

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2012

課題番号：20390482

研究課題名（和文） Gap-junctionを介した象牙芽細胞複合体と歯髄神経・循環系との相互作用

研究課題名（英文） Interaction between odontoblastic syncytium coupled through gap-junction and pulpal nervous and circulatory system

研究代表者

池田 英治（IKEDA HIDEHARU）

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：20222896

研究成果の概要（和文）：

1. ヒト象牙芽細胞は相互間では方向特異性のないギャップ結合を介して、下層の細胞とは方向特異性のあるギャップ結合して機能複合体を形成していることを電気生理学的に初めて明らかにした。

2. 動水力学的水圧に応じて象牙芽細胞膜の機械的歪み受容イオンチャンネルが開閉するには、エナメル側へテーパーのある象牙細管では矛盾があった。そこで径と励起波長の異なる小球を象牙細管に作用させ、内側象牙細管は細胞突起が栓の役割をすることで、実は逆に狭く(<0.04 μm)、水圧の高いスペースであることを明らかにした。

3. アドレナリン β2 受容器が歯髄芯部だけでなく、象牙芽細胞層に存在することを免疫組織学的に明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

1. We electrophysiologically showed direction-independent gap-junctional communication between odontoblasts and direction dependent gap-junction between odontoblasts and underneath pulpal cells for the first time. These communications may form a functional syncytium in the odontoblastic layer.

2. So-called “the hydrodynamic theory” is based on the fluid movement in the dentinal tubules. However, their inner diameters are much larger than those in the enamel side. That is, hydrodynamic pressure could not be elevated due to this large diameter of tubules. We measured the functional space between odontoblast processes and the wall of dentinal tubules using fluorescent microspheres with different diameters and excitation wave lengths. Small microspheres (<0.04 μm) could reach the pulp. This small space may contribute to the high hydrodynamic pressure that trigger action potentials in afferent terminals and activate mechanosensitive ion channels in odontoblast cell membrane.

3. Adrenergic β2 receptors are associated with bone formation. We found β2 receptor immunoreactivity in the human odontoblastic layer. We also found the immunoreactivity of cold sensitive TRP channels and lymphatic vessels. Thus, interactions among blood and lymphatic circulation, cold receptiveness, and sympathetic β2 receptors, and may contribute to dentinogenesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,900,000	570,000	2,470,000

2012年度	2,500,000	750,000	3,250,000
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・保存治療系歯学

キーワード：象牙芽細胞、ギャップ結合、イオンチャンネル、電気カップリング、TRPチャンネル、歯髄リンパ管、transjunctional conductance、歯髄炎

### 1. 研究開始当初の背景

象牙芽細胞は歯髄最外層にほぼ単層に配列し、長い単極性突起を象牙細管内でエナメル質に向かって伸ばしているため、外来刺激のセンサーとして適した要件を満たしている。長い間、「象牙芽細胞＝感覚受容器？」は論議の的であった。部分的肯定（Magloireら、Davidsonら）や肯定（Winter、Kroegerら）意見が培養系や *in vivo* 系を用いて示されたが、科学的細胞同定は不十分であった。そこで、我々は独自に産生した抗体で象牙芽細胞を同定し、「象牙芽細胞が感覚受容器である証拠」がないことを明らかにした。

また、Ushiyama、Holland は象牙芽細胞間にある gap-junction を証明し、Bishop らは象牙芽細胞層が tight junction によって外来物質に対するバリアーとなると唱えた。この一連の結果から、我々は象牙芽細胞が神経系を介さない electrical coupling を介した情報伝達系により、集合体 (syncytium) として石灰化を含めた組織防御機構を有していると考えている。

我々は、本研究を通して、この syncytium 内を伝播された電気・化学信号が、その外部に対してどう働きかけているかを明らかにしていきたい。歯髄最外層で象牙芽細胞と近接して存在する毛細血管（Takahashi ら）、終末リンパ管（Matsumoto ら）、感覚神経終末（Matthews、Narhi、Byers ら）、class II 抗原陽性細胞（Johntel、Okiji ら）と象牙芽細胞との間の電氣的あるいは内分泌性の相互作用を明らかにすることは世界初の試みである。

### 2. 研究の目的

我々は、象牙芽細胞が石灰化を起こす細胞であることは常識として知っている。しかし、如何に外来刺激を感知し、その信号を処理し、そして近接する他の構造物に伝播しているかを知らない。そこで、

1) 象牙芽細胞は gap-junction を介して機能複合体 (syncytium) を形成することをこれまで我々は明らかにしてきた。 この syncytium 内の刺激感受と情報伝達機構の意義を詳細に明らかにする。

2) この syncytium と象牙芽細胞層に終末を伸ばしている感覚神経、血管、リンパ管との間に存在する相互作用をしているかを電気生理学的、細胞生物学的、形態学的に解明

する。

3) 象牙芽細胞壊死後に歯髄表層に出てくる象牙芽細胞様細胞の電氣的特性を明らかにする。

象牙芽細胞とその周囲の機能結合を明らかにすることにより、外来刺激に対する象牙質形成機構の基礎的データを蓄積し、歯髄保存という命題に少しでも寄与したい

### 3. 研究の方法

研究内容について説明を行い、歯の提供に同意の得られた患者から矯正治療目的で抜去された6本のヒト新鮮小臼歯から単離した、長さ80μmを越す単極性突起を有する細胞を用いた。クラスター中の単一細胞への機械的的刺激として、細胞膜にパッチクランプ用ガラス電極を付着させ、陽圧あるいは陰圧をかけながら、経時的に細胞内カルシウムの変化をモニターした。

### 4. 研究成果

1) ヒト象牙芽細胞は方向特異性のない gap-junction を介して機能複合体を形成していることを電気生理学的に初めて明らかにした。この結合は象牙芽細胞下層の細胞と方向特異性のある整流作用を持つ gap-junction 結合して、さらに複雑な複合体を形成している。

2) また、歯髄側に限局した太い象牙細管内に局在する象牙芽細胞は動水力学的水圧に応じて機械的歪みに応じて膜のイオンチャンネルを開閉する可能性があった。しかしエナメル側に向かって先細りしている象牙細管では水力学の矛盾があった。そこで径と励起波長の異なる小球を象牙細管に作用させ、太いはずの歯髄側象牙細管は細胞突起が栓の役割をすることで逆に狭い、すなわち水圧の高いスペースであることを明らかにした。

3) アドレナリン β2 受容器が歯髄芯部だけでなく、象牙芽細胞層に存在することを免疫組織学的に明らかにした。また同部位には冷覚受容器タンパク、リンパ管も同様に陽性に染色され、交感神経、細動脈-毛細血管-再静脈、毛細リンパ管が協調していることが示唆された。

我々はこれまで、①象牙芽細胞が同種細胞間およびその下層歯髄細胞との異種細胞間 dye-coupling あるいは electrical-coupling

が存在していること, ②同種細胞間, 異種細胞間には電位依存性の異なった電気 conductivity が存在すること, ③隣接細胞だけではなく, 離れた細胞にも減衰の少ない情報の広がりがおこっていることを明らかにしてきた (Ikeda, Suda: Archs Oral Biol, 51, 2006. Ikeda, Suda: J Dent Res, 2013).

#### 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 15 件)

① Ikeda H, Suda H, Odontoblastic syncytium through electrical coupling in the human dental pulp. *Journal of Dent Res*, 92(4):371-375, 2013. DOI: 10.1177/0022034513478430 査読有

② Ikeda H, Suda H, Facilitatory Effect of AC-Iontophoresis of Lidocaine Hydrochloride on the Permeability of Human Enamel and Dentine in Extracted Teeth. *Arch Oral Biol* 58(4), 341-347, 2013 doi:10.1016/j.archoralbio.2012.08.004. 査読有

③ Li Y, Ikeda H, Suda H, Measurement of the Functional Space for Hydrodynamic Fluid Movement in Rat Dentine Using Fluorescent Microspheres. *Arch Oral Biol*, in press. 査読有.

④ Ikeda H, Suda H, Iatrogenic Pulp Exposure in Paramolar Tubercles Carries the Risk of Pulp or Tooth Loss. *Int J Dent Case Reports* 2012; 2(5): 66-72.  
<http://www.ijdc.com/wp-content/uploads/2012/12/13-Iatrogenic-Pulp-Exposure-in-Paramolar-Tubercles1.pdf> 査読有

⑤ Otabe K, Suda H (総員 6、4 番目) : Comparison of gingiva, dental pulp, and periodontal ligament cells from the standpoint of mesenchymal stem cell properties. *Cell Medicine*. 4. 13-21, 2012 査読有

⑥ Xu J, Suda H (総員 6、6 番目) . : Promotional effects of vasoactive intestinal peptide on the development of rodent Hertwig's epithelial root sheath. *Congenital Anomalies*. 52(3):162-7. 2012 査読有.

⑦ Jamleh A, Suda H (総員 8、8 番目): Nano-indentation testing of new and fractured nickel-titanium endodontic instruments. *Intl Endodon J* 45:462-8. 2012 査読有.

⑧ Jamleh A, Suda H (総員 5、5 番目) : Deflecting load of nicel titanium rotary instruments during cyclic fatigue. *Dental Materials Journal*. 31:389-93. 2012 査読有.

⑨ 池田英治 著者から読者へ 象牙質知覚過敏発症のメカニズム *J Dental Engineering*, 177-178,30(3), 2011 査読有.

⑩ Kaneko M, Suda H (総員 8、8 番目): The role of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in the rat thalamic mediodorsal nucleus during central sensitization. *Brain Research* 1371; 16-22, 2011 査読有

⑪ Adorno CG, Yoshioka T, Suda H: Crack initiation on the apical root surface caused by three different nickel-titanium rotary files at different working lengths. *Journal of Endodontics* 37; 522-5 2011 査読有.

⑫ Kaneko T, Suda H (総員 5、4 番目): Laser-capture microdissection for factor VIII-expressing endothelial cells in cancer tissues. *Methods Mol Biol*. 755; 395-403 2011 査読有

⑬ 池田英治 象牙質知覚過敏発症のメカニズム. *The Journal of Dental Engineering*, 285-288, 29(4), 2010 査読有

⑭ 池田英治, 須田英明 歯内治療に関連する慢性痛(侵害受容性疼痛と神経因性疼痛)について *日本歯内療法学会雑誌* 29 107-112、2008, 査読有.

⑮ 池田英治, 須田英明 歯内療法に関する神経損傷時の痛み 歯内療法における偶発症への対応 *日本歯科評論* No847, vol 73(59), 45-56 査読有.

[学会発表] (計 46 件)

① Ikeda H, Li Y, Suda H New considerations of the hydrodynamic mechanism - the functional space for fluid movement and the deformation of odontoblast cell membrane, 2013/03/23, APEC, Seoul, South Korea.

② Ikeda H, Suda H, Contribution of syncytial odontoblasts to three-dimensional tertiary dentin formation. 20/Mar/2013, IADR, Seattle, USA.

③ 池田英治, 李穎, 須田英明, 動水力学説の理論的根拠となる象牙細管内腔の逆向キテーパリング. *日本歯科保存学会*, 2012/6/29、沖縄県宜野湾市.

④Ikeda H, Li Y, Suda H, Space Measurement for the hydrodynamic fluid movement in rat dentin. IADR, Iguacu Falls, PR, Brazil 23/Jun/2012.

⑤Yamamoto M, Suda H (総員 7、7 番目): Effects of 3-D Spheroid Culture on Dental Pulp Cells. IADR; 2012/06/20

⑥ Suda H: The wonderful world-use of lasers in endodontic treatment 34th Asia Pacific Dental Congress 2012 "Evolution and harmony for modern dentistry", 2012/6/18.

⑦ Ikeda H, Pulp Physiology and clinic considerations. International congress of Instituto de Salud Bucal (Encuentro Internacional del Instituto Salud Bucal) 17/Jun/2012, Buenos Aires, Argentina

⑧ Ikeda H, Microcirculacion pulpar y estructura vascular, Odontoblastos y tuacutibulos dentinales. 13th International congress of Instituto de Salud Bucal 19/Jun/2012 Cordoba, Argentina.

⑨Ikeda H, Suda H, Human odontoblasts play a role in mechano-transduction and transfer through gap-junction, Physiologiocal Society Meeting, London UK, 19/Mar/2012.

⑩Takimoto K, Suda H (総員 5、5 番目): Effects of MMP-3 on Mediator Synthesis and Accumulation of Inflammatory Cells. AAE; 2012/04/20

⑪Kawashima N, Suda H (総員 8、8 番目): Involvement of a Myogenic Transcriptional Factor in Odontoblast Differentiation. AAE; 2012/04/20

⑫池田英治、須田英明、日本生理学会、ヒト象牙芽細胞の機械的刺激エネルギー変換と electrical coupling を介した情報伝播、長野県松本市、2012/3/30.

⑬竹田淳志、池田英治、小林千尋、須田英明 根管長測定可能な学生実習用顎模型の改良 日本歯科保存学会、2011/10/21、大阪

⑭池田英治、李穎、須田英明 象牙細管内の動水力学的水圧に対する象牙芽細胞膜の歪みについて 日本歯科保存学会、2011/10/21、大阪

⑮池田英治、須田英明、交流イオン導入法を用いたヒトエナメル質の物質透過性促進 日本

電気泳動学会総会 2011/10/12, 横浜.

⑯Ikeda H, Suda H, Response to mechanical deformation of human odontoblasts, Symposium on oral neurophysiology and molecular biology. Chair person Prof About. 26/Jul/2011, Marseille, France.

⑰Li Y, Ikeda H, Suda H: Measurement of Functional Space for Fluid Movement in Dentinal Tubules. IADR, San Diego, USA, 18/Mar/2011.

⑱Ikeda H, Suda H: Regulatory Capacity of Volume and Form of Human Odontoblasts. IADR, San Diego, USA, 18/Mar/2011.

⑲Ikeda H, Suda H: Localization of Intercellular Coupling between Human Odontoblasts; 北九州市、2010/11/21.

⑳Ikeda H, Suda H: Circulation of the Pulp 牙髓循环系统; 大連医科大学, 中華人民共和国, 2010/11/2.

㉑池田英治、須田英明: ヒト象牙芽細胞間カップリングの局在; 日本歯科保存学会 岐阜市、2010/10/29.

㉒Ikeda H, Suda H: Chronic pain (Nociceptive and neuropathic pain) associated with endodontic treatment; IFEA (International Federation of Endodontic Associations), Athena, Greece 7/Oct/2010.

㉓Ikeda H, Suda H: Functional syncytium behavior of human odontoblasts to mechanical distortion; Research Symposium of Pulp Biology and Regeneration. Geneva, Switzerland, 18/Jul/2010.

㉔Ikeda H, Suda H: Localization of Intercellular Coupling between Human Odontoblasts; IADR, Barcelona, Spain, 14/Jul/2010.

㉕Ikeda H, Suda H: Mechanical distortion influences on transjunctional  $Ca^{2+}$  spreading in human odontoblasts, KAE, Busan, Korea, 22/Mar/2010.

㉖池田英治、須田英明 重度の歯内疾患を有した若年患者の長期治癒経過観察症例の報告; 日本歯科保存学会、熊本市、2010/6/4.

㉗Ikeda H, Suda H: Long-term follow-up after endodontic treatment of young patients having severe endodontic problems –a marvel of healing

ability- KACD (11th Joint Meeting between KACD & JSCD), Jeju, South Korea, 12/Nov/2009.

②⑧ 李穎, 池田英治, 須田英明 ヒト象牙細管の機能的幅径計測の試み 日本歯科保存学会, 仙台, 2009/10/30.

②⑨ 池田英治, 李穎, 須田英明 細胞内外の環境がヒト象牙芽細胞機能複合体の協調に及ぼす影響. 日本歯科保存学会, 仙台, 2009/10/29.

③⑩ Ikeda H, Suda H: Influence of mechanical distortion of human odontoblast membrane on transjunctional  $Ca^{2+}$  conductance. IADR PAPP/1st Meeting of IADR APR, Wuhan, China, 23/Sep/2009

③⑪ Ikeda H, Blood circulation of the pulp/ Electro- physiological evidence of functional syncytium in the human odontoblastic layer. Capital Medical University, Beijing, China, 20/Sep/2009.

③⑫ 池田英治, 須田英明 象牙芽細胞膜の撓みが細胞間カルシウム移動に及ぼす影響 日本歯科保存学会, 札幌, 2009 6/12.

③⑬ Ikeda H, Suda H. Facilitated Chemical Transfer through Human Enamel with AC iontophoresis. IADR, Miami, USA, 2/Apr/2009.

③⑭ Ikeda H. Gap-junction between Human Odontoblasts/ Microcirculation of Dental Pulp. Pulp Biology Meeting in Naresuan University, Phitsanulok, Thailand, 9/Jan/2009.

③⑮ Ikeda H. Functional Syncytium of Human Odontoblasts/ Microcirculation of Dental Pulp from 2<sup>nd</sup> ed, Dental Pulp. Pulp Biology Meeting in Chiangmai University,, Chiangmai, Thailand, 5/Jan/2009.

③⑯ Ikeda H, Suda H. Drug delivery through human enamel by AC-iontophoresis measured with conductometry. The 10<sup>th</sup> Scientific joint meeting between JSCD and KACD, Seoul, South Korea, 27/Nov/2008.

③⑰ Ikeda H, Suda H. Functional Syncytium in the Human Odontoblastic Layer. 12th World Congress on Pain, Satellite Symposium on Biological Approach of Dental Pain (From Molecular to System), University of Edinburgh, UK, Aug 9/Aug/2008.

③⑱ Ikeda H Recent advance of the research on

microcirculation of dental pulp. KADR Pulp Biology Meeting in Kyungpook National University, Daegu, South Korea. 28/Apr/2008.

③⑲ Ikeda H, Human Odontoblasts communicate with each other through cell-to-cell coupling. Pulp biology symposium KADR Pulp Biology Meeting in Kyungpook National University, Daegu, South Korea, 29/Apr/2008.

④⑰ Ikeda H, Suda H Facilitated chemical delivery through human enamel/dentin with AC-iontophoresis. KAE, Gwangju, South Korea, 25/Apr/2008.

④⑱ Ikeda H, Suda H. Permeability through human enamel measured with conductometry JADR 2008/11/29, 名古屋市.

④⑲ Ikeda H, Suda H. Drug delivery through human enamel by AC-iontophoresis measured with conductometry. KACD-JSCD 10th Joint Meeting, 28/Nov/2008 Seoul, South Korea.

④⑳ 池田英治, 須田英明 歯内治療に関する歯の形態異常 歯科医学会学術大会 横浜, 2008/11/15.

④㉑ Ikeda H, Suda H: Direct Cell-to-cell Coupling Network in Human Odontoblasts in Sectioned Tooth Disk. IADR 5/Jul/2008, Toronto, Canada.

④㉒ 池田英治, 須田英明 ヒト象牙芽細胞層の三次元カップリングネットワーク. 保存学会 富山市, 2008/11/7.

④㉓ 池田英治, ヴァリサラ シリマハラジ, 須田英明 電気伝導度測定を用いて計測したヒトエナメル質の物質透過性. 保存学会, 新潟 2008/6/5.

〔図書〕 (計 23 件)

① Ikeda H, Suda H, 2nd edition, Eds Hargreaves K, Goodis H, Seltzer and Bender's The Dental Pulp, Chapter 6 Circulation of the Pulp. Quintessence Int Publishing, 2012, 全 501 ページ.

② 池田英治 歯がしみるのはすべて象牙質知覚過敏症か? in 象牙質知覚過敏症 目からうろこのパーフェクト治療ガイド 富士谷盛興、千田彰 編集、医歯薬出版、2012 全 53 ページ.

③ 須田英明, 歯髄疾患の治療法, 歯内治療学, 医歯薬出版株式会社, 第 4 版, 共著 80-96, 2012

④ 須田英明, 歯内療法に用いられる薬物,

現代歯科薬理学, 医歯薬出版株式会社, 第 5 版, 共著 355-369, 2012

⑤池田英治 外傷と歯髄神経 外傷歯のトピックス, よくわかる外傷歯 症例から学ぶ治療のエッセンス, 須田英明 主任編集, Dental Diamond 社 2011 共著 130-131.

⑥池田英治, 須田英明 陥入歯, エンドドンティックアトラス 編集主幹 須田英明 永末書店 共著 2008.

⑦池田英治, 須田英明 Chapter7 Intraoral Pain Disorder 口腔内疼痛症『口腔顎顔面痛のガイドライン』改訂版, クインテッセンス出版株式会社, 共著担 115-141 ed. Reny de Leeuw.

⑧池田英治, 須田英明 第 17 章 偶発事故の予防と処置, 改訂版エンドドンティックス 21 須田英明, 戸田忠夫(編集主幹), 永末書店, 京都 共著 274-288, 2010

⑨浦羽真太郎, 池田英治, 須田英明 根管洗浄の動向について 米国歯内療法学会員を対象としたアンケート調査 ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版, 32, 2013, 共著 196-197.

⑩佐藤哲, 池田英治, 須田英明 根尖孔径とファイル号数が Root ZX の計測精度に及ぼす影響 in vitro 研究として ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版 31, 共著 203-205, 2012.

⑪石川真梨, 池田英治, 須田英明 漂白剤はメタロプロテアーゼが介在する象牙質コラーゲン分解を増進させるか ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版 31, 共著 202-203, 2012.

⑫新井淳子, 池田英治, 須田英明 髄腔開拓された小白歯の咬頭被覆が破折抵抗に与える影響 ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版 30, 共著 107-109, 2011.

⑬白金由紀子, 池田英治, 須田英明 う蝕罹患性に違いはあるか? 既根管治療歯と生活歯の比較 ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版 30, 共著 140-141, 2011.

⑭小松恵, 池田英治, 須田英明 超音波器具によるポスト除去時の温度上昇と冷却材の使用 ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版 30, 114-115, 2011.

⑮宮良香菜, 池田英治, 須田英明 矯正治療中における外部吸収 既根管治療歯と生活歯で差があるか? ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版 30, 共著 138-139, 2011.

⑯山本弥生子, 池田英治, 須田英明 歯内治療専門医による根管破折器具の除去成績 ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版 30, 共著 131-133, 2011.

⑰池田英治 第8回 IFEA アテネ大会参加報告 日本歯内療法学会雑誌 32, 共著 55-59, 2011.

⑱池田英治 歯がしみるのはすべて象牙質知覚過敏症か? 象牙質知覚過敏症 目からうこのパーフェクト治療ガイド 1 歯界展望 116, 共著 616, 2010

⑲石澤千鶴子, 池田英治, 須田英明 再根管治療でも治癒しなかった根尖性歯周炎を有する大白歯の超微細構造 歯内療法的バイオフィルムの検査 ザ・クインテッセンス クインテッセンス出版 29, 共著 114-115, 2010

⑳河村隼, 池田英治, 須田英明 アペキシファイエーション-その終焉の始まり ザ・クインテッセンス 29, 共著 104-105, 2010

㉑坂上斉, 池田英治, 須田英明 下顎第二大臼歯におけるC字型根管の根管探索 ザ・クインテッセンス 29, 共著 135-137, 2010

㉒辺見浩一, 池田英治, 須田英明 壊死した幼若永久歯の再生的歯内療法 ザ・クインテッセンス 29, 共著 140-141, 2010

㉓瀧本晃陽, 池田英治, 須田英明 慢性歯性感染症と心筋梗塞の関連性 ザ・クインテッセンス 28, 共著 122-123, 2009

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池田 英治 (IKEDA HIDEHARU) 東京医科大学 歯学部附属病院・講師  
研究者番号: 20222896

### (2) 研究分担者

須田 英明 (SUDA HIDEAKI) 東京医科大学 大学院医歯学総合研究家・教授  
研究者番号: 00114760

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

BRUCE MATTHEWS 連合王国ブリストル大学 医学研究所・教授)

MATTHEW HOLLEY 連合王国シェフィールド大学生物学研究所・教授)

