

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593073

研究課題名(和文) 如何にして歯周病が循環器疾患のリスクファクターとなるか

研究課題名(英文) Oral Vascular Functions Are Altered in Periodontitis and/or Stroke Disease Model

研究代表者

高橋 聡子 (WADA-TAKAHASHI, Satoko)

神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・講師

研究者番号：30301592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病の原因であるといわれるPorphyromonas gingivalis(P.g)により、口腔内の微小循環に変調が起こることを報告した。本実験結果では、脳卒中モデル(SHRSP)では口腔内の微小血管である歯肉微小血管弾性が低下する傾向にあった。後大動脈の摘出標本でも血管の弛緩反応の低下が認められた。また、P.g菌を感染させると、コントロールであるWKYよりも、高血圧モデルであるSHRSPに感染させた場合の方が歯槽骨の吸収が促進した。またWKYにP.g菌を感染させると、歯肉の循環が変化した。この二つのイベントは互いに独立した経路で起こっていると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We assessed alteration of vascular endothelial function by measuring gingival reactive hyperemia (GRH) on the oral microcirculation of lifestyle-related disease animal models such as Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat (SHRSP). GRH was measured by using a laser Doppler flowmetry on Wistar Kyoto rats (WKY), SHRSP, Porphyromonas gingivalis(P.g) infection to WKY (WKY+P.g), and P.g infection to SHRSP (SHRSP+P.g), respectively. GRH was decreased in WKY+P.g compared to WKY. However, GRH was significantly increased in SHRSP+P.g compared to SHRSP. Our results suggested that alteration of vascular endothelial function may occur in gingival tissue on both periodontitis and stroke animal models. Furthermore we examined P. gingivalis-induced alveolar bone loss in SHRSP and WKY. The results obtained confirmed that P. gingivalis-induced alveolar bone loss was increased in periodontal disease and/or "hypertension and stroke", which may have been associated with oxidative stress.

研究分野：医歯薬

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療学

キーワード：歯周病 循環器疾患 活性酸素

1. 研究開始当初の背景

近年、生活習慣病と歯周病との関連性が注目されている。歯周病そのものが生活習慣病であるという考え方だけでなく、歯周病が、死因疾患ともなる高血圧、動脈硬化といった循環器疾患を含む全身疾患を増悪させるリスクファクターとなる可能性が示されている。これまでに行われてきた歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) の感染が循環器疾患を悪化させるという報告は疫学的研究が殆どで、そのメカニズムの基礎的エビデンスの確立にはいたっていない。我々はこれまでに、反応性充血の測定を用いて脳卒中易発症性高血圧モデルラット (SHRSP) に *Pg* 菌を感染させると、歯肉の循環が変化することを確認している。しかし、この変化の詳細や全身の血管の変化、また活性酸素との関連性などのメカニズムは明らかになっていない。したがって、これらの実験技術を駆使し、SHRSP に *Pg* 菌を感染させたモデルを使って、歯周組織循環障害と全身血管の機能障害の解析、さらには血管傷害への活性酸素の関与の解明が行える素地が整ったため、この研究に着手するに至った。

2. 研究の目的

我々がこれまでに反応性充血の測定を用いて確認してきた SHRSP に対する *Pg* 菌感染の歯肉の循環への影響は循環器疾患と歯周病との関連性を解明する上で非常に重要な事象であるといえる。我々は、歯周病治療に対する患者の意識を高めるために必要なエビデンスを求め、また、歯科医学発展に貢献すべく、これまでに明らかになっていない「全身疾患に対して歯周病菌がリスクファクターとしてどのように作用するのか」を明らかにすることの必要性に着目し、本研究を着想するに至り、以下の項目の解明を目的とした。

- (1) 高血圧症が歯肉微小循環にどのような影響を及ぼすか。
- (2) *Pg* 感染により歯肉微小循環がどのような影響を受けるか。
- (3) 高血圧症と歯周病の進行は歯槽骨吸収ではどのような影響を与えるか。
- (4) 高血圧症と歯周病の進行は全身の血管の反応性にどのような影響を与えるか。
- (5) 全身の酸化ストレスの程度はどうか。

3. 研究の方法

- (1) 反応性充血測定による高血圧症の歯肉微小循環に対する影響の解析として、レーザードップラー法を用い、SHRSP の歯肉反応性充血を測定した。

ラット (WKY) の体重測定後、麻酔下で口蓋歯肉を測定用プローブによる 1 分間圧迫解放後の反応性充

血をレーザードップラー血流計により測定した。その後、アセチルコリン、ニトログリセリンの 2 種の薬物を粘膜適用させ、血管機能検査を行った。測定は 2 週間おきに行い、24 週齢まで経日的な変化を追った。

SHRSP でも同様の測定を行い、高血圧症が歯肉微小循環および影響を解析した。

- (2) 反応性充血測定による *Pg* 菌感染の歯肉微小循環に対する影響の解析として、SHRSP, WKY 群に *Pg* 菌を感染させ、(1) と同様に歯肉微小循環がどのような影響を受けるかを解析した。
- (3) 骨吸収量測定による高血圧症と歯周病の進行との関連の解析として実験(1), (2) で用いた WKY, SHRSP を用い、24 週齢で反応性充血測定後、ジエチルエーテル麻酔下で断頭し、下顎骨を摘出した。オートクレーブにて乾燥させた後に、骨吸収量を測定し、歯周病の進行と高血圧症との関係を解析した。
- (4) 摘出血管の等尺性張力変化測定 (マグヌス法) による血管機能の解析として、実験(3) で下顎骨を摘出する際に、同時に後大動脈を摘出した。摘出した血管は 37 のクレプス溶液 (マグヌス装置) 内に懸垂し、1.0 g の負荷をかけて等尺性張力変化を測定した。ノルアドレナリン 10^{-5} M を添加し、最大収縮反応時にアセチルコリンを 10^{-8} M から 10^{-4} M まで段階的に添加して、内皮依存性の血管弛緩反応を観察した。さらにニトログリセリン 10^{-6} M で血管平滑筋の弛緩反応を確認した。これらの反応から、*Pg* 菌の影響が全身の血管に及んでいるかどうかを機能的に解析した。さらに、これら血管機能が活性酸素の消去剤であるスーパーオキシドディスムターゼによっても影響を受けるかどうかを解析した。
- (5) 全身の血管の傷害程度の解析するために、WKY, SHRSP, それぞれに *Pg* 菌感染させたモデルの血管に、麻酔下でレジンを注入し、血管鋳型標本を作製した。

実験のスケジュールは以下の図の通りである。

図1 実験スケジュール



4. 研究成果

歯周病と活性酸素による酸化ストレスとの関連性を示す報告は以前からあったが、その因果関係の解明はいまだ十分ではない。しかし、1999 年の Ross らによる報告は酸化ス

トレスが原因でもある動脈硬化の形成に炎症が関わるということを示し、それ以降感染症と動脈硬化に関する解析が活発に行われた。歯周病についても大規模な疫学調査が行われ、関連が認められた。また *Pg* 菌は、歯周炎の発症、増悪に關する最も重要な細菌で、著名な歯周病原菌の一つである。*Pg* 菌は、歯槽骨の吸収を促進する事によって歯周病の進行に關するグラム陰性嫌気性桿菌である。本研究では、歯周病原細菌感染による歯槽骨吸収と、酸化ストレスが關わっている高血圧、脳卒中などの血管系疾患に与える影響を解明するため、酸化ストレスが亢進している SHRSP の *Pg* 菌誘発性の破骨細胞による歯槽骨吸収量の検討を行った。また、我々はこれまでに、口腔内微小循環と全身の循環器疾患との関連性を測定可能にするため、四肢の血流の反応性充血を測定するプレチスモグラフィの口腔循環系への適応に成功した。この手法を用いて、SHRSP での口腔内循環の変化を確認した。本研究では、この手法に、さらに *P.g* 菌を感染させた動物モデルを用いることにより、歯周病菌感染による歯肉微小循環機能の変調を確認した。SHRSP でも同様の実験を行い、歯周病、高血圧による脳梗塞、そして活性酸素による酸化ストレスとの関連性について検討を加えた。

本研究での結果は以下のとおりである。

- (1) 経日的に血圧を測定したところ、SHRSP では収縮期血圧、拡張期血圧ともに経日的に著しく増加した。この血圧上昇は *Pg* 菌感染により抑制された。
- (2) 歯槽骨吸収量の測定結果から、*Pg* 菌感染による骨吸収は WKY と比較して SHRSP においてさらに促進した。
- (3) 口腔内の反応性充血の測定結果から、*Pg* 菌感染による口腔内の血管の反応性の低下が示された。
- (4) 摘出血管を用いた実験から、SHRSP では血管内皮依存性の弛緩反応が低下することが示された。この低下はスーパーオキシドの消去剤であるスーパーオキシドディスムターゼにより回復した。

歯周病菌である *Pg* 菌を感染させると WKY に感染させた場合よりも SHRSP に感染させた場合の方が歯槽骨の吸収が促進し、WKY に *Pg* 菌を感染させると、歯肉の循環系の変調が惹き起こされるという結果が得られた。*Pg* 菌は内毒素である LPS を介して歯槽骨の吸収を促進するが、その経路の活性化に活性酸素による酸化ストレスの関与が報告されており、活性酸素レベルの亢進したモデルである SHRSP においては、歯槽骨吸収が、より促進したと考えられる。一方、口腔内血管の反応性は *Pg* 菌感染により変調をきたした。*Pg* 菌はアテローム性動脈硬化症の病巣部で見出されており、また、血管内皮に侵入することが知られている。このことから、血管内に侵

入した *Pg* 菌により血管機能への変調が誘発された可能性が示唆される。この血管機能に対する作用は、口腔内血管のみならず、大血管である後大動脈の摘出血管標本でも確認できたことから、口腔内に感染した *Pg* 菌が、局所のみならず全身へ影響を及ぼした可能性が示唆されたことは興味深い。また、SHRSP の摘出血管ではアセチルコリンによる弛緩反応が抑制されたが、この反応がスーパーオキシドディスムターゼにより抑制されたことから、この反応は可逆性であり、さらにスーパーオキシドアニオンラジカルが關与していることが確認できた。SHRSP への *Pg* 菌感染により、再び血管は拡張反応を示したが、*Pg* 菌 LPS によるマクロファージ刺激により誘導型一酸化窒素合成酵素 iNOS が誘導されることから、iNOS 由来の非生理的 NO の多量な産生により、NO とスーパーオキシドラジカルとの反応がおこり、相対的に収縮に關するスーパーオキシドラジカルが減少した結果であると推測される。これらのことより、全身疾患の素養のある患者が歯周病菌に感染した場合には、歯周組織とその他全身の血管機能変調とそれに続く破綻が年齢依存的に進展している可能性がある。

今回の結果では、歯槽骨吸収と血管弛緩機能の抑制が認められたが、この二つのイベントは互いに独立した経路で起こっていると考えられる。しかしながら、口腔内の微小血管反応が、大血管の反応とリンクした結果を示していることから、高血圧患者においても、本実験の方法論を用いることにより、口腔内で簡便に全身の血管機能の変化を予測することができるという可能性も示唆された。

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 20 件)

Yoshino F, Yoshida A, Nakajima A, Wada-Takahashi S, Takahashi S-S, Lee M-C: Alteration of the redoxstate with reactive oxygen species for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *PLoS ONE*, 査読有, **8(12)**: 1-6,2013.
doi:10.1371/journal.pone.0082834
Kobayashi K, Maehata Y, Okada Y, Kusubata M, Hattori S, Tanaka K, Miyamoto C, Yoshino F, Yoshida A, Tokutomi F, Wada-Takahashi S, Komatsu T, Otsuka T, Takahashi S-S, Lee M-C: Medical-grade collagen peptide in injectables provides antioxidant protection. *Pharmaceutical Development and Technology*, 査読有, 2013

[Epub ahead of print]
doi:10.3109/10837450.2013.860547.
Yoshida A, Yoshino F, Makita T, Maehata Y, Higashi K, Miyamoto C, Wada-Takahashi S, Takahashi S-S, Takahashi O, Lee M-C: Reactive Oxygen Species Production in Mitochondria of Human Gingival Fibroblast Induced by Blue Light Irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 査読有, **129**: 1-5, 2013. doi:10.1016/j.jphotobiol.2013.09.003
徳富文彬, 高橋聡子, 杉山秀太, 宮本千央, 吉田彩佳, 小林 杏, 前畑洋次郎, 遠山歳三, 吉野文彦, 浜田信城, 高橋俊介, 李 昌二: 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) に対する AOB の効果. 第 12 回 AOB 研究会プロシーディングー抗酸化に期待すること, 査読無, 29-32, 2013
Miyake S, Wada-Takahashi S, Honda H, Takahashi S-S, Sasaguri, Sato S, Lee M-C: Stress and chewing affect blood flow and oxygen levels in the rat brain. *Archives of Oral Biology*. 査読有, **57(11)**:1491-1497,2012. doi:10.1016/j.archoralbio.2012.06.008
Miyamoto C, Maehata Y, Ozawa S., Ikoma T, Kubota E, Izukuri K, Kato Y, Hata R, Lee M-C: Fasudil Suppresses Fibrosarcoma Growth by Stimulating Secretion of the Chemokine CXCL14/ BRAK. *Journal of Pharmacological Sciences*. 査読有, **120(3)**:241-9, 2012. doi:10.1254/jphs.12177FP
Ikoma T, Ozawa S, Suzuki K, Kondo T, Maehata Y, Lee M-C, Hata R-I, Kubota K.: Calcium-calmodulin signaling induced by epithelial cell differentiation upregulates BRAK/CXCL14 expression via the binding of SP1 to the BRAK promoter region. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 査読有, **420(2)**: 217-22 2012, doi:10.1016/j.bbrc.2012.01.157
Yoshino F, Yoshida A, Okada E, Okada Y, Maehata Y, Miyamoto C, Kishimoto S, Otsuka T, Nishimura T, Lee M-C: Dental resin curing blue light induced oxidative stress with reactive oxygen species production. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 査読有, **114**: 73-78, 2012. doi:10.1016/j.jphotobiol.2012.05.012
Toyama T, Todoki K, Takahashi Y, Watanabe K, Takahashi S-S, Sugiyama S, Lee M-C, Hamada N: Inhibitory effects of Jixueteng on P. gingivalis-induced bone loss and osteoclast differentiation. *Archives of Oral Biology*. **57(11)**: 1529-1536, 2012. doi:10.1016/j.archoralbio.2012.05.011

Sugiyama S, Takahashi S-S, Tokutomi F, Yoshida A, Kobayashi K, Yoshino F, Wada-Takahashi S, Toyama T, Watanabe K, Hamada N, Todoki K, Lee M-C: Gingival vascular functions are altered in type 2 diabetes mellitus model and/or periodontitis model. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 査読有, **51(2)**: 108-113, 2012. doi:10.3164/jcbtn.11-103
Saita M, Kobayashi K, Yoshino F, Hase H, Nonami T, Kimoto K, Lee M-C: ESR investigation of ROS generated by H2O2 bleaching with TiO2 coated HAp. *Dental Materials Journal*. 査読有, **31(3)**: 458-464, 2012. doi:10.4012/dmj.2011-192
Yoshino F, Yoshida A, Wada-Takahashi S, Sugiyama S, Tokutomi F, Maehata Y, Miyamoto C, Komatsu T, Takahashi S-S, Kobayashi K, Lee M-C: Assessments of salivary antioxidant activity using electron spin resonance spectroscopy. *Archives of Oral Biology*. 査読有, **57(6)**: 654-662, 2012. doi:10.1016/j.archoralbio.2011.12.0
高橋聡子, 徳富文彬, 杉山秀太, 宮本千央, 吉田彩佳, 小林 杏, 前畑洋次郎, 熊田秀文, 吉野文彦, 浜田信城, 高橋俊介, 李 昌二: 歯周病原細菌感染による歯肉循環変化/脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いた解析. 第 11 回 AOB 研究会プロシーディングー酸化ストレス症候群に克つ -, 査読無, 33-36, 2012.
Komatsu T, Kurihara T, Ito Y, Lee M-C, Miyagi A, Ikeda M.: Oral characteristics of a patient with Ekman-Westborg-Julin trait: a case history. *Special Care Dentistry*. 査読有, **32(2)**: 70-74, 2012.
Ohno A, Yoshino F, Yoshida A, Hori N, Ono Y, Kimoto K, Onozuka M, Lee M-C: Soft-food diet induces oxidative stress in the rat brain. *Neuroscience Letters*, 査読有, **508(1)**: 42-46, 2012. doi:10.1016/j.neulet.2011.12.015
Yoshino F, Yoshida A, Umigai N, Kubo K, Lee M-C: Crocetin reduces the oxidative stress induced reactive oxygen species in the SHRSPs brain. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 査読有, **49(3)**: 182-187, 2011. doi:10.3164/jcbtn.11-01
Yoshino F, Yoshida A, Sugiyama S, Tokutomi F, Miyamoto C, Maehata Y, Kobayashi K, Wada-Takahashi S, Maetani T, Okada E, Okada Y, Komatsu T, Takahashi S-S, Wan J, Lee M-C: Assessment of Anti-Aging Effects of Fish Products Peptide in Middle-Aged Subjects. *Anti-Aging Medicine*, 査読有, **8(4)**: 48-52, 2011. doi:10.3793/jaam.8.48

Hata M, Kobayashi K, Yoshino F, Yoshida A, Sugiyama S, Miyamoto C, Tokutomi F, Maehata Y, Wada-Takahashi S, Takahashi S-S, Komatsu T, Yoshida K, Lee M-C: Direct Assessment of the Antioxidant Properties of Midazolam by Electron Spin Resonance Spectroscopy. *Journal of Anesthesia*. 査読有, **25** (5): 765-769, 2011. doi:10.1007/s00540-011-1184-6
Yoshida A, Yoshino F, Tsubata M, Ikeguchi M, Nakamura T, Lee M-C: Direct assessment by electron spin resonance spectroscopy of the antioxidant effects of French maritime pine bark extract in the maxillofacial region of hairless mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 査読有, **49** (2):79-86, 2011. doi: 10.3164/jcfn.10-103
Kobayashi K, Maehata Y, Kawamura Y, Kusubata M, Hattori S, Tanaka K, Miyamoto C, Yoshino F, Yoshida A, Wada-Takahashi S, Komatsu T, Takahashi S-S, Lee M-C: Direct assessments of the antioxidant effects of the novel collagen peptide on reactive oxygen species using electron spin resonance spectroscopy. *Journal of Pharmacological Science*, 査読有, **116** (1): 97-106, 2011.

〔学会発表〕（計 15 件）

Tokutomi F, Wada-Takahashi S, Sugiyama S, Takahashi S-S, Sato T, Toyama T, Hamada N, Lee M-C: Oral Vascular Functions are Altered in Periodontitis and/or Stroke Disease Model. 2012 FDI Annual World Dental Congress, Hong Kong, 2012. 8. 29-9.01.
李 昌一, 齊田牧子, 金子純也, 佐藤武則, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井 孝, 浜田信城, 木本克彦, 長崎幸夫: レドックスインジェクタブルゲルによる口腔内レドックス治療へのアプローチ. つくば医工連携フォーラム 2014, つくば, 2014. 1. 28.
齊田牧子, 金子純也, 佐藤武則, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井 孝, 浜田信城, 李 昌一, 長崎幸夫, 木本克彦: レドックスインジェクタブルゲルによる口腔内レドックス治療の開発. 第 143 回神奈川歯科大学学会例会, 横須賀, 2014. 1. 12.
宮本千央, 生駒丈晴, 小澤重幸, 高橋俊介, 高橋聡子, 吉野文彦, 吉田彩佳, 畑隆一郎, 李 昌一, 前畑洋次郎: 頭頸部扁平上皮癌における ROCK 阻害剤による CXCL14/BRAK を介した抗腫瘍効果の検討. 神奈川歯科大学学会 第 143 回例会, 横須賀, 2014.1.9.
石井康鉉, 松尾雅斗, 星 憲幸, 木本克彦, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井孝: 光機能化処理におけるインプラント周囲炎への抑制効果について. 神奈川歯科大学学会 第 48 回総会, 横須賀, 2013.11.30.

吉野文彦, 吉田彩佳, 高橋俊介, 高橋聡子, 前畑洋次郎, 宮本千央, 李 昌一: 化学療法において併発する口内炎における活性酸素評価. 神奈川歯科大学学会 第 48 回総会, 横須賀, 2013.11.30.
高橋俊介, 杉山秀太, 高橋聡子, 吉野文彦, 前畑洋次郎, 宮本千央, 吉田彩佳, 李 昌一, 松尾雅斗, 遠山歳三, 佐藤武則, 渡辺清子, 浜田信城: 2 型糖尿病による歯肉循環調整機能(血管弾性)の変化. 神奈川歯科大学学会 第 48 回総会, 横須賀, 2013.11.30.
吉田彩佳, 吉野文彦, 前畑洋次郎, 宮本千央, 高橋聡子, 高橋俊介, 李 昌一: 歯科治療に用いられる青色光照射が血管平滑筋へおよぼす影響. 第 13 回 AOB 研究会, 台東区, 2013.7.12.
高橋俊介, 高橋聡子, 松尾雅斗: 光機能化処理インプラントにおける実験的炎症時の周囲組織変化について. 第 55 回 歯科基礎医学会学術大会・総会, 岡山, 2013.9.20-22.
徳富文彬, 高橋聡子, 杉山秀太, 宮本千央, 吉田彩佳, 小林 杏, 前畑洋次郎, 遠山歳三, 吉野文彦, 浜田信城, 高橋俊介, 李 昌一: 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) に対する AOB の効果, 第 12 回 AOB 研究会, 京都, 2012.6.29.
徳富文彬, 高橋聡子, 宮本千央, 遠山歳三, 杉山秀太, 吉田彩佳, 小林 杏, 前畑洋次郎, 吉野文彦, 高橋俊介, 浜田信城, 李 昌一: 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) への歯周病現細菌感染による循環調節機能変化の解析, 第 12 回日本抗加齢医学会総会, 横浜市, 2012.6.22-24.
松尾雅斗, 高橋俊介, 杉山秀太, 高橋聡子, 李 昌一, 浜田信城: 微小循環からみた糖尿病と歯周疾患. 神奈川歯科大学学会. 神奈川歯科大学学会 第 46 回 総会, 横須賀, 2011. 12. 3.
遠山歳三, 塗々木和男, 渡辺靖子, 高橋俊介, 杉山秀太, 熊田秀文, 石川恵里子, 李 昌一, 浜田信城: 生薬「鶏血藤」の *P. gingivalis* により誘導される骨吸収に対する抑制効果. 神奈川歯科大学学会 第 46 回 総会, 横須賀, 2011. 12. 3.
高橋聡子, 徳富文彬, 杉山秀太, 遠山歳三, 小林 杏, 浜田信城, 高橋俊介, 李 昌一: 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) における歯周病感染による口腔内循環変化の解析. 第 64 回日本酸化ストレス学会学術集会, 虻田郡, 2011. 7. 2
高橋聡子, 徳富文彬, 杉山秀太, 宮本千央, 吉田彩佳, 小林 杏, 前畑洋次郎, 熊田秀文, 吉野文彦, 浜田信城, 高橋俊介, 李 昌一: 歯周病感染による歯肉循環変化/脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いた解析. 第 11 回 AOB 研究会, 虻田郡, 2011. 7. 1.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 聡子 (WADA-TAKAHASHI, Satoko)
神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・
講師
研究者番号: 30301592

(2) 研究分担者

高橋 俊介 (TAKAHASHI, Shun-suke)
神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・
准教授
研究者番号: 60206810

(3) 研究分担者

李 昌一 (Lee, Masaichi Chang-il)
神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・
教授
研究者番号: 60206810

(4) 研究分担者

浜田 信城 (Hamada, Nobushiro)
神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・
教授
研究者番号: 20247315

(5) 研究分担者

松尾 雅斗 (Matsuo, Masato)
神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・
准教授
研究者番号: 30190416