

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253086

研究課題名(和文) 口腔特有の免疫応答制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Analysis of characteristic immune regulation in the oral cavity

研究代表者

東 みゆき (Azuma, Miyuki)

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：90255654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,000,000円

研究成果の概要(和文)：口腔特有の免疫制御メカニズムをマウスモデルで検討した。咀嚼粘膜上皮である舌背・歯肉・硬口蓋粘膜には生理的状态で免疫チェックポイント分子 B7-H1発現が認められ、種々の刺激により増強した。口腔粘膜上皮に発現増強される B7-H1は、粘膜経由で侵入した外来抗原もしくはアレルギーに対する CD4 および CD8 T細胞の応答制御に深く関わっていることが実験的に示された。また、接触過敏症モデルで、口腔粘膜炎症は急速で激しい応答が惹起されるが、PD1:B7-H1経路による局所制御により速やかに終息することも確かめられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated characteristic immune regulation in the oral cavity using murine experimental models. Masticatory mucosae, such as the dorsal tongue, gingiva, and hard palate, physiologically expressed the immune checkpoint molecule B7-H1 and this was enhanced by various topical stimuli. We demonstrated that B7-H1 expressed on the oral mucosa directly contributed to the regulation of CD4 and CD8 T cells responding to exogenous antigens and allergens. We also found that in a contact hypersensitivity (CH) model, oral CH was more rapid and more severe, but quickly declined by the PD-1:B7-H1-mediated regulation.

研究分野：歯学

キーワード：免疫制御 口腔粘膜 免疫チェックポイント分子 粘膜上皮細胞 T細胞 接触過敏症

## 1. 研究開始当初の背景

病原微生物に対する免疫システムは、有害な病原体を免疫応答により積極的に排除する抵抗性(レジスタンス)と些細な病原体を無視し不必要な免疫応答による組織障害をできるだけ少なくするという寛容(トレランス)の間で葛藤している。生命維持のための呼吸や食物摂取という営みは、外来性の環境抗原や食餌性抗原に晒されることであり、呼吸器および消化器系粘膜では、感染予防と恒常性維持にレジスタンスとトレランスのバランスが不可欠である。口腔粘膜は、免疫学的な観点からは、重層扁平上皮に覆われ、上皮ランゲルハンス細胞や間質樹状細胞によって抗原取込みや抗原提示が行われる。吸収粘膜上皮である腸管粘膜とは大きく異なり、その機能はどちらかという皮膚により近い。

教科書的には、エフェクターT細胞誘導の場としては所属リンパ節が主たる「場」として考えられてきたが、近年の細胞動態解析から、特に複次応答では「場」特有の環境である微小環境が「場」特有の免疫応答を構築し、炎症の慢性化と終焉に多大な影響を与えていることが示唆されている。口腔においても、「場」特有の免疫応答を明らかにしていくことが、口腔疾患の病態解明および治療法開発につながり、さらには口腔から全身への関連が明らかになると考えられる。

## 2. 研究の目的

歯周病などの口腔感染症や金属アレルギーに代表される口腔の接触過敏症、あるいは口腔扁平上皮癌などの口腔疾患の制御法開発のために、口腔特有の免疫制御メカニズムの理解は欠かせない。本研究では、歯周病や齧触において免疫応答の場となる歯肉と歯髄および舌下ワクチンや舌下免疫療法(sublingual immunotherapy, SLIT)の投与部位として使用あるいは検討されている舌下粘膜の口腔3部位における「場」特有の口腔免疫システムにおける制御メカニズムを解明するために、これら部位経路に侵入した病原体あるいは抗原に対する応答を、口腔局所と所属リンパ節という「場」に注目し、蛍光生体イメージング技術を用いて、時空間的に樹状細胞やT細胞などの免疫細胞の動態を把握し、特定の細胞における免疫チェックポイント分子発現やその機能を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 舌下粘膜における免疫制御メカニズムの解明

抗原の単回塗布と反復塗布により変化する粘膜樹状細胞の動態を舌下粘膜、舌背

粘膜、頬粘膜で比較した。また、抗原反復塗布により誘導される抗原特異的CD4<sup>+</sup>T細胞応答を卵白アルブミン(OVA)の舌下粘膜塗布とOVAペプチド特異的TCRトランスジェニックマウス由来D011.10T細胞移入により評価した。

マウススギ花粉症モデルを樹立し、本モデルでスギ花粉エキスによるSLITを行い舌下樹状細胞の動態と機能を評価した。

### (2) 咀嚼粘膜における免疫制御メカニズムの解明

種々の炎症性刺激によって誘導される免疫チェックポイント分子B7-H1のマウス口腔粘膜における発現制御を免疫組織染色により解析した。また、上皮発現B7-H1による炎症性CD4<sup>+</sup>T細胞の応答制御機構を、卵白アルブミン(OVA)ペプチド特異的TCRトランスジェニックマウス由来D011.10T細胞移入した免疫細胞には、B7-H1もPD-1の発現も認められないB7-H1/PD-1ダブルノックアウトマウス骨髄キメラマウスと抗B7-H1中和抗体を使用して解析した。

### (3) 口腔接触過敏症における免疫制御メカニズムの解明

耳介皮膚を利用したDNFBハプテン誘導接触性過敏症(CH)モデルを改変し、頬粘膜チャレンジによる口腔接触性過敏症モデルを樹立した。皮膚CHと頬粘膜CH誘導後の局所皮膚および粘膜における組織像と単離細胞におけるT細胞表面抗原をフローサイトメトリーにて解析した。

### (4) 頭頸部扁平上皮癌における免疫抑制メカニズムの解明と抑制解除戦略

扁平上皮癌SCCVIIの同系マウスへの接種モデルにおける腫瘍浸潤リンパ球(TIL)中の免疫チェックポイント分子発現とVISTA阻害効果を検討した。また、PD-1あるいはCTLA-4阻害とVISTA阻害の併用効果についても検討した。さらに、TLR7の合成アゴニストである低濃度レシキモド全身投与の抗腫瘍効果についても検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 舌下粘膜における免疫制御メカニズムの解明

舌下粘膜は、スギ花粉症やアトピー性皮膚炎などにおけるアレルゲン特異的免疫抑制を目的とするSLITの投与部位として使用されているが、舌下粘膜樹状細胞の関与は明らかでない。本研究では、抗原反復塗布あるいは舌下免疫療法後の舌下粘膜樹状細胞の動態と細胞表面表現型を検討した。

舌下粘膜樹状細胞の分布は、6時間をピークに有意の粘膜下樹状細胞(SMDC)の増加を示したが、24時間後にはほとんど消滅

していた。舌下粘膜への反復抗原塗布は、SMDC の枯渴と SMDC の CD206-CD11c<sup>med-high</sup> 細胞優位から CD206<sup>high</sup>CD11c<sup>low</sup> 細胞優位への変換を促した。CD206 陽性細胞は、樹状突起が少なく丸型で、リンパ節への遊走能も劣っており、マクロファージに近い細胞と思われた。

スギ花粉モデルにおける SLIT 群では、臨床症状とアレルギー特異的抗体産生や Th2 サイトカイン産生を有意に抑制した。SLIT 終了後の舌下粘膜樹状細胞で同様の SMDC 枯渴と CD206 陽性マクロファージ様細胞への変換が認められ、所属リンパ節樹状細胞における活性化抑制が確認できた。以上から、樹状細胞動員の低下している舌下粘膜における反復抗原塗布は、局所における免疫寛容誘導状態を作り出している可能性が示された。

## (2) 咀嚼粘膜における免疫制御メカニズムの解明

免疫チェックポイント分子 PD-1 のリガンド分子のひとつである B7-H1 は、免疫細胞のみならず、炎症下の組織細胞に誘導され、局所炎症制御と過度な組織障害の抑制に関わり、恒常性維持に重要な働きをしている。マウス全身の種々の器官上皮における B7-H1 発現を免疫染色で検討したところ、口腔咀嚼粘膜である舌背、歯肉、硬口蓋にのみ生理的な B7-H1 発現が認められた。生理的 B7-H1 発現細胞は、有棘細胞に限定されており、基底細胞には認めなかった。有棘細胞上の B7-H1 発現は、外表面からの種々の刺激でさらに増強されたが、基底細胞上の B7-H1 発現は、間質側の炎症性細胞浸潤に伴ってのみ誘導された。

免疫系細胞に B7-H1 発現を欠く骨髓キメラマウスへの D011.10T 細胞移入の実験系で、抗 B7-H1 抗体投与あるいは PD-1 欠損 D011.10 T 細胞の移入は、外来抗原として用いた OVA 塗布によって誘導された局所炎症を顕著に増強させたことから、KC 上の B7-H1 と CD4<sup>+</sup>T 細胞上の PD-1 の直接の相互作用の関与が示された。また、局所における KC 上の B7-H1 阻害は、所属リンパ節におけるエフェクター細胞と制御性 T 細胞 (Treg) の誘導にも影響を与えていた。KC 上の B7-H1 による抑制を *in vitro* 実験系で確認するために、IFN- $\gamma$  で B7-H1 発現を誘導した KC 細胞株と B7-H1/PD-1 ダブルノックアウト (WKO) マウス骨髓由来樹状細胞と D011.10T 細胞との 3 者の共培養実験において、KC 細胞数依存性の増殖および IFN- $\gamma$  産生抑制が認められ、その抑制は抗 B7-H1 抗体添加により解除されたことから、トランス位における KC と T 細胞間での B7-H1:PD-1 シグナル経路が抑制に関与していることが示された。粘膜表面から侵入する外来抗原による CD4<sup>+</sup>T 細胞介在性の組織炎症制御に KC 上に誘導される B7-H1 発現

の微細なコントロールが過度の組織炎症による障害防止と免疫応答による外来抗原排除に重要な役割を果たしていることが本研究から示された。

## (3) 口腔接触過敏症における免疫制御メカニズムの解明

金属アレルギーなどの口腔接触過敏症はアレルギーの口腔粘膜への暴露による T 細胞介在性の遅延型過敏症と考えられているが、口腔と皮膚における接触過敏応答の違いについてはよくわかっていない。腹部皮膚で感作後、耳介皮膚 (ES) と頬粘膜 (BM) チャレンジ後の応答変化を検討した。BM チャレンジは顆粒球および CD8<sup>+</sup>T 細胞浸潤を伴う激しい上皮炎症を早期に惹起させたが、その回復もまた急速であった。BM では、特に CD8<sup>+</sup>T 細胞の浸潤比率が高く、そのほとんどは、CD62L<sup>-</sup>CD44<sup>lo-hi</sup> のメモリータイプであり、皮膚と比べて顕著に低い IFN- $\gamma$  と高い PD-1 発現が認められたが、Ki-67 による増殖は同程度であった。このことから、BM に浸潤している CD8T 細胞は、増殖しているが最終のエフェクター細胞に分化することなく、疲弊状態に陥る可能性が示唆された。この特徴的な CD8<sup>+</sup>T 細胞浸潤のせいで、BM 局所におけるより高い B7-H1 発現が認められた。

免疫細胞に B7-H1 発現を欠く B7-H1/PD-1 WKO マウス骨髓キメラマウスに感作 T 細胞を移入し BM チャレンジによって粘膜炎症を惹起する実験系を樹立した。BM チャレンジにより、野生マウスより激しい炎症応答が誘導されたが、抗 B7-H1 抗体投与により、さらに粘膜炎症は増強された。浸潤 T 細胞による PD-1 発現が確認でき、局所 KC における B7-H1 が接触過敏モデルにおける炎症制御に直接関与していることが確かめられた。本研究から、口腔粘膜における接触アレルギー応答の特徴的な活性化と制御が明らかになった。

## (4) 頭頸部扁平上皮癌における免疫抑制メカニズムとその回避戦略開発

SCCVII 扁平上皮癌モデルにおける抗 VISTA 抗体単独投与は、明らかな腫瘍抑制効果を示さなかった。TIL 解析から VISTA 抗体単独は、CD8<sup>+</sup>T 細胞を活性化させているものの Treg の癌へのリクルートを抑制できていないことがわかった。CTLA-4 阻害との併用では、Treg のリクルートを抑制し、CD4/Treg よび CD8/Treg 比率を共に有意に増強させ、さらなる腫瘍抑制が見られた。PD-1 阻害との併用では、顕著な CD8<sup>+</sup>T 細胞の増加がみられるが、CD4/Treg 比率を逆に下げてしまっていた。本結果から、VISTA 阻害は、CD8 T 細胞をエフェクター細胞に変換する効果は強いが Treg 抑制効果がほとんど無いので、SCCVII モデルの様に Treg 浸潤の強い癌では CTLA-4 阻害

との併用が効果的であると考えられた。

また、SCCVIIモデルにおけるTILへのTregリクルートの抑制手段として低濃度レシキモドの全身投与を行なったところ、レシキモド単独で、腫瘍増大を顕著に抑制した。また、TILにおけるTreg比率が有意に減少しており、CD8<sup>+</sup>T細胞比率が増強している結果、CD8/Treg比の顕著な増強が認められた。本結果から、扁平上皮癌の様な癌微小環境におけるTregによる免疫抑制が強い癌ではレシキモド全身投与の有効性が示唆された。

#### 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6件)

Kang S, Zhang C, Ohno T, Azuma M. Unique B7-H1 expression on masticatory mucosae in the oral cavity and trans-coinhibition by B7-H1-expressing keratinocytes regulating CD4<sup>+</sup> T-cell-mediated mucosal tissue inflammation. *Mucosal Immunol* 10:650-660, 2017. 査読有, DOI:10.1038/mi.2016.89

Kondo Y, Ohno T, Nishii N, Harada K, Yagita H, Azuma M. Differential contribution of three immune checkpoint (VISTA, CTLA-4, PD-1) pathways to antitumor responses against squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 57:54-60, 2016. 査読有, DOI:10.1016/j.oraloncology.2016.04.005

Ritprajak P and Azuma M. Intrinsic and extrinsic control of expression of the immunoregulatory molecule PD-L1 in epithelial cells and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 51:221-228, 2015. 査読有, DOI:10.1016/j.oraloncology.2014.11.014

Bhingare AC, Ohno T, Tomura M, Zhang C, Aramaki O, Otsuki M, Tagami J, Azuma M. Dental pulp dendritic cells migrate to regional lymph nodes. *J Dent Res* 93:288-293, 2014. 査読有, DOI:10.1177/002034513518223

Sunthamala N, Pientong C, Ohno T, Zhang C, Bhingare A, Kondo Y, Azuma M, Ekalaksananan T. HPV16 E2 protein promotes innate immunity by modulating immunosuppressive status. *Biochem Biophys Res Commun* 446:977-982, 2014. 査読有, DOI:10.1016/j.bbrc.2014.03.042

Zhang C, Ohno T, Kang S, Takai T, Azuma M. Repeated antigen painting and

sublingual immunotherapy in mice convert sublingual dendritic cell subsets. *Vaccine* 32:5669-5676, 2014. 査読有, DOI:10.1016/j.vaccine.2014.08.013

[学会発表](計34件)

Hirunwidchayarat W, Ohno T, Kang S, Nagai S, Tomura M, Azuma M. Features of oral mucosal inflammation -comparative studies with skin inflammation- 第45回日本免疫学会、2016.12.5-7、沖縄コンベンションセンター(沖縄県・宜野湾市)

Nishii N, Tachinami H, Kondo Y, Harada H, Azuma M. Antitumor effects of a low dose systemic administration of a TLR7/8 agonist and its combined therapy with PD-L1 blockade. 第45回日本免疫学会、2016.12.5-7、沖縄コンベンションセンター(沖縄県・宜野湾市)

西井 直人、立浪 秀剛、近藤 雄太、原田 浩之、東 みゆき. Antitumor effects of a low dose TLR7/8 agonist and its combined therapy with PD-L1 blockade. 低濃度TLR7/8アゴニストの抗腫瘍効果とPD-L阻害との併用 第75回日本癌学会、2016.10.6-8、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

西井 直人、立浪 秀剛、近藤 雄太、原田 浩之、東 みゆき. 低濃度TLR7/8アゴニスト全身投与の抗腫瘍効果とPD-L1阻害との併用 第58回歯科基礎医学会、2016.8.24-26、札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)

Hirunwidchayarat W, 大野 建州, Kang S, 永井 重徳、東 みゆき. 口腔粘膜炎症において局所に集積するT細胞の解析 第58回歯科基礎医学会、2016.8.24-26、札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)

Ohno T, Kondo Y, Azuma M. VISTA/PD-1H negatively regulates generation of Th2-mediated allergic responses. ICI2016, 2016.8.21-26, Melbourne (Australia)

西井 直人、近藤 雄太、Lixin Li, Walter Lau, 原田 浩之、東 みゆき. Combined treatment with PD-L1 blockade and a TLR7/8 agonist dramatically enhances antitumor immunity. 第20回日本がん免疫学会、2016.7.27-29、大阪国際交流センター(大阪府・大阪市)

Kondo Y, Ohno T, Azuma M. Combined VISTA and CTLA-4 Immune-checkpoint Blockade Enhances Antitumor Immunity. IADR2016, 2016.6.22-26, Seoul (Korea)

Kang S, Ohno T, Azuma M. Immune

Checkpoint Molecule Expressed on Masticatory Mucosae Regulates Tissue Inflammation. IADR2016, 2016.6.22-26, Seoul (Korea)

Azuma M, Kang S, Ohno T, Zhang C. Unique Sublingual Dendritic Cell State Induces Tolerance by Sublingual Immunotherapy. IADR2016, 2016.6.22-26, Seoul (Korea)

Nishii N, Kondo Y, Li L, Lau W, Harada H, Azuma M. Combined treatment with PD-L1 blockade and a TLR7/8 agonist dramatically enhances antitumor immunity. AACR2016, 2016.4.16-20, New Orleans (USA)

大野 建州、西井 直人、近藤 雄太、東 みゆき. 扁平上皮癌モデルにおける新規分子 VISTA を含めた免疫チェックポイント阻害効果の検討. 第 70 回口腔科学会、2016.4.16-17、福岡国際会議場 (福岡県・福岡市)

Kang S, Ohno T, Nagai S, Azuma M. Masticatory mucosa-associated B7-H1 limits mucosal tissue damage. 第 44 回日本免疫学会、2015.11.18-20、札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

Kondo Y, Ohno T, Bhingare AC, Yagita H, Harada K, Azuma M. Combinational immune checkpoint blockade with VISTA and CTLA-4 enhances anti-tumor responses. 第 44 回日本免疫学会、2015.11.18-20、札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

Nishii N, Bhingare A, Ohno T, Kondo Y, Azuma M. Endogenous and exogenous IL-33 promotes antitumor immunity. 第 44 回日本免疫学会、2015.11.18-20、札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

Ohno T, Kondo Y, Kang S, Azuma M. A novel inhibitory molecule VISTA regulates generation of Th2-mediated allergic responses. 第 44 回日本免疫学会、2015.11.18-20、札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

近藤 雄太、大野 建州、ビンガレ アルンダティ、八木田 秀雄、原田 清、東 みゆき. VISTA と CTLA-4 コンビネーション阻害は、腫瘍浸潤 CD8+ T 細胞の多機能性を強化する. 第 74 回日本癌学会、2015.10.8-10、名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

西井 直人、ビンガレ アルンダティ、近藤 雄太、大野 建州、東 みゆき. 抗腫瘍免疫応答における内在性あるいは外来性 IL-33 の関与. 第 74 回日本癌学会、2015.10.8-10、名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

康 思えん、大野 建州、永井 重徳、

東 みゆき. 咀嚼粘膜に発現する B7-H1 は過度な免疫応答による損傷を保護している. 第 57 回歯科基礎医学会、2015.09.11、朱鷺メッセ (新潟県・新潟市)

大野 建州、康 思えん、東 みゆき. 反復抗原塗布後における舌下粘膜樹状細胞の特徴. 第 57 回歯科基礎医学会、2015.09.11、朱鷺メッセ (新潟県・新潟市)

21 Kang S, Ohno T, Nagai S, Azuma M. Selective regulation in expression of Co-inhibitory molecule B7-H1/PD-L1 masticatory mucosae. ICMI2015, 2015.07.14, Berlin (Germany)

22 Kondo Y, Ohno T, Bhingare AC, Yagita H, Harada K, Azuma M. Antitumor effects of VISTA blockade and its combination therapy with other immune checkpoint blockade. ICCIM 2015, 2015.07.09, The University of Tokyo (Tokyo・Bunkyo)

23 康 思えん、大野 建州、永井 重徳、東 みゆき. 咀嚼粘膜上皮における抑制共刺激分子 B7-H1 (CD274) の選択的制御. 第 69 回日本口腔科学会、2015.05.13、大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

24 近藤 雄太、大野 建州、ビンガレ アルンダティ、原田 清、東 みゆき. マウス扁平上皮癌モデルにおける新規免疫チェックポイント分子 VISTA 阻害と PD-1/CTLA-4 阻害との併用効果について. 第 69 回日本口腔科学会、2015.05.13、大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

25 Kondo Y, Ohno T, Harada K, Azuma M. Effects of anti-VISTA mAb and its combination therapy in antitumor immunity. AAI 2015, 2015.05.08, New Orleans (USA)

26 Azuma M, Zhang C, Kang S, Ohno T. Protective roles of PD-1:PD-1 pathway in a murine model of pollen allergy. Fundamental immunology and its therapeutic potential 2015, 2015.04.14, New York (USA)

27 Worawalun H, Zhang C, Ohno T, Kang S, Takai T, Azuma M. Repeated antigen painting and sublingual immunotherapy convert sublingual dendritic cell subsets. 第 43 回日本免疫学会、2014.12.10-12、国立京都国際会館 (京都府・京都市)

28 Kang S, Zhang C, Ohno T, Azuma M. Constitutive expression of co-inhibitory molecule B7-H1 (CD274) in masticatory mucosa. 第 43 回日本免疫学会、2014.12.10-12、国立京都国際会館 (京都府・京都市)

29 Zhang C, Kang S, Ohno T, Azuma M. PD-1 and/or B7-H1 deficiency in a Japanese Cedar Pollinosis model. 第 43 回日本免

- 疫学会、2014.12.10-12、国立京都国際会館（京都府・京都市）
- 30 康 思ぶん、大野 建州、東 みゆき.  
舌背および歯肉上皮の有棘細胞に恒常的に認められる免疫抑制 B7-H1 分子発現  
第 56 回歯科基礎医学会、2014.9.25-27、福岡国際会議場（福岡県・福岡市）
- 31 Zhang C, Ohno T, Kang S, Bhingare AC, Takai T, Azuma M. Repeated antigen painting and sublingual immunotherapy convert sublingual dendritic cell populations. DC2014(13<sup>th</sup> International Symposium on Dendritic cells), 2014.9.14-17, Tours (France)
- 32 Bhingare AC, Ohno T, Tomura M, Zhang C, Azuma M. Demonstration of dental pulp DC migration to regional Lymph nodes using photoconvertible fluorescent protein transduced mice. DC2014(13<sup>th</sup> International Symposium on Dendritic cells), 2014.9.14-17, Tours (France)
- 33 康 思ぶん、張 晨陽、近藤 雄太、前川 祥吾、大野 建州、東 みゆき. 免疫抑制共刺激分子 CD274 の口腔粘膜上皮における異なる発現. 第 68 回口腔科学会、2014.5.7-9、京王プラザホテル（東京都・新宿区）
- 34 Bhingare AC, 大野 建州、近藤 雄太、東 みゆき. 光変換蛍光タンパク発現マウスの利用による所属リンパ節に遊走する歯髄樹状細胞の同定. 第 68 回口腔科学会、2014.5.7-9、京王プラザホテル（東京都・新宿区）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/mim/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

東 みゆき (AZUMA, Miyuki)

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：90255654

### (2) 研究分担者

永井 重徳 (NAGAI, Shigenori)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：5034801

大野 建州 (OHNO, Tatsukuni)

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：80435635

### (3) 連携研究者

戸村 道夫 (TOMURA, Michio)

大阪大谷大学・薬学部・教授

研究者番号：30314321