

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09914

研究課題名(和文) 歯髄の創傷治癒・再生過程におけるGli1陽性幹細胞の動態と分化誘導機構の解明

研究課題名(英文) A study on the mechanisms of induction and differentiation of Gli1-positive stem cells during wound healing and regeneration of dental pulp

研究代表者

吉羽 邦彦 (YOSHIBA, Kunihiro)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：30220718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：歯髄保存療法あるいは再生歯内療法応用後の創傷治癒・再生過程における間葉系幹細胞とマクロファージの動態について観察するとともに、覆髄材の生体機能性が創傷治癒に及ぼす影響について検討した。臼歯歯根膜に存在するGli1陽性細胞は線維芽細胞様コロニー(CFU-F)形成能、多分化能を示すとともに硬組織形成を誘導することから幹細胞特性を持つことが明らかにされた。またアスコルビン酸欠乏あるいは高血糖状態のラットにおいては、断髄後にマクロファージの集積が持続し被蓋硬組織形成の遅延が観察された。さらにバイオセラミクス配合材料の生体内アパタイト形成能が歯髄・歯周組織の創傷治癒に関連することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会を迎え、健康長寿社会の実現のために口腔機能の維持、特に歯の保存と咬合機能の維持が益々重要となっている。歯の保存のために歯髄の保護・保存が重要と考えられており、さらに失われた歯髄を再生させる試みもなされている。本研究は歯髄の創傷治癒・再生過程において中心的役割を果たす間葉系幹細胞ならびにマクロファージの動態について検索するとともに、臨床応用する上で重要な覆髄材料の生体機能性について検討したもので、効果的な歯髄保存療法あるいは再生歯内療法の開発へ繋がるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to elucidate the mechanism of wound healing and regeneration after vital pulp therapy and regenerative endodontic therapy. We observed the changes in the distribution of mesenchymal stem cells and macrophages, and investigated the effect of the bioactivity of pulp capping materials on wound healing. Gli1-positive cells in the molar periodontal ligament were found to have stem cell properties, as they exhibited high colony-forming unit fibroblast (CFU-F) activity and multipotency and induced hard tissue formation. In rats with ascorbic acid deficiency or hyperglycemia, macrophage accumulation continued after pulpotomy, and hard tissue formation was delayed. We also found that the in vivo apatite formation ability of bioceramic-containing materials is related to wound healing in the dental pulp and apical periodontal tissues.

研究分野：歯科保存学

キーワード：歯髄創傷治癒 歯髄保存療法 再生歯内療法 間葉系幹細胞 マクロファージ バイオセラミクス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎え、健康長寿社会の実現のために口腔機能の維持、特に歯の保存と咬合機能の維持が益々重要となっている。歯の保存のために歯髄の保護・保存が重要と考えられており、歯の外傷や深在性齲蝕で露髄した場合も、適切な歯髄保存療法 (vital pulp therapy: VPT) の応用により歯髄の保存が可能であるが、より迅速かつ確実な処置法の開発が望まれている。さらに近年、再生歯内療法 (regenerative endodontic procedure: REP) が注目されており、特に若年者の歯髄壊死・根尖性歯周炎を伴った根末完成歯に対する治療法として、無菌化した根管を血餅で満たし血管再生と硬組織形成を誘導させるリバスキラリゼーション (revascularization) が臨床応用されている。しかし、根管内に形成される硬組織はセメント質あるいは骨様組織であり、理想的な「象牙質・歯髄複合体の再生」には至っていない。また、より迅速かつ確実な処置法の開発が望まれている。

歯髄の創傷治癒・再生過程において、歯髄組織に存在する幹細胞が様々な刺激に反応して分裂後、前駆細胞となり増殖・遊走し、新生象牙芽細胞へと分化すると考えられている。また、リバスキラリゼーション後の硬組織形成には、根尖部の歯乳頭や残存歯髄組織および歯周組織に存在する幹細胞の他、骨髄由来細胞も関与していると考えられるが、このような幹細胞/前駆細胞の動態と硬組織形成細胞への分化誘導機構は未解明である。

2. 研究の目的

本研究は、より効果的な歯髄保存療法および再生歯内療法の開発を目的として、歯髄保存療法や再生歯内療法応用後の創傷治癒・再生過程に中心的役割を果たしていると考えられている間葉系幹細胞 (MSCs) ならびにマクロファージの動態と細胞分化・硬組織形成機構について検索するとともに、覆髄材・根管充填材として注目されているバイオセラミックス配合材料の歯髄・歯周組織の創傷治癒に与える影響について検討した。

3. 研究の方法

(1) 転写因子 Gli1 発現細胞の動態と幹細胞特性の評価

4 週および 8 週齢の Gli1-CreERT2/ROSA26-loxP-stop-loxP-tdTomato (iGli1/Tomato) マウスにタモキシフェン (TM) を投与し、3, 14, 28 日後に Gli1/Tomato 陽性細胞の局在を観察した。

また、8 週齢 iGli1/Tomato マウスに 2 日間 TM 投与後、上顎第一臼歯を抜去、歯根膜細胞を分取・培養し、CFU-F (colony forming units-fibroblast) 活性ならびに骨芽細胞、軟骨細胞、および脂肪細胞への分化能について検討した。

さらに、8 週齢 iGli1/Tomato マウスに TM 投与後、上顎第一臼歯を抜去し、野生型マウスの腹部皮下に移植した。術後 5 日および 28 日目に周囲組織ごと摘出し、Gli1/Tomato 陽性細胞の局在と硬組織形成を観察した。

(2) アスコルビン酸欠乏および高血糖が直接覆髄・断髄後の創傷治癒に及ぼす影響

8 週齢の遺伝性アスコルビン酸 (AA) 生合成不能ラット (ODS ラット) の上顎第一臼歯にケイ酸カルシウムセメント (MTA) を用いた断髄処置を施し、1~14 日後に固定、歯髄創傷治癒と硬組織形成について正常ラットと比較した。

また、Streptozotocin (STZ; 60 mg/kg) 投与により作製した 8 週齢糖尿病モデルラットの上顎第一臼歯に MTA 断髄を施し、同様にして 7 日後の創傷治癒を観察した。

(3) 再生歯内療法後の間葉系幹細胞の局在解析

歯根末完成から成長終了後に応じた 5 週齢、8 週齢および 11 週齢ラットの下顎第一臼歯に対して、以前の研究 (Edanami et al., Sci Rep, 2020) に従って再生歯内療法処置 (REP) を施した。すなわち、近心根の根尖孔から 0.8mm 上部の歯髄を除去後、根管を血餅で満たし、MTA を塗布、フロアブルコンポジットレジンで封鎖した。7 日後に下顎骨ごと摘出し、根管内に形成された新生硬組織の形態ならびに各種 MSC マーカーの局在について、組織学的および免疫蛍光染色法で観察した。

(4) バイオセラミックス配合覆髄材・根管充填材の生体機能性と硬組織誘導能

各種バイオセラミックス配合覆髄材・根管充填材を擬似体液中に浸漬し、材料表面を電子線マイクロアナライザーあるいは顕微ラマン分光光度計を用いて観察した。また、生体内アパタイト形成能を評価する目的で、被験材を 4 週齢ラットの背部皮下組織に移植、28 日後に摘出し、同様に Ca-P の分布を観察した。

覆髄材の材型による歯髄反応と硬組織誘導能について、光硬化型レジン系 MTA 含有セメントと従来型の MTA セメントを用いた断髄法により比較した。8 週齢ラット上顎第一臼歯に断髄処置を施し、1~28 日後に被蓋硬組織形成について マイクロ CT を用いて観察するとともに、

CD68 陽性マクロファージの局在について免疫組織化学的に解析した。

また、バイオセラミックス配合材の根尖部創傷治癒に及ぼす影響について、8 週齢ラット上顎第一臼歯近心根を拡大後、各種バイオセラミック系シーラーにて填塞し、4 週後、根尖孔外に溢出したシーラー周囲の炎症反応を組織学的に観察した。また一部の試料について、電子線マイクロアナライザーあるいは顕微ラマン分光光度計により Ca-P の分析を実施した。

4. 研究成果

(1) 転写因子 Gli1 発現細胞の動態と幹細胞特性の評価

遺伝子改変 (iGli1/Tomato) マウスにおいて、Gli1 陽性細胞は歯根膜および歯髄の血管周囲に散在性に認められた。4 週齢マウスでは経時的に陽性細胞が増殖して観察され、28 日目には歯根膜だけでなく骨、セメント質表面にも局在していた。一方、8 週齢マウスではこれらの細胞が静止状態であることが示された。

また、8 週齢マウス臼歯歯根膜から分取された Gli1 陽性細胞は高い CFU-F 活性を示すとともに、骨芽細胞、軟骨細胞および脂肪細胞への分化能を示すことから、これらの細胞が幹細胞特性を持つことが明らかにされた。

さらに 8 週齢 iGli1/Tomato マウス臼歯を抜去し、野生型マウスの皮下に移植すると分岐部に骨組織の再生が観察され、骨芽細胞および骨細胞に Gli1 陽性反応が検出されることから、歯根膜に局在する Gli1 陽性細胞が MSCs として歯槽骨の再生に関与することが示された。

以上の結果から、再生歯内療法応用後の根管内および根尖部の治癒過程、特に硬組織形成における Gli1 陽性細胞の関与が示唆された。

(2) アスコルビン酸欠乏および高血糖が直接覆髄・断髄後の創傷治癒に及ぼす影響

遺伝性アスコルビン酸 (AA) 生合成不能ラット (ODS ラット) においては、正常ラットに比較して直接覆髄後の被蓋硬組織形成が遅延し、覆髄部に厚い Osteopontin 陽性層と、CD68 および CD206 陽性マクロファージの集積が観察された。これらの結果から、AA が歯髄創傷治癒過程における象牙芽細胞様細胞分化と抗炎症反応に関与している可能性が示唆された。

また、実験的糖尿病ラットモデルを用いて MTA 断髄 7 日後の創傷治癒を観察した結果、糖尿病ラットでは正常ラットに比較して CD68 陽性マクロファージの増加が認められ、特に CD68/iNOS 二重陽性を示す M1 マクロファージの優位な状態が持続していた。また、象牙芽細胞様細胞の分化および修復象牙質形成の遅延が観察されることから、M2 マクロファージが組織修復ばかりでなく、象牙芽細胞様細胞の分化と修復象牙質形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

(3) 再生歯内療法後の間葉系幹細胞の局在解析

歯根の成長段階における REP 処置後の治癒形態と関連 MSCs の相違について、ラット臼歯に REP 処置を施し、根尖部および根管内生組織の形態および MSCs の局在を比較検討した。歯根の成長に伴い治癒形態および硬組織形成量に相違が観察された。すなわち、週齢の増加に伴い象牙質様硬組織・歯髄様組織の治癒形態を示す頻度および硬組織形成量が減少した。根管内生軟組織において -SMA および CD73 陽性細胞が減少したが、根尖部で CD90 および CD146 陽性細胞が増加して観察され、各種 MSCs の供給源に差異があることが示唆された。

(4) バイオセラミックス配合覆髄材・根管充填材の生体機能性と硬組織誘導能

各種バイオセラミックス配合覆髄材・根管充填材の *in vitro* におけるアパタイト析出能を検討した結果、すべての被験材料は疑似体液中でその表面に Ca-P を含むアパタイト様構造物を析出させた。一方、各種被験材料の生体内 (*in vivo*) アパタイト形成能についてラット皮下移植による評価を行った結果、一部材料には結合組織との境界部に骨様アパタイト形成が認められないことが明らかになり、覆髄材の生体内アパタイト形成能と修復象牙質形成との関連性が示唆された。

また、光硬化型レジン系 MTA 含有セメントは断髄後、CD68 陽性マクロファージを含む炎症性細胞の持続的な浸潤と修復象牙質形成の遅延が観察された。本材は皮下移植による生体内アパタイト形成能も従来型の MTA セメントと比較して有意に低いことが示され、材料選択の重要性が示唆された。

ラット臼歯抜髄後に根尖孔外に溢出させたバイオセラミック系シーラーの根尖部創傷治癒に及ぼす影響について検討した。その結果、いずれも根尖部歯周組織に著明な炎症反応を惹起せず、また一部材料では組織中にアパタイトを形成することが示され、これら材料の有用性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11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 吉羽 邦彦	4. 巻 67
2. 論文標題 ケイ酸カルシウム系セメントの生体機能性と歯髄創傷治療	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 日本歯科保存学雑誌	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11471/shikahozon.67.1	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 Baldeon-Gutierrez Rosa, Ohkura Naoto, Yoshiba Kunihiro, Yoshiba Nagako, Tohma Aiko, Takeuchi Ryosuke, Belal Razi Saifullah Ibn, Edanami Naoki, Takahara Shintaro, Gomez-Kasimoto Susan, Ida Takako, Noiri Yuichiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Wound-healing Processes After Pulpotomy in the Pulp Tissue of Type 1 Diabetes Mellitus Model Rats	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Endodontics	6. 最初と最後の頁 196~204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joen.2023.10.016	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 Edanami Naoki, Takenaka Shoji, Ibn Belal Razi Saifullah, Yoshiba Kunihiro, Takahara Shintaro, Yoshiba Nagako, Ohkura Naoto, Noiri Yuichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 In Vivo Assessment of the Apatite-Forming Ability of New-Generation Hydraulic Calcium Silicate Cements Using a Rat Subcutaneous Implantation Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 213~213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb14040213	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 Shalehin N., Seki Y., Takebe H., Fujii S., Mizoguchi T., Nakamura H., Yoshiba N., Yoshiba K., Iijima M., Shimo T., Irie K., Hosoya A.	4. 巻 101
2. 論文標題 Gli1+-PDL Cells Contribute to Alveolar Bone Homeostasis and Regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 1537~1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00220345221106921	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 Ohkura Naoto, Yoshiba Kunihiro, Yoshiba Nagako, Edanami Naoki, Ohshima Hayato, Takenaka Shoji, Noiri Yuichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 SVCT2-GLUT1-mediated ascorbic acid transport pathway in rat dental pulp and its effects during wound healing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-28197-9	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 Edanami Naoki, Belal Razi Saifullah Ibn, Takenaka Shoji, Yoshiba Kunihiro, Gutierrez Rosa Edith Baldeon, Takahara Shintaro, Yoshiba Nagako, Ohkura Naoto, Noiri Yuichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 In Vivo Assessment of the Calcium Salt-Forming Ability of a New Calcium Silicate-Based Intracanal Medicament: Bio-C Temp	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dentistry Journal	6. 最初と最後の頁 91 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/dj11040091	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 Okiji Takashi, Shigetani Yoshimi, Yoshiba Kunihiro, Ohshima Hayato	4. 巻 43
2. 論文標題 GaAlAs Diode Laser-induced Mineralized Tissue Formation in Dentin/Pulp Complex: A Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine	6. 最初と最後の頁 113 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2530/jslsm.jslsm-43_0015	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 Edanami Naoki, Ibn Belal Razi Saifullah, Yoshiba Kunihiro, Yoshiba Nagako, Ohkura Naoto, Takenaka Shoji, Noiri Yuichiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Effect of a resin modified calcium silicate cement on inflammatory cell infiltration and reparative dentin formation after pulpotomy in rat molars	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Australian Endodontic Journal	6. 最初と最後の頁 297 ~ 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aej.12568	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 Edanami Naoki, Ibn Belal Razi Saifullah, Takenaka Shoji, Yoshiba Kunihiko, Yoshiba Nagako, Ohkura Naoto, Takahara Shintaro, Noiri Yuichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Apatite-Forming Ability of Flowable vs. Putty Formulations of Newly Developed Bioactive Glass-Containing Endodontic Cement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 8969 ~ 8969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app11198969	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 Belal Razi Saifullah Ibn, Edanami Naoki, Yoshiba Kunihiko, Yoshiba Nagako, Ohkura Naoto, Takenaka Shoji, Noiri Yuichiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Comparison of calcium and hydroxyl ion release ability and in vivo apatite-forming ability of three bioceramic-containing root canal sealers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 1443 ~ 1451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-021-04118-w	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 Yoshiba Nagako, Edanami Naoki, Ohkura Naoto, Maekawa Tomoki, Takahashi Naoki, Tsuzuno Takahiro, Maeda Takeyasu, Tabeta Koichi, Izumi Kenji, Noiri Yuichiro, Yoshiba Kunihiko	4. 巻 5
2. 論文標題 Laminin Isoforms in Human Dental Pulp: Lymphatic Vessels Express Laminin-332, and Schwann Cell?Associated Laminin-211 Modulates CD163 Expression of M2-like Macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ImmunoHorizons	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/immunohorizons.2100110	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高原信太郎, 大倉直人, 吉羽永子, 竹中彰治, 枝並直樹, 吉羽邦彦, 野杵由一郎
2. 発表標題 再生歯内療法後の治癒過程初期における各種間葉系幹細胞マーカー陽性細胞の局在性
3. 学会等名 日本歯科保存学会2023年秋季学術大会 (第159回)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大倉直人, 吉羽永子, 高原信太郎, Rosa Edith Baldeon-Gutierrez, Susan Gomez-Kashimoto, 井田貴子, 枝並直樹, 竹中彰治, 吉羽邦彦, 野杵由一郎
2. 発表標題 歯根形成時におけるTissue nonspecific alkaline phosphatase の機能解析
3. 学会等名 日本歯科保存学会2023年秋季学術大会(第159回)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高原信太郎, 大倉直人, 吉羽邦彦, 吉羽永子, 竹中彰治, 枝並直樹, 庭野和明, 野杵由一郎
2. 発表標題 歯髄再生療法モデルラットを用いた歯根成長段階による治癒形態の比較解析
3. 学会等名 日本歯科保存学会2023年春季学術大会(第158回)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大倉直人, 吉羽邦彦, 枝並直樹, 竹中彰治, 野杵由一郎
2. 発表標題 歯根形成時におけるピロリン酸および無機リン酸の影響
3. 学会等名 第43回日本歯内療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高原信太郎, 枝並直樹, 竹中彰治, 吉羽邦彦, 大倉直人, 吉羽永子, 野杵由一郎
2. 発表標題 根尖孔外に漏出したバイオセラミック系シーラーと歯周組織の相互作用
3. 学会等名 日本歯科保存学会2022年度秋季学術大会(第157回)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 枝並直樹, 竹中彰治, 吉羽邦彦, 大倉直人, 吉羽永子, 高原信太郎, 野杵由一郎
2. 発表標題 ケイ酸カルシウム系貼薬剤と水酸化カルシウム系貼薬剤のBiom mineralization Abilityの比較
3. 学会等名 日本歯科保存学会2022年度秋季学術大会(第157回)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 枝並直樹, イブンベラル・ラジサイフラー, 竹中彰治, 吉羽邦彦, 大倉直人, 吉羽永子, 野杵由一郎
2. 発表標題 生体活性はケイ酸カルシウム系セメントに普遍的な特性か? -18種のケイ酸カルシウム系セメントの生体内評価-
3. 学会等名 日本歯科保存学会2022年度春季学術大会(第156回)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ibn Belal Razi Saifullah, Edanami Naoki, Yoshiba Kunihiko, Yoshiba Nagako, Ohkura Naoto, Takenaka Shoji, Noiri Yuichiro
2. 発表標題 Apatite forming ability of different endodontic bioceramics in vivo and under in vivo mimicking condition
3. 学会等名 令和3年度新潟歯学会第1回例会
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	吉羽 永子 (YOSHIBA Nagako) (10323974)	新潟大学・医歯学総合病院・講師 (13101)	

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	枝並 直樹 (EDANAMI Naoki) (80804567)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
研究分担者	大倉 直人 (OHKURA Naoto) (00547573)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	細矢 明宏 (HOSOYA Akihiro) (70350824)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	
研究分担者	入江 一元 (IRIE Kazuharu) (70223352)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	

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