

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463053

研究課題名(和文) 抗炎症能力を増強した間葉系幹細胞をデバイスとする新たな歯周組織再生療法の確立

研究課題名(英文) Study of periodontal tissue regeneration by mesenchymal stem cells with enhanced anti-inflammatory effects.

研究代表者

帖佐 直幸 (Chosa, Naoyuki)

岩手医科大学・歯学部・講師

研究者番号：80326694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：間葉系幹細胞(MSCs)は、ケモカインの作用により炎症部位に遊走・集積し、抗炎症作用や組織修復に働く。本研究では歯根膜線維芽細胞(PDL-Fs)とMSCの相互作用を解明することで、歯周炎症部位におけるMSCsの役割を検討した。炎症性サイトカインはPDL-FsにおけるMCP-1の発現を促進した。PDL-Fsと直接共培養されたMSCsはSca-1、CD44の発現が増強されると共に、IL-6の発現抑制に加えIL-10及びTGF- β の発現促進が確認された。すなわち歯周炎症部位に集積したMSCsは、周囲の歯周組織構成細胞との細胞間接触を介した相互作用によって、抗炎症作用が増強されると示唆された。

研究成果の概要(英文)：Mesenchymal stem cells (MSCs) are migrated into the inflammatory tissues by chemokines, such as SDF-1 and MCP-1, following which the effects as anti-inflammatory and tissue repair. In this study, we investigate the interaction with MSCs and periodontal ligament fibroblasts (PDL-Fs), and then examine the role of the MSCs in periodontitis accompanied by tissue disruption. Inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, and TNF- α were promoted the expression of a chemokine, MCP-1, in the PDL-Fs. Expression of MSC marker such as Sca-1 and CD44 were enhanced in MSCs that are directly co-cultured with PDL-Fs. Importantly, in conjunction with suppression of a pro-inflammatory cytokine, IL-6, expression and promotion of anti-inflammatory cytokines, IL-10 and TGF- β , expression were observed. These results were suggested that anti-inflammatory effects of the MSCs is enhances, which interacts with the periodontal tissue cells by cell-cell adhesion in periodontitis.

研究分野：口腔生化学

キーワード：歯周組織再生 間葉系幹細胞 炎症性サイトカイン アンタゴニスト 細胞治療

1. 研究開始当初の背景

骨吸収を伴った重篤な歯周炎は、主として局所に浸潤したマクロファージから分泌される IL-1、IL-6 といった炎症性サイトカインの作用による過剰な炎症反応が要因とされている。我々は *in vitro* における解析で、歯肉線維芽細胞を IL-1 で処理すると IL-6 の発現・分泌が亢進することを明らかにしている。さらに歯肉線維芽細胞には IL-6 レセプターの存在が認められず、IL-6 は可溶性 IL-6 受容体と結合した状態で細胞膜上に存在する gp130 に作用し、STAT3 pathway や MAP kinase カスケードを介して組織崩壊を促進することを報告している。

一方、間葉系幹細胞 (MSCs) は血行性に全身に運ばれて炎症部位に集積し、過剰な炎症反応の抑制や間質性組織修復に働くと考えられている。また、慢性歯周炎では炎症性骨吸収による歯槽骨吸収が認められる。すなわち、IL-1 や IL-6 の作用によって破骨細胞の過剰な分化誘導が促進され、過度の骨吸収が起こる。対して MSCs は骨中から放出されるカップリングファクターとして知られる骨形成因子 BMP の作用により、骨芽細胞へと分化する。骨芽細胞への分化能を有する MSCs を利用することで、歯周炎における過剰な炎症反応を抑制して炎症性骨吸収を防ぐだけでなく、骨添加も期待することができる。本研究では歯槽骨吸収を伴った重篤な慢性歯周炎治療において、MSC をセル・デバイスとした細胞治療 cell therapy の臨床応用を目指した基礎的研究ならびに有効性の証明を目的とする。

2. 研究の目的

炎症治癒後の組織修復には、結合組織構成細胞への分化能を有する MSCs が関与する。主として骨髄に存在する MSCs はケモカインの作用により炎症部位に遊走・集積し、抗炎症作用や組織修復に働くと考えられている。しかしながら、歯根膜線維芽細胞 (PDL-Fs) への炎症性サイトカインの影響や歯周組織修復におけるケモカインの影響などの詳細は明らかではない。本研究では PDL-Fs と MSCs の相互作用を解明することで、歯周炎症部位における MSC の役割を検討した。

3. 研究の方法

本研究では、我々が樹立したラット PDL-Fs (SCDC2) 及び GFP マウス骨髄由来 MSC 株である SG2 を使用した。SCDC2 を IL-1 β 、IL-6、TNF- α でそれぞれ処理し、ケモカイン SDF-1 α と MCP-1 の mRNA 発現を RT-PCR で、タンパクの分泌を ELISA 法により調査した。次に SDF-1 α と MCP-1 による SCDC2 と SG2 の

細胞遊走促進効果を trans-well migration assay を用いて、メンブレンを通過した細胞の数を計測することで評価した。さらに SG2 と SCDC2 を直接共培養したものと、trans-well system を用いて細胞間接触しないように共培養 (間接共培養) したものをそれぞれ 48 時間培養後、SG2 の MSC マーカー (Sca-1、CD44、CD90) 発現をフローサイトメトリーで、各種サイトカインの mRNA 発現を RT-PCR で、また培養上清中に含まれる各種サイトカインの発現を ELISA 法にてそれぞれ検討した。

4. 研究成果

SCDC2 を IL-1 β 、IL-6、TNF- α で処理したところ、MCP-1 の発現が増強された (図 1)。興味深いことに SDF-1 ならびに MCP-1 は SG2 の遊走能を促進する一方、SCDC2 の遊走能は促進しなかった。また SG2 を SCDC2 と直接共培養することで、SG2 において MSC マーカー Sca-1、CD44 の発現が上昇する (図 2) と共に、炎症性サイトカイン IL-6 の発現が抑制され、抗炎症作用を有する IL-10 及び TGF- β の発現が促進された (図 3)。一方で trans-well system を用いて細胞間接触させずに液性因子を作用させたところ、IL-6 の発現抑制及び IL-10、TGF- β の発現促進は確認されなかった。

以上の結果から、炎症性サイトカイン刺激により PDL-Fs が分泌したケモカインは、MSCs にパラクリンに作用することで炎症部位への遊走を促進することが示された (図 4)。また、炎症部位に集積した MSCs は PDL-Fs との細胞間相互作用を介して未分化能を維持するとともに、炎症性サイトカインの分泌を抑制し、抗炎症性サイトカインの分泌を促進することが示唆された。さらに、それらの MSCs の性質は SCDC2 からの液性因子ではなく、細胞間接触によって制御されている可能性が示唆された。すなわち、歯周炎症部位に集積した MSCs は周囲の歯周組織構成細胞との細胞間接触を介した相互作用によって、抗炎症作用が増強されると示唆された。

本研究で MSC を利用した細胞治療の可能性が高まることで、近い将来、国民を悩ます歯周炎の克服に繋がる可能性がある。さらに本研究の成果は歯周炎のみならず、慢性関節リウマチなど炎症性骨吸収を伴った炎症性疾患の治療法の確立にも寄与するものである。

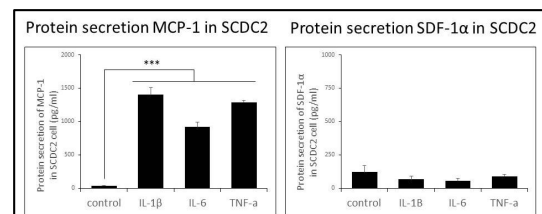


図 1. 炎症性サイトカインによるケモカインの発現誘導

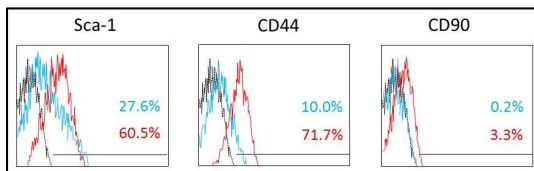


図 2 . 直接共培養による MSC マーカーの発現誘導

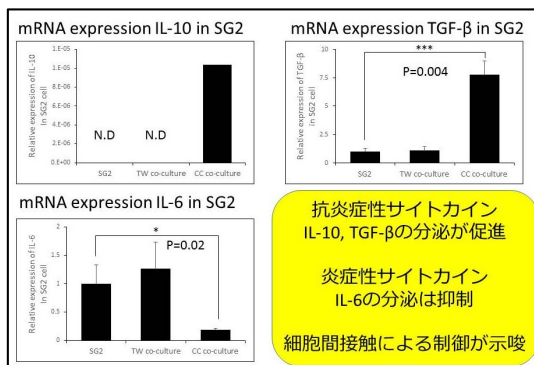


図 3 . 直接共培養による炎症関連サイトカインの発現

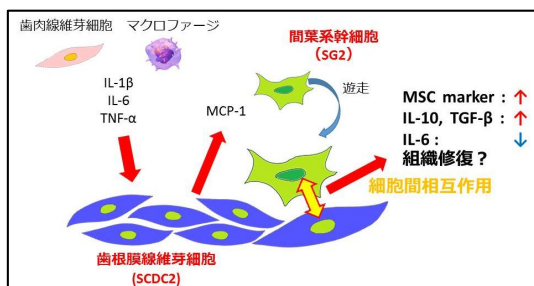


図 4 . 炎症部位における MSCs と PDL-Fs の相互作用

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 19 件)

1) Komatsu Y., Ibi M., Chosa N., Kyakumoto S., Kamo M., Shibata T., Sugiyama Y., Ishisaki A. "Zoledronic acid suppresses transforming growth factor-(TGF-)-induced fibrogenesis by human gingival fibroblasts possibly through down-regulation of TGF- type I receptor expression". International Journal of Molecular Medicine, 38:139-147, 2016.

2) Igarashi Y.*, Chosa N.*, Sawada S., Kondo H., Yaegashi T., Ishisaki A. "VEGF-C and TGF- reciprocally regulate mesenchymal stem cell commitment to differentiation into lymphatic endothelial or osteoblastic phenotypes". International Journal of Molecular

Medicine, 37:1005-1013, 2016. *co-first authors.

3) Sawada S.*, Chosa N.*, Takizawa N., Yokota J., Igarashi Y., Tomoda K., Kondo H., Yaegashi T., Ishisaki A. "Establishment of mesenchymal stem cell lines derived from the bone marrow of GFP-transgenic mice exhibiting diversity in intracellular TGF- and BMP signaling". Molecular Medicine Reports, 13:2023-2031, 2016. *co-first authors.

4) Furukawa S.*, Kuwajima Y.*, Chosa N., Satoh K., Ohtsuka M., Miura H., Kimura M., Inoko H., Ishisaki A., Fujimura A., Miura H. "Establishment of immortalized mesenchymal stem cells derived from the submandibular glands of tdTomato transgenic mice". Experimental and Therapeutic Medicine, 10:1380-1386, 2015. *co-first authors.

5) Akazawa Y., Hasegawa T., Yoshimura Y., Chosa N., Asakawa T., Ueda K., Sugimoto A., Kitamura T., Nakagawa H., Ishisaki A., Iwamoto T. "Recruitment of mesenchymal stem cells by stromal cell-derived factor 1 in pulp cells from deciduous teeth". International Journal of Molecular Medicine, 36:442-448, 2015.

6) Taira M., Hatakeyama W., Yokota J., Chosa N., Ishisaki A., Takafuji K., Kihara H., Kondo H., Hattori M. "Tracking GFP-labeled transplanted mouse MSC in nude mice using in vivo fluorescence imaging". Nano Biomedicine, 6:73-77, 2014.

7) Tamaoki N., Takahashi K., Aoki H., Iida K., Kawaguchi T., Hatakeyama D., Inden M., Chosa N., Ishisaki A., Kunisada T., Shibata T., Goshima N., Yamanaka S., Tezuka K. "The homeobox gene DLX4 promotes generation of human induced pluripotent stem cells". Scientific Reports, 4:7283, 2014.

8) Asano T., Taoka M., Yamauchi Y., Everroad C.R., Seto Y., Isobe T., Kamo M., Chosa N. "Re-examination of a -chymotrypsin-solubilized laccase in the pupal cuticle of the silkworm, Bombyx mori: insights into the regulation system for laccase activation during the ecdysis process". Insect Biochemistry and Molecular Biology, 55:61-69, 2014.

9) Aomatsu E., Takahashi N., Sawada S., Okubo N., Hasegawa T., Taira M., Miura H.,

Ishisaki A., Chosa N. "Novel SCRG1/BST1 axis regulates self-renewal, migration, and osteogenic differentiation potential in mesenchymal stem cells". Scientific Reports, 4:3652, 2014.

10) Matsui M., Chosa N., Shimoyama Y., Minami K., Kimura S., Kishi M. "Effects of tongue cleaning on bacterial flora in tongue coating and dental plaque: A crossover study". BMC Oral Health, 14:4, 2014.

11) Aomatsu E. *, Chosa N. *, Nishihira S., Sugiyama Y., Miura H., Ishisaki A. "Cell-cell adhesion through N-cadherin enhances VCAM-1 expression via PDGFR in a ligand-independent manner in mesenchymal stem cells". International Journal of Molecular Medicine, 33:565-572, 2014. *co-first authors.

12) Yokota J., Chosa N., Sawada S., Okubo N., Takahashi N., Hasegawa T., Kondo H., Ishisaki A. "PDGF-induced PI3K-mediated signal enhances TGF- β -induced osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in the TGF- β -activated MEK-dependent manner". International Journal of Molecular Medicine, 33:534-542, 2014.

13) 帖佐直幸, 菊池-青松恵美子, 西平宗功, 横田潤, 高橋典子, 近藤尚知, 杉山芳樹, 三浦廣行, 石崎明. "間葉系幹細胞のstemnessを維持するシグナル伝達経路(総説)". 岩手医科大学歯学雑誌, 39:56-65, 2014.

14) Kimura H. *, Okubo N. *, Chosa N., Kyakumoto S., Kamo M., Miura H., Ishisaki A. "EGF positively regulates the proliferation and migration, and negatively regulates the myofibroblast differentiation of periodontal ligament-derived endothelial progenitor cells through MEK/ERK- and JNK-dependent signals". Cellular Physiology and Biochemistry, 32:899-914, 2013. *co-first authors.

15) Hatakeyama W., Taira M., Chosa N., Kihara H., Ishisaki A., Kondo H. "Effects of apatite particle size contained in two apatite/collagen composites on osteogenic differentiation profile in osteoblastic cells". International Journal of Molecular Medicine, 32:1255-1261, 2013.

16) Sawada S., Chosa N., Ishisaki A.,

Naruishi K. "Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1 and IL-6". Biomedical Research, 43:31-40, 2013.

17) Takizawa N., Sawada S., Chosa N., Ishisaki A., Naruishi K. "Secreted caveolin-1 enhances periodontal inflammation by targeting gingival fibroblasts". Biomedical Research, 43:1-11, 2013.

18) Saito D., Kyakumoto S., Chosa N., Ibi M., Takahashi N., Okubo N., Sawada S., Ishisaki A., Kamo M. "Transforming growth factor- β 1 induces epithelial-mesenchymal transition and integrin α 3 β 1-mediated cell migration of HSC-4 human squamous cell carcinoma cells through Slug". Journal of Biochemistry, 153:303-315, 2013.

19) Mikami T., Hada T., Chosa N., Ishisaki A., Mizuki H., Takeda Y. "Expression of WT1 (Wilms' tumor 1) in oral squamous cell carcinoma". Journal of Oral Pathology and Medicine, 42:133-139, 2013.

〔学会発表〕(計34件)

1) 菊池(青松)恵美子 帖佐直幸 横田聖司 佐藤和朗 石崎明 "間葉系幹細胞由来ペプチド SCRG1 は RANKL 誘導性破骨細胞分化を抑制する" 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会, 2015.12.

2) 木村仁迪 帖佐直幸 客本斉子 大久保直登 加茂政晴 佐藤和朗 石崎明 "成長因子が歯周靭帯由来血管内皮前駆細胞(EPC)の分化に与える影響について" 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会, 2015.12.

3) 横田聖司 帖佐直幸 衣斐美歩 菊池(青松)恵美子 木村仁迪 客本斉子 加茂政晴 三浦廣行 佐藤和朗 石崎明 "顎関節組織由来細胞における TGF- β 誘導性抗炎症性作用発現の調節機構を明らかにする研究" 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会, 2015.12.

4) 鈴木啓太 滝沢尚希 帖佐直幸 客本斉子 加茂政晴 八重柏隆 石崎明 "歯根膜線維芽細胞との細胞間相互作用は間葉系幹細胞の抗炎症作用を増強する" 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会, 2015.12.

5) 樋野雅文 齋藤大嗣 帖佐直幸 客本斉子 柴田敏之 石崎明 水城春美 加茂政晴 "TGF

- 1刺激によりWnt5bを介して発現増大するMMP-10はヒト扁平上皮癌細胞株HSC-4の浸潤能に關与する” 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会, 2015.12.

6) 小松ゆう子 衣斐美歩 帖佐直幸 客本斉子 加茂政晴 柴田敏之 杉山芳樹 石崎明 “Zolerdronic acidはTGF- β タイプレセプターの発現を低下させることにより筋線維芽細胞への分化を阻害する” 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会, 2015.12.

7) 横田聖司 帖佐直幸 衣斐美歩 菊池恵美子 木村仁迪 客本斉子 加茂政晴 佐藤和朗 石崎明 “TGF- β 刺激により顎関節組織由来細胞が示す病的機能変化の調節機構を明らかにする研究” 第57回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2015.9.

8) 客本斉子 滝沢尚希 島杏奈 帖佐直幸 加茂政晴 大久保直登 衣斐美歩 八重柏隆 石崎明 “マウス骨髄由来間葉系幹細胞は共培養下で未分化単球/マクロファージ系細胞をCD206陽性の免疫抑制性(M2)マクロファージに分化誘導する” 第57回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2015.9.

9) 五十嵐靖之 帖佐直幸 客本斉子 加茂政晴 近藤尚知 石崎明 “VEGF-Cは骨髄由来間葉系幹細胞の増殖や遊走を促進する” 第57回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2015.9.

10) 小松ゆう子 衣斐美歩 帖佐直幸 客本斉子 加茂政晴 杉山芳樹 石崎明 “Zolerdronic acidはTGF- β 刺激による歯肉線維芽細胞の受容体発現に伴うSmad-経路を介した線維化機構を阻害する” 第57回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2015.9.

11) 帖佐直幸 石崎明 “異なる間葉系幹細胞の協調的作用を利用した歯周組織再生” 第57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), 2015.9.

12) 浅川剛吉 宮本洋一 吉村健太郎 長谷川智一 帖佐直幸 石崎明 山下一恵 嘉手納未季 馬目瑤子 栗谷未来 上條竜太郎 船津敬弘 “ヒトDown症候群歯根膜由来細胞におけるSDF-1発現解析” 第53回日本小児歯科学会大会, 2015.5.

13) 長谷川智一 赤澤友基 吉村善隆 帖佐直幸 浅川剛吉 杉本明日菜 北村尚正 上田公子 中川弘 白石真紀 石崎明 岩本勉 “乳歯歯根膜由来細胞のSDF-1を介した歯周組織恒常性に関わる細胞間相互作用” 第53回日本小児歯科学会大会, 2015.5.

14) 小松ゆう子 衣斐美歩 澤田俊輔 星秀樹 帖佐直幸 客本斉子 加茂政晴 杉山芳樹 石崎明 “口腔軟組織におけるBisphosphonate製剤の作用に着目したBRONJ発症機序の探究” 第87回日本生化学会大会, 2014.10.

15) 菊池-青松恵美子 帖佐直幸 横田聖司 南順子 佐藤和朗 三浦廣行 石崎明 “SCRG1は受容体BST1を介して間葉系幹細胞のstemness維持を調節する” 第87回日本生化学会大会, 2014.10.

16) 樋野雅文 齋藤大嗣 客本斉子 帖佐直幸 衣斐美歩 吉田茉莉子 水城春美 石崎明 加茂政晴 “TGF- β 1はヒト扁平上皮癌細胞株HSC-4細胞においてMMP-10を介した浸潤能を誘導する” 第87回日本生化学会大会, 2014.10.

17) 横田潤 五十嵐靖之 帖佐直幸 鬼原英道 近藤尚知 石崎明 “VEGFはTGF- β によって誘導される間葉系幹細胞の骨分化を増強する” 第87回日本生化学会大会, 2014.10.

18) 衣斐美歩 堀江沙和 帖佐直幸 吉田茉莉子 加茂政晴 客本斉子 大塚正人 佐原資謹 藤村朗 石崎明 “ファイブロサイトに注目した顎関節領域疾患発症機構の解明” 第56回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2014.9.

19) 滝沢尚希 客本斉子 大久保直登 帖佐直幸 衣斐美歩 加茂政晴 大塚正人 八重柏隆 石崎明 “マウス骨髄由来異種細胞共培養系の確立” 第56回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2014.9.

20) 古川真司 桑島幸紀 畠山慧 帖佐直幸 佐藤和朗 大塚正人 石崎明 藤村朗 三浦廣行 “tdTomato遺伝子導入マウス唾液腺由来間葉系幹細胞株の樹立” 第56回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2014.9.

21) 帖佐直幸 石崎明 “SCRG1は受容体BST1/CD157を介して間葉系幹細胞のstemness維持に働く” 日本動物学会・平成26年度東北支部大会, 2014.7.

22) 澤田俊輔 佐々木大輔 伊東俊太郎 大川義人 帖佐直幸 石崎明 八重柏隆 “GFPマウス骨髄由来間葉系幹細胞の株化とサイトカイン関連遺伝子群の発現解析” 第140回日本歯科保存学会学術大会春季大会, 2014.6.

23) 滝沢尚希 澤田俊輔 伊東俊太郎 佐々木大輔 帖佐直幸 石崎明 八重柏隆 “GFPマウス骨髄由来間葉系幹細胞の分化能とサイトカイン受容体の発現” 第140回日本歯科保存学会学術大会春季大会, 2014.6.

24) 玉置也剛 青木仁美 飯田一規 川口知子

位田雅俊 高橋和利 帖佐直幸 石崎明 國貞隆弘 柴田敏之 五島直樹 手塚建一 “ホメオボックス遺伝子 DLX4 はヒト iPS 細胞の誘導効率を促進する” 第 13 回日本再生医療学会総会, 2014.3.

25) 青松恵美子 帖佐直幸 佐藤和朗 客本齊子 加茂政晴 三浦廣行 石崎明 “SCRG1 は受容体 BST1/CD157 を介して間葉系幹細胞の stemness 維持に働く” 第 15 回岩手軟骨・マトリックス懇話会, 2014.2.

26) 澤田俊輔 佐々木大輔 藤原英明 帖佐直幸 石崎明 八重柏隆 “IL 1ra sgp130 融合蛋白を用いた歯周炎症カスケードの制御法の検討” 岩手医科大学歯学会第 39 回総会, 2014.1.

27) 青松恵美子 帖佐直幸 大久保直登 高橋典子 客本齊子 加茂政晴 佐藤和朗 三浦廣行 石崎明 “間葉系幹細胞が分泌する SCRG1 は骨分化を抑制する” 第 55 回歯科基礎医学学会学術大会, 2013.9.

28) 横田潤 帖佐直幸 鬼原英道 近藤尚知 石崎明 “複数サイトカインによる同時刺激は間葉系幹細胞の骨分化誘導能を促進する” 第 55 回歯科基礎医学学会学術大会, 2013.9.

29) 木村仁迪 大久保直登 帖佐直幸 衣斐美歩 客本齊子 加茂政晴 金野吉晃 三浦廣行 石崎明 “EGF による PDL 由来 EPC の増殖、分化制御機構の解析” 第 55 回歯科基礎医学学会学術大会, 2013.9.

30) 長谷川智一 帖佐直幸 藤原百合 浅川剛吉 赤澤友基 吉村義隆 石崎明 三留雅人 “ヒト乳歯歯髓組織由来の不死化細胞は骨および脂肪細胞への分化能を持つ” 第 55 回歯科基礎医学学会学術大会, 2013.9.

31) 青松恵美子 帖佐直幸 大久保直登 高橋典子 客本齊子 加茂政晴 佐藤和朗 三浦廣行 石崎明 “サイトカイン様ペプチド SCRG 1 は間葉系幹細胞の骨ならびに脂肪分化を抑制する” 第 86 回日本生化学会大会, 2013.9.

32) 木村仁迪 大久保直登 帖佐直幸 衣斐美歩 客本齊子 加茂政晴 金野吉晃 三浦廣行 石崎明 “EGF が歯周靭帯由来血管内皮前駆細胞の増殖と筋線維芽細胞分化に与える影響について” 第 86 回日本生化学会大会, 2013.9.

33) 赤澤友基 帖佐直幸 吉村善隆 北村尚正 藤原百合 浅川剛吉 石崎明 長谷川智一 “ヒト乳歯歯髓細胞の細胞株樹立” 第 51 回日本小児歯科学会大会, 2013.5.

34) 長谷川智一 赤澤友基 帖佐直幸 吉村善隆 北村尚正 藤原百合 浅川剛吉 石崎明 “ヒト乳歯歯髓細胞株における FGF-2 による SDF-1 発現調節機構の解析” 第 51 回日本小児歯科学会大会, 2013.5.

〔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
帖佐 直幸 (Chosa Naoyuki)
岩手医科大学・歯学部・講師
研究者番号：80326694

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
石崎 明 (Ishisaki Akira)
岩手医科大学・歯学部・教授
研究者番号：20356439