

平成 31 年 5 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11827

研究課題名(和文) 歯周炎病態形成におけるTRPチャンネルを介した神経-骨代謝ネットワークの解明

研究課題名(英文) Interaction Between Neural and Non-Neuronal Cells in the Pathogenesis of Periodontitis.

研究代表者

高橋 直紀 (Takahashi, Naoki)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：80722842

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：歯周炎は歯槽骨の吸収を特徴とする慢性炎症性疾患であり、主要な歯の喪失原因である。近年同定されたTRPV1タンパクは、様々な炎症性疾患に関与することが知られているが、歯周炎への関与はほとんど報告がない。実験的歯周炎モデルマウスにおいて、TRPV1ノックアウトマウスは歯槽骨破壊が亢進することが確認された。そのメカニズムとして、TRPV1の活性化によって産生誘導される神経ペプチドCGRPが破骨細胞分化を抑制することが示唆された。TRPV1アゴニストであるカプサイシンを実験的歯周炎モデルマウスに投与することで歯周炎が抑制された。以上より、TRPV1が歯周炎の病態形成に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔領域には様々なTRPチャンネルタンパクが発現していることが報告されていることから、歯周炎のみならず様々な口腔生理機能や口腔疾患の理解を深めるという学術的意義を持つと考える。さらに、TRPチャンネルタンパクの歯周組織における役割が明らかになれば、将来的にはこれらのアゴニストもしくはアンタゴニストを歯周病の予防薬や治療薬として歯磨剤や含嗽剤として応用することが可能である。TRPチャンネルタンパクのアゴニストはカプサイシンやメントールなど、自然界に存在しているものが多く、生体親和性が高いため臨床応用しやすく、トランスレーショナルリサーチ実践の即戦力と成り得ることが社会的意義として考えられる。

研究成果の概要(英文)：However the function of TRPV1 in sensory neurons has been intensively studied in other organs, its physiological role in periodontal tissues is unclear. In this study, we found that *Trpv1*^{-/-} mice developed severe bone loss in an experimental model of periodontitis. Chemical ablation of TRPV1-expressing sensory neurons recapitulated the phenotype of *Trpv1*^{-/-} mice, suggesting a functional link between neuronal TRPV1 signaling and periodontal bone loss. TRPV1 activation in gingival nerves induced production of the neuropeptide, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and CGRP treatment inhibited osteoclastogenesis *in vitro*. Oral administration of the TRPV1 agonist, capsaicin, suppressed ligature-induced bone loss in mice with fewer tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)-positive cells in alveolar bone. These results suggest that neuronal TRPV1 signaling in periodontal tissue is crucial for the regulation of osteoclastogenesis via the neuropeptide CGRP.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周炎 神経ペプチド TRPチャンネル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯周炎は歯槽骨の吸収を特徴とする慢性炎症性疾患であり、主要な歯の喪失原因である。それに加え、様々な全身疾患のリスクファクターであることが多くの研究によって報告されている。Transient receptor potential (TRP) チャネルタンパクは、陽イオンチャネルスーパーファミリーを成している(Caterina MJ et al., Nature, 1997)。TRP チャネルタンパクは膜貫通型受容体であり、分子構造や活性化の違いから7つのサブファミリーに分類され、現在では哺乳類で計28種類のTRPチャネルタンパクが同定されている。全身の臓器、組織、細胞に広く発現しており、温度、機械刺激、化学刺激、浸透圧、酸などにより活性化されるユニークな多刺激受容体である。細胞分化、増殖、アポトーシスなどを制御することが知られており、宿主個体の維持に関わる細胞機能の制御に大きく関与している。

それらの中で最も精力的に研究が進められているTRPVサブファミリーに属するTransient Receptor Potential Vanilloid type 1 (TRPV1)は、カプサイシンなどによって活性化されるチャネルタンパクで、神経組織に発現しているTRPV1は侵害受容体として生体防御機能に関与することが報告されている(Davis JB et al., Nature, 2000)。TRPチャネルタンパクファミリーの中でも特にTRPV1は、炎症性疾患をはじめとする様々な疾患の発症・進行に密接に関与することが多く報告されている。

神経組織に発現するTRPV1チャネルは、局所における神経ペプチドの放出を誘導することが知られている。生物学的活性を有する神経ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチドやサブスタンスPは、骨代謝との関連も報告されている。外来性の細菌やウイルス、飲食物や異物が最初に体内に入る口腔に存在する感覚神経終末にはこれらTRPチャネルタンパクが選択的かつ高度に機能していることが予測される。しかしながら、神経組織に発現するTRPV1と歯周炎の関連を報告する学術論文はほとんどない。

2. 研究の目的

そこで本研究の目的は、神経ペプチドを介した骨代謝制御機構を明らかにすることで、歯周炎の病態形成におけるTRPV1の機能を解明することである。

3. 研究の方法

(1) TRPV1を介して産生誘導される神経ペプチドの同定

TRPV1の特異的アゴニストとして知られるカプサイシンを野生型マウスの食餌に0.01%の量で混和して与え、7日後に安楽死させてサンプル回収を行う。歯肉組織および三叉神経節を採取し、mRNAを抽出後、各種神経ペプチドに特異的なプライマーを用いて、遺伝子発現の有無をPCR法にて確認する。生物学的活性を持つことが報告されている神経ペプチドに関して網羅的にスクリーニングを行う。採取した歯肉組織および三叉神経節を24時間培地で培養し、上清中の各種神経ペプチドの産生パターンをELISA法にて測定する。それら神経ペプチドの同定を確認するために、歯肉組織および三叉神経節を固定後、パラフィン包埋を行い、免疫染色法にて検出を行う。

(2) 神経ペプチドが骨代謝能に及ぼす影響の検討

同定された神経ペプチドが骨芽細胞および破骨細胞の分化・増殖に及ぼす影響をin vitroにて検討する。骨芽細胞の分化誘導、もしくは破骨細胞の分化抑制によって、歯槽骨吸収が抑えられることを期待する。骨芽細胞様細胞株MC3T3-E1を播種し、骨芽細胞分化誘導試薬加えたMEM培地にて10日間培養を行う。培養時には同定された神経ペプチドのリコンビナントタンパクをそれぞれ添加し、添加していない群との比較検討を行う。細胞増殖能は、培養上清を除去後にMTTを添加して反応後、細胞を溶解してプレートリーダーにて吸光度を測定する。また、硬組織形成の酵素マーカーであるアルカリホスファターゼ(ALP)をALP染色にて、石灰化した硬組織をアリザリンレッド染色にて検出し、骨形成能を評価する。さらに、mRNAを抽出後、骨形成に関連する遺伝子に関して定量的PCRを行い、比較検討を行う。破骨細胞前駆細胞であるRAW264.7細胞を播種し、破骨細胞分化誘導剤であるRANKLを加えたMEM培地にて10日間培養を行う。LPS刺激により破骨細胞分化が促進されることが知られていることから、歯周病原細菌であるPorphyromonas gingivalis由来のLPSを添加し、歯周炎の病態を模した系を確立する。そこに、各種神経ペプチドをそれぞれ添加し、添加していない群と比較検討を行う。細胞増殖能はMTTアッセイにて行う。また、破骨細胞マーカーである酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(TRAP)の染色を行い、破骨細胞への分化能を比較する。さらに、破骨細胞分化に関連する遺伝子に関して定量的PCRを行う。

(3) TRPV1を介した歯周炎抑制効果の検討

申請者が以前確立した歯牙結紮歯周炎モデルにTRPV1アゴニスト投与もしくは各種神経ペプチド投与を行い、歯周炎の重症度を比較検討することで、TRPV1を介した歯周炎の抑制効果を検証する。全身麻酔下にてC57BL/6マウスの上顎左側第二臼歯に絹糸(5-0)を結紮し、7日後に安楽死させてサンプル採取を行う。TRPV1アゴニストであるカプサイシンもしくは各種神経ペプチドのリコンビナントタンパクは食餌に混和し、歯牙結紮の7日前から計14日間投与を行う。上顎の歯槽骨吸収量を歯周炎の重症度として比較検討を行う。また、歯肉組織からmRNAを抽出後、通常法に則りcDNAを合成し、各種炎症性サイトカイン・骨代謝関連遺伝子に特異的なプライ

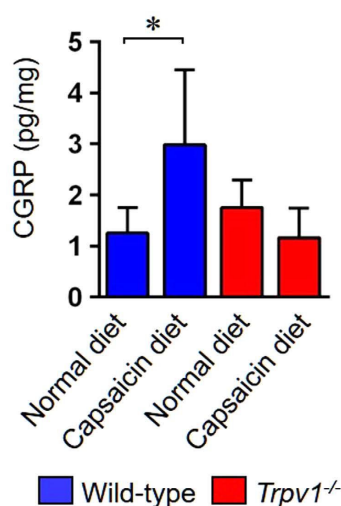
マーを用いて定量的 PCR にて解析を行う。歯周組織のパラフィン切片を作製し、ALP 染色・アリザリンレッド染色にて骨芽細胞分化能を、TRAP 染色にて破骨細胞分化能を比較検討する。また、これらの応答がそれぞれの受容体を介した特異的な反応であることを確認するために、各種受容体遺伝子が欠失したノックアウトマウスを用いて同様の実験を行う。

4. 研究成果

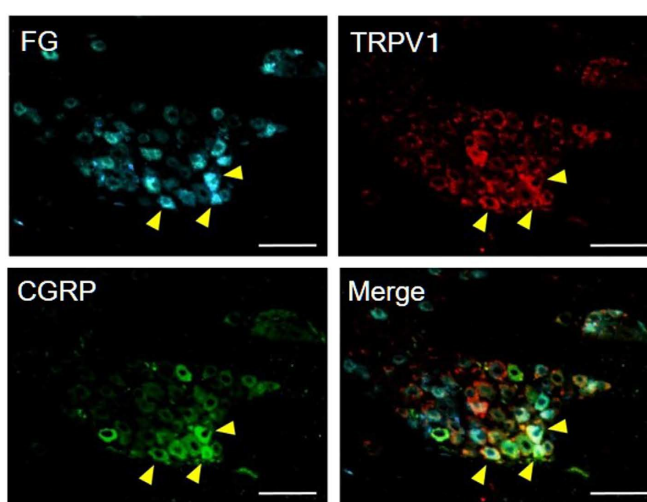
(1) TRPV1 を介して産生誘導される神経ペプチドの同定

TRPV1 のアゴニストであるカプサイシンを野生型マウス(Wild-type)およびTRPV1 ノックアウトマウス(*Trpv1*^{-/-})に投与し、安楽死させて三叉神経節を採取し、培養液中で 24 時間培養し、上清中の神経ペプチド CGRP の産生量を ELISA 法にて測定した。カプサイシン投与によって CGRP の産生が誘導されることが確認された。一方で、TRPV1 ノックアウトではカプサイシン投与によって産生誘導されなかったことから、カプサイシンは TRPV1 依存的に CGRP を産生することが示唆された(図 1)。また、三叉神経節の蛍光免疫染色の結果、TRPV1 と CGRP が共局在していることが観察された。歯肉組織から注入した逆行性トレーサーFluoro-gold (FG) が陽性の神経線維も認められたことから、歯肉中に存在する神経線維上に TRPV1 と CGRP が発現していることが示唆された(図 2)。

(図 1)



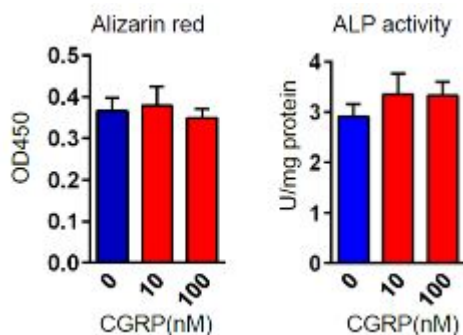
(図 2)



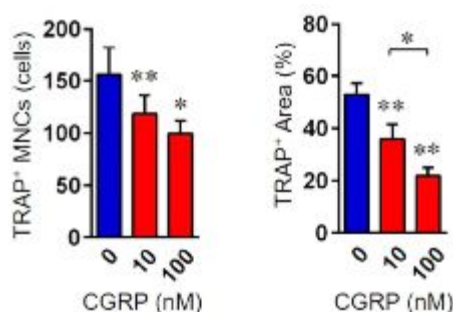
(2) 神経ペプチドが骨代謝能に及ぼす影響の検討

CGRP が骨芽細胞および破骨細胞の分化・増殖に及ぼす影響を *in vitro* にて検討した。骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 を播種し、骨芽細胞分化誘導試薬を加えた α -MEM 培地にて 10 日間培養を行った。CGRP のリコンビナントタンパクをそれぞれ添加し、添加していない群との比較検討を行った。石灰化能をアリザリンレッド染色にて、アルカリホスファターゼ(ALP)を ALP 染色にて評価したが、CGRP 添加による差は認められなかった(図 3)。一方で、破骨細胞前駆細胞である RAW264.7 細胞を播種し、破骨細胞分化誘導剤である RANKL を加えた α -MEM 培地にて 10 日間培養を行ったところ、CGRP 添加により破骨細胞分化が有意に抑制されることが確認された。これらのことから CGRP は骨芽細胞ではなく、破骨細胞に影響を与えることが示唆された。

(図 3)



(図 4)

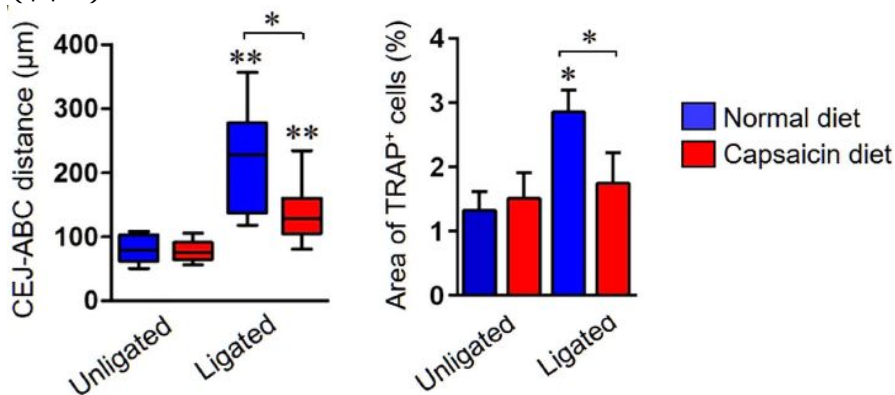


(3) TRPV1 を介した歯周炎抑制効果の検討

歯牙結紮歯周炎モデルにカプサイシン投与を行い、歯周炎の重症度を比較検討した。その結果、カプサイシン投与群は非投与群に比較して、歯槽骨吸収が有意に抑制されており、歯槽骨表面に存在する破骨細胞数も有意に少ないことが確認された(図 5)。一方で、TRPV1 ノックアウト

マウスおよび RTX マウスにカプサイシンを投与しても歯周炎の抑制効果は認められなかったことから、神経に発現する TRPV1 が歯周炎の抑制に影響を与えることが示唆された。また、マウス歯周組織の免疫組織染色によって CGRP 陽性の神経線維が歯槽骨表層の TRAP 陽性細胞に近接していることが確認された。

(図5)



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計11件)

- Nakajima M, Hosojima M, Tabeta K, Miyauchi S, Yamada-Hara M, Takahashi N, Miyazawa H, Matsuda-Matsukawa Y, Sato K, Sugita N, Komatsu Y, Ishikawa T, Akiishi K, Yamazaki K, Kato K, Saito A, Yoshie H: 2-Microglobulin and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Potential Novel Urine Biomarkers in Periodontitis: A Cross-Sectional Study in Japanese. *Int J Dent*. 2019 Mar 20;2019:1394678. doi: 10.1155/2019/1394678. eCollection 2019.
- Sulijaya B, Takahashi N, Yamada M, Yokoji M, Sato K, Aoki-Nonaka Y, Nakajima T, Kishino S, Ogawa J, Yamazaki K: The anti-inflammatory effect of 10-oxo-trans-11-octadecenoic acid (KetoC) on RAW 264.7 cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *J Periodontal Res*. 2018 Oct;53(5):777-784. doi: 10.1111/jre.12564.
- Yamada M, Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, Yokoji M, Sulijaya B, Maekawa T, Ushiki T, Mikami Y, Hayatsu M, Mizutani Y, Kishino S, Ogawa J, Arita M, Tabeta K, Maeda T, Yamazaki K: A bacterial metabolite ameliorates periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier disruption via GPR40 signaling. *Sci Rep*. 2018 Jun 13;8(1):9008. doi: 10.1038/s41598-018-27408-y.
- Tabeta K, Hosojima M, Nakajima M, Miyauchi S, Miyazawa H, Takahashi N, Matsuda Y, Sugita N, Komatsu Y, Sato K, Ishikawa T, Akiishi K, Yamazaki K, Kato K, Saito A, Yoshie H: Increased serum PCSK9, a potential biomarker to screen for periodontitis, and decreased total bilirubin associated with probing depth in a Japanese community survey. *J Periodontal Res*. 2018 Jun;53(3):446-456. doi: 10.1111/jre.12533.
- Tabeta K, Du X, Arimatsu K, Yokoji M, Takahashi N, Amizuka N, Hasegawa T, Crozat K, Maekawa T, Miyauchi S, Matsuda Y, Ida T, Kaku M, Hoebe K, Ohno K, Yoshie H, Yamazaki K, Moresco EMY, Beutler B: An ENU-induced splice site mutation of mouse *Col1a1* causing recessive osteogenesis imperfecta and revealing a novel splicing rescue. *Sci Rep*. 2017 Sep 15;7(1):11717. doi: 10.1038/s41598-017-10343-9.
- Sato K, Takahashi N, Kato T, Matsuda Y, Yokoji M, Yamada M, Nakajima T, Kondo N, Endo N, Yamamoto R, Noiri Y, Ohno H, Yamazaki K: Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Sci Rep*. 2017 Jul 31;7(1):6955. doi: 10.1038/s41598-017-07196-7.
- Matsuda Y, Kato T, Takahashi N, Nakajima M, Arimatsu K, Minagawa T, Sato K, Ohno H, Yamazaki K: Ligature-induced periodontitis in mice induces elevated levels of circulating IL-6 but shows only weak effects on adipose and liver tissues. *J Periodontal Res*. 2016 Oct;51(5):639-46. doi: 10.1111/jre.12344.
- Nakajima M, Arimatsu K, Minagawa T, Matsuda Y, Sato K, Takahashi N, Nakajima T, Yamazaki K: Brazilian propolis mitigates impaired glucose and lipid metabolism in experimental periodontitis in mice. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Aug 30;16(1):329. doi: 10.1186/s12906-016-1305-8.

Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, de Jong PR, Bertin S, Tabeta K, Yamazaki K: Neuronal TRPV1 activation regulates alveolar bone resorption by suppressing osteoclastogenesis via CGRP. *Sci Rep*. 2016 Jul 8;6:29294. doi: 10.1038/srep29294.

Bertin S, Aoki-Nonaka Y, Lee J, de Jong PR, Kim P, Han T, Yu T, To K, Takahashi N, Boland BS, Chang JT, Ho SB, Herdman S, Corr M, Franco A, Sharma S, Dong H, Akopian AN, Raz E: The TRPA1 ion channel is expressed in CD4+ T cells and restrains T-cell-mediated colitis through inhibition of TRPV1. *Gut*. 2017 Sep;66(9):1584-1596. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310710.

de Jong PR, Taniguchi K, Harris AR, Bertin S, Takahashi N, Duong J, Campos AD, Powis G, Corr M, Karin M, Raz E: ERK5 signalling rescues intestinal epithelial turnover and tumour cell proliferation upon ERK1/2 abrogation. *Nat Commun*. 2016 May 17;7:11551. doi: 10.1038/ncomms11551.

[学会発表](計 30 件)

Takahashi N, Yamada M, Sulijaya B, Maeda T, Tabeta K, Yamazaki K: A bacterial metabolite prevents *P. gingivalis*-induced gingival epithelial barrier disruption in mice model. International Niigata-Taiwan Universities Collaborative Dental Research Symposium 2019. Taipei, Taiwan, March 9, 2019.

Yamada-Hara M, Takahashi N, Matsuda-Matsukawa Y, Sato K, Yokoji-Takeuchi M, Sulijaya B, Tabeta K, Yamazaki K: A Bioactive Metabolite Prevents *P. gingivalis*-Induced Gingival Epithelial Barrier Disruption. International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment, Phuket, Thailand, February 11, 2019.

Sulijaya B, Yamada-Hara M, Yokoji-Takeuchi M, Yamazaki K, Matsugishi A, Tsuzuno T, Takahashi N, Tabeta K, Yamazaki K: Bioactive Metabolite Prevents Alveolar Bone Loss in Periodontitis Model Through Its Antimicrobial Effect. International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment, Phuket, Thailand, February 11, 2019.

Yokoji-Takeuchi M, Takahashi N, Matsuda-Matsukawa Y, Yamada-Hara M, Sulijaya B, Tabeta K, Yamazaki K: The Anti-Oxidative Function of a Bioactive Microbial Metabolite in Gingival Epithelial Cells. International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment, Phuket, Thailand, February 11, 2019.

Takahashi N, Matsuda-Matsukawa Y, Sato K, Maeda T, Yamazaki K, Tabeta K: Interaction Between Neural and Non-Neuronal Cells in the Pathogenesis of Periodontitis. International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment, Phuket, Thailand, February 11, 2019.

Yokoji M, Takahashi N, Matsuda Y, Yamada M, Sulijaya B, Tabeta K, Nakajima T, Yamazaki K: The Anti-Oxidative Function of 10-Oxo-trans-11-octadecenoic Acid in Gingival Epithelial Cells. 96th General session of the IADR, London, July 25-28, 2018.

Yamada M, Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, Yokoji M, Sulijaya B, Tabeta K, Nakajima T, Yamazaki K: Preventive Effect of Microbial Metabolite on Periodontitis in Mice. 96th General session of the IADR, London, July 25-28, 2018.

Takahashi N, Yamada M, Matsuda Y, Sato K, Yokoji M, Sulijaya B, Tabeta K, Nakajima T, Maeda T, Yamazaki K: 10-Hydroxy-cis-12-Octadecenoic Acid Ameliorates Gingival Epithelial Barrier Disruption via GPR40-ERK Signaling. 96th General session of the IADR, London, July 25-28, 2018.

Yamada M, Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, Yokoji M, Sulijaya B, Tabeta K, Nakajima T, Yamazaki K: Beneficial role of a microbial metabolite on gingival epithelial barrier. The 65th Annual Meeting of the JADR, Tokyo, November 18, 2017.

Yamazaki K, Sato K, Takahashi N, Kato T, Matsuda Y, Yokoji M, Yamada M, Yamazaki K, Nakajima T, Ohno H: Periodontopathic bacteria increases the severity of collagen-induced arthritis by affecting gut microbiota. PgMelbourne2017, Melbourne, May 15, 2017.

Sato K, Takahashi N, Nakajima M, Kato T, Matsuda Y, Yokoji M, Yamada M, Ohno H, Yamazaki K: Periodontopathic bacteria increases the risk of rheumatoid arthritis by affecting gut immune system. International Congress of Immunology 2016, Melbourne, August 21-26, 2016.

横地麻衣, 高橋直紀, 松田由実, 山田美生, Benso Sulijaya, 多部田康一, 山崎和久: 新規機能性脂肪酸の歯肉上皮細胞における抗酸化ストレス作用の検討. 平成 30 年度新潟歯学会第 2 回例会, 新潟, 2018 年 11 月 10 日, 2018.

Benso Sulijaya, Naoki Takahashi, Miki Yamada, Mai Yokoji, Keisuke Sato, Yukari Aoki-Nonaka, Kazuhisa Yamazaki: G-protein-coupled receptor 120 mediates the anti-inflammatory effect of KetoC on macrophages induced with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. 平成 30 年度新潟歯学会第 1 回例会, 新潟, 2018 年 6 月 30 日, 2018.

山田美生, 高橋直紀, 松田由実, 佐藤圭祐, 横地麻衣, 多部田康一, 中島貴子, 山崎和久: 口腔細菌脂質代謝に由来する機能性脂肪酸 HYA は歯肉上皮バリア機能を強化することで歯周炎の発症を抑制する. 平成 30 年度新潟歯学会第 1 回例会, 新潟, 2018 年 6 月 30 日, 2018.

横地麻衣, 多部田康一, 高橋直紀, 宮沢春菜, 松田由実, 佐藤圭祐, 山田美生, Benso Sulijaya, 山崎和久: P. gingivalis 感染における PCSK9 産生の誘導機構. 平成 30 年度新潟歯学会第 1 回例会, 新潟, 2018 年 6 月 30 日, 2018.

両角俊哉, 保苅崇大, 野村 隆, 久保田健彦, 小松康高, 高橋直紀, 奥田一博, 三辺正人, 吉江弘正: 広汎型重度慢性歯周炎患者において歯周組織再生療法と局所矯正治療により改善を認めた一症例. 第 61 回春季日本歯周病学会学術大会, 東京, 2018 年 6 月 2 日, 日本歯周病学会誌 第 60 巻春季特別号: 150 頁, 2018.

Benso Sulijaya, Naoki Takahashi, Miki Yamada, Mai Yokoji, Keisuke Sato, Yukari Aoki-Nonaka, Takako Nakajima, Kazuhisa Yamazaki: Bioactive metabolite inhibits proinflammatory cytokines by macrophage treated with Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide via G-protein-coupled receptor 120. 第 61 回春季日本歯周病学会学術大会, 東京, 2018 年 6 月 1 日, プログラムおよび演題抄録集: 119 頁, 2018.

日吉 巧, 土門久哲, 永井康介, 前川知樹, 高橋直紀, 米沢大輔, 田村 光, 吉田明弘, 寺尾 豊, 吉江弘正: Aggregatibacter actinomycetemcomitans による歯周組織破壊メカニズムの解析. 第 61 回春季日本歯周病学会学術大会, 東京, 2018 年 6 月 1 日, 第 61 回春季日本歯周病学会学術大会 プログラム・抄録集: 128 頁, 2018.

横地麻衣, 高橋直紀, 松田由美, 山田実生, Benso Sulijaya, 多部田康一, 中島貴子, 山崎和久: 新規機能性脂肪酸の歯肉上皮細胞における抗酸化ストレス作用の検討. 第 61 回春季日本歯周病学会学術大会, 東京, 2018 年 6 月 1 日, プログラムおよび演題抄録集: 114 頁, 2018.

杉田典子, 車 玉蘭, 高橋直紀, 高見澤圭, 吉江弘正: P. gingivalis LPS 刺激 THP-1 細胞における UCP2 の炎症制御機能. 日本歯周病学会 60 周年記念京都大会, 京都, 2017 年 12 月 16 日, プログラム及び演題抄録集: 197 頁, 2017.

他 10 件

〔図書〕(計 1 件)

山崎和久, 高橋直紀, 五味一博: 第 1 部 臨床研究からのエビデンス 1) 歯周病と血管障害, 「歯周病と全身の健康」(日本歯周病学会 編), 10-26 頁, 日本歯周病学会, 東京, 2016.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 多部田 康一

ローマ字氏名: Koichi Tabeta

所属研究機関名: 新潟大学

部局名: 医歯学系

職名: 教授

研究者番号(8 桁): 20401763

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 山崎 和久

ローマ字氏名: Kazuhisa Yamazaki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。