

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390536

研究課題名(和文) 専門的口腔ケアによる自己免疫疾患の抑制

研究課題名(英文) The effect of professional oral health care on improving autoimmune disease

研究代表者

吉田 秀夫 (YOSHIDA HIDEO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：30116131

研究成果の概要(和文)：ヒト歯肉由来細胞 Sa3 cells において IL-6 や TNF α は NF- κ B 依存的、PKR 非依存的に産生が亢進された。LPS は NF- κ B 依存的に PACT と PKR の結合しを誘導し PKR をリン酸化した。MC3T3-E1 cells において、PKR の酵素活性を欠失させると IL-6 の発現が亢進した。LPS により誘導された炎症性サイトカインが PKR の活性化に直接関与するかは明らかにならなかった。以上の結果は、歯周病局所において NF- κ B 経路を介して PACT が PKR に結合し、PKR を活性化する可能性を示している。一方、自己免疫疾患の1つであるリウマチ患者群(7名)と対照群(7名)の歯周病臨床指標と、抗 HSP60-唾液 IgA 抗体価を比較した結果、いずれも統計学的に有意な関連性は認められなかったが、唾液検体中の歯周病関連細菌数を比較したところ、リウマチ患者群では対照群に比べて *Campylobacter rectus* の割合が有意に高かった。本研究結果により、リウマチ患者に対する専門的口腔ケア介入において、唾液中の *Campylobacter rectus* の測定は有効な指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In human gingival cells, Sa3 cells, LPS induced the expression of IL-6 and TNF- α independent of NF- κ B but not PKR. LPS also increased the binding of PACT to PKR through NF- κ B pathway, resulting in the phosphorylation of PKR. The inactivation of PKR activity caused the up-regulation of IL-6 mRNA expression in mouse osteoblastic cells, MC3T3-E1 cells. However, it still unclear whether LPS-induced pro-inflammatory cytokines are implicated in the regulation of PKR activation in Sa3 cells. These results suggest that PKR is activated by binding to PACT through NF- κ B pathway in periodontitis. On the other hand, we compared the value of clinical parameters of periodontal status, the value of anti-HSP60 salivary IgA and the existence of periodontopathogenic bacteria in saliva between the rheumatoid group (n=7) and the control group (n=7). No significant difference is observed between two groups except for the existence of *Campylobacter rectus*. These results indicated that the measurement of the *Campylobacter rectus* in saliva might be the important criteria under the intervention of professional oral health care.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会系歯学

キーワード：専門的口腔ケア、自己免疫疾患、歯周病原細菌、熱ショック蛋白質、リウマチ患者、唾液 IgA、PKR

1. 研究開始当初の背景

歯周病原細菌のHSP (Heat Shock Protein) は宿主への感染時に菌体内で大量に産生され、自体に強い抗原性を有することが示されている。免疫応答において感染微生物のHSPを抗原として認識することは宿主にとって功罪の両側面が考えられる。その利点として、細菌のHSP分子が菌種間でほぼ同一のため、いわば広域スペクトル抗生剤のように広い範囲の細菌感染症に対処できるが、逆に細菌とヒト由来HSP分子が類似しているため、本来は細菌のHSPを抗原として認識したものが、誤ってヒトHSPを抗原として認識し、自己免疫疾患を発症する可能性が生じる。歯周病患者の血清を用い、歯周病と*P. g. GroEL*及びヒトHSP60との関連性を調べた研究において、歯周炎群において有意に高頻度で血清IgG抗体が検出されたことが報告されている。また、細菌由来GroELと掌蹠膿疱症や*A. actinomycetemcomitans* HSPとリウマチとの関連性も報告されている。我々は、更に幾つかの歯周病原細菌由来HSPにヒト歯肉細胞に対してIL-6, IL-8などの炎症性サイトカインを産生する能力や、歯周病患者で有意に高い唾液IgA抗体はこのHSPの炎症性サイトカインの誘発能を一部抑制することも報告している。

一方で、我々はPKRが歯槽骨における骨芽細胞の分化を調節することを報告してきた。PKRと自己免疫疾患の関連については、全身性エリトマトーデス(SLE)患者の末梢血中のT細胞においてPKR活性が亢進した結果、蛋白質合成速度が減少していることや、患者の皮膚においてPKRの発現が亢進していることなどが報告されている。以上の知見は、歯周病により機能が亢進したHSPやPKRが過剰な免疫応答を引き起こし、自己免疫疾患を進行させている可能性を示唆している。しかし歯周病と自己免疫疾患との関連性については、依然として不明である。

1. 基礎研究

2. 研究の目的

歯周病原細菌の病原性であるLipopolysaccharide (LPS)が、歯周組織においてPKRを活性化する機序を明らかにする。またPKRの活性化と炎症性サイトカイン産生の関連性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 細胞: ヒト歯肉由来細胞 Sa3 cells (RIKEN BRC CELL BANK より提供) 及びマウス骨芽細胞 MC3T3-E1 cells、酵素活性欠失型 PKR を発現させた MC3T3-E1 cells (KR cells 徳島大学羽地達次教授より供与) を用いた。

(2) V5 tagged-PACT の発現: human PACT (NM_003690) の coding region を RT-PCR 法

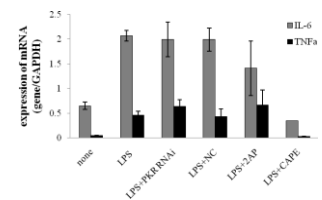
で増幅し、pcDNATM3.1D/V5-His-TOPO[®] (Invitrogen) に組み込んだプラスミドを Sa3 cells に導入し、V5 tagged-PACT を一過性に発現させた。

4. 研究成果

(1) Sa3 cells において炎症性サイトカインはNF- κ B 依存的、PKR非依存的に産生された

Sa3 cells において恒常的にLPSのレセプターであるTLR2 TLR4が発現することをRT-PCR法で、PKRが発現することをReal time-PCR法及びWestern blot法で確認した。Sa3 cells にLPS (1 \cdot g/ml) を作用させると、90分をピークに炎症性サイトカインIL-6及びTNF- α のmRNA発現が亢進した。しかし、RNAiや阻害剤2-APを用いてPKRの発現を阻害してもLPSにより誘導された炎症性サイトカインの発現に変化は無かった。一方で転写因子NF- κ Bの阻害剤であるCAPEを作用させた場合は、LPS (1 \cdot g/ml) を添加90分後に亢進していた炎症性サイトカインの発現は完全に解除された (図1)。細胞の免疫染色によってもLPS作用後30分以降でNF- κ Bの核移行が確認された。

図1



(2) MC3T3-E1 cells において、PKRの酵素活性を欠失させるとIL-6及びMMP8, 13の発現が亢進した

PKRの酵素活性を欠失させたKR cellでは恒常的にIL-6及びMMP8, 13のmRNA発現が亢進していることを、Real time-PCR法により明らかにし、詳細を論文発表した (Exp Cell Res, 2009)。

(3) Sa3 cells においてLPSはNF- κ B 依存的にPACTとPKRの結合を誘導した

Sa3 cells にLPS (1 \cdot g/ml) を作用させると6時間後にPKRのリン酸化が認められた (図2)。

この時、PKR遺伝子及び蛋白質自体の発現に差は無かった。LPS添加45分後と60分後に、内因性のPACTのmRNA、蛋白質の発現がそれぞれ亢進した。V5 tagged-PACTを導入し、免疫沈降法を行った結果、PKRがLPS作用後3時間以内にPACTと結合することが明らかになった。NF- κ Bの阻害剤CAPEを用いた実験より、NF- κ B依存的にPKRとPACTが結合するこ

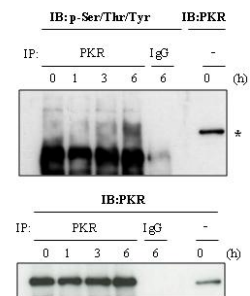


図2

とが判明した (図 3)。

5. 考察

Sa3 cells において LPS を作用させると、

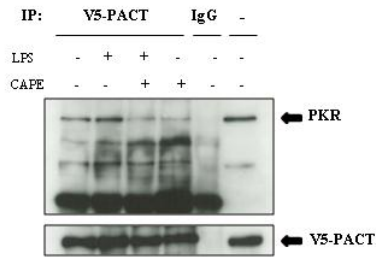


図 3

30 分以内に NF- κ B が核へ移行し、90 分後には IL-6 及び TNF- α の mRNA 発現が亢進した。続いて 3 時間後には NF- κ B 依存的に PACT と PKR が結合し、その結果 PKR がリン酸化した。LPS が NF- κ B 経路を介して炎症性サイトカインを誘導することは、時間的な関係や阻害剤を用いた実験結果から明らかである。また、PKR が NF- κ B 依存的な PACT との結合により、LPS 刺激で活性化されるという結果も新たな知見である。これらの結果は、歯周病局所において NF- κ B 経路を介して PACT が PKR に結合し、PKR をリン酸化し活性化する可能性を示している。

しかし今回の結果からは、LPS により誘導された炎症性サイトカインが PKR の活性化に直接関与するかは不明である。LPS により PKR が活性化される機序を今後さらに詳細に解明するには、IL-6 及び TNF- α の抗体を用いた中和実験などを行う必要があるだろう。

II. 臨床研究

2. 研究の目的

専門的口腔ケアが自己免疫疾患の改善に有効であるかを、ヒト HSP60 と交差反応を引き起こす可能性の高い歯周病原細菌に焦点を当て検索する。具体的な目的を以下に示す。
① リウマチ患者の唾液中のヒト HSP60 に対する抗 HSP-唾液 IgA 抗体価を測定し、唾液 IgA の宿主防御機能としての関与を検討する。
② 唾液中の歯周病関連細菌の検出割合と疾患との関連性を調べる。
③ 入院患者への専門的口腔ケア介入による臨床的变化を調べ、自己免疫疾患を有する患者に対して専門的口腔ケアによる介入を行い、自己免疫疾患予防の観点からの専門的口腔ケアの効果を歯周病の臨床指標から評価し検証する。

3. 研究の方法

(1) 歯周病患者およびリウマチ患者の臨床指標と唾液検体採取：大学病院歯科部門を受診した歯周病患者およびリウマチ患者に対して、本研究説明と文書による同意を得て、

口腔診査による臨床データの取得(歯周ポケット 4mm 以上, 5mm 以上の歯数, BOP(+) 指数の割合)および唾液採取を行った。

(2) 唾液検体中の歯周病関連細菌数および抗 HSP-唾液 IgA 抗体価の測定：歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (P. g.), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A. a.), *Prevotella intermedia* (P. i.), *Fusobacterium nucleatum* (F. n.), *Campylobacter rectus* (C. r.) の定量分析をリアルタイム PCR により行った。ヒト HSP60 に対する唾液 IgA 抗体価を Western immunoblot により測定 (半定量化) した。上記で得られた個人のデータを、SPSS ver15.0 を用いて統計解析した。

(3) 専門的口腔ケア介入：ICU 入院患者を対象として、専門的口腔ケア介入による臨床的变化を調べた。また本研究に同意の得られた類天疱瘡患者に専門的口腔ケアを実施し、その症状の変化を観察した。本課題での臨床検体の取得は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認 (承認番号 218), 専門的口腔ケア介入による臨床的变化についても同委員会の承認 (承認番号 907) を得て実施した。

4. 研究成果

(1) 歯周病患者の臨床指標と口腔細菌

徳島大学病院歯科部門通院中の患者 24 名 (平均年齢 50.4 歳, 男性 8 名, 女性 16 名) を対象に、十分な説明と同意のもとで、唾液の採取と口腔内診査を実施した。リアルタイム PCR により採取唾液中の総細菌数と、総細菌数に占める P. g 菌と F. n. 菌の検出割合 (%) を算出し、全歯に占める 4mm 以上および 5mm 以上の歯周ポケット割合 (%) と関連性を調べた。

表 1 唾液中細菌数と歯周病指標との関連性

歯周病の指標	唾液中 総細菌 数 (コピー /ml)	唾液中 %P. g. 菌 数 (コピー /ml)	唾液中 %F. n. 菌 数 (コピー /ml)
p. d. 5mm 以上 (%)	0.32	0.45*	0.15
p. d. 4mm 以上 (%)	0.22	0.62**	0.17

数字は偏相関係数を示す

*p<0.05, **p<0.01

スピアマン順位相関係数検定の結果、表 1 のように歯周ポケット割合と P. g 菌検出割合との間にのみ、有意差が認められた。本研究から専門的口腔ケア介入による評価の際に P. g 菌検出割合は歯周病の病態に影響される

ことを考慮する必要性が示唆された。

(2) リウマチ患者の臨床指標および抗 HSP-唾液 IgA 抗体価の測定

徳島大学病院歯科診療部門通院中のリウマチ患者群 7 名 (女性: 平均年齢 65.1 歳) および個々の患者と同年代の対照群 7 名 (女性: 平均年齢 63.5 歳) を対象に口腔内診査および唾液採取を行った (表 2)。

表 2 リウマチ群と対照群での臨床指標の比較

対象者	年齢	歯数 (本)	p. d. 5mm 以上 (%)	p. d. 4mm 以上 (%)	%BOP
C1	50	27	0.0	22.2	22.2
E1	50	20	0.0	0.0	15.0
C2	58	26	0.0	34.6	38.5
E2	61	24	20.8	33.3	20.8
C3	63	27	0.0	7.4	11.1
E3	63	28	17.9	32.1	53.6
C4	65	15	73.3	100.0	100.0
E4	64	9	22.2	46.1	66.7
C5	67	26	23.1	50.0	88.5
E5	70	19	0.0	31.6	73.7
C6	69	25	16.0	60.0	96.0
E6	71	24	8.3	12.5	91.7
C7	73	23	0.0	34.8	78.3
E7	77	19	5.3	10.6	31.6

C1-C7: 対照群, E1-E7: リウマチ群

唾液 IgA のヒト HSP60 に対する抗体価の評価を Western Immunoblot により調べた結果を図 1 に示す。

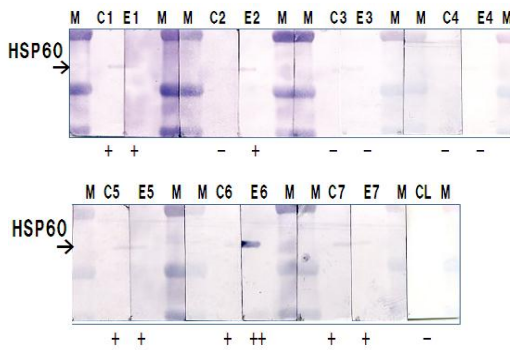


図 1 抗 HSP-唾液 IgA 抗体価の測定

M: 分子量マーカー (75kDa, 50kDa, 37kDa), CL: コントロール (一次抗体なし), C1-C7: 対象群, E1-E7: リウマチ患者群 評価 -: 反応無し, +: 反応, ++: 強く反応

リウマチ患者群では 5 名、対象者群では 4 名が陽性であった。しかし 2 群間に統計学的な差は認められず、抗 HSP-唾液 IgA 抗体価と臨床パラメーターとの関連性も認められなかった。

(3) 唾液検体中の歯周病関連細菌数の測定

先に示した対象者からの唾液検体を用いリアルタイム PCR により、採取唾液中の総菌数に占める P. g. 菌, A. a. 菌, P. i. 菌, F. n. 菌, C. r. 菌の検出割合を算出した (表 3)。

表 3 リウマチ群と対照群での唾液中菌数の比較

対象者	%Pg	%Aa	%Pi	%Fn	%Cr*
C1	0.00%	0.00%	2.84%	0.29%	0.04%
E1	0.00%	0.00%	0.70%	0.76%	0.16%
C2	0.00%	0.00%	0.19%	0.14%	0.04%
E2	1.61%	0.77%	0.49%	1.38%	0.22%
C3	0.63%	0.00%	1.05%	0.46%	0.10%
E3	1.05%	0.00%	0.19%	1.12%	0.23%
C4	0.75%	0.00%	1.21%	0.78%	0.05%
E4	0.00%	0.00%	2.81%	0.63%	0.09%
C5	0.06%	0.00%	4.59%	0.11%	0.03%
E5	0.03%	0.00%	1.10%	0.27%	0.06%
C6	0.12%	0.00%	0.93%	0.25%	0.02%
E6	0.38%	0.00%	3.02%	0.10%	0.05%
C7	0.67%	0.00%	1.06%	0.48%	0.02%
E7	0.02%	0.00%	0.36%	0.55%	0.03%

C1-C7: 対照群, E1-E7: リウマチ群 *p<0.05,

リウマチ患者群の口腔細菌検出割合と対象者群の割合との間で差が認められるか、ウイルコクソン符号付順位和検定により解析した。その結果、リウマチ患者群では対象者群と比較して *Campylobacter rectus* の検出率が有意に高いことが示された (p<0.05)。しかし、2 群間で唾液中の総細菌数と総菌数に占める他の口腔細菌の検出率に有意な差は認められなかった。本研究結果により、リウマチ患者に対する専門的口腔ケア介入において、C. r. 菌の測定は有効な指標となる可能性が示唆された。

(4) 専門的口腔ケア介入

専門的口腔ケア介入による臨床的变化について、ICU 入院患者を対象として臨床疫学的に調べた。指標とした 6 つの内容の評価可能な患者の改善率 (対象者数) はそれぞれ、口臭の改善 73% (22 名)、頬粘膜乾燥の改善 72% (18 名)、歯面の汚れの変化 52% (31 名)、歯面以外の汚れの変化 50% (30 名)、舌苔の改善 38% (32 名)、口唇乾燥の改善 26% (35 名) であった。ICU 入院患者では、専門的口腔ケア介入による口腔内不潔物の変化が大きく、頬粘膜や舌表面と接触による自己抗体産生の可能性を調べる対象者として適することが示唆された。

一方、本研究に同意の得られた自己免疫疾患の 1 つである類天疱瘡患者 (57 歳, 男性) に、2 週間毎に歯科医師または歯科衛生士による PMTC を主体とした専門的口腔ケアを実

施した。既往歴および専門的口腔ケア開始前の口腔内写真を下記に示す。

2007年9月：水泡性類天疱瘡の診断、ステロイド薬の服用開始。

2008年10月：全身的な水泡等の皮膚症状は改善したが、口腔内症状（歯肉の発赤、腫脹）

増悪のため同院口腔外科紹介を受ける。

2009年9月：月1回の定期受診、ステロイド軟膏・含嗽薬の処方を受けるも改善せず。

2009年10月：歯科衛生室へ紹介される。歯肉が発赤・腫脹して痛み、出血有り（図1）

患部への接触痛にて食事も苦痛な状態。



7	5
87	78

4mmの歯周ポケット

図1 類天疱瘡患者（57歳、男性）

2010年1月：これまで、計8回のPMTCを実施した。図2a：初回診察時（図1）と比較して歯肉の発赤・腫脹にやや改善が認められる部位もある。図2b：患者自身の辺縁歯肉付近のプラークコントロールも未だ不十分ではあるが、PMTCを始める前と比較して接触痛など、口腔内状態は明らかに良くなったとのこと。



図2 専門的口腔ケア介入後の同患者

本症例から、歯科医療従事者によるPMTCなどの専門的口腔ケアが類天疱瘡の症状改善に役立つ可能性が示唆された。

5. 考察

本研究ではリウマチ患者群と対照群の唾液に含まれる抗HSP60-唾液IgA抗体価を比較した。その結果、前者で7名中5名、後者で7名中4名が陽性であった。この結果は、自己免疫疾患に罹患していない歯周病患者においても、自己組織を認識する抗体産生誘導の可能性を示すものと考えられる。

また、本研究では、IgA抗体価をWestern Immunoblotという半定量的な手法で測定したため、十分な精度をもって測定できたとは言いがたい面がある。実際、リウマチ群と対象者群の歯周病の臨床指標を一致させることは難しく、リウマチの有無以外の条件を保証することにも限界がある。しかしながら、そのような条件下でも例えば症例（表2, E6）

では、対照となる症例（C6）と比較して客観的な歯周病の重篤度は軽度であるにもかかわらず、他と比べて明らかに高い抗HSP-唾液IgA抗体価を示した。このことは、すべての自己免疫疾患の患者に当てはまるとは言えないまでも、一部の自己免疫疾患患者の歯周組織においては、歯周病原細菌と免疫防御のせめぎ合いの結果、自己の組織や細胞を傷害する可能性のある抗体の産生が誘導され、その影響が遠隔の臓器や組織にまで波及する可能性を示唆するものと考えられる。

本研究は、専門的口腔ケアにより自己免疫疾患の抑制を図れるかどうかを明らかにすることが主題であったが、本研究期間中には、リウマチ患者の歯周病原細菌の検索や抗HSP抗体価の検討を行うにとどまった。今後、当初の目的を達成するためには、自己免疫疾患があり、なおかつ、高い抗HSP60-唾液IgA抗体価を示す患者に的を絞り、専門的口腔ケアの介入試験を行い、あわせて自己免疫疾患の臨床指標をモニタリングしていく必要があると考えている。一方、対照群に比べてリウマチ患者群ではC.r.菌の存在割合が有意に高いことが判明した。C.r.菌は胃潰瘍の原因菌として広く知られている*Helicobacter pylori*と共通抗原（GroEL様タンパク質）をもつことを確認している（*Oral Microbiol. Immunol.* 18, 79-87, 2003）。その抗原は宿主細胞の炎症性サイトカイン産生誘導活性を示すことも共通している。*H. pylori*は、胃粘膜に定着しながらも宿主の免疫応答により排除されにくく持続感染する。歯周病原細菌の多くも歯周病患者では抗体価が上がっているものの排除されずに棲息していることが知られており、両者の病原性には多くの共通点があると考えられる。

リウマチ患者でなぜC.r.菌が多く棲息しているのかについては今後の検討課題であるが、持続的な細菌感染と、慢性炎症巣の存在が全身に影響して自己免疫疾患にも何らかの影響を与えるのではないかという命題を明らかにすることは非常に興味深く、今後も検討していきたいと考えている。

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9件）

- 1). Fukui M, Hinode D, Yokoyama M, Yoshioka M, Kataoka K, Ito H: Levels of salivary stress markers in patients with anxiety about halitosis. *Arch Oral Biol.* 55 (11): 842-847, 2010. 査読有
- 2). 徳島大学病院入院患者の歯科的ニーズ-口腔管理センターにおける受け入れ状況から横山正明, 吉岡昌美他, 四国歯学会雑誌, 22: 173-177, 2010. 査読無
- 3). 十川 悠香, 横山 正明, 坂本 治美, 真

杉 幸江, 福井 誠, 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に関する研究, 日本歯科衛生学会誌 4 (1): 50-57, 2009. 査読有

4). Yoshida K, Okamura H, Amorim BR, Hinode D, Yoshida H, Haneji T. PKR-mediated degradation of STAT1 regulates osteoblast differentiation. Exp Cell Res. 315 (12): 2105-2114, 2009. 査読有

5). 重症患者の口腔管理-ICU における専門的口腔ケアの取り組み: 吉岡昌美, 横山正明 他, 四国医学雑誌. 65: 12-19, 2009. 査読無

6). 徳島大学病院 ICU における歯科専門職による口腔ケアの取り組み: 横山正明, 吉岡昌美, 阿部洋子, 藤井裕美, 松本尚子, 星野由美, 十川悠香, 真杉幸江, 坂本治美, 廣瀬 薫, 横山希実, 玉谷香奈子, 日野出大輔, 口腔衛生学会雑誌. 59: 132-140, 2009. 査読有

7). 吉田賀弥. 骨芽細胞の分化における PKR の役割について, 四国歯学会雑誌, 20 (2), 223-227, 2008. 査読無

8). 吉岡昌美
急性期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. 査読有

9). 口腔細菌の熱ショック蛋白質とその歯周病への関与: 日野出大輔, 四国歯学会誌, 20 (2), 215-221, 2008. 査読無

[学会発表] (計 9 件)

1). Tongue coating and oral malodor, Hinode D., Fujiwara, N. International Week at Helsinki Metropolia University of Applied Sciences. (March, 2011, Helsinki, Finland)

2). 徳島大学病院における妊婦の口腔保健の現状と今後の課題, 吉岡昌美, 日野出大輔 他: 第58回日本口腔衛生学会・総会 (2009年10月, 岐阜市)

3). フジバクテリウム反応性唾液 sIgA 抗体と舌苔との関連性, 日野出大輔 他: 第20回日本口腔衛生学会近畿・中国・四国地方会総会, (2009年6月, 広島市)

4). NSTと口腔ケアを軸とした体験学習による歯学部学生のキャリア支援教育の試み, 吉岡昌美, 他: 日本口腔衛生学会 近畿・中国・四国地方会, 2009年6月21日, 広島市・広島国際会議場

5). 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, 横山正明, 吉岡昌美, 日野出大輔 他: 第 57 回日本口腔衛生学会総会, (2008年10月, さいたま市)

6). 吉田賀弥, 岡村裕彦, 羽地達次
PKRによるSTAT1の発現調節機構の解明, 第50回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会, 2008年9月25日, TOC有明コンベンション ホール (東京都)

7). The effect of tongue cleaning on oral malodor. Hinode D., Yokoyama, M, Fukui, M., Yokoyama, M., Tamatani., K., Yoshioka, M.: 86th General session of the International Association for Dental Research. (July, 2008, Toronto, Canada).

8). 吉岡昌美
徳島大学病院ICUにおける専門的口腔ケアの取り組み, 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, 徳島県歯科医師会館 (徳島県)

9). 吉田賀弥
PKRと骨代謝, 電気学会 光・量子デバイス研究会2008年5月7日, 京都大学宇治キャンパス (京都府)

[図書] (計 1 件)

① 日野出大輔
歯科衛生士テキスト 口腔衛生学-口腔保健統計を含む-, 学建書院, 2008年, 14-25

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 秀夫 (YOSHIDA HIDEO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号: 30116131

(2) 研究分担者

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

研究者番号: 70189801

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

研究者番号: 90243708

吉田 賀弥 (YOSHIDA KAYA)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号: 60363157

鹿山 鎮雄 (KAYAMA SHIZUO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教

研究者番号: 50432761