

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成22年4月30日現在

研究種目： 基盤研究（B）
研究期間： 2007～2009
課題番号： 19390541
研究課題名（和文） 口腔フローラが口腔と全身の健康に及ぼす影響の解明
研究課題名（英文） Study of effect of oral microflora on oral and general health

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

研究成果の概要（和文）：本研究では口腔の細菌叢の構成と歯周疾患、口臭ならびに高齢者の発熱および肺炎との関連性を調べた。口腔細菌叢の構成を調べるため唾液あるいは舌苔から染色体 DNA を抽出し、これをテンプレートとして Terminal-Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP) 法で各被験者の細菌叢の構成の違いを解析した。この結果、唾液中に存在する細菌種の T-RFLP パターンと歯周炎および口臭との間、ならびに舌苔の細菌叢の T-RFLP パターンと施設入居高齢者の発熱および肺炎との間に優位な関連が認められることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：In this study, oral microflora was examined in relationship to periodontitis and malodor, and was further analyzed with febrile days and pneumonia in institutionalized elderly. To characterize the composition of oral microflora, chromosomal DNA was extracted from bacteria in saliva or tongue coat and Terminal-Restriction Fragment Length Polymorphism analysis was carried out using the extracted bacterial DNA as template. The results indicated that T-RFLP pattern of salivary bacteria was closely associated with the prevalence of periodontitis and malodor. In addition, T-RFLP pattern in tongue coat was also associated with febrile days and pneumonia in institutionalized elderly.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

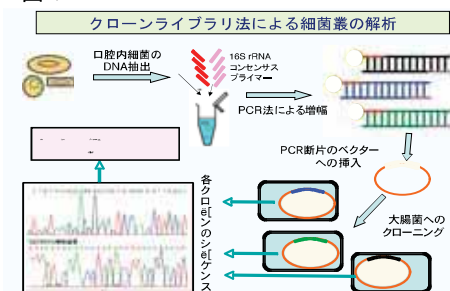
キーワード：口腔フローラ、T-RFLP、口腔疾患、全身の健康

1. 研究開始当初の背景

歯科の2大疾患である齲蝕と歯周病が口腔細菌を原因とすることは過去の多くの研究が示す周知の事実である。しかし、「コッホの4原則」の概念に呪縛され、複雑な細菌叢（フローラ）を背景として発症する口腔疾患の原因を数種類の細菌種に限定しようとするあまりに、現在に至っても口腔疾患の病態は十分には解明できていない。その原因の一つにフローラを総合的に評価する方法が確立されていなかったことが考えられる。

近年、フローラを総合的に評価する方法として、クローンライブラリー法（図1）が考

図1

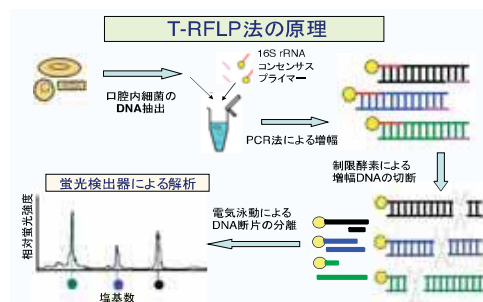


案されている。本法では、16S rRNA 遺伝子を PCR 法で増幅する。これを大腸菌にクローニングし、各クローンから調整したプラスミドの挿入断片の塩基配列を決定した後、遺伝子配列をデータベースと比較することで、断片に由来する細菌種を同定することができる。すなわち、塩基配列の頻度から、サンプル中に存在していた細菌種の種類とその構成比を判定することができる。しかし、本法では1サンプルの解析にあたって数百クローンの塩基配列を決定するという多大な労力と費用を要するため、経済的効率が極めて悪く、将来の歯科臨床の現場で口腔検査項目への導入を考えた際の採算性を考えると、現実性に乏しいと言わざるをえない。

近年、クローンライブラリー法の欠点を補う手段として Terminal-Restriction Fragment Polymorphism (T-RFLP)法が考案された（図2）。この原理は、基本的には前述のクローンライブラリー法を踏襲しており、16S rRNA 遺伝子を蛍光標識したプライマーを用いて PCR 法で増幅する。増幅断片を適当な制限酵素で切断して、キャピラリー電気泳動で標識側の切断断片サイズを測定して、各細菌種に特有の切断サイズを登録したデータベースと比較することで細菌種を同定する画期的なフローラ分析方法である。しかし、これまでの T-RFLP 法は断片サイズの測定精度が低く、T-RFLP 法の本来の機能を果たしていなかった。しかしながら、我々は T-RFLP 法の測定精度を飛躍的に向上させることに成功し、T-RFLP 法単独でも唾液中の口腔細菌種

を特定できるようになった。

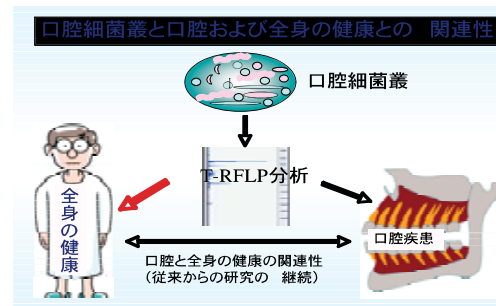
図2



2. 研究の目的

本研究では我々が今回新たに開発した T-RFLP 法を応用して広く口腔フローラを評価し、その評価結果と口腔および全身の健康状態との関連性を調べて、口腔フローラの全体像が口腔および全身の健康にどのような影響を与えているかを解明する。最終的には、口腔フローラの全体としての病原性を明らかにして、口腔管理計画を策定するための客観的診断基準の確立（図3）を目的とする。

図3



3. 研究の方法

(1) 細菌叢構成の解析

唾液あるいは舌苔から細菌の染色体DNAを抽出し、これをテンプレートとして、6-FMAで標識した8Fプライマー (5'-AGAGT TTGATYMTGG CTCAG-3') をフォワードプライマーに、HEXで標識した806Rプライマー (5'-GGACTACCR GGGTATCTAA-3') をリバースプライマーとしてPCRにより16S rRNA遺伝子を増幅し、これをHaeIIIで消化した後、キャピラリー電気泳動によってT-RFLP法を行い、細菌叢の構成の違いをT-RFLPパターンとして解析した。

(2) 唾液細菌叢と歯周疾患との関連性の検討

唾液を検体として15歳から40歳の200名（男性102名、女性98名：平均年齢28.1歳）

の被験者について調べた。唾液中の細菌叢の構成をT-RFLP法で解析したピークパターンをクラスター分析でクラスターI, II, IIIの3種に分類し、歯周疾患の有病状況を比較した。

(3) 唾液細菌叢と口臭との関連性の検討

唾液を献体として福岡歯科大学附属病院口臭外来を受診した12歳から74歳の患者240名（男性102名、女性98名；平均年齢28.1歳）の被験者について調べた。唾液中の細菌叢の構成をT-RFLP法で解析したピークパターンをクラスター分析でクラスターI, II, III, IVの4種に分類し、口臭の主要な成分である揮発性硫化物の産生能を比較した。

(4) 舌苔細菌叢と発熱および肺炎との関連性の検討

舌苔を検体として65歳以上の施設入居者343名（男性85名、女性258名；平均年齢85.8歳）の被験者について調べた。舌苔の細菌叢の構成をT-RFLP法で解析したピークパターンをクラスター分析でクラスターA, B, C, Dの4種に分類し、各クラスター間で口腔診査を行った日の前後6ヶ月間（計1年間）における37.5℃以上の発熱日数との関係および、診査日以降6ヶ月間の追跡期間における肺炎の発症の有無との関係を調べた。

(5) 大規模サンプルに於ける唾液細菌叢と歯周疾患の関連性の確認

久山町の一斉健診の受診者（約3400名）の中で歯科健診を受診した者（2612名）について、唾液を採取し、唾液中の細菌叢の構成をT-RFLP法で解析したピークパターンをクラスター分析でクラスターI, II, IIIの3種に分類し、歯周疾患の有病状況の比較を行った。

4. 研究成果

(1) 唾液細菌叢との歯周疾患との関連性

唾液細菌叢と歯周疾患との関連性を検討した結果、表1のように、クラスターIIIは他の2種のクラスターと比較して、歯周ポケットの浅い者が有意に多かった。また、クラスターIとIIを比較するとクラスターIの方がプロ

表1 クラスター間の各種パラメーターの比較

パラメーター	Cluster I (n=41)	Cluster II (n=74)	Cluster III (n=85)	有意差 ^a
年齢(歳)(平均±SD)	28.9±5.6	28.8±6.6	27.1±6.2	NS ^b
性別				
女性の数(%)	14(34.1)	41(55.4)	43(50.5)	NS ^c
喫煙				
現在の喫煙者数(%)	13(31.7)	16(21.6)	12(14.1)	NS ^c
歯数(平均±SD)				
喪失歯数	0.2±0.6	0.4±1.0	0.2±0.7	NS ^b
DMFT数	9.4±6.4	10.1±7.1	7.8±5.4	NS ^b
歯周組織の健康(平均±SD)				
プロービング時の歯肉からの出血部位%	27.6±18.1	18.9±19.8	14.6±13.3	I>II>III ^b
ポケットの部位(深さ>4mm)	10.1±15.4	9.0±15.1	3.7±6.4	I>III, II>III ^b
歯周ポケットがない者の数(%)	10(24.3)	36(48.6)	55(64.7)	P<0.001 ^c
歯周ポケット部位が>20%の者の数(%)	9(21.9)	14(18.9)	2(2.3)	P<0.001 ^c
唾液中の細菌数(x10 ⁷ deduced CFU per ml)	6.7±7.9	2.6±2.7	1.5±2.0	I>II>III ^b

^aP values < 0.05 : 有意差あり. NS: 有意差なし.

^bSiehl-Dwass test. P values < 0.05 : 有意差あり.

^cFisher's exact test. P values < 0.05 : 有意差あり.

ービング時に出血のある者が有意に多かった。

そこで、各クラスターを特徴付けるピークを主成分分析で調べたところ、図4に示すように、クラスターIではFAM19, FAM33, HEX16, HEX22のピークが、クラスターIIではFAM47, HEX32が、クラスターIIIではFAM17, FAM65, HEX12, HEX24のピークが他のクラスターと比較して優位であった。これらのピークの組み合わせをTRFMAWのデータベースと比較して、それぞれのクラスターに存在する細菌種を割り付けたところ、クラスターIではPrevotella属及びVeillonella属の細菌種が、クラスターIIではStreptococcus属の細菌種が、クラスターIIIではPorphyromonas属およびNeisseria, HaemophilusあるいはAggregatibacter属の細菌種がそれぞれ他のクラスターと比較して優位であることが分かった。

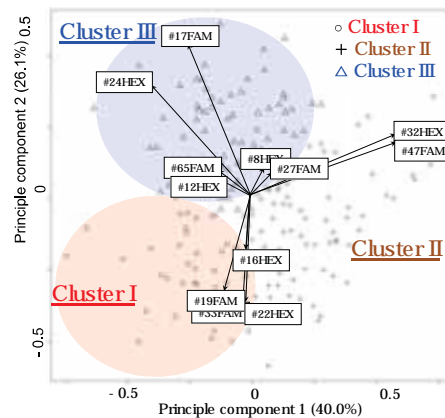


図4 T-RFLPピークパターンの主成分分析

(2) 唾液細菌叢と口臭との関連性

表2 クラスター間の口腔気相中のVSC濃度の比較

変数	口腔気相中の総VSC濃度 (ppm)				オッズ比 (95% CI)
	≤ 0.2 (n=41)	> 0.2 (n=64)	> 0.6 (n=71)	> 1.1 (n=64)	
TRFLPパターン					
Cluster I	21 (51.2)	13 (20.3)	9 (12.7)	0 (0)	1
Cluster II	6 (14.6)	19 (29.7)	33 (46.5)	32 (50.0)	11.1 (5.4-23.2)***
Cluster III	10 (24.4)	22 (34.4)	14 (19.7)	16 (25.0)	5.0 (2.4-10.5)***
Cluster IV	4 (9.8)	10 (15.6)	15 (21.1)	16 (25.0)	10.2 (4.5-23.3)***

オッズ比と有意差はオージェナリ-ロジスティック回帰分析による*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

唾液細菌叢と口臭との関連性を検討した結果、表2に示すように、クラスターIに比較して他の3種のいずれのクラスターも揮発性硫化物(VSC)の産生能が有意に高かった。

さらに、VSCを硫化水素とメチルメルカプタンに分けて分析すると、表3のようにクラスターIIでは硫化水素の産生能が有意に高く、クラスターIVではメチルメルカプタンの産生能が有意に高かった。

また、舌苔量や唾液中の細菌数および歯周疾患の状態を独立変数として加えた多変量解析を行った場合も、これらの因子とは独立し

表3 H₂S and CH₃SHについてのオッズ比 (95%CI)

	H ₂ S	CH ₃ SH
Cluster I	1	1
Cluster II	10.6 (5.0-22.3)***	14.6 (6.9-30.8)***
Cluster III	5.9 (2.7-12.7)***	5.5 (2.5-11.7)***
Cluster IV	16.5 (7.1-38.7)***	8.4 (3.7-19.0)***

て、細菌叢の構成が口臭の産生に影響を及ぼすことが明らかとなった(データ省略)。

次に、歯周疾患の場合と同様に各クラスターを特徴付けるピークを主成分分析で調べたところ、図5に示すように、VSC産生能の低いクラスターIではStreptococcus属、Granulicatella属、Rothia属、Treponema属の細菌種が、硫化水素の産生能が高いクラスターIIではPrevotella属、Veillonella属の細菌種が、メチルメルカプタン産生の高いクラスターIVではFusobacterium属、Parvimonas属、Porphyromonas属、Lautropia属、Neisseria属、Haemophilus属、Aggregatibacter属の細菌種がそれぞれ他のクラスターに比較して優位であった。

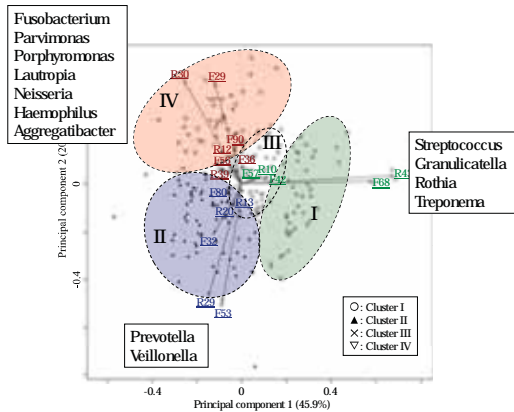


図5 T-RFLPピークパターンの主成分分析

(3) 舌苔細菌叢と発熱および肺炎との関連性
クラスター分類した4種のクラスター間で1年間における発熱の有無(37.5°C以上の発熱日数10日以上を有り)と定義)を比較したところ、図6に示すようにクラスターBおよびDに偏在していた。しかし、発熱に影響

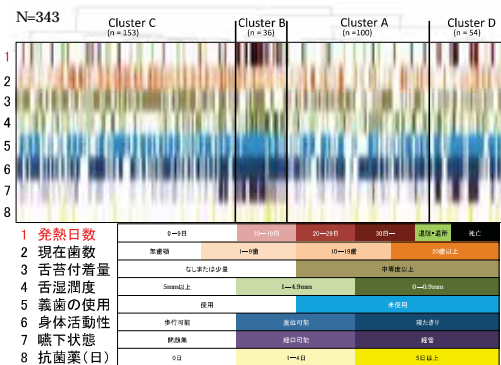


図6 高齢者施設入居者の舌苔細菌叢と各変数の関係

を与えると考えられる舌苔の付着量、舌の湿度、身体活動性、嚥下状態などにも偏りがあるため、単純にクラスター間で発熱日数を比較することは適切でないと考えられる。

表4 各種独立因子が肺炎および発熱日数に与える影響

独立変数	従属変数			
	肺炎	Hazard 比 (95% CI)	発熱日数	Odds 比 (95% CI)
年齢	1.0 (1.0-1.1)		1.0 (1.0-1.1)	
性別				
男	8 (10.7)	1	7 (11.5)	1
女	27 (10.1)	0.9 (0.4-2.4)	39 (16.4)	0.7 (0.2-2.4)
舌苔細菌叢				
A	3 (3.0)	1	3 (3.4)	1
B	8 (22.2)	2.7 (0.6-12.6)	15 (11.1)	4.4 (1.1-17.8)*
C	13 (8.5)	4.0 (1.1-15.1)*	13 (52.0)	10.5 (2.0-55.5)**
D	11 (20.4)	4.9 (1.2-21.1)*	15 (29.4)	11.6 (2.3-57.8)**
舌苔付着量				
0 or 1	11 (7.5)	1	17 (12.9)	1
2 or 3	24 (12.2)	3.2 (1.4-7.3)**	29 (17.4)	3.7 (1.4-9.6)**
舌湿度(mm)				
≥5	7 (4.5)	1	12 (8.8)	1
1-4.9	14 (10.2)	2.9 (1.1-8.0)*	18 (14.9)	2.7 (1.0-7.3)*
≤0.9	14 (26.9)	7.9(2.8-22.4)**	16 (39.0)	10.3 (2.9-36.4)**

独立変数	従属変数			
	肺炎	Hazard 比 (95% CI)	発熱日数	Odds 比 (95% CI)
義歯の使用				
使用	28 (13.1)	1	37 (20.2)	1
未使用	7 (5.4)	1.0 (0.4-2.8)	9 (7.8)	1.5 (0.5-4.0)
身体活動性				
歩行可	3 (3.0)	1.2 (2.3) 1	9 (8.9)	4.6 (0.8-25.3)
座位	10 (9.0)	2.6 (0.7-10.1)	9 (8.9)	4.6 (0.8-25.3)
寝たきり	22 (16.8)	1.3 (0.3-6.4)	35 (31.5)	6.7 (1.1-39.4)*
嚥下障害の程度				
なし	9 (4.8)	1	9 (5.6)	1
僅か	9 (8.0)	1.4 (0.5-3.9)	14 (13.5)	1.5 (0.5-4.1)
重度	17 (38.6)	7.0(1.7-28.9)**	23 (67.6)	9.5 (2.1-42.9)**
抗菌薬(日)				
0	23 (7.9)	1	33 (12.9)	1
1-4	5 (17.2)	2.7 (0.9-8.2)	7 (28.0)	4.0 (1.1-15.1)*
≥5	7 (31.8)	2.8 (1.0-7.5)*	6 (33.3)	3.6 (0.8-15.6)

そこで、これらの交絡因子も独立変数に加えて、ロジスティック回帰分析を行ったところ表4のように、他の因子に独立して、クラスターAでは他のクラスターに比較して、発熱日数が有意に少ないことが示され、舌苔の細菌叢の構成が発熱に影響していることが示唆された。また、舌苔の診査を行った後6ヶ月間の追跡期間における肺炎発症の有無を従属変数としたコックス比例ハザード回帰分析ではクラスターC および D がクラスターAに比較して有意に肺炎になりやすいことを示した。

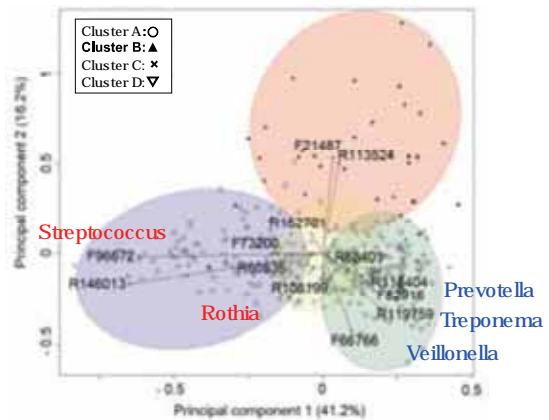


図7 T-RFLPピークパターンの主成分分析

先と同様に、発熱および肺炎のリスクの高いクラスターC, Dの舌苔細菌叢を特徴付けるピークを主成分分析で調べたところ、図7に示すように、発熱および肺炎のリスクの高いクラスターを特徴付ける細菌種は *Prevotella* 属、*Treponema* 属および *Veillonella* 属であり、反対に発熱の低いクラスターでは *Streptococcus* 属および *Rothia* 属が他のクラスターに比較して優位であった。

(4) 大規模サンプルにおける唾液細菌叢との歯周疾患との関連性

表5 クラスター間の各臨床パラメーターの比較

	C1	C2	C3	有意差* (P < 0.05)
	(n = 801)	(n = 245)	(n = 1341)	
年齢	57.37 ± 12.3	63.92 ± 11.98	61.46 ± 12.77	1<2, 1<3, 2<3
性別	1.55 ± 0.5	1.58 ± 0.49	1.56 ± 0.5	
現在歯数	24.02 ± 6.96	19.82 ± 9.15	21.52 ± 8.11	1<2, 1<3, 2<3
未知歯数	0.59 ± 1.3	0.69 ± 1.59	0.75 ± 1.82	
DF歯数	13.01 ± 5.93	13.02 ± 6.69	13.57 ± 6.47	
BOP率	0.16 ± 0.19	0.21 ± 0.23	0.21 ± 0.22	1<2, 1<3
平均PD	2.26 ± 0.73	2.37 ± 0.77	2.36 ± 0.85	1<3
4mm以上PO割合	0.09 ± 0.16	0.12 ± 0.18	0.11 ± 0.19	1<2, 1<3
平均AL	2.59 ± 0.97	2.76 ± 1	2.74 ± 1.08	1<3
5mm以上AL割合	0.08 ± 0.16	0.1 ± 0.18	0.1 ± 0.18	
プラーク平均	0.61 ± 0.59	0.78 ± 0.69	0.75 ± 0.67	1<2, 1<3
唾液量	19.16 ± 2.95	18.27 ± 2.54	18.58 ± 2.65	1<2, 1<3

*Tukeyの多重比較による。

久山町健診における大規模サンプルにおいて唾液細菌叢と歯周疾患との関連性を検討した結果、表5に示すように、クラスターIは他の2種のクラスターに比較して、歯周ポケットの浅い者が有意に多かった。しかし、クラスターIIとIIIを比較しても歯周疾患に関する臨床パラメータの有意差は認められなかった。

各クラスターを特徴付ける細菌種を主成分分析で比較したところ、歯周組織が健康なクラスターは、他のクラスターに比較して *Neisseria* 属あるいは *Haemophilus* 属の細菌種が有意であり、クラスターIに比較して歯周ポケットが深かったクラスターII, IIIは、それぞれ他のクラスターに比較して *Prevotella* 属および *Veillonella* 属ならびに *Streptococcus* 属および *Rothia* 属の細菌種が優位であり、小サンプル数で歯周疾患と細菌叢の関連性を確認することができた。今後は、各クラスター群内の詳細な細菌種の構成の違いと歯周疾患との関連性を解明するとともに生活

主成分分析

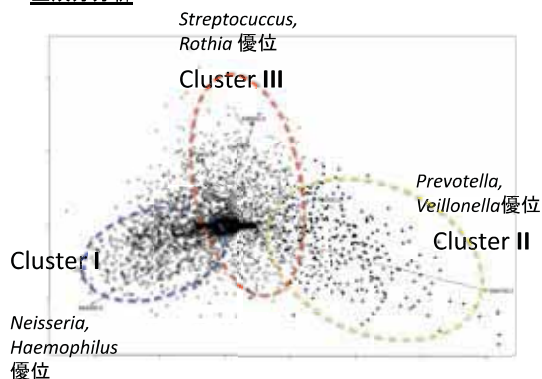


図8 T-RFLPピークパターンの主成分分析

習慣病との関連性を検討する予定である。

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5件)

1. Takeshita T, Nakano Y, Yamashita Y, Improved accuracy in terminal restriction fragment length polymorphism phylogenetic analysis using a novel internal size standard definition. *Oral Microbiol Immunol* 22(6): 419-428, 2007.
2. Nakano Y, Takeshita T, Kamio N, Shiota S, Shibata Y, Yasui M, Yamashita Y. Development and application of a T-RFLP data analysis method using correlation coefficient matrices. *J Microbiol Methods* 75(3):501-505, 2008.
3. Takeshita T, Nakano Y, Kumagai T, Yasui M, Kamio N, Shibata Y, Shiota S, Yamashita Y. The ecological proportion of indigenous bacterial populations in saliva is correlated with oral health status. *ISME J* 3(1):65-78, 2009.
4. Takeshita T, Suzuki N, Nakano Y, Shimazaki Y, Yoneda M, Hirofuji T, Yamashita Y. Relationship between oral malodor and the global composition of indigenous bacterial populations in saliva. *Appl Environ Microbiol*. in press 2010.
5. Takeshita T, Tomioka M, Shimazaki Y, Matsuyama M, Koyano K, Matsuda K, Yamashita Y. *J Am Geriatr Soc*, in press, 2010.

〔学会発表〕(計15件)

1. 竹下徹、中野善夫、柴田幸江、塩田進、嶋崎義裕、鈴木奈央、米田雅裕、廣藤卓雄、山下喜久：口腔フローラが健康に及ぼす影響の解明、第29回日本口腔衛生学会九州地方会、2007年7月8日、福岡市
2. 中野善夫、竹下徹、山下喜久：相関行列を利用した多サンプルT-RFLP分析結果の「二次元」解析法、第30回日本分子生物学会/第80回日本生化学会合同大会、2007年12月13日、横浜市
3. 中野善夫、竹下徹、神尾宜昌、柴田幸江、塩田進、鈴木奈央、米田雅裕、廣藤卓雄、山下喜久：サポートベクターマシンを用いた唾液細菌叢分析に基づく口臭推定法、第81回日本細菌学会総会、2008年3月24日、京都市
4. Takeshita T, Suzuki N, Nakano Y, Yoneda M, Shibata Y, Shiota S, Kamio N, Hirofuji T, Yamashita Y: Correlation between oral malodor and bacterial composition in saliva, 86th General Session & Exhibition of the IADR, 2008年7月3日, Toronto, Canada.
5. 安井雅樹、中野善夫、柴田幸江、塩田進、秋房住郎、嶋崎義裕、竹下徹、山下喜久：デンタルプラークの形成過程における細菌叢の

変化について、第30回日本口腔衛生学会九州地方会、2008年7月5日、大分市

6. 竹下徹、中野善夫、安井雅樹、熊谷崇、山下喜久：口腔フローラのバランスと口腔の健康状態との関連性、第50回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム、2008年9月23日、札幌市

7. Yasui M, Takeshita T, Nakano Y, Shimazaki Y, Shibata Y, Shiota S, Akifusa S, Yamashita Y: The change of microbial populations during plaque development, 8th Congress of Asian Academy of Preventive Dentistry, 2008年11月6日, Cheju, Korea

8. Tomioka M, Shimazaki Y, Takeshita T, Matsuyama M, Koyano K, Yamashita Y: Relationship between the tongue conditions and pyrexia in the elderly 8th Congress of Asian Academy of Preventive Dentistry, 2008年11月6日, Cheju, Korea

9. 山下喜久、中野善夫、廣藤卓雄、熊谷崇：口腔細菌叢の総合解析に基づく未来型歯科口腔管理システムの構築、第25回歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い（平成20年度）、2009年1月、東京

10. 富岡未記子、竹下徹、嶋崎義浩、山下喜久：高齢者における摂食状況と口腔細菌構成との関連性について、第31回日本口腔衛生学会九州地方会、2009年7月5日、北九州市

11. Tomioka M, Takeshita T, Shimazaki Y, Matsuyama M, Koyano K, Yamashita Y: Comprehensive analysis of the bacterial flora of tongue coating and pneumonia risk in the institutionalized elderly, First European Congress on Microbial Biofilms, 2009年9月5日, Rome, Italia

12. 竹下徹、山下喜久：口腔フローラの構成の評価とその可能性、第58回日本口腔衛生学会自由集会、2009年10月9日、岐阜市

13. Takeshita T, Suzuki N, Nakano Y, Shimazaki Y, Yoneda M, Hirofuji T, Yamashita Y: Relationship between the global composition of indigenous bacterial populations in saliva and oral malodor, International symposium on "oral health science" in 2010, 2010年2月6日, Fukuoka, Japan

14. 山下喜久：口腔細菌叢と高齢者の健康、第83回日本細菌学会総会ワークショップ、2010年3月27日、横浜市

15. 竹下徹、山中渉、山下喜久：唾液中に認められる細菌種の由来についての検討、第83回日本細菌学会総会、2010年3月28日、横浜市

〔図書〕（計2件）

1. 山下喜久：新時代のプラークの病原性の評価、p87-103、「MI時代の歯科知識」、編著：吉山昌宏、伊藤博夫、十河基文、末永書店、2009.

2. Yamashita Y, Takeshita T: A comprehensive evaluation of the virulence of oral flora, p251-267, in "Informatics in Oral Medicine", ed: Daskalaki A, Medical Information Science Reference, New York, USA.

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：歯周病リスクの評価方法

発明者：藤中英剛、坂本考司、中村純二、
山下喜久、竹下徹

権利者：花王株式会社、
国立大学法人九州大学

種類：

番号：特願 2010-064709

出願年月日：2010-03-19

国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

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

中野 善夫 (NAKANO YOSHIO)

九州大学・大学院歯学研究院・准教授

研究者番号：80253459

(3) 研究分担者

嶋崎 義浩 (SHIMAZAKI YOSHIHIRO)

九州大学・大学院歯学研究院・准教授

研究者番号：10291519

(4) 研究分担者

塩田 進 (SHIOTA SUSUMIU)

九州大学・大学院歯学研究院・助教

研究者番号：00150467

(5) 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

(6) 研究分担者

飯田 三雄 (IIDA MITSUO)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00127961

(7) 連携研究者

なし