

平成21年4月1日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590752
 研究課題名（和文） 肝幹細胞を用いた幹細胞移植療法とC型肝炎ウイルス感染モデル動物の開発
 研究課題名（英文） Research on transplantation of hepatic stem cells and development of experimental mouse models for hepatitis C virus
 研究代表者
 陳 正新 (CHEN CHENG-HSIN)
 東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：10376783

研究成果の概要:本研究において我々は、初代肝幹細胞を分離・培養し、これを利用して新規の細胞移植モデルをマウスにおいて確立すること、及びC型肝炎ウイルス(HCV)感染モデル動物の構築を行うことを目的として研究計画を遂行した。その結果、マウス肝幹細胞が高濃度に純化された画分を得る手法を確立し、その分化・増殖に制御する分子を数種類同定した。さらに、肝臓の約半分がドナー細胞によって置換される移植モデルの構築に成功した。そしてHCV感染動物に対する治療モデル系構築に成功し、研究計画を概ね達成した。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:内科系臨床医学・消化器内科学(肝臓病学)

キーワード: (1) 肝幹細胞 (2) C型肝炎ウイルス (3) 細胞移植
 (4) FACS (5) shRNA (6) 肝細胞

1. 研究開始当初の背景

・本邦では、肝癌を含めた慢性肝疾患によって、年間約50,000人が死亡し、その死因はC型肝炎(HCV)に関連した肝不全が大半を占めている。現在のところ、致命的肝不全に対する根治的治療法は肝移植のみであるが、絶対的な移植ドナーの不足が社会問題となっており、代替治療の確立が強く求められている。代替治療の一つとして、肝細胞を移植する「肝細胞移植療法」が従来から研究されてきたが、近年肝幹細胞の同定によって、より

未分化で増殖能の高い細胞を効率的に利用する試みが注目を集めている。

・肝幹細胞は、分離・同定する手法が研究分担者の所属する研究室によって開発された、高い増殖能・自己複製能及と肝細胞・胆管細胞への2方向性分化能を特徴とする細胞である(Suzuki A, et al. *J Cell Biol*, 2002)。しかしながら、肝幹細胞もしくは肝前駆細胞が機能的に成熟した肝細胞へ分化する機構の分子メカニズムは不明の点も多く、これを細胞移植に効率的に利用する方法は現在のと

ころ確立されていない。

• 一方で、HCVの研究においては、近年、研究代表者・分担者らはレプリコンシステムを用いて、様々なHCVの増殖機構・ウイルス-宿主反応機構について解析し (Sakamoto et al, EMBO Rep, 2003, Nakagawa et al, Gastroenterology, 2005)、その業績が新たな抗ウイルス療法の開発に結びつきつつあった。しかしながら、依然として *in vivo* でのHCVの動態は、マウスのような小動物にHCVを感染させることが困難であるため、チンパンジーのような大型霊長類を用いるか、ヒトでの統計学的な解析に頼らざるをえなかった。

2. 研究の目的

前記の研究背景と、既に整備された我々の学術・技術的基盤に基づき、研究代表者及び分担者らは今回申請する研究において二つの目的を設定した。すなわち(1)初代肝幹細胞、もしくは特定の分子の発現により増殖・分化を修飾した幹細胞を移植することで、新規の細胞移植モデルを確立する。さらに、その結果得られた知見を基盤に、(2)免疫不全マウスにヒト肝細胞を移植し、マウス肝臓を大きくヒト肝細胞で置換しうる移植系を構築する。そして得られた「ヒト化肝臓: Humanized Liver」に対して HCV を用いた感染モデルの構築を行う。これによって、将来的に HCV に対する薬物代謝スクリーニング試験にも応用可能な C 型肝炎ウイルス感染動物を構築することを目標とした。

3. 研究の方法

1). マウス肝幹・前駆細胞の分離、培養

• 研究分担者(柿沼)は collagenase 処理と抗 Dlk 抗体を用いた sorting 技術によって、マウス胎仔肝臓から bipotential stem/progenitor cells のみを分離培養する技術を当該研究室において、研究協力者(東京大学医科学研究所・中内啓光教授、同・紙谷聡英博士)らの支援によって確立した。また、高速セルソーター(DAKO MoFlo system 及び FACS Aria system)を用いて、Dlk⁺CD45⁻Ter119⁻の肝幹・前駆細胞が高濃度に純化された画分を純化する手法も確立していたが、さらなる純化を試みた。

2). ウイルスベクターによる遺伝子導入系を用いた各種遺伝子のスクリーニング

• 前記に示した、肝幹・前駆細胞をセルソーターで分離し、同時にウイルスベクターで分化・増殖に関与することを予想していた遺伝子の強制発現を行った。遺伝子を強制発現させた幹細胞に対して、分化誘導による分化能の評価、あるいは single cell colony forming assay による増殖能の評価を行って、各遺伝子の細胞機能に与える影響を探索した。

3). 肝幹細胞を用いた新規移植系の開発

• 上記の研究結果に基づき、初代肝幹細胞と肝幹細胞に増殖誘導をかけた細胞、分化誘導をかけた細胞を用いて、細胞移植を行い *in vivo* assay によって肝幹細胞の機能の変化を評価した。研究分担者らは、既に部分肝切除と残肝に対して 50 Gy の放射線照射を行うことで残肝の再生を抑制し、移植細胞のみを選択的に増殖させる移植系を当該研究室において構築することに成功していた。本移植法はラットにおいて既に文献的に報告があるが、マウスにおいては十分に確立されていなかった。研究代表者及び研究分担者は、この手法を免疫不全マウスに応用することで残肝の50%以上が成体から分離した初代肝細胞移植によって置換されることを見いだした。今回の研究計画においては、肝幹細胞の分化・増殖を修飾した上で、本移植系を用いることで、移植細胞を追跡、評価し、移植後の分化・増殖の動態を追跡を試みた。

4). HCV レプリコンの移植用ウイルスベクターの構築

• 研究分担者(坂本)らが、HCV レプリコンを用いた実験系によってHCVの増殖機構と宿主免疫反応機構の解析について、国内では先駆的な業績を納めている。これらの成果に基づき、HCV レプリコンに対して効果があることを確認した siRNA 配列が *in vivo* でも HCV の増殖を抑制できるか否かを検討するため、HCV-shRNA を強制発現しうる adenoviral vector と lentiviral vector 構築を試みた。

5). 新規移植モデルを用いたヒト化肝臓:

Humanized Liver 構築の試み

・企業から研究機関向けに既に一般的に市販されている、ヒト初代肝細胞を購入し、前記で開発・改良した移植系に対して、これを移植することを試みた。移植のレシピエントには免疫不全マウスを用いることとした。Humanized Liver の構築に成功した場合、マウス肝臓に生着したヒト肝細胞が、肝細胞特異的な機能を維持しているか否かを、各種の mRNA・タンパクの発現を RT-PCR・Western Blot で検討して確認することとした。

6).ヒト化肝臓に対する HCV 感染モデルの構築と HCV-siRNA の効果の検討

・ Humanized Liver が得られた場合は、JFH1 を投与して、HCV 感染成立の有無を検討する。得られなかった場合は、HCV 構造タンパクを恒常的に発現しうるマウスを用いて、構築した HCV-shRNA の効果を確認することとした。

4. 研究成果

1). マウス肝幹・前駆細胞の分離、培養

・ 既報において、 $Dlk^+CD45^-Ter119^-$ の肝幹・前駆細胞が濃縮されていることが示されているが、それ以上に濃縮が可能か否かは不明であった。そこで、我々は、細胞表面抗原として既知のものの中に、分取しうるマーカーがあるか否かを探るため、計 100 種類以上の抗体を用いて、肝幹/前駆細胞画分に染まる抗体をスクリーニングした。その結果、抗 CD13 抗体は肝幹/前駆細胞を比較的特異的にマーキングしうることを示した。同様のスクリーニング系において、抗 CD13 抗体は抗 CD133 抗体と比較して、肝幹/前駆細胞を特異的に染色しうることを示された。以上の結果をまとめて学術誌に発表した(Kakinuma et al, in press 文献1)。

・ 従来までは、肝幹/前駆細胞を培養系によって肝細胞系譜に分化する誘導培養系を確立していたが(Kamiya et al. 1999)、本研究の過程で、コラーゲンゲルへの包埋培養によって、胆管細胞系譜にも誘導しうるようになった(Oikawa et al, 2009 文献4)。

2). ウイルスベクターによる遺伝子導入系を用

いた各種遺伝子のスクリーニング

・転写因子 Prox-1 は肝発生に重要な役割を果たし、Prox-1 欠損マウスでは、肝芽細胞の遊走能が低下するため肝芽の形成不全に陥り、その結果胎生致死となることが報告されている。この知見をもとに、Prox-1 を強制発現するレトロウイルスベクターを構築し、肝幹・前駆細胞に強制発現した。

・その結果、Prox-1 を過剰発現する肝幹・前駆細胞は、長期間継代培養することが可能になり、対照群に比較して増殖能は亢進していた。同時に、遊走能は高まっていた。

・一方で、この細胞は誘導培養により、肝細胞に分化させることも可能であることから、この変化は、癌化を惹起したものではなく、増殖能・遊走能を維持したまま、終末分化まで可能な肝幹・前駆細胞をライン化することができたと考えた。

・さらに、Prox-1 の機能を抑制することで知られている、Lrh-1 を同時に強制発現させると、この肝幹・前駆細胞は増殖能が著しく低下した。

・Prox-1 は、細胞周期を負に制御する $p16^{INK4a}$ のプロモーター領域に結合して、その転写活性を負に制御した。逆に、Lrh-1 は、 $p16^{INK4a}$ のプロモーター領域に結合して、その転写活性を正に制御した。これらの結果より、Prox-1 と Lrh-1 は協同的に作用して、 $p16^{INK4a}$ の転写活性を制御して、細胞周期をコントロールしていることが示された。以上の結果をまとめて、学術誌に発表した(Kamiya et al. Hepatology 2008, 文献15)。

・同様に、転写因子 Sall4 について研究を行った。転写因子 Sall4 は ES 細胞や白血病幹細胞など数種類の幹細胞に発現する事が知られている。ES 細胞においては、Sall4 の発現を欠失させると、その未分化性が失われることが報告されている。

・我々は肝幹・前駆細胞における Sall4 の機能を解析した。Sall4 は胎生中期までの肝幹・前駆細胞に発現しているが、胎生中期以降の肝細胞には発現がみられなかった。強制発現を行いつつ、胆管への分化誘導培養を行うと、誘導される胆管構造の数が有意に上昇した。一方で、肝細胞への分化誘導を行っても、その効率は対照群に比較して低かった。

・さらに、逆に Sall4 の翻訳を抑制しうる shRNA を lentiviral vector を用いて強制発現して、その機能を Knock down せしめると、誘導される胆管構造の数が有意に減少した。同様に肝細胞への分化誘導を行うと、効率が高くなった。これらの結果をもとに、胆管障害を与えたマウスに Sall4 を強制発現した肝幹・前駆細胞を移植したところ、ドナー由来の胆管が対照群に比較して有意に多かった。これらの結果より、Sall4 は肝幹・前駆細胞の胆管細胞系譜への分化を正に誘導することが明らかになった。以上の結果をまとめて、学術誌に発表した (Oikawa et al. Gastroenterology 2009, 文献4)。

3). 肝幹細胞を用いた新規移植系の開発

・我々は既に、部分肝切除と残肝への放射線照射を併用して、レシピエント肝臓を大きく置換しうる移植系を開発していた (未発表)。しかしながら、本移植系は個体差が大きくなる傾向があったため、別の移植系を開発することを試みた。その結果、薬剤と部分肝切除を併用することによって、 1×10^5 個の成体由来肝細胞を移植しても、移植 12 週後には残肝の半分以上がドナー細胞によって置換しうる移植系を開発した。本移植系では、肝幹・前駆細胞を移植すると、3週後より、生着が実体顕微鏡でも確認でき、24週後には肝臓の半分以上をドナー細胞が置換していた。以上の結果をまとめて学術誌、学会に発表した (Kakinuma et al, in press 文献1、及び、JDDW2008 で発表)。

4). HCV レプリコンの移植用ウイルスベクターの構築

・既報をもとに、HCV replicon の複製を阻害する shRNA を構築し、それをアデノウイルスベクターによって、強制発現しうる系を構築することに成功した (Sakamoto et al, 2008)。

5). 新規移植モデルを用いたヒト化肝臓：Humanized Liver 構築の試み

前述の手法でのヒト化肝臓を構築することを試みたが、置換率は不十分に止まり、かつこれらのマウスの手術侵襲への抵抗性が低いことからさらに系を検討する必要があった。

6). HCV 感染モデルに対する HCV-siRNA の効果の検討

・HCV 構造タンパクを恒常的に発現しうる Tg マウスを用いて、これに対して前記で記したアデノウイルスベクターを投与したところ、その発現が抑制されることが示された。以上の結果をまとめて、学術誌に発表した (Sakamoto et al. 2008, 文献22)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計22件)

1. Kakinuma S, Ohta H, Kamiya A, Yamazaki Y, Oikawa T, Okada K, and Nakauchi H: Analyses of cell surface molecules on hepatic stem/progenitor cells in mouse fetal liver. *J Hepatol* 2009 (in press). 査読有り.
2. Sekine-Osajima Y, Sakamoto N, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Suda G, Mishima K, Onuki Y, Yamamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Kanai T, Tsuchiya K and Watanabe M: Two flavonoids extracts from Glycyrrhizae radix inhibit in vitro hepatitis C virus replication. *Hepatol Res* 39: 60-9, 2009. 査読有り.
3. Onizawa M, Nagaishi T, Kanai T, Nagano KI, Oshima S, Nemoto Y, Yoshioka A, Totsuka T, Okamoto R, Nakamura T, Sakamoto N, Tsuchiya K, Aoki K, Ohya K, Yagita H and Watanabe M: Signaling pathway via TNF α /NF κ B in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009 (Epub ahead of print). 査読有り.
4. Oikawa T, Kamiya A, Kakinuma S, Zeniya M, Nishinakamura R, Tajiri H and Nakauchi H: Sall4 regulates cell fate decision in fetal hepatic stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 136: 1000-11, 2009. 査読有り.
5. Murayama M, Okamoto R, Tsuchiya K, Akiyama J, Nakamura T, Sakamoto N, Kanai T and Watanabe M: Musashi-1 suppresses expression of Paneth cell-specific genes in human intestinal epithelial cells. *J Gastroenterol* 44: 173-82, 2009. 査読有り.
6. Kakinuma S, Nakauchi H and Watanabe M: Hepatic stem/progenitor cells and stem-cell transplantation for the treatment of liver disease. *J Gastroenterol* 44: 167-72, 2009. 査読無し.
7. Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Tomita T, Tsuchiya K, Sakamoto N, Okamoto R and Watanabe M: Immunosenescent colitogenic CD4(+) T cells convert to regulatory cells and

- suppress colitis. *Eur J Immunol* 38: 1275–86, 2008. 査読有り.
8. Tomita T, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Sakamoto N and Watanabe M: Systemic, but not intestinal, IL-7 is essential for the persistence of chronic colitis. *J Immunol* 180: 383–90, 2008. 査読有り.
9. Tomita T, Kanai T, Nemoto Y, Fujii T, Nozaki K, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Totsuka T and Watanabe M: Colitogenic CD4(+) effector-memory T cells actively recirculate in chronic colitic mice. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. 査読有り.
10. Tomita T, Kanai T, Fujii T, Nemoto Y, Okamoto R, Tsuchiya K, Totsuka T, Sakamoto N and Watanabe M: Continuous generation of colitogenic CD4(+) T cells in persistent colitis. *Eur J Immunol* 38: 1264–74, 2008. 査読有り.
11. Tomita T, Kanai T, Fujii T, Nemoto Y, Okamoto R, Tsuchiya K, Totsuka T, Sakamoto N, Akira S and Watanabe M: MyD88-dependent pathway in T cells directly modulates the expansion of colitogenic CD4+ T cells in chronic colitis. *J Immunol* 180: 5291–9, 2008. 査読有り.
12. Sekine-Osajima Y, Sakamoto N, Mishima K, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Kanai T, Tsuchiya K, Wakita T, Enomoto N and Watanabe M: Development of plaque assays for hepatitis C virus-JFH1 strain and isolation of mutants with enhanced cytopathogenicity and replication capacity. *Virology* 371: 71–85, 2008. 査読有り.
13. Nemoto Y, Kanai T, Tohda S, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Fukuda T, Miura O, Yagita H and Watanabe M: Negative feedback regulation of colitogenic CD4(+) T cells by increased granulopoiesis. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. 査読有り.
14. Nanmoku K, Imaizumi R, Tojimbara T, Nakajima I, Fuchinoue S, Sakamoto N, Watanabe M and Teraoka S: Effects of immunosuppressants on the progression of hepatitis C in hepatitis C virus-positive renal transplantation and the usefulness of interferon therapy. *Transplant Proc* 40: 2382–5, 2008. 査読有り.
15. Kamiya A, Kakinuma S, Onodera M, Miyajima A and Nakauchi H: Prospero-related homeobox 1 and liver receptor homolog 1 coordinately regulate long-term proliferation of murine fetal hepatoblasts. *Hepatology* 48: 252–64, 2008. 査読有り.
16. Ito Y, Kanai T, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nemoto Y, Yoshioka A, Tomita T, Nagaishi T, Sakamoto N, Sakanishi T, Okumura K, Yagita H and Watanabe M: Blockade of NKG2D signaling prevents the development of murine CD4+ T cell-mediated colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294: G199–207, 2008. 査読有り.
17. Fujii T, Tomita T, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Sakamoto N, Nakamura T, Tsuchiya K, Okamoto R and Watanabe M: FTY720 suppresses the development of colitis in lymphoid-null mice by modulating the trafficking of colitogenic CD4+ T cells in bone marrow. *Eur J Immunol* 38: 3290–303, 2008. 査読有り.
18. Aragaki M, Tsuchiya K, Okamoto R, Yoshioka S, Nakamura T, Sakamoto N, Kanai T and Watanabe M: Proteasomal degradation of Atoh1 by aberrant Wnt signaling maintains the undifferentiated state of colon cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 368: 923–9, 2008. 査読有り.
19. 栢沼 晴: TCF/LEF 経路を介した肝幹・前駆細胞成熟化の調節機構 臨床消化器内科 23 巻 13 号 p1813–1819(2008) 査読無し.
20. Tasaka M, Sakamoto N, Itakura Y, Nakagawa M, Itsui Y, Sekine-Osajima Y, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Yoneyama M, Fujita T, Wakita T, Maekawa S, Enomoto N and Watanabe M: Hepatitis C virus non-structural proteins responsible for suppression of the RIG-I/Cardif-induced interferon response. *J Gen Virol* 88: 3323–33, 2007. 査読有り.
21. Sakamoto N, Yoshimura M, Kimura T, Toyama K, Sekine-Osajima Y, Watanabe M and Muramatsu M: Bone morphogenetic protein-7 and interferon-alpha synergistically suppress hepatitis C virus replicon. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 467–73, 2007. 査読有り.
22. Sakamoto N, Tanabe Y, Yokota T, Satoh K, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Sakurai Y, Chen CH, Yano M, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Maekawa S, Enomoto N, Kohara M and Watanabe M: Inhibition of hepatitis C virus infection and expression in vitro and in vivo by recombinant adenovirus expressing short hairpin RNA. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. 査読有り.

[学会発表] (計 10 件)

1. Kakinuma S, Kamiya A, Ohta H, Nakauchi H: Flowcytometric analysis of cell surface molecules on mouse fetal hepatic

stem/progenitor cells. *FASEB summer research conference, Liver growth, development and disease*. August, 2008, Snowmass, CO, USA.

2. 肝幹/前駆細胞表面抗原の網羅的解析と細胞移植:柿沼 晴、紙谷聡英、中内啓光 JDDW 2008(第12回日本肝臓学会大会ワークショップ/肝再生; 基礎と臨床の Bridge 研究) 2008年10月18日 東京
3. 胎生中期肝幹/前駆細胞表面抗原の解析と細胞移植:柿沼 晴、太田春彦、紙谷聡英、中内啓光 第15回肝細胞研究会(シンポジウム/肝障害と幹細胞へ肝修復における幹細胞の役割) 2008年6月28日 静岡
4. 3cmを超える肝細胞癌に対する当科の治療方法と成績:陳 正新、坂本直哉、井津井康浩、中川美奈、櫻井幸、須田剛生、山本満千、小貫優子、三島果子、渡辺守 第44回日本肝臓学会総会 2008年6月6日 松山
5. 肝幹/前駆細胞表面抗原のFACSによる網羅的解析:柿沼 晴、太田春彦、紙谷聡英、中内啓光 第44回日本肝臓学会総会(口演) 2008年6月6日 松山
6. ラジオ波熱凝固療法における第二世代超音波造影剤の有用性:陳 正新、坂本直哉、井津井康浩、中川美奈、筏島裕子、田坂めぐみ、櫻井幸、渡辺守 JDDW 2007(第10回日本肝臓学会大会)2007年10月18日 神戸
7. TCF/LEF 活性化による肝幹/前駆細胞の分化・増殖の調節:柿沼 晴、紙谷聡英、中内啓光 JDDW 2007(第10回日本肝臓学会大会ワークショップ/肝の再生医学・医療/人工肝臓の現状と展望) 2007年10月18日 神戸
8. 肝幹/前駆細胞におけるTCF/LEF活性化:柿沼 晴、紙谷聡英、中内啓光 第14回肝細胞研究会(ワークショップ/肝幹細胞研究の現況と展望) 2007年6月23日 鹿児島
9. Wnt/TCF signaling pathway を介した肝前駆細胞成熟化の調節機構:柿沼 晴、紙谷聡英、中内啓光 第43回日本肝臓学会総会(ワークショップ/肝再生とその臨床応用)2007年5月31日 東京
10. 当科における高齢肝細胞癌患者に対するラジオ波熱凝固療法の治療成績:陳 正新、坂本直哉、渡辺守 第43回日本肝臓学会総会 2007年5月31日 東京

[図書](計3件)

1. 柿沼 晴: 幹細胞を用いた肝再生医療の可能性 iPS 細胞の産業的応用技術(シーエムシー出版)印刷中(2009)

2. 柿沼 晴: Wnt-TCF/LEF 経路による肝幹細胞の分化・増殖調節機構の解析 Liver Forum in Kyoto 第10回学術集会記録集(メディカルレビュー)p53-58(2008)

3. 柿沼 晴: 幹細胞-肝幹細胞を用いた細胞移植の可能性 再生医療技術の最前線(シーエムシー出版)p76-82(2007)

6. 研究組織

(1)研究代表者

陳 正新(CHEN CHENG-HSIN)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教
研究者番号:10376783

(2)研究分担者

柿沼 晴(KAKINUMA SEI)
東京大学・医科学研究所・特任助教(H19)
東京大学・医科学研究所・客員研究員(H20)
研究者番号:30372444

坂本 直哉(SAKAMOTO NAOYA)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授(H19)
研究者番号:10334418

渡辺 守(WATANABE MAMORU)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授(H19)
研究者番号:10175127

(3)連携研究者

坂本 直哉(SAKAMOTO NAOYA)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授(H20)
研究者番号:10334418

渡辺 守(WATANABE MAMORU)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授(H20)
研究者番号:10175127