

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02898

研究課題名(和文) 組織学的治癒を目指したIBD病態リセット機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of IBD pathology for histological remission

研究代表者

土屋 輝一郎 (Tsuchiya, Kiichiro)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：40376786

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)：ヒトIBD擬似モデルにおける腸管上皮幹細胞炎症塑性獲得機構解析においては、長期炎症特異的因子群の発現からSLFN11を同定し、CRISPRでの欠損もしくは強制発現により動揺させた。また、IBD患者臨床検体にも発現していることを確認した。また、本モデルで炎症によりテロメア長が短縮することを発見した。ヒト細胞において炎症刺激のみでテロメアが短縮することを初めて発見した。炎症刺激除去後もテロメア短縮は持続しており、IBD病態との関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患の治療ゴールは粘膜治癒とされており、潰瘍を治すことにより病気の増悪を抑えることが知られています。しかし、潰瘍が治らない粘膜の異常の原因がわからず、粘膜を再生する仕組みもわかっていません。今回の研究では、ヒトの第腸粘膜を用いて、IBDモデルを作成することに成功しました。IBDモデルの作成により、粘膜が異常となる原因を発見し、治療薬の候補を見つけることができました。この成果は、粘膜再生治療薬の開発に繋がり、IBDの増悪を予防することが期待されます。

研究成果の概要(英文)：In an analysis of the mechanism of intestinal epithelial stem cell inflammatory plasticity acquisition in a human IBD pseudomodel, SLFN11 was identified from the expression of long-term inflammation-specific factors and was disrupted by deletion or forced expression using CRISPR. It was also confirmed that it was expressed in clinical specimens from IBD patients. We also discovered that inflammation shortens telomere length in this model. We discovered for the first time that inflammatory stimulation alone shortens telomeres in human cells. Telomere shortening persisted even after removal of the inflammatory stimulus, suggesting a relationship with IBD pathology.

研究分野：消化器内科

キーワード：炎症性腸疾患 体外モデル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎 (UC)・クローン病 (CD) に代表される炎症性腸疾患 (IBD) の特徴は、治療により一旦は症状が改善するも再燃を繰り返し最終的には手術により切除されることである。そのため、最近の治療ゴールは症状の改善のみならず潰瘍が治癒し粘膜で全て覆われるという「粘膜治癒」に移行している。しかしながら、再燃の一因として炎症を標的とした治療により腸炎を一時的に抑えても腸管上皮細胞の完全な機能回復にまで至らず、腸管上皮幹細胞の形質転換・塑性による粘膜の脆弱性が示唆されている。事実として IBD 寛解後の病理では炎症細胞浸潤は認めないものの、腺管の配列異常や杯細胞減少などの上皮細胞機能異常を認める。特に杯細胞は粘液や IL-7 サイトカイン産生により粘膜防御及び粘膜免疫に重要な役割を果たしていることから、杯細胞減少の残存は IBD 再燃の危険因子として最も解決すべき課題である。一方短期的な感染性腸炎などの寛解後では腺管の配列異常・杯細胞減少などは認められず完全に修復されていることから、長期的な炎症刺激が不可逆的な上皮細胞形質転換・塑性を誘導し、機能不全が維持されることが潰瘍再発による再燃に大きく寄与することが考えられる。申請者はこれらの破綻機構は腸管上皮幹細胞での長期間による炎症ストレス蓄積が IBD 再燃機構の根幹であると構想し、炎症ストレス蓄積機構の解明及びその機構を解除し幹細胞塑性をリセットすることで、再燃抑制に大きな効果が期待できると着想した。そこで、申請者の教室で独自に構築したマウス大腸オルガノイドを用いて体外にて炎症環境を模倣したモデルの構築を試みた。興味深いことに 1 年以上の炎症刺激により炎症シグナルである NF $\kappa$ B シグナルの経時的亢進を認め、長期炎症特異的な標的遺伝子を同定した。さらに、炎症刺激物質を除去しても上皮細胞応答・酸化ストレスは完全にリセット出来ずに脆弱性を維持したことから、長期炎症における上皮幹細胞塑性の確立に成功した。さらに、申請者はマウスの系を進展させてヒト正常大腸オルガノイドの 1 年以上にわたる炎症持続刺激に成功し、ヒト炎症刺激大腸オルガノイドを免疫不全マウス大腸に移植すると、腺管のねじれ、杯細胞減少と UC の病理学的特徴を模倣したヒト腺管を認めたことから不可逆的な上皮細胞の IBD 病態形質を確認した。炎症刺激のみで大腸上皮は IBD 病態形質を獲得することを証明したが、長期炎症暴露による腸管上皮細胞の IBD 病態形質獲得機構および脆弱性を解除する機構は未だ不明である。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、独自に構築したヒト腸管上皮幹細胞の長期炎症刺激モデルをさらに進展させ、幹細胞 IBD 病態塑性獲得機構を解明すること、上皮病態形質塑性・機能不全をリセットする機構を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究においては 1) ヒト IBD 擬似モデルにおける腸管上皮幹細胞炎症塑性獲得機構解析、2) ヒト IBD 擬似モデルにおける腸管上皮 IBD 病態形質獲得機構解析、3) 腸管上皮細胞 IBD 病態塑性リセット機構解析を中心課題に据え、3 年で遂行する。

2021 年

#### 1) ヒト IBD 擬似モデルにおける腸管上皮幹細胞炎症塑性獲得機構解析

既に 3 名の正常大腸粘膜からオルガノイドを樹立し、60 週間の持続炎症刺激を行なった。その後炎症刺激物質を除去しても、炎症応答は完全にシャットダウンしない。アポトーシス亢進、粘液形質産生減少を維持していた。この炎症塑性オルガノイドをマウス大腸に移植すると腺管のねじれ、杯細胞減少と IBD 様の腺管を構築することを確認している。同一人物オルガノイドでの長期炎症刺激有無の差異をマイクロアレイにて解析したところ、「長期炎症刺激にて発現上昇」、「炎症刺激除去にて発現を維持する」条件にて探索したところ、遺伝子 X を同定した。遺伝子 X は実際に IBD 患者検体の解析にて発現上昇を確認したことから、この長期炎症刺激モデルは個人差を排除した IBD 発症過程を模倣した体外モデルであることが示唆された (図 4)。そこで本研究においては、このモデルを用いて幹細胞動態の解析に着手する。炎症のない正常なマウス大腸粘膜を背景にしても長期炎症ヒト大腸オルガノイドは IBD 様腺管を呈したことから、腸管上皮幹細胞自体が形質転換していることを示している。

#### i) 幹細胞標識による幹細胞分画抽出

ヒト Lgr5 プロモーター下に GFP を挿入したレンチベクターを所有しており、オルガノイドに導入することで、幹細胞を可視化する。

#### ii) 長期炎症過程における幹細胞における網羅的遺伝子発現解析

炎症未刺激、炎症刺激過程、炎症除去後 (炎症塑性) における幹細胞分画を抽出し、マイクロアレイにて発現遺伝子解析を行う。短期炎症では変化せず、長期炎症にて初めて発現上昇し、炎症除去後も発現を維持する遺伝子を長期炎症特異的な因子として抽出する。

#### iii) 遺伝子 X 発現解析

本モデルにて同定した遺伝子 X について幹細胞での発現も確認する。発現している場合は、上昇する炎症期間を特定し、幹細胞におけるアポトーシス亢進を確認する。

#### iv) 幹細胞テロメア長解析

本モデルで炎症によりテロメア長が短縮することを発見した。炎症を惹起されたマウスではテロメアが短縮すること、IBD患者の大腸粘膜ではテロメアが短縮していることは既に報告されているが、ヒト細胞において炎症刺激のみでテロメアが短縮することを初めて発見した。炎症刺激除去後もテロメア短縮は持続しており、IBD病態との関連が試された。そこで、上皮幹細胞におけるテロメア長の炎症期間による推移を解析する。

#### 2) ヒト IBD 擬似モデルにおける腸管上皮 IBD 病態形質獲得機構解析

ヒト IBD 擬似モデルでは粘液産生が低下し、マウス大腸への移植にて杯細胞が減少した腺管を構築するなど IBD 病態を模倣している。杯細胞減少、粘液産生低下に關与する制御因子の同定を目的とする。

##### i) シングルセル解析による細胞クラスタリング解析

オルガノイドをシングルセルに単離して RNA-seq を行い、1 オルガノイド内の細胞種のクラスタリングを行う。同一人物での炎症刺激過程におけるクラスタリング推移を解析し、杯細胞・分泌系細胞種への分化系譜の分岐点の変化を同定する。分化系譜クラスターにおいて炎症刺激過程で変動する遺伝子を抽出する。また、IBD 患者由来オルガノイドを用いて、シングルセルクラスタリング解析を行い、長期炎症刺激モデルとの比較を行う。

#### 3) 腸管上皮細胞 IBD 病態塑性リセット機構解析

##### i) プロスタグランジンシグナルによるリセット解析

炎症刺激オルガノイドにおいて、プロスタグランジンレセプターアゴニストである KAG-308 投与にて REG4 を介した杯細胞分化誘導を報告している。本モデルにおいても KAG-308 を投与して粘液産生回復、マウス大腸への移植による杯細胞回復を確認する。またシングルセルクラスタリング解析にて分化系譜クラスターの正常化を確認する。

##### ii) テロメア伸長によるリセット解析

長期炎症刺激によるテロメア短縮を発見している。テロメラーゼ促進剤など種々のテロメア伸長剤を検討する。既にヒト大腸オルガノイドのテロメアを伸長させる伸長剤を特定しており、テロメア伸長剤にて杯細胞増加など炎症塑性オルガノイドの機能回復を確認した(図 6)。マウス大腸への移植により組織学的に正常化するか確認する。

2022 年

#### 1) ヒト IBD 擬似モデルにおける腸管上皮幹細胞炎症塑性獲得機構解析

##### i) 幹細胞に発現する長期炎症特異的因子機能解析

前年度抽出した長期炎症特異的因子群の発現を CRISPR での欠損もしくは強制発現により動揺させる。また、IBD 患者臨床検体にて発現しているか確認する。

##### ii) 幹細胞テロメア長解析

幹細胞におけるテロメア短縮を認める炎症時期において、テロメラーゼ活性及びテロメア制御因子発現を解析する。

#### 2) ヒト IBD 擬似モデルにおける腸管上皮 IBD 病態形質獲得機構解析

i) 前年度に抽出した分化系譜分岐点の細胞クラスター発現動揺した遺伝子を抽出する。炎症塑性オルガノイドにて CRISPR での欠損もしくは強制発現により発現を動揺させる。

2023 年

#### 3) 腸管上皮細胞 IBD 病態塑性リセット機構解析

計画 1) 2) にて同定された鍵分子の発現を動揺させた炎症塑性オルガノイドを樹立し、オルガノイドの機能回復を形質遺伝子発現にて確認する。さらに、シングルセルクラスタリング解析にて分化系譜クラスターの正常化を確認する。最終的にはマウス大腸への移植により、組織学的に正常な腺管構造を呈するか確認する。以上の結果を誘導可能な因子を IBD 塑性リセット因子として同定する。

## 4. 研究成果

#### 1) ヒト IBD 擬似モデルにおける腸管上皮幹細胞炎症塑性獲得機構解析

3名の正常大腸粘膜からオルガノイドを樹立し、60週間の持続炎症刺激を行なった。その後炎症刺激物質を除去しても、炎症応答は完全にシャットダウンしないことを確認した。さらに、アポトーシス亢進、粘液形質産生減少を維持していた。この炎症塑性オルガノイドをマウス大腸に移植すると腺管のねじれ、杯細胞減少と IBD 様の腺管を構築することを確認した。同一人物オルガノイドでの長期炎症刺激有無の差異をマイクロアレイにて解析したところ、「長期炎症刺激にて発現上昇」、「炎症刺激除去にて発現を維持する」条件にて探索したところ、遺伝子 SLFN11 を同定した。SLFN11 は実際に IBD 患者検体の解析にて発現上昇を確認したことから、この長期炎症刺激モデルは個人差を排除した IBD 発症過程を模倣した体外モデルであることが示唆された。

本モデルにて同定した SLFN11 について幹細胞での発現を確認した。SLFN11 の欠損により、炎症刺激環境下においてもオルガノイドの細胞増殖を確認し、マウス大腸への生着率の向上を認めた。

##### ・幹細胞テロメア長解析

本モデルで炎症によりテロメア長が短縮することを発見した。炎症を惹起されたマウスではテロメアが短縮すること、IBD患者の大腸粘膜ではテロメアが短縮していることは既に報告されているが、ヒト細胞において炎症刺激のみでテロメアが短縮することを初めて発見した。炎症刺激除去後もテロメア短縮は持続しており、IBD病態との関連が試された。

### 3) 腸管上皮細胞 IBD 病態塑性リセット機構解析

#### テロメア伸長によるリセット解析

テロメラーゼ促進剤など種々のテロメア伸長剤を検討したところ、ヒト大腸オルガノイドのテロメアを伸長させる伸長剤を特定した。テロメア伸長剤にて杯細胞増加など炎症塑性オルガノイドの機能回復を確認した。マウス大腸への移植により組織学的に正常化することを確認した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakase Hiroshi, Esaki Motohiro, Hirai Fumihito, Kobayashi Taku, Matsuoka Katsuyoshi, Matsuura Minoru, Naganuma Makoto, Saruta Masayuki, Tsuchiya Kiichiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Treatment escalation and de-escalation decisions in Crohn's disease: Delphi consensus recommendations from Japan, 2021	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 313 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01958-z	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 Watanabe Satoshi, Ogasawara Nobuhiko, Kobayashi Sakurako, Kirino Sakura, Inoue Masami, Hiraguri Yui, Nagata Sayaka, Shimizu Hiromichi, Ito Go, Mizutani Tomohiro, Nemoto Yasuhiro, Tsuchiya Kiichiro, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru, Yui Shiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Organoids transplantation as a new modality to design epithelial signature to create a membrane-protective sulfomucin-enriched segment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 379 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01959-y	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 Kobayashi Sakurako, Kofuji Satoshi, Shimizu Hiromichi, Ito Go, Mizutani Tomohiro, Yamauchi Shinichi, Kinugasa Yusuke, Kano Yoshihito, Nemoto Yasuhiro, Watanabe Mamoru, Tsuchiya Kiichiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Collagen type I-mediated mechanotransduction controls epithelial cell fate conversion during intestinal inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-022-00237-3	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 Watahiki Takahisa, Okada Kosuke, Miura Ikuru, To Keii, Tanaka Seiya, Warabi Eiji, Kanno Naomi, Yamagata Kenji, Gotoh Naohiro, Suzuki Hideo, Ariizumi Shunichi, Tsuchiya Kiichiro, Nagasaki Yukio, Shoda Junichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Antioxidative Self-Assembling Nanoparticles Attenuate the Development of Steatohepatitis and Inhibit Hepatocarcinogenesis in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 1939 ~ 1939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11101939	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 Matsuda Hiroki, Nibe-Shirakihara Yoichi, Tamura Akiko, Aonuma Emi, Arakawa Satoko, Otsubo Kana, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Shimizu Shigeomi, Ma Averil, Watanabe Mamoru, Uo Motohiro, Okamoto Ryuichi, Oshima Shigeru	4. 巻 592
2. 論文標題 Nickel particles are present in Crohn's disease tissue and exacerbate intestinal inflammation in IBD susceptible mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 74 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.111	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 該当する

1. 著者名 Kiichiro Tsuchiya	4. 巻 4
2. 論文標題 Effect of Dietary Westernization on Inflammatory Bowel Disease in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 441-442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2021-0148	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 Minamidate Ai, Onizawa Michio, Saito Chikako, Hikichi Rie, Mochimaru Tomoaki, Murakami Mai, Sakuma Chiharu, Asakawa Takehito, Hiraoka Yuichi, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Ohira Hiromasa, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru	4. 巻 27
2. 論文標題 A potent endocytosis inhibitor Ikarugamycin up-regulates TNF production	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101065 ~ 101065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101065	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 Watanabe Sho, Hibiya Shuji, Katsukura Nobuhiro, Kitagawa Sayuki, Sato Ayako, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru, Tsuchiya Kiichiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Importance of Telomere Shortening in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis: A New Treatment From the Aspect of Telomeres in Intestinal Epithelial Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 109 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjab115	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 Asakawa Takehito, Onizawa Michio, Saito Chikako, Hikichi Rie, Yamada Daiki, Minamidate Ai, Mochimaru Tomoaki, Asahara Shun-ichiro, Kido Yoshiaki, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Ohira Hiromasa, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru	4. 巻 56
2. 論文標題 Oral administration of d-serine prevents the onset and progression of colitis in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 732 ~ 745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01792-1	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 Watanabe Sho, Hibiya Shuji, Katsukura Nobuhiro, Kitagawa Sayuki, Sato Ayako, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru, Tsuchiya Kiichiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Influence of chronic inflammation on the malignant phenotypes and the plasticity of colorectal cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101031 ~ 101031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101031	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 Watanabe Sho, Nishimura Ryu, Shirasaki Tomoaki, Katsukura Nobuhiro, Hibiya Shuji, Kirimura Susumu, Negi Mariko, Okamoto Ryuichi, Matsumoto Yuka, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru, Tsuchiya Kiichiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Schlafen 11 Is a Novel Target for Mucosal Regeneration in Ulcerative Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 1558 ~ 1572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjab032	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 Morikawa Ryo, Nemoto Yasuhiro, Yonemoto Yuki, Tanaka Shohei, Takei Yuria, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Nozaki Kengo, Mizutani Tomohiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Intraepithelial Lymphocytes Suppress Intestinal Tumor Growth by Cell-to-Cell Contact via CD103/E-Cadherin Signal	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.01.014	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6件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 土屋 輝一郎
2. 発表標題 バルーン内視鏡が切り拓く 小腸病態解明への新たな展開 ~ 生検からオルガノイドまで~
3. 学会等名 第24回小腸内視鏡研究会学術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土屋 輝一郎
2. 発表標題 ヒト体外IBD上皮モデル構築 から見たサイトプロテクション
3. 学会等名 第41回サイトプロテクション研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土屋 輝一郎
2. 発表標題 炎症性腸疾患におけるSLFN11の役割
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 翔、土屋 輝一郎、岡本 隆一
2. 発表標題 ヒト大腸organoid潰瘍性大腸炎モデルの炎症性発癌予防への応用
3. 学会等名 JDDW 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋 輝一郎
2. 発表標題 ヒト体外モデル構築における IBD再生医療の未来
3. 学会等名 第18回広島消化器免疫研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋 輝一郎
2. 発表標題 IBD診療のさらなる未来に向けて
3. 学会等名 日本消化器病学会東北支部 第211回例会（招待講演）
4. 発表年 2021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	竹中 健人  (Takenaka Kento)  (10783368)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座講師   (12602)	
研究分担者	岡本 隆一  (Okamoto Ryuichi)  (50451935)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授   (12602)	

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