

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26253094

研究課題名(和文) 予測歯科の実現に向けた歯周炎発症リスク評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of the periodontitis onset risk rating system for the realization of predictive dentistry

研究代表者

天野 敦雄 (Amano, Atsuo)

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号：50193024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,000,000円

研究成果の概要(和文)：P. gingivalisの口腔内定着定着に関わる分子基盤の解析を行った。F. alocisとP. gingivalisとの共存により、F. alocisが放出するアルギニン、アグマチン、オルニチンの濃度が上昇し、P. gingivalisの栄養共生に寄与していた。

歯肉上皮細胞内のP. gingivalisは初期エンドソームに存在し、低分子量GTP結合蛋白質Rab14とRa1Aとに共局在した。本菌はこれらエフェクター因子を能動的に制御し、宿主細胞内での棲息と細胞外脱出等に利用していることが示唆された。

これらの結果から本菌の口腔定着に関与する分子基盤の一端が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the molecular basis involved in oral colonization of P. gingivalis. Coculture with P. gingivalis induced the secretions of arginine, agmatine and ornithine by F. alocis, which contributes to nutritional symbiosis of P. gingivalis. While, the pathogen is well known to invade host cells such as gingival epithelial cells. We showed that P. gingivalis was first internalized with early endosomes positive for Rab14 and Ra1A which are members of low molecular weight GTP-binding proteins. Then, the intercellular pathogen was suggested to exploit these effector molecules for its intracellular inhabiting and exit from infected cells.

These findings suggest the molecular basis utilized by P. gingivalis for oral colonization.

研究分野：予防歯科学

キーワード：歯周炎 P. gingivalis バイオフィルム メンブレントラフィック

1. 研究開始当初の背景

20~30歳代で個人口腔常在細菌叢が一旦完成した時点での細菌叢の病原性は歯周炎発症の予測指標となる。加えて、常在細菌叢の経時的な病原性変化がモニタリングできれば、予測歯科において貴重な情報となる。一方、「宿主防御力」を決める遺伝的因子が明らかになれば、格好の予測指標となる。さらに宿主の環境因子(生活習慣)も重要な修飾因子である。これらの指標から歯周炎発症リスクを統合的に評価できれば、高い蓋然性をもつ歯周炎予測歯科の確立が可能となり、オーダーメイド予防歯科が実現する。

2. 研究の目的

本研究では、細菌学的、細胞生物学的、遺伝学的、疫学的アプローチにより、歯周炎の3つの発症要因(感染要因・宿主要因・環境要因)のそれぞれにおいて高い蓋然性をもつ予測指標を探し出し、歯周炎予測歯科の実現に繋げる。

3. 研究の方法

バイオフィルムの栄養共生による高病原化評価(感染要因): 微孔性メンブレンを用いて上部に *F. alocis*、下部に *P. gingivalis* の同濃度の菌液を配置させ、共培養を行ない、8時間後、下部ウエルから *P. gingivalis* を回収し、菌体内よりイオン性代謝産物を抽出し、キャピラリー電気泳動質量分析計(CE-TOFMS)を用いて網羅的に代謝物質を測定した。測定結果の解析には、多変量解析ソフト SIMCA を用いた。

細胞抵抗性(宿主要因): 歯肉上皮細胞への導入プラスミドDNAとして、Rab14、Rab35をコードするプラスミドDNAを用いた。蛍光タンパク質ベクターは pEGFP-C1 または pmCherry-C1 (Clontech) を用いた。トランスフェクション試薬は FuGENE6 (Promega) を用いた。感染 *P. gingivalis* の細胞内動態は共焦点顕微鏡で観察した。

生活習慣・全身疾患からの歯周炎リスク評価(環境要因): 事業所健診データ(12,000人)にもとづき、42歳時と46歳時の同一受診者の経年データを連結した縦断研究を実施した。また、都市型コホート研究・吹田研究の1067,454人のデータから抽出した385名の解析も行った。

4. 研究成果

感染要因: *F. alocis*-*P. gingivalis* の共培養条件下では、*F. alocis* によるアルギニンからシトルリンへの変換が抑制され、菌体内アルギニン濃度が上昇した結果、別のアルギニン代謝経路の産物であるアグマチン産生量の増加、*arcB* の発現低下によるオルニチンの滞留、がおり、その結果として *F. alocis* が環境中に放出するアルギニン、アグマチン、オルニチンの濃度が上昇し、これらの代謝物質を受け取った *P. gingivalis* の菌体内濃度が上昇することが示唆された。ア

グマチンは、歯周病菌 *P. gingivalis* のバイオフィルム形成とバイオフィルムからの菌塊のディタッチメントを誘導することが我々のこれまでの研究で確認されていることから、*F. alocis* と隣接して存在することにより、歯周ポケット内の *P. gingivalis* の挙動が大きな影響を受ける可能性が示された。

宿主要因: Rab GTPase を中心に、ヒト歯肉上皮細胞へ侵入した *P. gingivalis* の細胞内局在との関連を調べた。その結果、感染後1時間において Rab14 が本菌と共局在を示し、活性化型の変異体である Rab14 Q67L とは顕著な共局在を示した。一方、非活性化型の Rab14 S25N とは共局在を示さなかった(図1)。

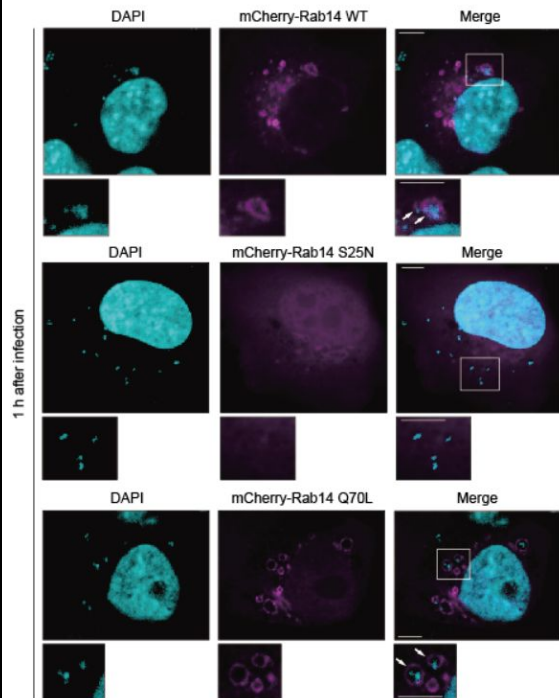


図1: 歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* と Rab14 の共焦点顕微鏡像 (Bar = 5 μm)

また、歯肉上皮細胞内の *P. gingivalis* は、初期エンドソームのマーカである EGFP2×FYVE および Rab14 と非常によく共局在を示した(図2)。

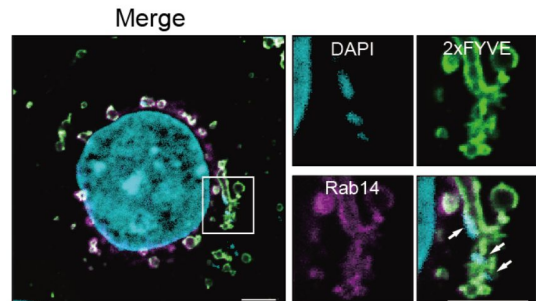


図2: 初期エンドソームに存在する *P. gingivalis* と Rab14 の共焦点顕微鏡像 (Bar = 5 μm)

このことより、初期エンドソームに存在する *P.*

gingivalis の細胞内輸送に Rab14 が関与することが示唆された。

最近の線虫を用いた遺伝学的スクリーニングにより、新規の小胞輸送制御因子として Rab GTPase ファミリーの一つである Rab35 が同定され、同じ Rab GTPase である Rab11 非依存性の新たな膜のリサイクリング経路に機能することが報告された (Sato *et al.*, EMBO journal, 2008)。また、八工を

用いた分子生物学的解析により、大腸菌のファゴサイトーシスの際に生じる CDC42 の形質膜への再構成に、Rab35 が関与することが報告されている (Shim *et al.*, Molecular and Cellular Biology, 2010)。これまで我々は、歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* の細胞外脱出に CDC42 が関与することを見出している。そこで、Rab35 と蛍光蛋白質 mCherry との融合蛋白質を歯肉上皮細胞に発現させ、*P. gingivalis* との共局在を調べた。その結果、歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* は Rab35 とよく共局在を示した(図3)。

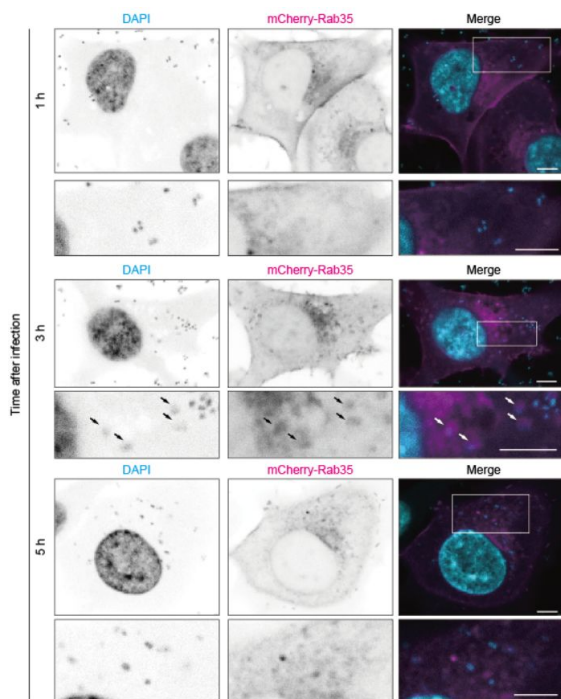


図3: 歯肉上皮細胞に侵入した *P. gingivalis* と Rab35 の共焦点顕微鏡像 (Bar = 5 μm)

また、その共局在率は感染後 3 時間でピークを示し、感染後 5 時間にかけて経時的に減少した。このことから、Rab35 が *P. gingivalis* の細胞内輸送に影響を及ぼすことが示唆された。

環境要因: 中年早期の男性において、肥満とう蝕発症との関連は認められなかったが、肥満者ではう蝕を放置しやすいこと、う蝕の治療放置者では治療完了者と比較して、メタボリックシンドロームとそのリスクである肥満・高血圧・脂質異

常・高血糖の有病率が高いことが明らかとなった。

吹田研究のデータを解析し、歯周病菌の口腔内定着と、血清脂質の上昇の間に有意な相関が認められた。

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 45 件)

1. Inaba H*, Sugita H, Kuboniwa M, Iwai S, Hamada M, Noda T, Morisaki I, Lamont RJ, Amano A (2014): *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation. **Cell Microbiol**, 16(1):131-145. doi: 10.1111/cmi.12211
2. Kosaka T, Kokubo Y, Ono T*, Sekine S Amano A, Maeda Y et al (2014): Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: The Suita Study. **Atherosclerosis**, 237(1):123-128. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.046
3. Loyola-Rodriguez JP*, Garcia-Cortes JO, Martinez-Martinez RE, Patiño-Marin N, Martinez-Castañon GA, Zavala-Alonso NV, Amano A (2014): Molecular identification and antibiotic-resistant bacteria isolated from primary dentition infections. **Aust Dent J**, 59(4):497-503. doi: 10.1111/adj.12213.
4. Amano A*, Kuboniwa M, Takeuchi H (2014): Transcellular invasive mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* in host-parasite interactions. **J Oral Biosci**, 56(2):58-62. doi:10.1016/j.job.2014.02.001
5. Takeuchi H*, Amano A (2014): The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* exits from gingival epithelial cell via recycling pathways. **J Osaka Univ Dent Soci**, 59(1):13-15.
6. Ojima M*, Amano A, Kurata S (2015): Relationship between decayed teeth and metabolic syndrome: Data from 4716 Japanese male employees ages 42 and 46. **J Epidemiol**, 25(3):204-211.
7. Maeda K*, Nagata H, Ojima M, Amano A (2015): Proteomic and transcriptional analysis of interaction between oral microbiota *Porphyromonas gingivalis* and *Streptococcus oralis*. **J Proteome Res**, 14(1):82-94. doi: 10.1021/pr500848e.
8. Inaba H*, Amano A, Lamont RJ, Murakami Y (2015): Involvement of protease-activated receptor 4 in over-expression of matrix

- metalloproteinase 9 induced by *Porphyromonas gingivalis*. **Med Microbiol Immunol**, 204(5):605-612. doi: 10.1007/s00430-015-0389-y
9. Sakanaka A, Kuboniwa K*, Takeuchi H, Hashino E, Amano A (2015): Arginine-ornithine antiporter ArcD in *Streptococcus gordonii* controls arginine metabolism and biofilm development with *Fusobacterium nucleatum* by ornithine cross-feeding. **J Biol Chem**, 290(35):21185-21198. doi: 10.1074/jbc.M115.644401
 10. Ojima M*, Amano A, Kurata S (2015): Impact of unplaced lost teeth on blood pressure: an evaluation of health checkup data. **J Oral Biol**, 2(2):5. doi: 10.13188/2377-987X.1000015
 11. Olsen I*, Amano A (2015): Outer membrane vesicles – offensive weapons or good Samaritans? **J Oral Microbiol**, 1;7:27468. doi: 10.3402/jom.v7.27468.
 12. Izui S, Sekine S, Maeda K, Kuboniwa M, Takada A, Amano A, Nagata H* (2016): Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. **J Periodontol**, 87(1):83-90. doi: 10.1902/jop.2015
 13. Takeuchi H*, Takada A, Kuboniwa M, Amano A* (2016): Intracellular periodontal pathogen exploits recycling pathway to exit from infected cells. **Cell Microbiol**, 18(7):928-948. doi: 10.1111/cmi.12551
 14. Inaba H*, Tagashira M, Kanda T, Murakami Y, Amano A, Nakano M (2016): Apple- and hop-polyphenols inhibit *Porphyromonas gingivalis*-mediated proMMP9 activation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. **J Periodontol**, 87(9):1103-1111. doi: 10.1902/jop.2016.160047
 15. Kuboniwa M*, Sakanaka A, Hashino E, Bamba T, Fukusaki E, Amano A (2016): Prediction of periodontal inflammation via metabolic profiling of saliva. **J Dent Res**, 95(12):1381-1386. doi: 10.1177/0022034516661142
 16. Kawai S*, Michikami I, Kitagaki J, Hata K, Kiyonari H, Abe T, Amano A, Wakisaka S (2017): Syntaxin 4a regulates matrix vesicle-mediated bone matrix production by osteoblasts. **J Bone Miner Res**, 32(3):440-448. doi: 10.1002/jbmr.3056
 17. Sakanaka A, Kuboniwa M*, Hashino E, Bamba T, Fukusaki E, Amano A (2017): Distinct signatures of dental plaque metabolic byproducts dictated by periodontal inflammatory status. **Sci Rep**, 7:42818. doi: 10.1038/srep42818
 18. Kim EK, Lee SK, Choi YH, Tanaka M, Hirotsu K, Kim HC, Lee HK, Jung YS, Amano A (2017): Relationship between chewing ability and cognitive impairment in the rural elderly. **Arch Gerontol Geriatr**, 70:209-213. doi: 10.1016/j.archger.2017.02.006
 19. Kuboniwa M, Houser JR, Hendrickson EL, Sakanaka A, Miller DP, Hutcherson JA, Wang T, Beck DAC, Whiteley M, Amano A et al (2017): Metabolic crosstalk regulates *Porphyromonas gingivalis* colonization and virulence during oral polymicrobial infection. **Nat Microbiol**, 2, 1493-1499. doi: 10.1038/s41564-017-0021-6
 20. Kawai S*, Yamauchi M, Amano A (2018): Zinc-finger transcription factor Odd-skipped related 1 regulates cranial bone formation. **J Bone and Miner Metab**, in press. doi: 10.1007/s00774-017-0885
 21. Inaba H*, Amano A, Lamont RJ, Murakami Y, Nakano M (2018): Cell cycle arrest and apoptosis induced by *Porphyromonas gingivalis* requires JNK- and p53-mediated p38 activation in human trophoblasts. **Infect Immun**, 86(4). pii: e00923-17. doi: 10.1128/IAI.00923-17
 22. Sakanaka A, Takeuchi H, Kuboniwa M, Amano A* (2016): Dual lifestyle of *Porphyromonas gingivalis* in biofilm and gingival cells. **Microb Pathog**, 94(5):42-47. doi: 10.1016/j.micpath.2015.10.003..
 23. Klionsky DJ*, Amano A, and 1267 others (2016): Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). **Autophagy**, 12(1):1-222. doi: 10.1080/15548627.2015.1100356
 24. 天野敦雄 (2016): 歯周病予防の機能性食品: ユーカリ抽出物. **フレグランスジャーナル** 44(3):18-23.
 25. 天野雄 (2016): 病因論の観点から CAMBRA の利点と課題. **ザ・クインテッセンス** 35(5): 74-75.
 26. 天野敦雄 (2016): なぜ歯周病は起こるのか: 明日からの臨床を変える病因論. **日本歯科評論** 76(5): 32-39.
 27. 天野敦雄 (2016): 歯周病はバイオフィルム感染症. **日本歯科評論** 76(5): 42-47.
 28. 天野敦雄 (2016): 新しい歯周病因論に基づいた歯周治療. **日本歯科評論** 76(5): 50-53.
 29. 天野敦雄 (2016): 全身疾患と歯周ポケット潰瘍面との関係. **日本歯科評論** 76(5): 54.
 30. 天野敦雄 (2016): 出血あるのにブラークない!? 臨床で出会う症例のムジュン. **デンタルハイジーン** 36(7): 756-760.
 31. 天野敦雄 (2016): 糖尿病の患者さんはトクベツなの? **デンタルハイジーン** 36(8): 866-871.
 32. 天野敦雄 (2016): 何から何までイレギュラー!? 喫煙をやめられない患者さん. **デンタルハイジーン** 36(9): 980-984.

33. **天野敦雄** (2016):モチベーションはムズかしい?デンタルハイジーン 36(10):1096-1101.
34. **天野敦雄** (2016):いったい何が起きてるの?複雑な炎症のケース.デンタルハイジーン 36(11):1218-1223.
35. **天野敦雄** (2016):生涯のメインテナンスは山あり谷あり!デンタルハイジーン 36(12):1320-1325.
36. **天野敦雄** (2017):侵襲性歯周炎アップデート講座.歯科衛生士 41(1):20-30.
37. **天野敦雄** (2017):歯周病と全身疾患 CLINICAL CALCIUM 27(10), 41-49 (1383-1391).
38. **天野敦雄** (2018):プラークの病原性を見分ける.日本臨床矯正歯科医会雑誌, 29(1),8-12.
- 39.久保庭雅恵,坂中哲人,**天野敦雄** (2018):Sit down and be quit:パラアミノ安息香酸は歯周病菌へのメッセンジャー.実験医学, 36(8):1359-1363.
40. **天野敦雄** (2018):歯周病を引き起こす細菌について知ろう.滋賀県歯科医師会雑誌, 6, 82-87.

[学会発表](計77件)

特別講演(23件)

1. **Amano A**: Infectious etiology of marginal periodontitis. Symposium of Oral Biology and Periodontology, China Medical Univsesity, 2014/5/9, Shenyang, China.
2. **天野敦雄**: 21世紀の科学のペリオドントロジ - 最新病因論に基づいた診断・治療・生涯マネジメント.日本アンチエイジング歯科学会10周年記念学術大会, 2015年5月16日, 東京.
3. **天野敦雄**: 21世紀の科学で語るペリオドントロジ -.平成27年度福岡県歯科医学会, 2015年9月6日, 博多.
4. **天野敦雄**: 歯周病菌の組織破壊戦略:変貌する歯周病因論.第24回日本口腔感染症学会学術大会, 2015年11月29日, 横浜.
5. **天野敦雄**: 21世紀の科学のペリオドントロジ - 最新病因論に基づいた診断・治療・生涯マネジメント.吹田市歯科医師会学術講演会, 2016年2月16日, 大阪市.
6. **天野敦雄**: 21世紀の科学のペリオドントロジ - 最新病因論に基づいた診断・治療・生涯マネジメント.大阪市北区歯科医師会学術講演会, 2016年3月13日, 大阪市.
7. **天野敦雄**: 改訂 CPI で歯周病を評価できるか?大阪府歯科医師会公衆歯科衛生 研修会, 2016年3月31日, 大阪市.
8. **天野敦雄**: バイオフィルムの知られざる本態.大阪大学歯学部同窓会臨床談話会, 2016年4月17日, 吹田市.
9. **天野敦雄**: 全身の健康は健口から.朝日新聞社主催デンタルフォーラム2016.2016年5

月8日,千代田区.

10. **Amano A**. Keynote Lecture : Microbial lifestyle in periodontal health and disease. The 14th National Scientific Conference of the Dental Faculty Consortium of Thailand “Innovative Challenges in Dental Research” 2016/7/26, Greenery Resort, Khao Yai, Thailand.
11. **天野敦雄**. Intelligent Periodontology -最新病因論に基づいた診断・治療・生涯マネジメント.第5回日本包括歯科臨床学会学術大会・総会, 2016年8月28日, 神戸市.
12. **天野敦雄**.歯周病と全身の健康との関わり.市民公開講座・健康フェスタ in 伊都・はしもと, 2016年9月22日, 橋本市.
13. **天野敦雄**.健康には欠かせない!「口腔ケア」の大切さ.読売新聞社主催 未来貢献プロジェクト『お口からはじめる全身の健康 未病フォーラム 2016』2016年10月1日, 千代田区.
14. **天野敦雄**. Smart Periodontology -最新病因論に基づいた賢いマネジメント.デンタルショー2016 福岡, 2016年10月23日, 福岡市.
15. **天野敦雄**. Intelligent Periodontology -最新病因論に基づいた診断・治療・生涯マネジメント.第33回日本臨床歯周療法集談会 学術大会, 2016年11月2日, 文京区.
16. **天野敦雄**.歯周病の予防と治療で8020健康長寿社会を実現.大東・四条嚙歯科医師会創立60周年記念事業, 2016年11月20日, 大東市.
17. **天野敦雄**.基調講演:21世紀のペリオドントロジ.日本顎咬合学会中部支部学術大会, 2016年12月4日, 名古屋市.
18. **天野敦雄**. Intelligent Periodontology バイオロジーに基づいたシンプルな歯周治療.大阪府歯科医師会学術講演会, 2016年12月17日, 大阪市.
19. **天野敦雄**.教育講演 病原性の高いプラークと低いプラーク.日本臨床歯周病学会 第35回年次大会, 2017年6月24日, 大阪市.
20. **Amano A**. Microbial lifestyle in periodontal health and disease. Special Lecture in Kyonpok University, 2017/6/29, Daegu, Korea.
21. **天野敦雄**.特別講演:鼻も喉も大切だが、口だって大切.第5回口腔病巣疾患研究会総会, 2017年9月3日, 江東区.
22. **天野敦雄**.教育講演:歯周感染論から見た予測歯科の可能性.第56回広島県歯科医学会, 2017年10月29日, 広島市.
23. **天野敦雄**.教育講演:できる歯科衛生士はバイオフィルムの病原性を見分ける.第8回日本歯科衛生教育学会総会・学術大会, 2017年11月25日, 大阪府柏原市.

シンポジウム(11件)

24. **Amano A**: Unique strategic system of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. Kyudai Oral Bioscience 2014, 8th International Symposium, 2014/3/1, Hakata.
25. **天野敦雄**: 研究論入門: いい研究者になるための法則. シンポジウム・研究マインドの促進と実践. 第63回口腔衛生学会, 2014年5月30日(熊本)
26. **天野敦雄**: 歯周病の発症と全身疾患: 21世紀の新展開. シンポジウム「口腔微生物と全身疾患」第17回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会, 2014年10月4日(東京)
27. **Amano A**: Unique strategic system of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. Osaka University - UCSF Joint Symposium “Current and Future Challenges in Oral Sciences” 2014/11/10, UCSF, San Francisco.
28. **Amano A**: Attack system of periodontal pathogen. Ankara-Osaka University Faculty Dentistry Jopint Symposium “Recent Advancements in Dental Technology” 2015/6/10, Ankara University, Ankara, Turkey.
29. **Amano A**: Microbial dynamics in subgingival lifestyle. JADR. 2015/10/31, Hakata, Fukuoka
30. **Amano A**: Dual lifestyle of periodontal pathogen in biofilm and gingival cells. IADR/APR Symposium - Pathogenicity of oral microbes: oral microbiomes, gingival epithelial cells and periodontal bacteria. 94th IADR General Meeting, 2016/6/24, Seoul, Korea.
31. **天野敦雄**: 歯周病菌の歯周組織傷害戦略. 第23回日本歯科医学会総会, 2016年10月22日, 福岡市.
32. **天野敦雄**: *Porphyromonas gingivalis* の線毛遺伝子多型と歯周病原性. 第60回日本歯周病学会総会・学術大会, 2017年12月16日, 京都市.

一般講演(43件)

35. 小島美樹, **天野敦雄**, 倉田 秀. う蝕の治療放置がメタボリックシンドロームとそのリスクに与える影響. 第65回日本口腔衛生学会総会, 2016年5月29日, 文京区.
36. Sakanaka A, **Kuboniwa M**, Hashino E, **Amano A**. Relationship between tongue coating and salivary metabolome. 12th International Conference of Asian Academy of Preventive Dentistry, 2016/5/28, Tokyo.
37. Sakanaka A, **Kuboniwa M**, Hashino E, Fukusaki E, **Amano A**. Salivary microbially-derived metabolic signatures are linked to periodontal inflammatory status. 94th IADR General Meeting, 2016/6/24, Seoul, Korea.

38. 竹内洋輝, 目絵理子, **天野敦雄**. 歯肉上皮細胞に侵入した *Porphyromonas gingivalis* の細胞内動態の解析. 第27回近畿・中国・四国口腔衛生学会・総会, 2016年10月2日, 吹田市.
39. **Kuboniwa M**, Sakanaka A, **Amano A**. Metabolic pathways involved in phenotypic alteration between planktonic and biofilm-forming stages in *Porphyromonas gingivalis*. PG Melbourne 2017, 2017/5/15, Melbourne, Australia.
40. **Takeuchi H**, **Amano A**. Involvement of Rab4A-related factors in intracellular trafficking of *Porphyromonas gingivalis* in gingival epithelial cells. PG Melbourne 2017, 2017/5/15, Melbourne, Australia.
41. Sakanaka A, **Kuboniwa M**, **Amano A**. Butyrate production in *Fusobacterium nucleatum* is enhanced by cross-feeding with *Streptococcus gordonii*. FEMS 2017, 2017/7/12, Valencia, Spain.

[図書](計4件)

1. **天野敦雄** (2015): 歯科衛生士のための 21世紀のペリオドントロジーダイジェスト クインテッセンス出版, 東京, 14-101.
2. **天野敦雄** (2018): 歯科臨床の羅針盤 2018, インターアクション株式会社, 東京.

[産業財産権]

- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ

<http://web.dent.osaka-u.ac.jp/~prevent/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

天野 敦雄 (AMANO, Atsuo)
大阪大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号: 50193024

(2) 研究分担者

久保庭 雅恵 (KUBONIWA, Masae)
大阪大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号: 00303983

竹内 洋輝 (TAKEUCHI, Hiroki)
大阪大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号: 40572186

小島 美樹 (OJIMA, Miki)
大阪大学・大学院歯学研究科・招へい教員
研究者番号: 20263393

(3) 連携研究者: なし

(4) 研究協力者: なし