

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293394

研究課題名(和文)骨微小環境を標的とした骨転移メカニズムの解明と治療戦略開発への分子基盤

研究課題名(英文)Biological crosstalk between cancer and bone during bone metastasis

研究代表者

米田 俊之(Yoneda, Toshiyuki)

大阪大学・歯学研究科(研究院)・招へい教員

研究者番号：80142313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：乳がん、前立腺がん、肺がんなどは高率に骨に転移し、患者の転帰を悪化させる。骨は骨転移ニッチと呼ばれる肥沃な環境の構築により、骨内でのがんの増大を左右する。本研究では骨転移ニッチに反応して乳がん細胞が発現を上昇させる遺伝子が骨転移の進展に寄与すること、また骨転移に高頻度に合併し、患者および医師に多大の苦痛と困難を与える骨痛に関して、骨転移ニッチの構成要素の一つである骨細胞が知覚神経を介して骨痛を制御すること、さらにがん細胞周囲の酸性環境が骨痛誘発に関与することを見出した。これらの知見はがん患者の管理を円滑に進め、QOLの維持向上をめざす上で重要な指針となる。

研究成果の概要(英文)：Breast, prostate and lung cancer frequently metastasized to bone, leading to poor outcome of these cancer patients. Bone provides a fertile microenvironment, designated as bone metastatic niche, for cancer cells arrested in bone and modulate aggressiveness of these cancer cells. In the current study, we showed that a transcription factor that is up-regulated in breast cancer cells under the influences of bone metastatic niche promotes bone metastasis via increasing bone destruction.

Majority of cancer patients with bone metastases demonstrate intractable bone pain at advanced or terminal stages. We found that osteocytes, which are one of the components of bone metastatic niche, modulate bone pain via establishing the interactions with sensory nerves innervating bone. Further, we also showed that an acidic microenvironment created by cancer cells plays a critical role in the induction of bone pain. These results will lead to better management and improved QOL in cancer patients.

研究分野：口腔生化学

キーワード：骨転移 骨痛

1. 研究開始当初の背景

近年、がんの悪性化や転移には、がん細胞自体の特性だけでなく、がん細胞とそれを取り巻く微小環境との相互関係が重要であるとする、がんを組織として大局的に捉える概念が認識されている。腫瘍組織にはがん細胞に加えて、ストローマ細胞、炎症免疫細胞など様々な細胞が存在し、これらの細胞ががん細胞の生存や増殖のニッチとして機能し、がん細胞の特性をコントロールする。また微小環境はがんの治療効果にも大きく影響しており、がん細胞自体には強く作用する抗がん剤が、がん細胞が生息しやすい環境下においては無効になることも明らかにされている。がん細胞と微小環境の相互作用は転移において特に重要視されており、遠隔転移臓器での生存・増殖は、がん細胞の微小環境への適応と相互作用により確立されるといえる。

わが国において激増中の肺がん、乳がんおよび前立腺がんは高頻度に骨転移を示す。骨転移は激しい痛みと運動制限を伴い、患者のQOLを大幅に低下させ、死期を早めるため、効果的な治療法の開発が強く望まれている。

骨は血流が弱小であり、骨転移の成立にはがん細胞と骨微小環境との生物学的相互作用(クロストーク)が特に重要と考えられ、Pagetが提唱した“Seed and Soil説”の概念に合致する。骨はユニークな組織であり、骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞および骨髄ストローマ細胞などの様々な細胞が、転移がん細胞と直接的または間接的に相互作用し合うと推察される。また骨は生体の中でもっとも多種、かつ豊富に増殖因子を含む組織であり、がん細胞の生存、増殖に好都合である。骨微小環境と相互作用することにより、がん細胞は骨破壊の促進、浸潤能の増加、上皮-間葉転換(EMT)の進行および血管新生といったがん細胞の特性を獲得すると予想される。一方研究代表者らは骨転移の合併症状で最も問題視されている骨痛誘発においても骨転移巣の酸性環境が関与することを見出している。したがって、骨転移メカニズムの解明と治療法の開発には、骨微小環境下においてがん細胞がどのような特性変化を獲得するのか、またその変化が骨微小環境のダイナミズムにどのように影響し骨転移を成立、進展させるのかを多角的なアプローチで明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、従来行われてきたがん細胞自身の細胞特性にのみ焦点をおいた単一的なアプローチではなく、骨転移を骨微小環境とがん細胞の相互作用により形成される双方向性の生物学的現象と捉え、包括的なアプローチで骨転移メカニズムの解明を目指す。

さらに、骨転移に高頻度に合併し、がん患者のQOLと生命予後を著しく悪化させる骨

痛に着目し、骨転移がん細胞が骨痛を誘発するメカニズムの解明を目指す。

3. 研究の方法

研究代表者は平成23-24年度の挑戦的萌芽研「がん細胞が発現する骨微小環境クロストーク遺伝子の同定」において骨微小環境クロニング遺伝子の同定に成功している。本研究ではクロニングされた遺伝子の役割について検討を行った。

がんの骨転移による骨痛のメカニズムを解明するために、ヒト多発性骨髄腫モデルを用いて、骨細胞や酸性環境などの骨微小環境が、痛覚神経細胞の興奮による骨痛発生においてどのような役割を演じているかについて検討を行った。

4. 研究成果

骨微小環境クロストーク遺伝子に関する研究

MDA-MB-231細胞をマウス心腔内に注射し骨転移モデルを用いて、骨微小環境において発現が増加する遺伝子を1524遺伝子クロニングした。これら遺伝子の中から転写因子FOXC1に着目しその役割の検討を行った。その結果、FOXC1は破骨細胞の活性化による骨吸収促進に関与するPTHrPの発現を顕著に増加させた。また、FOXC1を過剰発現させた乳がん細胞は癌幹細胞様の特徴を示すことが明らかとなった。FOXC1以外にも細胞増殖を促進するNR4A3やKLF10、細胞遊走に関するケモカインCXCL2の発現も、骨微小環境によって増加することを見出した。以上の結果より骨微小環境は乳がん細胞の細胞増殖を亢進させるのみならず、骨破壊を促進することにより骨転移の成立に関与することが明らかとなった。

骨転移がん細胞による骨痛のメカニズム解明

(1) 骨細胞の役割の解明

骨細胞は骨に存在する細胞の95%を占める。骨細胞が形態的に神経細胞に類似し、神経と同様のネットワークを形成すること、また骨細胞が多数存在する皮質骨に痛覚神経が分布することに着目し、骨細胞が痛覚神経の興奮、そして骨痛の誘発過程において果たす役割について検討した。共焦点レーザー顕微鏡による観察から、骨において痛覚神経と骨細胞とが密接に連絡し合い、骨細胞と痛覚神経細胞との共培養により両者の間に機能的連携が存在することが確認された。痛覚神経細胞興奮の指標である細胞内イオン化カルシウム流入は酸刺激により上昇し、骨細胞との共培養でカルシウム流入は増強されたが、コネキシン43の活性阻害、あるいは遺伝子発現抑制により増強効果は消失した。ヒト多発性骨髄腫による骨痛モデルにおいて、コネキシン43阻害剤は骨痛を有意に抑制した。

骨細胞は隣在する痛覚神経と細胞間コミュニケーションを確立することにより神経細胞の興奮を増強し、骨痛を増悪することが示唆された。骨細胞と痛覚神経との細胞間コミュニケーションはがん患者の骨痛を管理する上で重要な治療ターゲットになると期待される。

(2) 酸性環境の役割の解明

がん細胞は嫌氣的解糖系が活性化しており、その代謝産物である乳酸が恒常的に分泌されていることから、腫瘍は酸性環境を作り出すことが知られている。そこで転移がん細胞が作り出す酸性環境と、骨内の知覚神経との相互作用が骨転移に関するとの仮説を立てそのメカニズムの解明を行った。マウス乳がん細胞4T1細胞を脛骨骨髓内に注入すると溶骨性の腫瘍増大が見られるとともに、骨内の腫瘍辺縁にカルシトニン遺伝子関連ペプチド陽性痛覚神経の増成が見られた。ラット後根神経節(DRG)から採取した初代培養知覚神経細胞を用いた解析により、腫瘍存在下においてHGF(hepatocyte growth factor)の発現が増加することを見出した。さらに乳がん細胞においてHGF受容体c-Metをノックダウンすると、骨内での腫瘍増大が抑制された。

骨転移に合併する骨痛のメカニズムをさらに明らかにするために、骨転移がん細胞の影響によって知覚神経細胞で発現が上昇する遺伝子の検索を行った。骨転移能を有するヒト多発性骨髄腫細胞株JJN3をマウスに接種した後、知覚神経細胞体である後根神経節(DRG)からRNAを採取し、偽手術を施したマウスをコントロールとしてマイクロアレイ解析を行った。その結果、骨転移を有するマウスのDRGにおいて発現が上昇した遺伝子を複数クローニングした。

以上の結果より、骨転移がん細胞は酸性環境の構築や液性因子を介して、骨に存在する知覚神経細胞において、HGFのような増殖因子の産生を高め、傍分泌的に腫瘍をさらに増大させ、同時に骨痛の発現にも関与していることが示唆された。

(3) 多発性骨髄腫(Multiple Myeloma、以下MM)動物モデルを用いた解析

MMは骨髓に原発し、ほぼ骨髓でのみ増大する血液がんである。MMの特徴として骨髓での増大に伴い骨を破壊し、同時に耐え難い骨痛を誘発する。このような骨病変を合併することが他の血液がんと比べてMMの治癒をきわめて困難とし、MM患者の死亡率を高める大きな要因となっている。したがってMMの骨病変の制御はMM患者の管理を向上させる上で重要なゴールの一つであり、乳がん、肺がん、あるいは前立腺がんなどの固形がんの骨転移治療にも応用し得ると考えられる。

ヒトMM細胞株JJN3を免疫不全マウスの脛骨骨髓内に接種すると、接種7日目ごろよ

りJJN3細胞は旺盛に増殖し、激しい骨破壊とマウスに骨痛を誘発した。JJN3細胞は細胞膜上に液胞性プロトンポンプを強く発現し、プロトンを細胞外に放出することにより骨内環境を酸性化した。プロトンポンプ阻害剤、バフィロマイシンA1、あるいはshRNAを用いたJJN3細胞の液胞性プロトンポンプのノックアウトによりJJN3細胞からのプロトン放出を低下させ骨内環境の酸性化を阻害し、JJN3の骨内での増大および骨破壊は減少した。これらの結果から、がん細胞の細胞外環境の酸性化の抑制によりがん細胞の骨内での増殖が阻害されることが明らかとなり、プロトンポンプ阻害剤が抗腫瘍効果を有することが示された。

プロトンは発痛因子としても知られており、JJN3担がんマウスに見られる骨痛はJJN3細胞から放出されるプロトンが誘因の一つと推察される。この考えに一致して、バフィロマイシンA1によりJJN3細胞からのプロトン放出を阻害すると担がんマウスの骨痛は著明に緩和された。また知覚神経に発現する酸感受性受容体ASIC3(Acid-sensing ion channel 3)がJJN3細胞が放出するプロトンにより活性化され、ASIC3の選択的阻害剤APETx2投与により担がんマウスの骨痛が緩和することが示された。これらの結果より、がん細胞が造り上げる酸性環境によりASIC3を介して知覚神経が興奮し、骨痛が誘発されることが示唆された。

破骨細胞もプロトンを産出することにより骨を破壊する。その特異的阻害剤、ビスホスホネートはがん患者の骨痛をがんの初期においては抑制するが、がんが進展するとその鎮痛効果は減弱する。JJN3モデルにおいてもその進展に伴いビスホスホネートの鎮痛効果は消失したが、バフィロマイシンA1と併用することによりMMが進展した場合でもより強い持続的な骨痛抑制効果が得られた。したがってがんの骨痛の抑制には破骨細胞とMM細胞の液胞性プロトンポンプの阻害が効果的であることが示唆された。

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 17件)

1. Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, Hata K, Nishimura R, Tominaga M, Yoneda T. Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice. J Bone Miner Metab (in press).
2. Davis HM, Pacheco-Costa R, Atkinson EG, Brun LR, Gortazar AR, Harris J, Hiasa M, Bolarinwa SA, Yoneda T, Ivan M, Bruzzaniti A,

- Bellido T, Plotkin LI. Disruption of the Cx43/miR21 pathway leads to osteocyte apoptosis and increased osteoclastogenesis with aging. *Aging Cell*. Jun;16(3):551-563. 2017 doi:10.1111/ace.12586.
3. Hiasa M, Okui T, Allette YM, Ripsch MS, Sun-Wada GH, Wakabayashi H, Roodman GD, White FA, Yoneda T. Bone Pain Induced by Multiple Myeloma Is Reduced by Targeting V-ATPase and ASIC3. *Cancer Res*. Mar 15;77(6):1283-1295. 2017 doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-3545.
 4. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw., Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T, Toyosawa S. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. Jan;35(1):6-19. 2017 doi:10.1007/s00774-016-0810-7.
 5. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, Okubo N, Genant HK, van der Heijde D. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: A dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate to validate inhibitory effect on bone erosion (DRIVE). -A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis* 75:983-990, 2016
 6. Delgado-Calle J, Anderson J, Cregor M, Hiasa M, Chirgwin JM, Carlesso N, Yoneda T, Mohammad KS, Plotkin LI, Roodman GD, Bellido T. Bidirectional Notch signaling and osteocyte-derived factors drive tumor cell proliferation and bone destruction in multiple myeloma. *Cancer Res* 76:1089-1100, 2016
 7. Hiasa M, Teramachi J, Oda A, Amachi R, Harada T, Nakamura S, Miki H, Fujii S, Kagawa K, Watanabe K, Endo I, Kuroda Y, Yoneda T, Tsuji D, Nakao M, Tanaka E, Hamada K, Sano S, Itoh K, Matsumoto T, Abe M. Pim-2 kinase is an important target of treatment for tumor progression and bone loss in myeloma. *Leukemia* 29:207-217, 2015
 8. Yoshida M, Hata K, Takashima R, Ono K, Nakamura E, Murakami T, Sainio K, Iseki S, Takano-Yamamoto T, Nishimura R, Yoneda T. A functional collaboration between Foxc1 and Gli2 controls endochondral ossification. *Nature Commun* 6:6653, 2015 DOI: 10.1038/ncommc7653.
 9. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Fukunaga M, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Shiraki M, Nakamura T. Three years of Denosumab Treatment in Japanese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis: Results from a 1-year open-label extension of the Denosumab fracture Intervention Randomized placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporosis Int* 26 (2):765-774, 2015, doi: 10.1007/s00198-014-2964-2.
 10. Yoneda T, Hiasa M, Nagata Y, Okui T, White F. Contribution of acidic extracellular microenvironment to cancer-associated bone pain. *Biochim Biophys Acta* 1848(10 Pt B):2677-2684, 2015, doi: 10.1016/j.bbame.2015.02.004.
 11. Yoneda T, Hiasa M, Nagata Y, Okui T, White F. Acidic microenvironment and bone pain in cancer-colonized bone. *BoneKey* 4:690, 2015. doi: 10.1038/bonekey.2015.58.
 12. Morita Y, Hata K, Nakanishi M, Yura Y, Nishimura R, Yoneda T. Cellular fibronectin1 promotes VEGF-C expression, lymphangiogenesis and lymph node metastasis associated with human oral squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 32 (7):739-753, 2015, DOI 10.1007/s10585-015-9741-2
 13. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, Asami Y, Inoue T, Yoneda T. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 26 (10):2149-2154, 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv307.
 14. Tsutsumimoto T, Williams P, Yoneda T. The SK-N-AS human neuroblastoma cell line develops osteolytic bone metastases with increased angiogenesis and COX-2 expression. *J Bone Oncol*. 2014 Oct 31;3(3-4):67-76. doi:10.1016/j.jbo.2014.10.002. eCollection 2014 Nov.
 15. Morita Y, Morita N, Hata K, Nakanishi M, Kimoto N, Omata T, Nakamura Y, Yoneda T. Cyclooxygenase-2 Expression is Associated with Vascular Endothelial Growth Factor-C and Lymph Node Metastases in Human Oral Tongue Cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117 (4):502-510 2014
 16. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Shiraki M, Fukunaga M. Fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: Denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab* 99 (7):2599-2607 2014
 17. Aino M, Nishida E, Noguchi T, Makino H, Murakami S, Umezawa A, Yoneda T, Saito M. Isolation and characterization of the human immature osteoblast culture system from the alveolar bones of aged donors for bone

regeneration therapy. Expert Opinion Biol Ther 14:1731-1744 2014

〔学会発表〕(計 17 件)

1. 日浅雅博、奥井達雄、米田俊之 「骨細胞はコネキシン 43 を介して痛覚神経を興奮させ骨痛を増悪する」

第 34 回日本骨代謝学会学術集会 / 第 3 回アジア太平洋骨代謝学会議
大阪国際会議場 2016 年 7 月 20 日 (水)
~ 23 日 (土)

2. Hiasa M, Okui T, Yoneda T Osteocytes mediate bone pain through cell-cell communication with sensory neurons via connexin43

第 13 回 Bone Biology Forum クロスウェーブ
幕張 2016 年 8 月 19 日 ~ 8 月 20 日

3. Hiasa M, Okui T, Delgado-Calle J, Allette Y, Bellido T, Roodman GD, White FA, Plotkin L, Yoneda T. Osteocytes mediate bone pain through cell-cell communication with sensory neurons via Connexin 43

Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research
Atlanta, Georgia 2016 年 9 月 16 日 ~ 9 月 19 日

4. Okui M, Hiasa M, Okui T, Delgado-Calle J, Allette Y, Bellido T, Roodman GD, White FA, Plotkin L, Yoneda T Targeting TRPV1 on sensory neurons as a potential therapy for breast cancer in bone. Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Atlanta, Georgia 2016 年 9 月 16 日 ~ 9 月 19 日

5. Hiasa M, Okui T, Sun-Wada G, Roodman GD, White FA, Abe M, Yoneda T. Targeting the Vacuolar Proton pump and Acid-sensing Ion Channel 3 Decreases Multiple Myeloma-induced Bone Pain 第 78 回日本血液学会学術集会パシフィコ横浜 2016 年 10 月 13 日 ~ 10 月 15 日

6. 日浅雅博、奥井達雄、米田俊之 「多発性骨髄腫の酸性環境と骨痛」 第 19 回 癌と骨病変研究会千代田放送会館 2016 年 11 月 11 日

7. 奥井達雄, 日浅雅博, Fletcher A. White, G. David Roodman, 米田俊之. 乳がん骨転移および骨からの二次転移における痛覚神経の関与. 第 18 回癌と骨病変研究会、東京、平成 27 年 11 月 13 日

8. Hiasa M, Okui T Nagata Y, Allette YM, Ripsch MS, Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman DG, Plotkin R, White F, Yoneda T Osteocytes are an Important Mediator of Bone Pain in Myeloma 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Seattle WA USA 2015/10/9~10/12

9. Okui T, Hiasa M, Nagata Y, White F, Roodman DG, Yoneda T Reciprocal Interactions between Sensory Neurons and

Tumor Cells Promote Breast Cancer Progression in Bone, Secondary Visceral Metastasis and Bone Pain 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Seattle USA 2015/10/9~10/12

10. Yoneda T, Hiasa M, Okui T, Ripsch MS, Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman DG, Plotkin R, White F, Contribution of osteocytes to cancer-associated bone pain via connexin43-mediated communications with sensory neurons under the acidic microenvironment in bone metastasis 4th joint meeting of ECTS and IBMS Rotterdam, The Netherlands 2015 4/25~28

11. Hiasa M, Nagata Y, Delgado-Calle J, Allette Y, Ripsch MS, Bellido T, Roodman GD, White FA, Yoneda T. Osteocytes directly communicate with sensory neuronal cells in bone via cell-cell networks that are modulated under an acidic microenvironment. Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Houston, TX, September 12-15, 2014

12. Nagata Y, Tanaka S, Hata K, Hiasa M, Nishimura R, Yoneda T. Ubiquitin-specific peptidase 45 (USP45), a family member of de-ubiquitinating enzyme, controls epithelial-mesenchymal transition of breast cancer in bone. Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Houston, TX, September 12-15, 2014.

13. Yoshida M, Hata K, Takashima R, Iseki S, Takano-Yamamoto T, Nishimura R, Yoneda T. The transcription factor Foxc1 regulates chondrocyte hypertrophy in a synergistic cooperation with Runx2. Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Houston, TX, September 12-15, 2014.

14. Yoneda T, Hiasa M, Nagata Y, Ripsch MS, White FA, Roodman. Acidic extracellular microenvironment in myeloma-colonized bone contributes to bone pain. Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, December 6-9, 2014

15. 米田俊之. 骨痛誘発における骨転移巣の酸性環境の貢献. 岡山骨生物学セミナー, 岡山大学, 11 月 19 日, 2014

16. 米田俊之. Bone metastasis: Integrated achievements by characteristic players. がんと骨シンポジウム, 第 32 回日本骨代謝学会総会、大阪、7 月 24 日、2014

17. Yoneda T. Acidic microenvironment contributes to the pathophysiology of bone pain associated with cancer colonization. 7th International Conference on Osteoporosis and Bone Research/ International Bone and Mineral Society joint symposium, Xiamen, China, October 17, 2014

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米田 俊之 (YONEDA, Toshiyuki)
大阪大学・大学院歯学研究科・招へい教員
研究者番号：80142313

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

波多 賢二 (HATA, Kenji)
大阪大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号： 80444496

(4) 研究協力者

()