

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09885

研究課題名(和文) 口腔常在菌による誤嚥性肺炎発症機構の分子的解析と宿主リスク評価法

研究課題名(英文) Molecular analysis and host risk rating system of the aspiration-related pneumonia onset mechanism due to the oral indigenous bacterium

研究代表者

山口 泰平 (Yamaguchi, Taihei)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授

研究者番号：80230358

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)：3種類の菌体表層物質のリコンビナントタンパク(Saf2, Saf3, Agl/II)のマウス肺の標的物質の分離、同定を行った。その結果、コアタンパクであるSaf3が肺細胞抽出液中のgp-340タンパクと結合することが明らかになった。Saf2は分子量100Kda、120Kdaの物質と結合した。Saf2タンパクの中間部分に存在する20アミノ酸からなるペプチド部分が結合に関与していた。また本菌は宿主の血液を作用させると容易に殺菌されることが明らかになった。このことは実験に供した菌株の抵抗性が低いのか、特に宿主の抵抗性が低い場合にのみ感染するのかという新たな疑問を呈することとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

誤嚥性肺炎は高齢者、障害者さらには周術期の患者さんなどで重要な感染症のひとつである。口腔常在菌が不顕性誤嚥により肺に侵入し、抵抗力が低下した状態では肺炎を引き起こす。誤嚥性肺炎は複数の種類の細菌による複合感染が多く、原因菌の特定は単純ではないが、本研究で対象にしているアンギノーサスグループレンサ球菌は代表的なものである。細菌と宿主組織との分子的な結合は感染の第一歩であり、相互の結合因子を同定して結合機構を解明することは感染予防、治療に際して重要である。本研究では肺、脳への感染機構の一部を明らかにすることができた。さらに発展することでハイリスク患者の抽出、相応した予防対処法が確立できる。

研究成果の概要(英文)：I performed separation and identification of the target material(s) of the mouse lung in the use of the recombinant protein (Saf2, Saf3, Agl/II), which are components of fimbriae in *Streptococcus intermedius*. As a result, it was revealed that Saf3 which was core protein was combined with gp-340 protein in pulmonary cell extract. In contrast Saf2 was combined with materials of molecular weight 100Kda, 120Kda. The peptide moiety consisting of 20 amino acids, which there was in the intermediate portion of the Saf2 protein participated in the adherence. In addition, it was revealed that the bacteria were sterilized easily by incubation with human blood or serum. This will present a new question, whether the resistive strength of the strain which I offered for an experiment is low level, or only compromised host could be infected by the bacteria.

研究分野：予防歯科学

キーワード：口腔細菌 誤嚥性肺炎 日和見感染 口腔ケア レンサ球菌 表層線毛 付着因子 病原因子

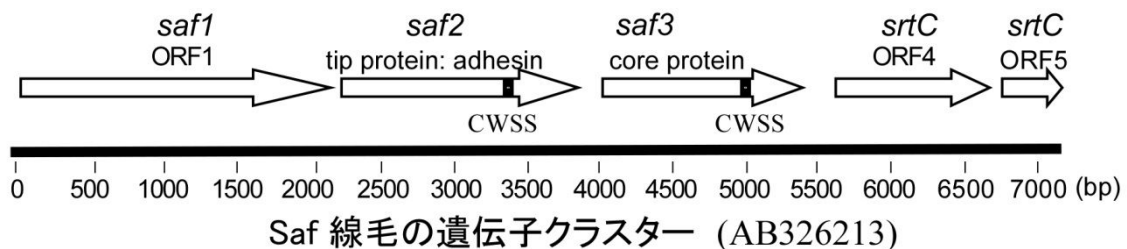
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化学療法が発達した現在、細菌感染症は激減し、以前のような脅威ではなくなった。しかし耐性菌の出現や、高齢者、有病者に対して弱毒菌を含めた新たな脅威が生じており、死亡原因は肺炎が第3位を占めている。肺炎は全ての死亡原因の30%以上を占め、その中でも周術期、高齢者の誤嚥性肺炎は高頻度に発症している。これらには化学療法薬の使用による治療が行われており、耐性菌、薬剤感受性など詳細に調べられている(金子ら 日本化学療法学会雑誌 55:378 - 381 2007)。しかし宿主の状態により致死状況に至ることは珍しくなく薬剤による治療の限界を示しており、別のアプローチの併用が必要である。そのひとつが口腔ケアによる機械的な感染源の除去、低減であり、現在、積極的に普及、実施されてきている。本研究では、さらに別のアプローチとして病原機構の解析と個々人の常在細菌叢における原因菌の保有状況を調べることで、個人レベルでのリスク診断を実施し、予防に結び付けることができないか検討するものである。

口腔アンギノサスグループレンサ球菌は重度う蝕による根尖膿瘍の原因になるだけでなく、基礎疾患を有しているヒトでは時として誤嚥性肺炎や脳、肝臓の膿瘍をひき起こすことが報告されており、鹿児島大学病院でも事例がある。我々は長年、口腔アンギノサスグループレンサ球菌のひとつであるインターメディウスレンサ球菌について病原性の研究を進めてきた。病態の解明、診断、予防法、治療法の確立には分子レベルでの解析が不可欠である。本菌の病原因子はいくつか報告があるものの、実際の感染、発病に際しての分子機構の解析は未だ不明瞭である。感染の成立には最初に病原体と宿主が特異的に結合することが重要である。細菌感染の成立においては菌体側、宿主側双方について定着因子の解析がされ、相当数の研究が蓄積されている。これらの知見に基づいてカギとカギ穴の関係で定着機構が説明されることが多い。一部の細菌は付着結合因子として菌体表層の線毛を有することが知られており、線毛を介した口腔への定着機構について詳細に研究が進められている。この線毛は一部のグラム陽性菌で認められているものであり、ソーテース酵素関連のものもいくつか報告されている(Wu C. et. al. J. Bacteriol. 194:2531-2519 2012)。我々もインターメディウスレンサ球菌について菌側の付着因子が菌体表層の線毛であること、宿主側因子は唾液プロリンリッチタンパクであることを示した。さらに口腔内常在菌の多くが唾液凝集素を介した口腔組織への定着・感染機構を利用していることが確認されている。遺伝子解析の結果、本線毛は下図に示すように5つの遺伝子のクラスターからなり、ソーテースC酵素(遺伝子:srtC)によりコアタンパク Saf3 が縦列に重合して巨大な線毛構造を形成していた。さらに変異体を使った実験から、このコアタンパクが唾液プロリンリッチタンパクを認識していることが判明した。しかし深部臓器への感染機構の解析は不十分であり、宿主標的物質の同定、感染機構についての報告は少ない。他の菌種についての既報では深部臓器への線毛による付着機能はコアタンパクではなく線毛の先端に位置するチップタンパクに存在していた。そこで、インターメディウスレンサ球菌でも線毛のチップタンパクと思われる Saf2 に宿主への付着機能があり、深部感染に関与している可能性が示唆された。脳や肝臓の膿瘍で分離される菌はアンギノサスグループレンサ球菌の中でもインターメディウスレンサ球菌が優位を占めている。これまでの研究から本研究の対象である線毛は遺伝子、タンパクの両方でインターメディウスレンサ球菌に限局しており、このことから宿主の深部感染への本線毛の関与が示唆されている。

我々のこれまでの解析で口腔への定着とその後の肝臓への定着では異なる機構が働いていることを示した。一方で肺への感染機構はまだほとんど分っていない。口腔細菌の感染では多くの菌種で共通の機構を使っていることが示唆されており、本菌での解析が、誤嚥性肺炎予防の足掛かりになることを期待している。

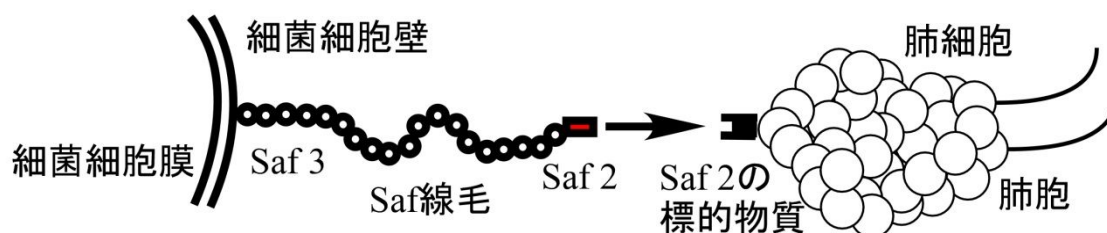


2. 研究の目的

一般には細菌感染症は抗生物質の投与により予防、治療が行われている。しかし疾患により長期に亘って抗生物質、ステロイドなどが投与されている患者さんでは耐性菌の発生などで化学療法が有効でない場合も多い。疾患は発症後の治療よりも予防することで、身体的な面だけでなく、経済的にもメリットが大きい。このためには、事前にハイリスク者を簡便にスクリーニ

ングすることが肝要である。アンギノースグループレンサ球菌は肺炎や深部膿瘍などの原因になるが、そのメカニズムはよく分かっていない。

第1の目的: 同定済の表層線毛を用いて宿主の肺の標的分子を同定して感染機構を解析する。: これまでの研究により、口腔インターメディウスレンサ球菌の臨床分離株から線毛を同定、精製し、上に示した遺伝子情報まで決定している。構成遺伝子を操作した変異体の解析からコアタンパク Saf3 に唾液凝集素への結合能が確認できたが、本来付着因子と考えられる線毛先端に位置するチップタンパク Saf2 の役割は未確認である。本研究では、Saf2 タンパクが肺への感染の成立に重要な働きをしている、との仮説に基づき感染機構を解析していくことを目的とする。細菌とその線毛、そして標的の宿主細胞とその標的物質の感染模式図を下に示す。本研究の第1の目的はチップタンパク (Saf2) の宿主肺の標的物質を同定することである。感染宿主の病変でも特定の臓器に限局して病変を作るのは、これらの細胞が特異的に標的物質を有していることを示唆している。この目的には遺伝子操作により作成したチップタンパクを精製して、これに付着する宿主肺の細胞成分を精製、同定する。この段階で細菌側付着因子と宿主側標的因子を決定できるので、分子構造解析を行うことで両分子間の結合機構を解析する。



第2の目的: 本菌種はいくつかの病原因子が報告されているが、実際の患者さんから分離した菌株について表層線毛を含めた遺伝子診断を行い、主要な因子を特定する。: アンギノースグループレンサ球菌では、これまでに10数個の病原因子が報告されているが、主要なものとしての決定的な証拠はない。そこで実際の肺炎患者と健常者の口腔のそれぞれの分離菌株について、本線毛を含めた既報の各病原因子の遺伝子スクリーニングを行なうことにより病気との関連付けを行う。これにより主要な病原因子が特定できる。このアプローチは本研究の主要な部分であり、そのまま特色、独創的な点になる。

第3の目的: 実際の術後期の患者さんを対象に術後肺炎の発症と本線毛と他の病原因子を有している菌の保有率を調べることでスクリーニング法を開発し、リスク判定基準を作成する。この成果としてハイリスク者に対して、より積極的な予防対策が可能となる。: 主要な病原因子が特定されればヒト口腔の材料(歯垢、唾液、舌苔)を披検材料として、簡便な遺伝子検査によりハイリスク菌株の保菌者の特定が可能になる。口腔常在菌叢の細菌構成は個人間でかなりの相違が報告され、その多くは生涯を通じてよく保存されている。このため、発症前に個人について特定の病原因子を持つ細菌を保有しているかどうかの情報は、その後のリスク、予後判定する上で有効である。個人別のリスク診断が可能になれば患者さん毎に適切な予防管理プログラムの立案が可能になる。応用例としてハイリスク者に対しては肺炎予防で実施されているようなワクチン開発などの、より積極的な予防対策が可能となり、以後の疾患の発症を抑えられるだけでなく、ひいては国民医療費の削減にもつながる。

3. 研究の方法

インターメディウスレンサ球菌の線毛のチップタンパクを用いて宿主側の標的物質を同定する。これらの2分子間相互作用を分子モデルから推定し、細菌側チップタンパクの当該部分の合成ペプチドを用いたプロテオーム解析により結合機序を詳細に解析する。また、内部に系統的に変異を入れて結合機構をさらに詳細に解析する。この解析により、本菌の肺への感染機構を相当量明らかにすることができる。次に線毛のもう一つの主要な機能として報告のある、白血球抵抗性を評価する。実際の術後肺炎発症患者からの臨床分離株を用いて、本研究の線毛を含めた病原因子の保有状況についてスクリーニングを行い、疾患への関与を評価する。これにより、肺炎発症の個人レベルでのリスク判定、診断が可能で検査方法として確立する。

(1) 菌体表層の付着物質のタンパク精製

使用するインターメディウスレンサ球菌の表層線毛の精製方法は確立している(Yamaguchi T., et al. Res. Microbiol. 160:809-816 2009.)。この線毛遺伝子である saf クラスターは既に同定済みであり(上図)構成成分である Saf2、Saf3 と、Agl/II という別の線毛菌体表層成分について組換えタンパクを作成する。方法は標準的な大腸菌を用いた系を用いた。発現した組換えタンパクはタグ配列を使って精製する。

(2) 感染宿主の肺における標的物質の同定

上記で精製した各種の菌体表層タンパクを合成樹脂ビーズに化学的に結合したアフィニティビ

ーズを作成した。マウスの各臓器（本研究では肺を用いる）を摘出して溶解液中ですり潰すことにより抽出液を調整する。先に作成したビーズにより結合物質を精製する。得られた物質は質量分析やアミノ酸配列によりデータベースと照合して同定し、標的物質とする。これらはいずれも確立された方法である。

（3）菌体成分と宿主標的物質の結合機構の解析

上記の結果、マウス肺の標的物質が同定できれば、遺伝子情報がデータベースより得られるので、市販のヒトおよびマウス組織由来の RNA を基にして組換え標的タンパクを作成して菌の成分との結合機構を解析する。結合実験系は ELISA 法のような免疫学的方法、表層プラズモン共鳴法を用いる。

（4）プロテオーム解析による結合機序の解析

上の実験で得られた結果から結合様式をコンピューターによる分子モデリングによって解析する。鹿児島大学では分子構造解析ソフトウェア MOE が利用可能である。菌の成分について類似の構造物と相溶性解析を行うことで、結合部分を短い範囲に限定できるため、合成ペプチドによる標的物質との結合試験、菌と標的物質との結合の阻害試験を行うことで詳細な結合機序の解析を行うことができる。

（5）術後肺炎発症に関連する病原因子の特定および検査法の確立

アンギノサスグループレンサ球菌は下図のように既にいくつかの病原因子が報告されている。しかし、解析は試験管レベルで行われており、実際の生体での作用は明らかではない。鹿児島大学病院歯科口腔ケアセンターでは医科の手術症例だけでも相当数の術後肺炎を発症した患者を受け入れている。これらの中にはアンギノサスグループレンサ球菌が分離される例が珍しくなく、一部の症例では患部由来の分離菌を保存している。そこで、これらの原因菌を用いて既報の病原因子について遺伝子解析を行って関連を評価する。対照は術後肺炎を発症しなかった患者、あるいは健康人の口腔由来の同菌種を利用する。原因菌と対照菌を比較することにより病変に関与する因子の特定ができるものと期待、予想される。主要な病原因子を有する菌株を各個人が口腔内に保有しているかどうかを、口腔材料（唾液、歯垢、舌苔）のような簡便に採取できる材料を用いた遺伝子診断によるスクリーニングにより、術後肺炎発症の個人レベルでのリスク判定、診断が可能な検査方法として確立する。アンギノサスグループレンサ球菌の DNA の精製方法は確立されている。対象とする病原因子は遺伝子情報が分かっているものを使用する。遺伝子診断技術は十分に進歩しており、大きなトラブルはないと思われる。ただし、遺伝子診断による評価で、本研究で取り上げる線毛や既報の因子の存否が疾患分離菌株と関連しなかった場合、最も鍵になる主要な病原因子が未同定なものである可能性は否定できない。この場合は新たな研究課題として解析を行うことになる。アンギノサスグループレンサ球菌は常在菌であるため、病原因子を有する菌株を選択排除することは難しいかもしれない。また、感染時の付着因子はワクチン開発のための鍵になる成分である。定着機構の分析から、口腔細菌に汎用的に応用可能な宿主由来の付着阻害因子を探索する。

毒素・酵素類	免疫活性調節物質	定着性因子	抗原性物質
インターメディリシン ヒアルロニダーゼ シアリダーゼ L-システインゲスルヒドラーゼ	P90 (F3' EP-Si) ヒストン様DNA結合タンパク質	Saf 表層線毛 フィブロネクチン結合タンパク質 ラミニン結合タンパク質 AgI/II 感受性促進ペプチド オートインデュースー2 ヒストン様DNA結合タンパク質	<i>S. anginosus</i> 抗原

アンギノサスグループレンサ球菌の病原因子

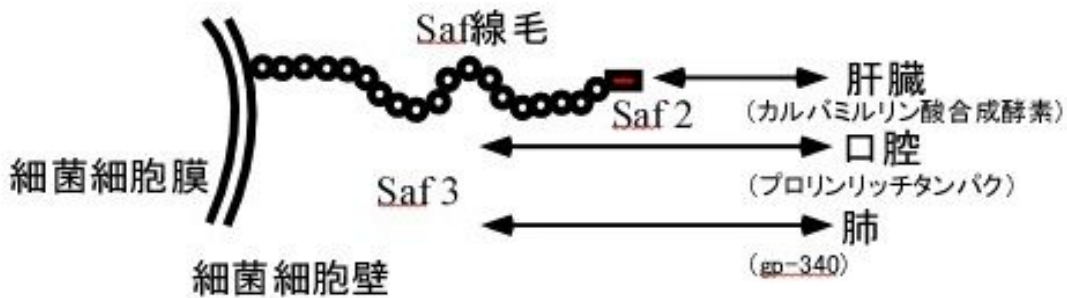
長宗 日本細菌学雑誌 改 2008

4. 研究成果

誤嚥性肺炎は高齢者、障害者さらには周術期の患者さんなどで重要な感染症のひとつである。口腔常在菌が不顕性誤嚥により肺に侵入し、抵抗力が低下した状態では肺炎を引き起こす。誤嚥性肺炎は複数の種類の細菌による複合感染が多く、原因菌の特定は単純ではないが、本研究で対象にしているアンギノサスグループレンサ球菌は代表的なものである。細菌と宿主組織との分子的な結合は感染の第一歩であり、相互の結合因子を同定して結合機構を解明することは感染予防、治療に際して重要である。これまでに新規の病原因子として菌体表層の線毛様構造物を報告しており、いずれも宿主への初期付着に関与していた。そこで、それらによる肺炎発症機構との関連の解析を行った。3種類の菌体表層物質のリコンビナントタンパク（Saf2, Saf3, AgI/II）を結合したプラスチックビーズによる、マウス肺の標的物質の分離、同定を行った。その結果、コアタンパクである Saf3 が肺細胞抽出液中の gp-340 タンパクと結合することが明らかになった。gp-340 タンパクは口腔の唾液凝集素と基本的には同一の物質であることが知られている。本菌が口腔に感染、定着する際にはプロリンリッチタンパクとともに唾液凝集素の関与が分かっている。このことから肺の標的物質として gp-340 タンパクが宿主側の結合物質である可能性は極めて高いことが示唆された。

また本菌は脳でも膿瘍性の病変を形成することから脳の抽出液を用いて同様の実験を行った。

ここではチューブリンタンパクが同定された。しかしチューブリンは全ての細胞が有するものであり、脳に特異的なものではないことから、脳組織の細菌結合物質は他にあるのか、あるいは脳に特異的なチューブリンの構造が存在しているのか検証を進めている。また、肺の抽出物でもチューブリンが一部結合に関与していることが示された。Saf2の全アミノ酸配列からデータベースで構造的に類似の物質を検索したところ、レンサ球菌由来のコラーゲン結合タンパクが同定できた。コラーゲンは線維状のタンパクでありチューブリンと構造的に類似していることから類似の結合機構を有していることが示唆された。相同性の高い場所はSaf2タンパクの中間の約100アミノ酸から構成される部分であった。そこで同部位に相当する20アミノ酸からなるペプチドを5種類合成して、各々で結合の阻害実験を行ったところ、アミノ末端から2番目の領域で阻害効果を示した。この阻害効果は量依存性であった。唾液プロリンリッチタンパクとの結合ではカルシウムイオンが結合に必須であったが、本反応では非依存性であった。このことから唾液成分との結合機構とは違う機序に寄っていると考えられた。



さらにSaf2結合ビーズ、親菌から精製した菌体表層線毛結合ビーズを用いてマウスの肺抽出液中の親和性物質の検出を行ったところ、両方で分子量100Kda、120Kdaの物質が得られた。またSaf3、AgI/IIを結合したビーズではこれらは確認できなかった。これらの物質はSaf2と精製線毛の両方で同定できたことから本菌の標的物質として有力な候補と考えられるが、肺組織において含有量が高いことから非特異的な結合である可能性は否定できず、さらなる検討が必要である。

当初の仮説ではコアタンパクであるSaf3は口腔での感染に関与して、常在菌として定着する。その後、口腔をリザーバーとしてチップタンパクであるSaf2により肺や深部臓器の結合物質に結合することで誤嚥による肺炎発症や深部臓器の膿瘍性病変発症を引き起こすという機構を明らかにすることを目的にしたが、本菌での線毛の役割は一部が明らかにできたものの、十分とは言えず、今後の研究に持ち越された。

一方で生体中では宿主の抗菌作用が働くことから宿主に侵入した後に深部臓器で感染するには宿主による殺菌作用に抵抗する必要がある。感染力を評価するためにヒト血液での抵抗力を評価した。線毛を有する株と有しない株についてヒト血液あるいは血漿と混合して一定時間放置した後、寒天培地に接種してどれだけの菌が生き残っているかを調べたところ、線毛があるなしに関わらず急速に死滅することを認めた。溶血性レンサ球菌では線毛がヒトの血液成分と結合することで抗菌作用を呈することが示されているが、類似の作用はないようであった。このことは実験に供した菌株の抵抗性が低いのか、特に宿主の抵抗性が低い場合にのみ感染するのかという新たな疑問を呈することとなった。実際の臨床現場では肺だけでなく脳、肝臓でもインターメディウスレンサ球菌の感染が報告されていることから線毛とは別の抗菌機序を持った株が強病原性株として存在している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuki Hokita, Kazuyo Mori, Taihei Yamaguchi, Takahiko Oho	4. 巻 4
2. 論文標題 Oral Lesion like Mucous Membrane Pemphigoid under Carboplatin-induced Hemolytic Anemia and Pancytopenia as Hypersensitive Reactions in a case with Maxillary Sinus Cancer: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Case Reports	6. 最初と最後の頁 142-147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soutome S., Hasegawa T., Yamaguchi T., Aoki K., Kanamura N., Mukai T., Yamazoe J., Nishikawa M., Isomura E., Hoshi K., Umeda M., Joint Research Committee of Japanese Society of Oral Care	4. 巻 28
2. 論文標題 Prevention of postoperative pneumonia by perioperative oral care in patients with esophageal cancer undergoing surgery: a multicenter retrospective study of 775 patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 4155-4162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 山口泰平、五月女さき子、西山毅、長田恵美、小幡純子、中野由、濱田佳菜子、橋口千琴、峰元里子、田中謙光、上川義昭、久米健一、山本芳丈、稲田絵美、是枝清孝、吉田礼子、森和代、堀之内美帆、福重雅美、下田平貴子、於保孝彦	4. 巻 38
2. 論文標題 医科歯科連携 歯のチェック室のあゆみ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 鹿児島大学歯学部紀要	6. 最初と最後の頁 51 - 54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中野由、小幡純子、西山毅、長田恵美、山口泰平、鶴田美穂、於保孝彦	4. 巻 69
2. 論文標題 食道癌術後の繰り返す誤嚥性肺炎予防のため口腔衛生管理を継続している1症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 口腔衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 43 - 47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山口泰平、高島裕之、渋谷恭之、森田麻希、五月女さき子、林田咲、村田真穂、梅田正博、延原浩、長谷川巧実、明石昌也、兒島由香、中原寛和、小西尚晃、山田慎一、栗田浩、森和代、於保孝彦
2. 発表標題 腭頭十二指腸切除術における周術期口腔機能管理の術後合併症予防効果
3. 学会等名 第17回日本口腔ケア学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高島裕之、渋谷恭之、五月女さき子、林田咲、村田真穂、梅田正博、延原浩、長谷川巧実、明石昌也、上田順宏、下辻寛子、桐田忠昭、中原寛和、小西尚晃、山田慎一、栗田浩、山口泰平、森和代
2. 発表標題 周術期口腔ケアによる胃癌術後合併症予防効果に関する臨床的検討
3. 学会等名 第17回日本口腔ケア学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 延原浩、五月女さき子、林田咲、村田真穂、梅田正博、長谷川巧実、明石昌也、山田慎一、栗田浩、中原寛和、小西尚晃、上田順宏、下辻寛子、桐田忠昭、中村知寿、渋谷恭之、山口泰平、森和代、日本医科歯科連携医療研究グループ（JC DM）
2. 発表標題 大腸癌術後合併症に対する周術期口腔機能管理の予防効果に関する多施設共同研究
3. 学会等名 第17回日本口腔ケア学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口泰平、於保孝彦
2. 発表標題 造血細胞移植患者における血流感染の実態調査
3. 学会等名 第16回 日本口腔ケア学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森和代、下神梢、下田平貴子、石田真子、山口泰平、於保孝彦
2. 発表標題 口腔粘膜炎に対するエピシル口腔溶液の使用と今後の課題
3. 学会等名 第16回 日本口腔ケア学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀之内美帆、森和代、下田平貴子、山口泰平
2. 発表標題 化学放射線療法後の亜鉛欠乏を一因とした難治性口腔粘膜炎により様々な障害をきたした1例
3. 学会等名 第14回日本歯科衛生学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口泰平、於保孝彦、森和代、堀之内美帆、下田平貴子
2. 発表標題 造血細胞移植後に発生する口腔粘膜炎に対する咬傷の影響についての考察
3. 学会等名 第15回 日本口腔ケア学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 帆北友紀、山口泰平、森和代、於保孝彦、下田平貴子
2. 発表標題 右上顎癌に対して化第15回 学放射線併用療法実施後に重度の口腔粘膜炎を呈した1症例
3. 学会等名 第15回 日本口腔ケア学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口泰平
2. 発表標題 大学における医科歯科連携と地域包括ケアとの関わり
3. 学会等名 第40回 九州口腔衛生学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	五月女 さき子 (Soutome Sakiko) (20325799)	長崎大学・医歯薬学研究科(歯学系)・准教授 (17301)	
研究分担者	中野 由 (Nakano Yu) (20779988)	鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教 (17701)	削除
研究分担者	有馬 一成 (Arima Kazunari) (70332898)	鹿児島大学・理工学域理学系・准教授 (17701)	
研究分担者	小幡 純子 (Obata Junko) (70759448)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教 (17701)	削除

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------