

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15853

研究課題名(和文)新規の歯周感染論「歯周組織内感染」の提唱

研究課題名(英文)Proposal of novel etiology of periodontal infection: Intratissue infection

研究代表者

天野 敦雄 (Amano, Atsuo)

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号：50193024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* は歯肉上皮細胞などの宿主細胞に侵入することが知られているが、その細胞内動態は明かではない。本研究の結果、歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* はまず初期エンドソームに存在し、低分子量GTP結合蛋白質のうち、Rab14 およびRa1A と共局在を示すことが明らかとなった。宿主細胞に侵入した *P. gingivalis* は、これらのエフェクター因子を能動的に制御し、宿主細胞内での棲息および細胞外脱出等に利用していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)： *Porphyromonas gingivalis*, a periodontal pathogen, is well known to invade host cells such as gingival epithelial cells. However, its intercellular dynamics is unknown. The present study indicated its intracellular trafficking. *P. gingivalis* was first internalized with early endosomes positive for Rab14 and Ra1A which are members of low molecular weight GTP-binding proteins. Then, the intercellular pathogen was suggested to exploit these effector molecules for its intracellular inhabiting and exit from infected cells.

研究分野：予防歯科学

キーワード： *Porphyromonas gingivalis* 歯周病 細胞内寄生 Rab14 Ra1A VAMP2

1. 研究開始当初の背景

最も歯周病原性が高いグラム陰性桿菌 *Porphyromonas gingivalis* 口腔バイオフィルム中だけではなく、は歯肉上皮細胞等の宿主細胞に侵入することが知られ、その細胞内動態を調べることは、歯周病菌の組織内感染の理解に非常に重要と考えられる。

歯周組織を被覆する歯肉上皮は、外縁上皮と内縁上皮からなり、咀嚼機能の維持と細菌等の外来刺激からの上皮結合組織の保護に重要な役割を果たしている。

歯肉上皮細胞を含む真核細胞内は細胞内小器官により満たされており、タンパク質や脂質をやり取りする物流機構(メンブレントラフィック)が細胞機能の維持に必須である。メンブレントラフィックの主要な経路の1つがエンドサイトーシス経路である。エンドサイトーシスは細胞の機能維持に必要な細胞外因子を細胞内へ取り込む一方、病原性細菌や細菌が分泌する菌体外毒素および外膜小胞を取り込む。

すでに我々は、*P. gingivalis* がエンドサイトーシス経路を利用し歯肉上皮細胞へ侵入し、宿主細胞内の菌の一部はライソソームやオートファゴソームにより分解され、残りの菌の一部はリサイクリング経路を利用し宿主細胞外へ脱出することを報告した。

P. gingivalis は歯周組織を構成する歯肉上皮細胞に侵入することにより、宿主免疫からの攻撃を回避している可能性がある。しかし、*P. gingivalis* の宿主細胞侵入機構、宿主細胞内で生存のために利用するオルガネラ、細菌侵入に対する宿主細胞応答、そして感染後の *P. gingivalis* の転機に関しては不明な点が多い。

2. 研究の目的

これまで我々は、エンドサイトーシス経路を利用して *P. gingivalis* が歯周細胞へ侵入し、細胞シグナル分子を分解し、細胞障害を引き起こすことを報告した (Kato *et al.*, *Cell Microbiol*, 2007)。さらに、*P. gingivalis* の細胞内棲息、および細胞外脱出と隣接細胞への再侵入に関与する分子群も報告した (Takeuchi *et al.*, *Cell Microbiol*, 2011)。このことは、本菌の細胞内での挙動は歯肉上皮細胞の遺伝子発現の差により異なることを示唆する。つまり、メンブレントラフィック機構を制御する遺伝子の個人差により歯周病のリスクを説明できる可能性がある。

真核生物細胞に存在するエンドソームやリソソーム等のオルガネラや細胞膜はメンブレントラフィックにより密接に関わりあっている。Ras スーパーファミリーに属する Rab タンパク質はメンブレントラフィックの制御因子であり、Rab タンパク質の機能異常は神経疾患や免疫疾患等の多くの病態に関与する。これまで我々は、歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* が、初期エンドソームを経由した細胞膜へのリサイクルを制御する

Rab4A と共局在を示すことを見出している。そこで本課題では、歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* の細胞内動態の解析、特に初期エンドソームを経由する細胞内輸送に焦点を当て、その形態学的解析を行った。

3. 研究の方法

ヒト不死化歯肉上皮細胞 (Murakami *et al.*, *J Dent Res*, 2002) に *P. gingivalis* ATCC 33277 株を Multiplicity of infection 100 で感染させた。歯肉上皮細胞への導入プラスミド DNA として、Rab14、RalA をコードするプラスミド DNA を用いた。蛍光タンパク質ベクターは pEGFP-C1 または pmCherry-C1 (Clontech) を用いた。トランスフェクション試薬は FuGENE6 (Promega) を用いた。

P. gingivalis の細胞内動態は、感染させた細胞をパラホルムアルデヒドで固定し、4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) で染色し、共焦点顕微鏡 (LSM510, Carl Zeiss) で観察した。

4. 研究成果

(1) Rab14

最近の研究により、Rab4A の補因子である RUFY1 が Rab14 と結合することが報告された (Yamamoto *et al.*, 2010, *Mol Biol Cell*)。RUFY1、Rab14、および Rab4A がトランスフェリンのエンドソームから細胞膜へのリサイクリングを調節すると示唆されている。Rab14 は初期エンドソームとゴルジ体間の輸送に関与すると考えられているが、その詳細はよく分かっていない。

そこで Rab14 と蛍光蛋白質 monomeric Cherry (mCherry) との融合蛋白質を歯肉上皮細胞に発現させ、*P. gingivalis* との共局在を調べた。その結果、感染後 1 時間において Rab14 が本菌と顕著な共局在を示し、その割合は感染後 5 時間にかけて経時的に減少した (図1および図2)。また Rab14

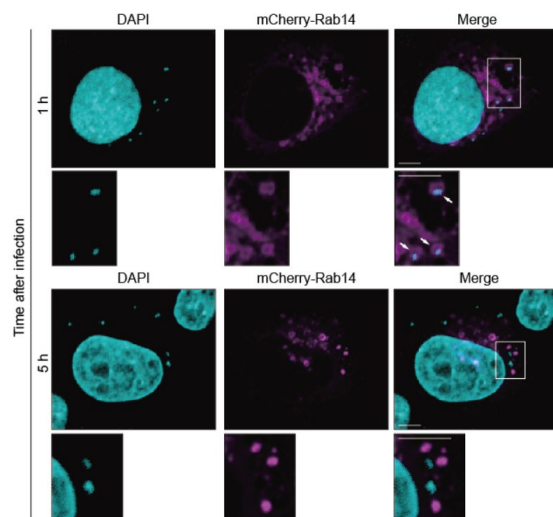


図1: 歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* と Rab14 の共焦点顕微鏡像 (Bar = 5 μ m)

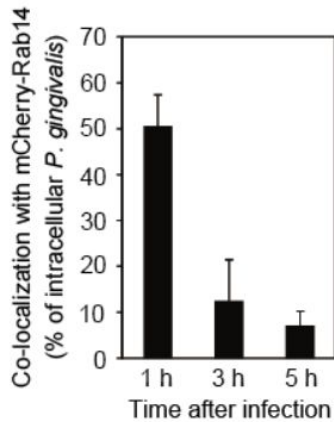


図2: 歯肉上皮細胞内の *P. gingivalis* と Rab14 との共局在率 (Bar = SD, average of 3 experiments, bacteria > 100 in each experiment)

陽性の *P. gingivalis* は、初期エンドソームのマーカである EGFP-2×FYVE とよく共局在を示した(図3)。

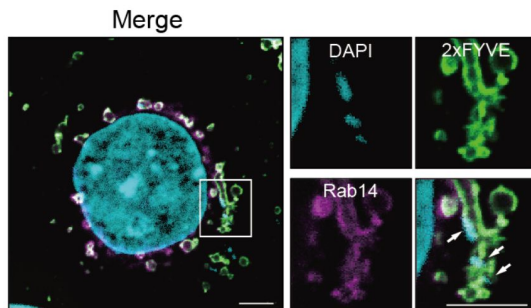


図3: 歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* と Rab14 および EGFP-2×FYVE との共焦点顕微鏡像 (Bar = 5 μm)

このことより、初期エンドソームに存在する *P. gingivalis* の輸送に Rab14 が関与することが示唆された。

(2) RalA

Rab と同じ低分子量 G タンパク質のうち、Ral は輸送小胞の形質膜への繫留因子である Exocyst 複合体を介し、開口放出を制御していることが知られている。Ral サブファミリーには RalA と RalB が含まれ、細胞の増殖や分化、遺伝子発現、細胞間接着などを制御する。

以前に我々は歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* が RalA と共局在を示すことを報告している (Takeuchi *et al.*, 2011, Cell Microbiol)。そこで我々は、RalA と蛍光蛋白質 monomeric Cherry (mCherry) との融合蛋白質を歯肉上皮細胞に発現させ、RalA 陽性の *P. gingivalis* がどのオルガネラに存在するのか共焦点顕微鏡で調べた。その結果、RalA 陽性の *P. gingivalis* は初期エンドソームマーカー EGFP-2×FYVE とよく共局在を示した。

さらに、RalA 陽性の *P. gingivalis* はファス

トリサイクリングの制御因子とされる Rab4A とも、よく共局在を示した(図4)。

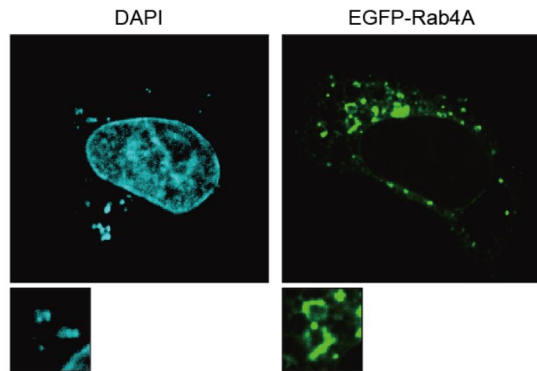


図4: 歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* と RalA および EGFP-Rab4A との共焦点顕微鏡像 (Bar = 5 μm)

低分子量 GTP 結合蛋白質は、結合するグアニンヌクレオチド (GDP や GTP) によりその立体構造を変え、GDP 結合型が不活性型、GTP 結合型が活性型となる。この蛋白質は、GTP 結合型の時にスイッチがオンになる細胞内分子スイッチとして機能していると考えられている。そこで、RalA の選択的阻害剤である RBC8 および BQU57 を用い、RalA の活性化が歯肉上皮細胞内の *P. gingivalis* の局在に影響を及ぼすか検討した。その結果、阻害剤で処理した歯肉上皮細胞では、感染後 4 時間において本菌は初期エンドソームに特異的に存在する Rabenosyn (RBSN) と非常によく共局在を示した(図5)。

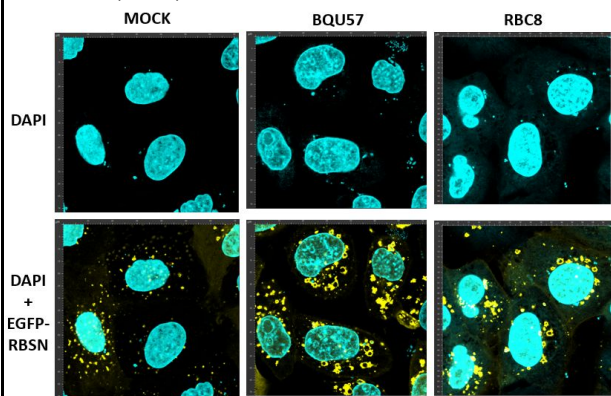


図5: RalA 選択的阻害剤である RBC8 または BQU57 で処理した歯肉上皮細胞における、*P. gingivalis* と EGFP-RBSN の共焦点顕微鏡像 (DAPI: cyan, RBSN: yellow)

このことから、初期エンドソームに存在する *P. gingivalis* の輸送に RalA の活性化が関与することが示唆された。

(3) まとめ

本研究課題において、歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* はまず初期エンドソームに存在し、低分子量 GTP 結合蛋白質のうち、Rab14 および RalA と共局在を示

すことが明らかとなった。宿主細胞に侵入した *P. gingivalis* は、これらのエフェクター因子を能動的に制御し、宿主細胞内での棲息および細胞外脱出等に利用している可能性がある。今後、エンドサイトーシス経路のなかでも特に初期エンドソームからの輸送の観点から、これらの因子の解析を進める予定である。

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 33 件)

1. Izui S, Sekine S, Maeda K, Kuboniwa M, Takada A, Amano A, Nagata H* (2016): Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. *J Periodontol*, 87(1):83-90. doi: 10.1902/jop.2015
2. Takeuchi H*, Takada A, Kuboniwa M, Amano A* (2016): Intracellular periodontal pathogen exploits recycling pathway to exit from infected cells. *Cell Microbiol*, 18(7):928-948. doi: 10.1111/cmi.12551
3. Inaba H*, Tagashira M, Kanda T, Murakami Y, Amano A, Nakano M (2016): Apple- and hop-polyphenols inhibit *Porphyromonas gingivalis*-mediated proMMP9 activation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. *J Periodontol*, 87(9):1103-1111. doi: 10.1902/jop.2016.160047
4. Kuboniwa M*, Sakanaka A, Hashino E, Bamba T, Fukusaki E, Amano A (2016): Prediction of periodontal inflammation via metabolic profiling of saliva. *J Dent Res*, 95(12):1381-1386. doi: 10.1177/0022034516661142
5. Kawai S*, Michikami I, Kitagaki J, Hata K, Kiyonari H, Abe T, Amano A, Wakisaka S (2017): Syntaxin 4a regulates matrix vesicle-mediated bone matrix production by osteoblasts. *J Bone Miner Res*, 32(3):440-448. doi: 10.1002/jbmr.3056
6. Sakanaka A, Kuboniwa M*, Hashino E, Bamba T, Fukusaki E, Amano A (2017): Distinct signatures of dental plaque metabolic byproducts dictated by periodontal inflammatory status. *Sci Rep*, 7:42818. doi: 10.1038/srep42818
7. Kim EK, Lee SK, Choi YH, Tanaka M, Hirotsu K, Kim HC, Lee HK, Jung YS, Amano A (2017): Relationship between chewing ability and cognitive impairment in the rural elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, 70:209-213. doi: 10.1016/j.archger.2017.02.006
8. Kuboniwa M, Houser JR, Hendrickson EL, Sakanaka A, Miller DP, Hutcherson JA, Wang T, Beck DAC, Whiteley M, Amano A et al (2017): Metabolic crosstalk regulates *Porphyromonas gingivalis* colonization and virulence during oral polymicrobial infection. *Nat Microbiol*, 2, 1493-1499. doi: 10.1038/s41564-017-0021-6
9. Kawai S*, Yamauchi M, Amano A (2018): Zinc-finger transcription factor Odd-skipped related 1 regulates cranial bone formation. *J Bone and Miner Metab*, in press. doi: 10.1007/s00774-017-0885
10. Inaba H*, Amano A, Lamont RJ, Murakami Y, Nakano M (2018): Cell cycle arrest and apoptosis induced by *Porphyromonas gingivalis* requires JNK- and p53-mediated p38 activation in human trophoblasts. *Infect Immun*, 86(4). pii: e00923-17. doi: 10.1128/IAI.00923-17
11. Sakanaka A, Takeuchi H, Kuboniwa M, Amano A* (2016): Dual lifestyle of *Porphyromonas gingivalis* in biofilm and gingival cells. *Microb Pathog*, 94(5):42-47. doi: 10.1016/j.micpath.2015.10.003.
12. Klionsky DJ*, Amano A, and 1267 others (2016): Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*, 12(1):1-222. doi: 10.1080/15548627.2015.1100356
13. 天野敦雄 (2016): 歯周病予防の機能性食品: ユーカリ抽出物. *フレグランスジャーナル* 44(3):18-23.
14. 天野敦雄 (2016): 病因論の観点から CAMBRA の利点と課題. *ザ・クインテッセンス* 35(5): 74-75.
15. 天野敦雄 (2016): なぜ歯周病は起こるのか: 明日からの臨床を変える病因論. *日本歯科評論* 76(5): 32-39.
16. 天野敦雄 (2016): 歯周病はバイオフィルム感染症. *日本歯科評論* 76(5): 42-47.
17. 天野敦雄 (2016): お口の細菌検査. *日本歯科評論* 76(5): 48.
18. 天野敦雄 (2016): 口臭を見逃すな. *日本歯科評論* 76(5): 49.
19. 天野敦雄 (2016): 新しい歯周病因論に基づいた歯周治療. *日本歯科評論* 76(5): 50-53.
20. 天野敦雄 (2016): 全身疾患と歯周ポケット潰瘍面との関係. *日本歯科評論* 76(5): 54.
21. 天野敦雄 (2016): 出血あるのにブラークない! ? 臨床で出会う症例のムジューン. *デンタルハイジーン* 36(7): 756-760.
22. 天野敦雄 (2016): 糖尿病の患者さんは

- トクベツなの？デンタルハイジーン
36(8): 866-871.
23. **天野敦雄** (2016): 何から何までイレギュラー！？喫煙をやめられない患者さん. デンタルハイジーン 36(9): 980-984.
 24. **天野敦雄** (2016): モチベーションはムズかしい？デンタルハイジーン 36(10):1096-1101.
 25. **天野敦雄** (2016): いったい何が起きてるの？複雑な炎症のケース. デンタルハイジーン 36(11):1218-1223.
 26. **天野敦雄** (2016): 生涯のメンテナンスは山あり谷あり！デンタルハイジーン 36(12): 1320-1325.
 27. **天野敦雄** (2017): 侵襲性歯周炎アップデート講座. 歯科衛生士 41(1):20-30.
 28. **天野敦雄** (2017): 歯周病と全身疾患 CLINICAL CALCIUM 27(10), 41-49 (1383-1391).
 29. **天野敦雄** (2018): プラークの病原性を見分ける. 日本臨床矯正歯科医会雑誌, 29(1),8-12.
 30. 久保庭雅恵, 坂中哲人, **天野敦雄** (2018): Sit down and be quit: パラアミノ安息香酸は歯周病菌へのメッセンジャー. 実験医学, 36(8):1359-1363.
 31. **天野敦雄** (2018): 歯周病を引き起こす細菌について知ろう. 滋賀県歯科医師会雑誌, 6, 82-87.

[学会発表] (計 37 件)

特別講演

1. **天野敦雄**. バイオフィルムの知られざる本態. 大阪大学歯学部同窓会臨床談話会, 2016年4月17日, 吹田市.
2. **天野敦雄**. 全身の健康は健口から. 朝日新聞社主催デンタルフォーラム 2016. 2016年5月8日, 千代田区.
3. **Amano A**. Keynote Lecture : Microbial lifestyle in periodontal health and disease. The 14th National Scientific Conference of the Dental Faculty Consortium of Thailand “Innovative Challenges in Dental Research” 2016/7/26, Greenery Resort, Khao Yai, Thailand.
4. **天野敦雄**. Intelligent Periodontology –最新病因論に基づいた診断・治療・生涯マネジメント. 第5回 日本包括歯科臨床学会学術大会・総会, 2016年8月28日, 神戸市.
5. **天野敦雄**. 歯周病と全身の健康との関わり. 市民公開講座・健康フェスタ in 伊都・はしもと, 2016年9月22日, 橋本市.
6. **天野敦雄**. 健康には欠かせない！「口腔ケア」の大切さ. 読売新聞社主催 未来貢献プロジェクト『お口からはじめる全

身の健康 未病フォーラム 2016:

2016年10月1日, 千代田区.

7. **天野敦雄**. Smart Periodontology –最新病因論に基づいた賢いマネジメント. デンタルショー2016福岡, 2016年10月23日, 福岡市.
8. **天野敦雄**. Intelligent Periodontology –最新病因論に基づいた診断・治療・生涯マネジメント. 第33回 日本臨床歯周療法集談会 学術大会, 2016年11月2日, 文京区.
9. **天野敦雄**. 歯周病の予防と治療で8020健康長寿社会を実現. 大東・四条歯科医師会創立60周年記念事業, 2016年11月20日, 大東市.
10. **天野敦雄**. 基調講演: 21世紀のペリオドントロジー. 日本顎咬合学会中部支部学術大会, 2016年12月4日, 名古屋市.
11. **天野敦雄**. Intelligent Periodontology バイオロジーに基づいたシンプルな歯周治療. 大阪府歯科医師会学術講演会, 2016年12月17日, 大阪市.
12. **天野敦雄**. 教育講演 病原性の高いプラークと低いプラーク. 日本臨床歯周病学会 第35回年次大会, 2017年6月24日, 大阪市.
13. **Amano A**. Microbial lifestyle in periodontal health and disease. Special Lecture in Kyonpok University, 2017/6/29, Daegu, Korea.
14. **天野敦雄**. 特別講演: 鼻も喉も大切だが、口だって大切. 第5回口腔病巣疾患研究会総会, 2017年9月3日, 江東区.
15. **天野敦雄**. 教育講演: 歯周感染論から見た予測歯科の可能性. 第56回広島県歯科医学会, 2017年10月29日, 広島市.
16. **天野敦雄**. 教育講演: できる歯科衛生士はバイオフィルムの病原性を見分ける. 第8回日本歯科衛生教育学会総会・学術大会, 2017年11月25日, 大阪府柏原市.

シンポジウム

17. **Amano A**. Dual lifestyle of periodontal pathogen in biofilm and gingival cells. IADR/APR Symposium - Pathogenicity of oral microbes: oral microbiomes, gingival epithelial cells and periodontal bacteria. 94th IADR General Meeting, 2016/6/24, Seoul, Korea.
18. **天野敦雄**. 生涯メンテナンスの歯科医療. LDH シンポジウム, 2016年6月26日, 千代田区.
19. **天野敦雄**. 歯周病因論から歯周治療を再考する. 第68回近畿北陸地区歯科医学大会, 2016年10月9日, 大阪市.
20. **天野敦雄**. 歯周病菌の歯周組織傷害戦

- 略・第23回日本歯科医学会総会, 2016年10月22日, 福岡市.
21. 天野敦雄. *Porphyromonas gingivalis* の線毛遺伝子多型と歯周病原性. 第60回日本歯周病学会総会・学術大会, 2017年12月16日, 京都市.
- 一般講演**
22. 泉井秀介, 関根伸一, 永田英樹, **天野敦雄**. *Porphyromonas gingivalis* ベシクルによる細胞傷害に対するウコン・クルクミンの阻害効果. 第65回日本口腔衛生学会・総会, 2016年5月28日, 文京区.
 23. 関根伸一, 泉井秀介, 永田英樹, **天野敦雄**. ラマン分光散乱を用いた新規口臭測定装置の開発. 第65回日本口腔衛生学会・総会, 2016年5月28日, 文京区.
 24. 小島美樹, **天野敦雄**, 倉田 秀. う蝕の治療放置がメタボリックシンドロームとそのリスクに与える影響. 第65回日本口腔衛生学会総会, 2016年5月29日, 文京区.
 25. Sakanaka A, Kuboniwa M, Hashino E, **Amano A**. Relationship between tongue coating and salivary metabolome. 12th International Conference of Asian Academy of Preventive Dentistry, 2016/5/28, Tokyo.
 26. Sakanaka A, Kuboniwa M, Hashino E, Fukusaki E, **Amano A**. Salivary microbially-derived metabolic signatures are linked to periodontal inflammatory status. 94th IADR General Meeting, 2016/6/24, Seoul, Korea.
 27. 稲葉裕明, **天野敦雄**, 仲野道代. *P. gingivalis* 感染による p38/JNK を介したヒト胎盤栄養膜細胞のアポトーシス誘導. 第58回歯科基礎医学会学術大会, 2016年8月26日, 札幌市.
 28. 泉井秀介, 関根伸一, 永田英樹, **天野敦雄**. *Porphyromonas gingivalis* による腸内細菌叢変化へのクルクミンの効果. 第27回近畿・中国・四国口腔衛生学会・総会, 2016年10月2日, 吹田市.
 29. 坂中哲人, 久保庭雅恵, 橋野恵衣, **天野敦雄**. 歯周病重篤度評価における唾液代謝物カダベリンの有用性. 第27回近畿・中国・四国口腔衛生学会・総会, 2016年10月2日, 吹田市.
 30. 竹内洋輝, 目絵理子, **天野敦雄**. 歯肉上皮細胞に侵入した *Porphyromonas gingivalis* の細胞内動態の解析. 第27回近畿・中国・四国口腔衛生学会・総会, 2016年10月2日, 吹田市.
 31. 泉井秀介, 関根伸一, **天野敦雄**. 歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* による細胞傷害に対するクルクミンの阻害効果.

- 第31回日本香辛料研究会・学術講演会, 2016年10月8日, 長浜市.
32. 竹内洋輝, **天野敦雄**. Intracellular periodontal pathogen exploits recycling pathway to exit from infected cells. 大阪大学歯学会 第63回総会 第123回例会, 2017年1月12日, 吹田市
33. Kuboniwa M, Sakanaka A, **Amano A**. Metabolic pathways involved in phenotypic alteration between planktonic and biofilm-forming stages in *Porphyromonas gingivalis*. PG Melbourne 2017, 2017/5/15, Melbourne, Australia.
34. Takeuchi H, Amano A. Involvement of Rab4A-relative factors in intracellular trafficking of *Porphyromonas gingivalis* in gingival epithelial cells. PG Melbourne 2017, 2017/5/15, Melbourne, Australia.
35. 坂中哲人, 久保庭雅恵, **天野敦雄**. *Porphyromonas gingivalis* の増殖に伴う代謝変動の解析. 第66回日本口腔衛生学会・総会, 2017年6月1日, 山形市.
36. Sakanaka A, Kuboniwa M, **Amano A**. Butyrate production in *Fusobacterium nucleatum* is enhanced by cross-feeding with *Streptococcus gordonii*. FEMS 2017, 2017/7/12, Valencia, Spain.
37. 坂中哲人, 久保庭雅恵, **天野敦雄**. *Porphyromonas gingivalis* の増殖に伴う代謝変動の解析. 第66回日本口腔衛生学会・総会, 2017年6月1日, 山形市.

{図書}(計3件)

1. **天野敦雄** (2016): 病原菌の今日的意味(5版 松本慶蔵 編) 医薬ジャーナル, 大阪.
2. **天野敦雄** (2017): 歯科臨床の羅針盤 2017 インターアクション株式会社, 東京.

{産業財産権}

- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計0件)

{その他}

ホームページ

<http://web.dent.osaka-u.ac.jp/~prevent/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

天野 敦雄 (AMANO, Atsuo)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号: 50193024

(2) 研究分担者

竹内 洋輝 (TAKEUCHI, Hiroki)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号: 40572186

(3) 連携研究者: なし

(4) 研究協力者: なし