

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10384

研究課題名(和文)機能性アメロゲニンペプチドを応用した骨オルガノイド作製と骨再生への展開

研究課題名(英文)Application of functional amelogenin peptides to bone organoid preparation and bone regeneration

研究代表者

吉見 友希 (Yoshimi, Yuki)

広島大学・病院(歯)・病院助教

研究者番号：50707081

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)：本研究では、骨オルガノイドを用いて、個々の骨欠損部に応じたオーダーメイドの顎裂部骨閉鎖療法を確立することを最終的な目的として研究を行った。顎裂部骨移植における課題点として、移植骨採取時の侵襲、口腔外力の影響、再生骨の性状などが挙げられ、それらを解決するためには、口腔領域由来成分が有効と考えた。乳歯歯髄より得られる幹細胞であるSHEDを使用し、骨欠損部における骨再生についてマウス頭蓋冠欠損モデルを用いて評価を行ったところ、有効性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口唇裂・口蓋裂は顎顔面領域で最も高い発症率を有する先天疾患である。顎裂を有する患者では多くの症例で学童期に顎裂部腸骨移植が行われる。しかしながら、腸骨採取時の外科的侵襲は患者の大きな負担となる。そこで、本研究では、腸骨採取に代わる骨再生療法として、幹細胞移植を検討した。幹細胞の中でも乳歯歯髄より得られる幹細胞であるSHEDは、さらなる低侵襲により採取可能な幹細胞である。SHEDを用いて、顎裂部の骨再生性能における有効性の評価を行った。また、骨再生は顎裂部にかぎらず、他の領域でも待望される課題であることから、本研究は学術的に高い意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The ultimate goal of this study was to establish a tailor-made jaw fissure bone closure therapy for individual bone defects using bone organoids. Issues in bone grafting of the jaw fissure include invasion during bone graft collection, the effect of external force on the oral cavity, and the properties of regenerated bone. To solve these problems, we thought that components derived from the oral cavity region would be effective. Using SHED, which is a stem cell obtained from the deciduous pulp, bone regeneration in the bone defect was evaluated using a mouse calvaria defect model, and the effectiveness was shown.

研究分野：骨再生

キーワード：アメロゲニン 骨再生 幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アメロゲニンとは、歯の発生過程においてエナメル芽細胞より分泌される細胞外基質の 90% を占める蛋白質であり、硬組織を無細胞性に誘導する働きを有し、エナメル質やセメント質形成に関与している。近年、ブタの幼若エナメル蛋白抽出物であるエムドゲイン®が製品化され、組織再生療法の一つとして臨床的に有用であることが示唆されている。申請者らは、エナメル蛋白の主成分であるアメロゲニンに着目し、ヒト完全長アメロゲニンを精製するとともに、歯周組織構成細胞への影響について検討を重ね、アメロゲニンがヒトセメント芽細胞およびヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hBMSCs) における細胞増殖能および基質産生能を亢進させることを明らかにした。しかしながら、アメロゲニンは生体内では酵素により様々な断片に分解される。また、完全長アメロゲニンは、C 末端側に親水性領域、N 末端側に疎水性領域を有し、強い極性を帯びており、生理的条件下では凝集して不溶性であり、十分な生理活性を発揮できない。そこで、申請者らは、アメロゲニンの安定した効果を引き出すために、その活性部位の探索を行い、アメロゲニンの C 末端側に活性部位が存在することを明らかにし、ヒト培養セメント芽細胞の増殖及び分化に影響を与えることを解明した。以上の得られた知見より特許を取得した (ヒトアメロゲニン部分ペプチド : 特許番号第 6134146 号)。さらに、様々な由来の間葉系幹細胞においても、細胞代謝機構に影響を与えることが明らかとなった。しかしながら、機能性アメロゲニンペプチドの詳細な作用機序や生体内への有効性については未だ十分な検証がなされておらず、臨床応用に向けて更なるデータの構築が必要である。

口唇裂・口蓋裂 (CLP) は顎顔面領域で最も高い発症率 (約 526 人に 1 人) を示す先天疾患である。顎裂を有する患者では、多くの症例で学童期に顎裂部腸骨移植が行われる。しかしながら、腸骨採取時の外科的侵襲は患者の大きな負担となる。申請者らは、腸骨採取に伴う侵襲を低減しながら骨再生を達成する方法として、hBMSCs 移植による骨再生療法の検討を重ねている。また、幹細胞を入手する別の方法として、抜去された乳歯歯髄から採取される幹細胞 (SHED) やヒト永久歯歯髄由来の hDPSCs を用い、その骨分化能に遜色がないことも解明している。しかしながら、顎裂部に対する細胞移植治療においては、骨欠損部の形状が複雑であることや、口腔機能時の外力を受けやすいことに配慮する必要がある。

近年、様々な組織工学の進歩が認められるが、中でも 3D プリンターを医学分野へ応用する技術の発展は目覚ましい。3D プリンターは自由に鋳型を設計できることに加えて、様々な素材での造形が可能である。また、再生医療の分野では、細胞分化を誘導し、自己組織化させ、オルガノイドを構築する試みが行われている。これらの技術を応用することにより、将来的には個々の骨欠損に応じたオーダーメイドの移植治療が可能になると期待される。本研究の核心をなす学術的「問い」は、機能性アメロゲニンペプチドの硬組織誘導作用を解明し、それを応用した骨オルガノイドの作製方法を検討し、根拠を与えることである。

### 2. 研究の目的

本研究では、口腔組織由来成分を使用した、従来よりも侵襲性を抑えた硬組織再生療法を確立することを究極の目標とする。アメロゲニンの活性部位である C 末端側をもつ機能性アメロゲニンペプチドの硬組織誘導効果に着目し、様々な組織由来の未分化間葉系幹細胞における硬組織分化調節機構に及ぼす影響について解明し、その制御メカニズムを探索する。間葉系幹細胞を使用した骨再生療法の有効性について検証する。また、3D プリンターによる組織工学の技術を活用し、骨分化を意図した形状に誘導することで、骨オルガノイドを作製する方法を確立し、骨再生について検討を行う。

### 3. 研究の方法

これまでの研究成果を進展させ、アメロゲニンペプチドが様々な組織由来の間葉系幹細胞に及ぼす影響を解明し、これらを応用した骨再生療法を確立するため、以下の研究計画で研究を行った。

#### (1) 機能性アメロゲニンペプチドが各幹細胞の増殖・基質産生能に及ぼす影響

ヒト乳歯歯髄由来幹細胞 (SHED)、ヒト永久歯歯髄由来幹細胞 (hDPSCs)、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hBMSCs)、ヒト脂肪由来幹細胞 (hADSCs) を用いて、以下の検討を行う。機能性アメロゲニンペプチドは、医学生物学的研究所に依頼し、工業的に作製する。

#### 様々な組織由来の間葉系幹細胞における細胞増殖能の検討

アメロゲニンペプチド添加による各培養細胞における細胞増殖への影響について、MTS assay、ELISA BrdU assay および WST-8 assay を用いて解析する。また、Cell Migration Assay-TriCoated Kit を用いて細胞接着能についても検証する。さらに、生細胞イメージングシステムを用いてリアルタイムに動態を解析する。

## 様々な組織由来の間葉系幹細胞における骨分化能についての検討

アメロゲニンペプチド添加を行った際の骨代謝マーカー (ALP、I型コラーゲン、BSP、BMP-2、4、6など)、骨吸収マーカー (RANKL、OPGなど)、血管新生マーカー (bFGF、VEGFなど) の発現レベルについて遺伝子解析および定量 western blot 解析を行う。また、ALP 活性および培養液中の Ca レベルを定量評価し、アリザリンレッドおよびバンコッサ染色を用いて石灰化能の検討を行う。実験 1 の結果より実験 3 および 4 における至適濃度を決定する。

### (2) 機能性アメロゲニンペプチドのシグナル伝達経路の検討

アメロゲニンペプチドのシグナル伝達経路について検討を行う。MARK/MEK シグナル伝達経路の中間産物である ERK1/2、p38、JNK および Wnt/ -カテニン経路の中間産物 GSK-3 のそれぞれのリン酸化について定量 western blot 解析を行う。さらに、それぞれの阻害剤を用いて、実験 1 と同様の検討を行い、各幹細胞のシグナル伝達経路を確定させる。

### (3) 骨オルガノイド作製の検討

#### 培養鑄型の作製

熱融解型三次元プリンターを用いて、骨欠損に沿う形態材料には加工が容易であり、形状再現性が高く培養皿と同じ成分であるポリスチレンを使用する。細胞凝塊が鑄型に付着するようであれば他の材料を検討する。また鑄型の内部は培地が循環できるように多孔質とし、最適な鑄型内空隙率について検討を行う。

#### 骨オルガノイドの作製

アメロゲニンペプチドを添加し骨分化させた幹細胞から、Kittaka ら (2016) の方法を参考に、凝集塊 (スフェロイド) を作成する。実験 3-1 で作製した鑄型内でスフェロイドを単数または複数で培養し、細胞凝塊形成を免疫組織学的に評価し、骨オルガノイドの作製方法を検討する。

### (4) 動物実験による生着性および骨再生効果の評価

免疫不全マウス (BALB/C-nu) の頭蓋に骨欠損を作製し、骨オルガノイドを移植する (図 4)。マイクロ CT を用いて三次元的解析を行うとともに、組織切片を作製し、HE 染色および Masson's trichrome 染色、骨代謝関連マーカー、血管新生マーカーの免疫組織化学的評価を行う。さらに、レーザーマイクロダイセクションを行い、PCR 解析および western blot 解析による再生骨評価を行う。

## 4. 研究成果

### (1) 様々な組織由来間葉系幹細胞の性質評価について

#### 増殖能の検討

ヒト乳歯歯髄由来幹細胞 (SHED)、ヒト永久歯歯髄由来幹細胞 (hDPSCs)、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hBMSCs)、ヒト脂肪由来幹細胞 (hADSCs) を用いて、細胞増殖能における検討を行った。

その結果機能性アメロゲニンペプチド amgCP はヒト脂肪由来幹細胞の増殖能を亢進することがあきらかとなり、その結果については誌上発表を行った (図 1)。その他の幹細胞における影響については、現在も検討を続けている。

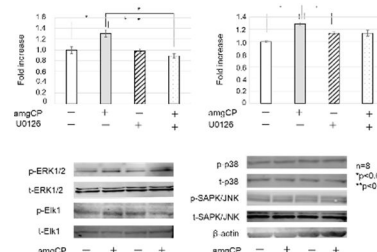


図1 機能性アメロゲニンペプチド amgCP は脂肪由来間葉系幹細胞の増殖能を亢進する。

#### 骨分化能についての検討

それぞれの幹細胞において、機能性アメロゲニンペプチド amgCP が硬組織誘導能に与える影響について、検討を行った。hADSCs においては、有意な硬組織誘導能は認められなかった。しかしながら、先行研究で、ヒトセメント芽細胞においては、amgCP により硬組織誘導能の亢進が認められたことから、元の細胞の骨分化能力が影響する可能性が考えられた。そこで、様々な組織由来間葉系幹細胞の中でも、より低侵襲な骨再生療法を求めて、乳歯歯髄由来間葉系幹細胞 (SHED) に着目した。さらに、SHED の表面抗原 CD146 に着目した。SHED-CD146<sup>+</sup> は、細胞増殖能には影響がないが、骨分化能はヘテロな SHED よりも高いことが明らかとなった。SHED-CD146<sup>+</sup> における amgCP の影響については現在検討中である。

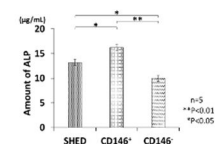


図2 SHED-CD146<sup>+</sup> における骨分化能

### (2) 機能性アメロゲニンペプチドの伝達経路の検討

各幹細胞における amgCP の伝達経路について、検討を行った。増殖能については、ERK 経路を通じて影響を及ぼすことが明らかとなった (図 1)。SHED-CD146<sup>+</sup> の骨分化能についての伝達経路については、現在検討中であるが、Wnt/ -カテニン経路や、VEGF の経路に作用する可能性が高いと考えている。その他の詳細な経路について、今後もさらなる検討を行う予定である。

### (3) 骨オルガノイドの作成

熱融解型 3D プリンターを使用して鑄型を作成し、いくつかのスフェロイドから大きな凝集体

を作成する方法を当初は予定していたが、広島大学が共同研究協約を締結しているドイツヴュルツブルク大学生体材料学教室にて、同教室独自の技術であるエレクトロスピニング(電界紡糸)法を併用しながら高分子融液をインクとして用いる三次元描画法を用いて、骨再生に最適な多孔質構造を有する足場を作成する方法についても検討を行った(図3)。多孔質構造の条件や、最適な細胞培養の条件について現在も検討中である。

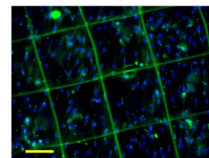


図3 メッシュ構造上におけるBMSCsの培養

#### (4)動物実験における検討

免疫不全マウスの頭蓋に骨欠損を作成し、SHED 移植の効果について検討を行った。実験(1)の結果と同様に、SHED-CD146<sup>+</sup>移植において、他群間より有意な骨再生が認められた。この結果は誌上掲載された(図4)。現在は SHED-CD146<sup>+</sup>と amgCP の相互作用についても検討を行っている。

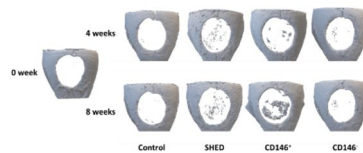


図4 マウス頭蓋冠における幹細胞移植

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Rikitake K., Kunimatsu R., Yoshimi Y., Nakajima K., Hiraki T., Putranti NA., Tsuka Y., Abe T., Ando K., Hayashi Y., Nikawa H., Tanimoto K	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of CD146+ SHED on bone regeneration in a mouse calvaria defect model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/odi.14020	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 Kunimatsu R., Kimura A., Sakata S., Tsuka Y., Yoshimi Y., Abe T., Kado I., Yashima Y., Izumino J., Nakatani N., Kitagawa M., Miyauchi M., Takata T., Tanimoto K	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of baicalin on the proliferation and expression of OPG and RANKL in human cementoblast lineage cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dent Sci	6. 最初と最後の頁 162-169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jds.2021.05.009	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 Takeda S., Mine Y., Yoshimi Y., Ito S., Tanimoto K., Murayama T	4. 巻 16
2. 論文標題 Landmark annotation and mandibular lateral deviation analysis of posteroanterior cephalograms using a convolutional neural network	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dent Sci	6. 最初と最後の頁 957-963
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jds.2020.10.012.	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 Kunimatsu R., Kimura A., Tsuka Y., Horie K., Yoshimi Y., Awada T., Gunji H., Abe T., Nakajima K., Sakata S., Nakatani A., Tanimoto K	4. 巻 116
2. 論文標題 Baicalin inhibits root resorption during tooth movement in a rodent mode	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archoralbio.2020.104770	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 Hiraki T, Kunimatsu R, Nakajima K, Abe T, Yamada S, Rikitake K, Tanimoto K	4. 巻 26
2. 論文標題 Stem cell-derived conditioned media from human exfoliated deciduous teeth promote bone regeneration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral diseases	6. 最初と最後の頁 381-390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13244. Epub 2020 Jan 6.	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 力武航大, 國松亮, 吉見友希, 中島健吾, 平木智香, Putranti NAR., 柄優至, 阿部崇晴, 安藤和代, 林陽子, 二川 浩樹, 谷本幸太郎
2. 発表標題 CD146 陽性乳歯歯髓由来間葉系幹細胞を用いた骨再生治療への応用
3. 学会等名 第 80 回日本矯正歯科学会大会・第 5 回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 泉野尋, 阿部崇晴, 栗田 哲也, 吉見友希, 角伊三武, 伊藤翔太, 曾浩紀, 谷本幸太郎
2. 発表標題 広島大学病院矯正歯科における頭蓋骨癒合症患者に関する調査
3. 学会等名 第 64 回中・四国矯正歯科学 会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤翔太, 吉 見友希, 峯裕一, 竹田沙織, 大西梓, 柿本直也, 村山長, 谷本幸太郎
2. 発表標題 セマンティックセグメンテーションによる MRI 画像顎関節円板の自動検出
3. 学会等名 第 64 回中・四国矯正歯科学 会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 曾浩紀, 國松亮, 吉見友希, 阿部崇晴, 粟田哲也, 安藤和代, 角伊三武, 八島由佳, 伊藤翔太, 泉野尋, 中野綾菜, 小川咲希, 谷本幸太郎
2. 発表標題 広島大学病院矯正歯科における 6 歯以上の先天性部分性無歯症を伴う矯正歯科患者に関する統計調査
3. 学会等名 第 64 回中・四国矯正歯科学 会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八島由佳, 粟田哲也, 吉見友希, 阿部崇晴, 角伊三武, 伊藤翔太, 泉野尋, 曾浩紀, 谷本幸太郎
2. 発表標題 骨形成不全症患者における顎顔面形態と歯科の特徴
3. 学会等名 第 64 回中・四国矯正歯科学 会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹田沙織, 峯裕一, 吉見友希, 伊藤翔太, 谷本幸太郎, 村山長
2. 発表標題 畳み込みニューラルネットワークによる正面セファログラム特徴点特定および下顎側方偏位解析
3. 学会等名 日本デジタル歯科学会第 12 回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 翔太, 吉見友希, 峯裕一, 竹田沙織, 大西梓, 柿本直也, 村山長, 谷本幸太郎
2. 発表標題 ディープラーニングによる MRI 画像における顎関節円板の自動セグメンテーション
3. 学会等名 第 80 回日本矯正歯科学会大会・第 5 回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野重弘, 水田邦子, 吉見友希, 阿部崇晴, 植月亮, 中川貴之, 谷本幸太郎, 武知正晃
2. 発表標題 下顎頭変形を伴う骨格性上顎前突症に対し外科矯正治療を行った 3 例
3. 学会等名 : 第 30 回日本顎変形 症学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 角伊三武, 吉見友希, 國松亮, 山田桜, Cynthia CM., 岩井宏次, 谷本幸太郎
2. 発表標題 広島大学病院矯正歯科受診患者におけるカリエスリスク検査に関する調査
3. 学会等名 第 63 回中・四国矯正歯科学 会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 粟田哲也, 角伊三武, 安藤和代, 吉見友希, 阿部崇晴, 伊藤翔太, 泉野尋, 曾浩紀, 小泉祐真, 中野綾菜, 小笠原伯宏, 力武航大, 小田花奈衣, 谷本幸太郎
2. 発表標題 上顎 Le Fort III 型、Le Fort I 型骨切術を併用し、顔貌と咬合の改善を行った Crouzon 症候群 患者の一治療例
3. 学会等名 第 63 回 中・四国矯正歯科学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 曾浩紀, 粟田哲也, 吉見友希, 阿部崇晴, 安藤和代, 角伊三武, 伊藤翔太, 泉野尋, 小泉祐真, 中野綾菜, 小笠原伯宏, 力武航大, 小田花奈衣, 谷本幸太郎
2. 発表標題 青年期の口唇裂・口蓋裂患者に対して顎裂部骨移植術と外科的矯正治療を行った一例
3. 学会等名 第 63 回中・四国矯正歯科学 会大会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Yoshimi Y., Kado I., Yamada S., Okada M., Tokui F., Kunimatsu R., Tanimoto K
2. 発表標題 Relationship between salivation and skeletal morphology in Orthodontic Clinic in Hiroshima University Hospital
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, The 12th Asian Pacific Orthodontic Congress, The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsuka Y., Kunimatsu R., Nakajima K., Sumi K., Yoshimi Y., Tanimoto K.
2. 発表標題 2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer reduces static friction and suppresses oral bacterial counts: An in vitro study
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, The 12th Asian Pacific Orthodontic Congress, The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ando K., Kunimatsu R., Yoshimi Y., Awada T., Tsuka Y., Sumi K., Abe T., Nakajima K., Tanimoto K
2. 発表標題 Effects of Human Full-length Amelogenin and C-terminal Amelogenin Peptide on the Proliferation of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Adipose Tissue
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, The 12th Asian Pacific Orthodontic Congress, The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内優佳, 廣瀬尚人, 矢野下真, 大西梓, 西山沙由理, 香川遥, 久保尚毅, 吉見友希, 谷本幸太郎
2. 発表標題 日本人成人男女の正常咬合者における顎顔面形態の変化
3. 学会等名 第 59 回広島県歯科医学会, 第 104 回広島大学歯学会例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 曾浩紀, 吉見友希, 粟田哲也, 阿部崇晴, 角 伊三武, 八島由佳, 伊藤翔太, 泉 野尋, 小川咲希, 國松 亮, 谷本幸太郎
2. 発表標題 広島大学病院矯正歯科における 6 歯以上の非症候性部分性無歯症を伴う矯正患者に関する 統計調査
3. 学会等名 第 59 回広島県歯科医学会, 第 104 回広島大学歯学 会例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平木 智香, 國松 亮, 中島 健吾, 阿部 崇晴, 山田 桜, 力武 航大, 粟田 哲也, 吉見 友希, 柄 優至, 加来 真人, 谷本 幸太郎
2. 発表標題 乳歯歯髓由来間葉系幹細胞培養上清の骨再生治療への応用
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部崇晴國松 亮, 吉見 友希, 柄 優至, 粟田 哲也, 鷲見 圭輔, 中島 健吾, 平木 智香, 力武 航大, 谷本幸太郎
2. 発表標題 未分化間葉系幹細胞が破骨細胞前駆細胞の走化作用へ及ぼす影響
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 國松亮, 吉見友希, 谷本幸太郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 化学工業社	5. 総ページ数 6
3. 書名 エナメル質再生法の開発とアメロゲニンペプチド創薬の探索	

〔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	阿部 崇晴  (Abe Takaharu)  (20806682)	広島大学・病院(歯)・助教    (15401)	
研究分担者	國松 亮  (Kunimatsu Ryo)  (40580915)	広島大学・医系科学研究科(歯)・准教授    (15401)	
研究分担者	中島 健吾  (Nakajima Kengo)  (60823200)	広島大学・病院(歯)・歯科診療医    (15401)	
研究分担者	粟田 哲也  (Awada Tetsuya)  (90758179)	広島大学・医系科学研究科(歯)・助教    (15401)	

## 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