

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10117

研究課題名（和文）無血清培養系iPS細胞を用いたPTEN異常Cowden症候群の遺伝子治療の開発

研究課題名（英文）Development of gene therapy for PTEN abnormal Cowden syndrome using serum-free iPS cells

研究代表者

神田 拓（Kanda, Taku）

広島大学・医系科学研究科（歯）・専門研究員

研究者番号：00423369

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）：Cowden症候群患者末梢血リンパ球を採取し、PTEN遺伝子のヘテロ変異を認め、Codon 341 PhenylalanineのLeucineへ置換、codon 343 Valineのstop codonへの置換を確認した。無血清培地にてヒトES細胞の継代培養、ヒトiPS細胞における未分化性と多分化能を維持可能な無血清培養系にてセンダイウイルスベクターによるCowden疾患特異性iPS細胞誘導を樹立した。健康なPBMCやiPS細胞と比較して、CS由来のPBMCとCS-iPSCはいずれもPTEN転写産物の発現が有意に低下していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

無血清培養系iPS細胞を用いたPTEN異常Cowden症候群の新規原因遺伝子変異を報告した。同遺伝子変異を無血清培地hESF9にてヒトES細胞の継代培養、ヒトiPS細胞における未分化性と多分化能を維持可能な無血清培養系にてセンダイウイルスベクターによるCowden疾患特異性iPS細胞誘導を樹立した。本培養系を応用することでCowden症候群の発症機序の検索、新規治療法の開発を期待できる。

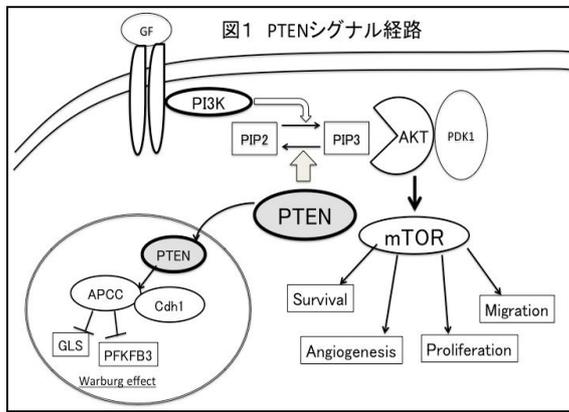
研究成果の概要（英文）：Peripheral blood lymphocytes from Cowden syndrome patients were collected and heterozygous mutations in the PTEN gene were identified, including replacement of codon 341 Phenylalanine with Leucine and codon 343 Valine with stop codon. We established Cowden disease-specific iPS cell induction by Sendai virus vector in a serum-free culture system that can maintain the undifferentiated nature and multipotent differentiation ability of human ES cells in serum-free medium. Compared to healthy PBMCs and iPS cells, both CS-derived PBMCs and CS-iPSCs showed significantly decreased expression of PTEN transcripts. Translated with DeepL.com (free version)

研究分野：口腔外科

キーワード：Cowden症候群 iPS細胞 がん抑制遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景



Cowden(カウデン)症候群は全身諸臓器とりわけ乳房、甲状腺、および子宮内膜に多発性過誤腫ないし悪性腫瘍が高率に生じるリスクが高い疾患で、がん抑制遺伝子 phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN)の変異が関与するまれな常染色体優性遺伝と考えられている。臨床的な特徴として、粘膜皮膚病変(顔面の外毛根鞘腫、乳頭腫性丘疹など)、巨頭症があり、口腔内に生じた乳頭状病変症状から疾患を発見されることも多い。

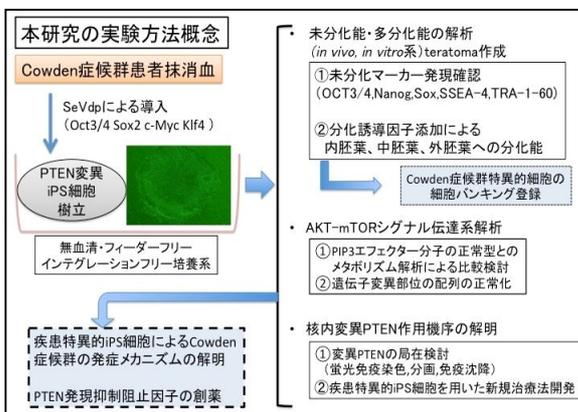
臨床診断基準について NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, version 2, 2017) では、国際 Cowden コンソーシアムにて提唱され、PTEN 遺伝子検査は Cowden 症候群の確定診断を行う唯一の方法とされている。孤発例と家族歴のある場合がさんけんされるが発症頻度は 200,000 人に 1 人程である。症状が多彩でありまた臨床的徴候がわずかなことがあるため、臨床的に十分に認識されず診断がついていない場合が多いとされる。またその発症機序もがん抑制遺伝子 PTEN の異常との報告は多いが、その詳細は不明である。(図1)

2. 研究の目的

本研究では本学倫理規定(第ヒ-58号: 口腔顎顔面領域に病変を有する遺伝子疾患患者および健康者由来細胞からの人工多能性幹細胞樹立に関する研究および第ヒ-72号: 口腔顎顔面領域に病変を有する遺伝子疾患患者の遺伝子変異およびその遺伝子診断に関する研究)に基づき同意を得られた Cowden 症候群患者末梢血より PTEN 遺伝子の新規変異を確認した iPS 細胞の誘導を行い、同細胞を用いて本症候群の病態解明およびゲノム編集を応用した新規遺伝子治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

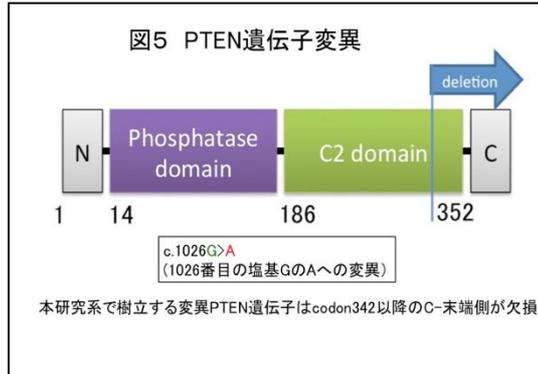
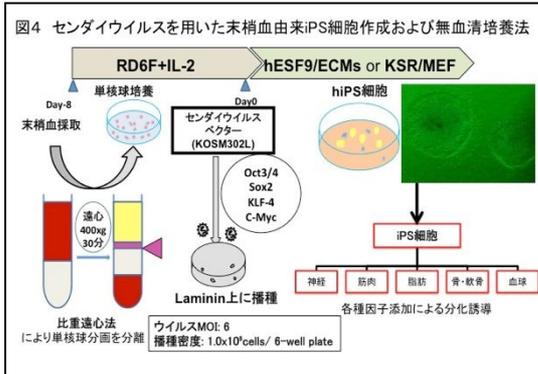
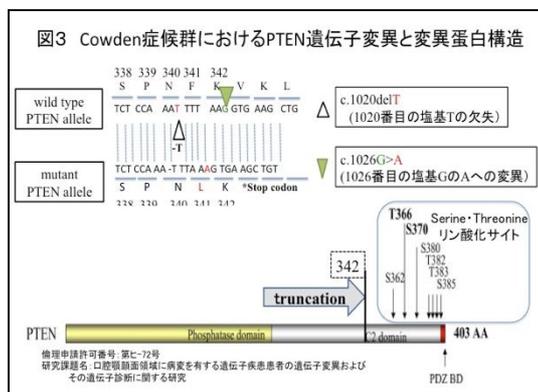
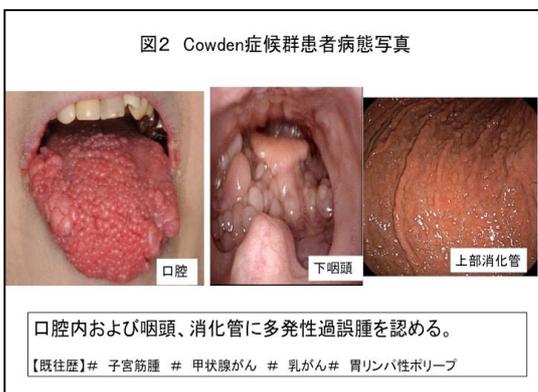
ゲノムへの integration のないセンダイウイルス(SeVdp)を用いたがん抑制遺伝子 PTEN 変異 Cowden 患者由来 iPS 細胞を樹立し、フィーダーフリー・無血清培地条件での発症メカニズムの解明や機能解析を応用し、安全な再生医療の臨床応用を目指す。また口腔癌細胞株の培養上清を用いて、iPS 細胞を腫瘍幹細胞に分化誘導させ、PTEN 遺伝子の発現と AKT シグナル伝達経路を中心に腫瘍の発生メカニズムを検討する。



4. 研究成果

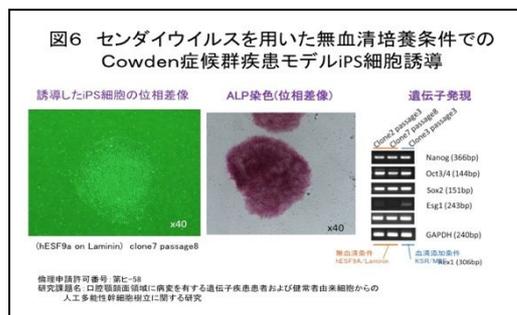
(1) PTEN 遺伝子の新規ヘテロ変異

甲状腺癌、乳がんなどの既往歴および口腔および消化管などの多発過誤腫の症状を示した Cowden 症候群患者より（図 2）広島大学倫理規定に基づき患者の同意を得て末梢血を採取し、Miseq 次世代シーケンサーにて解析した。その結果 PTEN 遺伝子の新規ヘテロ変異を認め、Codon 341 Phenylalanine の Leucine へ置換、codon 343 Valine の stop codon への置換を確認した（図 3）。宿主ゲノムに遺伝子挿入のないセンダイウイルスベクター（産業技術研究所、中西真人博士より供与 J.Biol.Chem 2011）による疾患特異性 iPS 細胞誘導を行っている（図 4）。Cowden 症候群患者より採取した末梢血を採取し、センダイウイルスを用い初期化山中 4 因子（Oct3/4, Sox2, c-Myc, KLF4）をセンダイウイルスベクターにて導入し、無血清培養条件での Cowden 症候群疾患モデル iPS 細胞の誘導 PTEN 遺伝子ヘテロ変異を次世代シーケンサー（イルミナ社）およびサンガー法にて codon 341 Phenylalanine の Leucine へ置換、codon 343 Valine の stop codon への置換同定した（図 5）。



(2) CS 特異的人工多能性幹細胞 (CS-iPSC) のフィーダー・無血清培養下患者 PBMC 樹立

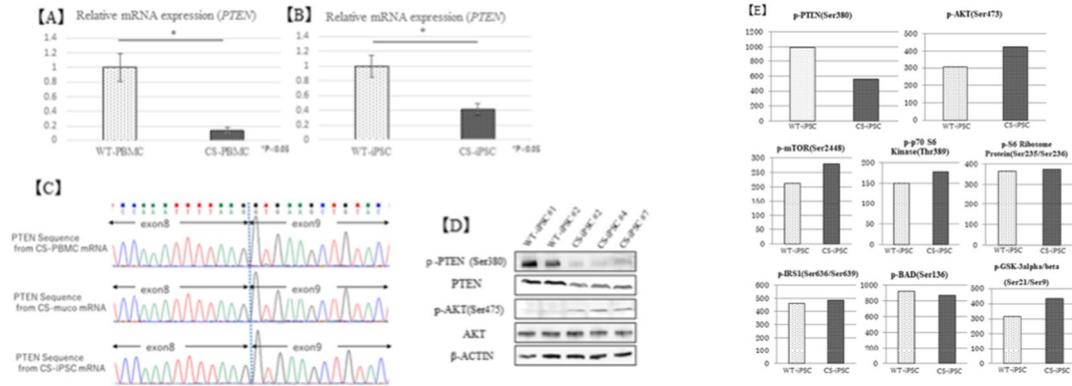
センダイウイルスベクターを用い、新規変異導入 Cowden 症候群特異的 iPS 細胞の樹立をインテグレーションフリー・フィーダーフリー・無血清培養系にて行い、未分化性について ALP 活性および未分化マーカー（Oct3/4, Nanog, Sox2, SSEA-4, Tra-1-60）の遺伝子発現およびタンパク発現を検討した（図 6）。



(3) PTEN の発現が減少し、AKT シグナル関連遺伝子の発現が増加

健康な PBMC や iPS 細胞と比較して、CS 由来の PBMC と CS-iPSC はいずれも PTEN 転写産物発現が有意に低下していた。AKT シグナル関連タンパク質のリン酸化レベルをウェスタンブロットと Bio-Plex システムで解析したところ、リン酸化された PTEN は減少していたが、AKT、mTOR、GSK3 / のリン酸化レベルは上昇していた (図 7)。

図 7



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13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 3件）

1. 著者名 Takahashi Tamayo, Yoshida Mitsuhiro, Ono Shigehiro, Kanda Taku, Obayashi Fumitaka, Kamio Hisanobu, Oda Aya, Oue Kana, Mukai Akari, Doi Mitsuru, Shimizu Yoshitaka	4. 巻 34
2. 論文標題 Analgesia-based Sedation for Oral Surgery in Patients With Chronic Respiratory Obstructive Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Craniofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 e70 ~ e74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SCS.00000000000009004	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 Fukutani Taeko, Toratani Shigeaki, Kanda Taku, Matsui Kensaku, Yamasaki Sachiko, Sumi Kensaku, Ogawa Ikuko, Yanamoto Souichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Two Cases of Temporomandibular Synovial Chondromatosis Associated with Gli1 Gene Mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 4702 ~ 4702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph19084702	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 伊藤翼, 三島健史, 鷹津冬良, 原潤一, 浜名智昭, 神田拓, 小泉浩一, 小林雅史, 谷亮治, 柳本惣市, 岡本哲治	4. 巻 32
2. 論文標題 尾道総合病院における12年間の顎変形症治療の臨床統計学的検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 厚生連尾道総合病院医報	6. 最初と最後の頁 3-9
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 神田 拓, 大林史誠, 佐藤成紀, 伊藤奈七子, 浜名智昭, 虎谷茂昭	4. 巻 53
2. 論文標題 High perimandibular approachによる観血的整復固定術を行った下顎骨関節突起骨折の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 23-29
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 信本忠義, 吉岡幸男, 濱田 充子, 山崎佐知子, 浜名智昭, 神田 拓, 小泉浩一, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本 哲治	4. 巻 53
2. 論文標題 広島大学病院顎・口腔外科における唾液腺腫瘍の臨床的検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 30-37
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 Obayashi Fumitaka, Hamada Atsuko, Yamasaki Sachiko, Kanda Taku, Toratani Shigeaki, Okamoto Tetsuji	4. 巻 58
2. 論文標題 Identification of a Cowden syndrome patient with a novel PTEN mutation and establishment of patient-derived induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 69 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-021-00637-8	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 Hamada Atsuko, Mukasa Hanae, Taguchi Yuki, Akagi Eri, Obayashi Fumitaka, Yamasaki Sachiko, Kanda Taku, Koizumi Koichi, Toratani Shigeaki, Okamoto Tetsuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of a familial cleidocranial dysplasia with a novel RUNX2 mutation and establishment of patient-derived induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 252-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-021-00674-5	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 神田 拓, 松井健作, 津島康司, 田口有紀, 佐藤成紀, 信本忠義, 廣田 傑, 檜垣美雷, 大林史誠, 福谷多恵子, 櫻井 繁, 木村直大, 濱田充子, 坂上泰士, 山崎佐知子, 浜名智昭, 角 健作, 小泉浩一, 吉岡幸男, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本哲治	4. 巻 52
2. 論文標題 当科で加療したエナメル上皮腫に対する臨床的検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 7-12
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 松井健作, 神田 拓, 吉岡幸男, 濱田充子, 田口有紀, 織田麻琴, 坂本真一, 岡本哲治	4. 巻 52
2. 論文標題 乳児先天性口底部リンパ管奇形の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 14-19
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 Higaki M, Kanda T, Ando T, Tani R, Toratani S.	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of Kikuchi-Fujimoto disease after a cervical lymph node metastasis of mucoepidermoid carcinoma: a case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Maxillofac Surg.	6. 最初と最後の頁 133-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10006-020-00900-4.	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 Akihiro Kaneko, Tetsuya Matsumoto, Tetsuji Okamoto, Taku Kanda, Tetsuro Ikebe, Kenichiro Hashimoto, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Antimicrobial susceptibility surveillance of bacterial isolates recovered in Japan from odontogenic infections in 2013.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 882-889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.05.019.	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 Hamada A, Akagi E, Yamasaki S, Nakatao H, Obayashi F, Ohtaka M, Nishimura K, Nakanishi M, Toratani S, Okamoto T.	4. 巻 56
2. 論文標題 Induction of integration-free human induced pluripotent stem cells under serum- and feeder-free conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 85-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-019-00412-w	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 Hamada, A., Akagi, E., Obayashi, F., Yamasaki S., Koizumi K., Ohtaka M., Nishimura K., Nakanishi M., Toratani S., Okamoto T	4. 巻 56
2. 論文標題 Induction of Noonan syndrome-specific human-induced pluripotent stem cells under serum-, feeder-, and integration-free conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 888-895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-020-00515-9.	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松井健作, 神田拓, 上田結芽, 川畑秀雄, 新保慶輔, 服部結, 西阪隆, 桐山健
2. 発表標題 長期間にわたり再発とリンパ節転移をくりかえした腺様嚢胞癌の1例
3. 学会等名 第50回(公社)日本口腔外科学会中国四国支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大町香衣, 上田結芽, 松井健作, 神田拓, 桐山健
2. 発表標題 県立広島病院歯科・口腔外科における顎矯正手術の臨床統計的検討
3. 学会等名 第67回 公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会(幕張)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田結芽, 大町香衣, 松井健作, 神田拓, 服部結, 西阪隆, 桐山健
2. 発表標題 オトガイ部に発生した軟骨脂肪腫の1例
3. 学会等名 第67回 公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会(幕張)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和木田敦子, 時数智子, 神田 拓, 福谷多恵子, 尾田友紀, 中岡美由紀, 岡田芳幸
2. 発表標題 神経線維腫症1型(レグリングハウゼン病)を有する患者に口腔衛生管理を行った1例
3. 学会等名 第39回学術大会日本障害者歯科学会(倉敷)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡真由子, 盛實俊也, 中野将志, 神田 拓, 尾田友紀, 岡田芳幸
2. 発表標題 5. 笑気吸入鎮静法導入前後の保護者の不安と効果に対するイメージの変化
3. 学会等名 第39回学術大会日本障害者歯科学会(倉敷)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下村清夏, 大原かおり, 近藤泰子, 江原寛尚, 川崎育美, 中村のぞみ, 岩見裕信, 世良武大, 上田結芽, 松井健作, 神田拓
2. 発表標題 当院摂食嚥下チームの活動推進にむけた取り組みと今後の課題
3. 学会等名 第14回日本臨床栄養代謝学会 中国四国支部学術集会(広島 web)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 延原浩, 眞次康弘, 伊藤圭子, 池田 聡, 川井千恵子, 佐々木理恵, 上田結芽, 松井健作, 神田拓
2. 発表標題 周術期管理センターのチーム医療において口腔管理の果たす役割
3. 学会等名 第14回日本臨床栄養代謝学会 中国四国支部学術集会 (広島 web)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本真一, 安藤俊範, 伊藤奈七子, 神田 拓, 虎谷茂昭, 末井良和, 宮内睦美, 小川郁子.
2. 発表標題 上顎骨腫瘍
3. 学会等名 第32回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田結芽, 松井健作, 神田 拓, 桐山 健.
2. 発表標題 県立広島病院歯科・口腔外科にて加療を行った中顔面骨折の臨床統計的検討
3. 学会等名 第66回口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大林史誠, 神田 拓, 伊藤奈七子, 高橋秀明, 坂本真一, 小泉浩一, 虎谷茂昭.
2. 発表標題 下唇に生じた表在性粘液嚢胞の1例
3. 学会等名 第66回口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田結芽, 松井健作, 神田 拓, 桐山 健.
2. 発表標題 当科過去12年間の中顔面骨折の臨床統計的検討
3. 学会等名 第68回日本口腔科学会中国・四国地方部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井健作, 神田 拓, 上田結芽, 川端秀雄, 新保慶輔, 服部 結, 西坂 隆, 桐山 健.
2. 発表標題 長期間にわたり再発とリンパ節転移をくりかえした腺様嚢胞癌の1例
3. 学会等名 第50回(公社)日本口腔外科学会中国四国支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田 拓, 櫻井 繁, 多月美郷, 岡本健人, 小泉浩一, 安藤俊範, 吉岡幸男, 虎谷茂昭, 岡本哲治
2. 発表標題 気道管理を行なった成人ヘルペス初感染が疑われた1例
3. 学会等名 第33回日本口腔診断学会 第30回日本口腔内科学会 第13回日本口腔検査学会 合同学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井 繁, 神田 拓, 松井健作, 田口有紀, 小泉浩一, 吉岡幸男, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本哲治
2. 発表標題 当科で加療した歯原性角化嚢胞の臨床的検討
3. 学会等名 第74回日本口腔科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡幸男, 浜名智昭, 松井健作, 櫻井 繁, 神田 拓, 小泉浩一, 谷 亮治, 虎谷茂昭, 岡本哲治
2. 発表標題 当科におけるニボルマブによる口腔がん治療の報告
3. 学会等名 第74回日本口腔科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋秀明, 神田 拓, 谷 亮治, 虎谷茂昭, 柿本直也, 岡本哲治
2. 発表標題 舌癌頸部郭清後の化学放射線療法で発症した放射線肺臓炎の1例
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井健作, 神田 拓, 浜名智昭, 小泉浩一, 谷 亮治, 吉岡幸男, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本哲治
2. 発表標題 当科で加療したエナメル上皮腫の顎骨保存外科療法に関する臨床統計的検討
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田幸子, 吉川峰加, 吉田光由, 長崎信一, 神田 拓, 高橋秀明, 藤代晃子, 柿本直也, 谷本幸太郎
2. 発表標題 進行舌癌組織内照射後の胃瘻造設患者に対し継続的リハビリテーションにより経口摂取再開となった1症例
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 坂本真一, 安藤俊範, 神田 拓, 末井良和, 西田俊博, 小川郁子, 宮内睦美
2. 発表標題 上顎骨腫瘍
3. 学会等名 第133 回日本病理学会中国四国支部学術集会スライドカンファレンス
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅尾友里愛, 光畑智恵子, 神田 拓, 虎谷茂昭, 香西克之
2. 発表標題 歯根破折および挺出性脱臼を認めた幼若永久歯に対し受傷2ヶ月後に意図的再植を試みた1例
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 尾田友紀, 古谷千晶, 宮原康太, 宮崎裕則, 高島慎輔, 和気田敦子, 渡真由子, 溝田結日, 神田 拓, 吉田啓太, 小田綾, 向井友宏, 須田修二, 入船正浩, 岡田芳幸
2. 発表標題 脳性麻痺患者に磁性アタッチメントを利用したオーバーデンチャーを応用した1例
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会学術大会
4. 発表年 2020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	山崎 佐知子 (Yamasaki Sachiko) (00632001)	広島大学・病院(歯)・病院助教 (15401)	
研究分担者	大林 史誠 (Obayasi Fumitaka) (20806096)	広島大学・病院(歯)・歯科診療医 (15401)	
研究分担者	濱田 充子 (Hamada Atsuko) (30760318)	広島大学・病院(歯)・助教 (15401)	

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	岡本 哲治 (Okamoto Tetsuji) (00169153)	東亜大学・その他の研究科・教授 (35503)	
研究分担者	柳本 惣市 (Yanamoto Souichi) (10315260)	広島大学・医系科学研究科（歯）・教授 (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