

令和 5 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03004

研究課題名(和文) 癌の微小環境構築に関わるkey regulatorを標的とした新しい癌治療戦略

研究課題名(英文) Novel treatment strategy targeting key regulators of cancer microenvironment formation

研究代表者

川野 真太郎 (Kawano, Shintaro)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：00398067

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)：本研究では、口腔扁平上皮癌(OSCC)の腫瘍微小環境構築に関わるkey-regulatorの候補遺伝子として、転写因子 Np63に着目した。結果、Np63の発現減弱によりOSCC細胞にEMTが誘導され、Wnt5a-Ror2シグナルが活性化により細胞運動能の亢進を認めた。また、Np63の発現減弱はIL-6の発現誘導により抗がん剤に対する治療抵抗性を増強させ、PD-L1やRCAS1の発現を亢進させることにより癌細胞の免疫監視機構からの逃避に関与していることが明らかとなった。これらの結果より、Np63は腫瘍微小環境構築に関わるkey-regulatorとして機能していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、癌細胞は周囲の線維芽細胞、リンパ球、血管内皮細胞などの間質の細胞と密接に関わりながら、腫瘍微小環境(TME)を構築し、浸潤・転移および治療抵抗性などの悪性形質獲得を獲得することが明らかとなっている。本研究により、口腔扁平上皮癌の浸潤先端部におけるTME構築にNp63が機能しており、癌の悪性形質の獲得に関与していることが明らかとなった。今後さらに研究を進展させ、Np63の発現を制御する新規遺伝子を同定することが可能となれば、Np63を標的とした口腔扁平上皮癌の新規治療法開発に寄与できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on Np63, a transcriptional factor, as a key-regulator which is involved in the formation of tumor-microenvironment in oral squamous cell carcinoma. Down-regulation of Np63 induces epithelial-mesenchymal transition (EMT) and augments cell mobility through activation of Wnt5a-Ror2 signaling pathway. Furthermore, down-regulation of Np63 also enhances resistance against chemoradiotherapy via IL-6 production and involved in the escape from immunosurveillance by inducing expression of PD-L1 and RCAS1. These results suggest that Np63 plays a key role in the formation of tumor-microenvironment of OSCC.

研究分野：口腔外科学

キーワード：腫瘍微小環境 口腔扁平上皮癌 Np63 浸潤 転移 治療抵抗性 免疫監視機構

## 1. 研究開始当初の背景

がんは、1981年に日本における死亡原因の第1位となって以来、その死亡者数は増加し続けている。近年における診断技術の進歩により、がんの早期発見が可能となり、新規の抗がん剤や分子標的薬の開発が進む一方で、がんの死亡率は大きく改善されていない。がん治療を困難にしている最大の要因は転移であり、転移をいかに制御するかが最も重要な課題である。

口腔癌は全ての癌の約2%で、胃癌や大腸癌と比べると発生頻度が低い腫瘍である。しかしながら、口腔は呼吸・咀嚼・嚥下などの生命維持に不可欠な機能に加え、発音、味覚など社会生活を送る上で重要な機能が集中しているため、同部に障害が生じると著しいQOLの低下は不可避である。治療のためにQOLを犠牲にしてもなお口腔癌の5年生存率は50~70%であり、決して満足し得る結果は得られていないのが現状である。他の癌と同様に、口腔癌患者の予後に最も影響を与えるのは転移であるため、転移の分子メカニズムの解明が必要である。

癌組織には癌細胞に加えて炎症細胞、免疫細胞のほか、血管・リンパ管内皮細胞、線維芽細胞などが存在し、腫瘍微小環境(tumor microenvironment)を構築している。これらの細胞は、癌細胞と関わりながらその生存や増殖を制御し、さらには浸潤・転移を制御するという重要な役割を果たしている。特に癌の浸潤先端部における微小環境は転移に直結する極めて重要な役割を担っていることが明らかとなっている。

癌の転移は、浸潤先端部の微小環境における癌細胞の浸潤・遊走、免疫監視機構からの逃避、治療抵抗性など複数の過程を経て成立する。これまでに我々は、口腔癌の浸潤先端部で転写因子 Np63 の発現が減弱することにより、これらの様々なプロセスが導かれていることを見出した。本研究は、浸潤先端部の微小環境構築の key regulator として Np63 に焦点をあて、その発現を制御している因子と分子機構を解明することにより癌の転移に必須のプロセスを一網打尽しようとする試みである。本研究により、浸潤先端部で癌細胞が微小環境を構築するメカニズムを解明できれば、癌の微小環境を標的とした新規治療薬の創成が可能となると考えられ、癌治療を困難にしている最大の要因である転移を予防または防止することが可能となる。

## 2. 研究の目的

これまでに申請者は、「ゲノムの守護神」である p53 に対しドミナントネガティブに働く転写因子 Np63 に着目し、口腔癌の浸潤との関連について研究を行ってきた。その結果、浸潤先端部の癌細胞における Np63 の発現減弱が上皮-EMT を誘導することを見出した。また、Np63 の発現減弱により Wnt5a-Ror2 シグナルが活性化し、細胞外マトリックス分解酵素である MMP-2 の発現が上昇すること、ならびにプロテアーゼ活性化型受容体 1 (PAR1) の発現亢進と microRNA (miR) -205 の発現減弱を介し浸潤・遊走能が高まることを示した。さらに、Np63 の発現が減弱した癌細胞は、interleukin-6 (IL-6) の高い産生能により放射線化学療法への抵抗性を獲得していること、免疫抑制分子である programmed cell death ligand-1 (PD-L1) や RCAS1 の発現亢進により腫瘍免疫応答の抑制に関与していることを報告してきた。

これらの結果は、癌浸潤先端部の微小環境構築における様々な局面において Np63 が key regulator として関わっていることを示している。しかしながら、Np63 を制御する遺伝子についてはいまだ不明なままである。そこでわれわれは、Np63 の発現に関わる遺伝子を同定し、その発現を制御することにより、癌の微小環境構築を破綻させ、癌の浸潤・転移に関わる様々なプロセスを一網打尽にすることができるのではないかと考えた。癌の微小環境を破綻させることにより、これまでにない新規の治療法を確立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

研究を遂行するために、OSCC 患者の生検標本および5種類のOSCC細胞株を用いて各種遺伝子の発現ならびに機能実験を行った。

### (1) Np63 の発現を制御する原因遺伝子の同定

Np63 強制発現系を用いて DNA マイクロアレイ解析を行い、Np63 の発現を制御する原因遺伝子を同定する。その際、パスウェイデータベース (GeneMANIA 等) も利用して、より効果的に責任遺伝子の絞り込みを行う。

### (2) Np63 の機能解析を行う

Np63 や関連の siRNA 遺伝子導入または過剰発現系モデルを作成し、原因遺伝子の発現変動が Np63 の発現のみならず癌の増殖、浸潤・遊走能、治療抵抗性に与える影響につい

て検討を行う。さらに、原因遺伝子と免疫チェックポイント分子(PD-1、CTLA-1、RACAS1等)の発現との関連についても合わせて行う。

(3) Np63と癌の浸潤・転移との関連を解明する

原因遺伝子細胞内シグナル伝達経路を解析し、シグナル阻害剤が癌細胞に与える影響について検討する。

4. 研究成果

(1) OSCC細胞の上皮-間葉転換における Np63の役割に関する研究

われわれが行った先行研究の結果より、OSCC浸潤先端部においてPAR1の発現が亢進していることが明らかとなった。その点に着目し、OSCC細胞株を用いてPAR1とそのリガンドであるthrombinの発現をRT-PCR法にて検索を行ったところ、高転移株であるSQUU-B細胞では、Np63の発現は低く、PAR1とthrombinの発現は高かった。一方、低転移株やNp63を強制発現させたSQUU-B0細胞では、Np63の発現が高いものの、PAR1とthrombinの発現は低かった。このように、浸潤先端部の発現様式と同様に、OSCC細胞株においてもPAR1およびthrombinの発現はNp63の発現と逆相関していた。

また、Np63がPAR1とthrombinの発現に影響を及ぼしているかを検討するために、SQUU-A細胞にNp63siRNAを導入し、real-time PCR法にてPAR1とthrombinの発現を検出した。その結果、Np63のノックダウンによりPAR1とthrombinの発現が有意に亢進していた。さらに、PAR1とEMTとの関連を調べるためにSQUU-B細胞にPAR1siRNAを導入したところ、上皮系マーカーであるE-cadherin、cytokeratin(CK)5、CK14の発現量は増加したが、間葉系マーカー(vimentin、N-cadherin、fibronectin)とEMT関連遺伝子(ZEB1、ZEB2、snail、slug、twist)の発現量は減少し、細胞遊走能は有意に抑制されていた。

このことから、Np63の発現が減弱することにより、PAR1の発現が上昇しOSCC細胞にEMTを誘導することが示唆された。

(2) Np63とPAR1の発現と臨床病理学的所見との関連

OSCC生検標本を用いてNp63とPAR1の発現を免疫組織学的染色法にて検索を行った。その結果、PAR1は発現が全く認められない症例から、ほとんどすべての腫瘍細胞で発現しているものまで様々であった。興味深いことに、一部の症例では癌巣を取り囲む間質細胞にもPAR1の発現を認めた。また、腫瘍細胞および間質細胞では、腫瘍中心部から浸潤先端部にかけてPAR1の発現が強くなっていた。そのため、浸潤先端部の腫瘍細胞と間質細胞におけるPAR1の発現様式から全症例を3群に分類して、臨床病理学的所見との関連を検討した。その結果、Group CはGroup AおよびGroup Bと比較して頸部リンパ節転移の発生頻度が有意に高かった。さらに、頸部リンパ節転移の発生頻度と関連が認められた病理組織学的因子についてロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。その結果、PAR1の発現様式にのみ統計学的有意差を認め、Group CではGroup Aと比較して頸部リンパ節転移の発生リスクが有意に高かった(表1、オッズ比:5.56)。

以上の結果より、浸潤先端部の腫瘍微小環境におけるPAR1の発現亢進が頸部リンパ節転移に深く関与していると考えられた。

表1 Univariate and multivariate analyses of the association between clinicopathological parameters and nodal metastasis.

Variables	Nodal metastasis		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Positive	Negative	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Sex						
Male	17	53	Reference		Reference	
Female	13	33	1.23 (0.53-2.85)	0.633	1.46 (0.56-3.89)	0.444
Clinical T stage						
T1/2	23	67	Reference		Reference	
T3/4	7	19	1.07 (0.38-2.80)	0.889	0.96 (0.30-2.88)	0.948
Mode of tumour invasion						
Grades 1/2/3	19	77	Reference		Reference	
Grades 4C/4D	11	9	4.95 (1.80-14.01)	0.002	2.58 (0.75-9.06)	0.132
Histological grade						
Grade 1	14	62	Reference		Reference	
Grades 2/3	16	24	2.95 (1.26-7.06)	0.013	1.50 (0.51-4.26)	0.456
PAR1 expression <sup>a</sup>						
Group A	5	37	Reference		Reference	
Group B	6	32	1.39 (0.38-5.23)	0.615	1.20 (0.30-4.87)	0.790
Group C	19	17	8.27 (2.64-25.87)	<0.001	5.56 (1.70-20.56)	0.004

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

(3) OSCC細胞の運動能における Np63の役割について

これまでの先行研究の結果より、Np63の標的遺伝子の1つとして、CK19が候補として考えられた。そこで、OSCC生検標本におけるCK19の発現を免疫組織学的染色法により検索したところ、CK19は腫瘍表層から浸潤先端部に向かうにつれて増強していたが、Np63は逆に減弱していた。CK19の陽性率(LI)からA群(5%<LI)、B群(5% LI<77%)、C群(77% LI)

の3群に分類したところ、C群では組織学的悪性度の高い症例が多く、頸部リンパ節多発転移や節外浸潤の発生頻度が有意に高かった(図1)。さらに、疾患特異的5年累積生存率はA群が93.1%、B群が97.1%、C群が88.5%であり、統計学的有意差は認められなかったものの、C群において最も低かった。

次に、OSCC細胞株を用いて、CK19およびNp63の発現をRT-PCR法により検索したところ、高転移株であるSQUU-B細胞ではCK19の発現が高く、Np63の発現は低く、他のOSCC細胞株における発現と逆相関していた。また、SQUU-A細胞とSQUU-B細胞におけるCK19の発現をフローサイトメトリーにて検索したところ、SQUU-A細胞に比べSQUU-B細胞でCK19の発現が高かった。さらに、SQUU-A細胞にNp63siRNAを導入すると、CK19の発現が有意に増強された。一方、SQUU-B細胞でCK19をノックダウンすると、細胞遊走能および浸潤能は有意に抑制された。

このことから、浸潤先端部のOSCC細胞においてNp63の発現が减弱するとCK19の発現が増強することで、OSCC細胞の運動能が亢進し、癌の進展に寄与していることが示唆された。

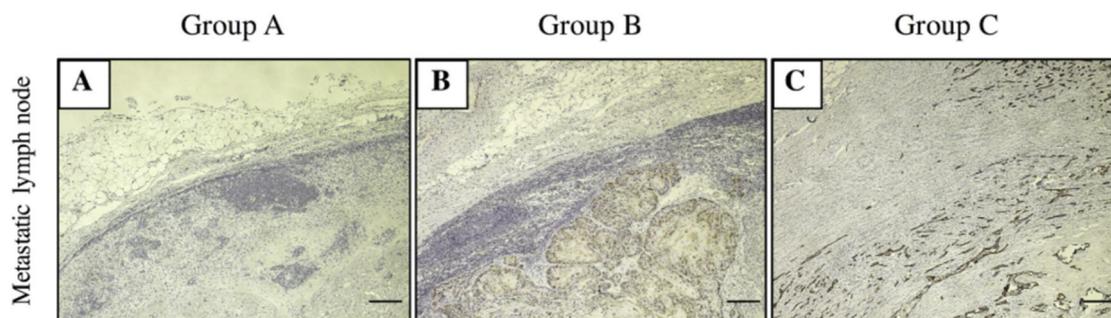


図1 頸部リンパ節転移巣におけるCK19の発現

#### (4) OSCC細胞株の抗癌剤抵抗性に関する検討

われわれは先行研究において、化学放射線療法への組織学的抗腫瘍効果が乏しい症例では、炎症性サイトカインの1種であるIL-6が高発現していることを報告した。そこで、OSCC細胞を用いて、IL-6およびIL-6 receptorの発現をRT-PCR法にて検索を行った。その結果、IL-6の発現は高転移株であるSQUU-B細胞で最も高かった。また、OSCCの培養上清中のIL-6濃度をELISA法にて測定したところ、RT-PCR法の結果と同様にSQUU-B細胞で最も高かった。

次に、IL-6がOSCC細胞の抗癌剤抵抗性に与える影響について検討を行ったところ、多くのOSCC細胞において、5-FUおよびCDDPの濃度が高くなるにつれて細胞生存率の低下を認め、Np63の発現を認めないSQUU-B細胞ではその効果が乏しかった(図2)。そこで、IL-6がOSCC細胞の抗癌剤抵抗性に与える影響について検討を行ったところ、すべてのOSCC細胞においてrhIL-6 proteinの添加により抗癌剤による細胞生存率の低下が抑制された。さらに、IL-6 receptorの中和抗体を添加したところ、抗癌剤による細胞生存率の低下が認められ、IL-6による抗癌剤抵抗性が减弱した。最後に、rhIL-6 proteinの添加がIL-6シグナル伝達関連分子の発現に与える影響を検索した。pSTAT3は、rhIL-6 protein添加5分後より発現を認め、60分後には発現が消失した。一方、STAT3は、rhIL-6 protein添加後から徐々に発現低下を認めた。また、IL-6シグナル伝達関連分子であるMcl-2はrhIL-6 protein添加60分後より発現上昇を認めた。一方、Bcl-xLの発現上昇はrhIL-6 protein添加により変化は認められなかった。

以上の結果より、OSCC細胞におけるIL-6の発現が抗がん剤に対する抵抗性の獲得に関与しており、STAT3シグナルを介した伝達経路がその重要な役割を果たしていると考えられた。

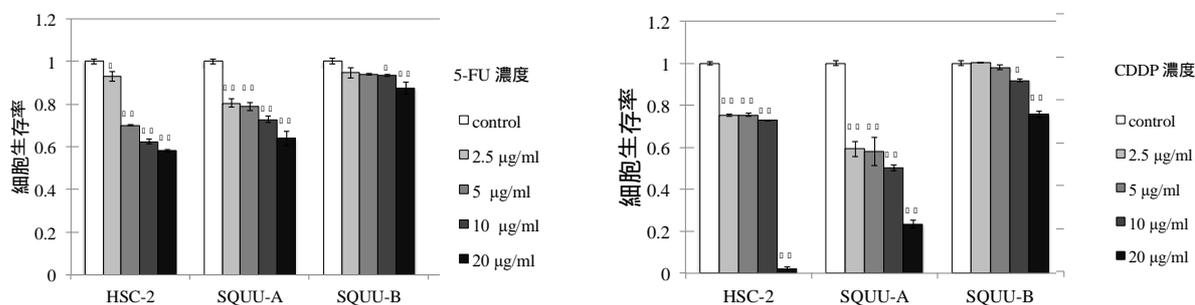


図2 rhIL-6がOSCC細胞の抗癌剤抵抗性に与える影響

#### (5) OSCC細胞の免疫監視機構からの逃避機構に関する研究

OSCC 細胞の免疫監視機構からの逃避メカニズムを明らかにするために、代表的に免疫チェックポイント分子の programmed cell death (PD) 1 に着目して研究を行った。PD-L1 から PD-1 へのシグナルが T 細胞の免疫応答を抑制することが示唆される一方、PD-1 からのシグナルが PD-L1 を介してがん細胞に与える影響については不明である。そこで本研究では、rhPD-1 protein を用いて、PD-1 からのシグナルが OSCC 細胞の増殖、遊走能および浸潤能へ及ぼす影響について検索を行った。

まず、OSCC 細胞における PD-L1 の発現を RT-PCR 法にて検索を行ったところ、Np63 の発現を認めない、高転移株 SQUU-B 細胞において発現が高かった。次に、PD-1 からのシグナルが OSCC 細胞株の増殖、浸潤・遊走能に与える影響を調べるために、rhPD-1 protein を OSCC 細胞培養上清中に添加し解析を行った。その結果、rhPD-1 protein 添加により、濃度依存的に OSCC 細胞の細胞増殖率の増加、浸潤・遊走能の亢進が認められた。さらに、PD-1 シグナルに対する中和抗体 (抗 PD-1L 抗体) を rhPD-1 protein とともに添加したところ、抗 PD-1L 抗体の増度依存的に細胞遊走数および浸潤細胞率の減少を認めた。

これらの結果より、OSCC において PD-L1/PD-1 経路は宿主の免疫監視機構からの逃避に関与するだけでなく、PD-1 から PD-L1 へのシグナルにより OSCC 細胞の増殖や浸潤・遊走能を亢進することにより癌の進展に寄与している可能性が示された。

#### (6) Np63 の発現制御に関わる分子の検索

最後に、Np63 の発現制御に関わる分子の検索を行った。Np63 強制発現系を用いて DNA マイクロアレイ解析を行い、Np63 の発現を制御する原因遺伝子を同定を試みた。その際、パスウェイデータベース (GeneMANIA 等) も利用して、責任遺伝子の絞り込みを行った。その結果、TGF- $\beta$ 、snail、slug、Zeb1、Zeb2 が候補遺伝子として抽出された。これらの発現についてバリデーションを行ったところ、snail、slug、Zeb1、Zeb2 は高転移株である SQUU-B 細胞において強発現していた。TGF- $\beta$  は発現を認めるものの他の OSCC 細胞と同程度の発現量であった。次に、snail、slug、Zeb1、Zeb2 のノックダウンを行い、Np63 の発現変動について検索を行ったところ、いずれの分子においても Np63 の発現は上昇した。しかしながら、逆に Np63 をノックダウンすると snail、slug、Zeb1、Zeb2 の発現は増強した。これらの結果は、Np63 は snail、slug、Zeb1、Zeb2 により発現の制御を受けるとともに、Np63 自身もこれらの分子の発現を制御していることが示唆された。

これらの研究結果から、OSCC 浸潤先端部の腫瘍微小環境において、Np63 の発現減弱が、OSCC 細胞に EMT を誘導し、浸潤・遊走能が亢進することが示された。また、Np63 の発現減弱は OSCC 細胞の治療抵抗性および免疫監視機構からの逃避にも関与していることが明らかとなった。さらに、Np63 の発現制御には snail、slug、Zeb1、Zeb2 が関わっていることが示され、Np63 が腫瘍微小環境構築の key regulator として機能しているものと考えられた。今後、腫瘍微小環境における Np63 の機能についてさらに詳細に解析が進めば、

Np63 を標的とした、OSCC の腫瘍微小環境を一網打尽できる新規治療薬の開発へと展開できるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tanaka Shoichi, Kawano Shintaro, Hattori Taichi, Matsubara Ryota, Sakamoto Taiki, Hashiguchi Yuma, Kaneko Naoki, Mikami Yurie, Morioka Masahiko, Maruse Yasuyuki, Kitamura Ryoji, Hamada Eiki, Hiwatashi Megumi, Oobu Kazunari, Kiyoshima Tamotsu, Nakamura Seiji	4. 巻 32
2. 論文標題 Cytokeratin 19 as a biomarker of highly invasive oral squamous cell carcinoma with metastatic potential	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.10.007	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中翔一、川野真太郎、服部多市、松原良太、坂本泰基、橋口有真、金子直樹、丸瀬靖之、中村誠司
2. 発表標題 高浸潤性口腔扁平上皮癌としてのcytokeratin19の有用性
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部多市、川野真太郎、田中翔一、松原良太、坂本泰基、橋口有真、金子直樹、丸瀬靖之、中村誠司
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌の上皮間葉転換におけるprotease-activated protease1の関与
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中翔一・川野真太郎・服部多市・坂本泰基・金子直樹・橋口有真・大部一成・中村誠司
2. 発表標題 cytokeratin 19の発現亢進が口腔扁平上皮癌の浸潤・遊走能に与える影響～ Np63との関わりについて～
3. 学会等名 第29回日本口腔内科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部 多市・川野 真太郎・田中 翔一・金子 直樹・坂本 泰基・橋口 有真・大部 一成・中村 誠司
2. 発表標題 Np63を介した口腔扁平上皮癌の上皮間葉転換におけるprotease-activated receptor 1の関与
3. 学会等名 第29回日本口腔内科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hattori Taichi・Kawano Shintaro・Tanaka Shoichi・Sakamoto Taiki・Hasiguchi Yuma・Kaneko Naoki・Mikami Yurie・Morioka Masahiro・Maruse Yasuyuki・Kitamura Ryoji・Hamada Eiki・Hiwatashi Megumi・Oobu Kazunari・Kiyoshima Tamotsu/Nakamura Seiji
2. 発表標題 Expression of protease activated receptor 1 as a novel prognostic factor for oral squamous cell carcinoma
3. 学会等名 7thWorld Congress of the International Academy of Oral Oncology (IAOO )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部 多市、川野 真太郎、松原 良太、坂本 泰基、橋口 有真、金子 直樹、田中 翔一、大部 一成、中村 誠司
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における Np63を介したkalliikrein-related peptidase (KLK)5の発現
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 翔一・川野 真太郎・松原 良太・坂本 泰基・金子 直樹・橋口 有真・服部 多市・大部 一成・中村 誠司
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における Np63 を介した KRT19 の発現についての検討
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 翔一・川野 真太郎・松原 良太・坂本 泰基・金子 直樹・橋口 有真・服部 多市・大部 一成・中村 誠司
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における Np63 を介したKRT19 の発現についての検討
3. 学会等名 第37回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部 多市、川野 真太郎、松原 良太、坂本 泰基、橋口 有真、金子 直樹、田中 翔一、大部 一成、中村 誠司
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における Np63を介したkallikrein-related peptidase (KLK)5の発現
3. 学会等名 第37回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学 研究者情報 <a href="https://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K002902/index.html">https://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K002902/index.html</a> 九州大学 研究者情報 <a href="http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K002902/index.html">http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K002902/index.html</a>
--

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	清島 保  (kiyoshima Tamotsu)  (20264054)	九州大学・歯学研究院・教授    (17102)	

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	中村 誠司  (Nakamura Seiji)  (60189040)	九州大学・歯学研究院・教授    (17102)	
研究分担者	松原 良太  (Matsubara Ryota)  (60615798)	九州大学・歯学研究院・共同研究員    (17102)	

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