

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007 ～ 2009

課題番号：19390509

研究課題名（和文） 細胞移植を用いない新規骨再生インプラントの戦略的研究

研究課題名（英文） Strategic development of a novel implant system to achieve bone regeneration without cell transplantation

研究代表者

高戸 毅 (TAKATO TSUYOSHI)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90171454

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、再生医療の3本柱である「細胞源・足場・シグナル」のうち、シグナル・足場を改善し、細胞移植を補強あるいは代替する新しい骨再生システムを開発することである。次世代型のナノ送達システムと生体材料により、周囲の細胞において骨形成性細胞内シグナルを活性化させることで、細胞を移植することなく骨再生を誘導することに成功した。併せて三次元造形法による患部適合型人工骨の作製法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

This study aims to develop a novel bone regeneration system which helps or substitutes for cell transplantation. Among three pillars for regenerative medicine, we tried to improve two factors: "signal" and "scaffold". The combined use of nano-carriers and biomaterials induced the activation of osteogenic signal in cells around bone defect sites, which enabled bone regeneration without cell transplantation. In addition, we developed a technique for three-dimensional imaging followed by rapid prototyping to generate tailor-made artificial bone that fitted into defect sites.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：再生医療、骨再生、人工骨

1. 研究開始当初の背景

従来、不可逆性の骨欠損・変形に対しては主に骨移植あるいは人工物による修復が行

われてきた。しかし、骨移植はドナー不足・侵襲・免疫拒絶が大きな問題であり、人工物

は安全性・耐久性・機能性において未だ骨組織に劣るため、共に限界が見え始めている。すなわち、不可逆性臓器不全の治療に関しては、量（ドナー数）と質（安全性・耐久性・機能性）という多くの場合相反する2つの要件を満足させることが最重要課題である。

こうした問題を解決するため、組織工学の手法を利用した再生医療が脚光を浴びている。再生医療に重要な要素として、1993年に Vacanti らが指摘した「細胞源・足場・シグナル」が挙げられる (Science 260:920-926, 1993)。近年の骨再生医療においては、成体幹細胞や胚性幹細胞 (ES 細胞) などの幹細胞を細胞源とし、生分解性の足場材料と組み合わせてこれらを骨欠損・変形部へ移植する細胞移植の有効性が示されている (Cell Prolif 37:97-110, 2004; Clin Orthop Relat Res 395:11-22, 2002)。しかしながら、細胞移植には量・コスト・安全性の問題があり、骨再生医療における細胞以外の2要素（シグナル・足場）を根本的に改善して、細胞移植を補強あるいは代替する新しい骨再生システムを開発することが今後の骨再生医療の発展のために重要であると考えられる。以上のことから骨形成性シグナルを最適化し、そのようなシグナルの作動物質を足場から徐放することが解決策として考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨形成性シグナルを最適化し、ナノ送達システムを利用して足場に組み込んで、骨欠損・変形部の宿主細胞において安全かつ効果的にそれらを活性化させ、細胞移植を行うことなく骨再生を誘導する基盤技術を開発することである。具体的には以下の4点を計画した。

- 1) 非幹細胞における骨形成シグナルの最適化とその分子メカニズムの解析
- 2) ナノ送達システムを用いた遺伝子・核酸・薬剤のインビボ導入法の確立
- 3) 自在に内部構造を制御し、物質を立体的に配置できる三次元造形法の開発
- 4) 局所で宿主細胞を分化誘導する骨再生誘導型インプラントの作製と動物実験による検証・臨床研究の準備

3. 研究の方法

1) 非幹細胞における骨形成シグナルの最適化とその分子メカニズムの解析

スクリーニングシステムの構築:

骨芽細胞特異的に発現するI型コラーゲン

遺伝子プロモーター断片の下流にクラゲの発光蛋白 (GFP) を付けたトランスジーン (Col1a1GFP) をもつ動物をすでに保有している。この動物においては、骨分化した細胞のみが蛍光を発するため、各組織からプライマリー細胞を単離することによって骨分化の細胞センサーとして用いることができる。さらに、前骨芽細胞株である MC3T3-E1 細胞に、Col1a1GFP をレトロウイルスに組み込んで感染導入した株を数ライン樹立する。

遺伝子・siRNA・低分子化合物のスクリーニング:

上記細胞に、骨形成にかかわる代表的なシグナルである BMP、Hh、Wnt、Runx2、IGF、Ox3 等を刺激あるいは抑制する因子を発現するアデノウイルスを系統的網羅的に組み合わせて投与し、その蛍光発現を蛍光顕微鏡下で観察する。また、BMP のインヒビター (Smad6、Noggin など) や Runx2 のインヒビター (Stat1、Twist など) 等の骨分化抑制性遺伝子を抑制する siRNA の組み合わせも検討する。さらに骨誘導能をもつ天然低分子化合物のスクリーニングを行う。我々が保有する植物由来の精製天然低分子化合物を 2500 種についてスクリーニングを行う。臨床的な意義を考慮して、血清非存在下で短期間 (一週間以内) に複数の非幹細胞に蛍光誘導したものを陽性と判定することとする。蛍光が観察された場合は、骨芽細胞に特徴的な遺伝子の発現をリアルタイム RT-PCR で解析するとともに骨基質の産生を von Kossa 染色で解析し、蛍光発現との相関を確認する。

分子機序の解明:

骨形成シグナルの最適化・骨形成性低分子化合物の同定に成功した場合、その分子機序をより詳細に解明する。BMP と Runx2 シグナルは骨形成にとりわけ重要性が高い因子なので、これらの因子への影響を中心に解析を進める。

2) ナノ送達システムを用いた遺伝子・核酸・薬剤のインビボ導入法の確立

ナノ送達システムの基本骨格としては、既に我々のグループから多くの報告を出しているポリエチレングリコール-ポリカチオンブロック共重合体 (PEG-DET) による高分子ミセル技術を用いる。この共重合体を、人工骨の足場素材として用いる予定である。-TCP と混合して、インビトロでのミセルの徐放性と骨分化誘導能、インビボでマウスに作製した骨欠損部に埋植した際の骨形成能を評価する。遺伝子の導入効率については骨欠損部の組織切片における免疫染色で評価

する。ルシフェラーゼ発光は保有する In Vivo Imaging System を用いて検出し、動物を安楽殺することなく経時的に発現量を評価する。

3) 自在に内部構造を制御し、物質を立体的に配置できる三次元造形法の開発

インクジェット式による粉体 α -TCP 造形法の開発:

インクジェット式積層造形装置のインクヘッドからコンドロイチン硫酸ナトリウム水溶液を粉体の未焼結 α -TCP に噴射し硬化(水和反応)させることにより、外部構造のみならず内部構造を制御した3次元足場素材の開発を行う。患者の骨欠損・変形部のCTデータを画像処理ソフト Mimics (マテリアライズ社製)に取り込み立体造形用フォーマット(STLフォーマット)に変換する。続いて STL フォーマットを画像編集ソフト Magics (マテリアライズ社製)に取り込み、骨欠損・変形部の3次元形状を描出し、また再生を促進するような導管構造等を新たに付与する。このデータをインクジェット式積層造形装置 Z406 3D Printer (DICO 社製)に出力し、編集した3次元形状と一致した人工骨を作製する。作製した人工骨に関しては、その強度(圧縮強度)と造形精度を評価する。他の人工骨を参考に圧縮強度 10 MPa 以上、精度 1 mm 以下をベンチマークとし、コンドロイチン硫酸ナトリウム水溶液の濃度・噴射量、 α -TCP 粉体の粒径の最適化を行う。

4. 研究成果

1) 非幹細胞における骨形成シグナルの最適化とその分子メカニズムの解析 (FASEB J 21(8), 1777-1787, 2007; Biochem Biophys Res Commun 357(4): 854-860, 2007; Biochem Biophys Res Commun, 376(2): 375-9, 2008 等)

従来から強力な骨形成因子として報告されている BMP・Hh・Wnt・Runx2・IGF-1 シグナルに着目した。これらのシグナルを活性化あるいは抑制する遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを作製し、その全組合せを Col1GFP-ES 細胞に導入して、GFP の蛍光発色を指標に、1 週間以内に骨芽細胞分化を誘導するシグナルのスクリーニングを行った。その結果、BMP シグナルとシグナルを活性化した組合せ (caALK6+Runx2) が、1 週間以内に骨芽細胞分化を誘導する最小の組合せであった。caALK6+Runx2 は、ES 細胞やヒト骨髄間質系幹細胞等の幹細胞においてのみならず、マウス線維芽細胞・ヒト上皮系細胞株

等の終末分化成体細胞においても、オステオカルシン・アルカリフォスファターゼ・骨シアロ蛋白といった骨芽細胞分化マーカー遺伝子の著しい発現上昇及び石灰化を 10 日以内に誘導した。また、BMP シグナルと Runx2 は、Cbfb の安定化、Runx2-Cbfb 複合体の形成促進、及び標的遺伝子プロモーター上への Runx2-Cbfb 複合体の誘導を介して、骨形成における最小十分シグナルユニットとしてはたらくことが示唆された。

さらに、骨形成性低分子化合物として、新たに、新たに 4-(4-methoxyphenyl)pyrido [4', 3' :4, 5]thieno[2, 3-b]pyridine-2-carboxamide (TH) と、イソフラボン誘導体を同定した。TH は組換えヒト BMP2 と組み合わせて投与することで、皮膚線維芽細胞においても骨芽細胞マーカーと石灰化を誘導することが確認された。

2) ナノ送達システムを用いた遺伝子・核酸・薬剤のインビボ導入法の確立 (Mol Ther 15(9), 1655-1662, 2007)

まず、遺伝子導入用高分子ナノミセル複合体を人工骨の足場素材として用いる予定である α -TCP と混合した際に、ミセルが効率的に徐放するかという点を検討した。ルシフェラーゼ遺伝子を発現するプラスミドを含む α -TCP からプラスミドが徐放し、周囲の細胞において導入遺伝子が発現されることを、リアルタイム RT-PCR および、In Vivo Imaging System を用いて検出できた。

研究成果 1) により明らかとなった骨形成性シグナルの組み合わせを活性化する遺伝子 (caALK6, Runx2) の発現プラスミドを作製した (pCMV-caALK6, pCMV-Runx2)。次に PEG-DET とこれらのプラスミドから、遺伝子導入用高分子ナノミセル複合体を形成させた。高分子ナノミセル複合体と α -TCP と混合し、ミセルによる骨分化誘導能を初代骨芽細胞前駆細胞を用いて、インビトロで検討した。その結果、高分子ナノミセル複合体は α -TCP より徐放され、骨形成性遺伝子の発現を伴う効率的な骨芽細胞分化を効率的に誘導することが明らかとなった。

最後に、上記の骨形成性遺伝子を含む高分子ナノミセル複合体と α -TCP を混合した骨形成性インプラントを、マウス頭蓋部に形成した臨界骨欠損モデルに移植し、その骨再生誘導能を検討した。その結果、このインプラント体は移植後一カ月で骨再生を誘導できることが確認された。また、骨欠損部周囲において、外来性導入された遺伝子の発現も確認された。

3) 自在に内部構造を制御し、物質を立体的

に配置できる三次元造形法の開発 (*J Artif Organs* 12(4):274-74, 2009; *J Artif Organs* 12(3):200-5, 2009; *Asian J Oral Maxillofac Surg*, in press 等)

内部構造を有する人工骨を自在に作製する三次元造形法の開発にあたっては、ビーグル犬の頭蓋骨に作製した15 mm x 15 mmの骨欠損モデルを使用した。3次元CT撮影によって得られた骨欠損部の形状データをCADに変換し、CADデータに基づいてインクジェット式積層造形装置により α -TCP人工骨を作製した。作製にあたって、直径2 mmのマクロ連通孔を水平方向に3本ずつ2方向に付与し、さらに同サイズの連通孔を垂直方向に5本付与した。つまり、9本の連通孔を内部構造として有する人工骨を、骨欠損部に合った形状で作製した(下図)。



作製した人工骨は、ビーグル犬6匹の頭蓋骨に作製された骨欠損形状に合わせてそれぞれ作製され、移植された。術後、24週にわたって人工骨周囲及び内部の骨形成が観察され、術後24週の組織学的解析も併せて行われた。その結果、造形された人工骨群では術後16週から、人工骨と欠損部断端との間に骨架橋が認められたのに対し、コントロール群では骨架橋は認められなかった。また、組織学的検討より連通孔は骨基質たんぱくであるコラーゲン組織で満たされ、新生骨が形成されていることが明らかとなった。

4) まとめ・今後の展望

次世代型のナノ送達システムと生体材料により、周囲の細胞において骨形成性細胞内シグナルを活性化させることで、細胞を移植することなく骨再生を誘導することに成功した。併せて三次元造形法による患部適合型人工骨の作製法を開発した。したがって、「細胞移植を用いない新規骨再生インプラントの基盤技術の開発」という本研究の目標は達成されたものと考えられる。臨床応用を考えた場合、三次元造形法のさらなる改良や、成長因子・骨形成性低分子化合物の利用を含め

た検討も今後必要であると考えている。引き続き実用化に向けた研究を行っていきたいと考えている。

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16件)

1. Choi SJ, Lee JI, Igawa K, Sugimori O, Suzuki S, Mochizuki M, Nishimura R, Chung UI, Sasaki N. Bone regeneration within a tailor-made tricalcium phosphate bone implant with both horizontal and vertical cylindrical holes transplanted into the skull of dogs. *J Artif Organs*. 査読有 2009;12(4):274-74.
2. Saijo H, Igawa K, Kanno Y, Mori Y, Kondo K, Shimizu K, Suzuki S, Chikazu D, Iino M, Anzai M, Sasaki N, Chung UI, Takato T. Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology. *J Artif Organs*. 査読有 2009;12(3):200-5.
3. Mori Y, Susami T, Chikazu D, Saijo H, Sakiyama M, Matsuzaki M, Abe M, Wada M, Iino M, Takato T. Unilateral expansion of a narrow mandibular dental arch combined with bimaxillary osteotomies in a patient with hypoglossia. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 査読有 2009 Jun;38(6):689-93.
4. Abe M., Watanabe N., McDonell N., Takato T., Ohira M., Nakagawara A. and Toshikazu Ushijima. Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis. *Oncology* 査読有 74:50-60, 2008.
5. Chikazu D., Mori Y., Saijo H., Fujihara H., Ko E.C., Hikiji H., Yonehara Y., Takato T.: A case of tumoural calcinosis in the temporomandibular joint associated with systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 査読有 37(2):190-193, 2008.
6. Chikazu D., Mori Y., Saijo H., Hasegawa Y., Fujihara H., Suenaga H., Ko EC., Yonehara Y., Takato T.: Intraoral reconstruction of the soft palate following tumor resection using a mucoperiosteal flap supplied by the greater palatine vessels. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 査読有 19:203-206,

- 2008.
7. Hojo H., Igawa K., Ohba S., Yano F., Nakajima K., Komiyama Y., Ikeda T., Lichtler A.C., Woo J.T., Yonezawa T., Takato T., Chung U.I.: Development of high-throughput screening system for osteogenic drugs using a cell-based sensor. *Biochem Biophys Res Commun* 査読有 14; 376(2):375-9, 2008.
 8. Ohba, S., Kawaguchi, H., Kugimiya, F., Ogasawara, T., Kawamura, N., Saito, T., Ikeda, T., Fujii, K., Miyajima, T., Kuramochi, A., Miyashita, T., Oda, H., Nakamura, K., Takato, T. and Chung, U.I.: Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. *Dev Cell* 査読有 14, 689-69, 2008
 9. Saijo H., Chikazu D., Mori Y., Hikiji H., Yonehara Y., and Takato T. :Metastasis of prostate cancer to the mandibular condyle. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 査読有 20:86-88, 2008.
 10. Saijo H., Chung U.I., Igawa K., Mori Y., Chikazu D., Iino M., and Takato T. :Clinical application of artificial bone in the maxillofacial region. *J Artif Organs* 査読有 11:171-176, 2008.
 11. Abe M., Westermann F., Nakagawara A., Takato T., Schwab M. and Ushijima T. : Marked and Independent Prognostic Significance of The CpG Island Methylator Phenotype in Neuroblastomas. *Cancer Lett.* 査読有 247(2):253-258, 2007
 12. Chikazu D., Mori Y., Saijo H., Hasegawa Y., Fujihara H., Suenaga H., Ko E.C, Yonehara Y., Takato T.: Intraoral Reconstruction of soft palate with the greater palatine vessels-supplying mucoperiosteal flap following the resection of the tumor. *Asian J. Oral Maxillofac. Surg.* 査読有 19 (4) : 203-206, 2007.
 13. Chikazu D., Tomizuka K., Ogasawara T., Saijo H., Koizumi T., Mori Y., Yonehara Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 査読有 36:441-446, 2007
 14. Itaka K., Ohba S. (co-first), Miyata K., Kawaguchi H., Nakamura K., Takato T., Chung U.I. and Kataoka K. : Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther* 査読有 15(9), 1655-1662, 2007.
 15. Ohba S., Ikeda T., Kugimiya F., Yano F., Lichtler A.C., Nakamura K., Takato T., Kawaguchi H., and Chung U.I. : Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J* 査読有 21(8), 1777-1787, 2007
 16. Ohba S., Nakajima K., Komiyama Y., Kugimiya F., Igawa K., Itaka K., Moro T., Nakamura K., Kawaguchi H., Takato T. and Chung U.I. : A novel osteogenic helioxanthin-derivative acts in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 査読有 357(4): 854-860, 2007.
- [学会発表] (計 14 件)
1. 井川和代, 西條英人, 菅野勇樹, 近津大地, 飯野光喜, 森良之, 鄭雄一, 高戸毅, 何建梅 : 3次元有限要素解析によるインクジェットプリンタを用いた人工骨の構造最適化. 第 54 回日本口腔外科学会総会, 2009 年 10 月 9-11 日, 札幌コンベンションセンター, 北海道.
 2. 菅野勇樹, 西條英人, 井川和代, 大久保和美, 近津大地, 森良之, 飯野光喜, 鄭雄一, 高戸毅 : カスタムメイド人工骨移植後の移植位置評価. 第 54 回日本口腔外科学会総会, 2009 年 10 月 9-11 日, 札幌コンベンションセンター, 北海道
 3. 近津大地, 藤川由美子, 末永英之, 杉山円, 古賀陽子, 阿部雅修, 西條英人, 森良之, 飯野光喜, 高戸毅 : Cyclooxygenase-2 は膜性骨の骨折治癒における key factor である. 第 54 回日本口腔外科学会総会, 2009 年 10 月 9-11 日, 札幌コンベンションセンター, 北海道.
 4. Igawa K, Takato T., Yamamoto K, Suzuki S, Chung U.I., He J. : Finite Element Analysis of The Chin Augmentation Using Custom-Made Tricalcium Phosphate Implant. 11th ESPRAS Congress Sep 20-26 2009, Rhodes, Greece
 5. 菅野勇樹, 西條英人, 森良之, 末永英之, 山田陽子, 前田祐二郎, 近津大地, 飯野光喜, 高戸毅 : 下顎骨半側切除後のプレート再建に三次元立体モデルによりシミュレーションを施行した 1 例. 第 62 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 2008 年 4 月 17-18 日福岡
 6. Igawa K., Tomizuka K., Choi S., Yamamoto K., Takato T., Sasaki N., Chung U.I.: Development of Mini-Tetrapod Bone Fillers. 86th General Session & Exhibition of the IADR, June

- 28-July 1, 2008, Toronto, Canada
7. Hojo H., Igawa K., Ohba S., Yano F., Nakajima N., Komiyama K., Ikeda T., Lichtler AC., Woo JT., Yonezawa Y, Takato T., Chung U.I. :Development of high-throughput screening system for osteogenic drugs using cell-based sensor. 30th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Montreal, Quebec, Canada, 2008. 9.12-16.
 8. Chikazu D., Taguchi T., Koyama H., Hikiji H., Fujihara H., Suenaga H., Saijo H., Mori Y., Iino M., and Takato T. :Improvement in Wound Healing by a Novel Synthetic Collagen-gel Dressing in Diabetic Mice. 8th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery 2008; November 3-7, 2008, Bangkok, Thailand.
 9. 菅野勇樹, 西條英人, 末永英之, 近津大地, 森良之, 米原啓之, 高戸毅 : 三次元積層造形法によるカスタムメイド人工骨の作成法. 第 52 回日本口腔外科学会総会, 2007 年 9 月 29-30 日 名古屋
 10. 大庭伸介, 藤井克則, 宮島剛, 倉持朗, 宮下俊之, 織田弘美, 中村耕三, 高戸毅, 川口浩, 鄭雄一 : Patched1 機能不全による Hedgehog シグナルの活性化は, Runx2 の DNA 結合・転写活性を競合阻害している抑制型 Gli3 産生を低下させることによって骨量を増加させる. 第 25 回日本骨代謝学会, 2007 年 7 月 19 日-21 日, 大阪
 11. 西條英人, 鄭雄一, 森良之, 末永英之, 菅野勇樹, 近津大地, 米原啓之, 高戸毅 : 顎顔面領域におけるカスタムメイド人工骨の応用. 第 52 回日本口腔外科学会総会, 2007 年 9 月 29-30 日, 名古屋.
 12. Saijo H., Tei Y., Mori Y., Suenaga H., Chikazu D., Yonehara Y. and Takato T.: Application of Custom-made Artificial Bones in the Maxillofacial Region. AAOMS 89th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition In conjunction with the JSOMS and KAOMS; October 8-13, 2007.
 13. Igawa K., Mochizuki M., Sugimori O., Shimizu K., Yamazawa K., Kawaguchi H., Nakamura K., Takato T., Nishimura R., Suzuki S., Anzai M., Chung U.I., Sasaki N.: Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs and the 2nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs; Oct 28-31, 2007, Osaka.
 14. Kanno Y., Saijo H., Kondo K., Mori Y., Chikazu D., Yonehara Y., Chung U.I. and Takato T.: A Novel Method for Designing Custom-made Artificial Bones. TERMIS-AP 2007, Dec. 3-5, Tokyo.
- [図書] (計 4 件)
1. Ohba S, Yano F, Chung U. Tissue engineering of bone and cartilage. IBMS Bone Key 6: 405-419, 2009.
 2. 西條英人:『各社のインプラントとその特徴』日本口腔外科学会雑誌 Vol.55 (7) 330-340, 2009
 3. 高戸毅, 西條英人:『再建下顎におけるインプラント治療』日本口腔外科学会雑誌 Vol.55 (7) 324-329, 2009.
 4. 高戸毅: 再生医療の現状—医工連携の立場から—. 日本学術会議、学術の動向、第 14 巻第 8 号: 44-47, 2009.
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)
- [その他]
- ホームページ等
<http://plaza.umin.ac.jp/~oralsurg/>
6. 研究組織
 - (1) 研究代表者
 高戸毅 (TAKATO TSUYOSHI)
 東京大学・医学部附属病院・教授
 研究者番号: 90171454
 - (2) 研究分担者
 近津大地 (CHIKADU DAICHI)
 東京大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号: 30343122
 小笠原徹 (OGASAWARA TORU)
 東京大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号: 20359623
 西山伸宏 (NISHIYAMA NOBUHIRO)
 東京大学・大学院医学系研究科・准教授
 鄭雄一 (TEI YUICHI)
 東京大学・大学院工学系研究科・教授
 - (3) 連携研究者 なし