

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670825

研究課題名(和文)カルシウム感知受容体制御に着目した象牙質修復治療法の開発

研究課題名(英文)Development of the dentin-repairing therapy regulating the calcium-sensing receptor

研究代表者

前田 英史(MAEDA, HIDEFUMI)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：10284514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、カルシウム感知受容体(CaSR)を介したシグナルが硬組織形成を促す作用があることに着目し、CaSR作動薬を歯髄が露出した部位へ応用し、生体組織との接触部位に壊死層を作らず硬組織形成を促す直接覆髄材を開発することを目的とした。まずヒト歯髄細胞から、多分化能を有し間葉系幹細胞マーカーを発現するヒト歯髄幹細胞株を得た。次にこの細胞をCaSR作動薬であるカルシウムで刺激した結果、象牙芽細胞分化が亢進することを明らかにした。そこでハイドロキシアパタイトを含有したアクリル系レジンを作製し、直接覆髄材としてラットの露髄モデルに応用した結果、露髄面に硬組織形成を促す働きがあることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we looked at the positive function of the signal through calcium sensing receptor (CaSR) on hard tissue formation. We therefore aimed at developing the direct dental pulp capping material that would not induce pulp tissue necrosis beneath the pulp exposed area, but promote dentin bridge formation when it would be applied to pulp exposed portion. First we have obtained human dental pulp stem cells that showed the multi-differentiation properties and expressed mesenchymal stem cell markers. Next when this cell was treated with calcium, a potent CaSR stimulator, we found that it led to the odontoblastic differentiation. Thus, we produced the hydroxyapatite-containing acrylic resin, and then applied it to the pulp exposed model rat. Consequently, we found that this material could induce dentin bridge formation beneath the application area without triggering the necrosis of pulp tissue

研究分野：歯科保存学

キーワード：カルシウム感知受容体 歯髄幹細胞 象牙芽細胞分化 アクリル系レジン デンチンブリッジ

1. 研究開始当初の背景

露出した歯髄の保存を図ることは、歯の長期維持において重要な課題である。Ca(OH)₂ 製剤を応用した場合、接触面下には壊死層が生じ、さらにその修復機転として多孔性の骨様象牙質が形成される。近年 Mineral Trioxide Aggregate (MTA)を用いた直接覆髄法が臨床で実施されているが、やはり歯髄との界面にはMTAから遊離したCa(OH)₂の水酸化イオンにより一定の壊死層が生じる。このような壊死層または多孔性の骨様象牙質の形成は、細菌感染のターゲットや修復後漏洩の原因となり、安定した組織の治癒と予後を困難にすると考えられる。過去の研究では、Ca(OH)₂ 製剤を用いた直接覆髄症例の約2割において生存できないとの報告もある(Horstedら, 1985)。

一方、カルシウム感知受容体(CaSR)は、様々な組織の細胞外カルシウムの感知機構において働く重要な受容体だが、神経や肺の発生等にも関与し、さらに骨軟骨代謝では中心的な役割を有している(Riccardiら, 2013)。そのため、CaSR 制御に着目した calcimimetic/calciolytic therapy による硬組織治療法が近年注目されている。これまでに我々は、当研究室で樹立した未分化なヒト歯根膜細胞株(1-17細胞株, Tomokiyoら(2008))がCaSRを発現しており、その拮抗薬処理によって、細胞死を惹起することなく骨芽細胞様分化がより亢進することを報告した。またGowenら(2000)は、卵巣摘出ラットにエストロゲンとCaSR拮抗薬とを投与して骨量が回復することを報告した。一方Takaokaら(2010)は、Strontiumによる骨芽細胞のCaSRの活性化によって分化が亢進することを報告した。したがってCaSRを介したシグナルには骨芽細胞様分化を促進するが過剰な石灰化は防ぐ調節機構が存在することが推察された。

そこで本研究では、これらの結果に着目し、CaSRの制御によって、壊死層を形成せず、また骨様象牙質形成を惹起しない覆髄材を開発することとした。既に我々は、ラット歯髄組織ならびにヒト歯髄細胞がCaSRを発現していることを免疫染色法およびPCR法を用いて確認している。

2. 研究の目的

う蝕や外傷等によって歯髄が露出した症例では、感染のリスクがなければ、覆髄材を貼付してデンチブリッジの形成による治癒を促す処置が行われている。しかしながら、Ca(OH)₂ 製剤を用いた場合、歯髄細胞による象牙芽細胞分化は生じず、覆髄材下面には壊死層そして骨様象牙質が形成されるとされている。我々は、未分化なヒト歯根膜細胞株に、カルシウム感知受容体(CaSR)の拮抗薬を作用させた場合、骨芽細胞様分化が促進することを報告しており、本研究では、この結果を歯髄細胞に応用し、壊死層のない修復象牙

質の形成を促す材料及び手法の新規確立を図ることを目的とした。

3. 研究の方法

最初に本研究の方向性を確定するために、invitroでの実験を行う。ラット歯髄組織より未分化な歯髄細胞として広く認知されているSP細胞を単離し、この細胞を用いて、CaSR拮抗薬ならびに作動薬が象牙芽細胞分化に与える影響について比較検証し、分化誘導薬として有効な化合物について明らかにする。つぎにヒトプライマリー歯髄細胞を用いて、得られた結果について検証を行う。またこの分化誘導薬によって惹起される細胞内シグナルについて多角的に生化学的解析を行い、象牙細胞分化に重要なシグナル経路について解明する。さらに生体内での分化誘導薬の保持のために、最適な担体について選定する。そして最終的に生体内での有効性について検証するために、ラットを用いた露髄モデルを作製する。このモデルラットに、分化誘導薬を担体とともに応用し、一定期間の後、組織学的標本作製して覆髄材としての有効性について明らかにする。

4. 研究成果

当初は、ラット歯髄組織より幹細胞集団として認識されているSP細胞をFACSにて単離する計画であったが、十分量の細胞を得ることが困難であった。次に、ブタの歯髄細胞を用いることを計画したが、こちらも安定して細胞を入手することが困難であった。しかしながら、初代ヒト歯髄培養細胞のコロニークローニングにより、間葉系幹細胞マーカー(CD73, CD90, CD105, CD146, CD166)を高頻度に発現し、骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への分化能を有した細胞株4A-7細胞を得ることが出来たので、この細胞を実験に供した(Yoshida et al. 2016)。これに加えて、コロニー形成能を有したヒト歯髄細胞も幹細胞様細胞として実験に用いた。

4A-7細胞は、Semaphorin 3A (Sema3A)刺激によって象牙芽細胞分化、細胞増殖、遊走能、そして走化性が誘導された。またCaSRの作動薬であるカルシウムを用いて刺激を行った場合、象牙芽細胞分化が亢進することが明らかになった。さらに、Sema3Aとの同時刺激を行うことにより、相乗的に象牙芽細胞分化が促進されることが観察された。しかしながら、Sema3AそのものはCaSRの発現には影響せず、またカルシウム刺激もSema3Aの発現には影響をおよぼさなかった。

ヒト歯髄細胞を、カルシウムと同じくCaSRの作動薬であるストロンチウムで刺激した場合にも象牙芽細胞分化が亢進することが明らかとなった。次に、カルシウムおよびストロンチウム刺激培養液中にCaSRの拮抗薬(NPS)を添加した場合、象牙芽細胞分化が抑

制され、siRNA を用いた CaSR の発現抑制も、同じく象牙芽細胞分化が抑制された。カルシウムおよびストロンチウム刺激した歯髄細胞では、ERK のリン酸化が生じており、NPS および siRNA 処理した場合には、そのリン酸化が抑制された。そこで、ERK リン酸化の抑制剤を、カルシウムまたはストロンチウム刺激した歯髄細胞に投与した結果、象牙芽細胞分化が抑制された。したがって、歯髄細胞の分化には、CaSR 作動薬が、ERK のリン酸化を介して象牙芽細胞分化に促進的に働くことが示唆された(Mizumachi et al. 2017)。加えて、ヒト歯髄細胞は歯根膜細胞とは異なり、CaSR 作動薬に対して、象牙芽細胞分化が亢進することが明らかになった。またカルシウムによる CaSR の活性化に対して、TGF-beta-induced protein-h3 が抑制的に働き、さらにこのタンパクは通常、象牙芽細胞に発現しており、象牙芽細胞による象牙質形成の調節に関わる因子であることを示唆する報告も行った(Serita et al. 2017)。

以上のような結果より、CaSR の作動薬としてカルシウム成分が、歯髄細胞の象牙芽細胞分化と基質形成に重要であることが明らかになった。そこで次に、カルシウムまたはハイドロキシアパタイトを含有したアクリル系レジン(SB)を作製し、その接着特性と歯髄細胞の象牙芽細胞分化への影響、そして直接覆髄材としてラットの露髄モデルへ応用した場合のデンチンブリッジ形成への影響について検討することとした。このアクリルレジン、細胞親和性に富むことを既に報告している(Maeda et al. 2011)。

粒径が 40 nm のナノハイドロキシアパタイト (nHAP) を 10. 30. 50% 含有した SB (nHAP/SB)、および 10% CaCl₂ を含有した SB (Ca/SB)、そして無添加の SB を準備した。引っ張り試験の結果は、50% nHAP/SB および Ca/SB で有意に低下したが、他は SB と同程度の強さを示した。また 30% nHAP/SB は、歯髄細胞と培養した結果、象牙質関連遺伝子の発現を促進した。さらにラットの露髄モデルへ nHAP/SB を応用した結果、壊死層は殆ど形成されず、4 週間後にデンチンブリッジが形成されることが確認できた。またその形成量は、SB 単独よりも増加していることが確認された。しかしながらこのデンチンブリッジと直覆材との間にはわずかに生きた歯髄組織が生存していることが観察された。これは直覆材からの刺激が強く、生体が迅速にデンチンブリッジを形成したことによる可能性が考えられた。

したがって、本研究結果より、CaSR の作動薬を含有した SB は、接着性を有した新規の直接覆髄材として有効性のある材料として開発できると考えられる。しかしながら、今回開発された覆髄材には、象牙質形成の速さを

調整し、直覆材の直下に硬組織のみからなる組織形成を可能とする機能が必要となることが今後の課題として考えられた。

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14件)

Mizumachi H, Yoshida S, Tomokiyo A, Hasegawa D, Hamano S, Yuda A, Sugii H, Serita S, Mitarai H, Koori K, Wada N, Maeda H. Calcium-sensing receptor-ERK signaling promotes odontoblastic differentiation of human dental pulp cells. *Bone*. 101: 191-201, 2017.

doi: 10.1016/j.bone.2017.05.012

Serita S, Tomokiyo A, Hasegawa D, Hamano S, Sugii H, Yoshida S, Mizumachi H, Mitarai H, Monnouchi S, Wada N, Maeda H. Transforming growth factor- β -induced gene product-h3 inhibits odontoblastic differentiation of dental pulp cells. *Arch Oral Biol*. 78:135-143, 2017. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.02.018.

Yoshida S, Wada N, Hasegawa D, Miyaji H, Mitarai H, Tomokiyo A, Hamano S, Maeda H. Semaphorin 3A Induces Odontoblastic Phenotype in Dental Pulp Stem Cells. *J Dent Res*. 査読有, 95 巻, 2016, 1282-1290. doi: 10.1177/0022034516653085.

Monnouchi S, Maeda H, Yuda A, Serita S, Wada N, Tomokiyo A, Akamine A. Benzo[a]pyrene/aryl hydrocarbon receptor signaling inhibits osteoblastic differentiation and collagen synthesis of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*. 査読有, 51 巻, 2016, :779-788. doi: 10.1111/jre.12355.

Hasegawa D, Wada N, Maeda H, Yoshida S, Mitarai H, Tomokiyo A, Monnouchi S, Hamano S, Yuda A, Akamine A. Wnt5a Induces Collagen Production by Human Periodontal Ligament Cells through Transforming Growth Factor β -1-mediated Upregulation of Periostin Expression. *J Cell Physiol*. 査読有, 230 巻, 2015, 2647-2660. doi: 10.1002/jcp.24950.

Zakaria MN, Takeshita T, Shibata Y, Maeda H, Wada N, Akamine A, Yamashita Y. Microbial community in persistent apical periodontitis: a 16S rRNA gene clone library analysis. *Int Endod J*. 査読有, 48 巻, 2015, 717-728.

doi: 10.1111/iej.12361.

Monnouchi S, Maeda H, Yuda A, Hamano S, Wada N, Tomokiyo A, Koori K, Sugii H, Serita S, Akamine A. Mechanical induction of interleukin-11 regulates osteo/cementoblastic differentiation of human

periodontal ligament stem/progenitor cells. J Periodontal Res. 査読有, 50 巻, 2015, 231-239. doi: 10.1111/jre.12200.

Yuda A, Maeda H, Fujii S, Monnouchi S, Yamamoto N, Wada N, Koori K, Tomokiyo A, Hamano S, Hasegawa D, Akamine A. Effect of CTGF/CCN2 on osteo/cementoblastic and fibroblastic differentiation of a human periodontal ligament stem/progenitor cell line. J Cell Physiol. 査読有, 230 巻, 2015. 150-159. doi: 10.1002/jcp.24693.

Maeda H, Akamine A. Quest for the development of tooth root/periodontal ligament complex by tissue engineering. Integr Mol Med. 査読有, 1 巻, 2014, 22-25. doi: 10.15761/IMM.1000106.

Sugii H, Maeda H, Tomokiyo A, Yamamoto N, Wada N, Koori K, Hasegawa D, Hamano S, Yuda A, Monnouchi S, Akamine A. Effects of Activin A on the phenotypic properties of human periodontal ligament cells. Bone. 査読有, 66 巻, 2014, 62-71. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.021.

Teramatsu, Y, Maeda H, Sugii H, Tomokiyo A, Hamano S, Wada N, Yuda A, Yamamoto N, Koori K, Akamine A. Expression and effects of epidermal growth factor on human periodontal ligament cells. Cell Tissue Res. 査読有, 357 巻, 2014, 633-643. doi: 10.1007/s00441-014-1877-x.

Koori K, Maeda H, Fujii S, Tomokiyo A, Kawachi G, Hasegawa D, Hamano S, Sugii H, Wada N, Akamine A. The roles of calcium-sensing receptor and calcium channel in osteogenic differentiation of undifferentiated periodontal ligament cells. Cell Tissue Res. 査読有, 357 巻, 2014, 707-718, doi: 10.1007/s00441-014-1918-5.

Maeda H, Tomokiyo A, Wada N, Koori K, Kawachi G, Akamine A. Regeneration of the periodontium for preservation of the damaged tooth. Histol Histopathol. 査読有, 29 巻, 2014, 1249-1262.

Wada N, Maeda H, Hasegawa D, Gronthos S, Bartold PM, Menicanin D, Fujii S, Yoshida S, Tomokiyo A, Monnouchi S, Akamine A. Semaphorin 3A induces mesenchymal stem-like properties in human periodontal ligament cells. Stem Cell Dev. 査読有, 23 巻, 2014, 2225-2236. doi: 10.1089/scd.2013.0405.

[学会発表](計25件)

友清淳, 和田尚久, 濱野さゆり, 長谷川大学, 杉井英樹, 吉田晋一郎, 芹田俊, 御手洗裕美, 水町博之, 前田英史. (口演) 根管治療ならびに修復処置関連溶液によって誘導される Mineral Trioxide Aggregate の色調変化に関する比較分析. 第145回日本歯科保

存学会秋季学術大会 2016.10.27-28. 松本市

原口 晃, 吉田晋一郎, 竹下正章, 角 保徳, 西村英紀, 前田英史, 和田尚久. 紫外線照射が歯内疾患関連細菌および歯髓細胞に及ぼす影響. 第145回日本歯科保存学会秋季学術大会 2016.10.27-28. 松本市

園田麻衣, 長谷川大学, 和田尚久, 吉田晋一郎, 御手洗裕美, 友清淳, 濱野さゆり, 前田英史. R-spondin2 が未分化なヒト歯根膜細胞の線維芽細胞様分化に及ぼす影響. 第145回日本歯科保存学会秋季学術大会 2016.10.27-28. 松本市

友清淳, 和田尚久, 濱野さゆり, 長谷川大学, 杉井英樹, 吉田晋一郎, 前田英史. 歯根膜および皮膚由来ヒト人工多能性幹細胞(iPSC)を用いた神経堤細胞様細胞の樹立とキャラクタリゼーション. 第23回日本歯科医学会総会 2016.10.21.-23. 福岡市

野津葵, 友清淳, 長谷川大学, 濱野さゆり, 吉田晋一郎, 杉井英樹, 芹田俊, 水町博之, 御手洗裕美, 和田尚久, 前田英史. ヒト歯髓細胞の老化と象牙芽細胞様分化におよぼすTNF- α の影響について. 第37回日本歯内療法学会学術大会 2016.7.23-24. 名古屋市

S. Hamano, A. Tomokiyo, N. Wada, D. Hasegawa, H. Sugii, S. Yoshida, S. Serita, H. Mizumachi, H. Mitarai, H. Maeda. Directing Human iPSCs Toward PDL Stem Cells. 94th General Session & Exhibition of the IADR. June 22-25, 2016. COEX Convention Center, Seoul, Republic of Korea.

S. Yoshida, N. Wada, D. Hasegawa, A. Tomokiyo, S. Hamano, H. Mitarai, H. Sugii, H. Maeda. Semaphorin 3A Induces Odontoblastic Phenotype in Dental Pulp Stem Cells. 94th General Session & Exhibition of the IADR. June 22-25, 2016. COEX Convention Center, Seoul, Republic of Korea.

D. Hasegawa, N. Wada, S. Hamano, A. Tomokiyo, S. Yoshida, H. Mitarai, M. Sonoda, H. Sugii, H. Maeda. Identification of a Novel Periodontal Ligament Stem Cell Marker. 94th General Session & Exhibition of the IADR. June 22-25, 2016. COEX Convention Center, Seoul, Republic of Korea.

芹田俊, 友清淳, 長谷川大学, 濱野さゆり, 杉井英樹, 吉田晋一郎, 水町博之, 御手洗裕美, 和田尚久, 前田英史. 歯髓細胞における ig-h3 の発現および機能について. 第144回日本歯科保存学会春季学術大会 2016.6.9-10. 宇都宮市

濱野さゆり, 友清淳, 和田尚久, 長谷川大学, 杉井英樹, 吉田晋一郎, 芹田俊, 水町博之, 御手洗裕美, 前田英史. iPSC 細胞由来の歯根膜幹細胞様細胞の樹立. 第144回日本歯科保存学会春季学術大会 2016.6.9-10. 宇

都宮市

長谷川大学、和田尚久、濱野さゆり、友清淳、吉田晋一郎、御手洗裕美、前田英史 .MEST はヒト歯根膜幹細胞における幹細胞特性の維持に關与する . 第 144 回日本歯科保存学会春季学術大会 2016.6.9-10.宇都宮市

前田英史 .「歯根膜幹細胞の特性の解析」第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会シンポジウム 21:口腔組織幹細胞研究の現状と展望(今とこれから)2016.3.28-30.郡山市

Hidefumi Maeda. How can we save a severely-damaged tooth? Kyudai Oral Bioscience 2016. Feb. 27, 2016, Kyushu University, Faculty of Dental Science, Fukuoka

吉田晋一郎、山本直秀、和田尚久、友清淳、長谷川大学、濱野さゆり、祐田明香、御手洗裕美、杉井英樹、前田英史 . 炎症性サイトカインで刺激したヒト歯根膜細胞由来の GDNF は PC12 の神経細胞分化を促進する . 第 143 回日本歯科保存学会秋季学術大会 2015.11.12-13.東京都

水町博之、友清淳、長谷川大学、濱野さゆり、吉田晋一郎、杉井英樹、芹田俊、御手洗裕美、和田尚久、前田英史 . ヒト歯髓細胞の石灰化における Calcium-sensing receptor の關与について . 第 143 回日本歯科保存学会秋季学術大会 . 2015.11.12-13.東京都

御手洗裕美、和田尚久、前田英史、長谷川大学、吉田晋一郎、濱野さゆり、祐田明香、友清淳、赤峰昭文 . 歯根膜細胞における -SMA 発現に Transgelin が關与する . 第 142 回日本歯科保存学会春季学術大会 . 2015.6.25-26.北九州市

友清淳、前田英史、和田尚久、門野内聡、濱野さゆり、長谷川大学、祐田明香、赤峰昭文 . 歯根膜および皮膚由来ヒト人工多能性幹細胞 (iPSC) を用いた神経堤細胞様細胞の樹立とその表現型の比較 . 第 142 回日本歯科保存学会春季学術大会 . 2015.6.25-26.北九州市

S. Hamano, H. Maeda, D. Hasegawa, S. Monnouchi, N. Wada, A. Tomokiyo, A. Yuda, H. Sugii, S. Yoshida, A. Akamine. Effect of α_2 Adrenergic Receptor on Human Periodontal Ligament Cells. 93rd General Session & Exhibition of the IADR. March 11-14, 2015. Boston, USA.

D. Hasegawa, N. Wada, H. Maeda, S. Yoshida, H. Mitarai, A. Tomokiyo, S. Monnouchi, S. Hamano, A. Yuda, A. Akamine. The Effects of Wnt5a on Human Periodontal Ligament Cells. 93rd General Session & Exhibition of the IADR. March 11-14, 2015. Hynes Convention Center, Boston, USA.

A. Yuda, H. Maeda, S. Fujii, S. Monnouchi, N. Wada, A. Tomokiyo, S. Hamano, D. Hasegawa, H. Sugii, S. Yoshida, A. Akamine. Collaborative Activity of CTGF/CCN2 and

TGF- β 1 on Osteogenesis and Fibrogenesis. 93rd General Session & Exhibition of the IADR. March 11-14, 2015. Hynes Convention Center, Boston, USA.

② 長谷川大学、和田尚久、前田英史、吉田晋一郎、御手洗裕美、門野内聡、濱野さゆり、祐田明香、赤峰昭文 . Wnt5a は Ror2-JNK シグナルを介してヒト歯根膜幹細胞株の骨芽細胞様分化を抑制する . 第 141 回日本歯科保存学会秋季学術大会 . 2014.10.30-31.山形市

② 杉井英樹、前田英史、友清淳、和田尚久、門野内聡、長谷川大学、濱野さゆり、祐田明香、吉田晋一郎、赤峰昭文 : 骨芽細胞様分化における Activin A の作用は前骨芽細胞と歯根膜細胞とで相反する . 第 141 回日本歯科保存学会秋季学術大会 . 2014.10.30-31.山形市

③ 吉田晋一郎、和田尚久、前田英史、門野内聡、長谷川大学、御手洗裕美、濱野さゆり、祐田明香、杉井英樹、赤峰昭文 : Semaphorin3A がヒト歯髓幹細胞による硬組織形成に及ぼす影響 . 第 140 回日本歯科保存学会春季学術大会 . 2014.6.19-20. 大津市

④ 長谷川大学、和田尚久、前田英史、吉田晋一郎、門野内聡、御手洗裕美、濱野さゆり、祐田明香、赤峰昭文 : Wnt5a は TGF β 1 を介してヒト歯根膜細胞のコラーゲン線維形成を促進する . 第 140 回日本歯科保存学会春季学術大会 . 2014.6.19-20. 大津市

⑤ 濱野さゆり、前田英史、長谷川大学、和田尚久、友清淳、門野内聡、祐田明香、杉井英樹、赤峰昭文 : Beta2 アドレナリン受容体の作動薬および非作動薬がヒト歯根膜細胞に及ぼす影響 . 第 140 回日本歯科保存学会春季学術大会 . 2014.6.19-20. 大津市

〔図書〕(計 3 件)

Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Contribution of Stem Cells to Dental Tissue Regeneration: Isolation, Function, and Application. Frontiers in Stem Cell and Regenerative Medicine Research, vol.2, 2016. Bentham Science

Wada N, Tomokiyo A, Maeda H. Future Perspectives in Dental Stem Cell Engineering and the Ethical Considerations. Dental Stem Cells. 2016 . Springer

10) 前田英史 : 「カルシウム添加 4-META/MMA-TBB レジンの生物学的活性に關する評価」クインテッセンス出版 Year Book 2014 「今だから押さえておきたい! 世界の歯内療法の流れ」 pp142-143. 2014 .

〔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

前田 英史 (MAEDA, Hidefumi)
九州大学・大学院歯学研究院・教授
研究者番号： 10284514

(2) 研究分担者

和田 尚久 (WADA, Naohisa)
九州大学病院・教授
研究者番号： 60380466

友清 淳 (TOMOKIYO, Atsushi)
九州大学病院・講師
研究者番号： 20507777

(3) 連携研究者

該当無し
()

研究者番号：

(4) 研究協力者

該当無し
()