

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09778

研究課題名（和文）口腔粘膜表在性病変の早期発見に向けたマイクロバイオプシーアレイの開発

研究課題名（英文）Development of micro-biopsy array system toward early detection of oral mucosal lesions

研究代表者

柳下 寿郎（YAGISHITA, Hisao）

日本歯科大学・生命歯学部・教授

研究者番号：50256989

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：病理診断において、組織診は確定診断に用いられるが侵襲性が高く、病変の悪化（増殖亢進・転移など）を引き起こす懸念が指摘されている。擦過細胞診は低侵襲性である反面、組織構造の情報が得られないためスクリーニング用途に制限される。本研究では、組織診と細胞診の欠点を補った「マイクロバイオプシーアレイ」の開発を長期目標に掲げ、異型上皮に潜む微細な形質変化のプロファイリングを行った。舌粘膜病変の広域・詳細な解析により、異型マーカー発現の多様性、増殖活性や癌抑制因子発現との相関のほか、早期癌における脈管・神経組織浸潤所見と病型との関連性を明らかにできた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌の罹患者数が世界的な増加傾向にある中、超高齢社会の本邦ではQOL維持の意識が高く、早期発見に繋がる高水準の診断基準が求められている。本研究で得られた癌細胞形質・挙動と発現分子との関連性を示す多くの知見は、発癌リスクの早期認知につながる基礎情報として病理診断の精度向上に寄与するのみならず、全国がん登録制度による一元管理が進んだ将来、経時的な検診データとの連動性、個人情報ポータル化・予後管理に貢献できるものと考えている。

研究成果の概要（英文）：Histological diagnosis is highly invasive and possibly worsens lesions, resulting in hyperproliferation and metastasis. On the other hand, scraping cytology is minimally invasive but is limited to screening purposes due to less information on tissue structure. In this study, we set the long-term goal toward developing a better "microbiopsy array" system, and investigated subtle phenotypic changes in the atypical epithelium. Extensive and detailed analyses of tongue mucosal lesions revealed diversity of atypical marker expression, correlation with proliferative activity as well as cancer suppressor gene expression, and association between vascular/nervous infiltration and pathological condition of early-stage cancer.

研究分野：口腔病理学

キーワード：病理診断 口腔癌 扁平上皮癌 早期悪性病変 異型上皮 免疫組織化学

## 1. 研究開始当初の背景

口腔粘膜の扁平上皮癌(口腔癌)は視診・触診により気付くことが多いが、ごく初期の場合、悪性変化を肉眼的に見極めることは難しく、潜在性悪性病変とも呼ばれる。こうした病変を幸い早期に外科切除できた場合でも、再発あるいは別の部位に第二・第三の病変が生じることもある。その理由として、不断の刺激に晒されている口腔粘膜では、遺伝子変異が蓄積して広範囲で癌に移行しうる素地 field が形成されている、という概念が提唱されてきた。この「Field 発癌」に関して、研究代表者らのグループでは、口腔癌疑いで全摘切除された検体の免疫組織化学的検索によって癌の素地となる組織形質の多様性を調べてきた。しかしながら、日常の病理組織診断(組織診)では「癌か否か」を見極めるために最も悪性度の高い部位に関心が集中する。検体全域の所見が詳細に記録されることは少なく、多様な形質の関連性を包括的に捉えることは困難であった。

歯科臨床では、粘膜表在性病変の早期発見に向けて、粘膜表面の細胞をブラシで剥離・回収する擦過細胞診を主軸とした検診も行われている。細胞診は、組織診と比べて侵襲性が低く操作も簡便という利点がある反面、採取部位の位置情報が失われるという欠点もある。近年、液状化検体細胞診(LBC)による均質な標本作製が可能となったことや、異型細胞の自動判定アルゴリズムを開発する動きも加速しており、細胞診の診断精度は向上していくことが期待されるが、擦過による細胞回収が前提である限りスクリーニングの用途を脱し得ないのが実状となっている。

こうした事実の根底で、粘膜診断をもっとも困難にしているのは口腔粘膜自体の特性であると考えられる。口腔環境は外的刺激を受けて頻繁に炎症反応が生じており、反応性(一過性)にも異型変化をきたしていることが多い。また、重層扁平上皮からなる口腔粘膜上皮は、腫瘍性異型変化を遂げた場合でも表層では角化層をなす表層分化型が多く、擦過による剥離細胞の異型判定は困難とされてきた。

これらの状況を打開し、細胞診と同等の簡便さと組織診に匹敵する情報量(細胞の表現型と位置情報)を兼ね備えた診断システムが確立されれば、潜在的な悪性病変を的確に捉え、早期診断が可能となる。我々は、粘膜表層を一定間隔で部分的に微小切除し、その採取位置を保持したまま解析可能な新規デバイス「マイクロバイオブシーアレイ(仮称)」の着想に至り、実現に向けた第一歩として、本申請において実験系および臨床検体での異型上皮表現形質の詳細な解析を計画した。

## 2. 研究の目的

本研究は、口腔粘膜上皮に生じる初期の悪性変化として、通常の病理組織学的な形態観察では捉えられない分子発現レベルでの異型形質を検出・判定するための方策を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

解析対象とした舌表在性病変 35 症例(病理診断として上皮性異形成、上皮内癌、早期浸潤癌を含む)の外科切除検体は、日本歯科大学倫理委員会承認のもとで同大学附属病院において採取した。いずれの症例も術前に超音波検査およびヨード生体染色を施し、カルテ記録とともに臨床診断内容と画像情報を保管した。

検体組織は、病変全域を系統的に病理組織診断することを目的として 3 mm 幅で割断し、全割断試料からパラフィン包埋連続薄切標本作製、Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色を行い、連続する薄切切片に対しては、上皮形質マーカー Cytokeratin (CK13, CK17)、増殖活性マーカー (Ki-67)、癌抑制遺伝子 p53 の特異抗体を用いて免疫染色を行った。染色条件のポジティブおよびネガティブコントロールにはヒト正常組織および各種口腔腫瘍病変を載せた組織アレイブロックを使用した。抗体反応には ABC 法を使用し、組織の全構成細胞を標識する目的で Hematoxylin 核質染色も実施した。染色画像をバーチャルスライド装置 NanoZoomer (浜松ホトニクス) で対物 20 倍の解像度を維持してデジタル記録後、画像解析ソフトウェア Image J (NIH) と生物系画像解析用プラグイン Fiji を使用して色調要素を抽出、二値化処理を施して陽性シグナル情報を得た。組織観察では、病変切除に際して設定された安全域の上皮組織を健常相当上皮とした。

## 4. 研究成果

### (1) 舌表在性病変における上皮形質発現

病理診断の確定した口腔上皮性異形成 (OED)、上皮内癌 (OIN) および表在性癌 (early SCC) の上皮領域について、H-E 染色所見として組織形態学的に判別可能な異型変化を記録した後、連続する切片の免疫組織化学データと照合した。この作業は、本研究課題の予備検討として先行研究から継続しており、鏡検にて病変組織の上皮層領域を 500  $\mu\text{m}$  幅の区画ごとにスコア判定 (健常相当 ~ 高度異型の 4 段階) する手法を確立済みである。今回、検体数を増やすことにより判定精度の向上を目指した。

細胞骨格分子のなかで、CK13 発現は健常粘膜上皮の指標、CK17 発現は異型上皮の指標となる。抗 CK13 抗体による免疫染色では、異型上皮は概ね陰性 (発現の消失) となり、明瞭な陽性反応を示す健常粘膜と容易に識別できた。一方、CK17 陽性反応は異型上皮領域との対応は認められるものの、断続的な弱陽性所見の混在により判定が困難な部位もみられた。Ki-67 染色による増殖細胞核の検出では、日本口腔腫瘍学会編「口腔癌取扱い規約 2010」を参照して、上皮傍基底層に陽性核が点在する所見を健常状態とし、基底層への陽性核分布移行・多層化の変化を異型上皮形質として判定した。Ki-67 陽性核の増加は解析した検体の全域で広く認められる傾向にあった。特に early SCC 症例と OIN 症例では、高い増殖活性を反映するスコア判定が主体となっていた。一方、OED では領域のほとんどが軽度の形質変化にとどまった。この所見記録全体を通して、H-E 染色像から形態的に癌と診断可能な領域はすべて高度異型と判定されただけでなく、H-E 染色で組織形態変化をみない領域においても CK13 発現と Ki-67 陽性核局在に基づく異型判定領域が広範に分布していることが明らかとなった。

癌抑制遺伝子 p53 の発現パターンを検証したところ、検体全域が広く陽性を示す症例と、一部に限局した陽性領域を認める症例に分けられた。H-E 染色所見との照合により、異型上皮分布との関連を示唆する所見が得られたものの、p53 分布パターンにはさらに未知の要因が関与している可能性が推察され、引き続き症例解析を要すると考えている。加えて、研究分担者の関連研究課題との協同で、癌幹細胞マーカーとして注目される接着分子 CD44 および転写因子 Bmi-1 について、健常相当上皮・異型上皮 (上皮性異形成) における発現様式を精査し、異型形質の獲得に伴う発現亢進の事実を捉えることができた。これらのマーカー分子発現の相互比較で、検体組織全域に及ぶ様々なパターンの形質変化が認められたことは、口腔粘膜における「Field 発癌」の傍証と考えられた。

### (2) 早期舌癌の悪性度指標と組織型

粘膜上皮の異型形質は、その後発生する癌細胞に引き継がれ、癌の組織型に反映されることが推察される。病理診断では、癌の浸潤様式や種々の組織学的因子を指標として症例の予後予測が行われる。そこで、表現型マーカー解析と併行して、癌組織の挙動と異型上皮形質の接点を見出す目的で、pT1/T2 相当の初期の舌扁平上皮癌症例を対象として、口腔癌の診断に使用される山本・小浜分類 (YK 分類)、Pattern of infiltrating growth (INF)、簇出、Worst Pattern of Invasion-5 (WPOI-5) の浸潤様式分類に基づく判定結果を比較し、予後指標との関連性について検討した。

その結果、リンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲浸潤などの病理組織学的因子は、YK 分類では 4C、INF では c、簇出では 5 個以上、WPOI-5 では陽性と判定された各群でその他の判定群より有意に高率であることが判明した。特に WPOI-5 では、他の浸潤様式では抽出できない独立した生物学的要因が含まれている可能性が高いことが想定された。さらに、同一症例でこれらの浸潤様式分類を併用した場合に各判定がどのように対応するかを検討した結果、2 種以上の浸潤様式で陽性判定が重複していることや独立要因が示唆される特定の判定も見出すことができた。

以上の解析で得られた結果から、浸潤様式分類はいずれか 1 つのみでは予後不良例を全て抽出することは難しいとの結論に至った。これは同時に、複数の浸潤様式分類を併用することで予後不良となる症例を幅広く抽出できる可能性を示しており、予後指標としての有用性は高まると考えられる。病理診断の観点での現段階の考察として、WPOI-5 陽性の判定のみとなる症例が頻度高くみられたことを踏まえ、WPOI-5 を優先すべき指標として用い、他の浸潤様式分類のうちいずれかを併用する方法がリスクの高い症例をより確実に抽出するのに有効であると考えられた。これらの事象を分子基盤の観点で見直してみると、盛んな細胞増殖活性よりも細胞骨格や cell motility 経路の関与を示唆しており、今後の分子検索に結び付けて考察する必要があると考えられた。

### (3) 舌扁平上皮癌の遺伝子発現プロファイル (*in silico* 解析)

本研究課題では、舌粘膜上皮における微弱な表現形質変化に焦点を当てているが、現状では既

知のマーカー分子を対象とした検証に制限されている。そこで、実際の舌癌組織と健常な舌粘膜との発現遺伝子群の比較によって注目すべきシグナル経路・候補分子を抽出できるのではないかと考え、Gene Expression Omnibus (GEO) に収載されている遺伝子発現データセットから、各種プログラム (edgeR, Python, Metascape) にて発現変動遺伝子の抽出とエンリッチメント解析を試行した。

Bhattacharya ら (Sci Rep, 2020; PMID:32895418) の登録データとして、口腔癌患者の新鮮凍結口腔癌組織と健常な反対側舌組織から採取された RNA サンプルの Raw データ (Illumina 2500 でシーケンシングされたもの) に含まれる遺伝子 56,609 のうち健常コントロールと比較して舌癌で有意に変動している 355 遺伝子を抽出した。発現上昇を示した 127 遺伝子の GO 解析では、Interferon シグナルを筆頭に、リンパ球活性化、サイトカイン産生調節など免疫系シグナルのほか、コラーゲン、プロテオグリカンなどの細胞外基質代謝、胎生期形態形成や骨格系の発育に関わるシグナル経路が上位にリストアップされた。一方、発現減少を示した 228 遺伝子では、角化や細胞間接着に関わる経路、核酸や脂質代謝に関わる経路が確認できた。同様に、外科的に切除された舌癌組織と癌周囲組織の比較を行った Tang ら (Oncol Rep, 2020; PMID:32236620) の登録データを用いて解析を行い、免疫系シグナル・細胞外基質代謝など近似したシグナル経路が抽出されることが確かめられた。本解析で得られた知見について、実際の舌表在性病変で検証するには至っていないが、舌粘膜上皮の異型表現形質獲得につながる分子経路を整理することができた。

#### (4) 総括

本研究課題の立案当時は、粘膜上皮の癌化を早期に検知するためには、分子発現レベルでの微小な形質変化を捕捉・記録できる実験系が必要と考え、種々の動物モデルを検討していた。しかし、本研究計画で使用していたレーザーマイクロダイセクション装置の経年劣化、また、COVID-19 蔓延による資材入手困難も重なり、計画していた実験系の多くは変更を余儀なくされ、動物モデルを使用した実験は中止することとした。そのため、当初計画には含めていなかった早期舌癌の組織型解析や遺伝子発現の *in silico* 解析を遂行することとなったが、結果として、舌表在性病変における表現型マーカー分子発現についてデータ精度を高めることにつながった。本研究の成果を総括して、「多要素の発現パターンを統合分析・分類することで発癌素地の特徴 (悪性度) を評価できる」と結論付けることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Henmi T, Machida T, Takeda M, Kitazume E, Inomata T, Ishigaki Y, Shoji H, Soeno Y, Izumo T, Yagishita H                     | 4. 巻<br>32            |
| 2. 論文標題<br>Clinicopathological study of pT1/T2 tongue squamous cell carcinoma: Correlation between its invasive pattern and prognosis | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Japanese Society of Oral Oncology  | 6. 最初と最後の頁<br>63~70   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.5843/jsot.32.63   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Wu Y-H, Taya Y, Kuraji R, Ito H, Soeno Y, Numabe Y  | 4. 巻<br>-             |
| 2. 論文標題<br>Dynamic microstructural changes in alveolar bone in ligature-induced experimental periodontitis                            | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Odontology  | 6. 最初と最後の頁<br>-       |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s10266-019-00471-1   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |
| 1. 著者名<br>Taya Y, Sato K, Shirako Y, Soeno Y  | 4. 巻<br>62            |
| 2. 論文標題<br>Migration of lymphatic endothelial cells and lymphatic vascular development in the craniofacial region of embryonic mice   | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Int J Dev Biol  | 6. 最初と最後の頁<br>293-301 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1387/ijdb.170218yt  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>辺見卓男, 柳下寿郎, 添野雄一  | 4. 巻<br>105           |
| 2. 論文標題<br>口腔粘膜早期悪性病変の異型上皮プロファイリング  | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>歯学  | 6. 最初と最後の頁<br>99-102  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし   | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Taya Y, Sato K, Shirako Y, Soeno Y  |
| 2. 発表標題<br>Craniofacial lymphatic vessels are formed by endothelial cells migrated from truncal cardinal veins |
| 3. 学会等名<br>Society for Developmental Biology 78th Annual Meeting (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>工藤朝雄, 相原尚之, 大町哲夫, 上家潤一, 添野雄一 |
| 2. 発表標題<br>イヌ・ネコの舌扁平上皮癌における癌周囲粘膜の組織学的解析 |
| 3. 学会等名<br>第162回日本獣医学会学術集会              |
| 4. 発表年<br>2019年                         |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>佐藤かおり, 工藤朝雄, 田谷雄二, 添野雄一  |
| 2. 発表標題<br>舌粘膜病変における異型上皮形質の比較病理学的解析 |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会          |
| 4. 発表年<br>2019年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>廣原つかさ, 田谷雄二, 佐藤かおり, 島津徳人, 添野雄一 |
| 2. 発表標題<br>舌表在性病変における上皮細胞形質の解析            |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会                |
| 4. 発表年<br>2019年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>辺見卓男, 出雲俊之, 添野雄一, 齊藤香恵子, 井出正俊, 勝山直彦, 蛭田啓之, 柳下寿郎 |
| 2. 発表標題<br>下顎骨病変, 良性か悪性か?                                  |
| 3. 学会等名<br>第29回日本臨床口腔病理学会・第11回日本口腔検査学会総会・共催学術大会            |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>柳下寿郎, 岡部貞夫, 辺見卓男, 出雲俊之, 荘司洋文, 添野雄一         |
| 2. 発表標題<br>上皮性異形成を含めたOPMDについて                         |
| 3. 学会等名<br>第29回日本臨床口腔病理学会・第11回日本口腔検査学会総会・共催学術大会(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>柴田 真里, 八木原 一博, 炭野 淳, 石井 純一, 桂野 美貴, 岡村 武志, 原口 美穂子, 柳下 寿郎, 石川 文隆 |
| 2. 発表標題<br>細胞診陰性を呈した口腔扁平上皮癌症例の臨床像に関する研究                                   |
| 3. 学会等名<br>第37回 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>北詰 栄里, 荘司 洋文, 猪俣 徹, 町田 智正, 岡村 尚, 辺見 卓男, 岡部 貞夫, 出雲 俊之, 柳下 寿郎 |
| 2. 発表標題<br>舌扁平上皮癌StageI・II期症例の検討                                       |
| 3. 学会等名<br>第37回 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>麻生真希, 荘司洋文, 藤城建樹, 岡村 尚, 猪俣 徹, 北詰栄里, 町田智正, 柳下寿郎, 辺見卓男, 岡部貞夫 |
| 2. 発表標題<br>当科における口腔扁平上皮癌の臨床病理学的検討                                     |
| 3. 学会等名<br>第63回日本口腔外科学会総会・学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>土田 絵梨, 石井 純一, 八木原 一博, 桂野 美貴, 岡村 武志, 柳下 寿郎, 石川 文隆 |
| 2. 発表標題<br>舌癌の硬さと細胞密度との関係                                   |
| 3. 学会等名<br>第42回日本頭頸部癌学会                                     |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>猪俣 徹, 田中淳平, 里見貴史, 辺見卓男, 出雲俊之, 柳下寿郎 |
| 2. 発表標題<br>高齢口腔癌患者に対する手術適応についての検討             |
| 3. 学会等名<br>第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会                |
| 4. 発表年<br>2022年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>柳下寿郎, 辺見卓男, 猪俣 徹, 田中淳平, 出雲俊之 |
| 2. 発表標題<br>その口腔上皮性異形成は本当に癌化する?          |
| 3. 学会等名<br>第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会          |
| 4. 発表年<br>2022年                         |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>猪俣 徹, 田中淳平, 里見貴史, 辺見卓男, 出雲俊之, 柳下寿郎   |
| 2. 発表標題<br>Stage ・ 口腔扁平上皮癌症例における予防的頸部郭清術の選択基準は？ |
| 3. 学会等名<br>第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会                  |
| 4. 発表年<br>2022年                                 |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>柳下寿郎, 辺見卓男, 出雲俊之    |
| 2. 発表標題<br>口腔上皮性異形成            |
| 3. 学会等名<br>第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 |
| 4. 発表年<br>2022年                |

〔図書〕 計2件

|                       |                 |
|-----------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>添野雄一 (分担執筆) | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>医歯薬出版株式会社   | 5. 総ページ数<br>359 |
| 3. 書名<br>新口腔病理学 第2版   |                 |

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>佐藤かおり, 田谷雄二, 白子要一, 添野雄一 | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>キタメディア出版                | 5. 総ページ数<br>115 |
| 3. 書名<br>ポイントレビュー病理学・口腔病理学        |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)           | 備考 |
|-------|---|---------------------------------|----|
| 研究分担者 | 辺見 卓男<br>(HENMI Takuo)<br><br>(20814883)    | 日本歯科大学・生命歯学部・助教<br><br>(32667)  |    |
| 研究分担者 | 田谷 雄二<br>(TAYA Yuji)<br><br>(30197587)      | 日本歯科大学・生命歯学部・准教授<br><br>(32667) |    |
| 研究分担者 | 添野 雄一<br>(SOENO Yuuichi)<br><br>(70350139)  | 日本歯科大学・生命歯学部・教授<br><br>(32667)  |    |
| 研究分担者 | 佐藤 かおり<br>(SATO Kaori)<br><br>(90287772)    | 日本歯科大学・生命歯学部・講師<br><br>(32667)  |    |
| 研究分担者 | 荘司 洋文<br>(SHOJI Hirobumi)<br><br>(90235713) | 日本歯科大学・生命歯学部・准教授<br><br>(32667) |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |