

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293398

研究課題名(和文)炎症性骨破壊を誘導する破骨前駆細胞の同定とその動態の解明

研究課題名(英文) Identification of osteoclast precursors that induce inflammatory bone destruction

研究代表者

高見 正道 (Takami, Masamichi)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：80307058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病では、破骨前駆細胞が破骨細胞に分化し歯槽骨を吸収すると考えられているが、それらの破骨前駆細胞がいかなる性質をもつか詳細は不明である。我々の解析の結果、破骨細胞に分化する能力を持つ細胞は、骨髄、脾臓、および血液中に存在するが、それぞれの性質は大きく異なることが判明した。さらに、菌体成分であるLPSをマウスに投与して炎症を誘発すると、破骨細胞への分化能を有する細胞が脾臓で増加した。以上の結果から、破骨細胞に分化できる細胞は生体内に複数種類存在し、それらは炎症によっても大きく変化することが明らかになった。これは歯周病に伴う骨破壊のメカニズムの一部と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In periodontitis, osteoclast precursors differentiate into osteoclasts and resorb alveolar bone. However, the precise characteristics of the precursors are not known. We found that cells capable of osteoclast differentiation exist in bone marrow, spleen, and blood though their characteristics are significantly different. In addition, when inflammatory was induced in mice by LPS administration, cells capable of osteoclast differentiation increased in the spleen. This suggests that there are some types of the cells capable of osteoclast differentiation in the body, which is affected by inflammation, which will be a part of the mechanism in the periodontal bone destruction.

研究分野：歯科薬理学

キーワード：歯周病 骨 破骨細胞 LPS 炎症

1. 研究開始当初の背景

歯槽骨では、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が絶えず繰り返されており、破骨細胞の分化はその前駆細胞、すなわち破骨前駆細胞が骨芽細胞の産生する RANKL の刺激を受けて誘導される。この破骨前駆細胞は単球マクロファージ系の細胞であり、造血組織である骨髄や脾臓で形成されたのち、血液を介して骨表面に移行する。しかし、それぞれの破骨前駆細胞がどのような性質をもつのか、詳細に比較した報告はない。

2. 研究の目的

歯周病では、細菌の菌体成分が免疫細胞を活性化し、様々な炎症性因子の産生を誘導し、これらの因子が破骨細胞分化を促進することにより、歯槽骨破壊がおこると考えられている。しかしこのとき、骨髄、脾臓、血液の破骨前駆細胞が受ける影響については不明である。そこで本研究では、骨髄、脾臓、血液から、単球マクロファージ系のマーカーである CD11b を指標として細胞を分離し、それらの破骨細胞分化能を解析比較し、さらに、LPS を投与したとき、これらの細胞において破骨細胞分化能がどのような影響を受けるか解析した。

3. 研究の方法

マウスの骨髄、脾臓、血液から細胞を採取し、磁性体で標識したアンタイ CD11b 抗体を用いて、CD11b 陽性細胞とそれ以外の CD11b 陰性細胞に分離した。これらの細胞を破骨細胞分化誘導因子 RANKL と M-CSF の存在下で 5 日間培養し、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ陽性の多核細胞数を計測した。CD11b の発現についてはフローサイトメトリーを用いて解析した。さらに、LPS を腹腔内に投与し 24 時間後に骨髄と脾臓を採取し、同様の実験をおこなった。

4. 研究成果

骨髄の CD11b(+) 及び CD11b(-) 細胞の破骨細胞分化能を検討したところ、単球マクロファージ系と思われる CD11b(+) は、予想に反して破骨細胞に分化せず CD11b(-) 細胞が破骨細胞に分化した。しかし、分化した破骨細胞は CD11b 陽性であることから、CD11b 陰性細胞が分化過程において CD11b 陽性に変わることが推察され、それには、破骨細胞分化を支持する骨芽細胞が関与しているのではないかと考えた。

それを検証するために、分離した CD11b(-) 細胞を骨芽細胞様細胞株 UAMS-32 とともに培養した。24 時間後に回収し、フローサイトメトリーで CD11b の発現を解析したところ、骨芽細胞に接触することによって、CD11b(-) 細胞の一部が CD11b(+) に変化していることが判明した。さらに、これらの細胞を RANKL と M-CSF 存在下で培養したところ、骨芽細胞

に接触した細胞が破骨細胞に分化した。このことから、生体内では、CD11b(-) 細胞が骨芽細胞との接触により CD11b 陽性に变化し、破骨細胞に分化するのではないかと推察された。

次に 1 週齢、6 週齢、および 48 週齢のマウスの脾臓から CD11b 陽性および陰性細胞を分離し、破骨細胞への分化能を検討した。その結果、脾臓では骨髄とは異なり、1 週齢の CD11b 陽性および陰性細胞から破骨細胞が形成されたが、6 週齢と 48 週齢ではその数が著しく減少した。すなわち、脾臓においては若齢時に破骨細胞の前駆細胞が存在し、成長にともなって減少することが示唆された。さらに血液では、CD11b 陽性細胞が破骨細胞に分化し、陰性細胞は分化しなかった。これは、CD11b 破骨前駆細胞が CD11b 陽性であるとしてきたこれまでの報告に一致する。しかし、我々の結果は、骨髄、脾臓、血液中では、破骨前駆細胞における CD11b の発現が異なっていることを示唆した。

最後に我々は、マウスに LPS を投与したとき、骨髄と脾臓に存在する破骨前駆細胞が受ける影響について検討した。まず骨髄では、破骨細胞には分化しなかった CD11b 陽性細胞が、LPS 投与後に分化した。また、脾臓においても、破骨細胞に分化しなかった 6 週齢の細胞が破骨細胞に分化した。すなわち、LPS 投与により骨髄と脾臓で破骨細胞に分化しなかった細胞集団が破骨細胞に分化するようになることが明らかになった。

我々の実験結果から、正常な骨髄では CD11b 陰性細胞が骨芽細胞の接触によって破骨前駆細胞となり、破骨細胞に分化することが示唆された。脾臓では、若齢時に限り、CD11b 陰性細胞および陽性細胞が破骨細胞に分化した。血液中では、CD11b 陽性細胞が破骨細胞に分化したが、これらの細胞は骨髄や脾臓から供給された可能性がある。さらに、LPS を投与すると骨髄では CD11b 陽性細胞が破骨細胞に分化するようになったことから、LPS が骨芽細胞と同様に CD11b 陰性から陽性に誘導している可能性が示唆された。一方、脾臓では LPS 投与により、若齢期だけでなく、成長後も破骨前駆細胞が誘導されることが判明した。以上より、破骨前駆細胞の性質と LPS の影響の一部が明らかになり、歯周病に伴う骨破壊のメカニズムの一部が明らかとなった。

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 18 件)

Sasaki, S., Tsukamoto, M., Saito, M., Hojyo, S., Fukada, T., Takami, M., Furuichi, T. Disruption of the mouse Slc39a14 gene encoding zinc transporter ZIP14 is associated with decreased bone mass,

likely caused by enhanced bone resorption (2018) *FEBS Open Bio*, 8 (4), pp. 655-663. DOI: 10.1002/2211-5463.12399【査読あり】

Kuritani, M., Sakai, N., Karakawa, A., Isawa, M., Chatani, M., Negishi-Koga, T., Funatsu, T., Takami, M. Anti-mouse RANKL antibodies inhibit alveolar bone destruction in periodontitis model mice. (2018) *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 41 (4), pp. 637-643. DOI: 10.1248/bpb.b18-00026【査読あり】

Shibuya, I., Takami, M., Miyamoto, A., Karakawa, A., Dezawa, A., Nakamura, S., Kamijo, R. In Vitro Study of the Effects of Denosumab on Giant Cell Tumor of Bone: Comparison with Zoledronic Acid (2017) *Pathology and Oncology Research*, pp. 1-11. Article in Press. DOI:10.1007/s12253-017-0362-8【査読あり】

Okamatsu, N., Sakai, N., Karakawa, A., Kouyama, N., Sato, Y., Inagaki, K., Kiuchi, Y., Oguchi, K., Negishi-Koga, T., Takami, M. Biological effects of anti-RANKL antibody administration in pregnant mice and their newborns. (2017) *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 491 (3), pp. 614-621. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.154【査読あり】

Enomoto, T., Takami, M., Yamamoto, M., Kamijo, R. LPS administration increases CD11b⁺ c-Fms⁺ CD14⁺ cell population that possesses osteoclast differentiation potential in mice. (2017) *Cytotechnology*, 69 (3), pp. 529-537. DOI: 10.1007/s10616-017-0094-3【査読あり】

Saito, E., Suzuki, D., Kurotaki, D., Mochizuki, A., Manome, Y., Suzawa, T., Toyoshima, Y., Ichikawa, T., Funatsu, T., Inoue, T., Takami, M., Tamura, T., Inagaki, K., Kamijo, R. Down-regulation of Irf8 by Lyz2-cre/loxP accelerates osteoclast differentiation in vitro. (2017) *Cytotechnology*, 69 (3), pp. 443-450. DOI:10.1007/s10616-016-0013-z【査読あり】

Urano-Morisawa, E., Takami, M., Suzawa, T., Matsumoto, A., Osumi, N., Baba, K., Kamijo, R. Induction of osteoblastic differentiation of neural crest-derived stem cells from hair follicles. (2017) *PLoS ONE*, 12 (4), art. no. e0174940. DOI: 10.1371/journal.pone.0174940【査読あり】

Morita, M., Yoshida, S., Iwasaki, R., Yasui, T., Sato, Y., Kobayashi, T., Watanabe, R., Oike, T., Miyamoto, K., Takami, M., Ozato, K., Deng, C.-X., Aburatani, H., Tanaka, S., Yoshimura, A., Toyama, Y., Matsumoto, M., Nakamura, M., Kawana, H., Nakagawa, T., Miyamoto, T. Smad4 is required to inhibit osteoclastogenesis and maintain bone mass (2016) *Scientific Reports*, 6, art. no. 35221. DOI: 10.1038/srep35221【査読あり】

Yu, J., Yun, H., Shin, B., Kim, Y., Park, E.-S., Choi, S., Yu, J., Amarasekara, D.S., Kim, S., Inoue, J.-I., Walsh, M.C., Choi, Y., Takami, M., Rho, J. Interaction of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) and Vav3 in the receptor activator of nuclear factor κ B (RANK) signaling complex enhances osteoclastogenesis (2016) *Journal of Biological Chemistry*, 291 (39), pp. 20643-20660. DOI: 10.1074/jbc.M116.728303【査読あり】

Hiranuma, K., Yamada, A., Kurosawa, T., Aizawa, R., Suzuki, D., Saito, Y., Nagahama, R., Ikehata, M., Tsukasaki, M., Morimura, N., Chikazu, D., Maki, K., Shirota, T., Takami, M., Yamamoto, M., Iijima, T., Kamijo, R. Expression of nephronectin is enhanced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. (2016) *FEBS Open Bio*, 6 (9), pp. 914-918. DOI: 10.1002/2211-5463.12085【査読あり】

Tsumura, H., Ito, M., Takami, M., Arai, M., Li, X.-K., Hamatani, T., Igarashi, A., Takada, S., Miyado, K., Umezawa, A., Ito, Y. Conditional deletion of CD98hc inhibits osteoclast development. (2016) *Biochemistry and Biophysics Reports*, 5, pp. 203-210. DOI: 10.1016/j.bbrep.2015.11.023【査読あり】

Suzuki, H., Mochizuki, A., Yoshimura, K., Miyamoto, Y., Kaneko, K., Inoue, T., Chikazu, D., Takami, M., Kamijo, R. Bropirimine inhibits osteoclast differentiation through production of interferon- β . (2015) *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 467 (1), pp. 146-151. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.092【査読あり】

Ono, M., Suzawa, T., Takami, M., Yamamoto, G., Hosono, T., Yamada, A., Suzuki, D., Yoshimura, K., Watahiki, J., Hayashi, R., Arata, S., Mishima, K., Nishida, K., Osumi, N., Maki, K., Kamijo, R. Localization and osteoblastic

differentiation potential of neural crest-derived cells in oral tissues of adult mice (2015) *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 464 (4), pp. 1209-1214.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.106【査読あり】

Matsunaga, A., Takami, M., Irié, T., Mishima, K., Inagaki, K., Kamijo, R. Microscopic study on resorption of β -tricalcium phosphate materials by osteoclasts (2015) *Cytotechnology*, 67 (4), pp. 727-732.

DOI:10.1007/s10616-015-9854-0【査読あり】

Kurosawa, T., Yamada, A., Takami, M., Suzuki, D., Saito, Y., Hiranuma, K., Enomoto, T., Morimura, N., Yamamoto, M., Iijima, T., Shiota, T., Itabe, H., Kamijo, R. Expression of nephronectin is inhibited by oncostatin M via both JAK/STAT and MAPK pathways (2015) *FEBS Open Bio*, 5, pp. 303-307.

DOI: 10.1016/j.fob.2015.04.001【査読あり】

Shin, B., Yu, J., Park, E.-S., Choi, S., Yu, J., Hwang, J.M., Yun, H., Chung, Y.-H., Hong, K.S., Choi, J.-S., Takami, M., Rho, J.

Secretion of a truncated osteopetrosis-associated transmembrane protein 1 (OSTM1) mutant inhibits osteoclastogenesis through down-regulation of the B lymphocyte-induced maturation protein 1 (BLIMP1)- nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1) axis (2014) *Journal of Biological Chemistry*, 289 (52), pp. 35868-35881.

DOI: 10.1074/jbc.M114.589614【査読あり】

Akiyama, T., Miyamoto, Y., Yoshimura, K., Yamada, A., Takami, M., Suzawa, T., Hoshino, M., Imamura, T., Akiyama, C., Yasuhara, R., Mishima, K., Maruyama, T., Kohda, C., Tanaka, K., Potempa, J., Yasuda, H., Baba, K., Kamijo, R. *Porphyromonas gingivalis*-derived lysine gingipain enhances osteoclast differentiation induced by tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β but suppresses that by interleukin-17A: Importance of proteolytic degradation of osteoprotegerin by lysine gingipain. (2014) *Journal of Biological Chemistry*, 289 (22), pp. 15621-15630.

DOI: 10.1074/jbc.M113.520510【査読あり】

高見正道, 岡松伸明, 稲垣克記, 坂井信裕, 唐川亜希子 『特集: 分子標的薬「標的別分子標的薬 7」抗 RANKL 抗体』腎臓内科・泌尿器科(科学評論社)2016年7月号【査読なし】

〔学会発表〕(計 27 件)

N. Sakai, N. Okamoto, T. Koga, A. Karakawa, M Takami: Administration of anti-RANKL antibody to pregnant mice results in impaired development of mammary gland and death of newborns. The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (2017)

Motoki ISAWA, Akiko KARAKAWA, Nobuhiro SAKAI, Takako NEGISHI, Masahiro CHATANI, Miku KURITANI, Yukie SHIMADA, Masamichi TAKAMI: Effects of Anti-RANKL Antibody and Zoledronate on Growth and Tooth Development in Young Mice. The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research. (2017)

Miku Kuritani, Nobuhiro Sakai, Akiko Karakawa, Masahiro Chatani, Motoki Isawa, Takako Negishi-Koga, Takahiro Funatsu, Masamichi Takami: Anti-RANKL Antibody Administration Suppresses Bone Destruction Induced by LPS in Mice. The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (2017)

栗谷未来, 坂井信裕, 唐川亜希子, 茶谷昌宏, 井澤基樹, 古賀貴子, 船津敬弘, 高見正道: 抗 RANKL 抗体とゾレドロン酸がマウスの LPS 誘導性炎症性骨破壊に及ぼす影響. 第 59 回歯科基礎医学会 (2017)

唐川亜希子, 井澤基樹, 坂井信裕, 古賀貴子, 茶谷昌宏, 島田幸恵, 井上美津子, 高見正道: ビスホスホネートは若齢マウスの成長と歯の発育を阻害する. 3rd Annual Meeting of Japanese Society of Osteoimmunology (2017)

高見正道: New action of bisphosphonates on human and mice. 第 14 回 Bone Biology Forum (招待講演) (2017)

井澤 基樹, 唐川亜希子, 坂井信裕, 根岸貴子, 茶谷昌宏, 高見正道: 骨吸収抑制薬が若齢マウスの成長と歯の発育に及ぼす影響. 第 35 回日本骨代謝学会 (2017)

岡松伸明, 坂井信裕, 根岸貴子, 唐川亜希子, 高見正道, 稲垣克記, 木内裕二, 小口勝司: 抗 RANKL 抗体が妊娠マウスに与える影響. 第 63 回昭和大学学士会総会プログラム・抄録集 p31. (2016年11月26日, 昭和大学, 東京)

栗谷未来, 坂井信裕, 古賀(根岸)貴子, 船津敬弘, 高見正道: ラットの骨髄・骨芽細胞

の共存培養系において破骨細胞分化が抑制されるメカニズム．第2回日本骨免疫学会(2016年7月6日～8日, 沖縄)

岡松伸明, 古賀(根岸)貴子, 稲垣克記, 木内祐二, 小口勝司, 高見正道: 破骨細胞分化に伴って発現する未命名遺伝子の機能解析．第2回日本骨免疫学会(2016年7月6日～8日, 沖縄)

澁谷 勲, 高見正道, 安井哲郎, 日高 亮, 上條竜太郎, 中村 茂: 骨巨細胞腫における自然免疫機構を介した破骨細胞形成抑制機序の解析．第2回日本骨免疫学会抄録集 p103 (2016年7月6日～8日, 沖縄)

坂井信裕, 唐川亜希子, 根岸貴子, 高見正道: 抗 RANKL 抗体が妊娠マウスに及ぼす影響: 骨吸収抑制剤デノスマブの薬理作用解明を目的として．第36回歯科薬物療法学会・総会(2016年6月18日, 日本歯科大学新潟校, 新潟)

森澤絵里, 高見正道, 須澤徹夫, 馬場一美, 上條竜太郎: 毛乳頭とバルジ領域由来の神経堤細胞を用いた骨芽細胞の分化誘導．昭和大学歯学部文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成27年度シンポジウムプログラム・抄録集, 2016(昭和大学歯学部文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成27年度シンポジウム, 東京, 2016年3月12日)

松永 朗裕, 高見 正道, 入江太郎, 美島健二, 稲垣 克記, 上條竜太郎: 破骨細胞による骨補填材 -TCP の吸収メカニズム．昭和大学歯学部文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成27年度シンポジウム プログラム・抄録集, 2016(昭和大学歯学部文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成27年度シンポジウム, 東京, 2016年3月12日)

榎本拓哉, 高見正道, 山本松男, 上條竜太郎: 骨髄、脾臓および血液より分離した破骨前駆細胞の性質．昭和大学歯学部文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成26年度シンポジウム プログラム・抄録集, p34, 2015(昭和大学歯学部文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成26年度シンポジウム, 東京, 2015年3月)

森澤絵里, 高見正道, 須澤徹夫, 馬場一美, 上條竜太郎: 毛包由来の神経堤細胞を用いた骨芽細胞分化誘導．昭和大学歯学部文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成26年度シンポジウム プログラム・抄録集, p60, 2015(昭和大学歯学部文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成26年度シンポジウム, 東京, 2015年3

月)
松永朗裕, 高見正道, 入江太郎, 美島健二, 上條竜太郎, 稲垣克記: 破骨細胞による -TCP 製人工骨補填剤の吸収機構．第61回昭和大学学士会総会プログラム抄録集, p57, 2014(第61回昭和大学学士会総会, 東京, 2014年12月)

松永朗裕, 高見正道, 山田 篤, 上條竜太郎, 稲垣克記: 骨形成タンパク質 BMP-2,4,6,7 が有する異所性骨形成誘導活性の解析．第61回昭和大学学士会総会プログラム抄録集, p57, 2014(第61回昭和大学学士会総会, 東京, 2014年12月)

松永朗裕, 高見正道, 稲垣克記, 上條竜太郎: 破骨細胞による象牙質および -TCP 製人工骨補填剤の吸収．口腔組織培養学会誌, 24(1):3-4, 2014(第51回日本口腔組織培養学会学術大会, 福岡, 2014年11月)

浦野(森澤)絵里, 高見正道, 須澤徹夫, 大隅典子, 馬場一美, 上條竜太郎: 毛包内神経堤由来細胞は骨芽細胞様細胞への分化能を持ち破骨細胞の分化を支持する．第37回日本分子生物学会年会プログラム, p238, 2014(第37回日本分子生物学会年会, 横浜, 2014年11月)

高見正道, 榎本拓哉, 山本松男, 上條竜太郎: 破骨細胞の前駆細胞形成における骨芽細胞と炎症性刺激の役割．第56回歯科基礎医学会学術大会・総会サテライトシンポジウムプログラム抄録集, p39, 2014(第56回歯科基礎医学会学術大会・総会, 福岡, 2014年9月)

榎本拓哉, 高見正道, 山本松男, 上條竜太郎: 骨髄、脾臓および血液より分離した破骨前駆細胞の性質．第56回歯科基礎医学会学術大会・総会プログラム抄録集, p55, 2014(第56回歯科基礎医学会学術大会・総会, 福岡, 2014年9月)

松永朗裕, 高見正道, 上條竜太郎, 稲垣克記: 培養破骨細胞による -TCP 製人工骨補填剤オスフェリオンの吸収．第32回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集, p247, 2014(第32回日本骨代謝学会学術集会, 大阪, 2014年7月)

榎本拓哉, 高見正道, 山本松男, 上條竜太郎: 骨髄、脾臓、血液中に存在する破骨細胞分化能をもつ細胞の解析．第32回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集, p257, 2014(第32回日本骨代謝学会学術集会, 大阪, 2014年7月)

澁谷 勲, 高見正道, 松本光史, 榎本拓哉, 松永朗裕, 浦野絵里, 上條竜太郎: 骨巨細胞

腫細胞に対する Denosumab の効果 . 第 32 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集, p318, 2014 (第 32 回日本骨代謝学会学術集会, 大阪, 2014 年 7 月)

榎本拓哉, 高見正道, 上條竜太郎, 山本松男 : 骨髄, 脾臓および血液に存在する破骨前駆細胞の解析 . (第 317 回昭和大学学士会例会, 東京, 2014 年 6 月)

森澤(浦野)絵里, 高見正道, 須澤徹夫, 上條竜太郎, 馬場一美 : 毛包の神経堤由来細胞を用いた骨芽細胞分化誘導 . (第 317 回昭和大学学士会例会, 東京, 2014 年 6 月)

〔図書〕(計 2 件)

高見正道(共著)『ファーマナビゲーター 抗 RANKL 抗体編』 Chapter 1 RANKL/RANK/OPG の構造・機能相関 (メディカルレビュー社) 2016 年

高見正道(共著)『骨疾患キーワード事典』 第 2 部 骨軟骨の機能と制御, 4 章 破骨細胞の分化と機能, 3. TRAF6, 11. IRF8 (羊土社) 2015 年

〔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
<http://www10.showa-u.ac.jp/~dpharmc/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高見 正道 (TAKAMI, Masamichi)
昭和大学・歯学部・教授
研究者番号 : 80307058

(2)研究分担者

山田 篤 (YAMADA, Atsushi)
昭和大学・歯学部・講師
研究者番号 : 50407558

小林 隆志 (KOBAYASHI, Takashi)
大分大学・医学部・教授
研究者番号 : 30380520

(3)連携研究者 なし
()

研究者番号 :

(4)研究協力者 なし
()