

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03112

研究課題名（和文）歯周病原細菌が心房細動の病態に及ぼす影響に関する総合的研究

研究課題名（英文）Comprehensive study on the effects of periodontal pathogen on the pathophysiology of atrial fibrillation

研究代表者

宮内 睦美（Miyauchi, Mutsumi）

広島大学・医系科学研究科（歯）・教授

研究者番号：50169265

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）：・AF患者では歯周炎重症化（PISA）に伴い心房組織のP.g.菌量は増加し、両者は心房線維化と関与した。・P.g.菌性感染マウスでは、心房組織に感染したP.g.の分泌するジンジパインが線維化関連因子発現を増加させ、心房線維化促進やAF発症に寄与した。・歯科レセプト保有者（約20万人）の3年間の追跡調査は、歯周炎患者のAF発症率が有意に高い（Odds比:1.61）事を示した。・AFカテーテル治療患者では、初診時PISA値でAFの再発予測が可能で、高度歯周炎患者（PISA:500以上）の歯周炎治療はAF再発を抑制した。歯周炎はAFの修正可能な危険因子で、歯周炎治療はAF治療成績向上に繋がる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周炎が心房細動（AF）の修正可能な危険因子であること、歯周治療がAF術後再発を抑制することを明らかにした。本結果は、高齢化社会を生きる国民のQOLの向上、健康寿命の増進、医療費の抑制に大きく寄与するとともに、歯周病原細菌を標的とした心房細動の新しい予防や治療戦略のガイドライン策定に繋がる。歯周炎病巣から血行性に心筋組織に移行・感染したP.g.が心房線維化やAFを誘導し、その制御にP.g.特異的な酵素 gingipainの抑制剤が有用であることを実験病理学的に世界で初めて証明した。本研究で用いた抑制剤は人に投与可能（第2相臨床試験）である。AF患者に応用可能な新規治療法開発が期待される

研究成果の概要（英文）：1) In patients with AF, the amount of P.g. bacteria in atrial tissue increased with periodontitis degree (periodontal inflamed epithelial area: PISA), and both were implicated in atrial fibrosis. 2) In P.g.-odontogenically infected mice, gingipain secreted by P.g., which infected in atrial tissue, upregulated fibrosis-related molecule expression, contributing to accelerate atrial fibrosis and AF onset. 3) A three-year follow-up of individuals with dental receipt (approximately 200 000) showed a significantly higher incidence of AF in periodontitis patient group (odds ratio of 1.61). 4) In patients with catheter ablation for AF, PISA values at the initial visit were predictive of AF recurrence after operation, and periodontal treatment for patients with severe periodontitis (PISA > 500) reduced AF recurrence. Periodontitis is a modifiable risk factor for AF, which can be a predictive hallmark of AF recurrence. Periodontal treatment during the blanking period is recommended.

研究分野：口腔病理

キーワード：歯周医学 歯性感染病巣 歯周炎 Porphyromonas gingivalis 心房細動 心房線維化 ジンジパイン

1. 研究開始当初の背景

心房細動の有病率は加齢に伴い増加し、60歳代で急増し、80歳では約10人に1人は罹患しているとされる。心房細動は脳梗塞、心不全、認知機能障害の原因で、高齢者のQOLを低下させ、健康寿命を損ない、死亡率を上昇させるため、発症予防や適切な治療による進行の抑制が重要である。心房細動の原因は様々であるが、心房組織の炎症による構造異常(炎症細胞浸潤と線維化)が大きな要因とされている(Nattel et al. Electrophysiol. 2017)。一方、歯周炎は世界で最も罹患率の高い感染症で、全身性の慢性炎症を惹起し、動脈硬化症、糖尿病や早産などの全身疾患の病態を悪化させる。中でも主な歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) 菌性感染と全身疾患との関連が注目されている。我々は既に、*P.g.* 菌性感染、特に *P.g.* FimA typeIV が非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 患者における肝臓の炎症と線維化を促進する (Nagasaki et al. Sci Rep. 2020) こと、妊娠マウスでは、胎盤や卵膜に感染し、早産関連物質の産生や (Miyachi et al. Sci Rep. 2018)、子宮筋収縮関連物質の発現上昇を介して早産の誘導に関与する (Miyoshi et al. Reprod Sci. 2016) ことを報告し、*P.g.* 感染が心筋層の炎症/線維化や収縮異常を引き起こし、心房細動の発症や進行に関わると考えた。しかし、心房細動と歯周炎との関連については、歯周炎患者では心房細動の新規発症率が高いとするコホート研究 (Chen et al. PLoS One 2016) など数編があるのみで、未だ不明な点が多く、心房細動の診療ガイドラインにも歯周炎について言及されていない。

2. 研究の目的

本研究では歯周病原細菌、特に *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) 菌性感染が心房細動の病態、予後に及ぼす悪影響やそのメカニズムを実験病理学的に明らかにし、*P.g.* などの歯周病原細菌を標的とした検査方法の開発や予防/治療戦略を確立するための基礎的なデータとするとともに、疫学研究や前向き臨床研究を行い歯周炎が心房細動の発症、病態進行、治療成績ならびにその合併症に及ぼす影響を解明し、歯周炎治療介入の有用性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

研究1: *P.g.* 菌性感染マウスモデルを用いた実験病理学的研究

C57BL/6 マウスを3群【Cont(対照), *P.g.*, *P.g.*-GI(治療)】に分ける。

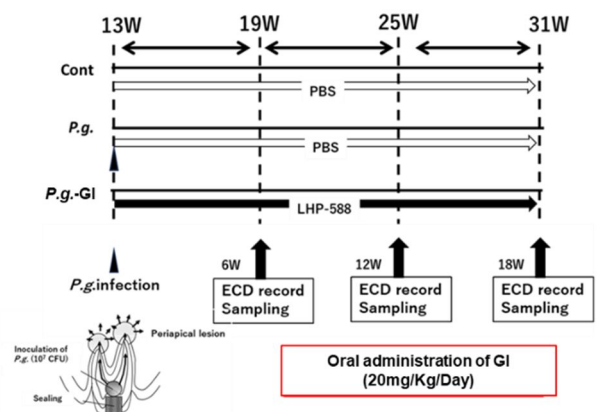
P.g. 群には *P.g.* W83 株をマウスの上顎両側第一臼歯歯髄から感染させ、菌性感染マウスモデルとする。*P.g.* 感染後 gingipain 阻害剤 (GI) を投与し、*P.g.*-GI(治療)群とする。

1) 線維化への影響 組織学的変化 線維化領域の組織計測学的検討、*P.g.* 感染の有無 (免疫染色、DNA 検出) Galectin-3(Gal-3)発現、TGF- β 1-smad 経路の活性化、サイトカイン発現を調べる

2) 心房電气的リモデリングへの影響: 電気刺激カテーテルを用いて、心腔内からプログラム電気刺激を加え、*P.g.* 感染の有無による心房細動誘発性、持続性の差異を検証する。

研究2: 心筋細胞を用いたメカニズムの解析

1) *P.g.*/PAR2/TGF- β 1 経路の関与の検討: TGF- β 1、Gal-3 産生に及ぼす *P.g.* 感染や *P.g.*-LPS 刺激の影響を ELISA、PCR、WB で調べる。TGF- β 1 産生に及ぼす GI の影響、*P.g.*-GI を用いた TGF- β 1 産生抑制が心房組織の線維化を抑制する可能性を、マウス心筋細胞 (HL-1) を用いて検討する。



2) *P.g.*-LPS/TLR2/Gal-3 経路の関与の検討: Gal-3 やサイトカイン発現の変化、 TLR2 抑制の影響のを、マウス心筋細胞 (HL-1) を用いて検討する。

研究 3: 協会けんぽ広島支部の大規模データを用いた疫学研究

レセプト情報、健康診断アンケート、心電図などの検査を用いて歯周炎患者と健常者とで AF の発症率を比較検討し、歯周炎が AF のリスクであることを明らかにする (疫学倫理承認 E2019-1770)。登録 1 は 2015 年に歯科レセプトのある患者 (約 20 万人; 2014 年に AF 診断がある患者は除外) 登録 2 は唾液検査 (2700 人) とする。3 年間の追跡調査にて、医科レセプトで AF 発症が確認できた患者を発症群とし、歯周炎が AF 発症のリスク因子であることを明らかにする。

研究 4: 歯周炎が心房細動アブレーション後の予後に及ぼす影響に関する前向き研究

2020 年 4 月から 2023 年 12 月に広島大学病院で心房細動に対してカテーテルアブレーション治療を受け、同意を得ることができた患者の術前の経食道心エコー、経胸壁心エコー、心臓 CT、術中の多電極カテーテルによる voltage mapping による AF の病態を調べる。また、歯周炎検査【歯周ポケット上皮表面積 (Periodontal epithelial surface area: PESA) とポケット上皮炎症表面積 (Periodontal inflamed surface area: PISA)、デンタル X 線写真 (骨破壊評価)] を行い、歯周炎の程度と AF の病態、治療成績、予後との関係を明らかにする。希望者には術後 3 か月の間に 2 回の歯周基本治療を行う。対象患者は AF 再発の有無を 3 年間追跡調査し、歯周基本治療の有無による術後の心房細動慢性期再発に及ぼす影響を検証する。

研究 5: 左心耳組織における *P.g.* 感染と心筋の炎症/線維化の組織学的検討 AF 患者の開胸手術または心臓外科手術時に摘出した左心耳組織を用いる。*P.g.* を検出し、感染症例と非感染症例で、心筋組織における炎症や線維化の状態や口腔内の歯周炎病態との関連性を検討する。

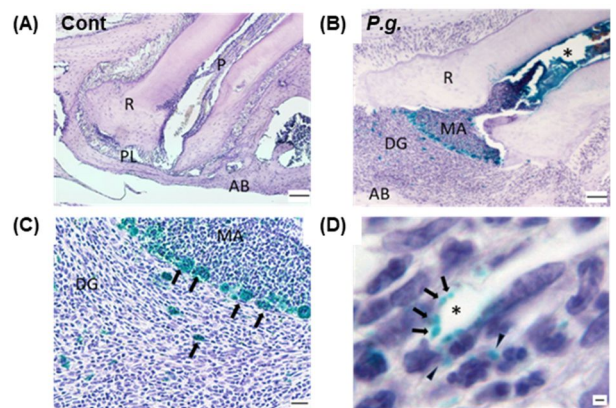
4. 研究成果

研究 1: *P.g.* 菌性感染マウスモデルを用いた実験病理学的研究

菌性感染マウスモデルでは感染 6 週後根尖部に根尖性歯周炎 (歯根肉芽腫) が形成され、歯髓腔内や歯根肉芽腫内に多数の *P.g.* 陽性反応が検出されることから、歯根肉芽腫は血液循環への *P.g.* の持続的供給源となることを確認した (A,B,C,D)。

なお、血液、並びに心房組織から *P.g.*-16sDNA が LAMP 法にて検出され、免疫組織化学的に、心房組織で *P.g.* の局在を確認できた。

従って、*P.g.* は血流を介して歯周炎病巣から心房組織へと移行・感染し、心房組織に基質的・機能的な異常を及ぼす可能性が示唆される。



1) 線維化への影響

P.g. 感染群の心房組織では線維化関連分子遺伝子 (IL-6, Gal-3, TGF- β , PAR1, PAR2) の mRNA 発現が有意に高いことが qPCR 解析で明らかとなり、心房組織での *P.g.* 感染によるこれらの分子の活性化が、心房の線維化に関わることが明らかとなった。

アザンマロリー染色標本を用いて線維化面積の割合を検討したところ、*P.g.* 菌性感染 12 週/18 週後、心房における線維化領域面積の割合は有意に増加し、GI 投与で非感染対照群と同程度にまで改善した。

2) 心房電気的リモデリングへの影響

また、電氣的刺激カテーテルで、心腔内から電氣的プログラム刺激を加えたところ、*P.g.* 菌性感

染 18 週後心房細動発生率が有意に高く、GI 投与で AF 発生率は有意に抑制されることを見出した。

P.g. 菌性感染の誘導する全身性の軽微な炎症状態や心房への *P.g.* 感染が心房組織の線維化促進を介して、電気的リモデリングを増悪し、AF の発症や増悪に関与することを明らかにできた。

研究 2：心筋細胞/心線維芽細胞を用いたメカニズムの解析

マウス心筋細胞株 (HL-1) に *P.g.* W83 株を MOI (100) で感染させ、1 日/2 日後の線維化関連分子 (IL-6, Gal-3, TGF- β , PAR1, PAR2) の遺伝子発現変化に及ぼす GI の影響を realtimePCR で解析した。*P.g.* 感染 1 日後、Nlrp3mRNA 発現が有意に増加し、GI 処理はその上昇を抑制した。2 日後には Tgf- β mRNA 発現が有意に増加し、阻害剤によるジンジパイン機能抑制は Tgf- β mRNA 発現上昇を著しく抑制した。*P.g.* 感染は NLRP3 インフラマソームを介し、Tgf- β 産生を増加させることで、心房線維化を誘導することが明らかとなった。この線維化機構には *P.g.* の産生する酵素ジンジパインが関わる可能性が示唆された。

研究 3:大規模データを用いた疫学研究

2) 登録には 2015 年の情報を用いる。(2014 年に AF の診断があるものは除外)。登録 1 は歯科レセプト (約 20 万人) で歯周炎の診断のあるもの、登録 2 は唾液検査 (2700 人) で出血の見られたものを歯周炎群とした。3 年間の追跡調査にて、歯科レセプトで新たに AF と診断

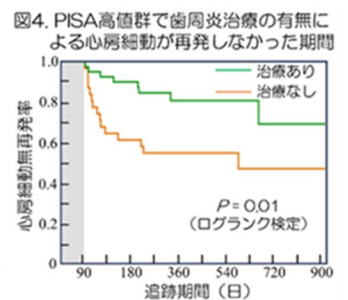
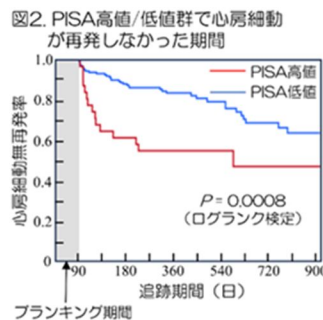
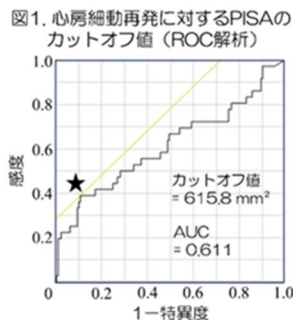
	発症なし	発症	発症率	オッズ
歯周炎あり	74,964	270	0.36%	0.004
歯周炎なし	143,039	319	0.22%	0.002

オッズ比 : 1.61 (p=0.05)
 相対危険 : 1.64

されたものを発症群とし、解析した。登録 1 では歯周炎群 (74,964)、非歯周炎群 (143,039) で、AF 発症率はそれぞれ 0.36% と 0.22% であった (オッズ比 : 1.61)。歯周炎患者は心房細動を発症しやすい (P=0.05) 可能性がある。ロジスティック解析でも歯周炎が発症の重要なリスクとして選択された。なお、登録 2 では症例数が少なく客観的データは得られなかった。

研究 4:歯周炎が心房細動アブレーション後の予後に及ぼす影響に関する前向き研究

広島大学病院で心房細動に対する初回カテーテルアブレーション治療を受ける患者さん 288 人を対象とし術前に歯周専門医が歯周炎の定量化指標となる歯周炎症面



積 (periodontal inflamed surface area: PISA) を計測した。治療適応のある患者さんには歯周炎治療を勧め、希望者には術後 3 カ月以内 (ランキング期間) に 2 回の標準的歯周炎治療を実施し、治療後に PISA を再検査した。術後の AF 再発を 3 年間フォローアップした。

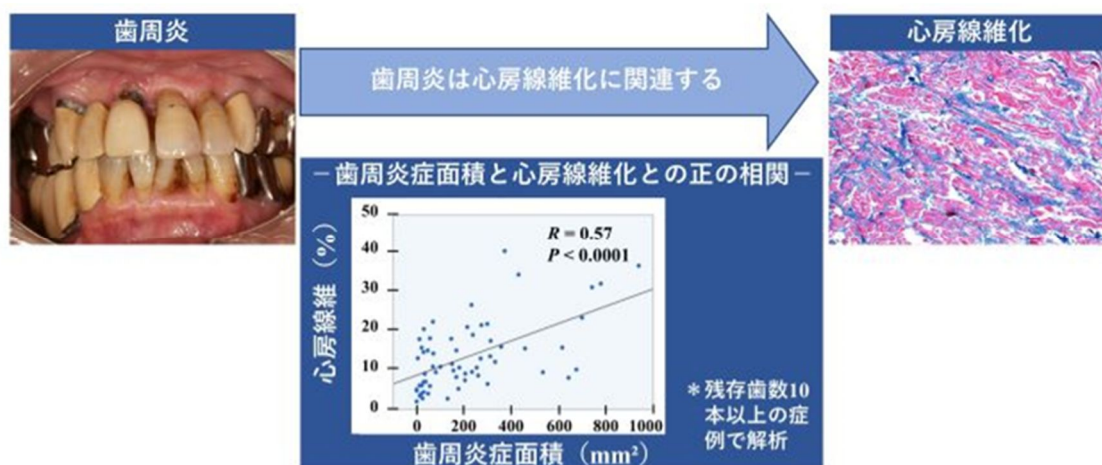
解析の結果、AF が再発した患者さんでは術前の PISA が高値であり、ROC 解析で AF 再発を予測する PISA の最適カットオフ値は 615 mm² であった (図 1)。PISA 高値 (615mm² 以上の重度の歯周炎) 群は高い AF 再発率を示した (図 2)。術後 3 カ月以内の歯周炎治療を受けた 97 人では、治療を受けなかった患者さんと比較して、AF 再発率が低いという結果が得られた (図 4)。

本結果は歯周炎がA Fの修正可能な危険因子であり、歯周炎治療によりA F治療成績が向上する可能性があることを示唆している。特に、術前の口腔内診査でPISA : 615mm²以上の歯周病を有するAF患者には、歯周病治療を促すなどの医科歯科連携の重要性が示された。

(Miyachi S. et al. Periodontal Treatment During the Blanking Period Improves the Outcome of Atrial Fibrillation Ablation. J Am Heart Assoc. 2024 Apr 16;13(8): doi: 10.1161/JAHA.123.033740. e033740.)

研究5: 左心耳組織における *P.g.* 感染と心筋の炎症/線維化の組織学的検討

AF患者76名の左心耳組織を組織学的に解析し、線維化の割合を定量化した。心房組織線維化と術前に検査した臨床的な歯周炎指標を比較検討し、1) 歯周炎症面積(PISA)、プロービング時の出血(BOP)、歯周ポケットの深さ(PD)は心房線維化と相関する、2) 年齢、心房細動持続期間、BMI、僧帽弁閉鎖不全症の有無、CHADS2スコアを調整した多変量解析でもPISA、BOP、PDは心房線維化に関連することを明らかにした。今回の研究結果から、歯周炎が心房細動患者の重症化、予後に影響する可能性が示唆され、歯周治療の重要性が示唆された。



Miyachi S. et al. Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: Histological Evaluation of Left Atrial Appendages. JACC Clin Electrophysiol. 2023;9(1):43-53. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.018.

また、これらの左心耳組織において免疫組織化学的に *P.g.* の感染を確認できた。

そこで、単位左心耳組織当たりの *P.g.*-16s の DNA 量を qPCR にて定量化したところ、検出された DNA 量と歯周炎の罹患程度やその重症度を示す PESA/PISA は正の相関を示し、ヒトでも歯周炎の程度と心筋組織への *P.g.* 感染量が正の相関を示すことがわかった。

以上、歯周炎は心房細動の発症や増悪に悪影響を及ぼすことを実験病理学的に、また、臨床材料を用いて疫学的にも明らかにすることができた。また、歯周病治療は心房細動のカテーテル手術後の再発を抑制することも明らかにできた。心房細動は脳梗塞、心不全、認知機能障害の原因となるため、心房細動患者には歯周病治療を勧め、医科歯科連携で治療にあたる必要があると考えられる。

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 1件）

1. 著者名 Miyuchi Shunsuke, Nishi Hiromi, Ouhara Kazuhisa, Tokuyama Takehito, Okubo Yousaku, Okamura Sho, Miyamoto Shogo, Oguri Naoto, Uotani Yukimi, Takasaki Taiichi, Katayama Keijiro, Furusho Hisako, Miyauchi Mutsumi, Takahashi Shinya, Hiyama Toru, Nakano Yukiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 43 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacep.2022.08.018	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 Miyuchi Shunsuke, Tokuyama Takehito, Shintani Tomoaki, Nishi Hiromi, Hamamoto Yuta, Ouhara Kazuhisa, Furusho Hisako, Miyauchi Mutsumi, Komatsuzawa Hitoshi, Nakano Yukiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Periodontitis and the outcome of atrial fibrillation ablation: Porphyromonas gingivalis is related to atrial fibrillation recurrence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1240 ~ 1250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14952	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 Miyuchi Shunsuke, Tokuyama Takehito, Shintani Tomoaki, Uotani Yukimi, Miyamoto Shogo, Ikeuchi Yoshihiro, Okamura Sho, Okubo Yousaku, Miyauchi Mutsumi, Nakano Yukiko	4. 巻 36
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis and left atrial appendage spontaneous echo contrast in atrial fibrillation ablation candidates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1721 ~ 1729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01851-w	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 Miyuchi Shunsuke, Ouhara Kazuhisa, Shintani Tomoaki, Tokuyama Takehito, Okubo Yousaku, Okamura Sho, Miyamoto Shogo, Oguri Naoto, Uotani Yukimi, Takemura Tasuku, Tari Misako, Hiyama Toru, Miyauchi Mutsumi, Kajiya Mikihiro, Mizuno Noriyoshi, Nakano Yukiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Periodontal Treatment During the Blanking Period Improves the Outcome of Atrial Fibrillation Ablation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.123.033740	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11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮内睦美、宮内俊介、西 裕美、應原一久、古庄寿子、Ting-Yi Renn、中野由紀子、河口浩之、水野智仁
2. 発表標題 Periodontitis Relates to Atrial Fibrosis of Atrial Fibrillation Patients: Histological Evaluation Using Human Atrial Appendage
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shunsuke Miyauchi, Takehito Tokuyama, Yousaku Okubo, Sho Okamura, Shogo Miyamoto, Naoto Oguri, Shinya Takahashi, Taiichi Takasaki, Keijiro Katayama, Yukiko Nakano
2. 発表標題 Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: Histological Evaluation of Left Atrial Appendages
3. 学会等名 米国心臓病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮内俊介、宮内睦美
2. 発表標題 歯周炎は心房細動の修正可能なりスク因子である～口腔内細菌の役割は～
3. 学会等名 第1回口腔感染症研究セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shunsuke Miyauchi, Takehito Tokuyama, Yousaku Okubo, Sho Okamura, Shogo Miyamoto, Naoto Oguri, Shinya Takahashi, Taiichi Takasaki, Keijiro Katayama, Yukiko Nakano,
2. 発表標題 Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: Histological Evaluation of Left Atrial Appendages
3. 学会等名 日本循環器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shunsuke Miyauchi, Takehito Tokuyama, Yousaku Okubo, Shou Okamura, Yoshihiro Ikeuchi, Shogo Miyamoto, Yukimi Uotani, Taiichi Takasaki, Keijiro Katayama, Shinya Takahashi, Yukiko Nakano
2. 発表標題 Association between Left Atrial Appendage Fibrosis and Thrombus Formation: A Histological Approach
3. 学会等名 第86回日本循環器病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shunsuke Miyauchi,
2. 発表標題 Histological Evaluation of Left Atrial Appendages: Relationship Between Periodontitis, Fibrosis, and Thrombosis in AF,
3. 学会等名 The 16th Annual Scientific Session of the Korean Heart Rhythm Society (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮内俊介
2. 発表標題 Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: Histological Evaluation of Left Atrial Appendages.
3. 学会等名 第69回日本不整脈心電学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮内俊介、徳山丈仁、大久保陽策、岡村祥央、宮本翔伍、小栗直人、魚谷悠希未、中野由紀子
2. 発表標題 Is Periodontitis a Modifiable Risk Factor for Atrial Fibrillation?
3. 学会等名 第69回日本不整脈心電学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮内俊介、徳山丈仁、大久保陽策、岡村祥央、宮本翔伍、小栗直人、高橋信也、高崎泰一、片山桂次郎、中野由紀子
2. 発表標題 Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrillation: Histological Evaluation of Left Atrial Appendages
3. 学会等名 第87回日本循環器病学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakajima A, Phat PT, Furusho H, Matsuo M, Nishi H, Miyauchi M
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis infects atrial tissue and progresses atrial fibrosis that is a cause of atrial fibrillation
3. 学会等名 2023 JDA Student Clinician Research Program
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山根咲哉子, 末中翔大, 古庄寿子, 西 裕美, 宮内睦美
2. 発表標題 歯周炎は心房細動患者の心房線維化に関与している ヒト左心耳組織を用いた検討
3. 学会等名 第34回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会
4. 発表年 2023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	中野 由紀子 (Nakano Yukiko) (10397911)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401)	

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	小松澤 均 (Komatsuzawa Hitoshi) (90253088)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	
研究分担者	作村 諭一 (Sakumura Yuichi) (50324968)	奈良先端科学技術大学院大学・データ駆動型サイエンス創造センター・教授 (14603)	
研究分担者	應原 一久 (Ouhara Kazuhisa) (80550425)	広島大学・医系科学研究科(歯)・助教 (15401)	
研究分担者	向下 寿子(古庄寿子) (Furusho Hisako) (00634461)	広島大学・医系科学研究科(歯)・助教 (15401)	
研究分担者	新谷 智章 (Shintani Tomoaki) (90403518)	広島大学・病院(歯)・講師 (15401)	
研究分担者	松尾 美樹 (Matsumo Miki) (20527048)	広島大学・医系科学研究科(歯)・准教授 (15401)	

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
---------	---------

台湾	台北医科大学			
----	--------	--	--	--