

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10304

研究課題名（和文）受容体シグナル経路をターゲットとした歯周病菌内毒素誘導性心不全の治療法開発

研究課題名（英文）Roles of beta-adrenoceptor signaling in Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction

研究代表者

大貫 芳樹 (Ohnuki, Yoshiki)

鶴見大学・歯学部・講師

研究者番号：50288114

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、歯周病モデルマウス（*Porphyromonas gingivalis*由来の lipopolysaccharide (Pg-LPS) を慢性投与）を作製し、口腔疾患と心疾患の因果関係を解明することを目的とした。12週齢の雄性マウスをコントロール群、Pg-LPS投与群、propranolol（遮断薬）投与群、Pg-LPS + propranolol投与群の4群に分けて1週間飼育し、心臓の機能および表現型を詳細に解析した。その結果から、Pg-LPS投与による受容体シグナル経路の活性化が心筋リモデリング（線維化およびアポトーシス）を伴う心機能障害を誘導することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔疾患と心疾患の関連性は疫学調査から示唆されているが、その因果関係やメカニズムに関する詳細な報告は少ない。本研究では、主要な歯周病原性細菌由来の内毒素の慢性投与により作製した歯周病モデルマウスを用い、口腔機能障害と心疾患の因果関係およびその分子機序を解明した。また、得られた研究成果から、受容体シグナル経路をターゲットとした治療法が歯周病を伴う心疾患に対して有効であることも示唆された。高齢化社会を迎え、近年増加傾向にある歯周病などの口腔疾患と、死亡原因第2位の心疾患との関連性を調べた本研究の意義はきわめて高い。

研究成果の概要（英文）：Periodontitis, an oral infection, is known to be a risk factor for cardiovascular diseases. However, the precise mechanisms involved remain elusive. In the present study, we investigated in mice the roles of β -adrenoceptor signaling in cardiac dysfunction induced by the administration of lipopolysaccharide derived from *Porphyromonas gingivalis* (Pg-LPS) for 1 week at a dose (0.8 mg/kg/day) equivalent to the circulating level in patients with periodontal disease. Cardiac function evaluated with left ventricular ejection fraction was significantly decreased by the Pg-LPS treatment, but the coadministration of propranolol, a non-selective β -blocker, ameliorated the dysfunction. Cardiac fibrosis and myocyte apoptosis were significantly increased by the Pg-LPS treatment, but propranolol blocked these changes. These results suggest that Pg-LPS induces cardiac dysfunction in association with cardiac remodeling via activation of β -adrenoceptor signaling.

研究分野：生理学

キーワード：歯周病 心疾患 リポ多糖 受容体 *Porphyromonas gingivalis* プロプラノロール

1. 研究開始当初の背景

歯周病が心機能障害を誘発する分子機序には不明な点が多い。しかしながら、*Porphyromonas gingivalis* (主要な歯周病原性細菌) 由来の内毒素 lipopolysaccharide (Pg-LPS) の血液循環への持続的な侵入と Toll-like receptor (TLR) 2,4 を介した炎症性サイトカインの誘導がその一因と推察されている (Janket et al., *J Dent Res*, 2015)。一方、*Escherichia coli* 由来 LPS 投与による感染症モデルマウスを用いた研究では、LPS 誘導性の炎症性サイトカインが心筋細胞において Jak/STAT/iNOS 経路の活性化による NO の生成を過剰に促進し、急性の心機能障害を惹起することが観察されている (Barry et al., *Trends Mol Med*, 2007)。また、このような LPS 誘導性の心機能障害に対して、圧受容器反射による代償性の交感神経活動亢進と血中カテコールアミンの上昇を生ずることも報告されている (Dongmo et al., *Cardiovasc Res*, 2015)。しかしながら、この代償性の活動が慢性化すると、心筋の β_1 受容体が持続的に刺激され、心肥大や線維化などのリモデリングが助長される (Maillet et al., *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013)。

我々は、 β 受容体シグナル分子である新規 cAMP 活性化因子 Epac1 に着目し、Epac1KO マウスを用いて、 β 作動薬 (イソプロテレノール) の慢性投与が心筋リモデリングを伴う心機能障害 (慢性心不全) を惹起する分子機序を詳細に解析し、Epac1 の活性化がリアノジン受容体 2 (RyR2) とホスホランパン (PLN) のリン酸化を介して Ca^{2+} ハンドリング機能を亢進し、 Ca^{2+} 過負荷 (Ca^{2+} overload、拡張期細胞質 Ca^{2+} 濃度の上昇) を誘導することが重要であることを報告した (Okumura S et al., *J Clin Invest*, 2014)。

近年、慢性心不全や虚血性心疾患の治療では、抗 TNF- α 抗体投与や NOS 阻害薬 N-nitro-L-arginine methylester (L-NAME) と比べ、 β 遮断薬により心臓への負荷を軽減する治療法が予後を改善すると報告されている (Foody et al., *JAMA*, 2002)。また、このような β 遮断薬の心筋保護作用が認められ、米国心臓病学会ガイドラインなどの多くのガイドラインで推奨されている (Fleisher et al., *Circulation*, 2006)。

上記の学術的背景から、Pg-LPS 誘導性の慢性心不全に対して、 β 遮断薬などによる Epac を介した β 受容体シグナル経路の抑制が有効な治療法になると推察される。しかしながら、この種の研究は未だ報告されていない。

2. 研究の目的

近年、歯周病と心疾患の関連性が疫学調査から示唆されている (Bahekar et al., *Am Heart J*, 2009) が、その因果関係やメカニズムに関する詳細な報告は少なく (Lockhart et al., *Circulation*, 2012)、歯周病を伴う心機能障害を抑える有効な治療法も確立されていない。そこで、本研究では、 β 受容体シグナル経路をターゲットとした Pg-LPS 誘導性心不全の治療法開発の基礎的データを蓄積することを最終的な目的とする。

まず、歯周病が慢性心不全を誘発する分子機序として、上記の学術的背景から、 β 受容体シグナル経路 (特に新規 cAMP 活性化因子 Epac1) に着目し、「歯周病菌内毒素が、代償性の交感神経活動亢進により β 受容体シグナル経路を持続的に活性化し、慢性心不全を誘導する。」という仮説を立てた。本仮説を検証するため、Epac1KO マウスを用いて、Pg-LPS の慢性投与が心臓自律神経機能、心機能、形態および心筋シグナル分子に及ぼす影響を解析する。

本研究は口腔疾患と心疾患の関連性を解明する新しい研究手法になることが期待される。高齢化社会を迎え、近年増加傾向にある歯周病と、死亡原因第 2 位の心疾患との関連性を調べる本研究の意義はきわめて高い。また、このような動物実験による研究結果は、心疾患に対する口腔疾患の重要性を科学的に評価する際にも大変役立つものと思われる。

3. 研究の方法

まず、12 週齢の雄性マウス (C57BL/6) を①コントロール群、②Pg-LPS 投与群 (腹腔内投与、0.8 mg/kg/day)、③propranolol (β 受容体遮断薬) 投与群 (propranolol を含む飲料水 (1 mg/mL) を自由摂取)、④Pg-LPS+propranolol 投与群の 4 群に分けて 1 週間飼育し、Pg-LPS および propranolol が心臓に及ぼす影響を以下の (1) ~ (5) の手法にて解析した。

(1) 心電図の心拍変動 (HRV) 解析による心臓自律神経機能の定量的評価

コントロール群と不正咬合群に記録用電極および送信器を装着し、テレメトリーシステムを用いて心電図を自由行動下で 24 時間記録した。RR 間隔の標準偏差 (SDNN、副交感神経活動の指標、心疾患発症リスクと関連)、パワースペクトルの高周波 (0.20-0.35 Hz) 成分 (HF、副交感神経活動の指標)、低周波 (LF、0.05-0.20 Hz) 成分と高周波成分の比 (LF/HF、交感神経活動の指標) を算出し、心臓自律神経機能を定量的に評価した。

(2) 心エコー解析による心機能の定量的評価

心摘出前にイソフルレン麻酔下にて心エコーを行い、in vivo のポンプ機能 (左室駆出率 (LVEF)、左室内径短縮率 (LVFS)、左室収縮末期径 (LVESD)、拡張末期径 (LVEDD)) を解析した。

(3) 血清コルチコステロンの測定

心臓摘出時に採血し、ELISA 法にて、血清中のストレスマーカーであるコルチコステロンレベルを測定した。

(4) 心臓の形態解析

心不全に伴って発症する心臓のリモデリング（線維化、アポトーシス）を組織化学的手法にて定量的に解析した。線維化の解析にはマッソントリクローム染色、アポトーシスの解析には TUNEL 染色を用いた。

(5) 心筋リモデリング発症の分子機序の解析

オートファジー、アポトーシスの関連因子および β 受容体シグナル分子、 Ca^{2+} ハンドリング因子をウエスタンブロッティング法にて定量的に解析した。

つぎに、12 週齢の雄性マウスを①コントロール群、② *Pg*-LPS 投与群 (0.8 mg/kg/day)、③ TAK-242 (LPS の受容体である Toll like receptor 4 (TLR4) の阻害薬) 投与群 (1 mg/kg/day)、④ *Pg*-LPS+TAK 投与群 (LPS と TAK の併用投与) の 4 群に分けて 4 週間飼育し、*Pg*-LPS および TAK-242 が心臓に及ぼす影響を上記の (2)、(4)、(5) の手法にて解析した。

加えて、12 週齢の雄性マウスを①コントロール群、② *Pg*-LPS 投与群 (0.8 mg/kg/day、腹腔内投与)、③ ビダラビン (Vid、アデニル酸シクラーゼ 5 (AC5) の阻害薬) 投与群 (15 mg/kg/day、F 浸透圧ポンプによる投与)、④ *Pg*-LPS+Vid 投与群 (LPS と Vid の併用投与) の 4 群に分けて 1 週間飼育し、*Pg*-LPS および ビダラビンが心臓に及ぼす影響を上記の (2)、(4)、(5) の手法にて解析した。

4. 研究成果

(1) テレメトリーシステムを用いて心電図を自由行動下で 24 時間記録し、心拍変動 (HRV) 解析を行った結果、コントロール群に比べて *Pg*-LPS 投与群では心拍数および LF/HF (交感神経活動の指標) が実験期間 (1 週間) を通して有意に高いことが観察された。

(2) 心臓摘出前にイソフルレン麻酔下にて心エコーによる心機能測定を行った結果、コントロール群と比べて *Pg*-LPS 投与群では LVEF (左室駆出率) と LVFS (左室内径短縮率) の有意な低下が観察されたが、この心機能低下は propranolol 投与により抑制された。さらに、この *Pg*-LPS 投与による LVEF および LVFS の低下は、TAK-242 (TLR4 阻害薬) または ビダラビン (β 受容体シグナル経路の分子である AC5 の阻害薬) の併用投与でも同様に抑制された。

(3) 血清中のストレスマーカーであるコルチコステロンレベルを測定した結果、コントロール群に比べて *Pg*-LPS 投与群では血清コルチコステロンレベルが有意に高いことが観察された。

(4) マッソントリクローム染色および TUNEL 染色の結果、コントロール群と比べて *Pg*-LPS 投与群では心室の線維化とアポトーシス陽性細胞の有意な増加が認められたが、それらの心筋リモデリング (線維化とアポトーシス) は propranolol 投与により抑制された。また、この *Pg*-LPS 投与による心筋リモデリングは、TAK-242 (TLR4 阻害薬) または ビダラビン (AC5 阻害薬) の併用投与でも同様に抑制された。

(5) 心室から抽出したタンパク質を用いてウエスタンブロッティングを行った結果、コントロール群と比べて *Pg*-LPS 投与群ではアポトーシス抑制因子である Bcl-2 は有意に減少し、線維化のマーカーである α -SMA は有意に増加した。しかしながら、これらの変化は propranolol 投与により抑制された。また、細胞内 Ca^{2+} ハンドリング因子であるホスホランバン (Thr17) および リアノジン受容体 (Ser2814) のリン酸化レベルならびにそのリン酸化酵素である Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) のリン酸化レベル (Thr286) はコントロール群と比べて *Pg*-LPS 投与群では有意に増加したが、これらの増加は propranolol 投与により抑制された。

(6) 以上の結果は、*Pg*-LPS 投与により作製した歯周病モデルマウスでは TLR4 および β 受容体シグナル経路の活性化が細胞内 Ca^{2+} の過負荷を介して心筋リモデリング (線維化およびアポトーシス) を伴う心機能障害を誘導することを示唆する。また、TLR4 および β 受容体シグナル経路をターゲットとした治療法が歯周病を伴う心疾患に対して有効であることも示唆された。

(7) このように本研究では、歯周病モデルマウスを用いて口腔疾患と心疾患の因果関係やメカニズムに関する新たな知見を得ることができた。今後、口腔疾患と心疾患の関連性を解明する新しい研究手法になることが期待される。高齢化社会を迎え、近年増加傾向にある口腔疾患と、死亡原因第 2 位の心疾患との関連性を調べる本研究の意義はきわめて高い。また、このような動物実験による研究結果は、心疾患に対する口腔疾患の重要性を科学的に評価する際にも大変役立つものと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tsunoda M, Matsuo I, Ohnuki Y, Suita K, Ishikawa M, Mitsubayashi T, Ito A, Mototani Y, Kiyomoto K, Morii A, Nariyama M, Hayakawa Y, Gomi K, Okumura S	4. 巻 73(1)
2. 論文標題 Vidarabine, an anti-herpes agent, improves Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-023-00873-5	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 Matsuo I, Kawamura N, Ohnuki Y, Suita K, Ishikawa M, Matsubara T, Mototani Y, Ito A, Hayakawa Y, Nariyama M, Morii A, Kiyomoto K, Tsunoda M, Gomi K, Okumura S	4. 巻 17
2. 論文標題 Role of TLR4 signaling on Porphyromonas gingivalis LPS-induced cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0258823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258823	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 Matsuo I, Ohnuki Y, Suita K, Ishikawa M, Mototani Y, Ito A, Hayakawa Y, Nariyama M, Morii A, Kiyomoto K, Tsunoda M, Gomi K, Okumura S.	4. 巻 63
2. 論文標題 Effects of chronic Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide infusion on cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 394-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2021.10.001	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 Yagisawa Y, Suita K, Ohnuki Y, Ishikawa M, Mototani Y, Ito A, Matsuo I, Hayakawa Y, Nariyama M, Umeki D, Saeki Y, Amitani Y, Nakamura Y, Tomonari H, Okumura S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Effects of occlusal disharmony on cardiac fibrosis, myocyte apoptosis and myocyte oxidative DNA damage in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0236547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236547	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 Shiozawa K, Mototani Y, Suita K, Ito A, Matsuo I, Hayakawa Y, Kiyomoto K, Tsunoda M, Nariyama M, Umeki D, Ohnuki Y, Okumura S.	4. 巻 62
2. 論文標題 Gender differences in eating behavior and masticatory performance: An analysis of the Three-Factor-Eating Questionnaire and its association with body mass index in healthy subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 357-362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.09.005	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18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松尾一朗、吹田憲治、早川佳男、伊藤愛子、石川美佐緒、成山明具美、大貴芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis由来LPSの慢性投与下における -アドレナリン受容体シグナルの重要性
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤愛子、大貴芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、松尾一朗、早川佳男、成山明具美、友成 博、奥村 敏
2. 発表標題 アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルの咬合異常に起因する心機能障害に対する影響
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 成山明具美、大貴芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、伊藤愛子、松尾一朗、早川佳男、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 Mif1遺伝子変異による咬筋組織リモデリングの誘発機序の解明
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清本賢一、吹田憲治、大貫芳樹、松尾一朗、角田通則、森井彰仲、三ツ林喬央、伊藤愛子、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 レニン-アンジオテンシン系がPorphyromonas gingivalis由来LPSによる心機能の低下に及ぼす影響
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 角田通則、大貫芳樹、吹田憲治、松尾一朗、早川佳男、清本賢一、森井彰仲、成山明具美、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis由来LPSの慢性投与で発症する心機能障害に対する心臓型アデニル酸シクラーゼの抑制効果
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三ツ林喬央、吹田憲治、松尾一朗、伊藤愛子、清本賢一、角田通則、成山明具美、森井彰仲、大貫芳樹、奥村 敏
2. 発表標題 咬合不調和による心機能障害に対するキサントキシダーゼ阻害薬アロプリノールの効果の検討
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森井彰仲、吹田憲治、松尾一朗、伊藤愛子、清本賢一、角田通則、成山明具美、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 酸化ストレス阻害薬(アロプリノール)のPorphyromonas gingivalis由来LPS(PG-LPS)による心機能障害に対する効果
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角田通則、大貫芳樹、吹田憲治、松尾一朗、早川佳男、清本賢一、森井彰仲、成山明具美、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 歯周病菌の由来LPSに起因する心疾患発症過程における心臓型アデニル酸シクラーゼの役割
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清本賢一、吹田憲治、大貫芳樹、松尾一朗、角田通則、森井彰仲、伊藤愛子、石川美佐緒、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 レニン-アンジオテンシン系が歯周病による心機能低下に及ぼす影響
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成山明具美、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、伊藤愛子、松尾一朗、早川佳男、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 Mif1遺伝子変異による咬筋リモデリングの誘導
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾一朗、吹田憲治、早川佳男、伊藤愛子、石川美佐緒、成山明具美、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis由来LPSの慢性投与下における心疾患発症にはTLR4-NOX4シグナルが重要である
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾一朗、吹田憲治、早川佳男、伊藤愛子、石川美佐緒、清本賢一、角田通則、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis 由来LPSの慢性投与下における心疾患発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成山明具美、大貫芳樹、吹田憲治、伊藤愛子、石川美佐緒、松尾一朗、早川佳男、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 Mitf遺伝子変異は酸化ストレスにより咬筋組織リモデリングを誘導する
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森井彰仲、吹田憲治、松尾一朗、伊藤愛子、清本賢一、角田通則、成山明具美、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 酸化ストレス阻害薬（アロプリノール）のPorphyomonas gingivalis由来LPS（PG-LPS）による心機能障害に対する抑制効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田通則、大貫芳樹、吹田憲治、松尾一朗、早川佳男、清本賢一、森井彰仲、成山明具美、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis 由来LPSの慢性投与下で発症する心機能障害に対する心臓型アデニル酸シクラーゼの抑制効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成山明具美、大貫芳樹、吹田憲治、伊藤愛子、石川美佐緒、松尾一朗、早川佳男、梅木大輔、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 Mitf遺伝子変異が咬筋における組織リモデリングに及ぼす影響
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾一朗、吹田憲治、早川佳男、清本賢一、角田通則、伊藤愛子、石川美佐緒、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis由来LPSの慢性投与下における α -アドレナリン受容体シグナルを介した心機能低下に対する影響
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大貫芳樹、吹田憲治、奥村 敏
2. 発表標題 Epac作動薬がマウス心筋の収縮タンパク質リン酸化と収縮性に及ぼす影響
3. 学会等名 第126改日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021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	梅木 大輔 (Umeki Daisuke) (10514937)	鶴見大学・歯学部・助教 (32710)	削除：2021年2月28日

6. 研究組織（つづき）

	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	成山 明具美 (Nariyama Megumi) (90440304)	鶴見大学・歯学部・助教 (32710)	

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