

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590833

研究課題名（和文） 肝幹細胞移植による肝再構築機構の解析

研究課題名（英文） Analysis on molecular mechanisms of liver reconstitution by transplanted hepatic cells

研究代表者

東 正新（陳正新）（AZUMA SEISHIN(CHEN CHENG-HSIN)）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10376783

研究成果の概要（和文）：

研究代表者らは、細胞表面抗原によって濃縮したマウス肝幹・前駆細胞を用いて、目的分子の発現を修飾することで、肝幹/前駆細胞の移植効率に与える影響を解析し、レシピエント肝臓を置換するメカニズムを解析する研究を行った。その結果、CD13が肝幹・前駆細胞の純化に有用であること、Sall4を介した経路が胆管細胞への分化が調節されていることを発見した。また、MMPの調節によって、細胞移植をより効率化することができることが示された。本研究は、将来の自己由来幹細胞を用いた細胞治療の進歩に貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Investigators of this research project have modulated the expression of target molecules of primary murine hepatic stem/progenitor cells purified by cell surface markers, and analyzed on the molecular mechanisms of liver repopulation by transplanted cells. We found that CD13 is a useful marker for enrichment of hepatic stem/progenitor cells. We also found that Sall4-mediated signaling pathway regulates the biliary differentiation of hepatic stem/progenitor cells. Our data indicated that modulation of MMP increases to the repopulation of recipient livers by donor cells. These studies contribute to the progress of autologous stem cell therapy against liver diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：肝臓学

1. 研究開始当初の背景

●本邦では、肝癌を含めた慢性肝疾患によって、年間約 50,000 人が死亡し、その死因は終末像としての肝不全が大半を占めている。現在のところ、致死的な肝不全に対する根治的治療法は肝移植のみであるが、脳死ドナーの絶対的不足、生体ドナーに対する精神的・社会的負担が社会問題となっており、代替治療の確立が強く求められている。

●また、成体肝臓由来の成熟肝細胞を機能・生着能を保ったまま、*in vitro*で増幅する技術が確立されていない現状では、「肝細胞移植による肝疾患治療」は、肝移植と同様にドナー不足による制約を強く受けることが予想される。一方で近年、肝幹細胞の同定によって、*in vitro*で増幅が可能な、より増殖能の高い細胞を移植治療に利用する試みが注目を集めている。肝幹細胞は、自己複製能、高い増殖能及び肝細胞・胆管細胞への2方向性分化能の3つの能力を有する細胞である。肝幹細胞は生体内ではごく少数の細胞群であり、その分化・増殖を制御する分子メカニズムには不明の点も多いため、効率的に移植医療に利用する方法は現在のところ確立されていない。

●研究グループでは、初代肝幹細胞をドナー細胞とする細胞移植モデル系の構築を進め、その結果、マウス胎仔由来初代肝幹/前駆細胞（以後増殖能と2方向性分化能を有する細胞を肝幹/前駆細胞と総称する）を成体マウスに移植して、ドナー細胞により肝臓全体の50%以上を置換しうる細胞移植モデルを独自に確立する事に成功した。また、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入系によって、目的分子がマウス肝幹細胞の増殖にどのような機能を有するのかについて*in vitro*で解析しうる実験系を独自に構築した。そして、肝幹/前駆細胞（以後増殖能と2方向性分化能を有する細胞を肝幹/前駆細胞と総称する）では転写因子Prox-1が増殖を制御していることを示した。さらに最近、このassay系に改良を加え、増殖のみならず、肝細胞系譜・胆管細胞系譜への分化能、及び遊走能を検定しうるassay系を構築する事にも成功した。

2. 研究の目的

研究代表者らは今回申請する研究において二つの目的を設定した。すなわち、ヒトにも応用可能な細胞移植前処理法開発への手係

りを得るために我々の確立した移植モデルを用いて、(1) ウイルスベクターによって特定の目的分子の発現を修飾することで、肝幹/前駆細胞の移植効率に与える影響を解析する。さらに、その結果得られた知見をもとに、(2) 肝幹細胞がレシピエント肝臓を置換する際に、目的分子がどのような動態をとるのか、その分子メカニズムを解析する。これらの結果をもとに、将来、効率的に肝幹細胞を致死的な肝不全の治療に応用しうる、細胞移植療法の技術基盤を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1). マウス肝前駆細胞・肝幹細胞の分離、培養（東・柿沼）

研究グループではマウス胎仔肝臓から高速セルソーターを用いて、 $Dlk^+CD45^+Ter119^-$ の初代肝幹/前駆細胞が高濃度に純化された画分を分取し、増殖もしくは肝細胞への分化を誘導する培養実験系を既に確立している (*Hepatology*, 2008)。純化した肝幹/前駆細胞における、特定の目的分子による増殖及び遊走能に影響する効果について、まず *in vitro* でスクリーニング的に解析を進めてゆく。

(2).肝幹細胞を用いた細胞移植後の細胞動態の解析（東・柿沼・渡辺）

我々は移植した初代肝細胞・初代肝幹/前駆細胞によって、高度のドナーキメリズムが得られる細胞移植系を独自に開発した。ApoE 欠損マウスに対して本移植系を用いて、増殖誘導効果を有する標的分子を強制発現及び knock down した肝幹/前駆細胞を移植し、そのドナーキメリズム・増殖性・終末分化に関して検証する。同時に、さらなる有効なマウスレシピエント前処置に関しても検討をすすめる。

(3).肝幹細胞移植時の肝臓置換に関わる分子の解析（東・柿沼・坂本）

前記の検討で得た知見に基づき、その分子活性を調節する上流の分子、及び制御している下流の分子に対しても、強制発現系・siRNA系・薬剤による inhibitor を用いて目的分子の機能を制御し、移植効率に対して、同様の結果が得られるか否かを検討する。関連分子についても同様に、増殖能に対しては *in vitro* でも評価し、*in vitro* の増殖能と並行して動く分子なのか、主として移植後の生着やリモデリングに寄与する分子なのかを決定する。

(4).低侵襲前処理と肝幹細胞を用いた細胞移植系の開発 (東・柿沼)

上記で得た成果に基づいて、移植効率を正に調節する候補分子を選定する。レシピエント肝臓に対して、我々の用いるモデルでは不可欠であったレトロルシン投与を用いずに、ここに、目的分子を修飾した初代肝幹/前駆細胞を移植して、その効率が改善するかどうかを見てゆく。

(5).低侵襲前処理と肝幹細胞を用いた致死的肝不全治療モデルの開発 (東・坂本・渡辺)
低侵襲前処理で高いドナーキメリズムが得られる前処理法を開発する。その前処理法を用いて、致死的な肝硬変モデルに対して移植の治療効果を判定する。この場合、生存率の改善のみならず、移植後のドナーキメリズムが高くなっていることを目標として条件の検討を行う。

4. 研究成果

(1). マウス肝前駆細胞・肝幹細胞の分離、培養：マウス胎仔肝臓から初代肝幹/前駆細胞が高濃度に純化された画分を分取し、増殖もしくは肝細胞への分化を誘導する培養実験系を確立した。この中で、胎生中期マウス胎仔肝臓から CD13⁺CD133⁺CD45⁻Ter119⁻の画分を分取すると、より濃縮した肝幹・前駆細胞画分が得られることを発見した (Kakinuma et al. *J Hepatol*, 2009)。さらに肝幹・前駆細胞に対して、分化・増殖に関与することを予想している遺伝子の強制発現およびノックダウンを行った。その結果、転写因子 *Sall4* は肝幹・前駆細胞の胆管細胞への分化を正に調節していることを示した (Oikawa et al. *Gastroenterology*, 2009)。

(2).肝幹細胞を用いた細胞移植後の細胞動態の解析：研究グループは成体由来肝細胞を用いて、高度の肝キメリズムが得られる移植系を確立した。高脂血症モデルマウスである ApoE 欠損マウスに対して、野生型のマウス胎仔由来肝幹・前駆細胞を移植したところ、高脂血症が治癒し、移植した細胞がレシピエントの肝臓内で1年以上にわたって肝細胞として機能することを示した (2010 年 JDDW2010 にて発表)。さらに、成体マウス肝臓から分離した肝幹・前駆細胞についても検討し、移植細胞が長期間肝臓を再構築できることを示した (Kamiya et al. *Gastroenterology*, 2009)。

(3) 肝幹細胞移植時の肝臓置換に関わる分子

の解析：研究グループが確立した移植系において、いかなる分子が肝臓の再構築に関与しているかを明らかにする研究を行った。その結果、MMP2 欠損マウス由来の肝細胞は MMP2 野生型マウスと比較して、移植後の肝臓再構成が遅延していることを示した (2011 年 62nd AASLD 年次総会にて発表)。

(4) 低侵襲前処理と肝幹細胞を用いた細胞移植系の開発及び致死的肝不全治療モデルの開発：これまでの結果に基づき、MMP を強制発現した細胞を移植すると、効率的に置換されたが低侵襲条件下では移植効率はやはり低下した。さらにレトロルシンを用いない細胞移植系の開発に着手したものの、低侵襲条件下での移植は現時点では成功していない。現在は、いくつかの条件検討を継続している。

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 25 件)

1. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N: Data Mining Analysis of Hepatocellular Carcinoma Risk Predictors in Chronic Hepatitis C. *J Hepatol* 56(3): 602-8, 2012.
2. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N: Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response. *Hepatology* 2011; 55(1):20-29.
3. Kusano-Kitazume A, Sakamoto N, Okuno Y, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Kiyonashi K, Nitta S, Murakawa M, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Hagiwara M, Watanabe M: Identification of novel N-(morpholine-4-carbonyloxy) amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agent Chemother* 56(3):1315-23, 2012.
4. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model

using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 56(3): 602-8, 2012.

5. Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe T, Nishimura-Sakurai Y, Onozuka I, Azuma S, Kakinuma S, Nitta S, Kiyohashi K, Kusano-Kitazume A, Murakawa M, Yoshino K, Itsui Y, Tanaka Y, Mizokami M, Watanabe M. Ochanomizu Liver Conference Study Group: Association of ITPA gene variant and serum ribavirin concentration with blood cells decline in pegylated interferon-alfa plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2012; in press.
6. Kakinuma S, Onozuka I, Kamiya A, Miyoshi M, Sakamoto N, Kiyohashi K, Watanabe T, Funaoka Y, Ueyama M, Nakagawa M, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H, and Watanabe M. Cholestatic liver fibrosis and toxin-induced fibrosis are exacerbated in matrix metalloproteinase-2 deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 406:134-140, 2011.
7. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2011;54:439-448.
8. Funaoka Y, Sakamoto N, Suda G, Itsui Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe T, Nitta S, Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Azuma S, Tsuchiya K, Watanabe M. Analysis of interferon signaling by infectious hepatitis C virus clones with substitutions of core amino acids 70 and 91. *J Virol* 85:5986-94, 2011.
9. Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N: Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. *PLoS One* 2011;6 (9):e24514.

10. Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sakaguchi F, Tamori A, Kakinuma S, Matsuura K, Izumi N. Pretreatment prediction of anemia progression by pegylated interferon a2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection: Decision-tree analysis. *J Gastroenterol* 46:1111-19, 2011.
11. Watanabe T, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Itsui Y, Nishimura-Sakurai Y, Ueyama M, Funaoka Y, Kitazume A, Nitta S, Kiyohashi K, Murakawa M, Azuma S, Tsuchiya K, Oooka S, Watanabe M. Inhibitory effect of triterpenoid compound, with or without interferon-alpha, on hepatitis C virus infection. *Antimicrob Agent Chemother* 55:2537-45, 2011.
12. Ueyama M, Nakagawa M, Sakamoto N, Onozuka I, Funaoka Y, Watanabe T, Nitta S, Kiyohashi K, Kitazume A, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Sekine-Osajima Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M and the Ochanomizu-Liver Conference Study Group. Serum interleukin-6 levels can predict resistance to treatment of chronic hepatitis C infection with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin. *Antivir Ther* 16:1081-1091, 2011.
13. Yamamoto M, Sakamoto N, Nakamura T, Itsui Y, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Azuma S, Kato T, Wakita T, Watanabe M. Studies on virus kinetics using infectious fluorescence-tagged hepatitis C virus cell culture. *Hepatol Res* 41:258-269, 2011.
14. Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, Sekine-Osajima Y, Ueyama M, Kurosaki M, Nishida N, Tamori A, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Hige S, Ito Y, Tanaka E, Hiasa Y, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M, Watanabe M, and the Ochanomizu-Liver Conference Study Group. Association of IL28B polymorphism with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic genotype 2 hepatitis C. *J Medical Virol* 83:871-878, 2011.
15. Takizawa H, Nishimura S, Takayama N, Oda A, Nishikii H, Morita Y, Kakinuma S, Yamazaki S, Okamura S, Tamura N, Goto S, Sawaguchi A, Manabe I, Takatsu K, Nakauchi

H, Takaki S, Eto K. Lnk/Sh2b3 regulates integrin α IIb β 3 outside-in signaling in platelets leading to stabilization of developing thrombus *in vivo*. *J Clin Invest* 120:179-190, 2010.

16. Mishima K, Sakamoto N, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tuchiya K, Imamura M, Chayama K, Wakita T, Watanabe M. Cell culture and in-vivo analyses of plaque-derived cytopathic hepatitis C virus mutants. *Virology* 405: 361-369, 2010.

17. Suda G, Sakamoto N, Itsui Y, Nakagawa M, Mishima K, Onuki-Karakama Y, Yamamoto M, Funaoka Y, Watanabe T, Kiyohashi K, Nitta S, Azuma S, Kakinuma S, Tuchiya K, Imamura M, Hiraga N, Chayama K, Watanabe M. IL-6-mediated intersubgenotypic variation of interferon sensitivity in hepatitis C virus genotype 2a/2b chimeric clones. *Virology* 407: 80-90, 2010.

18. Karakama Y, Sakamoto N, Itsui Y, Nakagawa M, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Oooka S, Azuma S, Tsuchiya K, Onogi H, Hagiwara M, Watanabe M. Inhibition of HCV replication by a specific inhibitor of serin-arginine-rich protein kinase. *Antimicrob Agent Chemother* 54:3179-86, 2010.

19. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 40: 1063-1071 2010.

20. Nishimura-Sakurai Y, Sakamoto N, Mogushi K, Nagaie S, Nakagawa M, Itsui Y, Sekine-Osajima Y, Tasaka-Fujita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima M, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y, Watanabe T, Chen CH, Kakinuma S, Tsuchiya K, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells. *J Gastroenterol* 45:523-36, 2010.

21. Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, Mogushi K, Nagaie S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection. *J Gastroenterol* 45: 656-665, 2010.

22. Kamiya A, Kakinuma S, Yamazaki Y, Nakauchi H. Enrichment and clonal culture of progenitor cells during mouse postnatal liver development in mice. *Gastroenterology* 137:1114-26, 2009.

23. Oikawa T, Kamiya A, Kakinuma S, Zeniya M, Nishinakamura R, Tajiri H, Nakauchi H. Sall4 regulates cell fate decision of fetal hepatic stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 136:1000-11, 2009.

24. Itsui Y, Sakamoto N, Kakinuma S, Nakagawa M, Sekine-Osajima Y, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Suda G, Karakama Y, Mishima K, Yamamoto M, Watanabe T, Ueyama M, Funaoka Y, Azuma S, Watanabe M. Antiviral effects of the interferon-induced protein GBP-1 and its interaction with the hepatitis C virus NS5B protein. *Hepatology* 50:1727-37, 2009.

25. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41:1105-1109, 2009.

[学会発表] (計 9 件)

1. Azuma S, Sakamoto N, Sakurai Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M: Treatment and outcomes for elderly patients with hepatocellular carcinoma. 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Feb-18-2012, Taipei, Taiwan.

2. Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nakauchi H, Watanabe M: MMP-2 and MMP-14 derived from donor cells enhance

therapeutic efficacy of liver cell transplantation in mice. 62nd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-4-2011, San Francisco, CA.

3. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Watanabe M: ITPA gene variant protects against treatment-induced anemia and improves viral clearance by pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. 62 nd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-5-2011, San Francisco, CA. USA

4. Kiyohashi K, Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nakauchi H, Watanabe M: Loww of Wnt5A promotes biliary differentiation of murine hepatic stem/progenitor cells. 62 nd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-6-2011, San Francisco, CA. USA (**Young Investigators Travel Award winner**)

5. Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Watanabe M, Nakauchi H. Analysis of cell surface molecules on transplantable hepatic progenitor cells in mouse fetal neonatal livers. 1st JSGE International Topic Conference. (**Invited Spekaer**) September, 2010. Kamakura, JAPAN.

6. 東正新、坂本直哉、桜井幸、吉野耕平、幾世橋佳、新田沙由梨、北詰晶子、村川美也子、中川美奈、柿沼晴、渡辺守: 高齢者肝細胞癌患者に対する治療方法とその成績。JDDW 2011 (第 15 回日本肝臓学会大会) 2011 年 10 月 20 日 福岡。

7. 肝線維化プロセスにおける Matrix Metalloproteinase-2 の機能: 柿沼 晴、紙谷聡英、小野塚泉、東正新、坂本直哉、中内啓光、渡辺守 (優秀演題受賞) JDDW 2011 (第 15 回日本肝臓学会大会) 2011 年 10 月 20 日 福岡

8. 細胞移植時のドナーキメリズム形成に対する Matrix Metalloproteinase の関与: 柿沼 晴、中内啓光、渡辺守 JDDW2010 (第 14 回日本肝臓学会大会・第 52 回日本消化器病学会大会) パネルディスカッション (肝臓の再生機構を考える) 2010 年 10 月 13 日 横浜

9. 肝臓細胞移植におけるドナー由来 Matrix Metalloproteinase の関与: 柿沼 晴、紙谷聡英、坂本直哉、渡辺守、中内啓光 第 46 回日本肝臓学会総会 (一般演題) 2010 年 5 月 28 日 山形

[図書] (計 2 件)

1. 柿沼 晴: iPS 細胞と Direct Conversion G.I. Research (先端医学社) 19 巻 6 号 p78-79 (2011)

2. 柿沼 晴: 肝細胞及び肝幹・前駆細胞移植における Matrix Metalloproteinase の関与 分子標的薬 その作用機序と効果予測 (アークメディア) p159-166 (2010)

[産業財産権]

該当なし

[その他]

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東 正新 (陳 正新 AZUMA SEISHIN)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 10376783

(2) 研究分担者

柿沼 晴 (KAKINUMA SEI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教員 (講師)
研究者番号: 30372444

坂本 直哉 (SAKAMOTO NAOYA)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教員 (准教授)
研究者番号: 10334418

渡辺 守 (WATANABE MAMORU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 10175127

(3) 連携研究者

鈴木 伸治 (SUZUKI SHINJI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 10456212