

平成21年5月27日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008年度
 課題番号：19592407
 研究課題名（和文） 生理的口臭に関与する唾液中アミノ酸の解析と
 口臭抑制成分の検索
 研究課題名（英文） Analysis of salivary amino acids associated with physiologic
 halitosis and investigation of inhibitor against oral malodor.
 研究代表者 日野出 大輔（HINODE DAISUKE）
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
 70189801

研究成果の概要：

生理的口臭患者における口臭生成機序解明のため、まず、その背景となる生活環境要因に着目して統計解析を行った。徳島大学病院口臭外来を受診し、口臭検査を実施した18-59歳の244名を対象に、生活習慣や舌苔沈着量と口臭との関連性を調べた結果、舌苔沈着量は口臭の存在と統計学的に有意な関連性を示した。一方、中等度以上の舌苔沈着の認められる患者で、自分の舌苔の存在を認識している者は半数以下であり、舌苔を認識していても舌清掃を行っていない者が40%以上存在した。喫煙習慣との関連性では、喫煙者の口臭外来を受診する割合は全国調査値の喫煙者割合の半数以下であり、喫煙者は自分の口臭が認識できていない可能性が示唆された。また、真性口臭症患者では喫煙経験（ブリンクマン指数）が舌苔形成と有意な関連性を示すことが明らかとなった。

生理的口臭を含む真性口臭症患者(18名)から得られた唾液検体を用いて、シスタチンCの存在をWestern immunoblotting法にて、半定量的に測定した。それらの結果を用いて、リアルタイムPCRによる唾液および舌苔中の総菌数、*Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*)および*Fusobacterium nucleatum* (*F.n.*)の菌数測定結果や他の口臭に関与する臨床データとの関連性を調べた。スピアマンの順位相関係数検定の結果、唾液中のシスタチンC量はハリメーター値（揮発性硫黄化合物量：VSC）との間に有意な逆相関（相関係数-0.53, $p<0.05$ ）を認め、特にガスクロマトグラフィーにて測定したメチルメルカプタン量との間の逆相関（相関係数-0.48, $p<0.05$ ）が確認された。一方、2名の生理的口臭患者に対してブラッシング指導、PMTCなどを行い、介入前後の唾液検体を採取して口臭産生の基質となる含硫黄アミノ酸量の変化を調べた。その結果、口臭の改善した2名ともcystine量に大きな変化は認められなかったが、1名は介入後のmethionine (Met) 量が大きく減少した。メチルメルカプタンはMetから産生されることや唾液中のシスタチンCが口臭産生抑制に深く関与することから、これらの結果は唾液中のMet測定およびシスタチンC測定が口臭症治療のバイオマーカーとなる可能性を示唆するものである。

また、カナダ・ラバル大学より供与を受けた高分子クランベリー抽出物を用いて*P.g.*および*F.n.*の産生する硫化水素およびメチルメルカプタン産生量への影響を調べた。それぞれの口臭関連細菌培養液に抽出物を添加した結果、*P.g.*の産生するメチルメルカプタン産生を部分的に抑制する傾向が認められ、クランベリーの口臭ケアへの応用の可能性が見い出された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：生理的口臭, 舌苔, 喫煙, 真性口臭症, シスタチン C, メチルメルカプタン, methionine, *Porphyromonas gingivalis*, バイオマーカー, クランベリー抽出物

1. 研究開始当初の背景：

近年、「口臭が気になる」とのことで徳島大学病院歯科部門を受診する患者が増加している。我々は以前の研究において、舌苔沈着と揮発性硫黄化合物(VSC)産生との関連性を報告した¹⁾。現在、舌苔などにおけるVSCの産生過程は次のように考えられている。口腔細菌由来の蛋白分解酵素が作用して脱落上皮細胞や血球成分などを含硫黄タンパク質まで低分子化、続いてシステインやメチオニンまで分解する。さらに口腔細菌はこれらを利用して硫化水素やメチルメルカプタンを産生する。しかし、VSC検出のない健常人と比較して、臨床的に口腔細菌の関与だけで説明できない口臭の認められる者(真性口臭症患者)も存在する。一方、シスタチン C は唾液中に認められるシステインプロテアーゼ阻害物質であり、歯周病原性細菌の酵素活性を阻害することが知られている。口臭関連酵素に対する阻害物質の関与と VSC 産生に関する研究は未だ十分とは言えず、こうした視点からもメカニズムの解明が求められている。

2. 研究の目的：

本研究では、生理的口臭患者を含む真性口臭症患者の口臭生成機序を詳細に解明する目的から、まず、その背景となる生活環境要因に着目して統計解析を行った。また、口臭患者の唾液を検体として、研究を進め、口臭抑制効果を検討する成分に関しては、まず、唾液中に存在する内在性成分として、シスタチン C 量を測定した。これと患者の VSC (硫化水素, メチルメルカプタン) 量, 舌苔沈着量, リアルタイム PCR を用いた口腔細菌量などとの関連性を統計学的に解析した。

また、主な口臭原因物質と考えられている VSC の中間産物である含硫黄アミノ酸 (cystine, methionine) については、介入研究を中心に、唾液中アミノ酸量の変化を分析した。また、高分子クランベリー抽出物の口臭抑制効果測定の実験系を確立し、その効果を検証した。

3. 研究の方法：

研究対象者に対する説明と口臭測定は下記の要領にて実施した。徳島大学病院口臭外来を受診し、口臭検査を希望した患者に対して、口腔診査と官能検査およびハリメーター

による VSC 量, ガスクロマトグラフィーによる硫化水素量, メチルメルカプタン量測定により国際口臭分類²⁾に基づく診断を行った。生理的口臭症患者を含む真性口臭患者を対象者とし、同患者への研究説明と文書による同意を得た。

舌苔沈着量は下記の小島の分類³⁾を用いた。

- 第1度：1/3 程度の薄い舌苔
(舌苔なしを含む)
- 第2度：2/3 程度の薄い舌苔,
もしくは 1/3 程度の厚い舌苔
- 第3度：2/3 程度以上の薄い舌苔,
もしくは 2/3 程度の厚い舌苔
- 第4度：2/3 程度以上の厚い舌苔



唾液および舌苔検体は採取後、調製・分注し、超低温槽にて-80℃にて保管した。唾液検体・舌苔中の口臭関連細菌、*Porphyromonas gingivalis* (P.g.)および*Fusobacterium nucleatum* (F.n.)の定量分析は Yokoyama ら⁴⁾の手法によりリアルタイム PCR 解析システムを用いて行い、アミノ酸分析は外注した(株式会社エーシーバイオテクノロジーズ, 横浜市)。シスタチン C 量はその特異抗体 (RD181009220, BioVendor Laboratory Medicine, Inc., New Orleans, USA) およびヒト・スタチン C (RD172009100, BioVendor) を用いた Western immunoblotting により、唾液中の含有量を測定(半定量化)した。

上記で得られた個人のデータ(口臭症分類, 官能検査結果, 各 VSC 測定量, 舌苔スコア, 歯周疾患パラメーター, 唾液中アミノ酸量, 各種口腔細菌数, シスタチン量)は SPSS ver15.0 を用いた統計解析に使用した。

一方、クランベリーはかつてより民間療法として、尿路感染予防に効果のある食品として用いられてきた。そこで、今回、研究協力者のカナダ・ラバル大学 Grenier 教授より供与を受けた高分子クランベリー抽出物⁵⁾を用いて、口臭関連細菌の VSC 産生に対する影響

を検証した。具体的には、early stationary phase まで培養した細菌液 (50 μ l) を Brain Heart Infusion broth (5ml) に接種し、これに 70%アルコール中に溶解した高分子クランベリー抽出物 (0.5mg) を添加して密閉バイアルビン内で培養した。その後、気相からガスタイトシリンジを用いて産生ガスを採取し、ガスクロマトグラフィーにて調べた。

また、本研究に同意の得られたボランティア 5 名 (20 歳~47 歳) に市販のクランベリーゼリー (クランベリーURゼリー85g, 日清サイエンス株式会社, 横浜市) を 3 日間、計 765g 食間に摂取してもらい、ガスクロマトグラフィーによる変化および Dentocult SM・LB を用いて口腔細菌に対する影響を検査した。

尚、本研究における臨床研究部分は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た (承認番号 218)。

4. 研究成果

1) 舌苔と口臭との関連性

18-59 歳の 244 名の対象者 (男性 64 名 : 女性 180 名) について、生活習慣や舌苔沈着量と口臭との関連性を調べた。表 1 のように舌苔スコアは口臭の存在と統計学的に有意な関連性を示した。一方、データは示していないが、第 2 度以上 (中等度以上) の舌苔沈着の認められる患者で、自分の舌苔の存在を認識している者は半数以下であり、舌苔を認識していても舌清掃を行っていない者が 40% 以上 (42 名/102 名) 存在した (表 2)。

表 1 口臭症患者の分類と舌苔沈着との関連性

	1 度	2 度	3 度	4 度	計
真性口臭症	13	40	58	42	153
心因性口臭症	24	29	34	4	91
計	37	69	92	46	244

χ^2 検定にて $p < 0.01$

(人)

表 2 舌苔沈着の認識と舌清掃習慣との関連性

舌苔沈着の認識	舌清掃習慣		計
	あり	なし	
あり	60	42	102
なし	35	90	125
計	95	132	227

舌清掃習慣の明らかでない者 (17 名) を除く (人)

2) 口臭生成に関連する生活環境要因

喫煙習慣との関連性において興味深い結果が得られた。データは示していないが、喫煙者の徳島大学病院口臭外来を受診した者の割合は、男女とも全国調査値の喫煙者割合の半数以下であり、喫煙者は自分の口臭が認識できていない可能性が示唆された。また、真性口臭症患者では喫煙経験 (ブリンクマン指数) が舌苔形成と有意な関連性を示した

(図 1)。

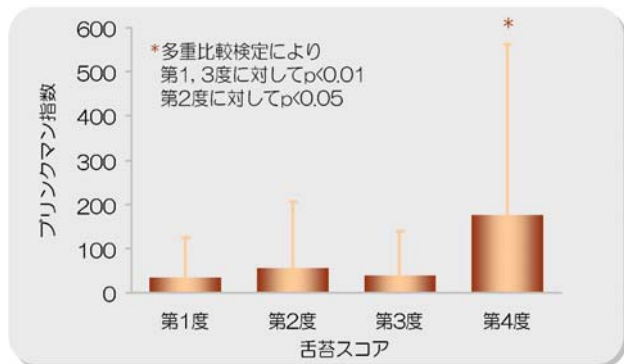


図 1 ブリンクマン指数と舌苔との関連性

3) 内在性口臭抑制物質の検索

生理的口臭を含む真性口臭症患者 (18 名, 平均 48.4 歳) から得られた唾液検体を用い、シスタチン C の存在を Western immunoblotting 法にて、半定量的に測定した。その結果、 \pm : 6 名, $+$: 6 名, $++$: 6 名であった (図 2)。これと口臭検査結果とをあわせ、スピアマンの順位相関係数検定を行った結果、唾液中のシスタチン C 量はハリメーター値 (揮発性硫黄化合物量 : VSC) との間に有意な逆相関 (相関係数-0.53, $p < 0.05$) を認め、特にガスクロマトグラフィーにて測定したメチルメルカプタン量との間の逆相関 (相関係数-0.48, $p < 0.05$) が確認された。

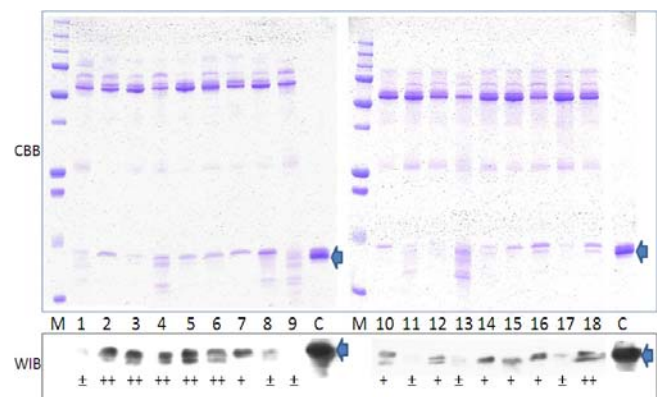


図 2 唾液中に存在するシスタチン C の測定 : CBB ; 唾液タンパク質 (3 μ g/lane) の SDS-PAGE およびクーマシー・ブリリアントブルー染色, WIB:シスタチン C 特異抗体を用いた Western immunoblotting の結果, 矢印はシスタチン C (13 kDa) を示す, レーン M : 分子量マーカー (250kDa, 150kDa, 100kDa, 75kDa, 50kDa, 37kDa, 25kDa, 20kDa, 15kDa, 10kDa) レーン 1~18 : 真性口臭症患者からの唾液検体, C : ヒト・シスタチン C

一方、表 3 に示す項目について、シスタチン C 量との関連を調べるため、シスタチン C 量の少ない群 (\pm または $+$: 12 名) と多い群

(++ : 6名) に分けて Mann-Whitney U 検定により分析した。その結果、唾液中あるいは舌苔中の総細菌数, *P.g.* 菌数比率, *F.n.* 菌数比率との関連性は特に認められなかった。しかし、ハリメーター値, 硫化水素値およびメチルメルカプタン値において、シスタチン C 量の少ない群と多い群との間に有意な差が認められた。これらの結果から、真性口臭患者において唾液中のシスタチン C 量が多い者ほど、揮発性硫黄化合物量の産生量が少ないことが明らかとなった。

表 3

シスタチン C		平均値	標準偏差	Mann-Whitney U 検定
年齢	±, +	49.0	10.4	0.616
	++	47.2	9.6	
現在歯数	±, +	27.0	3.1	0.213
	++	24.8	3.1	
4mm 以上の PD の部位数	±, +	10.9	7.2	0.964
	++	9.2	3.5	
5mm 以上の PD の部位数	±, +	3.6	6.6	0.964
	++	1.5	1.5	
BOP 陽性の比率	±, +	45.8	31.5	0.964
	++	40.4	27.1	
唾液中総細菌数(/ml)	±, +	1.91E+08	2.38E+08	0.385
	++	2.90E+08	3.13E+08	
唾液中 <i>P.g.</i> 菌数比率(%)	±, +	0.070	0.149	0.682
	++	0.025	0.032	
唾液中 <i>F.n.</i> 菌数比率(%)	±, +	1.930	2.006	0.820
	++	1.924	1.560	
舌苔中総細菌数(/mg)	±, +	2.20E+08	2.60E+08	0.553
	++	1.55E+08	1.59E+08	
舌苔中 <i>P.g.</i> 菌数比率(%)	±, +	0.026	0.041	0.682
	++	0.007	0.011	
舌苔中 <i>F.n.</i> 菌数比率(%)	±, +	3.263	3.235	0.213
	++	1.425	1.349	
ブリンクマン指数	±, +	136	238	0.750
	++	70	162	
舌苔スコア	±, +	2.7	0.7	0.385
	++	2.0	1.3	
ハリメーター値	±, +	283	139	0.041
	++	130	86	
H ₂ S 値	±, +	337	814	0.018
	++	32	55	
CH ₃ SH 値	±, +	88	175	0.002
	++	9	6	
官能検査	±, +	2.7	0.7	0.964
	++	2.7	0.8	
CMI	±, +	1.9	1.1	0.220
	++	1.2	0.4	

軽症腎機能障害において、血清中のシスタチン C 量は感度良く上昇するため、早期診断スクリーニング、モニタリング目的の検査の両方に有用性が高いことが示唆されている。唾液中に分泌されるシスタチン C 量が一定であると仮定すると、口臭症の患者の口

腔内に存在するシステインプロテアーゼの酵素-同酵素阻害剤反応においてシスタチン C は消費され、検出量が減少していることも想像される。更なる VSC などの口臭物質産生メカニズムの解明が必要であるが、上記仮説が証明されれば、口臭診断の唾液検査としてシスタチン C 量を測定する意義や、治療の効果をモニタリングするバイオマーカーとしての役割も生まれると考えられる。

4) 生理的口臭に關与する唾液中アミノ酸の解析

徳島大学病院口臭外来にて「生理的口臭症」と診断され、舌清掃を含めたプラークコントロールの改善のための歯科保健指導と PMTC を含めた治療により、口臭の改善した 2 名を対象として治療前後での唾液中に存在するアミノ酸量の変化を分析した。

表 4-1 患者① (男性 36 歳)

	初診時	介入後
官能検査	4	1
ハリメーター	273 ppb	31 ppb
H ₂ S	143.7 ppb	0 ppb
CH ₃ SH	20.0 ppb	0 ppb
舌苔沈着	2/3 厚い	1/3 薄い

表 4-2 患者② (女性 38 歳)

	初診時	介入後
官能検査	2	1
ハリメーター	179ppb	36 ppb
H ₂ S	153.4ppb	0 ppb
CH ₃ SH	14.9ppb	0 ppb
舌苔沈着	2/3 厚い	1/3 薄い

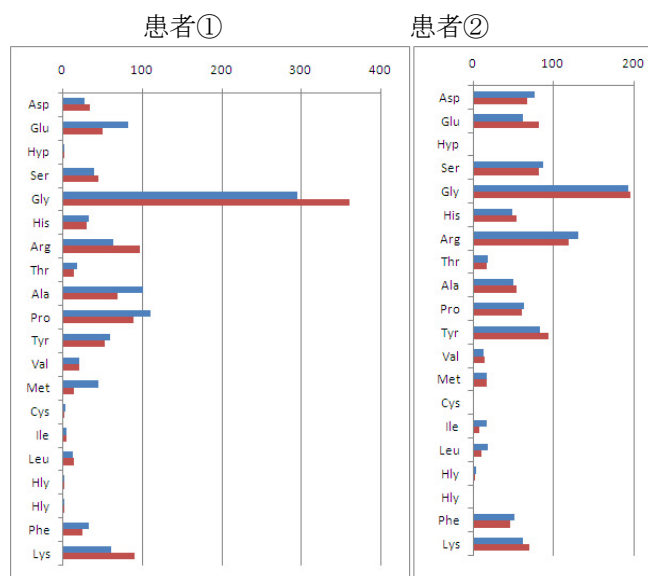


図 3 生理的口臭患者の介入前後のアミノ酸分析の変化 (分析された総アミノ酸 1000 残基とする、赤: 治療前、青: 治療後)

図3に示すように、口臭の改善した2名の患者のアミノ酸分析を行った結果、両者ともcystine (Cys) 量に大きな変化は認められなかったが、1名は介入後のmethionine (Met) 量が16 pmol から2 pmol へと大きく減少した。

5) クランベリー成分の口臭抑制効果

口臭発生細菌として、*P. gingivalis* ATCC 33277 および *F. nucleatum* ATCC 23726 を用いて実験を行った。その結果、*F.n* 菌ではクランベリー成分による明らかな口臭発生阻害は確認できなかったが、*P.g.*菌では阻害傾向が確認された。VSC成分のうち、*P.g.*の産生するメチルメルカプタン産生を約20%程度、部分的に抑制した(表5)。

表5 クランベリー成分のVSC産生抑制

	H2S	CH3SH
コントロール	2675 ppb	1926 ppb
クランベリー添加	2632 ppb (98.4%)	1592 ppb (82.7%)

() はコントロールに対する割合を示す。

クランベリーゼリー摂取による5名(A~E)の口腔内環境の変化を調べた結果を表6に示す。摂取によりDentocult SM・LBの結果に大きな変化は認められなかった。ガスクロマトグラフィーの検査では、VSCの認められた2名は摂取後にVSCは消失したが、介入前にVSCの認められなかった1名は逆にH2Sが検出されたため、口臭への明らかな影響は判断できなかった。

表6 クランベリーゼリー摂取前後の変化

検査法	介入	A	B	C	D	E
Dentocult SM	前	1	2	0	1	2
	後	2	2	0	1	2
Dentocult LB	前	10 ³	0	0	10 ³	10 ³
	後	10 ⁴	0	0	10 ³	10 ³
GC (H2S)	前	116ppb	0	0	76ppb	0
	後	0	0	7ppb	0	0
GC (CH3SH)	前	16ppb	0	0	0	0
	後	0	0	0	0	0

GC:ガスクロマトグラフィー

6) まとめ

上記1)~5)の結果をまとめると、舌苔沈着は口臭発生に深く関与することが確認された。VSC産生要因として唾液中のMetは、口臭状態を判断するバイオマーカーとして注目できるかもしれない。一方、唾液中のシスタチンCは内在性の口臭抑制物質として関連する可能性が示唆された。シスタチンCもまた、口臭診断や治療の効果をモニタリングするバイオマーカーとなる可能性を有する。しかし、両者とも口臭発生及び阻害メカニズ

ムのどのような点に作用するのか不明なため、今後の更なる探求が必要である。

また、クランベリー成分については、口臭発生細菌に部分的に作用することで、口臭抑制に働く可能性も否定できないが、これも追加実験が必要である。

参考文献

- 1) Hinode *et al.* J. Clin. Periodontol., 30:1017-1023, 2003.
- 2) 日野出大輔(分担執筆):口臭症の国際分類,口臭診療マニュアル—EBMに基づく診断と治療—,宮崎秀夫編集,p14-18,第一歯科出版,2007年1月.
- 3) 小島,日本口腔外科学会雑誌 31, 1659-1678, 1985.
- 4) Yokoyama, M., Hinode, D., *et al.*: Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy. Oral Microbiol. Immunol. 23:55-59, 2008.
- 5) Labrecque, J., Grenier, D. *et al.*: Effects of a high-molecular-weight cranberry fraction on growth, biofilm formation and adherence of *Porphyromonas gingivalis*. J. Antimicrobial chemotherapy. 58:439-443, 2006.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

- 1) Yoshida K, Okamura H, Amorim, BR, Hinode D, Yosghida H, Haneji T. PKR-mediated degradation of STAT1 regulates osteoblast differentiation. Exp Cell Res. 2009 Feb 20. [Epub ahead of print]
- 2) 吉岡昌美, 藤井裕美, 廣瀬 薫, 坂本治美, 十川悠香, 松本尚子, 星野由美, 福井 誠, 横山正明, 日野出大輔, 急性期病院の脳神経疾患患者に対する口腔ケアニーズの分析, 口腔衛生学会雑誌, 58 (5): 490-497, 2008.
- 3) 日野出大輔: 口腔細菌の熱ショック蛋白質とその歯周病への関与, 四国歯学会誌, 20 (2), 215-221, 2008.
- 4) Yokoyama, M., Hinode, D., Yoshioka, M., Fukui M., Tanabe, S., Grenier, D., Ito H.-O.: Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy. Oral Microbiol. Immunol. 23 (1):55-59, 2008.

[学会発表](計12件)

- 1) Fukui, M., Baatarjav, T., Kataoka, K., Hinode, D., Ito, H.-O.: Salivary coltisol and Th1/Th2 cytokines of patients with complaint of halitosis. 56th Annual Meeting of the Japanese Association for Dental Research, (November 29-30, 2008, Nagoya, Japan).

- 2) 横山正秋, 中西淳仁, 板東伸幸, 奈良井聡, 和田匡史, 安達 聡, 久米通仁, 米津隆仁, 横山正明, 吉岡昌美, 日野出大輔: 低体重児と歯周病についての疫学調査, 第21回日本歯科医学学会総会(2008年11月15-16日, 横浜市).
- 3) 横山正明, 吉岡昌美, 藤井裕美, 松本尚子, 星野由美, 廣瀬 薫, 横山希実, 玉谷香奈子, 日野出大輔: 専門的口腔ケアを行ったICU入室患者の口腔衛生状態の変化と転帰. 第57回日本口腔衛生学会総会、(2008年10月4-5日, さいたま市).
- 4) Hinode D., Yokoyama M., Fukui M., Yokoyama M., Tamatani K., Yoshioka M.: The effect of tongue cleaning on oral malodor. 86th General session of the International Association for Dental Research. (July 3-5, 2008, Toronto, Canada).
- 5) 中西淳仁, 横山正秋, 久米通仁, 安達 聡, 米津隆仁, 和田明人, 横山正明, 吉岡昌美, 日野出大輔: 徳島県における妊婦の口腔保健の現状と低体重児出産との関連性. 第19回日本口腔衛生学会近畿・中国・四国地方会総会, (2008年6月22日, 徳島市).
- 6) 十川悠香, 真杉幸江, 坂本治美, 横山正明, 横山希実, 玉谷香奈子, 佐野寿代, 吉岡昌美, 日野出大輔: 妊婦の歯周病予防におけるかかりつけ歯科医院の重要性. 第19回日本口腔衛生学会近畿・中国・四国地方会総会, (2008年6月22日, 徳島市).
- 7) 日野出大輔, 福井誠, 横山正明, 吉岡昌美: 口臭外来受診患者の喫煙状況と口臭に対する喫煙経験の影響, 第2回日本禁煙学会学術総会(2007年12月1-2日, 奈良市)
- 8) Fukui M., Hinode D., Yokoyama M., Yoshioka M., Baatarjav, T., Ito, H.-O.: Analysis of mental stress against oral malodor and salivary substances. 55th Annual Meeting of the Japanese Association for Dental Research, (November 17-18, 2007, Yokohama, Japan).
- 9) 吉岡昌美, 藤井裕美, 十川悠香, 坂本治美, 廣瀬薫, 福井誠, 横山正明, 日野出大輔: 急性期病院の脳神経外科/神経内科病棟および脳卒中センターにおける専門的口腔ケアのニーズ, 第56回日本口腔衛生学会総会, (2007年10月4-5日, 東京都江戸川区)
- 10) 横山正明, 日野出大輔, 福井誠, 吉岡昌美, 伊藤博夫: 歯周病原細菌 *Campylobacter rectus* と妊娠期の歯周状態との関連性, 日本歯周病学会 (2007年9月21-22日, 東京都千代田区)

- 11) Hinode D., Fukui M., Yokoyama M., Yoshioka M., Cognition of own tongue coating by patients complaining of oral malodor. 7th Congress of International Society of Breath Odor Research. (August 22-24, 2007, Chicago, USA)
- 12) 十川悠香, 坂本治美, 横山正明, 福井誠, 横山希実, 玉谷香奈子, 佐野寿代, 吉岡昌美, 日野出大輔: 徳島大学病院における妊婦の口腔保健向上のための取り組み, 第18回日本口腔衛生学会近畿・中国・四国地方会総会, (2007年6月17日, 大阪市).

〔図書〕(計3件)

- 1) 日野出大輔 (分担執筆): 第1章総説 4 口腔環境 5 歯・口腔の不潔, 歯科衛生士テキスト 口腔衛生学 —口腔保健統計を含む—, 荒川浩久他編集, p14-25, 学建書院, 2008年4月.
- 2) 日野出大輔 (分担執筆): 口臭の原因とその直し方とは?, なるほど現代歯塾—健康で快適な生活のために—, 徳島大学歯学部編集, p60-63, 医歯薬出版, 2007年2月.
- 3) 日野出大輔 (分担執筆): 口臭症の国際分類, 口臭診療マニュアル —EBMに基づく診断と治療—, 宮崎秀夫編集, p14-18, 第一歯科出版, 2007年1月.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日野出 大輔 (HINODE DAISUKE)・
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授・70189801

(2) 研究分担者

吉岡 昌美 (YOSHIOKA MASAMI)・
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授・90243708

横山 正明 (YOKOYAMA MASAOKI)・
徳島大学医学部・歯学部附属病院・助教・10314882

福井 誠 (FUKUI MAKOTO)・
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教・50325289

星野 由美 (HOSHINO YUMI)・
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教・60457314

(3) 連携研究者

Daniel Grenier・カナダ・ラバル大学・教授