

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K12022

研究課題名(和文) 歯周病に着目した非肥満型メタボリックシンドローム予防に関する細胞生物学・疫学研究

研究課題名(英文) Cell Biology and epidemiological studies of non-obese metabolic syndrome prevention focused on periodontal disease study

研究代表者

川戸 貴行 (KAWATO, Takayuki)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：50386075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：横断研究では非肥満群と肥満群に歯周病と高血圧、高血糖、脂質異常の重複保有との関連を認め、縦断研究では肥満群にのみ歯周病とこれらの重複発症が関連した。歯周病は非肥満型メタボと関連するが因果関係は肥満が影響すると考えられた。細胞研究では、炎症性サイトカインは成熟脂肪細胞のコラゲナーゼと未成熟脂肪細胞のコラゲナーゼ阻害因子の発現を抑制した。血管新生因子の発現は、未成熟脂肪細胞への炎症性サイトカイン刺激で増加し、成熟脂肪細胞への刺激で減少した。炎症性サイトカインは成熟脂肪細胞のコラゲン代謝と血管形成を抑制して組織の陳腐化を、未成熟脂肪細胞ではこれらを促進して組織の肥大化を誘導する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化性疾患のリスクの重複陽性化と歯周病の関連性は肥満者に認められ、リスク別では、肥満者では高血糖、非肥満者では高血圧の陽性化が歯周病と関連する可能性が示唆された。動脈硬化性疾患のリスクの改善には、各リスクの状況に加えて歯周病と肥満の有無についても考慮する必要があると考えられた。炎症性サイトカインは、成熟脂肪細胞の細胞外基質代謝と血管新生の調節因子の発現を抑制して脂肪組織の陳腐化を、未成熟脂肪細胞ではこれらを促進して脂肪蓄積を誘導する可能性が示唆された。炎症性サイトカインは、脂肪組織の肥大化過程の初期と後期にそれぞれ異なる形で、動脈硬化性疾患のリスクにつながる変化をもたらすと考えられた。

研究成果の概要(英文)：In the cross-sectional study, periodontal disease was associated with the accumulation of hypertension, hyperglycemia or dyslipidemia in obese and non-obese subjects, whereas the longitudinal study revealed this association was observed only in obese subjects. These epidemiological studies indicate periodontal disease is associated with an accumulation of cardiovascular metabolic risk factors in non-obese individual, but its causal association is still unclear. In cell biological studies, inflammatory cytokines suppressed the expression of collagenase in mature adipocytes and the expression of its inhibitor in premature adipocytes. The expression of angiogenic factors in premature adipocytes was increased, whereas that in mature adipocytes was decreased, by inflammatory cytokines, respectively. This finding suggests inflammatory cytokines involves in excess expansion and dysfunction of adipose tissue via an alteration of angiogenesis and collagen turnover in premature and mature adipocytes.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：歯周病 肥満 メタボリックシンドローム 脂肪細胞 血管新生因子 高血圧 高血糖

様式 C - 19, F - 19 - 1, Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 肥満・内臓脂肪の蓄積は、糖尿病や動脈硬化性疾患のリスクが集積するメタボリックシンドロームの基盤因子と考えられている。一方で、肥満・内臓脂肪の蓄積は無いが高血糖、高血圧、脂質代謝異常を重複して有し、動脈硬化性疾患の発症リスクが高い非肥満型メタボリックシンドロームが認められるが、その基礎研究は少なく、発症機序の詳細は不明である。一方、歯科領域では、歯周病が様々な全身疾患のリスクを高めることが指摘されている。歯周病で認められる歯槽骨の吸収は歯の喪失の原因となることから、歯周病は咀嚼機能の低下の一因となって食生活に影響する。歯周病とメタボリックシンドロームの関連性についてはエビデンスが集まりつつあるが、肥満の有無が歯周病と非肥満型のメタボリックシンドロームの関係性については明らかでない。

(2) 脂肪細胞は、血糖値の上昇や肥満発症を抑制する善玉アディポカインと、インスリン抵抗性や血圧を上昇させる悪玉アディポカインを産生する。過度なエネルギー摂取による脂肪細胞の肥大化は、悪玉アディポカイン増加と善玉アディポカイン減少のトリガーとなるが、非肥満型メタボリックシンドロームでは、脂肪細胞の肥大化以外の脂肪組織の悪玉化のプロセスが考えられる。細胞外基質タンパクのリモデリングは脂肪組織が肥大化する際に促進する一方で、肥大化した脂肪組織におけるリモデリングの停滞は脂肪組織の線維化、陳腐化を誘引する。また、断片化したタンパクの増加は、血管からの免疫細胞の浸潤を誘導・活性化し、脂肪細胞の悪玉サイトカイン産生を促進することから、脂肪組織の悪玉化の促進因子として着目されている。他方、脂肪組織中に張り巡らされる微小血管もまた、脂肪組織の肥大化やアディポカイン産生に影響する。歯周病は、TNF- $\alpha$  や IL-6 などの炎症性サイトカインの血中レベルを高めることで全身に影響すると考えられているが、これらの炎症性サイトカインが脂肪組織の細胞外基質タンパクや微小血管のリモデリングに及ぼす影響についての報告は僅かであり詳細は不明である。

上記の背景をもとに、申請者は歯周病と非肥満型メタボリックシンドロームの関連性を疫学研究的に、また、炎症性サイトカインが脂肪細胞を悪玉化させるメカニズムを細胞生物学的に調べる研究を計画した。

### 2. 研究の目的

(1) 疫学研究では、横断調査で肥満の有無別に歯周病とメタボリックシンドロームの項目、すなわち高血圧、高血糖、血中脂質異常の重複保有との関連性を、縦断調査ではその因果関係、すなわち歯周病とメタボリックシンドロームの項目の陽性化の重複との関連性を検討することを目的とした。また、これらの研究で得られた知見から肥満にあらためて着目し、歯周病予防におけるセルフケアの効果の視点を加えた分析を実施した。

(2) 細胞研究では、脂肪組織が悪玉化する過程での細胞外基質タンパク代謝と微小血管形成に着目し、脂肪細胞の細胞外基質タンパク代謝関連因子と血管新生因子の発現に及ぼす炎症性サイトカイン刺激の影響を検討することを目的とした。また、食生活に影響する歯の喪失の視点で、歯槽骨吸収の修飾因子である圧力と骨吸収の主役を担う破骨細胞に着目した研究を合わせて実施した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 疫学研究

東京に本社を有する某事業所で実施された医科歯科定期健康診断の結果を用いた。対象者は、2002年、2006年、2012年にそれぞれ定期健康診断を受診し本研究の参加の同意が得られた者とした。歯周病については Community Periodontal Index による歯周組織検査で、4 mm 以上の歯周ポケット (コード 3 以上) の有無を調べた。メタボリックシンドロームの項目は、肥満は Body Mass Index (BMI) 25 以上、高血圧は収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上、高血糖は空腹時血糖値 110 mg/dl (一部分析で 100 mg/dl) 以上、脂質異常はトリグリセリド 150 mg/dl 以上または High Density Cholesterol 40 mg/dl 未満をカットオフ値とした。また、喫煙習慣、歯口清掃習慣、適正体重の維持の心掛けについて質問用紙で調べた。メタボリックシンドロームと歯周病との関連性はロジスティック回帰分析で調べた。

#### (2) 細胞生物研究

脂肪細胞前駆細胞としてマウス胎児由来 3T3-L1 を、血管内皮細胞としてヒト臍静脈内皮細胞 HUVEC を、破骨細胞前駆細胞として RAW264.7 を用いた。3T3-L1 を刺激する炎症性サイトカインには IL-6 と TNF- $\alpha$  を用いた。また、培養 well 中に加える培地を増加することで、well 底面に定着する RAW264.7 に加わる圧力を増加した。3T3-L1 の脂肪細胞様細胞への分化は Oil-Red-O 染色で、RAW264.7 の破骨細胞様細胞への分化は酒石酸耐性酸フォスファターゼ染色で調べた。HUVEC による管様構造形成は、顕顕下で無作為に選んだ視野中のチューブの全長を測定して評価した。破骨細胞様細胞による骨吸収能はリン酸カルシウムディスクを用いた pit-assay で調べた。遺伝子発現は real-time PCR 法で、タンパク発現は ELISA 法または Western blotting 法で調べた。

#### 4. 研究成果

##### (疫学研究-1) 歯周病と非肥満型メタボリックシンドロームとの関連性

2012年に内科と歯科の健康診断を受診した約2,400名の健診結果を横断的に分析した。BMIが25以上の肥満は23%に認められ、男女比は7:1、平均年齢は48歳であった(以降、肥満群とする)。一方、肥満が認められなかった者の男女比は3:1、平均年齢は約43歳であった(以降、非肥満群とする)。歯周ポケットの保有の割合は、肥満群で40%、非肥満群で25%であった。

肥満以外のメタボリックシンドロームの3項目(血糖値、血圧、血中脂質)の異常(陽性)と歯周ポケットの保有との関連性を肥満群と非肥満群に分けて調べたところ、肥満群では歯周ポケット無しに比較して歯周ポケット有り、3項目のうち複数が陽性であるオッズ比が有意に高く、3項目別では血圧と血糖値が陽性であるオッズ比が有意に高かった。一方、非肥満群についても肥満群と同様に、3項目のうち複数が陽性であるオッズ比は歯周ポケットなしと比較して歯周ポケットありで有意に高かった。非肥満群の3項目別では、血圧が陽性であるオッズ比が有意に高く、血糖値の異常に有意差は認められなかった。以上、これら横断的な分析の結果から、肥満者と非肥満者をそれぞれ抽出した集団において、歯周病が高血糖、高血圧、血中脂質異常のいずれか複数を併せ持つことと関連する、すなわち歯周病と非肥満型メタボリックシンドロームが関連することが明らかとなった。また、肥満の集団では高血糖と高血圧、非肥満の集団では高血圧が、それぞれ歯周病と関連することが示唆された。

次に、内科と歯科の健康診断を2002年と2006年に受診し、2002年(ベースライン)にメタボリックシンドロームの3項目の重複した異常(陽性)が認められない(陽性項目がない、または1つのみが陽性)であった約1,500名の健診結果を縦断的に分析した。ベースラインの時点で肥満の者は7%(男女比5:1、平均年齢38歳、以降、非肥満群とする)であった。一方、非肥満の者の男女比は3:1、平均年齢39歳(以降、非肥満群とする)であった。ベースライン時の歯周ポケットの保有の割合は、肥満群で34%、非肥満群で32%であった。

非肥満群と肥満群について、ベースラインから4年後の2006年の血糖、血圧、血中脂質の3項目の異常(陽性)と歯周ポケットの保有との関連性を調べた結果、4年後に3項目のうち複数が陽性であったオッズ比は、肥満群においてのみベースライン時に歯周ポケット無しに比べて有りて有意に高かった。また、項目別では肥満群では血糖値、非肥満群では血圧が4年後に陽性であったオッズ比が歯周病無しに比べて有りて有意に高かった。以上の縦断研究の結果から、非肥満者においては、歯周病は血糖、血圧、血中脂質のいずれか重複して発症するリスクを高めないと考えられた。

上記の疫学研究の結果から、歯周病は非肥満者における高血糖、高血圧、脂質異常の集積と関連性するもののその因果関係は示されなかった。一方で、肥満者では高血糖、非肥満者では高血圧の発症リスクを高めることが明らかとなった。すなわち、メタボリックシンドロームの特徴のひとつである動脈硬化性疾患のリスクの集積と歯周病との関連性では、肥満の有無が大きく影響することが示唆された。

##### (疫学研究-2) 歯周病と歯磨き習慣が肥満発症に及ぼす影響(疫学研究)

内科と歯科の健康診断を2002年と2006年に受診し、2002年(ベースライン)に肥満(BMIが25未満)に該当しない者約1600名(男女比4:1、平均年齢40歳)を対象に、歯周ポケットの保有と歯磨き習慣が4年後の肥満発症に及ぼす影響を調べた。ベースライン時では74%の者に歯周ポケットが認められ、1日の歯ブラシ回数は、1日1回以下の者が9%、1日2回の者が39%、1日3回以上の者が52%であった。4年後にBMIが25以上となり肥満に至ったオッズ比は、ベースライン時に歯周ポケット無しに対して有りて有意に高い一方で、1日の歯磨き回数が1に対して3回以上では有意に低かった(表1)。

表1 肥満の発症と歯磨き頻度、歯周ポケット保有の関連性

ベースライン時の状態	4年後に肥満であるオッズ比 <sup>1)</sup> (95%信頼区間)
歯周ポケット	
なし	1
あり	1.59 (1.08-2.35)*
1日の歯磨き回数	
1回以下	1
2回	0.62 (0.37-1.06)
3回以上	0.49 (0.28-0.85)**

1)ロジスティック回帰分析(年齢、性、高血圧、脂質異常、高血糖、喫煙習慣、適正体重維持で調整) \*P<0.05, \*\*P<0.01

Morita et al. (2019) Med Sci Mont, 25, 9712-9720

さらに、歯周ポケットについては、ベースライン時と4年後の両方でポケット無し、ベースライン時もしくは4年後どちらかで歯周ポケット有り、およびベースライン時と4年後の両方でポケット有りの4つに分けて詳細に検討した。その結果、4年後に肥満を認めるオッズ比は、ベースライン時と4年後の両方でポケット無しに対して両方でポケットありの場合のみで有意に高かった(表2)。以上の縦断研究の結果から、肥満の発症リスクは、歯周ポケットを放置した者で高く、良好な歯磨き習慣を持つ者では低いことが明らかとなった。

表2 肥満と歯周ポケットの保有状況の変化との関連性

ベースライン時の状態	4年後に肥満であるオッズ比 <sup>1)</sup> (95%信頼区間)
歯周ポケット	
ベースライン時と4年後ともなし	1
4年後にのみにあり	0.95 (0.52-1.75)
ベースライン時のみにあり	1.12 (0.65-1.95)
ベースライン時と4年後にあり	2.22 (1.34-3.68)**

1)ロジスティック回帰分析(年齢、性、高血圧、脂質異常、高血糖、喫煙習慣、適正体重維持で調整) \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

Morita et al. (2019) Med Sci Mont, 25, 9712-9720

### (疫学研究-3) 口腔清掃習慣と歯周ポケット形成の関連性

歯科の健康診断を2002年と2006年に受診した者約1900名(男女比4:1, 平均年齢40歳)を対象として、歯科保健行動(歯磨き、歯間ブラシ、デンタルフロスの使用頻度)と新たな歯周ポケット形成との関連性を調べた。ベースライン時にあたる2002年に歯周ポケットなしであった部位で4年後に新たに歯周ポケットが生じた割合は、上下顎左右の臼歯部で7.3~9.5%、上下顎の前歯部で1.9~2.3%であった。歯科保健行動と歯周ポケット形成との関連性について分析した結果、新たな歯周ポケット形成のオッズ比は、1日の歯磨き回数1回に比べて3回、デンタルフロスを使用しないに対して毎日使用するで、それぞれ有意に低かった。また、ベースライン時に歯周ポケットなしに対してありでは、新たな歯周ポケット形成のオッズ比が有意に高かった。以上の縦断研究の結果から、口腔清掃習慣を良好にすることが歯周ポケット形成の予防に有効であることが、また、歯周ポケットの放置は新たな歯周ポケット形成のリスクとなる可能性が示唆された。

### (細胞研究-1) 脂肪細胞のタンパク分解酵素とその内因性阻害因子の発現に及ぼす炎症性サイトカイン刺激の影響について

脂肪組織の増加過程を想定して、脂肪細胞前駆細胞から脂肪細胞への分化誘導培養の初期と後期にそれぞれ認められる未成熟脂肪細胞(小さい脂肪滴を保有)と成熟脂肪細胞(大滴化した脂肪を保有)を炎症性サイトカイン(TNF- またはIL-6)で刺激し、細胞外基質タンパク(I型コラーゲンとVI型コラーゲン)の遺伝子発現を調べた。その結果、未成熟と成熟どちらの脂肪細胞ともにこれらのコラーゲン発現は、未刺激とTNF- またはL-6刺激との間に差は認められなかった。本結果から、炎症性サイトカインは、分化の程度に関わらず脂肪細胞のコラーゲン発現に影響を及ぼさないと考えられた。

一方、コラーゲン分解酵素(MMP-13)とその内因性阻害因子(TIMP-1)の発現に及ぼす炎症性サイトカインの影響は、未成熟脂肪細胞と成熟脂肪細胞で異なった。すなわち、成熟脂肪細胞では、未刺激に比べてTNF- またはIL-6の刺激でMMP-13の発現が低下し、TIMP-1発現に変化は認められなかった。本結果から、炎症性サイトカインは、成熟脂肪細胞のコラーゲナーゼ発現を低下させてコラーゲン分解を抑制し、脂肪組織の線維化を促進する可能性が示唆された。一方、未成熟脂肪細胞では、未刺激に比べてTNF- またはL-6の刺激でTIMP-1発現が有意に低下し、MMP-13発現に変化は認められなかった。本結果から、炎症性サイトカイン刺激を受けた未成熟脂肪細胞では、TIMP-1の発現が低下することで相対的にコラーゲン分解能が高まる可能性が示唆された。そこで、炎症性サイトカイン刺激によるコラーゲンの断片化が認められるのでは無いかと考え、未成熟脂肪細胞とその培養上清を回収してVI型コラーゲンのウエスタンブロッティング像を調べた。しかし、刺激の有無による断片化の違いを確認するには至らなかった。MMPがタンパク分解活性を示すには、MMPのプロペプチド部分が適切に切断されることや、pHや塩濃度が至適である必要があることから、脂肪細胞の培養系においてMMPによるコラーゲン分解活性を確認するための条件を詳細に検討する必要があると考えられた。

### (細胞研究-2) 脂肪細胞の血管新生因子の産生に及ぼす炎症性サイトカイン刺激の影響について

脂肪細胞前駆細胞から脂肪細胞への分化誘導培養の初期と後期にそれぞれ認められる未成熟脂肪細胞(小さな脂肪滴を保有)と成熟脂肪細胞(大滴化した脂肪を保有)を炎症性サイトカイン(TNF- またはIL-6)で刺激し、4種類の血管新生因子の遺伝子発現を調べたところ、未成熟脂肪と成熟脂肪細胞でそれぞれ異なる影響が認められた。すなわちTNF- またはIL-6の刺激で、未成熟脂肪細胞のVegf-a, Hgf およびAngpt-2の発現は増加しAngpt-1の発現は減少した一方で、成熟脂肪細胞のVegf-a, Hgf およびAngpt-2の発現は減少しAngpt-1の発現は増加した。また、培養上清中のこれらの血管新生因子のタンパク濃度を調べたところ、遺伝子発現と同様の影響が認められた。そこで、未成熟脂肪細胞由来の培養上清を含む培地で血管内皮

細胞を培養し管様構造の形成を調べて血管新生誘導能を評価したところ、未刺激に比べて TNF-  
 または IL-6 で刺激した未成熟脂肪細胞由来の培養上清で血管内皮細胞による管様構造の形  
 成がより促進した(図1)。

先行研究では、高カロリー摂取によって肥満を発症させたマウスでは、脂肪組織が増加するとともに微小血管と Angpt-2 発現が増加する一方で、Angpt-1 発現は低下することが報告されている。また、脂肪細胞が産生する Hgf が血管形成を促進することが細胞研究で明らかにされている。本研究結果とこれらの先行研究の所見から、炎症性サイトカインがもたらす未成熟脂肪細胞の血管新生因子の発現変化はカロリー過多で認められる変化に類似し、血管形成を誘導して脂肪組織の増加を促進する可能性が考えられた。

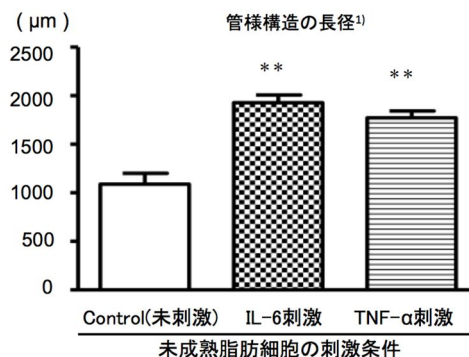


図1 血管内皮細胞の管様構造形成に及ぼす未成熟脂肪細胞由来の培養上清の影響

<sup>1)</sup> 顕微鏡の10視野中に認められた管様構造の平均

\*\*P<0.01 (vs. control)

(細胞研究-3) 破骨細胞の分化と骨吸収能に及ぼす圧力の影響について

破骨細胞分化誘導因子である RANKL の存在下で RAW264.7 を破骨細胞様細胞へ分化誘導する間、圧力を持続的に加えた結果、圧力が最も小さいコントロール(推定約 0.3 g/cm<sup>2</sup>) に比べて最も大きい条件(推定約 1.1 g/cm<sup>2</sup>) で、多核の破骨細胞様細胞がより多く観察された。破骨細胞分化を促進する RANKL 受容体である RANK の発現はコントロールに比べて圧力が最も大きい条件で増加したが、破骨細胞分化を抑制する RANKL 受容体である LGR4 は圧力の増加で減少した。また、細胞融合因子である DC-STAMP と OC-STAMP、骨無機質溶解に係る炭酸脱水酵素 II 型の発現、ならびに pit-assay 後のリン酸カルシウムディスク上に認められる吸収窩の面積は、コントロールに比べて圧力が最も大きい条件でより大きかった。

破骨細胞は、単核の破骨細胞前駆細胞上の RANK に RANKL が結合することで細胞融合因子の発現が誘導されて細胞の融合が進み、骨吸収能を有する多核の破骨細胞に分化する。また、歯周病に罹患した組織では骨芽細胞やリンパ球による RANKL 産生が促進していることが知られている。これらの知見と本研究結果から、食片圧入や歯ぎしりなどで歯槽骨に加わる圧力は、破骨細胞前駆細胞の RANK の発現変化を介して RANKL 誘導性破骨細胞の分化を促進し、破骨細胞性骨吸収を促進する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 山崎洋治, 森田十誉子, 藤春知佳, 川戸貴行, 前野正夫	4. 巻 68
2. 論文標題 職域成人における口腔清掃習慣と歯周ポケット形成との関連性 - 産業歯科健診情報を活用したコホート研究 -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本口腔衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 21-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita T, Yamazaki Y, Seto M, Yamamoto T, Nakai K, Tanaka H, Ozaki M, Koshi R, Maeno M, Kawato T	4. 巻 25
2. 論文標題 Effect of periodontitis and toothbrushing frequency on obesity onset: A Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Science Monitor	6. 最初と最後の頁 9712-9720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/MSM.917356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Matsuike R, Tanaka H, Nakai K, Mayahara K, Kawato T, Maeno M, Shimizu N
2. 発表標題 Compressive force induces fusion of osteoclast-like RAW264.7 cells
3. 学会等名 96th General Session & Exhibition of IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴田知佳, 中井久美子, 柏木 勝, 小口久雄, 唐鎌史行, 北見 聡, 田中秀樹, 前野正夫, 川戸貴行
2. 発表標題 炎症性サイトカインが脂肪細胞の血管新生因子の発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田十誉子, 山崎洋治, 藤春知佳, 川戸貴行, 前野正夫
2. 発表標題 非肥満者における歯周病と心血管リスク因子との関連性に 関する横断研究
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松生理恵子, 田中秀樹, 中井久美子, 岡 仁, 原田修成, 飯田隆文, 前野正夫, 清水典佳, 川戸貴行
2. 発表標題 持続的な圧迫力は破骨細胞の分化を促進する
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	前野 正夫  (MAENO Masao)  (60147618)	日本大学・歯学部・特任教授   (32665)	
研究分担者	中井 久美子  (NAKAI Kumiko)  (50736725)	日本大学・歯学部・助教   (32665)	
研究分担者	田中 秀樹  (TANAKA Hideki)  (90434076)	日本大学・歯学部・准教授   (32665)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	森田 十誉子  (MORITA Toyoko)  (00597247)	公益財団法人ライオン歯科衛生研究所（研究部研究開発 室）・研究部研究開発室・主任研究員       (82681)	