

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24593126

研究課題名(和文) Toll様受容体を標的とした歯周組織の炎症制御に関する基礎的研究

研究課題名(英文) Basic study on the regulation of inflammation of periodontal tissue by targeting Toll-like receptor 4

研究代表者

吉村 篤利 (YOSHIMURA, Atsutoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：70253680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：プラーク中の菌体成分は、Toll-like receptor (TLR)などを介して自然免疫系を活性化する。歯周組織の過剰な炎症反応を抑制するために、歯肉縁上および縁下プラークのTLR2およびTLR4刺激作用について解析した。その結果、縁上および縁下プラークは、主にTLR4の刺激を介して末梢血単核球から炎症性サイトカインの産生を誘導していることが明らかになった。

縁上および縁下プラークのTLR4刺激作用を制御することは、歯周疾患の進行を抑制するために有効であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)： Bacterial components in dental plaque activate innate immune system via receptors, such as Toll-like receptors (TLRs). To control the inflammatory responses in periodontal tissue, we analyzed TLR2- and TLR4-stimulating ability of supra- and subgingival plaque. We found that proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear leukocytes is mainly mediated by TLR4.

Controlling TLR4-stimulating ability of supra- and subgingival plaque might be useful for preventing the progression of periodontal diseases.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周炎 歯肉縁下プラーク 歯肉縁上プラーク Toll-like receptor 4 Toll-like receptor 2 炎症性サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

プラークによる歯周組織の刺激は歯周炎の発症と密接に関連する。プラーク中には数百種にも及ぶ細菌が存在し、その菌体成分は歯周組織に様々な炎症性変化を引き起こす。生体のプラークに対する炎症反応は、TLR等のパターン認識分子によって菌体成分が認識されることにより開始する。TLR2は細胞表面でグラム陽性菌細胞壁やペプチドグリカン等を認識し¹⁾、TLR4とMD-2の複合体はグラム陰性菌外膜のLPSを認識する²⁾。TLRによりプラーク中の菌体成分が認識されると、宿主細胞の炎症性転写因子NF- κ BやIRF-3などが活性化され、サイトカインやケモカイン、共刺激分子などが発現する。これらの分子の発現は、貪食能の亢進や抗菌ペプチド産生、獲得免疫系の活性化など、感染防御に役立つが、逆に破骨細胞の活性化による歯槽骨吸収や蛋白分解酵素の産生による歯周組織の破壊にもつながる。

近年、炎症反応におけるTLRの役割の大きさから、TLRを標的として炎症を制御するための薬剤の開発が急速に進んだ。敗血症治療を目的に、Eritoran (E5564)やTak242などのTLR4アンタゴニストが合成され、第3相の臨床試験が行われた。また、リウマチ性関節炎やSLEの治療にOPN305などの抗TLR2抗体やCpG-52364などのTLR9アンタゴニストの臨床試験が検討された³⁾。しかしながら、現在までに、これらのTLRアンタゴニストが歯周組織の炎症制御に応用されるには至っていない。

歯周炎はプラーク中の種々の菌体成分による刺激で発症し、歯周組織の破壊にTLRが関与していることは明らかである。我々の以前の研究で、縁上プラークのTLR4刺激作用のTLR2刺激作用に対する比は、プラーク指数、歯肉炎指数、ポケットの深さと相関していた⁴⁾。また、縁上プラークで末梢血単核球を刺激した際に産生される炎症性サイトカイン量は、プラークのTLR4刺激作用と相関していた⁵⁾。即ち、TLRを介する刺激の強さは歯周組織の炎症反応に大きく影響しており、TLR刺激を抑制するとプラークによる歯肉の炎症は大きく改善する可能性が高いことが、これらの研究から示唆された。

2. 研究の目的

プラーク中の菌体成分は、Toll-like receptor (TLR)などのパターン認識レセプターにより最初に認識される。菌体成分を認識すると直ちに自然免疫系は活性化し、歯周組織に炎症反応を惹起する。この反応は感染防御のために必須であるが、結果として歯槽骨吸収などの組織破壊も引き起こす。有益な感染防御能を損なうことなく組織破壊を最小限に抑えることができれば、歯周疾患の進行の抑制に役立つことは間違いない。本研究は、

TLRを介したプラークからの刺激を標的として、歯周組織の炎症反応を制御する方法を明らかにすることを目的とした。

具体的には、下記の(1)～(3)について検討した。

(1) 歯肉縁下プラークのTLR2刺激作用およびTLR4刺激作用と、採取部位のプラーク指数、歯肉炎指数、ポケットの深さなどの臨床指数との関連を解析し、歯周組織の炎症および組織破壊に深く関与するTLR刺激の特定を試みた。また、歯肉縁上プラークのTLR2、TLR4刺激作用と歯肉縁下プラークのTLR2、TLR4刺激作用の関連についても解析した。

(2) 歯肉縁下プラークは、種々の菌体及び菌体成分の集合体であるが、TLR2、TLR4にそれぞれ特異的なアンタゴニストの存在下で末梢血単核球を歯肉縁下プラークで刺激し、炎症性サイトカインの産生を制御できるかどうか検討した。

(3) 我々はこれまでに、TLR4遺伝子の3'側非翻訳領域(3'-UTR)に位置する一塩基多型rs11536889は、慢性歯周炎と関連していることを明らかとした。この遺伝子多型がTLR4の発現量や機能と関連しているとすれば、グラム陰性菌に感染した歯周組織の炎症が遺伝的背景により調節されていることになる。この点に焦点を当て、一塩基多型rs11536889とTLR4発現量の関連、歯周組織の炎症反応に与える影響について解析した。

3. 研究の方法

(1) 長崎大学病院に来院した4 mm以上の歯周ポケットを有する歯周炎患者(113名)に研究内容を説明し同意を取得した後、ポケット最深部から、歯肉縁下プラークを採取した。一部の患者(25名)からは歯肉縁上プラークも採取した。採取部位の歯槽骨吸収度、プラーク指数、歯肉炎指数、ポケットの深さ、臨床的アタッチメントレベルなどの臨床指数を記録した。採取したプラークでTLR2、TLR4のいずれかを発現したレポーター細胞を刺激した。レポーター細胞は、ハムスター線維芽細胞腫CHO細胞にヒトCD14とNF- κ B依存性レポータープラスミドを遺伝子導入することにより作製され、TLR2およびTLR4からの刺激が細胞内に伝わると、転写因子NF- κ Bが活性化され、細胞表面にレポーター分子CD25を発現する。18時間刺激後、それぞれのレポーター細胞に発現したレポーター分子発現量をフローサイトメトリー法で測定し、TLR2、TLR4を介したNF- κ B活性化度を解析した。プラーク中の菌体成分は主にTLR2およびTLR4を介してNF- κ Bを活性化するものと思われるが、TLR2、TLR4以外の刺激によりNF- κ Bが活性化されていないことを確認するため、TLR2、TLR4非発現レポーター

細胞の刺激も行った。

(2) 上述の方法で採取した歯肉縁下プラークでヒト末梢血単核球を刺激し、産生される TNF- α 、IL-8 量を ELISA 法で測定した。また、TLR2 および TLR4 を介した刺激がサイトカイン産生量に与える影響を検討するために、抗 TLR2 抗体または TLR4 アンタゴニストである lipid IVa 存在下で末梢血単核球を歯肉縁下プラークで刺激し、産生される TNF- α 、IL-8 量への影響を解析した。

(3) TLR4 遺伝子の一塩基多型 rs11536889 における G/G、G/C、C/C 遺伝子型間で年齢・性別の一致した対象者 (G/G、G/C、C/C 群) の末梢血単核球 (PBMC) の CD14⁺ 分画における TLR4 発現量をフローサイトメトリーで測定した。

また、THP-1 細胞に rs11536889 を含む 3' -UTR のフラグメントを挿入したコンストラクトを使用したルシフェラーゼレポーターアッセイを行い、この遺伝子多型の TLR4 発現量への影響について解析した。

4. 研究成果

(1) 歯周病患者から採取した歯肉縁下プラークで NF- κ B レポーター細胞を刺激し、検量曲線との対比により TLR2 および TLR4 刺激作用を測定した。プラーク指数 2、3 の部位から採取したプラークの TLR4 刺激作用は、プラーク指数 1 の部位から採取したプラークの TLR4 刺激作用よりも有意に強かった (図 1)。

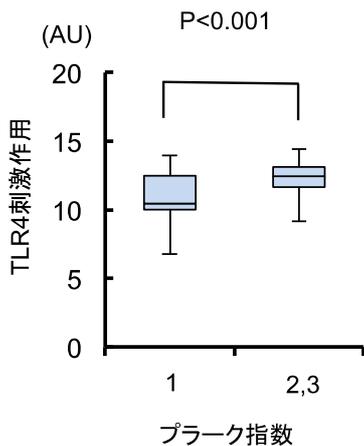


図1 プラーク指数と TLR4 刺激作用の関連

この結果から、歯肉縁上プラークの細菌の蓄積が歯肉縁下プラークの TLR4 刺激作用に影響を与えている可能性が示唆された。しかしながら、他の臨床指数と歯肉縁下プラークの TLR4 刺激作用との関連は認められなかった。また、歯肉縁下プラークの TLR2 刺激作用とプラーク採取部位の TLR2 刺激作用との関連も認められなかった。

また、歯肉縁上プラークと歯肉縁下プラークの TLR2 および TLR4 刺激作用の関連についても解析した。歯肉縁上プラークの TLR2 および TLR4 刺激作用は、歯肉縁下プラークの TLR2 および TLR4 刺激作用と比較して、それぞれ有意に強く、歯肉縁上プラークの TLR2 および TLR4 刺激作用が歯肉縁下プラークの TLR2 および TLR4 刺激作用に大きな影響を及ぼしていることが示唆された。

(2) 歯肉縁下プラークで末梢血単核球を刺激すると、TNF- α や IL-8 などの炎症性サイトカインが産生された。これらの末梢血単核球からのサイトカインの産生は、TLR4 アンタゴニストである lipid IVa によって著しく抑制されたが、抗 TLR2 抗体ではほとんど抑制されなかった (図 2、3)。このことから、歯肉縁下プラークによる炎症性サイトカインの誘導は、主に TLR4 刺激作用に依存していることが明らかになった。

歯肉縁上および縁下プラークの TLR4 刺激作用を制御することは、歯周疾患の進行を抑制するために有効であることが示唆された。

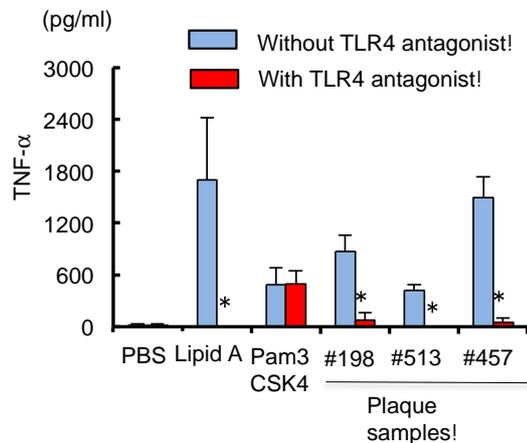


図2 末梢血単核球を歯肉縁下プラークで刺激した際の TNF- α 産生における TLR4 アンタゴニストの阻害効果

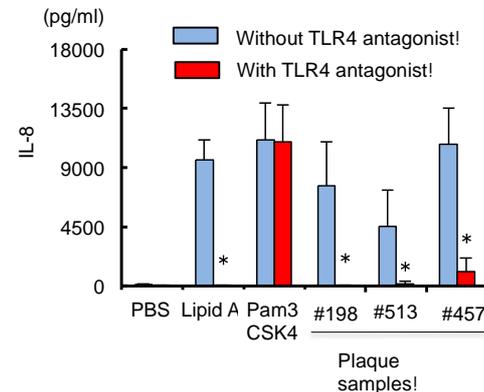


図3 末梢血単核球を歯肉縁下プラークで刺激した際の IL-8 産生における TLR4 アンタゴニストの阻害効果

(3) 上記の結果から、プラーク中に含まれる菌体成分の中でも、TLR4を介する刺激は、特に歯周組織の炎症反応に大きく影響を与えていることが明らかとなった。我々はこれまでに、*TLR4* 遺伝子の3'側非翻訳領域(3'-UTR)に位置する一塩基多型 rs11536889は、慢性歯周炎と関連していることを明らかとした。この遺伝子多型がTLR4の発現量や機能と関連しているとすれば、グラム陰性菌に感染した歯周組織の炎症が遺伝的背景により調節されていることになる。この点を明らかにするために、一塩基多型 rs11536889とTLR4発現量との関連について解析した。

その結果、rs11536889におけるマイナーアレルホモ接合C/C群はG/G、G/C群と比較してTLR4発現量が有意に多いことが明らかとなった(図4)。

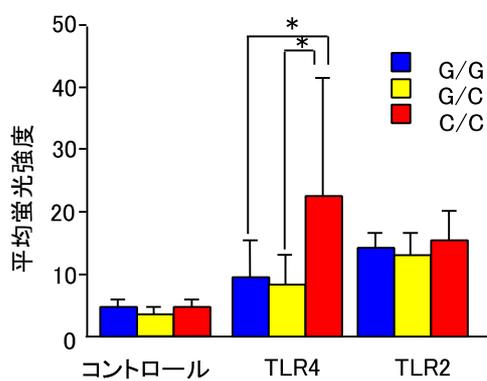


図4 *TLR4* 遺伝子多型 rs11536889 と *TLR4* 発現量との関連

また、また、THP-1細胞にrs11536889を含む3'-UTRのフラグメントを挿入したコンストラクトを使用したルシフェラーゼレポートアッセイを行いTLR4発現調節機構を解析した結果、マイクロRNA miR-1236およびmiR-642aの本遺伝子多型部位への結合がTLR4発現量に影響していることが明らかとなった。

これらの結果から、*TLR4* 遺伝子多型がTLR4発現量を調節し、LPS反応性に影響していることが明らかとなった。これらの結果はグラム陰性菌に感染した歯周組織の炎症を調節する遺伝的背景として重要と思われる。

<引用文献>

- 1) Recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. Yoshimura A., Lien E., Ingalls R.R., Tuomanen E., Dziarski R., Golenbock D.T.J. *Immunol.*, 163:1-5.1999.
- 2) Molecular genetic analysis of an endotoxin nonresponder mutant cell line: a point mutation in a conserved

region of MD-2 abolishes endotoxin-induced signaling. Schromm A.B., Lien E., Henneke P., Chow J.C., Yoshimura A., Heine H., Latz E., Monks B.G., Schwartz D.A., Miyake K., Golenbock D.T. *J. Exp. Med.*, 194: 79-88. 2001.

- 3) Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? Hennessy EJ, Parker AE, O'Neill LA. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 9: 293-307.2010.
- 4) Analysis of the Activity to Induce Toll-Like Receptor (TLR)2- and TLR4-Mediated Stimulation of Supragingival Plaque. Yoshioka H, Yoshimura A, Kaneko T, Golenbock DT, Hara Y. *J Periodontol*, 79(5), 920-928. 2008.
- 5) Ability of Supragingival Plaque to Induce Toll-Like Receptor 4-Mediated Stimulation is Associated with Cytokine Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells. Ryusuke Yamaguchi, Atsutoshi Yoshimura, Hidenobu Yoshioka, Takashi Kaneko, Yoshitaka Hara. *J Periodontol*, 80(3), 512-520. 2009.

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 12件)

Peptidoglycan and lipopolysaccharide synergistically enhance bone resorption and osteoclastogenesis. Kishimoto T, Kaneko T, Ukai T, Yokoyama M, Ayon Haro R, Yoshinaga Y, Yoshimura A, Hara Y. *J Periodontal Res.* 査読有, 2012. 47(4): 446-54.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans lipopolysaccharide regulates bone sialoprotein gene transcription. Li X, Zhou L, Takai H, Sasaki Y, Mezawa M, Li Z, Wang Z, Yang L, Wang S, Matsumura H, Kaneko T, Yoshimura A, Ogata Y. *J Cell Biochem.* 査読有, 113(9): 2822-34. 2012. doi:10.1002/jcb.24157.

テーパード毛歯ブラシの臨床効果に関する研究. 吉永美穂, 鶴飼孝, 吉永泰周, 白石千秋, 金子高土, 岸本隆明, 佐藤佳昌, 吉村篤利, 原宜興. *日歯保存誌*, 査読有, 55(2), 158-164, 2012.

A single nucleotide polymorphism in 3'-untranslated region contributes to the regulation of Toll-like receptor 4 translation. Sato K, Yoshimura A, Kaneko T, Ukai T, Ozaki Y, Nakamura H, Li X, Matsumura H, Hara Y, Ogata Y. *J. Biol. Chem.* 査読有, 20; 287(30): 25163-72.

2012.

Assessment of the plasma/serum IgG test to screen for periodontitis. Kudo C, Naruishi K, Maeda H, Abiko Y, Hino T, Iwata M, Mitsuhashi C, Murakami S, Nagasawa T, Nagata T, Yoneda S, Nomura Y, Noguchi T, Numabe Y, Ogata Y, Sato T, Shimauchi H, Yamazaki K, Yoshimura A, Takashiba S. J. Dent. Res. 査読有, 91(12): 1190-5. 2012.

doi:10.1177/0022034512461796.

ROCK inhibitor Y-27632 maintains the proliferation of confluent human mesenchymal stem cells. Nakamura K, Yoshimura A, Kaneko T, Sato K, Hara Y. J Periodontal Res. 査読有, 49(3): 363-70. 2014. doi: 10.1111/jre.12114.

Occlusal trauma accelerates attachment loss at the onset of experimental periodontitis in rats. Nakatsu S, Yoshinaga Y, Kuramoto A, Nagano F, Ichimura I, Oshino K, Yoshimura A, Yano Y, Hara Y. J Periodontal Res. 査読有, 49(3): 314-22. 2014.

doi:10.1111/jre.12109.

グラム陰性菌またはグラム陰性菌の菌体破砕物が感作ラットの歯周組織に及ぼす影響。吉永泰周、長野史子、金子高土、鶴飼孝、吉村篤利、尾崎幸生、吉永美穂、白石千秋、中村弘隆、蔵本明子、高森雄三、野口恵司、山下恭徳、泉 聡史、原 宜興。日歯保存誌, 査読有, 57(2), 154-161, 2014.

T細胞は咬合性外傷で起こる骨吸収に関与しない。中村弘隆、鶴飼 孝、吉永泰周、白石千秋、吉永美穂、吉村篤利、原 宜興。日歯保誌。査読有, 58(1), 35-41, 2015.

RANKL pretreatment plays an important role in the differentiation of pit-forming osteoclasts induced by TNF- α on murine bone marrow macrophages. Yamashita Y, Ukai T, Nakamura H, Yoshinaga Y, Kobayashi H, Takamori Y, Noguchi S, Yoshimura A, Hara Y. Arch. Oral Biol. 査読有, 60 (9): 1273-1282, 2015.

Salivary pathogen and serum antibody to assess the progression of chronic periodontitis: a 24-mo prospective multicenter cohort study. Morozumi T, Nakagawa T, Nomura Y, Sugaya T, Kawanami M, Suzuki F, Takahashi K, Abe Y, Sato S, Makino-Oi A, Saito A, Takano S, Minabe M, Nakayama Y, Ogata Y, Kobayashi H, Izumi Y, Sugano N, Ito K, Sekino S, Numabe Y, Fukaya C, Yoshinari N, Fukuda M, Noguchi T, Kono T, Umeda M, Fujise O, Nishimura F, Yoshimura A, Hara Y, Nakamura T, Noguchi K, Kakuta E, Hanada

N, Takashiba S, Yoshie H. J Periodontal Res. 査読有, in press. 2016. doi:10.1111/jre.12353.

Analysis of the ability of subgingival plaque to stimulate Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4. Ziauddin SM, Montenegro Raudales JL, Sato K, Yoshioka H, Ozaki Y, Kaneko T, Yoshimura A, Hara Y. J Periodontol. 査読有, in press. 2016.

[学会発表](計 14件)

佐藤佳昌, 吉村篤利, 金子高土, 岸本隆明, 松村浩禎, 小方頼昌, 原 宜興.

Toll-Like Receptor 4 発現における *TLR4* 遺伝子 3' 側非翻訳領域の一塩基多型 rs11536889 の役割. 第136回日本歯科保存学会秋季学術大会, 沖縄コンベンションセンター(沖縄県・宜野湾市), 6月28-29日. 2012.

K Sato, H Yoshioka, A Yoshimura, T Kaneko, Y Hara. Analysis of the pro-inflammatory property of subgingival plaque. First International Conference on *Porphyromonas gingivalis* and Related Bacterial Species. Ryoujyun-Kaikan (Nagasaki・Nagasaki city) August 27 - 28, 2012.

K Sato, A Yoshimura, T Kaneko, T Kishimoto, H Matsumura, X Li, Y Ogata, Y Hara. Effects of rs11536889 G/C polymorphism on Toll-like receptor 4 expression. The 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. Los Angeles (USA). September 29 - October 2, 2012.

T Kaneko, T Kishimoto, T Ukai, M Yokoyama, Y Yoshimaga, K Sato, A Yoshimura, Y Hara. Peptidoglycan and lipopolysaccharide synergistically enhance bone resorption and osteoclastogenesis. The 98th Annual Meeting of American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology. Los Angeles (USA). September 29 - October 2, 2012.

Atsutoshi Yoshimura, Kayo Sato, Takashi Kaneko, Xinyue Li, Hiroyoshi Matsumura, Yorimasa Ogata, Yoshitaka Hara. A single nucleotide polymorphism rs11536889 in 3' -untranslated region of *TLR4* contributes to the regulation of Toll-like receptor 4 expression. The 12th Biennial International Endotoxin and Innate Immunity Society Meeting. National Center of Sciences Building (Tokyo・Chiyoda-ku). October 23-26,

2012.

Nakamura H, Yoshimura A, Kaneko T, Latz E, Hara Y. The crystals in dental calculus accelerate IL-1 production through activation of NLRP3 inflammasome in mouse macrophage and human peripheral polymorphonuclear leukocyte. The 12th Biennial International Endotoxin and Innate Immunity Society Meeting. National Center of Sciences Building (Tokyo · Chiyoda-ku). October 23-26, 2012.

佐藤佳昌、吉岡英将、吉村篤利、金子高土、原宜興. 歯肉縁下プラークの Toll-like receptor (TLR)2 および TLR4 活性化能と歯周組織の状態との関連性について. 第 139 回日本歯科保存学会秋季学術大会. 秋田県総合生活文化会館 (秋田県 · 秋田市), 10 月 17-18 日, 2013.

モンテネグロ · ホルヘ, 吉村篤利, エスエム · ジャウディン, 金子高土, 原宜興. Dental calculus induces IL-1 production in murine macrophages through the NLRP3 inflammasome, 日本歯周病学会 2014 年度秋季学術大会 (第 57 回), 神戸国際展示場 (兵庫県 · 神戸市), 10 月 19 日, 2014.

尾崎幸生, 吉村篤利, 金子高土, 鶴岡孝, 吉永泰周, Jorge Montenegro, Ziauddin SM, 白石千秋, 中村弘隆, 藏本明子, 原宜興. TLR2 および TLR4 リガンド投与マウス歯肉における炎症性および抗炎症性サイトカインの発現. 日本歯科保存学会 2014 年度秋季学術大会 (第 141 回), 山形テルサ (山形県 · 山形市), 10 月 30-31 日. 2014.

H. Lee, A. Yoshimura, J.L. Montenegro R., S.M. Ziauddin, A. Kuramoto, C. Shiraishi, T. Ukai, Y. Hara. Relationship between a single nucleotide polymorphism in the 3' -untranslated region of *TLR4* and periodontal condition. International Academy of Periodontology Meeting, Santiago (Chile), April 17-18, 2015.

Yoshimura A, Montenegro JL, Ziauddin SM, Nakamura H, Kaneko T, Ozaki Y, Hara Y. Dental calculus induces IL-1 production through the NLRP3 inflammasome. Toll 2015, Marbella (Spain), September 30 - October 3. 2015.

モンテネグロホルヘルイス, 吉村篤利, ジャウディンエスエム, 中村弘隆, 金子高土, 尾崎幸生, 原宜興. Resveratrol inhibits NLRP3 inflammasome-derived IL-1 secretion induced by dental calculus in murine macrophages, 第 58 回春秋日本歯周病学会学術大会, アクトシティ浜松 (静岡県 · 浜松市), 9 月 12-13 日, 2015.

Nakayama Y, Kobayashi R, Matsui S, Matsumura H, Iwai Y, Noda K, Yamazaki M, Kurita-Ochiai T, Yoshimura A, Shinomura T, Ganss B, Ogata Y: Regulation of junctional epithelial relative gene in inflammation. JADR, 福岡国際会議場 (福岡県 · 福岡市), 10 月 30-31 日, 2015.

モンテネグロホルヘルイス, 吉村篤利, ジャウディンエスエム, 中村弘隆, 金子高土, 尾崎幸生, 原宜興. 歯石は NLRP3 インフラマソームを活性化してヒトおよびマウス貪食細胞による IL-1 産生を誘導する. 平成 27 年度日本歯周病学会九州五大学 · 日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会, アクロス福岡 (福岡県 · 福岡市), 11 月 8 日, 2015.

〔図書〕(計 1 件)

エンドトキシン · 自然免疫研究 16
編集: 日本エンドトキシン · 自然免疫研究会, 三宅健介, 谷徹, 横地貴志. 分担: 吉村篤利, 佐藤佳昌, 金子高土, 原宜興. 5. *TLR4* 遺伝子多型 rs11536889 の Toll-like receptor 4 発現調節への関与. 医学図書出版株式会社, 東京, 21-25, 2013

〔その他〕
ホームページ等

長崎大学歯学部歯周病学分野ホームページ
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/education/dept_perio.html

長崎大学教員個人業績
http://gyoseki.jimu.nagasaki-u.ac.jp/IST?ISTActId=RESULTSJPDetail&ISTKidoKbn=&ISTErrorChkKbn=&ISTFormSetKbn=&ISTTokenChkKbn=&userId=770&search_nendo=

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 篤利 (YOSHIMURA, Atsutoshi)
長崎大学 · 大学院医歯薬学総合研究科 (歯学系) · 准教授
研究者番号: 70253680

(2) 研究分担者

金子 高土 (KANEKO, Takashi)
福岡歯科大学 · 口腔医療センター · 教授
研究者番号: 10284697

原 宜興 (HARA, Yoshitaka)
長崎大学 · 大学院医歯薬学総合研究科 (歯学系) · 教授
研究者番号: 60159100