

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390476

研究課題名(和文) 脂質代謝バランスの揺らぎと歯周疾患のパスウェイ解析

研究課題名(英文) Analysis of the pathway from periodontal disease to lipid metabolism perturbation

研究代表者

山崎 和久 (Yamazaki, Kazuhisa)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00182478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では歯周病原細菌感染の脂質代謝への影響を解析した。その結果、歯周炎患者において脂質プロファイルが動脈硬化性に変化しているとともに、血中LDLコレステロールの制御に重要なPCSK9が上昇していることが明らかになった。また、マウス実験的歯周炎モデルにおいては、PCSK9をはじめとする脂質代謝制御に関連する遺伝子発現が動脈硬化性に変化するとともに、HDLコレステロールの低下が認められた。これらより、歯周病原細菌感染はコレステロールの排出抑制、LDL受容体の発現上昇による細胞内への取り込みの亢進により動脈硬化を促進することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：In this study, the effect of infection with periodontopathic bacteria on the lipid metabolism was analyzed. Periodontitis patients demonstrated the shift of serum lipid profile towards atherogenic with concomitant elevation of serum PCSK9 level. In mouse experimental periodontitis model induced by the infection with Porphyromonas gingivalis, various lipid metabolism-related genes including PCSK9 demonstrated changes towards proatherogenic. Serum HDL-cholesterol decreased in P. gingivalis-infected mice. These results suggest that infection with periodontopathic bacteria promotes atherosclerosis by suppression of cholesterol efflux and increased expression of LDL receptor in the liver.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：歯周病原細菌 歯周炎 動脈硬化症 脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

歯周疾患が動脈硬化性疾患、とりわけ冠動脈疾患のリスクを高めることが明らかになっている。動脈硬化症は血管への炎症性細胞浸潤と動脈壁への脂質の蓄積により特徴づけられる。動脈硬化症が炎症性病変として捉えられるようになって(Ross, NEJM, 1999)以来、炎症誘発因子として慢性感染症が注目されてきた。その作用機序として(1)菌血症により病原細菌あるいは細菌産生物が血管内皮細胞などの血管構成細胞を傷害する、(2)感染局所で産生された炎症性サイトカイン・メディエーターが血管に炎症性変化を誘導する、(3)病原細菌に対する全身的な免疫応答により血管が傷害を受ける、などのメカニズムが考えられている。我々はこれらの点について、() *P. gingivalis* が動脈硬化性病変である大動脈瘤組織中に侵入する(Oral Microbiol Immunol 2004)、() 冠動脈内皮細胞を *P. gingivalis* LPS や炎症性サイトカインで刺激すると細胞接着分子の発現が亢進する(Oral Microbiol Immunol 2005)、() 接着分子発現を制御する転写因子 Egr-1 が IL-6 により上昇する(J Vasc Res 2010)、() 歯周炎を有する動脈硬化性動脈瘤患者の動脈組織及び歯肉組織にはヒト熱ショックタンパク 60 および *P. gingivalis* の相同分子である GroEL に交叉反応性の T 細胞が浸潤している(Infect Immun 2002)、() 冠動脈疾患のリスクマーカーである血中高感度 CRP が歯周炎患者で上昇し、適切な歯周治療により健常者のレベルに近づく(J Periodont Res 2005, 2010)等、歯周疾患との関連を明らかにしてきた。

もう一方の主因である脂質の蓄積に関しては、歯周炎がどのようなメカニズムで脂質代謝のバランスを崩すのかについては全くわかっていない。わずかに歯周炎患者で対照群と比較して HDL-コレステロール(HDL-c)が低下、LDL-c、全コレステロールが上昇しているという報告(Buhlin et al., Eur Hear J 2003)やそのような変動はないという報告など、未だ一定の見解は得られていない。

2. 研究の目的

歯周炎患者における血清脂質プロファイルと感染・炎症マーカーとの関連を明らかにするとともに、マウス実験的歯周炎モデルを作成し、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* 感染の大動脈、肝臓における遺伝子発現変動と血清脂質レベルへの影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(臨床研究)(1)新潟大学医歯学総合病院に来院した中等度から重度歯周炎患者 40 名と歯周組織が健康な者 30 名を対象とした。インフォームドコンセントを得た上で採血と歯周組織の評価を行った。血中の proprotein convertase subtilisin/kexin

type 9 (PCSK9) レベルと抗 *P. gingivalis* 抗体価は ELISA で、CRP は免疫比濁法で、脂質プロファイルと中性脂肪の解析は高感度ゲルろ過 HPLC 法にて、にて行った。

(2)さらに十日町 中里コホート研究の一環として歯周病原細菌 *P. gingivalis* に対する抗体価と動脈硬化性疾患の関連について検索した。この研究は健診受診後の 5 年間にどの程度の確率で脳卒中、急性冠症候群(急性心筋梗塞と不安定狭心症)、糖尿病の各疾病に罹患するのか健診成績から予測することを目的としており、新潟県十日町市(旧・十日町市、旧・中里村)の基本健康診査受診者を追跡して脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病の新規罹患者を把握した調査結果に基づいて解析したものである。初回健診時に採取された血清中の *P. gingivalis* FDC381 および SU63 株に対する抗体価を予測変数とし、5 年後の発症をアウトカムとした。

(動物実験)(1)6 週齢の C57BL/6 マウスおよび遺伝的背景が同じ高コレステロール血症自然発症マウス C57BL/6.KOR-*ApoE^{sh1}* (B6.*ApoEsh1*)に 10^9 CFU の *P. gingivalis* W83 株を週 2 回、計 10 回(短期)あるいは 42 回(長期)口腔感染させた。感染後、上顎の歯槽骨吸収を測定するとともに血中の炎症マーカー、脂質プロファイル、血管の動脈硬化病変、血管・肝臓における遺伝子発現を解析した。(2)6 週齢雄の ApoE 欠損マウスに *P. gingivalis* W83 株を 3 日毎に経口的に投与した。感染直後から 28 週間にかけて *P. gingivalis* の大動脈および血液中への侵入の有無を PCR 法にて検出した。また感染 5 週後に脾細胞を採取し、*in vitro*において *P. gingivalis* 抗原刺激による脾細胞の増殖能、IL-6 産生、抗 *P. gingivalis* IgG 産生について解析した。さらに感染 3 週後の血清におけるサイトカインプロファイルのアレイ解析を行った。(3)6 週齢の C57BL/6 マウスに 10^9 CFU の *P. gingivalis* W83 株あるいは PBS を腹腔より投与し、16 時間後に安楽死させた。血清中の急性期タンパク、PCSK9、脂質プロファイルを測定し、肝臓における PCSK9、LDL 受容体、liver X receptors (LXRs)、inducible degrader of the LDLR (Idol)、sterol regulatory element binding transcription factor 2 (Srebf2)の各遺伝子発現を解析した。

4. 研究成果

(臨床研究)(1)の研究においては、対照群と比較して歯周炎群において抗 *P. gingivalis* IgG 抗体価および高感度 CRP レベルが有意に上昇しており、*P. gingivalis* 感染による全身的な炎症応答の惹起が示唆された。歯周炎群において血清 PCSK9 レベルは有意に上昇し、HDL コレステロールレベルは有意に低下したが、LDL コレステロールレベルは 2 群間で差は認められず、また血清

PCSK9 レベルと LDL コレステロールの間に相関は認められなかった。血清 PCSK9 レベルが高い群ほど脂質マーカーは高い傾向が、高感度 CRP レベルが高い群ほど血清 PCSK9 レベル及び LDL コレステロールレベルは高く、HDL コレステロールレベルは低い傾向が認められた。また血清 PCSK9 レベルと平均ポケット深さに有意に関連が認められたことから、血清 PCSK9 レベルは歯周炎の重症度を反映することが示唆された。

(2)の研究においては、よく知られた動脈硬化性疾患のリスク因子の影響を考慮しても男性に於いて *P. gingivalis* SU63 株に対する抗体価 3 分位値のうち中位、高位において脳梗塞を発症する危険が有意に高いことが示された (それぞれオッズ比 7.12 95%信頼限界 1.51-33.5; $p=0.013$ 、オッズ比 9.03 95%信頼限界 1.97-41.5; $p=0.005$)。このことから *P. gingivalis* SU63 株に対する高い抗体価が古典的リスクファクターと独立して日本人男性の脳梗塞発症に対する予測因子になり得ることが明らかになった。また、歯周炎を有する冠動脈疾患患者と歯周炎のみを有する患者を対象とした症例対照研究においても冠動脈疾患患者は歯周病患者と比較して *P. gingivalis* SU63 に対する抗体陽性率が有意に高いことが示された (オッズ比 18.26 95%信頼限界 1.53-218.48; $p=0.022$)。ことから、この菌の動脈硬化性疾患への影響が示唆される。

(動物実験) (1)全身の炎症反応と脂質代謝について解析した結果、炎症反応についてはこれまでの報告と同様、短期感染でも血中の IL-6、急性期タンパク Serum amyloid A (SAA) は上昇し、長期感染ではさらなる上昇が認められた。IL-6 は脾臓や顎下リンパ節などの二次リンパ組織で、SAA は肝臓で産生されると考えられる。注目すべきは脂質プロファイルとそれに関連する遺伝子発現の変化であった。Wild-type の短期感染では変動がなかった脂質プロファイルも長期感染になると HDL コレステロールの有意な低下が認められた。脂質代謝を中心的に制御している遺伝子に核内受容体 Liver X receptor (LXR) がある。LXR は HDL コレステロールレベルを制御している ATP-binding cassette A1 (ABCA1) を標的遺伝子とし、これらの発現低下は HDL コレステロールの低下に関連するが、短期感染ですでに LXRs、ABCA1 の遺伝子発現低下が誘導されることが明らかになった。さらに、中性脂肪合成関連遺伝子群、LDL 受容体発現を制御している遺伝子群にも動脈硬化病変を誘導するような方向への変動が認められた。B6.Apoesh1 ではこれまでの報告同様、感染は明らかな病変の増大を誘導し、細菌刺激の蓄積が大きい、すなわち長期化するほど病変も増大した。in vitro 実験では *P. gingivalis* LPS の IRF3 を介した LXRs の発現抑制、コレステロール排出抑制能も確認された。歯周病原細菌感染がコレステロール排出

に関わる遺伝子発現に影響を与えることを初めて明らかにした。

(2)大動脈および血液中への *P. gingivalis* 侵入はいずれのタイムポイントにおいても検出されなかった。*P. gingivalis* 抗原刺激により脾細胞の増殖活性、IL-6 産生量、抗 *P. gingivalis* IgG レベルの有意な上昇が認められた。サイトカインプロファイルの変化としては、感染群において IL-17、L-Selectin、TNF- α の有意な低下および ICAM-1、IGFBP-2、MMP-3、CXCL7 の有意な上昇が認められた。

(3)*P. gingivalis* のマウス腹腔への感染は血清 PCSK9 レベルを有意に上昇させると同時に血中の全コレステロール、LDL コレステロールレベルも上昇させた。LDL コレステロールレベルは PCSK9 レベルと有意な正の相関関係を示した。肝臓における *Pcsk9*、*Ldlr*、*Srebp2* 遺伝子の発現はいずれも *P. gingivalis* 感染群で上昇していた。

これらの研究結果より、代表的な歯周病原細菌 *P. gingivalis* 感染は全身の炎症を誘導させると共に、肝臓における脂質代謝制御遺伝子の発現に影響を与え、血清脂質のバランスを不安定にすることにより、動脈硬化症のリスクを高めることが示唆された。今後、関連する病原細菌の分子を特定し、歯周病が及ぼす全身疾患の予防戦略の立案に寄与したい。

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 12 件)

- (1) Domon H, Tabeta K, Nakajima T, Yamazaki K. Age-related alterations in gene expression of gingival fibroblasts stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. J Periodont Res. 査読有. 2014 in press. doi: 10.1111/jre.12134.
- (2) Aoki-Nonaka Y, Nakajima T, Miyachi S, Miyazawa H, Yamada H, Domon H, Tabeta K, Yamazaki K. Natural killer T cells mediate alveolar bone resorption and a systemic inflammatory response in response to oral infection of mice with *Porphyromonas gingivalis*. J Periodont Res. 査読有. 49(1):69-76, 2014. doi: 10.1111/jre.12080.
- (3) Miyazawa H, Tabeta K, Miyachi S, Aoki Y, Domon H, Honda T, Nakajima T, Yamazaki K. Effect of *Porphyromonas gingivalis* infection on post-transcriptional regulation of the low-density lipoprotein receptor in mice. Lipids in Health and Disease.

- 査読有 . 11:121, 2012.
doi:10.1186/1476-511X-11-121.
- (4) Okui T, Aoki Y, Ito H, Honda T, Yamazaki K. The presence of IL-17⁺/FOXP3⁺ double-positive cells in periodontitis. J Dent Res. 査読有 . 91(6): 574-579, 2012.
doi: 10.1177/0022034512446341.
- (5) Honda T, Takahashi N, Miyauchi S, Yamazaki K. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces miR-146a without altering the production of inflammatory cytokines. Biochem Biophys Res Commun. 査読有 . 420(4): 918-925, 2012.
doi: 10.1016/j.bbrc.
- (6) Miyashita H, Honda T, Maekawa T, Takahashi N, Aoki Y, Nakajima T, Tabeta K, Yamazaki K. Relationship between serum antibody titers to *Porphyromonas gingivalis* and hs-CRP levels as inflammatory markers of periodontitis. Archs oral Biol. 査読有 . 57(6): 820-829, 2012.
doi: 10.1016/j.archoralbio.
- (7) Miyauchi S, Maekawa T, Aoki Y, Miyazawa H, Tabeta K, Nakajima T, Yamazaki K. Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* and systemic cytokine profile in C57BL/6.KOR-ApoE^{shl} mice. J Periodont. Res. 査読有 . 47(3): 402-408, 2012.
doi: 10.1111/j.1600-0765.
- (8) Miyazawa H, Honda T, Miyauchi S, Domon H, Okui T, Nakajima T, Tabeta K, Yamazaki K. Increased serum PCSK9 levels are associated with periodontal infection but do not correlate with LDL cholesterol level. Clin Chim Acta. 査読有 . 413: 154-159, 2012.
doi: 10.1016/j.cca.
- (9) Tabeta K, Tanabe N, Yonezawa D, Miyashita H, Maekawa T, Takahashi N, Okui T, Nakajima T, Yamazaki K. Elevated Antibody Titers to *Porphyromonas gingivalis* as a Possible Predictor of Ischemic Vascular Disease. J Atheroscler Thromb. 査読有 . 18: 808-817, 2011.
http://dx.doi.org/10.5551/jat.6957.
- (10) Maekawa T, Takahashi N, Tabeta K, Aoki Y, Miyashita H, Miyauchi S, Miyazawa H, Nakajima T and Yamazaki K. Chronic oral infection with *Porphyromonas gingivalis* accelerates atheroma formation by shifting the lipid profile. PLoS ONE. 査読有 . (5): e20240, 2011.
doi: 10.1371/journal.pone.0020240.
- (11) Yamazaki K, Tabeta K and Nakajima T. Periodontitis as a risk factor for atherosclerosis. J Oral Biosci. 査読有 . 53(3): 221-232, 2011.
doi: org/10.1016/S1349-0079(11)80005-8.
- (12) Maekawa T, Tabeta K, Kajita-Okui K, Takahashi N, Honda T, Nakajima T and Yamazaki K. Increased expressions of C-reactive protein gene in inflamed gingival tissues could be derived from endothelial cells stimulated with interleukin-6. Arch Oral Biol. 査読有 . 56(11): 1312-1318, 2011.
doi: 10.1016/j.archoralbio.
- [学会発表](計24件)
- (1) Yamazaki, K. Periodontitis and Systemic Disease -New Insights into the Mechanisms. Kyudai Oral Bioscience 2014 -8th International Symposium-, March 1st, 2014, Fukuoka, Japan.
- (2) 山田ひとみ、宮沢春菜、奥井隆文、多部田康一、中島貴子、山崎和久. *Porphyromonas gingivalis* 感染は NKT 細胞のサイトカイン産生を誘導する . 第 138 回日本歯科保存学会 2013 年度春季学術大会、2013 年 6 月 27 日、福岡市.
- (3) 土門久哲、山田ひとみ、宮内小百合、宮沢春菜、中島貴子、多部田康一、山崎和久. *Porphyromonas gingivalis* 口腔感染マウスモデルにおいて小胞体ストレスは破骨細胞形成に関与し、歯槽骨吸収を誘導する . 第 138 回日本歯科保存学会 2013 年度春季学術大会、2013 年 6 月 27 日、福岡市.
- (4) 山崎和久: 歯周病と心血管病変リスクの関連 . ワークショップ「口腔内炎症性疾患と全身の関連」第 102 回日本病理学会総会、2013 年 6 月 7 日、札幌市.
- (5) 有松 圭、土門久哲、山田ひとみ、宮内小百合、宮沢春菜、皆川高嘉、中島麻由佳、中島貴子、多部田康一、山崎和久. *Porphyromonas gingivalis* 口腔感染マウスモデルで誘導されるインスリン抵抗性は脂肪組織および肝臓における炎

症反応と関連する. 第 56 回春季日本歯周病学会学術大会, 2013 年 6 月 1 日、東京.

- (6) 山崎和久、有松 圭、土門久哲、山田ひとみ、宮内小百合、宮沢春菜、皆川高嘉、中島麻由佳、中島貴子、多部田康一. *Porphyromonas gingivalis* 口腔感染はマウス腸内細菌叢を変動させインスリン抵抗性を誘導する. 第 56 回春季日本歯周病学会学術大会, 2013 年 6 月 1 日、東京.
- (7) Yamada H, Yamazaki K et al. Chronic stimulation with *Porphyromonas gingivalis* induced IL-4-producing NKT cells. 91st General Session & Exhibition of the IADR. March 20-23, 2013. Seattle, USA.
- (8) Yamazaki, K. Periodontal Disease and Atherothrombotic Disease; Lessons from Clinical and Basic Studies. The Forsyth Institute Seminar Series, January 16th, 2013, Boston, USA.
- (9) Miyazawa H, Tabeta K, Miyachi S, Aoki-Nonaka Y, Domon H, Honda T, Nakajima T, Yamazaki K. *Porphyromonas gingivalis* infection affects the posttranscriptional regulation of LDL receptor. 第 60 回国際歯科研究学会日本部会 (JADR) 総会・学術大会, 2012 年 12 月 13 日, 新潟市.
- (10) 山崎和久. 歯周疾患と動脈硬化性疾患の関わり - さらにエビデンス蓄積の必要性 -. <シンポジウム> 歯周病と全身の関わり. 日本歯科保存学会 2012 年度秋季学術大会 (第 137 回) 2012 年 11 月 22 日、広島市.
- (11) Yamazaki, K. Periodontal Disease and Atherothrombotic Disease; Lessons from Clinical and Basic Studies. The 7th Global COE International Symposium. November 12th-14th, 2012, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo.
- (12) Yamazaki, K. Periodontal Disease and Atherothrombotic Disease; Lessons from Clinical and Basic Sciences. First International Conference on *Porphyromonas gingivalis* and Related Bacterial Species. August 27-28, 2012, Nagasaki, Japan.
- (13) Yamazaki, K. Periodontal Disease and Atherothrombotic Disease; Lessons from Clinical and Basic Sciences. Special Lecture. July 11, 2012. Khon Kaen University School of Dentistry. Thailand.
- (14) 宮沢春菜、本田朋之、宮内小百合、土門久哲、奥井隆文、中島貴子、多部田康一、山崎和久. *Porphyromonas gingivalis* 感染マウスモデルにおいて PCSK9 産生が上昇し脂質プロファイルが変動する. 第 55 回春季日本歯周病学会学術大会, 2012 年 5 月 18 日, 札幌.
- (15) 宮内小百合、前川知樹、青木由香莉、宮沢春菜、多部田康一、中島貴子、山崎和久. *Porphyromonas gingivalis* 口腔感染による全身応答. - 血清中サイトカインプロファイルの変化 -. 第 45 回新潟歯学会総会, 2012 年 4 月 21 日、新潟市.
- (16) Yamazaki, K. Keynote Lecture "Periodontal Disease and Atherothrombotic Disease; Lessons from Clinical and Basic Sciences". Special Lecture. QOL International Symposium, February 9, 2012. Niigata.
- (17) 本田朋之、高橋直紀、宮内小百合、奥井隆文、多部田康一、中島貴子、山崎和久. *Porphyromonas gingivalis* LPS が microRNA 発現に及ぼす影響. 第 135 回日本歯科保存学会 2011 年度秋季学術大会, 2011 年 10 月 21 日、大阪.
- (18) 青木由香莉、宮下博考、宮内小百合、宮沢春菜、中島貴子、高橋直紀、前川知樹、多部田康一、山崎和久. *Porphyromonas gingivalis* 感染マウスモデルにおける炎症応答への NKT 細胞の関与. 第 135 回日本歯科保存学会 2011 年度秋季学術大会, 2011 年 10 月 20 日、大阪.
- (19) Yamazaki, K. Periodontal Disease and Atherothrombotic Disease; Lessons from Clinical and Basic Sciences. Special Lecture. 30th Annual Academic Session of Korean Division of International Association for Dental Research, Seoul, November 24, 2011, Korea.
- (20) Aoki Y, Nakajima T, Takahashi N, Maekawa T, Miyashita H, Miyachi S, Miyazawa H, Tabeta K, and Yamazaki K. NKT cells promote the inflammatory responses in *P. gingivalis*-infected mice. 59 回国際歯科研究学会日本部会 (JADR) 総会・学術大会, 2011 年 10 月 8 日、広島市.

(21) 宮内小百合、前川知樹、高橋直紀、多部田康一、青木由香莉、宮下博考、宮沢春菜、中島貴子、山崎和久. *Porphyromonas gingivalis* 口腔感染による脂質代謝関連遺伝子の変動. 第 54 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2011 年 9 月 24 日下関.

(22) 山崎和久: 歯周病と動脈硬化 - 患者データは因果関係を示すか - . <シンポジウム> ペリオドンタルメディシン研究の現状と展望 - 日本人におけるエビデンス - 第 54 回日本歯周病学会学術大会. 平成 23 年 9 月 24 日、下関市.

(23) Tabeta, T. Yamazaki, K. Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* accelerates atheroma formation by shifting the lipid profile Gordon Research Conference on Periodontal Diseases. July 19, 2011. Davidson College, USA.

(24) 山崎和久: 歯周疾患と心血管系疾患. 第 9 回補完医療を考える会. 平成 23 年 2 月 18 日, 大阪市大阪大学中之島センター.

[図書](計 5 件)

(1) 山崎和久・多部田康一 ザ・ペリオドンロジー第 2 版(和泉雄一・木下淳博・沼部幸博・山本松男編著) 第 1 章歯周疾患を正しく理解するための基礎知識 6. 歯周疾患の免疫学 21-26 ページ 永末書店, 2014 年.

(2) 山崎和久, 中島貴子: 臨床歯周病学第 2 版(吉江弘正, 伊藤公一, 村上伸也, 申基喆 編著). 2 編ベーシック編 第 13 章 歯周組織の病理変化, 146-155 頁, 医歯薬出版, 2013.

(3) 山崎和久: イラストで語る歯科医学最前線(吉江弘正 監修). 6. 歯周疾患が及ぼす冠動脈性心疾患のリスク 23-26 頁, クインテッセンス出版株式会社, 2013.

(4) 山崎和久, 中島貴子: 5 疾病の口腔ケア(藤本篤士、武井典子、片倉 朗、大野友久、糸田昌隆、杉山 勝、吉江弘正、小林芳友 編著). 急性心筋梗塞と口腔, 146-147 頁, 医歯薬出版, 2013.

(5) 山崎和久, 多部田康一, 中島貴子: ビジュアル歯周病を科学する(天野敦雄・岡賢二・村上伸也 編著) CHAPTER 4 歯周病病因論・宿主因子 1. 宿主免疫と歯周組織破壊 230-246 頁, クインテッセンス出版株式会社, 2012.

[その他]
ホームページ等

http://www.dent.niigata-u.ac.jp/yamazaki_lab/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 和久 (YAMAZAKI KAZUHISA)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 00182478

(2) 研究分担者

多部田 康一 (TABETA Koichi)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号: 20401763

中島 貴子 (NAKAJIMA Takako)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号: 40303143

土門 久哲 (DOMON Hisanori)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号: 00594350

(3) 連携研究者

中山 浩次 (NAKAYAMA Kohji)
長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 80150473