

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03854

研究課題名(和文) IgG4関連疾患とその世界初モデルマウスにおける臓器線維化メカニズム解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms of organ fibrosis using patients with IgG4-related disease and their mouse models

研究代表者

前原 隆 (Maehara, Takashi)

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：10637333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,700,000円

研究成果の概要(和文)：本邦から提唱され、現在では世界で注目されているIgG4関連疾患は、全身の臓器に病変を生じ罹患臓器へのT細胞およびB細胞の浸潤に伴う不可逆性の臓器線維化を特徴とする疾患である。しかしながら、未だこの疾患に特徴的な臓器線維化の分子機構は不明であり有効な治療法が無い難病である。この線維化は不可逆性であり臓器機能の低下に至るため、新規治療法の開発が求められている。そこで本研究では、臓器線維化に関わるリンパ球を同定し、臓器線維化に関わる特徴的なマクロファージとの関連を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgG4-RD は本邦から提唱された疾患で、涙腺・唾液腺炎を初めとして自己免疫性膵炎、後腹膜線維症、硬化性胆管炎、間質性肺炎などの多くの病変を生じ、活性化したT細胞とB細胞の組織浸潤や特徴的なマクロファージの浸潤に伴う不可逆性の臓器線維化を特徴とする全身疾患である。この臓器線維化のメカニズムを明らかにすることができれば、新たな治療標的分子を明らかにすることができる。

研究成果の概要(英文)：IgG4-related diseases, which were first proposed in Japan and are now attracting worldwide attention, are diseases characterized by lesions in organs throughout the body and irreversible organ fibrosis associated with infiltration of T and B cells into the affected organs. However, the molecular mechanism of organ fibrosis that characterizes this disease is still unknown, and the disease is intractable with no effective treatment. Because fibrosis is irreversible and leads to deterioration of organ function, the development of novel therapeutic methods is required. In this study, we identified lymphocytes involved in organ fibrosis and investigated their relationship with characteristic macrophages involved in organ fibrosis.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：IgG4関連疾患 全身性強皮症 線維化

1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的「問い」

IgG4-RD は本邦から提唱された疾患で、涙腺・唾液腺炎を初めとして自己免疫性膵炎、後腹膜線維症、硬化性胆管炎、間質性肺炎などの多くの病変を生じ、活性化した T 細胞と B 細胞の組織浸潤や特徴的なマクロファージの浸潤に伴う不可逆性の臓器線維化を特徴とする全身疾患である。

IgG4-RD の詳細な病態解明は未だなされていないが、従来 IgG4-RD は、アレルギー疾患を合併するものがおおいことなどからヘルパー2型 T 細胞 (Th2) 細胞優位の疾患と考えられてきたが、シングルセルレベルでの次世代シーケンス解析や T 細胞レセプターの遺伝子解析より、従来考えられてきた Th2 ではなく、疾患特異的な細胞障害性 T 細胞 (CD4+CTL) がクローナルに増殖している疾患であることが明らかにされてきた[1-3]。さらに、特徴的な M2 型マクロファージが浸潤し[4, 5]、臓器線維化に深く関わっている可能性が示唆されている。しかしながら、これまでの T 細胞研究では主に末梢血での研究成果であったため、組織に浸潤する T 細胞の詳細な検討はできていなかった。そこで、組織に浸潤し臓器線維化に深く関与する T 細胞とその T 細胞と相互に関連する特異なマクロファージを同定する必要がある。

2. 研究の目的

IgG4-RD の臓器線維化に関与する T 細胞を明らかにし、IgG4-RD のモデル動物を使用して、詳細な臓器線維化メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

IgG4-RD の罹患臓器を用い流。

- 1) IgG4-RD の罹患臓器より全浸潤細胞を分離採取しシングルセル遺伝子発現解析を行う。
IgG4-RD に特徴的に増加している、疾患特異的な活性化 T 細胞軸からの臓器線維化を明らかにする。
- 2) 臓器線維化に関与する特徴的なマクロファージを明らかにする。
- 3) 上記の結果について、再燃例、重症度、寛解例との関与、診断マーカーとしての有用性について臨床データとの関連性を解析する。
- 4) IgG4-RD モデル動物を用いて、上述したヒトで認められた細胞群が存在するかどうか検証する。

4. 研究成果

上述の研究成果により、IgG4-RD では、臓器線維化に関与する細胞傷害性 T 細胞 (CD4+CTL) を明らかにした。また、IgG4-RD の全浸潤細胞をシングルセル解析した結果 (Figure 1) により、アレルギーに関与する type2 型の細胞群 (Th2、好酸球、マスト細胞) は、アレルギー疾患である木村病と比較すると優位に少ないことが明らかになった。以上より、IgG4-RD の臓器線維化はアレルギー関連の線維化というより、細胞傷害に関連した TypeI 型の臓器線維化である可能性が考えられた。以上の内容は2022年に J Allergy Clin Immunol に報告した[6]。共同研究として、IgG4-RD では、MerTK を高発現この CD4+CTL と相互に関連する可能性のあるマクロファージを明らかにした[7]。

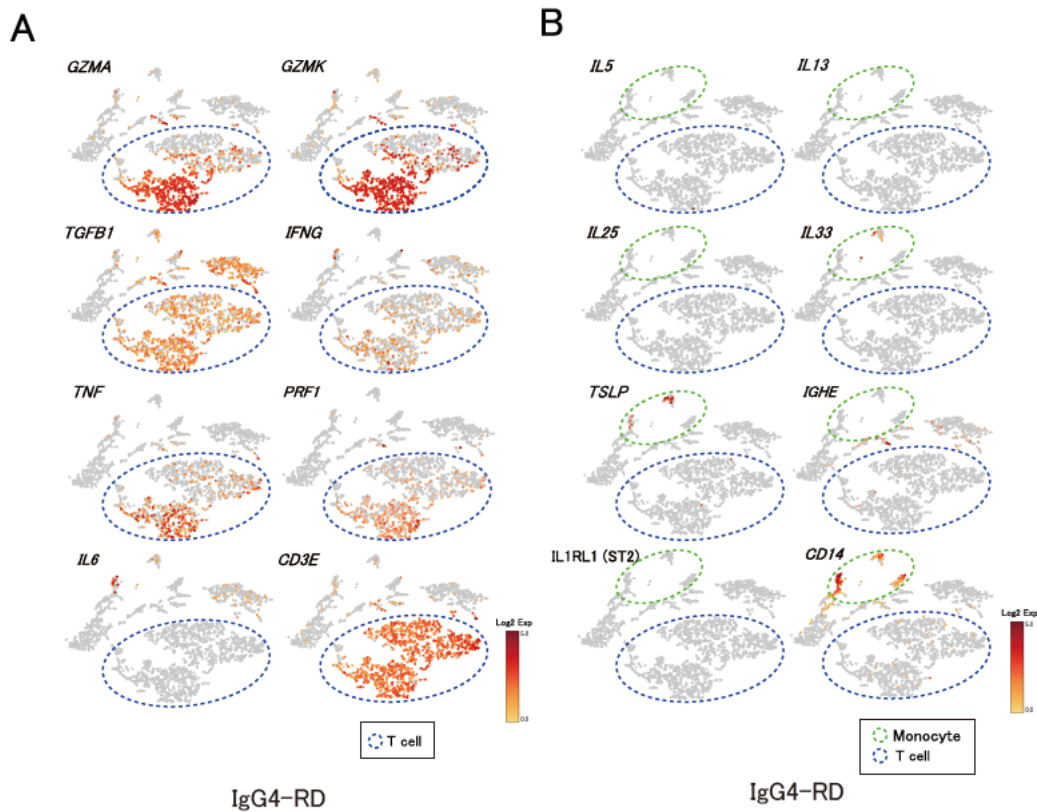


Figure 1. IgG4-RD の罹患臓器（唾液腺）に浸潤する全細胞のシングルセル遺伝子発現解析
 CD3+T 細胞の多くがグランザイム A やグランザイム K などの細胞傷害性因子を高発現していた。
 再来に、アレルギーに関連した因子（IL5, IL13, IL25, IL33, TSLP, IgE, ST2）などの因子の発現は
 少なかった。（J Allergy Clin Immunol. 2022 Aug;150(2):440-455.）

- [1] Della-Torre E, Bozzalla-Cassione E, Sciorati C, Ruggiero E, Lanzillotta M, Bonfiglio S, et al. A CD8 α ⁻ Subset of CD4+SLAMF7+ Cytotoxic T Cells Is Expanded in Patients With IgG4-Related Disease and Decreases Following Glucocorticoid Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1133-43.
- [2] Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:825-38.
- [3] Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, et al. Lesional CD4+ IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:377-85.
- [4] Chinju A, Moriyama M, Kakizoe-Ishiguro N, Chen H, Miyahara Y, Haque A, et al. CD163+ M2 Macrophages Promote Fibrosis in IgG4-Related Disease Via Toll-like Receptor 7/Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4/NF- κ B Signaling. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:892-901.
- [5] Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, et al. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol.* 2015;156:9-18.
- [6] Munemura R, Maehara T, Murakami Y, Koga R, Aoyagi R, Kaneko N, et al. Distinct disease-specific Tfh cell populations in two different fibrotic diseases: IgG4-related disease and Kimura's disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Aug;150(2):440-455.

[7] Rovati L, Kaneko N, Pedica F, Monno A, Maehara T, Perugino C, et al. Mer tyrosine kinase as a possible link between resolution of inflammation and tissue fibrosis in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:4929-41.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Rovati Lucrezia, Kaneko Naoki, Pedica Federica, Monno Antonella, Maehara Takashi, Perugino Cory, Lanzillotta Marco, Pecetta Simone, Stone John H, Doglioni Claudio, Manfredi Angelo A, Pillai Shiv, Della-Torre Emanuel	4. 巻 60
2. 論文標題 Mer tyrosine kinase as a possible link between resolution of inflammation and tissue fibrosis in IgG4-related disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 4929 ~ 4941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab096	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Chinju Akira, Moriyama Masafumi, Kakizoe Ishiguro Noriko, Chen Hu, Miyahara Yuka, Haque A.S.M. Rafiul, Furusho Katsuhiko, Sakamoto Mizuki, Kai Kazuki, Kibe Koton, Hatakeyama Furukawa Sachiko, Ito Ohta Miho, Maehara Takashi, Nakamura Seiji	4. 巻 in press
2. 論文標題 CD163+M2 macrophages promote fibrosis in IgG related disease via TLR7/Interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NF B signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis and Rheumatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42043	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Jarrell Justin A., Baker Matthew C., Perugino Cory A., Liu Hang, Bloom Michelle S., Maehara Takashi, Wong Heidi H., Lanz Tobias V., Adamska Julia Z., Kongpachith Sarah, Sokolove Jeremy, Stone John H., Pillai Shiv S., Robinson William H.	4. 巻 149
2. 論文標題 Neutralizing anti IL-1 receptor antagonist autoantibodies induce inflammatory and fibrotic mediators in IgG4-related disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 358 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Ryusuke M, Takashi M, Yuka M, Rusako K, Ryuichi A, Naoki K, Atsushi D, Cory A.P., Emanuel DT, Takako S, Yasuharu S, Hidetaka Y, Tamotsu K, John HS, Shiv P, Seiji N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Distinct disease-specific Tfh cell populations in 2 different fibrotic diseases: IgG4-related disease and Kimura disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2022.03.034.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Perugino Cory A., Kaneko Naoki, Maehara Takashi, Mattoo Hamid, Kers Jesper, Allard-Chamard Hugues, Mahajan Vinay S., Liu Hang, Della-Torre Emanuel, Murphy Samuel J.H., Ghebremichael Musie, ...Nakamura Seiji, Yosef Nir, Stone John H., Pillai Shiv	4. 巻 147
2. 論文標題 CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 368 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.05.022.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Maehara Takashi, Kaneko Naoki, Perugino Cory A., Mattoo Hamid, Kers, Jesper, Allard-Chamard Hugues, Mahajan Vinay S., Liu Hang, Murphy Samuel J.H., Ghebremichael Musie, Fox David, Payne Aimee S., Lafyatis Robert, Stone John H., Khanna Dinesh, Pillai Shiv	4. 巻 130
2. 論文標題 Cytotoxic CD4+ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 2451 ~ 2464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI131700.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Higashioka Kazuhiko, Ota Yuri, Maehara Takashi, Moriyama Masafumi, Ayano Masahiro, Mitoma Hiroki, Akahoshi Mitsuteru, Arinobu Yojiro, Horiuchi Takahiko, Nakamura Seiji, Akashi Koichi, Niino Hiroaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Association of circulating SLAMF7+Tfh1 cells with IgG4 levels in patients with IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Immunology	6. 最初と最後の頁 21-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12865-020-00361-0.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Della-Torre Emanuel, Rigamonti Elena, Perugino Cory, Baghai-Sain Simona, Sun Na, Kaneko Naoki, Maehara Takashi, Rovati Lucrezia, Ponzoni Maurilio, Milani Raffaella, Lanzillotta Marco, Mahajan Vinay, Mattoo Hamid, Molineris Ivan, Deshpande Vikram, Stone John H., Falconi Massimo, Manfredi Angelo A., Pillai Shiv	4. 巻 145
2. 論文標題 B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 968 ~ 981.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.07.004.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Maehara Takashi, Kaneko Naoki, Perugino Cory A., Mattoo Hamid, Kers Jesper, Allard-Chamard Hugues, Mahajan Vinay S., Liu Hang, Murphy Samuel J.H., Ghebremichael Musie, Fox David, Payne Aimee S., Lafyatis Robert, Stone John H., Khanna Dinesh, Pillai Shiv	4. 巻 130
2. 論文標題 Cytotoxic CD4+ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 2451-2464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI131700	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Maehara Takashi, Moriyama Masafumi, Nakamura Seiji	4. 巻 46
2. 論文標題 Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	6. 最初と最後の頁 3~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5125/jkaoms.2020.46.1.3	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Maehara Takashi, Munemura Ryusuke, Shimizu Mayumi, Kakizoe Noriko, Kaneko Naoki, Murakami Yuka, Masafumi Moriyama, Kiyoshima Tamotsu, Kawano Shintaro, Nakamura Seiji	4. 巻 98
2. 論文標題 Tissue-infiltrating immune cells contribute to understanding the pathogenesis of Kimura disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e18300 ~ e18300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018300	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Della-Torre Emanuel, Rigamonti Elena, Perugino Cory, Baghai-Sain Simona, Sun Na, Kaneko Naoki, Maehara Takashi, Rovati Lucrezia, Ponzoni Maurizio, Milani Raffaella, Lanzillotta Marco, Mahajan Vinay, Mattoo Hamid, Molineris Ivan, Deshpande Vikram, Stone John H., Falconi Massimo, Manfredi Angelo A., Pillai Shiv	4. 巻 145
2. 論文標題 B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 968 ~ 981.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.07.004	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, Furukawa S, Shibata T, Murakami Y, Chinju, Haque A. S. M. R, Gion Y, Ohta M, Maehara T, Tanaka A, Yamauchi M, Sakamoto M, Mochizuki K, Ono Y, Hayashida J N, Sato Y, Kiyoshima T, Yamamoto H, Miyake K, Nakamura S	4. 巻 72
2. 論文標題 Activated M2 Macrophages Contribute to the Pathogenesis of IgG4 Related Disease via Toll like Receptor 7/Interleukin 33 Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 166 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41052	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Maehara T, Moriyama M, Nakamura S.	4. 巻 107
2. 論文標題 Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 127~132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Haque A. S. M. Rafiul, Moriyama Masafumi, Kubota Keigo, Ishiguro Noriko, Sakamoto Mizuki, Chinju Akira, Mochizuki Keita, Sakamoto Taiki, Kaneko Naoki, Munemura Ryusuke, Maehara Takashi, Tanaka Akihiko, Hayashida Jun-Nosuke, Kawano Shintaro, Kiyoshima Tamotsu, Nakamura Seiji	4. 巻 9
2. 論文標題 CD206+ tumor-associated macrophages promote proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma via EGF production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51149-1	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Maehara T., Pillai S., Stone J.H., Nakamura S.	4. 巻 48
2. 論文標題 Clinical features and mechanistic insights regarding IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 908 ~ 916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2019.01.006	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takashi Maehara
2. 発表標題 IgG4-related disease: Immunological insights into the pathogenesis
3. 学会等名 23rd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Maehara
2. 発表標題 Single-cell transcriptome analysis identifies clonally-expanded infiltrating CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related disease
3. 学会等名 4th International symposium of IgG4-related disease (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前原隆、金子直樹、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司
2. 発表標題 IgG4関連疾患の病態形成におけるClonalに増殖したCD4+CTLとCD8+CTL細胞の病態への関与
3. 学会等名 第74回 日本口腔科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前原隆、宗村龍祐、金子直樹、村上祐香、中村誠司
2. 発表標題 IgG4関連疾患の臓器線維化と炎症の免疫学的病態解明
3. 学会等名 第65回 日本口腔外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Maehara, Seiji Nakamura
2. 発表標題 A novel disease entity, IgG4-related disease: Immunological insights into the pathogenesis
3. 学会等名 The 9th Japan-Thailand-Korea Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原隆
2. 発表標題 IgG4関連疾患の病態と治療へ向けて
3. 学会等名 第28回 日本シェーグレン症候群学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原隆、PERUGINO Cory、金子直樹、MATTOO Hamid、宗村龍祐、山元英崇、PILLAI Shiv、中村誠司
2. 発表標題 次世代シーケンサー解析が紐解く、全身性強皮症の病態における Clonal に増殖した CD4+T 細胞 -国際共同研究-
3. 学会等名 第73回NPO 法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Maehara
2. 発表標題 A novel disease discovered and established in Japan: IgG4-related disease
3. 学会等名 4th Meeting of the International Association for Dental Research Asia Pacific Region (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 前原隆、中村誠司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Current Therapy	5. 総ページ数 5
3. 書名 IgG4関連疾患の代替療法	

1. 著者名 前原隆、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 臨床免疫・アレルギー科	5. 総ページ数 4
3. 書名 IgG4関連疾患の病態	

1. 著者名 前原隆、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 アレルギーの臨床	5. 総ページ数 4
3. 書名 新規疾患概念；IgG4関連疾患の免疫学的特徴から臓器線維化と炎症の病態解明へ向けて	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新納 宏昭 (Niiro Hiroaki) (20380636)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森山 雅文 (Moriyama Masafumi) (20452774)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	山元 英崇 (Yamamoto Hidetaka) (30404073)	九州大学・大学病院・准教授 (17102)	
研究分担者	中村 誠司 (Nakamura Seiji) (60189040)	九州大学・歯学研究院・教授 (17102)	

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		
米国	Ragon 研究所	マサチューセッツ総合病院	