

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03862

研究課題名（和文）口腔由来の動的ネットワークバイオマーカーを用いた生活習慣病の未病検出

研究課題名（英文）Detection of adult lifestyle-related presymptomatic disease by a dynamic network marker derived from oral specimens

研究代表者

久保庭 雅恵（KUBONIWA, MASAE）

大阪大学・歯学研究科・准教授

研究者番号：00303983

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、各種臨床指標、血液生化学検査結果、唾液および血漿メタボローム情報を収集し、それぞれの情報を単独、もしくは組み合わせて投入したネットワーク解析モデルを構築した。その結果、唾液中のアロース・マンノースと1,5-AGが血漿中の同成分と共変動して2型糖尿病による高血糖を反映すること、また、唾液中の分岐鎖アミノ酸が脂質代謝異常を反映することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活の質（QOL）は侵されていないが検査値に異常がある未病の場合、その時点で、非可逆的な状態まで検査値の異常を進行させない（疾病を発症させない）ための治療をしていく「治未病」（ちみびょう）の考え方が、今後より重要になることに疑いの余地はない。今回得られた知見により、侵襲的な採血という方法を用いず、唾液を吐出するのみで血糖値が高精度に推測できる方法が確立されたことから、歯科の現場において定期検診に来院される患者を対象とした唾液検査を実施することで、未病段階の糖尿病の早期発見と内科の受診勧奨が可能となり、ひいては我が国の医療費抑制につながるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we collected various clinical parameters, blood biochemical test data, saliva and plasma metabolome information, and constructed a network analysis model in which each of the information was input alone or in combination. The results showed that allose mannose and 1,5-AG in saliva co-vary with the same components in plasma and reflect hyperglycemia due to type 2 diabetes, and that branched-chain amino acids in saliva reflect abnormal lipid metabolism.

研究分野：予防歯科学

キーワード：バイオマーカー 糖尿病 唾液 メタボローム 血漿

## 1. 研究開始当初の背景

65歳以上の人口が20%近くを占める超高齢少子化社会を迎え、生活習慣病が主たる死因となっている我が国において、病気になる前の「未病対策」が喫緊の課題となってきた。生活の質(QOL)は侵されていないが検査値に異常がある未病の場合、その時点で、非可逆的な状態まで検査値の異常を進行させない(疾病を発症させない)ための治療をしていく「治未病」(ちみびょう)の考え方が、今後より重要になることに疑いの余地はない。

本研究では、これまでに我々が測定技術と解析法についてのノウハウを蓄積してきたオミクステクノロジーを駆使し、生体分子に関するハイスループットデータを基に、代表的な生活習慣病である糖尿病およびその合併症を特徴づける唾液バイオマーカーの同定を目指す。侵襲的な採血が不要である吐出全唾液を用いて生活習慣病の早期発見を可能とするネットワークバイオマーカーが同定できれば、歯科が全身疾患のゲートキーパーとしての役割を果たすことが可能となると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、歯科領域の口腔内診査によって得られる各種臨床指標、および安静時吐出全唾液メタボローム情報に加え、血液生化学検査や臨床検査によって得られる全身的臨床指標と血漿メタボローム情報も収集し、それぞれの情報を単独、もしくは組み合わせて投入したネットワーク解析モデルを構築することで、どのような唾液代謝物が生活習慣病を早期発見するバイオマーカーとして有用かについての手がかりを得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 1) 被験者のリクルートと臨床検査およびサンプリング

大阪大学医学部附属病院内分泌・代謝内科に検査入院された糖尿病患者31名、および健常ボランティア30名をリクルートし、口腔内診査、全身検査を行った。また、採血、採唾液を同日に実施した。

### 2) ガスクロマトグラフィー質量分析計(GC/MS)を使用した、唾液および血漿のメタボローム解析

申請者らがこれまでに確立したプロトコール[Sakanaka et al., *Scientific Reports* (2017)7:42818]に従い、GC/MSを用いた唾液メタボローム分析を実施した。また、[Omori et al., *J Atheroscler Thromb.* (2020)27:1053-1067]に従い、GC/MSを用いた血漿メタボローム分析を実施した。

### 3) 多変量解析によるネットワークバイオマーカー探索

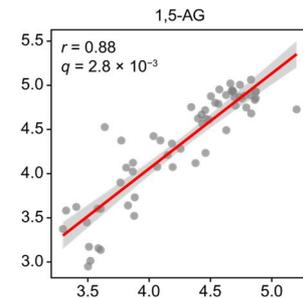
得られた臨床検査データと唾液メタボロームデータ、血漿メタボロームデータを統合した多変量解析により、血漿中と唾液中で共変動する代謝物を探索した。HbA1cのOPLSモデルはSIMCA-Pソフトウェア v.16 (Umetrics, Umeå, Sweden)を用いて、HbA1cをY応答変数、他のすべてのパラメータをX変数に設定して構築された。HbA1cの変動を説明する変数の関連性は、OPLSモデルを構成する各成分のvariable importance in projection (VIP値)とスピアマンの相関を用いて評価した。ネットワーク解析では、各臨床パラメー

タに対して最も関連性の高い血漿および唾液代謝物を、 $p(\text{corr})$  値 (モデルとオリジナルデータ間の相関係数として-1.0~1.0の範囲でスケーリングした負荷) および OPLS モデルからの VIP 予測値、さらにスピアマンの相関を組み合わせることで選択した。ネットワークは Gephi, v.0.9.2 を使って可視化した。

#### 4. 研究成果

##### 血漿中と唾液中で高い相関を示す代謝物の探索

アンターゲット GC/MS を用いて、唾液中 143 代謝物、血漿中 78 代謝物を同定した。このうち、61 の代謝物が両者に共通しており、そのうち 9 つが有意な正の相関を示した (スピアマンの相関値  $> 0.3$ 、 $q$  (調整  $p$  値)  $< 0.1$ ; 右図)。中でも、1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) は、血漿と唾液の間で最も強い正の相関を示した ( $r = 0.88$ ,  $q = 2.8 \times 10^{-3}$ )。



##### HbA1cの変動に寄与した臨床指標およびメタボライトの探索

臨床指標とメタボローム指標の関連をより正確に把握し、HbA1c に関連する変数の相対的重要性を評価するために、HbA1c を Y 応答変数として OPLS を実施した (下図 A: スコアプロット, B: ローディングプロット)。このモデルは、Q2 に対して 0.788 という良好な予測能力を示した。

口腔臨床マーカーでは、欠損歯数、う歯数、歯垢指数、歯周炎重症度、PISA が HbA1c に関連する変数の上位を占め、HbA1c が高い被験者ほど、う蝕と歯周炎に関して、口腔内の健康状態が悪化していることが示唆された (下図 C)。さらに、血漿および唾液中のマンノースとアロースが HbA1c の高値と対応し、1,5-AG は HbA1c の低値と対応することが示された (下図 C, D)。これらの代謝物と HbA1c との関連は、複数の交絡因子で調整した後も、有意であった。さらに、血漿および唾液中の (マンノース + アロース) : 1,5-AG の比率は、T2D 診断に対してそれぞれ 0.99 および 0.92 の AUC 値を示した (下図 E)。これらの結果は、高血糖に反応するいくつかの循環代謝物と唾液代謝物の間の共変動を示唆し、診断のための唾液の潜在的有用性を強調するものであった。



### HbA1cの変動に寄与したメタボライト・臨床指標

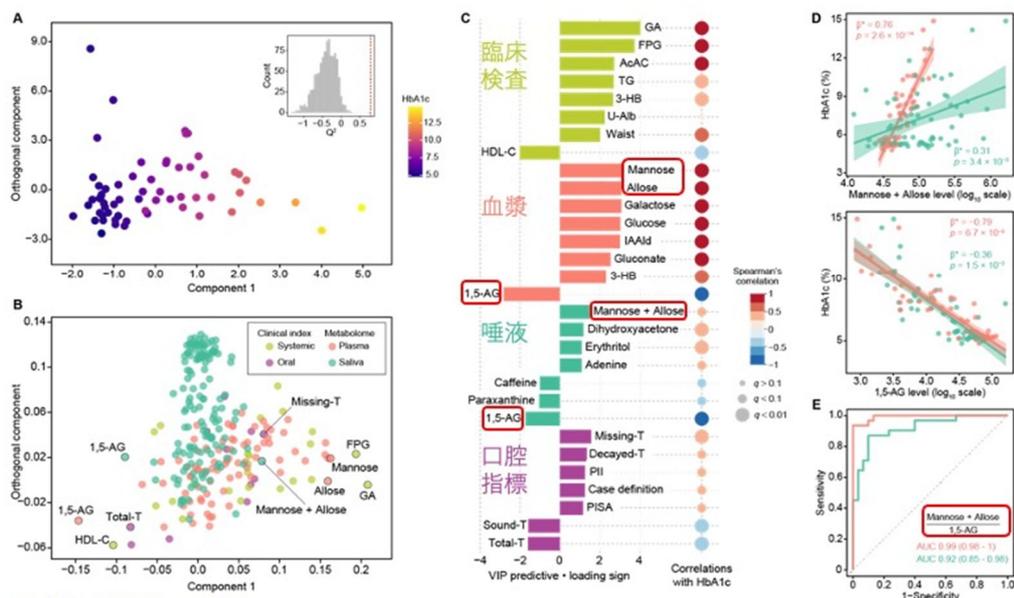


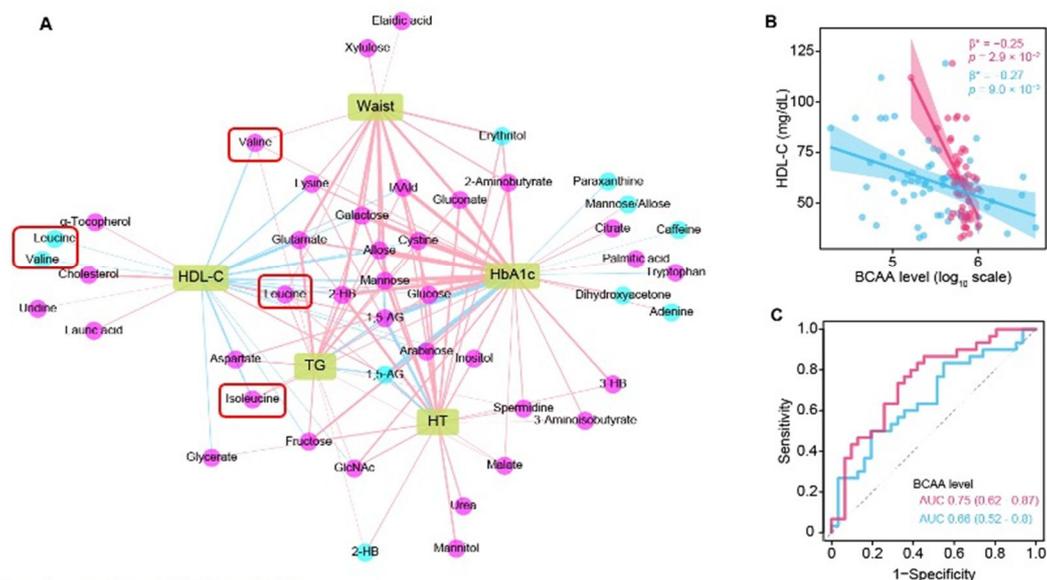
図 .HbA1c と各種臨床指標および血漿 / 唾液メタボローム構成成分の相関についてのグローバル解析。(A) HbA1c による被験者の分布を示す OPLS スコアプロット。(B) 4 つのデータブロック (黄緑: 全身臨床指標、紫: 口腔臨床指標、赤: 血漿メタボローム、ミント: 唾液メタボローム) からの予測因子の分布を示す OPLS loading plot。右側にプロットされた因子は高 HbA1c 値と関連している。(C) 各データブロックから得られた HbA1c の上位予測因子。予測成分の投影に対する重要度 (VIP predictive) > 1 の変数が最大 8 個選択された。また、関連性は Spearman の相関で評価した。(D) HbA1c と血漿 (赤) および唾液 (ミント) のマンノースおよびアロース、または 1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) との有義な関連性。(E) 血漿 (赤) と唾液 (ミント) の(マンノース + アロース):1,5-AG 比を用いた 2 型糖尿病患者の識別性能の比較 ROC 曲線。

GA、糖化アルブミン、FPG、空腹時血糖値、AcAC、アセト酢酸、3-HB、3-ヒドロキシ酪酸、U-Alb、尿アルブミン、IAA1d、インドールアセトアルデヒド、T、歯の数、PII、プラークインデックス。

### メタボリックシンドロームを反映するメタボライトの探索

メタボリックシンドロームに密接に関連する臨床指標 (HbA1c、HDL-C、TG、ウエスト周囲径、高血圧) と血漿および唾液メタボロームの相関を可視化するために、各臨床指標に対して OPLS モデルを構築し、最も関連する代謝物 [VIP 予測値>1.0、p (corr) 値<-0.3 または>0.3、スピアマンの相関値<-0.3 または>0.3、q<0.1] を選択して相関ネットワークを構築した。この解析により、メタボリックシンドロームに関連する各病態に共通する代謝プロファイルの特徴と各病態固有の代謝プロファイルの特徴が明らかになった (下図 A)。特に、脂質異常症は分岐鎖アミノ酸 (BCAA) を含む複数のアミノ酸によって特徴づけられ (下図 B)、血漿および唾液中の BCAA レベルは、HDL-C <60mg/dl に対してそれぞれ 0.75 および 0.66 という AUC 値を示した (下図 C)。

## メタボリックシンドロームを反映する血漿・唾液メタボライト



### まとめ

本研究では、血漿および唾液メタボローム解析技術を駆使し、唾液中のアロース・マンノースと 1,5-AG が血漿中の同成分と共変動して 2 型糖尿病による高血糖を反映すること、また、唾液中の分岐鎖アミノ酸が脂質代謝異常を反映することを示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kuboniwa M., Sakanaka A.	4. 巻 99
2. 論文標題 Letter to the Editor: "Examining Bias and Reporting in Oral Health Prediction Modeling Studies"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 1306 ~ 1306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520934721	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 -
1. 著者名 山下喜久、天野敦雄、伊藤博夫、友藤孝明、久保庭雅恵	4. 巻 39
2. 論文標題 口と全身の疾患と健康を評価する 唾液検査法の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科医学会誌	6. 最初と最後の頁 38-43
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takeuchi H, Sasaki N, Yamaga S, Kuboniwa M, Matsusaki M, Amano A	4. 巻 15
2. 論文標題 Porphyromonas Gingivalis Induces Penetration of Lipopolysaccharide and Peptidoglycan Through the Gingival Epithelium via Degradation of Junctional Adhesion Molecule 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS Pathog .	6. 最初と最後の頁 e1008124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1008124.	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 -
1. 著者名 Takeuchi H*, Yamaga S, Sasaki N, Kuboniwa M, Matsusaki M, Amano A	4. 巻 23
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis induces penetration of lipopolysaccharide and peptidoglycan through the gingival epithelium via degradation of coxsackievirus and adenovirus receptor.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular Microbiology	6. 最初と最後の頁 e13388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cmi.13388	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 -

1. 著者名 Sakanaka A, Kuboniwa M*, Katakami N, Furuno M, Nishizawa H, Omori K, Taya N, Ishikawa A, Mayumi S, Tanaka-Isomura E, Shimomura I, Fukusaki E, Amano A	4. 巻 8
2. 論文標題 Saliva and plasma reflect metabolism altered by diabetes and periodontitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 742002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2021.742002	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 -

1. 著者名 Mayumi S, Kuboniwa M*, Sakanaka A, Hashino E, Ishikawa A, Iijima Y, Amano A	4. 巻 11
2. 論文標題 Potential of prebiotic D-tagatose for prevention of oral disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 767944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.767944	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 -

1. 著者名 橋野恵衣, 久保庭雅恵, 坂中哲人, 石川明日香, 眞弓昌大, 竹内洋輝, 天野敦雄	4. 巻 71(2)
2. 論文標題 エリスリトールがPorphyromonas gingivalis および Treponema denticolaの揮発性硫化物産生に及ぼす影響の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 口腔衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 88-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5834/jdh.71.2_88	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 -

1. 著者名 久保庭雅恵	4. 巻 81(12)
2. 論文標題 ロイテリ菌は口腔内環境の改善に効果がありますか?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科評論	6. 最初と最後の頁 56-57
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 無
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 久保庭雅恵、坂中哲人	4. 巻 81(7)
2. 論文標題 バイオフィルムと歯周病 歯周病の発症と口腔マイクロバイオーム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科評論	6. 最初と最後の頁 129-135
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 無
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 久保庭雅恵、坂中哲人	4. 巻 81(8)
2. 論文標題 バイオフィルムと歯周病 口腔バイオフィルムの病原性の評価と管理方法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科評論	6. 最初と最後の頁 119-126
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 無
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 久保庭 雅恵, 天野 敦雄, 岡 賢二	4. 巻 46(1)
2. 論文標題 "令和の"カリオロジーアップデート講座 あなたの知識は昭和で止まっていますか?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 歯科衛生士	6. 最初と最後の頁 24-42
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 無
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 久保庭 雅恵, 天野 敦雄	4. 巻 46(2)
2. 論文標題 "令和の"カリオロジーダイジェスト 第一回 日本と世界のう蝕事情-昭和の行動経済成長期から現在まで	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 歯科衛生士	6. 最初と最後の頁 24-42
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 無
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 久保庭 雅恵, 天野 敦雄	4. 巻 46(3)
2. 論文標題 令和のカロロロジーダイジェスト 第二回 令和のう蝕病因論(1)-菌、酸、糖に関する最新情報-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 歯科衛生士	6. 最初と最後の頁 58-64
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 無
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 -

[学会発表] 計23件(うち招待講演 14件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kuboniwa M
2. 発表標題 The saliva metabolome for monitoring of individuals' health trajectories.
3. 学会等名 1st International Turkish Japanese Dental Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuboniwa M
2. 発表標題 代謝変動から口腔細菌叢Dysbiosisを読み解く
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuboniwa M
2. 発表標題 A trigger to dysbiosis -metabolic interactions in dental plaque-
3. 学会等名 2020 General Meeting of Korean Academy of Preventive Dentistry and Oral Health (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保庭 雅恵
2. 発表標題 メタボロームプロファイルから読み解く口腔細菌叢Dysbiosis
3. 学会等名 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第64回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第69回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保庭 雅恵
2. 発表標題 Diversity & Inclusion は時代の最先端-基礎研究力で公衆衛生に貢献する-
3. 学会等名 第70回日本口腔衛生学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保庭 雅恵
2. 発表標題 知って納得! 女性特有のお口のニオイ -その原因と対策-
3. 学会等名 大阪大学大学院歯学研究科 第18回市民フォーラム 女性のためのオーラルヘルス（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保庭 雅恵
2. 発表標題 プロフェッショナルとして生きることを諦めたくないあなたへ
3. 学会等名 日本学術会議 歯学委員会 病態系歯学分科会第二生命科学ジェンダー・ダイバーシティ分科会 公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保庭雅恵
2. 発表標題 う蝕評価ツールCAMBRAのエビデンスと臨床応用
3. 学会等名 一般社団法人ACFF日本支部 2020 Webカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保庭雅恵
2. 発表標題 新分類のグレードを分けるバイオマーカーを探る
3. 学会等名 日本ヘルスケア歯科学会 ヘルスケアミーティング2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保庭雅恵
2. 発表標題 研究・臨床・教育・家庭運営～hamster wheel上の人生もまた楽し～
3. 学会等名 第96回大阪大学産業科学研究所テクノサロン (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保庭雅恵
2. 発表標題 唾液メタボローム解析による口腔健康度予測
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保庭雅恵
2. 発表標題 う蝕リスク管理ツールCAMBRAについて
3. 学会等名 ACFFオープンカンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保庭雅恵
2. 発表標題 彼を知り己を知れば百戦殆からず 一解は一つではないー
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保庭雅恵
2. 発表標題 メタボロミクスで読み解く歯周病原性細菌叢の代謝活性
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂中哲人, 久保庭雅恵, 石川明日香, 眞弓昌太, 天野敦雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisの栄養飢餓適応におけるパントテン酸代謝の役割
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山上千夏, 久保庭雅恵, 小島美樹, 天野敦雄
2. 発表標題 歯科衛生実習生における大学病院臨床実習に対する意識調査 第2報-予防歯科実習前後の比較-
3. 学会等名 近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S, Mayumi S, Lamont RJ, Fukusaki E, Amano A
2. 発表標題 Fusobacterium nucleatum metabolically integrates commensals and pathogens in oral biofilms
3. 学会等名 68th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 重清知聡, 石川明日香, 久保庭雅恵, 坂中哲人, 山本理華子, 飯島由羅, 天野敦雄
2. 発表標題 フッ化ジアンミン銀の使用に関する受療者側の意識調査
3. 学会等名 第31回近畿・中国・四国 口腔衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 眞弓昌大, 久保庭雅恵, 坂中哲人, 石川明日香, 飯島由羅, 天野敦雄
2. 発表標題 タガトースは種々の口腔レンサ球菌の生育とバイオフィルム形成に異なる影響を及ぼす
3. 学会等名 第70回日本口腔衛生学会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂中哲人, 久保庭雅恵, 石川明日香, 眞弓昌大, 天野敦雄
2. 発表標題 唾液メタボロームの個人間の異同に影響を及ぼす因子の検討
3. 学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯島由羅, 久保庭雅恵, 坂中哲人, 竹内洋輝, 眞弓昌大, 天野敦雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisが産生するポリアミンのヒト歯肉上皮細胞のメタボロームと増殖への影響
3. 学会等名 歯科基礎医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木雄太, 久保庭雅恵, 坂中哲人, 眞弓昌大, 天野敦雄, 福崎英一郎
2. 発表標題 歯周病菌Prevotella intermediaとPorphyromonas gingivalisの相互作用解析
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙田 貴大, 久保庭 雅恵, 福崎 英一郎, 新間 秀一
2. 発表標題 歯周病菌Porphyromonas gingivalis添加によるデンタルバイオフィルムの悪性化に寄与する代謝物の調査
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 口臭抑制成分のスクリーニング方法	発明者 原 武史、久保庭雅惠、天野 敦雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-048115	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 動脈硬化の検出を補助するための方法、測定装置、層別化装置、モニタリング装置及び予測装置	発明者 坂中哲人、久保庭雅惠、片上直人、下村伊一郎、天野 敦雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-171028	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	野崎 一徳 (NOZAKI KAZUNORI) (40379110)	大阪大学・歯学部附属病院・准教授  (14401)	
研究分担者	竹内 洋輝 (TAKEUCHI HIROKI) (40572186)	大阪大学・歯学部附属病院・講師  (14401)	
研究分担者	玉川 裕夫 (TAMAGAWA HIROO) (50127255)	大阪大学・歯学研究科・招へい教員  (14401)	
研究分担者	天野 敦雄 (AMANO ATSUO) (50193024)	大阪大学・歯学研究科・教授  (14401)	
研究分担者	坂中 哲人 (SAKANAKA AKITO) (90815557)	大阪大学・歯学研究科・助教  (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------