

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02653

研究課題名(和文) リンパ節におけるリンパ洞フィルターの分子・細胞基盤と免疫応答制御

研究課題名(英文) Molecular/cellular basis of lymphatic sinus filter in lymph node

研究代表者

片貝 智哉 (Katakai, Tomoya)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00324682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：リンパ管経由でリンパ節に達した抗原に対する迅速な応答は、リンパ洞の独特な構造と濾過機能に依存し、免疫生理学的にも重要であると考えられる。しかし、このリンパ洞フィルターの詳細は未だ不明な点が多い。本研究はリンパ節の特定領域に局在する特殊なリンパ管内皮細胞、間質ストローマ細胞、マクロファージにより構成されるリンパ洞フィルターの組織・細胞構造の分子基盤と免疫・生理学的意義を究明した。その結果、リンパ節髄洞の一部で網目状のリンパ管内皮細胞ネットワークとマクロファージが特殊なフィルター構造を形成し、リンパ液フィルターの本体であることが明らかになった。この領域を辺縁髄洞接続帯(SMB)領域と名付けた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ節は病原体や外来異物に対する免疫応答を誘導する要となる臓器であり、その組織構造や構成細胞についての理解は、免疫応答誘導の原理や調節機構の解明に繋がるのみならず、感染症やアレルギー、癌など多くの疾患の病態解明や治療法・ワクチン開発に向けた基盤になる課題と考えられる。特に、リンパ節の分子・細胞微細構造や組織微小環境については、近年大きな注目が集まっていることから研究が進みつつあるが、未だ未解明な部分は多い。本研究で得られた知見は、これに大きく貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Rapid response to antigens arriving at the lymph node via lymphatic vessels depends on a unique structure in the lymphatic sinuses, which might be important for immuno-physiology. However, the details of the lymphatic sinus filter remain unclear. To elucidate the molecular basis and functional significance of tissue and cellular structures in the lymphatic sinus filter, we investigated lymphatic endothelial cells, mesenchymal stromal cells, and macrophages localized in a specific area of the lymph nodes. We revealed that a part of the medullary sinus with reticular lymphatic endothelial cells and sinus macrophages formed a specialized filtering structure, named the subcapsular-medullary sinus border (SMB), which is suggested to function as the main body of the lymphatic filtration in lymph nodes.

研究分野：免疫学

キーワード：リンパ節 リンパ洞 リンパ管内皮細胞 マクロファージ ストローマ細胞 リンパ液フィルター T細胞 応答 抗体産生

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

リンパ節は全身に張り巡らされたリンパ管網の要所に配置された二次リンパ器官で、リンパ液により運ばれた病原体や異物などの情報を収集・感知し、効果的な免疫応答誘導と恒常性維持を担う重要な臓器である。リンパ節において、遊走性の樹状細胞により運ばれた抗原に対する応答は理解が進んでいるが、リンパ液中の可溶性/粒状抗原など多様な成分に対する迅速な応答についてはあまり知られていない。このような液性因子・抗原の効率的な捕捉と免疫応答の誘導は、リンパ節に発達した独特な組織構造と濾過機能に依存し、免疫・生理学的に重要な過程であると考えられるが、その分子・細胞基盤と応答機序の理解は遅れている。感染応答、アレルギー疾患、癌免疫などとの直接的な関連が示唆されるため、その解明が急務である。

マウスのリンパ節では、輸入リンパ管から入ったリンパ液は被膜直下のリンパ洞構造(辺縁洞)に流れ込み、液性因子・抗原の一部は辺縁洞マクロファージに捕捉される。しかし、大部分はさらに下流の髄質にある特殊なリンパ洞構造に送られ、髄洞マクロファージおよび常在樹状細胞に取り込まれると考えられる。また、低分子量成分はリンパ洞から広がった微小流路(コンジット)に浸透し組織深部にも運ばれることが知られている。このようなリンパ洞を基軸とした多面的な濾過システム(リンパ洞フィルター)により、液中成分が効率良く捕捉されると推測される。

各リンパ洞は特殊な①リンパ管内皮細胞、②間質ストローマ細胞、③組織マクロファージにより構成される。辺縁洞には一層の床内皮細胞とCXCL13⁺辺縁細網細胞を貫くCD169⁺辺縁洞マクロファージが存在し、洞内腔の抗原を貪食せずに実質へ輸送する機構が知られている。一方、髄洞には髄洞マクロファージと網目状の洞内皮細胞が局在し、CXCL12⁺髄索細網細胞に支持された領域であることが最近明らかになった。この独特な組織環境が髄洞マクロファージの働きを支え、強力なフィルターとして機能していると考えられる。しかし、これら特殊なリンパ洞構造がそれぞれどのように形成され、免疫応答や恒常性維持に関わるのか未だ不明確であり、鍵となるリンパ管(洞)内皮細胞とストローマ細胞の機能分化に関する理解も進んでいない。とりわけ、洞内皮細胞の性状は他の脈管に比べて極めて異質であり、抗原捕捉や生理活性物質による情報伝達を含め、リンパ節で進行する免疫応答の規模や質を制御している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究ではリンパ節のリンパ洞フィルターを形成する組織・細胞構造の分子基盤とその免疫・生理学的意義の究明を目的とした。まず、先端的なイメージング手法と遺伝子改変マウスモデルを用いてリンパ洞フィルターを構成する分子・細胞微細構造と機能動態を明確にするとともに、リンパ洞形成と抗原/因子の捕捉・移送に果たす役割を究明する。また、洞内皮細胞・ストローマ細胞・マクロファージ間の局所的な相互作用の分子基盤を探る。そして、マウスモデルを用いて自然・獲得免疫応答と恒常性維持におけるこの組織システムの重要性を追求する。

3. 研究の方法

(1) リンパ洞フィルターの分子・細胞構成、微細構造の詳細を理解するために、C57BL/6 系統マウスのリンパ節を採取・固定後、組織切片もしくはホルマウント標本を作成し、洞内皮細胞、ストローマ細胞、マクロファージを含む免疫細胞の各種マーカーに対する蛍光抗体染色後、共焦点および多光子励起レーザー顕微鏡を用いた高解像度蛍光顕微観察を行った。Prox1-EGFP(リンパ管/洞内皮細胞), Cxcl12-EGFP(髄索細網細胞)などの発現レポーターマウスを用いて細胞の微細形態と分布を可視化するとともに、CUBIC 法による組織透明化標本により同様の観察を行った。

(2) 蛍光 (FITC) 標識デキストラン (70kDa)、LPS、PolyI/C、卵白アルブミン(OVA)、黄色ブドウ球菌、酵母菌体成分 (ザイモサン) をマウス後肢や耳介の皮下に投与し、浸出リンパ節のリンパ洞フィルターによる捕捉・移送の経時的観察を行うとともに、フローサイトメトリーによりマクロファージサブセットへの取り込みを定量的に評価した。また、クロドロン酸内包リポソーム投与によるマクロファージ除去の影響を検討した。一方で、後肢からのリンパ流域に連続するリンパ節を介した抗原捕捉、濾過機能を追跡した。樹状細胞可視化マウス CD11c-EYFP に蛍光標識抗原・粒状成分を皮下投与し、1～8時間後のリンパ洞における捕捉・取り込みを観察した。

(3) リンパ洞フィルター構造における弾性線維の役割を明らかにするために、弾性線維形成不全 Fibulin-5 欠損マウスのリンパ節において上記と同様の洞フィルター分子・細胞構造および機能動態についての検討を行った。

(4) 遺伝子改変/機能阻害マウスに抗原・因子を皮下投与後、リンパ節で誘導される応答の詳細を検討した。組織由来の樹状細胞がリンパ節へ移動する前の初期応答を検出するために、マウス耳介に抗原・因子を投与 30 分後に耳介を切除し、頸部リンパ節における免疫細胞の変動、活性化・分裂、各種サイトカイン産生をフローサイトメトリーにより評価した。蛍光標識した OT-I、OT-II 由来 T 細胞(OVA 特異的)をマウスに移入し、OVA を皮下投与後、初期応答を検討した。各抗原・因子により誘導される応答の差異、捕捉・移送ルート、免疫細胞の活動を対応させ、リンパ洞フィルターとの関連を評価した。

(5) 癌免疫応答におけるリンパ洞フィルターの役割を調べるために、マウス乳癌細胞株 E0771 を第 5 乳腺皮下に移植・成長させ、鼠径、腋下リンパ節の応答を誘導し、リンパ洞の構造、各種免疫細胞・洞内皮・ストローマ細胞分布、分子発現などに関して経時的な解析を行った。OVA/EGFP を安定発現させた癌細胞株を移植し、OT-I、OT-II 細胞を同時移植した場合の免疫・組織学的解析、生体イメージングによる観察を行った。

4. 研究成果

リンパ節の濾過機能を担う組織・細胞基盤

リンパ節のフィルター機能を調べるために蛍光標識デキストランをマウスの皮下投与し、1 時間後に浸出リンパ節を取り出して蛍光観察を行うと、皮質外縁部の濾胞に隣接する髄質との境界付近において明瞭な帯状に集積することが明らかになった。我々はこの領域の機能に興味を持ち、辺縁髄洞接続帯 (subcapsular-medullary sinus border, SMB) と名付けてさらに詳しく解析した。

デキストラン以外にも、リポ多糖 (LPS) のような微生物由来の低分子や、OVA などのタンパク質成分が SMB に集積することを確認した。また、黄色ブドウ球菌やザイモサンなどの菌体もしくはやや大きめの粒子もこの領域の近傍に集積するが、これらは SMB に入る直前の辺縁洞内に多く蓄積していた。蛍光デキストランの集積部位を詳しく観察すると小粒状に見えることから、この場に存在するマクロファージがデキストランを取り込んでいると推測された。また、クロドロン酸リポソームの事前皮下投与によりマクロファージを除去すると、SMB へのデキストラン集積がほぼ消失した。フローサイトメトリー解析では、通常は FITC を取り込んだ細胞が明確に検出されるが、クロドロン酸リポソームの投与によりほとんど消失した。したがって、SMB へのデキストランの集積は貪食性の高いマクロファージが担っていると考えられる。

リンパ洞周辺には、CD169 と F4/80 の発現パターンにより分類される 3 種類のマクロファージが知られ、辺縁洞には CD169⁺F4/80⁻辺縁洞マクロファージ、髄洞には CD169⁺F4/80⁺髄洞マクロファージ、そして髄索・組織実質には CD169⁻F4/80⁺マクロファージが存在する。SMB に限局しているのは CD169 と F4/80 が共に陽性の髄洞マクロファージであり、デキストラン集積とマクロファージ分布を確認したところ、髄洞マクロファージの局在領域と一致した。また、SMB はリンパ管内皮細胞マーカーである LYVE-1 が高密度に集中する領域とも重なる。リンパ節のマクロファージサブセットによる蛍光デキストラン取込みをフローサイトメトリーにより検出すると、髄洞マクロファージが突出して高いことが確認され、この取込みはクロドロン酸リポソームの事前投与により消失した。

詳細な組織観察により、髄洞には内腔にマクロファージが高密度に集積する部分とそうでない部分があり、SMB は特に辺縁洞に隣接し髄洞マクロファージが密集する特殊なリンパ洞であることが判明した。この領域のもう一つの特徴は、リンパ洞内皮細胞が網状形態をとりネットワークを形成していることであった。SMB 領域ではエラスチンと Fibulin-5 を含む弾性線維が豊富であり、網状リンパ洞内皮細胞はこの弾性線維を基軸としてネットワークを形成していた。また、Fibulin-5 欠損マウスでは SMB 領域の発達不全が認められた。一方、スカベンジャーレセプターの一つである MARCO が SMB に限局して発現し、髄洞マクロファージと網状リンパ洞内皮細胞がどちらも MARCO を発現していることが確認された。

以上のことから、リンパ節のフィルター機能には独特なリンパ洞構造とマクロファージサブセットの局在が重要であり、その中核は SMB 領域の特殊なリンパ洞内皮細胞の網状構造に旺盛な貪食能を発揮する髄洞マクロファージが係留された構造が強力なフィルターとして機能していると考えられる。

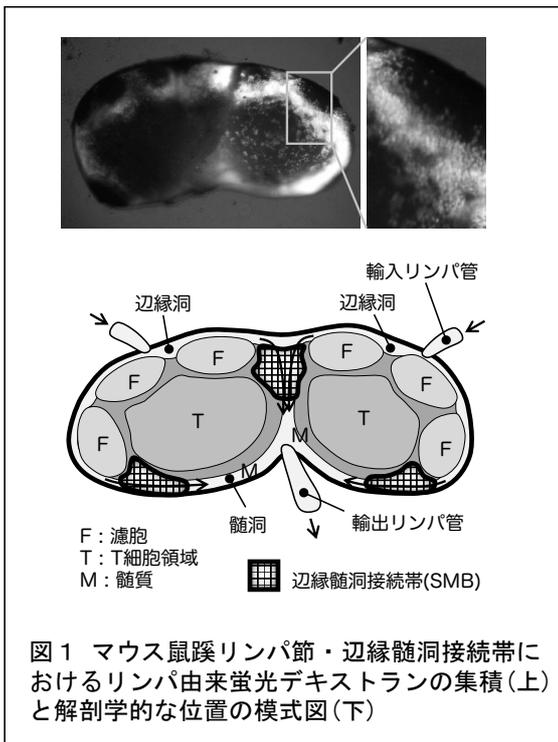


図1 マウス鼠蹊リンパ節・辺縁髄洞接続帯におけるリンパ由来蛍光デキストランの集積(上)と解剖学的な位置の模式図(下)

リンパ流域に連続したリンパ節鎖による段階的な濾過システム

リンパ流域には複数のリンパ節が介在し、リンパ液を順次濾過していると考えられるが、マウスでは数個のリンパ節を経由するルートがある。後肢足蹠を起点にすると、最低でも 3 つのリンパ節を通過し、迂回路や近接する別経路なども存在する。蛍光デキストランを後肢フットパッドに投与し流域リンパ節を個別に解析すると、最初の浸出部位である膝下リンパ節において FITC 陽性率や全取り込み量が最も多くなり、下流に行くほど、あるいは迂回

路や別経路ほど減少する傾向を認めた。また、投与量を減らすとリンパ節鎖における到達範囲が短縮した。マクロファージサブセットについて調べると、髄洞マクロファージが FITC 陽性率や総取り込み量が最も高く、上流のリンパ節であるほど値は大きかった。

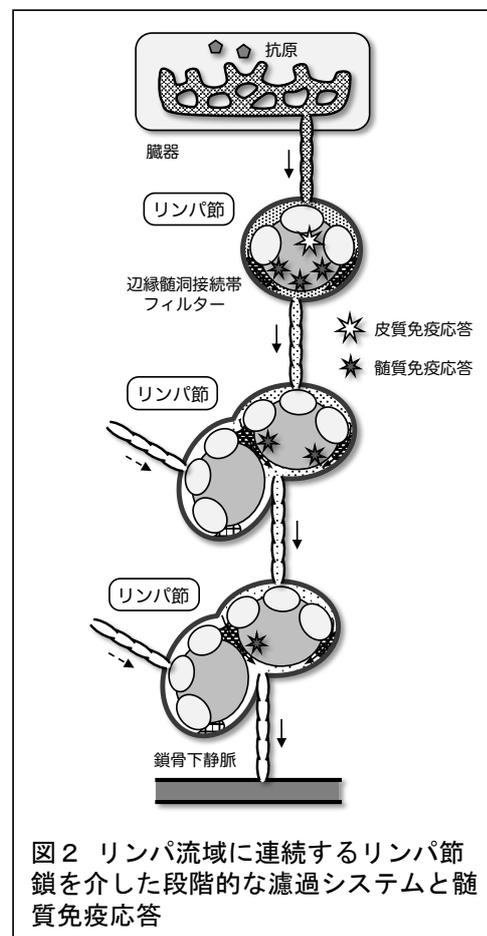
したがって、複数のリンパ節を介したリンパ流域の濾過システムにおいても髄洞マクロファージが主要な役割を担っていると考えられる。連続するリンパ節が多段階の関所として病原体や異物の拡散防止に役立ち、これにリンパ液を効果的に濾過する SMB フィルターの特異的な構造とリンパ節内の配置が重要であると推測される。

リンパ節の髄質近傍で起こる迅速な免疫応答誘導

リンパ節における典型的な免疫応答誘導の過程としては、組織で抗原を取り込んだ樹状細胞がリンパ管を通じて最寄りのリンパ節に到達し、皮質 T 細胞領域において抗原特異的 T 細胞に抗原を提示して応答が開始されることが知られている。一方、リンパ液中の可溶性成分や抗原はごく短時間でリンパ節髄質に到達し SMB 領域に集積するが、これまで髄質領域において抗原に対する応答がどのように進行するのか明確にされていなかった。樹状細胞可視化マウスである CD11c-EYFP のリンパ節を観察したところ、かなりの数の常在樹状細胞が髄洞周辺に分布し、洞内皮を越えてリンパ洞内腔に突起を伸ばす様子が見られた。また、これら樹状細胞が実際にリンパ経由で到達した蛍光デキストランを素早く取り込むことが明らかになり、皮質側に比べ髄質側で顕著に取り込み頻度が高かった。

リンパ節の髄質付近で抗原特異的な T 細胞応答がみられるのかどうかを検討するために、蛍光標識した OVA 特異的 OT-II T 細胞を CD11c-EYFP マウスに移入した後に、OVA と LPS を皮下投与して組織観察を行った結果、抗原投与後数時間のうちに OT-II T 細胞が髄質側に集積し、クラスターを形成することが明らかになった。興味深いことに、髄質側の T 細胞クラスターは深皮質辺縁領域 (DCP) と呼ばれる帯状の組織領域の内側に形成されやすいことが分かった。また、クラスター形成を定量的に解析すると、浸出リンパ節で経時的に増加していたが、抗原投与後少なくとも 2 時間という短時間でクラスター出現していた。つまり、これ以前にすでに T 細胞の抗原認識は開始されており、リンパ節の髄質領域では予想外に早い応答が起こっていることが示唆される。

これ以外にも、組織由来の樹状細胞がリンパ節へ移動する前の初期応答を検出するために、マウス耳介に抗原・因子を投与後早期 (1 時間) に耳介を切除し、頸部リンパ節における免疫細胞の変動、活性化・分裂、各種サイトカイン産生をフローサイトメトリーにより評価する実験系を確立した。また、野生型マウスおよび *Ccl21a*-KO マウス、*Ccl19-cre/Cxcl12f/f* マウス、*Ccl19-cre/I κ BSR* マウスに OVA と LPS を皮下投与後の初期応答を検討し、皮膚所属リンパ節で誘導される抗体産生や抗癌免疫応答、そのときのリンパ球、リンパ洞内皮細胞、ストローマ細胞、マクロファージ、樹状細胞などの変化について、共焦点レーザー顕微鏡による高解像度顕微観察やフローサイトメトリーで解析した。以上により、各抗原・因子により誘導される応答の差異や捕捉・移送ルート、免疫細胞の活動を対応させ、免疫応答におけるリンパ洞フィルターの機能的意義とメカニズムに関する多数の新知見を得た。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kobayashi Daichi, Sugiura Yuki, Umemoto Eiji, Takeda Akira, Ueta Hisashi, Hayasaka Haruko, Matsuzaki Shinsuke, Katakai Tomoya, Suematsu Makoto, Hamachi Itaru, Yegutkin Gennady G., Salmi Marko, Jalkanen Sirpa, Miyasaka Masayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Extracellular ATP Limits Homeostatic T Cell Migration Within Lymph Nodes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 786595
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.786595	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 Takeuchi Arata, Ozawa Madoka, Cui Guangwei, Ikuta Koichi, Katakai Tomoya	4. 巻 434
2. 論文標題 Lymph Node Stromal Cells: Diverse Meshwork Structures Weave Functionally Subdivided Niches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Top Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 103 ~ 121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-030-86016-5_5	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 -

1. 著者名 Kanda Yasuhiro, Okazaki Taku, Katakai Tomoya	4. 巻 13
2. 論文標題 Motility Dynamics of T Cells in Tumor-Draining Lymph Nodes: A Rational Indicator of Antitumor Response and Immune Checkpoint Blockade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4616 ~ 4616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13184616	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 Ozawa Madoka, Nakajima Shihori, Kobayashi Daichi, Tomii Koichi, Li Nan-Jun, Watarai Tomoya, Suzuki Ryo, Watanabe Satoshi, Kanda Yasuhiro, Takeuchi Arata, Katakai Tomoya	4. 巻 10
2. 論文標題 Micro- and Macro-Anatomical Frameworks of Lymph Nodes Indispensable for the Lymphatic System Filtering Function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 902601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2022.902601	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 Kobayashi Daichi, Watarai Tomoya, Ozawa Madoka, Kanda Yasuhiro, Saika Fumihiro, Kiguchi Norikazu, Takeuchi Arata, Ikawa Masahito, Matsuzaki Shinsuke, Katakai Tomoya	4. 巻 13
2. 論文標題 Tas2R signaling enhances mouse neutrophil migration via a ROCK-dependent pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 973880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.973880	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 Katakai Tomoya	4. 巻 13
2. 論文標題 Yin and yang roles of B lymphocytes in solid tumors: Balance between antitumor immunity and immune tolerance/immunosuppression in tumor-draining lymph nodes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1088129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1088129	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 Fujie Ryonosuke, Kurowarabe Kaoru, Yamada Yuki, Fujiwara Kakeru, Nakatani Hayato, Tsutsumi Kenta, Hayashi Ryota, Kawahata Hinami, Miyamoto Megumi, Ozawa Madoka, Katakai Tomoya, Takahama Yousuke, Ohigashi Izumi, Hayasaka Haruko	4. 巻 9
2. 論文標題 Endogenous CCL21-Ser deficiency reduces B16?F10 melanoma growth by enhanced antitumor immunity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e19215 ~ e19215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2023.e19215	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 Katakai Tomoya, Okazaki Taku	4. 巻 21
2. 論文標題 A battle between two biological singularities: Immune response vs. cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 e211006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.bppb-v21.s006	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7件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 片貝智哉
2. 発表標題 マウスリンパ節の辺縁 - 髄洞接続帯に限局した髄洞マクロファージによるリンパフィルター機能
3. 学会等名 第45回日本リンパ学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoya Katakai, Madoka Ozawa
2. 発表標題 Medullary sinus macrophages at the subcapsular-medullary sinus border/barrier (SMB) of lymph nodes play a pivotal role in lymph fluid filtering
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoya Katakai
2. 発表標題 The battle of two singularities: Immune response vs. Tumorigenesis
3. 学会等名 Pacifichem 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片貝智哉
2. 発表標題 リンパ節鎖システムによるリンパ液中異物の段階的な濾過と血液への漏出阻止
3. 学会等名 第46回日本リンパ学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoya Katakai, Madoka Ozawa, Shihori Nakajima
2. 発表標題 Micro- and macro-anatomical frameworks of lymph nodes for filtering lymph-borne substances
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片貝智哉
2. 発表標題 獲得免疫応答におけるリンパ節ストローマ細胞サブセットの機能的役割
3. 学会等名 第47回日本リンパ学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomoya Katakai, Madoka Ozawa
2. 発表標題 Accumulation and presentation of lymph-borne antigens in the lymph node medulla for rapid T-cell response
3. 学会等名 第52回日本免疫学会総会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学大学院医歯学総合研究科 免疫・医動物学分野
<https://www.med.niigata-u.ac.jp/zoo/welcome.html>

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	奥田 修二郎 (Okuda Shujiro) (00512310)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	平島 正則 (Hirashima Masanori) (40383757)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

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