Juan Marcelo, Akiba Yosuke, Nagasawa Masako, Yamauchi Mitsuo, Uoshima Katsumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Extracellular matrix with defective collagen cross-linking affects the differentiation of bone cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0204306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0204306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitami Kohei, Kitami Megumi, Kaku Masaru, Wang Bin, Komatsu Yoshihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 BRCA1 and BRCA2 tumor suppressors in neural crest cells are essential for craniofacial bone development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007340	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 魚島勝美, 加来 賢, 長澤麻沙子	4. 巻 11
2. 論文標題 骨・歯根膜の再生と力 -補綴的意義を探る-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日補綴会誌	6. 最初と最後の頁 14 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2186/ajps.11.14	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lin Ju-Hsien, Lin I-Ping, Ohyama Yoshio, Mochida Hanna, Kudo Akira, Kaku Masaru, Mochida Yoshiyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 FAM20C directly binds to and phosphorylates Periostin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74400-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizukoshi Masaru, Kaku Masaru, Thant Lay, Kitami Kohei, Arai Moe, Saito Isao, Uoshima Katsumi	4. 巻 11
2. 論文標題 In vivo cell proliferation analysis and cell-tracing reveal the global cellular dynamics of periodontal ligament cells under mechanical-loading	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89156-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Govitvattana Nattanan, Kaku Masaru, Ohyama Yoshio, Jaha Haytham, Lin I-Ping, Mochida Hanna, Pavasant Prasit, Mochida Yoshiyuki	4. 巻 109
2. 論文標題 Molecular Cloning of Mouse Homologue of Enamel Protein C4orf26 and Its Phosphorylation by FAM20C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Calcified Tissue International	6. 最初と最後の頁 445 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-021-00847-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐伯 万騎男  (Saeki Makio)  (30273692)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	魚島 勝美  (Uoshima Katsumi)  (50213400)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	
研究分担者	井田 貴子  (Ida Takako)  (60790285)	新潟大学・医歯学総合病院・医員    (13101)	
研究分担者	泉 健次  (Izumi Kenji)  (80242436)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	UNC Chape Hill	UT Houston	Boston University