

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463055

研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌および間葉系間質細胞による免疫抑制機構とスタチン系薬剤の修飾作用

研究課題名(英文) Modulatory effect of fluvastatin upon immune suppression regulated by mesenchymal stromal cells and oral squamous cell carcinoma cells

研究代表者

近藤 信夫 (Kondoh, Nobuo)

朝日大学・歯学部・教授

研究者番号：40202072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：マウス口腔扁平上皮癌(CSCC)細胞株を同系マウスに移植し、移植原発巣および頸部転移リンパ節より悪性形質の異なるクローン群を樹立した。これらを移植したマウスの脾細胞では、IFN- γ 産生能が非移植群に比べ顕著に抑制されていた。一方、IL-10産生能は殆どの転移巣由来の細胞移植群で顕著に抑制されたが、親細胞および原発巣由来の移植群では逆に上昇した。さらに、OSCC移植マウスにおける骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)は、転移巣由来の細胞移植群においてPMN(多核球)-MDSCが顕著に増加した。転移リンパ節由来細胞群は、原発巣由来の細胞とは異なる免疫制御機構を備えていることが示された。

研究成果の概要(英文)：We have established sub-clones from primary and metastasized oral squamous cell carcinoma (OSCC) from primary and metastasized tumors of tumor-implanted mice. IFN-gamma-producing capability of antigen-stimulated spleen cells from all of the tumor-implanted mice was significantly lower than that of control mice. IL-10-producing capability of spleen cells from tumor-bearing mice implanted with metastasized sub-clones was reduced, while that of the spleen cells from the mice implanted with non-metastasized sub-clones was increased. Polymorpho nuclear (PMN)-myeloid derived suppresser cells (MDSCs) were significantly increased in mice implanted with metastasized sub-clones. Our results demonstrate that OSCCs exert differential effects on the immune regulatory mechanisms, depending on their malignancy, i.e., metastatic potential.

研究分野：医歯薬学

キーワード：口腔扁平上皮癌 間葉系間質細胞 免疫抑制 fluvastatin

1. 研究開始当初の背景

我々は口腔扁平上皮癌(OSCC)の悪性化に伴い患者の末梢血液細胞の免疫応答能が特異的な制御を受け、悪性度の診断指標となりうることを報告してきた。癌による免疫系制御には癌関連線維芽細胞(CAF)のような間葉系細胞が重要な役割を果たす。一方、スタチン系薬剤は間葉系細胞の免疫制御を阻害し、さらに腎癌や大腸癌などに対して増殖抑制やアポトーシス誘導を示すことが報告されているが、OSCC細胞やCAFの関与する免疫系制御に対する作用は知られていない。本研究では当初、OSCCが間葉系間質細胞を介してどのように免疫系を制御するのかを解明し、スタチン系薬剤がOSCC細胞の生理活性やCAFを介した免疫制御に及ぼす影響を観察して、直接または間接的に抗腫瘍効果を発揮し得るか検討すると共に、OSCC発症とスタチン服用歴との関連について、疫学的検証を試みることを目指していた。しかしながら、免疫系との関連が期待されていたfluvastatinは、間葉系細胞の感受性が非常に高く、様々な手法を試みたが十分なviabilityを維持しながら当初予定していたHLA抗原の発現変化等の状況を観測することが実質的に困難だった。従って、本計画ではOSCCが転移能を獲得する過程において発揮する免疫制御機構のメカニズムとシグナル分子の詳細な解明を目指すこととした。

2. 研究の目的

本研究ではまず、C3Hマウス頬部自然発症扁平上皮癌(OSCC)の転移に伴う悪性形質の推移を実験的に再現するための培養細胞系や動物実験系を構築し、特に転移形質の強いOSCCが、そうでないものに比べ移植マウスの免疫系をどのように修飾するかを観察した。具体的にはまず、移植マウスのTh1/Th2免疫反応の動態変化を観察し、同様の移植マウスに於いて、腫瘍組織内および脾臓におけるMDSCの変化を観察した。それらの結果に基づき、OSCC細胞の悪性形質(特に転移形質の獲得過程において)が宿主免疫系に与える影響をより詳細に検討することを目指した。

3. 研究の方法

- 1) Sq-1979サブクローン群の樹立; OSCC(Sq1979)移植C3Hマウスの原発巣および転移リンパ節巣よりSq-233-1, Sq-233-11細胞および、L2-3, L3-5, L5-11, L6-8, L6-9の各細胞を樹立した。
- 2) *In vitro* および *in vivo* における腫瘍の増殖速度、生着率、移植マウスの生存日数を測定した。
- 3) マウス脾細胞の採取とサイトカイン

産生能の測定; マウスから脾臓を摘出し、抗CD3抗体によりT細胞特異的に刺激し、上清に出るサイトカインをELISA法で測定した。

- 4) Flow cytometry (FACS) 解析; MDSC観察のため、腫瘍および脾臓からの細胞の単離し、Flow cytometry (FACS) 解析した。

4. 研究成果

1) 悪性度の異なるマウスOSCCのin vivoおよびin vitro実験系の構築と発現遺伝子の検討

本研究ではC3Hマウス頬部自然発症扁平上皮癌細胞株を同系統マウスの側腹皮下または頭頸部皮下に移植し原発巣および転移リンパ節由来のサブクローンSq233細胞およびL細胞群を樹立した。そこで、それらサブクローン群の悪性形質を比較検討するとともに、悪性度の高いL細胞群で高発現する遺伝子を同定し、それらマーカー遺伝子候補がヒトOSCCおよび白板症組織においても悪性形質のマーカーとなりうるか検討した。

結果

Sq-1979サブクローン群の*in vitro*および*in vivo*における増殖速度;

*in vitro*における倍加時間は、Sq-1979細胞群がおよそ11時間、Sq233細胞群では12から16時間、L細胞群では11時間から18時間を示し、L細胞群は親細胞のSq-1979に比べ倍加時間が有意に延長していた。一方、C3H/HeNマウスの側腹皮下に移植し、*in vivo*における倍加速度を比較すると、Sq系およびSq233系細胞では10日から18日を要するのに対して、L系細胞では親細胞のSq1979に比べて、ほぼ8日以内であり、特にL6-8およびL-9の倍加時間は5日と短く、*in-vivo*においてL系細胞は、親細胞のSq-1979に比べ増殖速度が有意に速いことが示された(表1)。

表1 *in vivo* および *in vitro* における OSCC 細胞の増殖速度

		in vivo tumor growth		in vitro cell growth	
		(day)	SD	(h)	SD
Original cells	Sq-1979	20.1 ± 9.8		10.1 ± 0.2	
Original sub-clones	Sq-1979-1	11.6 ± 7.3*		11.0 ± 3.3	
	Sq-1979-2	14.8		11.8 ± 1.0	
	Sq-1979-3	12.3		11.6 ± 0.8	
Primary tumor	Sq-233-1	12.0 ± 5.8		12.7 ± 0.5	
	Sq-233-11	17.5 ± 6.9		16.0 ± 4.8	
Lymph node meta	L2-3	8.3 ± 5.6**		12.1 ± 0.3*	
	L3-5	8.1 ± 3.5**		11.6 ± 1.1*	
	L5-11	7.3 ± 5.7**		15.4 ± 1.2*	
	L6-8	4.4 ± 0.8**		14.1 ± 0.4*	
	L6-9	5.6 ± 1.7**		18.6 ± 2.5*	

n=3 (except for Sq1979-2,-3)
Mann-Whitney U-test *:p<0.05 **:p<0.01 vs Original

Sq-1979 サブクローン群移植マウスにおける生着率；

1 × 10⁵ 個の細胞を C3H/HeN マウスの側腹皮下に移植すると、L2-3 細胞を除く L 系細胞は、20%から 100%の生着率を示したのに対して、Sq 系および Sq-233 系細胞では、233-1 細胞が 20%の生着を示した以外は生着しなかった。10⁶ 個の細胞を移植すると、すべての L 系サブクローンで 79%以上の生着が見られ、Sq 系および Sq233 系細胞でも比較的高い生着が観察された（表 2）。

表 2 OSCC 細胞移植後の生着率

OSCC cell lines	Take rate (%)			
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
Sq-1979-original	nd	0	87.5	98.0
Sq-1979-1	nd	0	100	91.7
Sq233-1	nd	0	60	87.5
Sq233-11	nd	20	100	100
L2-3	0	0	82.5	nd
L3-5	0	20	79.3	nd
L5-11	40	100	100	nd
L6-8	nd	nd	100	nd
L6-9	100	80	100	nd

n=5 per each well nd; not determined

Sq-1979 サブクローン群移植マウスの生存日数；

1 × 10⁶ 個の Sq-1979-1 細胞と Sq-233-1 細胞の移植 C3H/HeN マウスでは、130 日以上生存が確認されたのに対して、L5-11, L6-8, および L6-9 細胞移植群では 80 日以下で、有意に生存日数が短縮していた。一方、L2-3 および L3-5 細胞移植群の生存率は、Sq-1979-1 細胞や Sq-233-1 細胞移植群と比較して有意な差は見られなかった（表 3）。

表 3 OSCC 移植マウスの生存日数

OSCC cell lines	Mean of survival time (days)	±	SD
Sq-1979-1	138	±	39
Sq-233-1	146	±	24
L2-3	99	±	18
L3-5	113	±	25
L5-11	81	±	8*
L6-8	57 [#]		
L6-9	60	±	4*

n=3 (except for L6-8) # n=2 Avarage * p < 0.05 vs Sq-1979-1 p-value (Mann Whitney U-test)
Control group has survived more than a year.

2. マウス口腔扁平上皮癌細胞株 Sq1979, Sq233 および転移型クローン L5 による Th1 免疫反応の抑制と Th2 免疫反応の特異的な制御

次に我々は、OSCC の悪性形質が患者免疫系に与える影響をより詳細に検討する目的で、マウス OSCC 株を用いた癌移植実験系を構築し、宿主免疫能の動態変化を検討し

た。

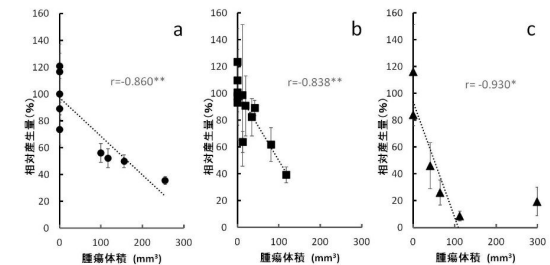
結果

OSCC 移植マウス脾細胞におけるサイトカイン産生能の変化；

OSCC 細胞移植マウスの脾細胞を、抗 CD3 抗体にて刺激培養し、培養上清に分泌されたサイトカイン濃度を ELISA 法で測定した。Th1 型のサイトカインである IFN- γ の産生量は、Sq1979, Sq233 及び L5 移植マウスのすべてにおいて腫瘍体積の増大に伴って有意に減少した（図 3 a, b, c）。一方、Th2 型サイトカインの IL-10 は、親細胞の Sq1979 移植マウスで腫瘍体積の増大に比例して増加したが（図 4a）、L5 では逆に低下し（図 6c）、Sq233 では変化が見られなかった（図 4b）。同じく Th2 型の IL-4 では、Sq1979 移植マウスで腫瘍体積の増大に比例して上昇する場合と変化しない場合があり一定の結果が得られなかった（図 5a）。一方、Sq233 では腫瘍体積と IL-4 産生量の相関が認められず（図 5b）、逆に L5 では低下した（図 5c）。

図 3 T リンパ球刺激に対する脾細胞の IFN- γ 産生能

OSCC 細胞株を C3H/HeN マウス側腹皮下に移植し、1 カ月（Sq1979 移植群(a)および Sq233 移植群(b)）あるいは 3 週（L5 移植群(c)）後に脾臓を採取した。単離した脾細胞を試験管内で抗 CD3 抗体（2C11）を用いて T 細胞受容体を刺激培養した。



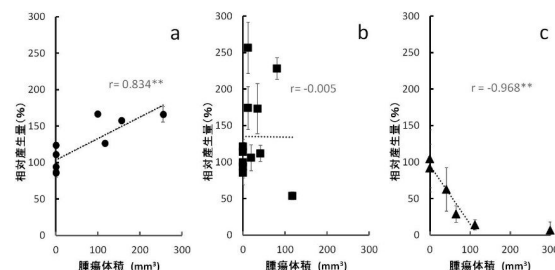
各値は平均値 ± 標準偏差

差(n=3)で示す。r: 相関係数, *: p < 0.05, **: p < 0.01

図 4 T リンパ球刺激に対する脾細胞の IL-10 産生能

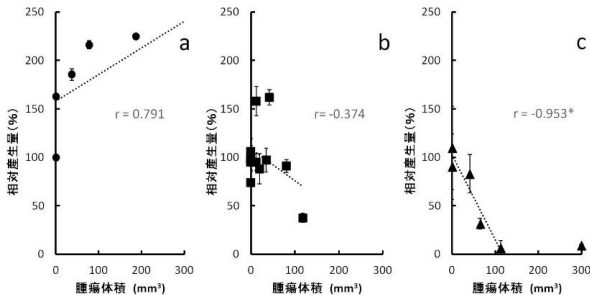
OSCC 細胞株を C3H/HeN マウス側腹皮下に移植し、1 カ月（Sq1979 移植群(a)および Sq233 移植群(b)）あるいは 3 週（L5 移植群(c)）後に脾臓を採取した。単離した脾細胞を試験管内で抗 CD3 抗体（2C11）を用いて T 細胞受容体を刺激培養した。

各値は平均値 ± 標準偏差(n=3)で示す。r: 相関係数, **: p < 0.01



能

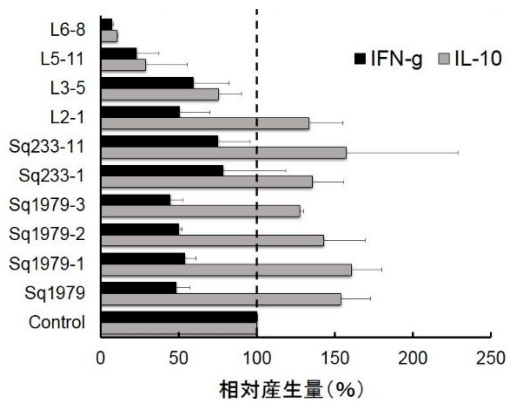
OSCC 細胞株を C3H/HeN マウス側腹皮下に移植し、1 カ月 (Sq1979 移植群(a)および Sq233 移植群(b))あるいは 3 週 (L5 移植群(c))後に脾臓を採取した。単離した脾細胞を試験管内で抗 CD3 抗体 (2C11) を用いて T 細胞受容体を刺激培養した。各値は平均値 ± 標準偏差 (n=3) で示す。r : 相関係数, * : $p < 0.05$



OSCC 移植マウスにおける T リンパ球刺激に対する脾細胞の IFN- γ および IL-10 産生能

OSCC に対する生体の免疫反応を比較するために、各サブクローンを C3H マウスの側腹皮下に移植し、3 週後に摘出した脾細胞 T 細胞特異的刺激因子である抗 CD3 抗体にて刺激培養を行い、ELISA 法を用いてサイトカイン産生能を検討した。その結果、コントロール (即ち非移植マウス脾細胞) に比べ脾細胞の IFN- γ 産生能は全てのクローンで抑制され、一方、IL-10 は Sq1979 および 233 細胞群ではコントロールに比べ増強するが、転移型の L 細胞の殆どで誘導が減弱していた (図 6)。

図 6 OSCC 移植マウス脾細胞のサイトカイン産生能の変化



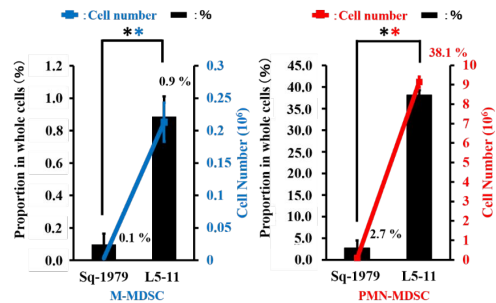
3) マウス口腔扁平上皮癌細胞株 Sq1979 および L5 移植マウスにおける骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の動態

次に我々は、Sq-1979 および L 細胞群の一つである L5-11 細胞を同系統マウスに移植し、腫瘍組織内および脾臓における MDSC の変化を観察して OSCC 細胞の悪性形質の獲得に伴って引き起こされる免疫制御機構の変化について検討した。

結果

腫瘍組織における MDSC 分画の分布
腫瘍組織内における M-MDSC の総数および分画の比率は、Sq-1979 移植マウス群 (平均 0.003×10^6 個, 0.1%) に比べ L5-11 移植マウス群 (平均 0.2×10^6 個, 0.9%) で有意に高かった (図 7)。腫瘍組織内の PMN-MDSC の総数および細胞分画の比率も同様に、Sq-1979 移植マウス群 (平均 0.01×10^6 個, 2.7%) に比べ L5-11 移植マウス群 (平均 9.14×10^6 個, 38.1%) において顕著に高い値を示した。また、総数において PMN-MDSC は M-MDSC より 30 倍以上高かった。

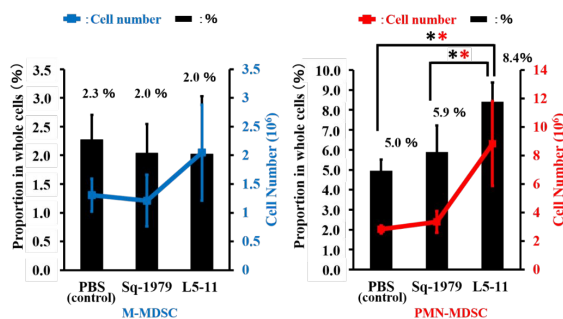
図 7: Sq-1979 および L5-11 由来腫瘍組織における M-MDSC および PMN-MDSC の比率。CD11b⁺ 細胞および MDSC の総細胞数および総細胞数に対する MDSC の比率を、それぞれのグラフの縦軸左と棒グラフ、および縦軸右と折れ線グラフに示す (* : $P < 0.05$, $n = 12$)。



脾臓における MDSC 分画の分布

脾臓内における M-MDSC の総数および分画の比率は、コントロール群 (平均 1.2×10^6 個, 2.3%), Sq-1979 移植マウス群 (平均 1.3×10^6 個, 2.0%), L5-11 移植マウス群 (平均 2.0×10^6 個, 2.0%) の間で、有意な差は観察されなかった (図 8)。脾臓内における PMN-MDSC の総数および分画の割合は、L5-11 移植マウス群 (平均 8.8×10^6 個, 8.4%) では Sq-1979 移植マウス群に比べ、有意に高い値が観察された (図 9)。一方、コントロール群 (平均 2.8×10^6 個, 5.0%) と Sq-1979 移植マウス群 (平均 3.4×10^6 個, 5.9%) との間では、有意な差は観察されなかった (図 8)。

図 8 : Sq-1979 および L5-11 移植マウス群の脾細胞における M-MDSC および PMN-MDSC の比較。CD11b⁺ 細胞および MDSC の総細胞数および総細胞数に対する MDSC 分画の比率を、それぞれのグラフの縦軸左と棒グラフ、および縦軸右と折れ線グラフに示す (* : $P < 0.05$, $n = 12$)。



以上の結果から、OSCCはその転移質の違いに応じて、PMN-MDSCを介する場合や介さない場合を含め、患者の抗腫瘍免疫系を特異的に制御することが示された。さらに本研究は今後さらにそのメカニズムや因子の解明に貢献することが強く示唆された。

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)

Masuda J, Takayama E, Strober W, Satoh A, Morimoto Y, Honjo Y, Ichinose T, Tokuno S, Ishizuka T, Nakata T, Mizutani A, Umemura N, Kitani A, Fuss IJ, Shigehiro T, Kawaki H, Mizuno-Kamiya M, Kondoh N, Seno M. Tumor growth limited to a single site vs tumor growth in multiple sites exhibit differential effects on systemic immunities. *Oncol Rep*, in press

Adachi M, Mizuno-Kamiya M, Takayama E, Kawaki H, Inagaki T, Sumi S, Motohashi M, Muramatsu Y, Sumitomo S, Shikimori M, Yamazaki Y, Kondoh N. Gene expression analyses associated with malignant phenotypes of metastatic subclones derived from a mouse oral squamous cell carcinoma cell line, Sq-1979. *Oncol Lett*, in press

Sumi S, Umemura N, Takayama E, Ohkoshi E, Adachi M, Mizuno-Kamiya M, Kawaki H, Sumitomo S, Kondoh N. Metastasized murine oral squamous cell carcinoma cells induce intratumoral polymorphonuclear myeloid derived suppressor cells. *Oncol Rep*, 37: 2897-2904, 2017, DOI: 10.3892/or.2017.5575

Adachi N, Takayama E, Adachi M, Mizuno-Kamiya M, Kawaki H, Takeuchi H, Kubo S, Ishigami H, Kurachi M, Kondoh N. Promotion of nickel (Ni) allergy by anamnestic sensitization with a bacterial component, lipopolysaccharide (LPS), in mice. *Open Dent J*. 2016, 10:531-537.

Naganawa K, Takayama E, Adachi M, Mitsudo K, Iida M, Kamiya-Mizuno M, Kawaki H, Ichinose M, Motohashi M, Muramatsu Y, Tohnai I, Sumitomo S, Shikimori M, Kondoh N. Producing Capabilities of Interferon-gamma and Interleukin-10 in Peripheral Blood from Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Open Dent J*. 2015 Mar 31;9:120-4. doi: 10.2174/1874210601509010120. eCollection 2015.

Iida M, Takayama E, Naganawa K, Mitsudo K, Adachi M, Baba J, Fujimoto-Muto M, Motohashi M, Mizuno-Kamiya M, Kawaki H, Kioi M, Ichinose M, Sumitomo S, Muramatsu Y, Shikimori M, Tohnai I, Kondoh N. Increase of Peripheral Blood CD57+ T-Cells in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 34(10):5729-34, 2014.

〔学会発表〕(計 15 件)

- (1) 鷺見成紀, 高山英次, 伊藤宏衣, 神谷真子, 川木晴美, 近藤信夫, 住友伸一郎. 口腔扁平上皮癌の原発巣と転移巣における骨髄由来免疫抑制. 第 61 回日本口腔外科学会. 2016 年 11 月 25 日 ~ 27 日(幕張)
- (2) 奥野公巳郎, 川木晴美, 田中雅士, 河野哲, 近藤信夫, 吉田隆一. オートクレーブ滅菌象牙質顆粒の骨補填材としての機能評価. 第 144 回日本歯科保存学会平成 28 年度春季大会(栃木). 2016 年 6 月 9 日 ~ 10 日(栃木)
- (3) 新谷耕平, 川木晴美, 近藤信夫, 堀田正人. 真空紫外光照射チタンの親水性維持と骨髄由来幹細胞の動態. 日本バイオマテリアル学会第 11 回関西若手研究発表会. 2016 年 8 月 6 日.
- (4) 石樽大嗣, 川木晴美, 新谷耕平, 巽勇介, 梅村直己, 神谷真子, 高山英次, 堀田正人, 近藤信夫. Surface pre-reacted glass ionomer (S-PRG) フィラー抽出液のヒト歯髄由来幹細胞の動態におよぼす影響. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016 年 8 月 24 日 ~ 26 日(札幌).
- (5) 巽勇介, 川木晴美, 新谷耕平, 石樽大嗣, 梅村直己, 神谷真子, 高山英次, 堀田正人, 近藤信夫. Surface pre-reacted glass ionomer (S-PRG) フィラーのイオン溶出特性評価. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016 年 8 月 24 日 ~ 26 日(札幌).
- (6) 奥野公巳郎, 川木晴美, 田中雅士, 瀧谷佳晃, 河野哲, 梅村直己, 神谷真子, 高山英次, 吉田隆一, 近藤信夫. オートクレーブ滅菌象牙質顆粒 / 幹細胞ハイブリッド骨補填材の機能評価. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016 年 8 月 24 日 ~ 26 日(札幌).
- (7) 新谷耕平, 川木晴美, 石樽大嗣, 巽勇介, 梅村直己, 神谷真子, 高山英次, 堀田正人, 土井豊, 近藤信夫. 真空紫外光(VUV)照射後に各種条件下で保存した親水化チタン基板の特性解析. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016 年 8 月 24 日 ~ 26 日(札幌).
- (8) 高橋潤, 川木晴美, 近藤雄三, 梅村直己, 神谷真子, 高山英次, 土井豊, 永原國央, 近藤信夫. 炭酸含有アパタイト骨補填材の破骨細胞分化に及ぼす影響. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016 年 8 月 24 日 ~ 26 日(札幌).
- (9) 鷺見成紀, 梅村直己, 高山英次, 伊藤宏

衣, 神谷真子, 川木晴美, 近藤信夫, 住友伸一郎. 口腔扁平上皮癌の原発巣と転移巣における骨髄由来免疫抑制細胞の検討. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016 年 8 月 24 日~26 日(札幌).

(10)伊藤宏衣, 神谷真子, 鷺見成紀, 川木晴美, 高山英次, 梅村直己, 稲垣慶則, 村松泰徳, 住友伸一郎, 近藤信夫. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016 年 8 月 24 日~26 日(札幌).

(11)稲垣慶則, 神谷真子, 梅村直己, 川木晴美, 高山英次, 伊藤宏衣, 鷺見成紀, 櫻井 学, 智原栄一, 近藤信夫. 麻酔薬が癌組織微小環境における免疫制御におよぼす影響. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会. 2016 年 8 月 24 日~26 日(札幌).

(12)奥野公巳郎, 川木晴美, 田中雅士, 河野 哲, 近藤信夫, 吉田隆一. 骨補填材として応用した象牙質顆粒中の有効成分の探索. 第 145 回日本歯科保存学会平成 28 年度秋季大会. 2016 年 10 月 27 日~28 日(松本).

(13)新谷耕平, 川木晴美, 堀口敬司, 梶本忠保, 吉成正雄, 近藤信夫, 堀田正人, 土井 豊. 真空紫外光照射後チタン基板の長期保存におけるリン酸緩衝液の効果. 第 67 回 日本歯科理工学会春季学術講演会. 2016 年 4 月 16 日~17 日.

(14)田中雅士, 川木晴美, 奥野公巳郎, 小栗健策, 森 春菜, 河野 哲, 近藤信夫, 吉田隆一. 2 種の幹細胞を用いた象牙質・幹細胞凝集複合体による歯周組織再生療法. 第 142 回日本歯科保存学会 2015 年度春季学術大会. 2015 年 6 月 25 日~6 月 6 日(福岡).

(15)高橋 潤, 川木晴美, 近藤雄三, 神谷真子 高山英次 土井 豊, 永原國央, 近藤信夫. 炭酸含有アパタイト骨補填材を用いた骨再生評価. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会・総会. 2015 年 9 月 11 日~13 日(新潟).

〔図書〕(計 1 件)
スタンダード生化学・口腔生化学 第 3 版, P54-100, p156; 池尾 隆, 加藤靖正, 近藤信夫, 自見英次郎, 鈴木直人, 平塚浩一 編, 学建書院(東京); p54-p100, p156; 2016.

〔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: (研究院)) その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 信夫 (Kondoh Nobuo)
朝日大学・歯学部・教授
研究者番号: 40202072

(2) 研究分担者

山崎 裕 (Yamazaki Yutaka)
北海道大学・歯学研究科(研究院)・教授
研究者番号: 90250464

(3) 研究分担者

藤内 祝 (Tohnai Iwai)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号: 50172127

(4) 研究分担者

光藤 健司 (Mitsudo Kenji)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号: 70303641

(5) 研究分担者

村松 泰徳 (Muramatsu Yasunori)
朝日大学・歯学部・教授
研究者番号: 30247556

(6) 研究分担者

本橋 征之 (Motohashi Masayuki)
朝日大学・歯学部・教授
研究者番号: 80396390

(7) 研究分担者

高山 英次 (Takayama Eiji)
朝日大学・歯学部・准教授
研究者番号: 70533446

(8) 研究分担者

神谷 真子 (Kamiya Masako)
朝日大学・経営学部・准教授
研究者番号: 80181907

(9) 研究分担者

川木 晴美 (Kawaki Harumi)
朝日大学・歯学部・准教授
研究者番号: 70513670