

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11023

研究課題名(和文) 根尖性歯周組織炎・口腔底蜂窩織炎病巣細菌の網羅的解析による病態-菌種間関係の解明

研究課題名(英文) Microbiome analysis of apical periodontitis and cellulitis in oral cavity

研究代表者

石原 和幸 (ISHIHARA, Kazuyuki)

東京歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：00212910

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：根尖性歯周炎病巣に認められる菌種は、55 程度であった。根尖部病巣で認められる菌種のうち主要なものは、Prevotella, Porphyromonas, Parvimonas, Peptostreptococcus, Fusobacteriumであった。さらに病巣が根尖部に限局しているものと、炎症が他の隙に拡大しているものを比較するとマイクロバイオームに違いが認められた。出血部位と排膿部位の比較においてもマイクロバイオームに差が認められた。これらの結果から、根尖性歯周炎の病態により病巣部に認められるマイクロバイオームが異なり、病態とマイクロバイオームとの間に関連が認められることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the lesion of apical periodontitis, approximately 55 species of bacteria were detected. Among them, predominant genera were Prevotella, Porphyromonas, Parvimonas, Peptostreptococcus, Fusobacterium. The microbiome was different between the lesion in single space and the lesion with multi space. We also detected the difference in microbiome between the lesion with bleeding and the lesion with discharge of pus. These data suggest the association between the clinical condition and microbiome of the lesion.

研究分野：細菌学

キーワード：根尖性歯周炎 マイクロバイオーム 16S rRNA pyrosequencing Prevotella Porphyromonas Fusobacterium Parvimonas Polymicrobial infection

1. 研究開始当初の背景

口腔内には 700 種を超える細菌が存在し複雑な細菌叢が形成されている。う蝕、歯周炎をはじめとする口腔疾患の多くは、感染症である。根尖性歯周組織炎は、齶蝕の進行に伴う歯髓の感染によって引き起こされる根尖周囲の炎症である。本疾患は、急性膿瘍形成をはじめとする複数の病態を引き起こし、場合によっては根尖部ににとどまらず、骨髄炎、口腔底蜂窩織炎、遠隔組織での膿瘍形成などを引き起こすと共に、壊死性筋膜炎等重篤な転帰をたどり生命を脅かすような場合もある。無菌動物で歯髓炎を起こさないことから根尖病巣形成の原因は、口腔内の細菌感染によって引き起こされる事が示されている。う蝕の進行と共に歯髓に感染が起こりそれが次第に根尖部に向かい広がっていく。歯髓炎の時点では病巣に認められる菌種は特徴があまり認められないが、根尖部に進むと共に菌叢の変化が起こっていく。感染根管処置が行われた後も、一部の細菌はそこで使われた薬剤に抵抗性を持つかまたはその届かないデッドスペースに生息し持続性感染を続けており、環境が整うと再び炎症を引き起こす。根尖病巣に存在する細菌の解析は以前から行われ、培養法、PCR 法等の方法によって *Fusobacterium* 属、*Parvimonas* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Dialister* 属、*Streptococcus* 属、*Treponema* 属等の菌種が認められることが報告されている (Siqueira JF Jr, Rôças IN 2013. Clin Microbiol Rev. 2013. 26:255-73)。しかし、これらの報告は、異なった方法で行われているため検出対象としている菌種が異なるものがほとんどで比較が難しく、この疾患において、発症、根尖からの病巣の拡大にどのような菌種が関わっているのかについては未だ明らかにされていない。その理由としては、病巣が顎骨内に存在し、サンプリングと治療が同時になることが多いためサンプリング時期と回数が限定される点、病巣に認められる菌種が多いためすべての菌を検出対象とできなかった点が理由として挙げられる。近年、培養が難しい *Filifactor*、*Dialister* と云った菌等が遺伝子解析により検出されている。従来の遺伝子解析からのアプローチは菌種の同定の精度を上昇させたが、多サンプルの解析についてはコストと man-power の問題で困難であった。しかし最近の次世代シーケンサー進歩は、細菌叢の網羅的な解析を可能にした。Qin らは、肝硬変患者の腸内細菌で増加している菌種のうち多くが口腔内細菌であることを報告している (Qin, N., et al. 2014. Nature 513:59-64)。このような解析はどんどん進んでおり、もうすでに腸内細菌のバランスが崩れたヒトに対しては、便移植等によって治療が行われるまでになってきている。このような報告は、多種の菌が存在し、その部位における感染症の病因解析が困難な疾病に対する次世代シーケンサーによる網羅的解析の

有効性を示している。

2. 研究の目的

根尖性歯周組織炎の病巣には多種の菌が存在し病巣を形成しているがその病因となる菌種、さらには、口腔底蜂窩織炎への波及のメカニズムについては不明な点が多い。過去に培養による菌叢解析が行われているが培養不能の菌が存在することも明らかになり、未だデータが不足している。本研究は、根尖病巣、および口腔底蜂窩織炎病巣の菌種の網羅的解析を基に 1. 根尖病巣中の菌種のうちその形成に関わる菌種と病態の関連を明らかにするとともに病巣での細菌の遺伝子発現パターンを解析する。2. 得られたデータを基にして複数菌種間における細菌間相互作用を *in vitro* 及び動物実験で再現し病巣形成に関わる菌種間相互作用を解明する。この 2 点に焦点を当てることにより根尖性歯周組織炎が引き起こされるプロセスを明らかにすると共に、蜂窩織炎等への以降メカニズムの解明を行い、診断と治療の指針を細菌学的データから確立することを目的とする。

3. 研究の方法

1. 根尖病巣中の菌種のうちその形成に関わる菌種と病態の関連の解明

平成 27 年度から 29 年度まで一貫して根尖病巣・口腔底蜂窩織炎からサンプリングを行う。そのサンプルから DNA を抽出し、そこに存在している菌種を 16S rRNA pyrosequencing によって明らかにし、根尖部病巣における細菌叢を明らかにする。またサンプルが量的に可能であればそのサンプルの一部を使用し、メタトランクリプトーム解析を行い、病巣においてどの細菌のどのような機能遺伝子が発現しているかについて解析し、病態と菌種との関連について解析する。これらによって根尖病巣・口腔底蜂窩織炎の病態とそれに関わる菌種の解析を行う。

2. 病態との解析から病原性を持つ可能性が認められた菌群については、その関連菌種を中心とした数菌種を用いて、それらの菌種による複数菌種によるバイオフィーム形成能等について解析を行い、dysbiosis のような菌叢のバランスの乱れに関わる菌種の解明を試みる。さらに、動物に感染させ、その膿瘍形成能によって複数菌種による病原性の変化を解析する。また動物実験によって病原性の認められた菌種の組み合わせについては、動物の病巣からサンプルを採取し、メタトランスクリプトーム解析を行う。

4. 研究成果

1. 根尖病巣中の菌種のうちその形成に関わる菌種と病態の関連の解明

17 人の根尖性歯周炎病巣を持つ患者の根尖部から吸引によりサンプルを採取し、そこに含まれる細菌 DNA を抽出後 16S rRNA の V1-V2 領域を増幅し菌叢の解析を行った。

個々の検体からは最大 26592 リード、最低で 3702 リード、平均 1204 ± 6915 リードであった。Operational taxonomic unit (OTU) としては 1 人平均 55 OTUs が検出された。根尖部病巣で認められる主要な菌群として、

Prevotella, *Porphyromonas*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* 等が認められた。さらに病巣が根尖部に限局しているものと、炎症が他の隙に拡大しているものを比較するとこれらの菌群の組成に違いが認められた。

さらに、慢性化膿性根尖性歯周炎患者からサンプル採取時に出血を認めたものと排膿を認めたものの 2 つのグループにわけてサンプルを採取し、その菌叢を解析した。得られたサンプルから DNA を抽出し、PCR により 16S rRNA の V3-V4 領域を含む 460 bp を増幅した。得られた fragment を Myseq (Illumina) を用いて 16S rRNA pyrosequencing を行い 16S rRNA データベースとの同源性検索を用い病巣部の菌叢を解析した。

16S rRNA pyrosequencing の結果、サンプルから検出された operational taxonomic unit (OUT) 数は、出血性のサンプルで 97 であった。検出されたもののうち *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Dialister* が主要な属であった。排膿の認められたサンプルからは、127 OTUs が検出され、主要な属としては *Prevotella*, *Fusobacterium* 等の出血が認められた群と共通なものに加え、*Porphyromonas*, *Tannerella*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* 等の異なった属が認められていた。これらの結果から、根尖性歯周炎の病態により病巣部に認められる菌叢を構成する菌種が異なっていることが示唆された

2. 複数菌種によるバイオフィーム形成能についての解析

細菌間のクオラムセンシングがバイオフィーム形成に果たす役割を解析する目的で、*Capnocytophaga ochracea* を用いバイオフィーム形成と *luxS* の機能について調べた。バイオフィーム形成時の *luxS* により産生される autoinducer 2 (AI-2) の作用について解析を加えると、*C. ochracea* の *luxS* 欠損株の形成するバイオフィームは高さが不均一で、明らかにバイオフィームの形成が低下し、*luxS* がバイオフィーム形成に関わることが明らかにできた。しかし *luxS* の欠損株に auto inducer を含む *C. ochracea* 野生株の上清を作用させてもバイオフィーム形成能は回復できなかった。これらの結果は、バイオフィーム形成低下は AI-2 の欠如ではなく、*luxS* 欠損による activated methyl cycle の障害によるものと考えられた。

バイオフィーム形成のメカニズムを解析する目的で *C. ochracea* の *sprB* の欠損株を作成した。*SprB* の欠損株では、本菌の特徴である滑走能が失われていたことから、*sprB* が本菌の培地表面を滑走するためのタンパクであることを明らかにした。また *sprB* 欠損株では、

バイオフィーム形成能も低下していた。この低下は本菌の XI 型分泌機構 (T9SS) を構成する GldK, または *SprT* の欠損株の方が *sprB* 欠損株よりも強くなっていた。さらにバイオフィームを proteinase K, DNaseI, NaIO₄ により処理すると、proteinase K 処理したもののバイオフィームが最も少なくなっていた。このことから *C. ochracea* のバイオフィーム形成には、T9SS により産生されるタンパク性の物質が基質として関与していることが考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Yoshikawa K, Kikuchi Y, Kokubu E, Imamura K, Saito A, Ishihara K, Identification of a specific domain of *Porphyromonas gingivalis* Hgp44 responsible for adhesion to *Treponema denticola*, *Pathog Dis*, 査読あり, 2018
DOI: 10.1093/femspd/fty047
2. Udagawa S, Katagiri S, Maekawa S, Takeuchi Y, Komazaki R, Ohtsu A, Sasaki N, Shiba T, Watanabe K, Ishihara K, Sato N, Miyasaka N, Izumi Y, Effect of *Porphyromonas gingivalis* infection in the placenta and umbilical cord in pregnant mice with low birth weight, *Acta Odontol Scand*, 査読あり, 2018, 1-9
DOI: 10.1080/00016357.2018.1426876
3. Kokubu E, Inoue T, Ishihara K, Response of epithelial cells infected by *Treponema denticola*, *Oral Dis*, 査読あり, 24, 2018, 14-18
DOI: 10.1111/odi.12794
4. Ishihara K, New approach for studying mobile genes using metagenomic analysis, *Oral Dis*, 査読あり, 24, 2018, 494-496
DOI: 10.1111/odi.12640
5. Harada R, Kokubu E, Kinoshita H, Yoshinari M, Ishihara K, Kawada E, Takemoto S, Corrosion behavior of titanium in response to sulfides produced by *Porphyromonas gingivalis*, *Dent Mater*, 査読あり, 34, 2018, 183-191
DOI: 10.1016/j.dental.2017.10.004
6. Umezawa T, Ryu M, Tasaka A, Ueda T, Ishihara K, Sakurai K, Effect of water containing organic acids on aspiration pneumonia-causative bacteria in the biofilm on the tooth surface, *Journal of Dental Sciences*, 査読あり, 12, 2017, 268-274
DOI: 10.1016/j.jds.2017.03.004
7. Ota K, Kikuchi Y, Imamura K, Kita D, Yoshikawa K, Saito A, Ishihara K, SigCH, an extracytoplasmic function sigma factor of *Porphyromonas gingivalis* regulates the expression of *cdhR* and *hmuYR*, *Anaerobe*, 査読あり, 43, 2017, 82-90
DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.12.006
8. Okamoto-Shibayama K, Kikuchi Y, Kokubu E, Ishihara K, Possible involvement of surface antigen protein 2 in the morphological

- transition and biofilm formation of *Candida albicans*, *Med Mycol J*, 査読あり, 58, 2017, E139-E143
DOI: 10.3314/mmj.17-00008
9. Morita M, Iwasaki R, Sato Y, Kobayashi T, Watanabe R, Oike T, Nakamura S, Keneko Y, Miyamoto K, Ishihara K, Iwakura Y, Ishii K, Matsumoto M, Nakamura M, Kawana H, Nakagawa T, Miyamoto T., Elevation of pro-inflammatory cytokine levels following anti-resorptive drug treatment is required for osteonecrosis development in infectious osteomyelitis, *Sci Rep*, 査読あり, 7, 2017, 46322
DOI: 10.1038/srep46322
 10. Fujise K, Kikuchi Y, Kokubu E, Okamoto-Shibayama K, Ishihara K, Effect of extracytoplasmic function sigma factors on autoaggregation, hemagglutination, and cell surface properties of *Porphyromonas gingivalis*, *PLoS One*, 査読あり, 12, 2017, e0185027
DOI: 10.1371/journal.pone.0185027
 11. 石原和幸, *Treponema denticola* の病原性因子, *日本歯周病学会会誌*, 査読あり, 59, 2017, 144-151
DOI: 10.2329/perio.59.144
 12. Tanaka-Kumazawa K, Kikuchi Y, Sano-Kokubun Y, S. Shintani, M. Yakushiji, H. K. Kuramitsu and K. Ishihara, Characterization of a potential ABC-type bacteriocin exporter protein from *Treponema denticola*, *BMC Oral Health*, 査読あり, 17, 2016, 18
DOI: 10.1186/s12903-016-0243-7
 13. Takayama S, Hashimoto K, Kokubu E, Taniguchi M, Tajima K, Ochiai A, Saitoh E, Saito A, Ishihara K, Kato T, Inhibitory effects of a novel cationic dodecapeptide [CL(14-25)] derived from cyanate lyase of rice on endotoxic activities of LPSs from *Escherichia coli* and periodontopathic *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Microb Pathog*, 査読あり, 94, 2016, 2-11
DOI: 10.1016/j.micpath.2015.08.011
 14. Ishii Y, Imamura K, Kikuchi Y, Miyagawa S, Hamada R, Sekino J, Sugito H, Ishihara K, Saito A, Point-of-care detection of *Tannerella forsythia* using an antigen-antibody assisted dielectrophoretic impedance measurement method, *Microb Pathog*, 査読あり, 82, 2015, 37-42
DOI: 10.1016/j.micpath.2015.03.017
 15. Izumi S, Ryu M, Ueda T, Ishihara K, Sakurai K, Evaluation of application possibility of water containing organic acids for chemical denture cleaning for older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 査読あり, 16, 2016, 300-306
DOI: 10.1111/ggi.12467
 16. M. Narita, T. Shibahara, N. Takano, R. Fujii, K. Okuda and K. Ishihara, Antimicrobial Susceptibility of Microorganisms Isolated from Periapical Periodontitis Lesions, *Bull Tokyo Dent Coll*, 査読あり, 57, 2016, 133-42
DOI: 10.2209/tdcpublish.2015-0018
 17. D. Kita, S. Shibata, Y. Kikuchi, E. Kokubu, K. Nakayama, A. Saito and K. Ishihara, Involvement of the type IX secretion system in *Capnocytophaga ochracea* gliding motility and biofilm formation, *Appl. Environ. Microbiol.*, 査読あり, 82, 2016, 1756-1766
DOI: 10.1128/AEM.03452-15
 18. S. Izumi, M. Ryu, T. Ueda, K. Ishihara and K. Sakurai, Evaluation of application possibility of water containing organic acids for chemical denture cleaning for older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 査読あり, 16, 2016, 300-306
DOI: 10.1111/ggi.12467
 19. S. Inagaki, R. Kimizuka, E. Kokubu, A. Saito and K. Ishihara, *Treponema denticola* invasion into human gingival epithelial cells, *Microb Pathog*, 査読あり, 94, 2016, 104-11
DOI: 10.1016/j.micpath.2016.01.010
 20. K. Imamura, E. Kokubu, D. Kita, K. Ota, K. Yoshikawa, K. Ishihara and A. Saito, Role of mitogen-activated protein kinase pathways in migration of gingival epithelial cells in response to stimulation by cigarette smoke condensate and infection by *Porphyromonas gingivalis*, *J Periodontal Res*, 査読あり, 51, 2016, 613-21
DOI: 10.1111/jre.12341
 21. K. Hosohama-Saito, E. Kokubu, K. Okamoto-Shibayama, D. Kita, A. Katakura and K. Ishihara, Involvement of luxS in Biofilm Formation by *Capnocytophaga ochracea*, *PLoS One*, 査読あり, 11, 2016, e0147114
DOI: 10.1371/journal.pone.0147114
- 〔学会発表〕(計 16 件)
1. 門田枝里子, 富田幸代, 齋藤淳, 石原和幸, 慢性歯周炎病巣のマイクロバイオーーム解析, 第 304 回東京歯科大学学会, 平成 29 年 10 月 21-22, 東京 2017. 歯科学報.
 2. 石原和幸, 口腔フローラと全身疾患との関わり 口腔細菌とアテローム性動脈硬化症, 第 19 回日本臨床腸内微生物学会, 平成 28 年 8 月 27 日, 東京 2017a. 日本臨床腸内微生物学会誌, 19:9-12.
 3. 新居由紀, 菊池有一郎, 柴山和子, 国分栄仁, 新谷誠康, 石原和幸, *Treponema denticola* 病原因子欠損株における遺伝子発現調節, 第 59 回歯科基礎医学学会学術大会, 2017 年 9 月 16 日-18 日, 松本 2017. *Journal of Oral Biosciences Supplement*:501.
 4. 沼田由美, 柴山和子, 佐藤亨, 菊池有一郎, 国分栄仁, 石原和幸, *Treponema denticola* の iron-sulfur cluster-binding protein 調節遺伝子(icbR)の機能解析, 第 59 回歯科基礎医学学会学術大会, 2017 年 9

- 月 16 日-18 日, 松本 2017. Journal of Oral Biosciences Supplement:504.
5. 根津裕一, 竜正大, 上田貴之, 石原和幸, 櫻井薫, 義歯床用レジンに形成された口腔細菌叢の検討, 2017 年 12 月 2 日-3 日, 東京 2017. 日本補綴歯科学会 東京支部総会・第 21 回学術大会プログラム抄録集:27.
 6. 国分栄仁, 菊池有一郎, 柴山和子, 石原和幸, *Treponema denticola* の細胞侵入に影響する病原因子の解析, 第 90 回日本細菌学会総会, 平成 29 年 3 月 19 日-21 日, 仙台市 2017. 日本細菌学雑誌, 72:115.
 7. 菊池有一郎, 太田功貴, 柴山和子, 国分栄仁, 齋藤淳, 石原和幸, *Porphyromonas gingivalis* の鉄獲得機構における ECF シグマ因子 PGN_0319 の役割, 第 90 回日本細菌学会総会, 平成 29 年 3 月 19 日-21 日, 仙台市 2017. 日本細菌学雑誌, 72:130
 8. 宇田川小百合, 片桐さやか, 前川祥吾, 大津杏里, 駒崎利奈, 佐々木直樹, 竹内康雄, 石原和幸, 和泉雄一, *Porphyromonas gingivalis* の感染が妊娠および胎児に及ぼす影響の評価, 第 60 回日本歯周病学会学術大会, 平成 29 年 5 月 12 日-5 月 13 日, 福岡市 2017. 日本歯周病学会会誌, 59:129.
 9. Numata Y, Okamoto-Shibayama K, Sato T, Miyai-Murai Y, Kikuchi Y, Kokubu E, Ishihara K, Regulation of gene expression by marR-like gene in *Treponema denticola*, 95th IADR/AADR/CADR General Session, San Francisco, Calif., USA, March, 22-25, 2017 2017. J Dent Res, 94:2374.
 10. Miyai Y, Okamoto-Shibayama K, Sato T, Numata Y, Ishihara K, Isolation and characterization of Dentipain in *Treponema denticola*, 95th IADR/AADR/CADR General Session, San Francisco, Calif., USA, March, 22-25, 2017 2017. J Dent Res, 94:3361.
 11. 沼田由美, 柴山和子, 佐藤亨, 菊池有一郎, 国分栄仁, 石原和幸, *Treponema denticola* marR 様遺伝子の機能解析, 第 58 回歯科基礎医学会学術大会, 2016 年 8 月 24 日 - 8 月 26 日 札幌市 2016. Journal of Oral Biosciences Supplement.
 12. 菊池有一郎, 国分栄仁, 柴山和子, 大原直也, 中山浩次, 石原和幸, *Porphyromonas gingivalis* ECF シグマ因子変異株における菌体表層性状の解析, 第 58 回歯科基礎医学会学術大会, 2016 年 8 月 24 日(金) - 8 月 26 日(日) 札幌市 2016. Journal of Oral Biosciences Supplement.
 13. 柴山和子, 菊池有一郎, 国分栄仁, 石原和幸, *Candida albicans* Csa2 タンパクの菌糸形増殖における鉄利用への関与, 第 89 回日本細菌学会総会, 平成 28 年 3 月 23 日-25 日 大阪
 14. 国分 栄仁, 藤瀬 和隆, 菊池有一郎, 柴

- 山和子, 石原和幸 *Treponema denticola* は TLR2 認識と免疫応答を変調させる, 第 89 回日本細菌学会総会, 平成 28 年 3 月 23 日-25 日 大阪
15. 国分栄仁, 藤瀬和隆, 菊池有一郎, 柴山和子, 石原和幸, The immunoresponse of oral epithelial cells infected *Treponema denticola*, 第 88 回日本細菌学会総会, 平成 27 年 3 月 26 日-28 日, 岐阜市 2015. 日本細菌学雑誌, 70:170.
 16. 菊池有一郎, 柴山和子, 国分栄仁, 大原直也, 中山浩二, 石原和幸, *Porphyromonas gingivalis* ECF シグマ因子変異株の性状解析, 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 2015 年 9 月 11 日-9 月 13 日 新潟市 2015. Journal of Oral Biosciences Supplement, 2015:489.

〔図書〕(計 2 件)

1. 石原和幸 他, *Porphyromonas, Prevotella, Aggregatibacter, Treponema denticola*, 北海道出版会, 新居 志郎, 倉田 毅, 林英生, 本田 武司, 小田 紘, 松本 明編, 病原細菌・ウイルス図鑑, 2017, 268-271, 437-40, 452-454
2. 石原和幸 他 編・著, グラム陰性桿菌、口腔感染症総論、歯周病、口腔と全身疾患、口腔の感染防御機構、学研書院、口腔微生物学 -感染と免疫-, 2017, 119-136, 328, 344--358, 368-371, 372-377

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

石原和幸 (ISHIHARA, Kazuyuki)
東京歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 00212910

(2)研究分担者

村松 敬 (MURAMATSU, Takashi)
東京歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 00276982

菊池 有一郎 (KIKICHI, Yuichiro)
東京歯科大学・歯学部・助教
研究者番号: 30410418

柴山 和子 (SHIBAYAMA, Kazuko)
東京歯科大学・歯学部・講師
研究者番号: 60408317

国分 栄仁 (KOKUBU, Eitoyo)
東京歯科大学・歯学部・講師
研究者番号：70453785

(3)連携研究者

山下 喜久 (YAMASHITA, Yoshihisa)
九州大学・歯学部・教授
研究者番号：20192403

村松 恭太郎 (MURAMATSU, Kyotaro)
東京歯科大学・歯学部・助教
研究者番号：90507328

(4)研究協力者

なし