

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293428

研究課題名(和文)半導体シーケンサーによる口腔フローラの網羅的解析結果と健康との関連性の解明

研究課題名(英文)Elucidation of relationship between the results obtained from comprehensive analysis of oral flora by using a semiconductor sequencer and health condition

研究代表者

山下 喜久(Yamashita, Yoshihisa)

九州大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：20192403

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では日本人の口腔常在微生物叢の共通点と個人差の幅を明らかにし、さらに個人差と口腔の健康状態との関連の解明を目的とした。久山町住民の唾液マイクロバイオームはその細菌種構成から大きくタイプIとタイプIIに大別できた。両群の被験者を比較すると、タイプIIの被験者のほうが若く、肥満度(BMI)が低く、う蝕経験が少なく喫煙者が少ない傾向が認められ、これらの差はポアソン回帰分析で有意であった。唾液中の細菌群集の主たる由来は舌苔と考えられており、今回の結果は年齢や肥満度といった全身状態が歯よりもむしろ口腔粘膜の細菌群集と関連している可能性を示唆し、舌苔の制御が健康管理に重要であると思われる。

研究成果の概要(英文)：Clarification of a commonality and the individual difference of the Japanese oral microbiome were explored and then relationship between microbiome composition and oral health was elucidated in this study. The salivary microbiome of dwelling population in Hisayama town was able to be classified roughly into Type I and Type II based on bacterial constitution. The subjects with Type II microbiome were younger, and with lower body mass index, lesser caries experience, and fewer smoking habit, when compared with those with Type I microbiome. These differences were significant by Poisson regression analysis. The main origin of salivary bacteria is thought to be tongue dorsum, suggesting the possibility that general health condition such as age and the degree of obesity is related to tongue coating rather than bacteria on tooth surfaces. Considering our findings, control of tongue coating is important to maintain both oral and general health.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：口腔フローラ 網羅的解析 16S rRNA遺伝子 次世代シーケンサー 分子疫学

1. 研究開始当初の背景

歯科の二大疾患であるう蝕と歯周病はいずれも口腔細菌を引き金として発症する感染症であり、病原因子をもつ細菌種は既にいくつか同定されている。一方でこれら口腔疾患の病態には病原菌をとりまく口腔常在微生物叢も複雑に関与することから、病原細菌の有無のみでその病態を説明することには限界がある。実際、う蝕の病原細菌として注目を集めてきた *Streptococcus mutans* は実際のう蝕病巣からしばしば検出されないことが報告されるようになってきており、歯周病においてもその病巣には従来の病原菌に加え未培養の細菌が数多く存在することが明らかとなってきている。したがって口腔疾患の病因論の確立には微生物叢全体を把握し健康に関連するパターンを特定する必要性が指摘されるようになってきた。

我々は培養に依存しない分子生物学的手法による口腔常在微生物叢全体の理解、さらにその個体差と口腔の健康状態との関連性について明らかにするため、大規模集団における口腔健康調査と検体採取を進めてきた。特に 2007 年には福岡県糟屋郡久山町において行われている住民一斉健診の際に 40 歳以上の成人およそ 2500 名に対し歯科健康調査を行うとともに唾液を採取した。これらの検体については細菌 16S rRNA 遺伝子 terminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) 法を用いることで、口腔の健康状態と関連する細菌構成パターンの存在を既に明らかにしていた。しかしながらこの分析法では解析精度の限界から細菌種を正確に特定することは困難であった。

一方で近年いわゆる次世代シーケンサーの登場により 16S rRNA 遺伝子の塩基配列情報自体を短時間で大量に取得できるようになったことで、複雑な細菌群集でもその細菌構成を正確かつ詳細に理解することが可能になった。さらに次世代シーケンサーについても改良が進み、出力のさらなる向上とともに装置、試薬ともに安価となり研究室レベルでの大規模集団の比較解析が現実的となった。そこで本研究ではこの新たな細菌群集解析手法を用いて口腔細菌叢の大規模比較解析を行い、口腔常在微生物叢と宿主の健康状態との関連の解明を目指すこととした。

2. 研究の目的

上記の背景から本研究では日本人の口腔常在微生物叢の共通点と個人差の幅について明らかにすること、さらに個人差と口腔の健康状態との関連の解明を目的と

した。加えて細菌構成の個人差がその後の健康状態に、その時点での健康状態や生活習慣がその後の口腔常在微生物叢に与える影響の解明を目指した。

3. 研究の方法

本研究では調査フィールドで健康調査を行うとともに口腔常在微生物叢検体の採取を行った。得られた検体は分子生物学的細菌群集解析法によってその構成を明らかにし、構成パターンと口腔の健康に関わる種々の要因との関連について分析を行った。

(1) フィールドにおける調査

健康調査および検体採取は 2007 年および 2012 年に福岡県糟屋郡久山町において 40 歳以上の住民を対象に行われている住民一斉健診のなかで行った。いずれの健診においても口腔の健康状態の評価として、歯式、う蝕の状態、歯周病の状態、口腔清掃状態を評価した。歯周組織の評価には米国民栄養調査 (NHANESIII) と同様の方法で、プロービングデプス、アタッチメントロス、プロービング後の出血を評価した。口腔常在微生物叢検体として唾液を採取した。唾液は受診者にガムを咀嚼してもらいその時に得られる刺激唾液を回収した。

(2) 唾液中の細菌構成の解析

2007 年に採取した唾液検体は本研究開始時に既に DNA 抽出が完了しており、冷凍にて保管されていたものの分析を行った。2012 年に採取された検体は 2007 年のものと同様ビーズ破砕法を用いて DNA の抽出を行った。各 DNA 検体は細菌共通配列である 8F (5'-AGA GTT TGA TYM TGG CTC AG-3') および 338R (5'-GGA CTA CCR GGG TAT CTA A-3') をプライマーとして PCR 法を用いて 16S rRNA 遺伝子の V1-V2 領域を網羅的に増幅した。338R プライマーにはアダプター配列を付与したものを、8F プライマーにはアダプター配列に加えサンプル識別用の 6~8 塩基のタグ配列 (192 種類) を付与したものを使用した。検体ごとに異なるタグ配列を含む 16S rRNA 遺伝子増幅断片群を等濃度に調整したのち最大 192 検体混合し、エマルジョン PCR を行い、濃縮等を行ったのち半導体シーケンサー-Ion PGM を用いて塩基配列の解読を行った。得られた塩基配列は解析言語 R を用いてクオリティチェックを行ったのち、ソフトウェア QIIME や UPARSE を用いた Operational taxonomic unit (OTU, 解析操作上の菌種) への割り振り、各 OTU の代表配列の由来菌種についての Human Oral Microbiome Database や Ribosomal Database Project の塩基配列の検索による検討を行い、各検体の細菌構成を決定した。細菌構成と口腔の健康に関わる種々の要因との関連については主に R を使用し主

成分分析やクラスター解析といった多次元データ解析法を用いて分析した。

4. 研究成果

2007年および2012年に行われた住民一斉健診においてそれぞれ2500名前後の受診者から口腔および全身の健康に関わる情報とともに唾液検体を取得した。得られた検体は全てビーズ破砕法を用いてDNAを抽出し冷凍にて保管し、健康状態に関する情報は分析ができるよう全てデータ化した。

2007年に採取した40歳以上の住民2343名の唾液検体については次世代シーケンサーを用いた細菌群集解析を行うことで含まれる細菌構成を決定し、口腔の健康に関わる要因との関連について分析を行った。Ion PGMにおけるIon PGM Sequencing 400 Kitを用いた14回のシーケンスラン（Ion 318 v2チップで13ラン、Ion 316 v2チップで1ラン）でおおよそ7000万リード弱の塩基配列を取得し、そのうち解読クオリティに問題がないとみなされた3000万リード強の塩基配列を分析に使用した。これらのリードは96%以上の相同性を認めるものを同一菌種由来とみなしUPARSEを用いて分類すると550のOTUに分類された。このうち、*Neisseria flavescens*、*Rothia mucilaginosa*、*Prevotella melaninogenica*、*Streptococcus mitis* (表1)をはじめとする72のOTUは細菌群集のPhylogenetic diversity、すなわち複雑さの最も低い被験者グループ(n=469)でも共通して検出されており、これらが唾液細菌群集の最小限の組み合わせであることが示唆された。同時に、これらのOTUは各被験者の唾液細菌群集において平均90%以上を占めており、唾液中の細菌種は個人間で極めて共通性が高いことも明らかとなった。

表1 本集団で優勢なOTUに相当する菌種と各OTUの構成比率および検出頻度

順位	OTU番号	各OTUに相当する細菌種	平均構成比率 (%)	検出率 (%)
#1	OTU3	<i>Nei. flavescens</i> (610)	9.3 ± 9.2	99.3
#2	OTU1	<i>Rot. mucilaginosa</i> (681)	8.8 ± 7.2	100
#3	OTU2	<i>Pre. melaninogenica</i> (469)	8.7 ± 6.0	100
#4	OTU14	<i>Str. mitis</i> (677)	4.3 ± 3.1	100
#5	OTU479	Genus <i>Streptococcus</i>	3.6 ± 3.0	100
#6	OTU12	<i>Str. salivarius</i> (755)	3.3 ± 3.7	99.9
#7	OTU89	Genus <i>Actinomyces</i>	3.3 ± 3.0	99.9
#8	OTU7	<i>Gra. adiacens</i> (534)	3.0 ± 1.9	100
#9	OTU8	<i>Por. sp.</i> (279)	2.5 ± 3.1	97.3
#10	OTU5	<i>Vei. atypica</i> (524)	2.3 ± 1.6	100
#11	OTU235	<i>Vei. parvula</i> (161)	2.1 ± 1.5	98.57
#12	OTU46	<i>Str. parasanguinis</i> (721)	1.8 ± 1.8	99.4
#13	OTU6	<i>Gem. sanguinis</i> (757)	1.7 ± 1.4	100
#14	OTU537	Genus <i>Streptococcus</i>	1.7 ± 2.0	97.37
#15	OTU453	Genus <i>Streptococcus</i>	1.5 ± 1.5	97.02

一方、Phylogenetic diversityが高い被験者では細菌群集全体に占める割合としてはそれほど多くないものの、*Porphyromonas*

gingivalis、*Tannerella forsythia*、*Treponema denticola*、*Filifactor alisis*といった歯周病原性細菌やう蝕の病原菌と考えられている*S. mutans*が共通して検出されていた。このPhylogenetic diversityと口腔の健康状態に関連する要因として年齢、性別、肥満度(BMI)、現在歯数、う窩の有無、う蝕経験歯の比率、平均歯周ポケット深さ、口腔清掃状態(プラークインデックス)、喫煙の有無との関連性について検討を行ってみると、細菌構成が複雑な被験者ほど、残存歯が多く、う窩が認められ、歯肉炎・歯周炎が重症であり、喫煙している者が多い傾向が認められた。この結果は重回帰分析によって交絡因子を調整しても優位であった。特に無歯顎の被験者ではPhylogenetic diversityが極端に低く、口腔衛生状態の悪化やそれに伴う病巣部位の形成がPhylogenetic diversityの上昇に強く関わっているという本結果は歯とその周囲を主たる生息部位とする微生物の増加が唾液細菌叢の複雑さと強く関わっていることを示唆した。

表2 口腔の健康に関連する要因と唾液細菌叢のPhylogenetic diversityとの関連

	Standardized β	P value
年齢	-0.013	0.55
性別 (対女性)	-0.035	0.10
BMI	0.024	0.20
現在歯数	0.181	<0.001
う蝕の状態		
未処置う蝕の存在	0.083	<0.001
う蝕経験歯の比率	-0.029	0.19
歯周組織の状態		
平均歯周ポケット深さ	0.234	<0.001
プロービング時出血部位の比率	0.204	<0.001
平均プラークインデックス	0.071	0.004
喫煙の有無	0.124	<0.001

重回帰分析で交絡因子を調整した。R²=0.21。

さらに我々は唾液中の主要な構成細菌の構成バランスと口腔の健康に関連する要因との関連についても検討を行った。前述の72のほとんどの被験者から検出されるOTUのうち平均構成比率が1%を超える主要な22OTUのなかには二つの異なる共存関係にある細菌グループ(グループI、*Prevotella hisicola*、*P. melaninogenica*、*Veillonella dispar*、*Veillonella parvula*等; グループII、*Neisseria flavescens*、*Porphyromonas* sp. OT279、*Haemophilus parainfluenzae*等)が存在することがネットワーク分析によって明らかとなった。構成比率に基づいてクラスター解析を行うと唾液細菌群集は、グループI細菌の構成比率の高いType I communityとグループII細菌の構成比率の高いType II communityに分類された。

表 3 口腔の健康状態に関連する要因と Community type との関連

	Community type		P value
	Type I (n = 1,154)	Type II (n = 1,184)	
年齢	64.7 ± 11.8	60.2 ± 10.8	<0.001 ^a
性別, 女性の数 (%)	661 (57.2)	658 (55.5)	0.42 ^b
BMI	23.4 ± 3.5	22.9 ± 3.3	<0.001 ^a
現在歯数	19.8 ± 8.8	23.4 ± 7.2	<0.001 ^a
う蝕の状態			
未処置う蝕の有無, 人数 (%)	377 (32.6)	313 (26.4)	0.001 ^b
う蝕経験歯の比率	70.1 ± 22.9	57.0 ± 22.8	<0.001 ^a
歯周組織の状態			
平均歯周ポケット深さ	1.93 ± 0.67	1.74 ± 0.59	<0.001 ^a
ブローピング時の出血部位の比率	20.9 ± 21.2	16.3 ± 18.6	<0.001 ^a
平均プラークインデックス	0.77 ± 0.64	0.59 ± 0.56	<0.001 ^a
喫煙の有無, 人数 (%)	293 (25.3)	151 (12.7)	<0.001 ^b

両群の被験者では前述の Phylogenetic diversity については差が認められなかったにもかかわらず、Type II community を持つ被験者のほうが若く、肥満度 (BMI) が低く、う蝕経験が少なく喫煙者が少ない傾向が認められ (表 3)、これらはロジスティック回帰分析によって交絡因子の調整を行っても有意であった。唾液中の細菌群集の主たる供給源は歯垢よりも舌苔であると考えられており、今回の結果は年齢や肥満度といった全身状態が歯よりもむしろ口腔粘膜の細菌群集と関連している可能性を示唆する。舌苔をはじめとする口腔粘膜の細菌群集については口臭を除くとこれまであまり注目されてきておらず、今後のさらなる研究が口腔と全身の関連の解明につながっていくと期待される。

今回対象となった久山町の住民は全国平均とほぼ同じ年齢・職業分布をもっており平均的な日本人集団とみなされている。本研究はこの集団の半数以上を網羅しており、本研究の結果が日本人の唾液の細菌群集におけるコアメンバーを特定するとともに日本人成人における個人差の幅も定義するものであると考えられる。加えてこれら口腔常在細菌叢の個人差の幅と口腔の健康に関わるさまざまな要因との関連についても明らかにすることができ、唾液中の細菌構成は宿主の状態と密接に関わっていることが示唆された。2012 年度に採取した検体についても既に各検体の細菌構成の解析は終了しており、コホートとして検討することで細菌構成の個人差がその後の健康状態に、また逆にその時点での健康状態や生活習慣がその後の口腔常在微生物叢に与える影響の解明については、研究計画最終年度前年度応募を行う次回研究課題において進める予定である。

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 14 件)

1. 竹下徹, 山下喜久. 口腔常在微生物叢の構成と健康との関連. 日本乳酸菌学会誌 27:3-9, 2016.
2. Takeshita T, Kageyama S, Furuta M, Tsuboi H, Takeuchi K, Shibata Y, Shimazaki Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. Sci Rep 6:22164, 2016.
3. 山下喜久, 竹下徹. 口腔マイクロバイオーーム評価の臨床的意義. 臨床化学 44:290-297, 2015.
4. 山下喜久, 竹下徹. 口腔マイクロバイオーーム. 臨床と微生物 42:711-715, 2015.
5. 古田美智子, 山下喜久. 誤嚥性肺炎予防における口腔ケアの有効性. 臨床と研究 92:1575-1580, 2015.
6. Takeshita T, Yasui M, Shibata Y, Furuta M, Saeki Y, Eshima N, Yamashita Y. Dental plaque development on a hydroxyapatite disk in young adults observed by using a barcoded pyrosequencing approach. Sci Rep 5:8136, 2015.
7. Takeuchi K, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Shimazaki Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Risk factors for reduced salivary flow rate in a Japanese population. Biomed Res Int 2015:381821, 2015.
8. Furuta M, Shimazaki Y, Tanaka S, Takeuchi K, Shibata Y, Takeshita T, Nishimura F, Yamashita Y. Gender-specific associations of serum antibody to *Porphyromonas gingivalis* and inflammatory markers. Biomed Res Int 2015:897971, 2015.
9. Obata J, Takeshita T, Shibata Y, Yamanaka W, Unemori M, Akamine A, Yamashita Y. Identification of the microbiota in carious dentin lesions using 16S rRNA gene sequencing. PLoS One 9:e103712, 2014.
10. Takeshita T, Matsuo K, Furuta M, Shibata Y, Fukami K, Shimazaki Y, Akifusa S, Han DH, Kim HD, Yokoyama T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Distinct composition of the oral indigenous microbiota in South Korean and Japanese adults. Sci Rep 4:6990, 2014.
11. Nakano Y, Takeshita T, Kamio N, Shiota S, Shibata Y, Suzuki N, Yoneda M, Hirofuji T, Yamashita Y. Supervised machine learning-based prediction of oral malodor based on the microbiota in saliva samples. Artif Intell Med 60:97-101, 2014.
12. 山下喜久, 竹下徹. 口腔マイクロバイオーーム解析の歯科医学における臨床的意義. 実験医学 32:733-738, 2014.
13. 竹下徹, 山下喜久. 口腔のマイクロバイオーーム, 細胞工学 32:1125-1128, 2013.
14. 山下喜久, 竹下徹. 口腔疾患とマイクロバイオーーム. 医学のあゆみ 246:1089-109,

2013.

〔学会発表〕(計 20 件)

1. 山下喜久. 歯科からみた呼吸器感染症. 第46回日本嫌気性菌感染症学会, 長崎市長崎大学良順会館, Mar 5, 2016.
2. 竹下徹. Ion PGMシステムを用いた大規模メタ16S解析による健康に関わる口腔マイクロバイオームの探索. Applied Biosystems /Ion Torrent ユーザーグループミーティング. 東京 品川シーズンテラスカンファレンス, Dec 11, 2015.
3. 竹下徹. 疾患および健康に関連する口腔常在マイクロバイオームの探索. 日本乳酸菌学会秋季セミナー, 東京 昭和女子大講堂, Nov 27, 2015.
4. 影山伸哉, 竹内研時, 泉繭依, 我那覇生純, 竹下徹, 柴田幸江, 古田美智子, 山下喜久. ADLの低下した無歯顎高齢者の口腔マイクロバイオーム. 第9回細菌学若手コロッセウム. 鹿児島市レインボー桜島, Nov 24, 2015.
5. Takeshita T, Yamashita Y. Salivary microbiome and environmental conditions in the oral cavity. 第63回国際歯科研究学会 JADR, 福岡市福岡国際会議場, Oct 31, 2015.
6. Takeshita T, Yamashita Y. A molecular epidemiology study exploring oral microbiome structure associated with human health. 朱鷺メッセ, 新潟市, Sep 11, 2015.
7. 影山伸哉, 竹内研時, 泉繭依, 我那覇生純, 竹下徹, 柴田幸江, 古田美智子, 山下喜久. 歯の有無が口腔常在細菌叢に与える影響. 第37回九州口腔衛生学会・総会. 長崎県歯科医師会館, 長崎市, Sep 6, 2015.
8. 影山伸哉, 竹内研時, 泉繭依, 我那覇生純, 竹下徹, 柴田幸江, 古田美智子, 山下喜久. 生活機能の低下が口腔常在細菌叢に与える影響. 第64回日本口腔衛生学会・総会. つくば国際会議場, つくば市, May 28, 2015.
9. Takeshita T, Furuta M, Tsuboi H, Kageyama S, Shimazaki Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. 5th International Human Microbiome Congress. Luxembourg, Mar 31, 2015.
10. Obata J, Takeshita T, Shibata Y, Unemori M, Akamine A, Yamashita Y. Relationship among carious dentin, dental plaque and salivary microbiota. 93rd General Session & Exhibition of the IADR, Boston in USA, Mar 11, 2015.
11. Myrna Z, Takeshita T, Furuta M, Maeda H, Akamine A, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Oral mycobioime in Japanese elderly adults. 93rd General Session & Exhibition of the IADR, Boston in USA,

Mar 11, 2015.

12. 影山伸哉, 竹下徹, 柴田幸江, 山下喜久. 歯垢と舌苔が唾液の細菌構成に与える影響. 第9回日本ゲノム微生物学会. 神戸市. Mar 6, 2015.
13. Yamashita Y, Takeshita T. Tongue microbiome in edentulous infants and dentate children. 2nd World Congress on Targeting Microbiota, Institut Pasteur, Paris, Oct 16, 2014.
14. Takeshita T, Obata J, Tsuboi H, Yamashita Y. Development of oral indigenous microbiota in early childhood. 15th International Symposium on Microbial Ecology, Seoul in Korea, Aug 24, 2014.
15. 竹下徹, 坪井秀憲, 古田美智子, 嶋崎義浩, 柴田幸江, 清原裕, 山下喜久. 口腔マイクロバイオームの構成パターンと口腔の健康状態との関連. 第18回腸内細菌学会. 東京文京区, Jun 11, 2014.
16. 竹下徹. 分子疫学的手法を用いた宿主の健康に関わる口腔マイクロバイオームの探索. 第87回日本細菌学会総会. 東京江戸川船堀, Mar 26, 2014
17. 山下喜久. 口腔マイクロバイオーム解析の臨床的意義. Roche Scientific Symposium, 東京ステーションカンファレンス. Oct 25, 2013.
18. 山下喜久. 久山町コホート研究における口腔と全身の健康の関連性解明へのアプローチ. 第72回日本公衆衛生学会, 三重津市, Oct 24, 2013.
19. 竹下徹, 深水薫, 嶋崎義浩, 古田美智子, 柴田幸江, 清原裕, 山下喜久. 口腔の健康な成人の口腔常在フローラの構成. 第17回腸内細菌学会, 東京港区白金, Jun 13, 2013.
20. Yamashita Y, Takeshita T, Matsuo K, Han D-H, Kim H-D. Comparison of salivary microbiota between Japanese and Koreans. Cell Symposia Microbiome and Host Health, Lisbon in Portugal, May 13, 2013.

〔図書〕(計 1 件)

1. 山下喜久, 竹下徹. 第1章第1節口腔マイクロバイオームと口腔疾患: ヒトマイクロバイオーム研究最前線(監修 服部正平) 株式会社エヌ・ティー・エス, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

1. 名称: 唾液の細菌叢の解析方法
発明者: 佐伯洋二、山下喜久、竹下徹
権利者: 株式会社ロツテ、国立大学法人九州大学
種類: 特願
番号: 2013-173523
出願年月日: 2013年8月23日
国内外の別: 国内

2. 名称：齲蝕に関連する口腔内細菌の特定方法

発明者：山下喜久、竹下徹、安井雅樹、佐伯洋二

権利者：株式会社ロツテ、国立大学法人九州大学

種類：特願

番号：2015-131143

出願年月日：2015年6月3日

国内外の別：国内

取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

山下 喜久 (YAMASHITA, Yoshihisa)

九州大学・大学院歯学研究院・教授

研究者番号：20192403

(2)研究分担者

清原 裕 (KIYOHARA, Yutaka)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：80161602

江島 伸興 (ESHIMA, Nobuoki)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：20203630

古田美智子 (FURUTA, Michiko)

九州大学・大学院歯学研究院・助教

研究者番号：20509591

竹下 徹 (TAKESHITA, Toru)

九州大学・大学院歯学研究院・准教授

研究者番号：50546471