

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10326

研究課題名（和文）エナメル上皮腫の浸潤機構解明による新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel treatment method through elucidation of the invasive mechanism of ameloblastoma

研究代表者

北村 哲也 (Kitamura, Tetsuya)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：00451451

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：エナメル上皮腫は若年者に生じる歯源性腫瘍で、良性にも関わらず顎骨内を浸潤性に増殖し摘出手術では再発頻度が高い。本研究ではこの機序の解明を主な目的としている。エナメル上皮腫にはtumor buddingとよばれる出芽様構造が組織学的に観察され再発に関連していると考えられている。我々はこの領域の細胞がHuRを高発現し、Np63の発現上昇および結合タンパク質であるE-cadherinの発現低下を導いていることを明らかにした。その結果budding領域では細胞間接着の低下により形態変化が起こり腫瘍が進展していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エナメル上皮腫は主に若年者に生じ、良性腫瘍にも関わらず顎骨内を浸潤性に増殖し再発しやすい。このため顎骨の広範な切除が必要となるが、歯の喪失や顔貌の大きな変化は先の長い人生のQOLを低下させる。エナメル上皮腫の特徴的な組織的特徴にtumor buddingとよばれる出芽様構造がみられ浸潤性増殖や再発に関与すると考えられるが、その分子メカニズムは不明である。この解明は、エナメル上皮腫の浸潤性増殖や再発を防ぐ治療法開発へと繋がる。

研究成果の概要（英文）：Ameloblastoma is an odontogenic tumor that occurs in young people, and despite being benign, it proliferates invasively within the jawbone, and the recurrence rate is high with simple extraction. The main purpose of this study is to elucidate its mechanism. Histological features of ameloblastoma include a bud-like structure called tumor budding, which is thought to be related to recurrence. We found that cells in this area highly express HuR and Np63. As a result, the expression of the binding protein E-cadherin has decreased, and it is thought that the decrease in cell adhesion causes morphological changes

研究分野：口腔病理

キーワード：エナメル上皮腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エナメル上皮腫は、代表的な歯原性良性腫瘍の一つで、20~30代の下顎骨内に好発する。また、通常、無痛性かつ緩徐に増大するため、患者が自覚症状を覚えたときには病変がすでに進行していることが多い。エナメル上皮腫は良性腫瘍であるにも関わらず再発率が高いことから、根治的な治療法として顎骨切除法が選択されることが一般的であるが、好発年齢時における顎骨切除およびそれに伴う歯牙の喪失は、機能的、審美的な面から患者のQOLを長期にわたり著しく低下させる。一方、顎骨保存を重視する場合は摘出・搔爬術が行われるが、顎骨切除法に比べ再発の危険性が高まるため度重なる手術が必要となる。いずれの手術方法においても、本腫瘍の最も重要な問題点は高い再発率である。しかしながら、エナメル上皮腫がなぜ高頻度に再発するかについては現在のところ明確な理由は解明されておらず、解決すべき重要な課題となっていた。

2. 研究の目的

以前に、我々は budding 領域において mRNA 結合タンパクである HuR と p53 ファミリーである TP63 の N 末端が欠失したタンパクである Np63 が高発現していることを免疫組織学的に見出していた。

本研究では以下について解析することを目的とした。

(1) HuR と Np63 の分子生物学的関連性

Np63 の mRNA は 3'末端の非翻訳領域に ARE 領域をもち、ARE-mRNA 結合タンパクである HuR との結合が予想される。HuR と Np63mRNA の結合、および Np63 のタンパク発現について検討する。

(2) HuR- Np63 を取り巻くシグナル伝達の解明とその生物学的意義

安定化した mRNA から翻訳された Np63 タンパクからの下流シグナル伝達とその生物学的意義を調べる。浸潤性を示す budding の形態学的特徴から、発現した Np63 は細胞の運動や浸潤に関与すると予測され、これらの機能的意義について検討する。

(3) HuR- Np63 シグナルと再発との臨床的関連性

組織学的に、ヒトエナメル上皮種の budding の形態および周囲組織との関連性、HuR や Np63 の染色について検討する。

(4) Budding 形成阻害によるエナメル上皮腫の新規治療法の開発

CMLD-2 は HuR と ARE-mRNA の結合を阻害する化合物である。Budding 形成を抑制する可能性があるため、ヒトエナメル上皮細胞を用いて運動能等を検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象組織

免疫組織染色に用いた組織標本は、北大病院歯科口腔外科を受診し、病理組織学的にエナメル上皮腫と診断された症例を用いた。

(2) 細胞培養

ヒトエナメル上皮腫由来細胞株 AM-1 細胞を human recombinant Epidermal Growth Factor 1 とウシ脳下垂体抽出物 (BPE) を添加した Keratinocyte-SFM (gibco) 中で培養した。

(3) 免疫組織染色

免疫組織染色は通法に従った。用いた抗体は以下の通りである。抗 HuR 抗体 (3A2, Santa Cruz Biotechnology) 抗 E-cadherin 抗体 (M106, Takara) 抗 N-cadherin 抗体 (13A9, Santa Cruz Biotechnology) 抗 Vimentin 抗体 (3B4, Dako) 抗 β -catenin 抗体 (9562S, Cell Signaling Technology) 次にペルオキシダーゼ標識抗マウス IgG 抗体と、抗 β -catenin 抗体に対してのみペルオキシダーゼ標識抗ウサギ IgG 抗体を二次抗体とし、3,3'-Diaminobenzidine (DAB) にて発色させ、ヘマトキシリンにて核染色を行った。

(4) RIP assay

RiboCluster Profiler RIP-Assay kit (MBL) を用いて、RIP assay を行った。抗体には抗 HuR 抗体 (MBL) を用いた。また、結合阻害のための実験には、CMLD-2 (Calbiochem) を使用した。

(5) 半減期

3.5cm dish に 1.0×10^5 cells/well の AM-1 細胞を播種し、24 時間後 Actinomycin D ($5 \mu\text{g/ml}$) を添加した。その 2 時間後に、CMLD-2 ($10 \mu\text{M}$) を添加し、30 分毎に RNA を回収した。RNA の抽出は Acid Guanidium-Phenol-Chloroform 法を用いた。cDNA の合成には、RivarTra Ace qPCR RT Master Mix (TOYOBO) を用いた。

(6) ウエスタンブロッティング

6well plate に AM-1 細胞を播種後 CMLD-2 を添加し 24 時間後にタンパク質を回収した。通常に従ってウェスタンブロッティングを行った。なお、一次抗体として抗 Np63 抗体 (Biologend) を、二次抗体として HRP 標識抗ウサギ IgG 抗体を用いた。

(7) Wound healing assay

6well plate に AM-1 細胞を播種し CMLD-2 を最終濃度 20 μ M になるように添加した。試薬添加 24 時間後に p200 マイクロピペットチップでスクラッチを行い、24 時間後に観察及び撮影を行った。グラフにはスクラッチ直後のスクラッチ部分の面積を 100% とし、24 時間後の面積を % で示した。

(8) 三次元培養

三次元培養には DL-CGH culture (Double Layer - Collagen Gel Hemisphere Culture) 法を用いた。コラーゲンゲル溶液の作製には Cellmatrix (新田ゼラチン株式会社) を用いた。1 層目のゲル溶液には AM-1 細胞を 3.0×10^6 cells/ml になるように調整した。6well plate に AM-1 細胞含有のコラーゲンゲル溶液を滴下し、細胞が含まれないコラーゲンゲル溶液を滴下した。2 層の半球状のコラーゲンゲルを作成後、Keratinocyte-FSM 培地を用い培養を行った。培養 1 週間で 1 層目のゲルから 2 層目ゲルに細胞の侵襲が見られたため、CMLD-2 を最終濃度 10 μ M になるように添加し、培養を継続し観察した。

(9) Np63 ノックアウト AM-1 細胞の免疫細胞蛍光染色

3. 5cm dish に AM-1 細胞を播種し Pooled All-in-one lentivirus for Delta Np63 (titer $\times 10^8$ IU/ml) (abm Inc) を 5 μ l 添加した。48 時間後にピューロマイシンによってセレクションを行なった。ピューロマイシン耐性の AM-1 細胞カバーガラスの上に播種し、免疫細胞染色を行なった。一次抗体には抗 p40 抗体 (ニチレイ) 抗 HuR 抗体 (N-16, Santa Cruz Biotechnology) 抗 E-cadherin 抗体 (H-108, Santa Cruz Biotechnology) を用いた。

(10) 統計

得られたデータは Micro Office Excel 2019 の T.TEST を用い、有意差を解析した。

4. 研究成果

我々はこれまでに、腫瘍全体ではなく budding 領域の細胞のみ特異的に HuR と Np63 が高発現していることを免疫組織学的に世界で初めて見出した (図 1)。

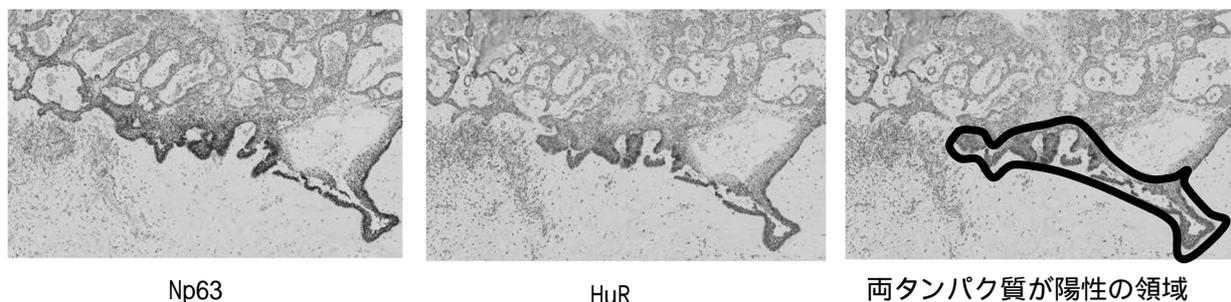


図 1 エナメル上皮腫の budding 領域に一致して、HuR と p63 の発現がみられた。

(1) HuR タンパクと Np63 mRNA の結合

HuR は ARE mRNA 結合タンパク質で Np63 mRNA は 3' UTR に ARE 領域をもつことからこれらの結合について RIP assay を行い、Np63 mRNA 発現量を qPCR にて測定した。HuR タンパクは Np63 mRNA と結合がみられ、この結合は CMLD-2 によって阻害された (図 2)。このことから、HuR は Np63 mRNA の ARE 領域に結合すること明らかとなった。HuR は ARE-mRNA に結合することで mRNA を安定化する働きがあることから、CMLD-2 による Np63 mRNA の半減期について検索したところ、Np63 mRNA の半減期が短縮された (図 3)。また、CMLD-2 で処理した AM-1 細胞における Np63 のタンパク発現をウェスタンブロッティングで調べたところ、CMLD-2 の濃度が 10 μ M までは Np63 タンパクの発現にあまり変化がみられなかったが、

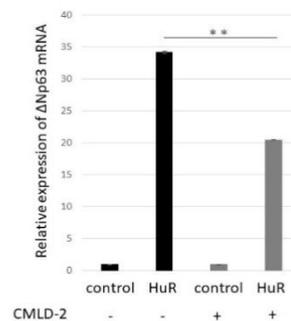


図 2 HuR と Np63 mRNA の結合は CMLD-2 によって阻害された。

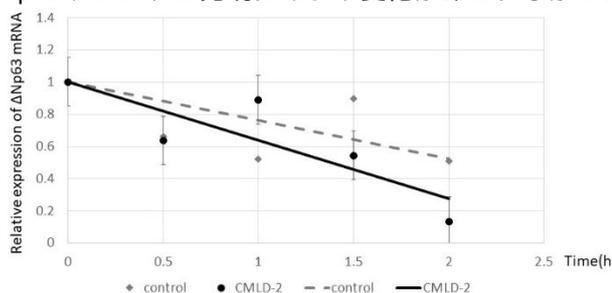


図 3 CMLD-2 処理により Np63 mRNA の半減期は減少した。

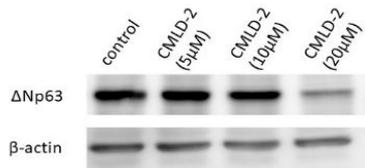


図4 CMLD-2 処理により Np63 タンパク質の発現は低下した

CMLD-2 20 μM では Np63 タンパクの発現が減少した(図4)

これらのことから、budding 領域での腫瘍細胞は HuR の発現が上昇しその結果 Np63 mRNA が安定化し、タンパク質の発現が上昇すると考えられた。

- (2) CMLD-2 による AM-1 細胞の運動能や侵襲能の障害
 AM-1 細胞を CMLD-2 で処理すると,control に比べて細胞の動きがほぼなくなり,運動能が障害された(図5)。また、CMLD-2 を添加したものは、control に比べて2層目に進展した細胞の進展がほぼ停止したことから細胞の侵襲能が障害された(図5)。これらのことは、budding 領域では腫瘍細胞の活性は、HuR の ARE-mRNA の安定化に依存していると考えられた。

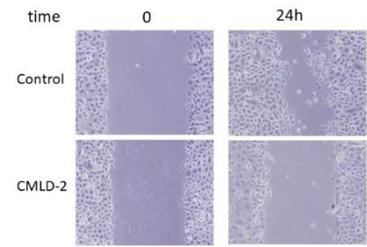


図5 CMLD-2 処理により AM-1 細胞の運動能は低下した

- (3) Np63 ノックアウト AM-1 細胞
 Np63 ノックアウト AM-1 細胞を作製して免疫細胞蛍光染色を行ったところ、HuR は Np63 の発現に関わらず、核と細胞質に発現していた。また、Np63 ノックアウト AM-1 細胞では、Np63 が発現している細胞に比べて細胞辺縁に E-cadherin が強く発現していた(図7)。これらのことから、Np63 を高発現する budding 領域の腫瘍細胞は細胞接着が低下していると考えられた。

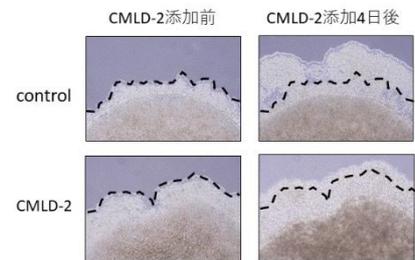


図6 CMLD-2 処理により AM-1 細胞の浸潤能は低下した

- (4) エナメル上皮腫での E-cadherin の発現および間葉系マーカーの発現

エナメル上皮腫組織を用いて E-cadherin の発現を検討したところ、budding 領域の細胞は E-cadherin の発現を認めなかった。E-cadherin は上皮系マーカーでもあるため、間葉系マーカーである N-cadherin, Vimentin, -catenin でも免疫組織染色を行ったところ、budding 領域の細胞では N-cadherin, Vimentin の発現は認めず、また B-catenin の核内移行は認められなかった(図8)。

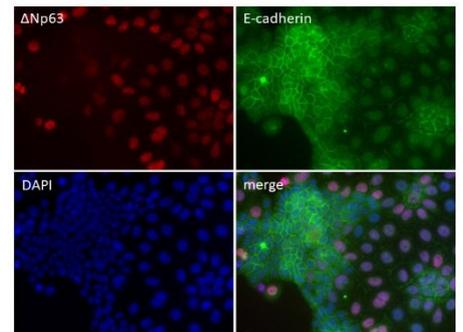


図7 Np63 ノックアウト細胞では E-cadherin の発現が上昇した

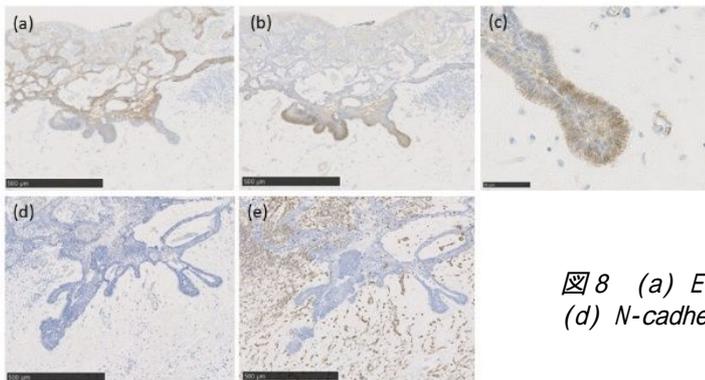


図8 (a) E-cadherin (b), (c) B-catenin (d) N-cadherin (e) Vimentin

以上のことから、エナメル上皮腫の budding 領域では HuR 発現上昇による Np63 mRNA 安定化およびタンパク質上昇によって E-cadherin 発現低下させ、結果細胞接着が減弱することによって形態変化を容易にしていると考えられた。また、Np63 の発現が上昇した結果、運動能や浸潤能が上昇している可能性が示唆された。このことから、これらのタンパク質の発現抑制やシグナル伝達障害はエナメル上皮腫の再発を抑制することが可能であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Morimoto Masahiro, Takano Masashi, Sato Takehiko, Kitamura Tetsuya, Makino Shujiroh	4. 巻 16
2. 論文標題 Rapidly Growing Superficial Angiomyxoma in Mandibular Gingiva: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Head and Neck Pathology	6. 最初と最後の頁 956 ~ 961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12105-022-01447-4	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 Kuroshima Takeshi, Matsuda Aya Yanagawa, Hossain Elora, Yasuda Motoaki, Kitamura Tetsuya, Kitagawa Yoshimasa, Higashino Fumihiro	4. 巻 573
2. 論文標題 Adenovirus infection controls processing bodies to stabilize AU-rich element-containing mRNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 124 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2022.06.009	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 Islam Rafiqul, Toida Yu, Chen Fei, Tanaka Toru, Inoue Satoshi, Kitamura Tetsuya, Yoshida Yasuhiro, Chowdhury Abu Faem Mohammad Almas, Ahmed Hany Mohamed Aly, Sano Hidehiko	4. 巻 54
2. 論文標題 Histological evaluation of a novel phosphorylated pullulan based pulp capping material: An in vivo study on rat molars	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Endodontic Journal	6. 最初と最後の頁 1902 ~ 1914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iej.13587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yanagiya Misa, Dawood Randa I. H., Maishi Nako, Hida Yasuhiro, Torii Chisaho, Annan Dorcas A., Kikuchi Hiroshi, Yanagawa Matsuda Aya, Kitamura Tetsuya, Ohiro Yoichi, Shindoh Masanobu, Tanaka Shinya, Kitagawa Yoshimasa, Hida Kyoko	4. 巻 71
2. 論文標題 Correlation between endothelial CXCR7 expression and clinicopathological factors in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 383 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohiro Yoichi, Kakuguchi Wataru, Kuribayashi Kazuyo, Kitamura Tetsuya, Tei Kanchu	4. 巻 41(2)
2. 論文標題 Overexpressed tumor protein p53 and the impaired function in aggressively growing calcifying odontogenic cyst: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 北海道歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 143-146
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 SEKIGUCHI (YAMADA) Tamaki, OHIRO Youichi, ASHIKAGA Yuichi, SATO (KURIBAYASHI) Kazuyo, KITAMURA Tetsuya, TEI Kanchu	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of a large ameloblastic carcinoma of the mandible with cervical lymph node metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 275 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5794/jjoms.67.275	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 NAKAI Hiromi, KOBAYASHI Jun-ich, KITAMURA Tetsuya, TSUCHIHASHI Kei, OKAMOTO Jun-ya, MIYAZAKI Akihiro	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of peripheral odontogenic myxoma of the anterior part mandibular lingual gingiva: A rare clinical case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 63 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5794/jjoms.67.63	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mikawa Yohei, Towfik Alam Mohammad, Hossain Elora, Yanagawa-Matsuda Aya, Kitamura Tetsuya, Yasuda Motoaki, Habiba Umma, Ahmed Ishraque, Kitagawa Yoshimasa, Shindoh Masanobu, Higashino Fumihito	4. 巻 12
2. 論文標題 Conditionally Replicative Adenovirus Controlled by the Stabilization System of AU-Rich Elements Containing mRNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1205 ~ 1205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12051205	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 Ahmed Ishraque, Alam Mohammad Towfik, Yanagawa-Matsuda Aya, Hossain Elora, Kitamura Tetsuya, Minowa Kazuyuki, Higashino Fumihiro	4. 巻 529
2. 論文標題 Enhanced oncolytic activity of E4orf6-deficient adenovirus by facilitating nuclear export of HuR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 494 ~ 499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.147	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 Kakuguchi Wataru, Nakamichi Yoshiyuki, Kitamura Tetsuya	4. 巻 21
2. 論文標題 Amyloid Variant of Central Odontogenic Fibroma in the Mandible: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Case Reports	6. 最初と最後の頁 e925165-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/AJCR.925165	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 長 太一, 大廣 洋一, 北村 哲也, 堀向 弘真, 佐藤 雄治, 箕輪 和行	4. 巻 66 巻 3 号
2. 論文標題 顎骨保存法を施行し、埋伏歯を保存したエナメル上皮線維腫の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 147-151
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 Annan Dorcas A., Maishi Nako, Soga Tomoyoshi, Dawood Randa, Li Cong, Kikuchi Hiroshi, Hojo Takayuki, Morimoto Masahiro, Kitamura Tetsuya, Alam Mohammad Towfik, Minowa Kazuyuki, Shinohara Nobuo, Nam Jin-Min, Hida Yasuhiro, Hida Kyoko	4. 巻 17
2. 論文標題 Carbonic anhydrase 2 (CAII) supports tumor blood endothelial cell survival under lactic acidosis in the tumor microenvironment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-019-0478-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kakuguchi Wataru, Ohiro Yoichi, Nakazawa Seitaro, Naito Ryo, Moritani Yasuhito, Nakamichi Yoshiyuki, Horimukai Hiromasa, Kitamura Tetsuya, Tei Kanchu	4. 巻 32
2. 論文標題 Application of the dredging method in a case of recurrent ameloblastoma that had spread over a large region of the mandible	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 44～48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.09.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kakuguchi Wataru, Ohiro Yoichi, Nakazawa Seitaro, Naito Ryo, Moritani Yasuhito, Nakamichi Yoshiyuki, Horimukai Hiromasa, Kitamura Tetsuya, Tei Kanchu	4. 巻 32
2. 論文標題 Application of the dredging method in a case of recurrent ameloblastoma that had spread over a large region of the mandible	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 44～48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.09.006	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 4件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 北村 哲也
2. 発表標題 顎関節の病理～口腔病理専門医の立場から～
3. 学会等名 第35回一般社団法人日本顎関節学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村 哲也
2. 発表標題 一般歯科医院における口腔細胞診と当院の取り組み
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会秋季大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村 哲也
2. 発表標題 口腔病理医がオススメする口腔細胞診
3. 学会等名 日本口腔外科学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村 哲也
2. 発表標題 一般歯科開業医を対象とした口腔細胞診普及への当院の取り組み
3. 学会等名 第62回日本臨床細胞学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 彩
2. 発表標題 扁平上皮癌との鑑別に苦慮した基底細胞癌の一例
3. 学会等名 日本口腔病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 篠原早紀 北村哲也 松田 彩 間石奈湖 東野史浩 樋田京子
2. 発表標題 エナメル上皮腫のbudding 領域におけるHuR と Np63 の役割
3. 学会等名 口腔病理学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	菊地 奈湖 (間石奈湖) (Kikuchi Nako) (00632423)	北海道大学・歯学研究院・助教 (10101)	
研究分担者	大廣 洋一 (Ohiro Yoichi) (40301915)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	樋田 京子 (Hida Kyoko) (40399952)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	東野 史裕 (Higashino Fumihiro) (50301891)	北海道大学・歯学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	松田 彩 (Matsuda Aya) (60514312)	北海道大学・歯学研究院・助教 (10101)	

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
---------	---------