

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：32710
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2011～2013
課題番号：23593111
研究課題名(和文)唾液分泌障害に対するレスベラトロールの効果の検討

研究課題名(英文)Effects of resveratrol on salivary secretion

研究代表者

梁 洪淵 (Ryo, Koufuchi)

鶴見大学・歯学部・講師

研究者番号：10298268

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)：レスベラトロールの摂取による唾液分泌促進効果を検討すると共に糖や脂質の代謝改善が認められるかについて、シェーグレン症候群罹患患者9名を対象に二重盲検比較試験を用い検討した。1日に300mgを摂取した結果、摂取前に比較して摂取することにより唾液分泌量は増加傾向を示したが、プラセボ群においては唾液分泌量に差を認めなかった。加えて、ホモシステイン、HbA1c、IL-6は有意差をもって減少したが、LDL-CやPWVは明らかな増加を示した。

研究成果の概要(英文)：Dry mouth is a condition associated with reduced salivary secretion. This study was conducted to test if resveratrol affects salivary secretion and glucose and lipid metabolism. Nine patients were given resveratrol orally at a dosage of 76mg/day for 1 month, and salivary secretion and glucose and lipid were analyzed before and after treatments. Homocysteine, HbA1c and IL-6 showed a significant decrease when the amount before intake was compared with that after 1 month. In addition, LDL-C and PWV results showed a significant increase after 1 month.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：ドライマウス 口腔乾燥症 レスベラトロール 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景 唾液分泌量の低下により生じる口腔乾燥症(ドライマウス)は唾液腺機能不全による著しい乾燥症状を呈し、齲蝕や歯周病のみならず舌痛、味覚障害、口角炎、口腔不快感、誤嚥性肺炎、摂食嚥下障害などの臨床症状を呈する疾患であり、その病因の詳細な成立機序は不明である。研究代表者が担当する鶴見大学歯学部附属病院ドライマウス専門外来では現在までに受診した5,400人の統計学的な解析が行われており、シェーグレン症候群(SS)などの自己免疫疾患による唾液腺破壊からドライマウスを訴える患者は全体の1割を占め、残りの9割はSS以外の何らかの病因により唾液分泌量の低下や質の異常を来し発症することが明らかとなってきた。加えて、このデータ解析によりドライマウス発症の病的背景として高血圧や動脈硬化、糖尿病等の生活習慣病に起因している症例が大多数を占めていることが推察されている。糖尿病や高血圧などの生活習慣病は加齢に伴い発症する疾患であり、その要因の一つとして酸化ストレスの関与が多く論文で報告されている。一方、ポリフェノールの一つであるレスベラトロールは、カロリー制限(CR: Calorie Restriction)した時と同様にサーチュインを活性化し、酵母、線虫やマウスの寿命を延長する(Nature, 444: 337-422, 2006)だけでなく、AMPKの活性化、PGC1-の増大、ミトコンドリアの数の増加・機能が活性化し、遺伝子の是正、抗炎症作用、抗糖尿病作用、抗がん作用や抗アルツハイマー病などを示すことが報告され、サーチュイン活性化の模倣薬が臨床試験Phaseの段階である。予備実験として、ドライマウスモデルマウスであるNODマウスにレスベラトロールを摂取させた際の唾液分泌量を検討した結果、非摂取群は唾液分泌量の減少を認めたが、摂取群は唾液分泌量の減少を抑制しただけでなく増加を認めた。さらに、唾液腺でのSirt1活性化は非摂取群と比較して摂取群において増加したことが示された。このような予備的な実験結果を基に本研究課題を立案した。研究代表者が所属する講座では、これまで唾液腺組織を中心に組織障害のメカニズムを解明すると共に、その治療法の開発に従事し(Nature 441:885-9, 2006, Mol.Cell. Bio. 26: 2924-35, 2006, J.Immunol. 169:1050-7, 2002)、唾液腺のside population細胞から分泌する液性因子は唾液分泌障害に対する治療効果が認められることを報告してきた。このように、これまで蓄積してきた研究成果を十二分に活かし、当該研究であるレスベラトロールの唾液分泌に与える効果を検証した。

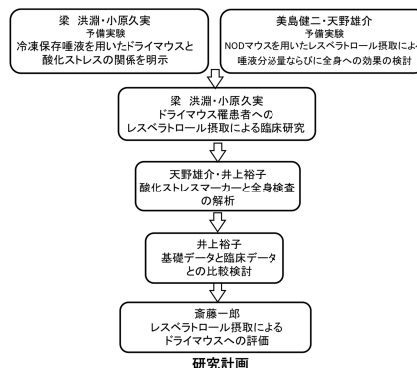
ドライマウスへの対処法の現状は、人工唾

液の使用、ムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニストの薬剤が処方されているが、対症療法が奏功しない症例や副作用を認めることも多く、さらに処方に制限があることから本症の唾液分泌障害を改善する対処法が求められている背景より、本研究ではドライマウスに対するレスベラトロール摂取による唾液分泌障害への効果の検討を実施した。

2. 研究の目的 加齢や様々な要因により発症する口腔乾燥症(ドライマウス)は、唾液分泌量の低下と共に続発症として舌炎、口角炎、味覚異常などを呈し高齢者のQOL(Quality of Life)を著しく低下させる。ドライマウスの詳細な成立機序は不明であるが、本症の病的背景として生活習慣病に起因することが当外来の統計学的解析により推察されている。一方、近年の老化研究のトピックスとしてSirt1分子の制御は哺乳類の寿命延長効果を示すことが示唆されている。Sirt1は唾液腺と同じ外分泌腺である膵臓からのインスリンの分泌を改善することにより2型糖尿病を改善することが報告されているが(Nature, 440: 944-948, 2006)最近ではこのSirt1を活性化する因子としてポリフェノール類であるレスベラトロールの効果も報告されている(Nature 425: 191-5, 2003)。予備的検討として行ったレスベラトロール投与マウスではSirt1の活性化を介した唾液分泌上昇を認めたことより、当外研究ではドライマウス患者を対象にSirt1活性化促進因子としてのレスベラトロール摂取による唾液分泌障害に対する効果の検討を行った。

3. 研究の方法

平成23年度 既に冷凍保存されているドライマウスの唾液を選別するために、確実にSSと診断されている群(SS群)、非SSであるがSSと同程度の唾液分泌低下を認める疾患対象群、唾液分泌量が正常な群の3群に分類後、各50例ずつサンプリングし、酸化ストレスマーカーでDNAの損傷マーカーである8-OHdG、脂質の過酸化過程において生成される脂質ペルオキシドであるHELによる酸化ストレスを検出する予備的研究を行った。



ドライマウスの検査：外来受診者全ては、ドライマウス用の問診票を用いて主観的評価を行い、加えて客観的評価として唾液量の検査である安静時唾液と刺激時唾液（ガムテスト、サクソテスト）による唾液分泌量を測定し、ドライマウスにより増加することが報告されている口腔内のカンジダ菌を舌表面より検出し、さらに唾液分泌量が減少することでもその能力が低下すると報告されている反復自己唾液検査を実施した。加えて、ドライマウスにより発症する口角炎、舌炎などを含めた口腔粘膜の所見を視診することにより、ドライマウスの診断ならびにドライマウスに起因する症状を明らかにすることが可能となることから、冷凍保存されている唾液サンプルのデータを検索した。なお、平成24年度に実施を予定した臨床研究の際にも、同様の項目を検査し、レスベラトロール摂取前後によるデータの比較検討を行った。

酸化ストレスマーカーの検出：3群に分類した唾液 100 μ L を遠心分離後、唾液上清を用いて8-OHdGとHELを用いて唾液分泌障害に対する酸化ストレスの関連について病態解析ならびに酸化ストレスの侵襲程度を評価した。

ドライマウスモデルマウスを用いたレスベラトロール摂取による唾液分泌量ならびに全身への効果の検討

レスベラトロールは Sirt1 を活性化し CR 模倣薬として注目されているポリフェノールの一種で、Sirt1 を活性化することにより寿命延長効果ならびに糖や脂質代謝、抗炎症作用などを示すことが知られている。ドライマウスモデル(NOD)マウスを用いた予備的実験として、既に唾液分泌量、体重の変化、唾液腺への Sirt1 の活性化を測定していることから、実験規模を拡大して NOD マウスのレスベラトロール摂取による唾液分泌障害への効果、糖・脂質代謝など全身への影響を把握できる項目を用いて摂取前後の比較検討を行った。

マウスの唾液分泌量測定方法は、餌に含有したレスベラトロールを1ヶ月間摂食させ、唾液分泌量の測定を行った。唾液はキャピラリー（DURAN）を用いて採取し、15分間の総容量を測定し、マウスの1gあたりの唾液分泌量を算出した。計量後の試料は-80の冷凍庫へ保存する。加えて、冷凍した試料は唾液腺を含めた各臓器の Sirt1 の活性化度を測定し確認した。

平成24年度 前年度の冷凍保存サンプルを用いたドライマウスと酸化ストレスの関係について検証し、加えて NOD マウスのレスベラトロール摂取前後の唾液分泌量、唾液腺における Sirt1 の活性化や、血液を検体とし

た糖・脂質代謝の変化について比較検討した。その結果をもとに、鶴見大学歯学部附属病院ドライマウス専門外来を受診するドライマウス患者を対象に、レスベラトロールを2ヶ月間摂取することによる唾液分泌障害への効果の検討ならびにレスベラトロール摂取より改善を認めると報告されている糖・脂質代謝を含む検査項目を血液ならびに尿を用いて施行し、それらの摂取前後の検査データと問診票による主観的評価の変化を統計学的な処理を用いて検討した。

平成25年度

平成23、24年度における予備的実験ならびに臨床研究の結果の評価を行い、前年度からの計画を引き続き用量を変更して臨床研究を実施し、レスベラトロールの唾液分泌障害に対する効果を期待した。今回の研究ではポリフェノールの一種であるレスベラトロールが、唾液分泌量の増加を期待できる機能性食品としてドライマウスやドライマウスに伴い続発する様々な症状の緩和に対応する可能性を見だし、臨床において対処法の選択肢が広がることを検証した。

4. 研究成果 研究に用いたレスベラトロールは低用量(200mg/日)と高用量(300mg/日)に分類して検討した。低用量の対象はシェーグレン症候群罹患患者5名、用いたレスベラトロールは1カプセルに12.5mg、1日に200mgを1か月間摂取した。(1錠にレスベラトロール12.5mg、総ポリフェノール75mg含有されているため、レスベラトロールを200mg摂取した際には総ポリフェノールとして1200mg含有)

低用量の摂取前後の比較では、唾液分泌量の増加は有意な差を認めなかった。問診票の項目も含め検査項目に有意差が認められる項目はなかった。しかしながら、MDA、HDL-C、コルチゾールは改善傾向を示す項目として示された。

つぎに高レスベラトロールの摂取による唾液分泌促進効果を検討すると共に、レスベラトロールの作用として知られている糖や脂質の代謝に改善が認められるかについて検討した。対象であるシェーグレン症候群罹患患者9名に対して二重盲検比較試験を用いて研究した。レスベラトロールは1カプセルに76mg、1日に300mgを摂取した。測定項目は低用量の検査項目以外に抗SS-抗体、抗SS-B抗体、抗核抗体、IgG、アミラーゼ、IL-6、血算8種、酸化ストレスマーカー、PWV(Pulse Wave Velocity)、糖代謝、脂質代謝、LDL-Cなどの検査と問診票により摂取前後ならびにプラセボ摂取との比較検討をした。(検査項目を表に記す)

検査項目(低用量)

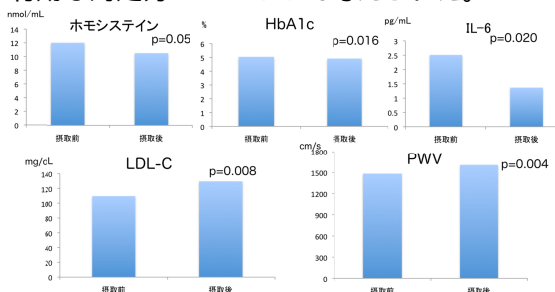
唾液分泌量	体重
コルチゾール精密測定	体脂肪率
総ホモシステイン	脂肪量
高感度 CRP	除脂肪量
HDL-C	筋肉量
LDL-C	体水分量
中性脂肪	基礎代謝量
I G F -1	内蔵脂肪レベル
D H E A - s	BMI
血糖値	肥満度
アディポネクチン	レプチン
MDA-LDL	PWV
8-OHdG(尿)	血圧
HEL (尿)	問診票(全身、口腔)

検査項目(高用量)

唾液分泌量	血算 8 種
コルチゾール精密測定	抗核抗体
総ホモシステイン	RF
高感度 CRP	抗 SS-A
HDL-C	抗 SS-B
LDL-C	I g G
ALT	アミラーゼ
中性脂肪	IL-6
NEFA(FFA)	体脂肪率
グルコース	脂肪量
血糖値	除脂肪量
インスリン	筋肉量
HOMA	体水分量
HbA1c	基礎代謝量
アディポネクチン	内蔵脂肪レベル
レプチン	BMI
MDA-LDL	血圧
PWV	W/H

含有サプリメント摂取群では摂取前に比較して摂取することにより唾液分泌量は増加傾向を示したが、プラセボサプリメントを摂取することでは唾液分泌量に差を認めなかった。加えて、ホモシステイン、HbA1c、IL-6 は有意差をもって減少したが、LDL-C や PWV は明らかに増加した。問診票においては舌が痛いことに有意に改善 (p=0.039) を

認めた。これらのことより用量の高いレスベラトロールを摂取することにより唾液分泌量は増加させる傾向を示した。酸化ストレス項目に変化を認めなかったが、IL-6 などの炎症関連項目は有意に軽減し、脂質糖代謝も改善傾向を示し、舌の痛みも改善したことからレスベラトロールの摂取は唾液分泌障害に有効な対処方の一つとして考えられた。



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 4 件)

Sakano K., Ryo K., Tamaki Y., Nakayama R., Hasaka A., Takahashi A., Ebihara S., Tozuka K., Saito I.: Possible benefits of singing to the mental and physical condition of the elderly. *BiopSyc. Med.* 8: 2014.

Koufuchi Ryo, Ayako Takahashi, Ai Nimi, Yoh Tamaki, Mayumi Ohnishi-Kameyama, Hiroko Inoue, Ichiro Saito. Therapeutic effects of isoflavones on impaired salivary secretion. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition.* in press
Hiroko Inoue, Kenji Mishima, Sachi Yamamoto, Ryoko Ushikoshi-Nakayama, Yoichi Nakagawa, Ken Yamamoto, Koufuchi Ryo, Fumio Ide, Ichiro Saito. Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of Epstein-Barr virus reactivation as a risk factor for Sjogren's syndrome. *Journal of Immunology* 188: 4654-4662, 2012. DOI: 10.4049

Koufuchi Ryo, Atsuko Ito, Rie Takatori, Yoshinori Tai, Kazumune Arikawa, Takashi Yamada, Keiko Shinpo, Hiroshi Yasuda and Ichiro Saito. Effects of coenzyme Q10 on salivary secretion. *Clinical Biochemistry* 44: 669-674, 2011. DOI: 10.1016

〔学会発表〕(計 30 件)

梁 洪淵. 口腔領域の機能維持を目指した抗酸化物質の臨床研究. 第 14 回日本抗加齢医学会総会, 大, 2014 年 6 月 7 日
梁 洪淵. 歯科大学病院におけるアンチ

エイジングドックの現況. 第14回日本抗加齢医学会総会, 大阪, 2014年6月7日
高橋絢子、中山亮子、葉阪彩加、伊藤由美、梁 洪淵、櫻井孝、栗原毅、井出文雄、美島健二、井上裕子、齋藤一郎. 唾液分泌障害に対するケルセチンの効果の検討. 第14回日本抗加齢医学会総会, 大阪, 2014年6月6日
高橋絢子、井上裕子、美島健二、伊藤由美、梁 洪淵、櫻井孝、井出文雄、齋藤一郎. ドライマウスに対するケルセチンの効果の検討. 第68回NPO法人日本口腔科学会学術集会, 東京, 2014年5月9日
高橋絢子、井上裕子、美島健二、伊藤由美、梁 洪淵、櫻井孝、井出文雄、齋藤一郎. 唾液分泌障害モデルの作出に対するケルセチンの効果の検討. 第103回日本病理学会総会, 広島, 2014年4月24日
梁 洪淵. 口とアンチエイジングについて. 藤沢歯科医師会 歯学水曜会, グランドホテル湘南, 神奈川, 2014年2月26日
梁 洪淵. 口元からアンチエイジング教室 栄養. 千代田区千代田保健所, 東京, 2013年10月15日
梁 洪淵. シンポジウム2 歯科医療における毛髪検査の有用性. 第6回日本口腔検査学会 総会・学術大会, 鶴見大学会館, 神奈川, 2013年9月15日
高橋絢子、井上裕子、松岡海地、伊藤由美、梁 洪淵、櫻井孝、齋藤一郎. ケルセチンの唾液分泌能に対する効果の検討. 第6回日本口腔検査学会総会・学術大, 神奈川, 2013年9月15日
梁 洪淵. 40代50代のためのミドルエイジ健康教室「アンチエイジングとお口の健康」. 千代田区千代田保健所, 東京, 2013年9月6日
梁 洪淵. 口から始める全身のアンチエイジング. 第1回家庭教育学級講演, 玉川小学校, 神奈川, 2013年7月12日
井上裕子、美島健二、清水孝彦、村松敬、伊藤由美、梁 洪淵、井出文雄、川島素子、坪田一男、齋藤一郎. カロリー制限による唾液分泌能改善効果の分子機構の解明. 第13回日本抗加齢医学会総会, パシフィコ横浜会議センター, 神奈川, 2013年6月28日
梁 洪淵、井上裕子、亀山真由美、新美 愛、高橋絢子、伊藤由美、村松敬、玉置洋、齋藤一郎. ドライマウスに対するイソフラボンの唾液分泌促進効果の検討. 第13回日本抗加齢医学会総会, パシフィコ横浜会議センター, 神奈川, 2013年6月28日
梁 洪淵. 口からはじめる全身のアンチ

エイジング. 瀬谷区歯科医師会 市民公開講座, 瀬谷公会堂, 神奈川, 2013年6月6日
井上裕子、美島健二、清水孝彦、村松 敬、伊藤由美、梁 洪淵、井出文雄、齋藤一郎. カロリー制限による唾液分泌能改善効果の分子機構の解明. 第102回日本病理学会総会, ロイトン札幌, 北海道, 2013年6月6日
梁 洪淵. シンポジウム2 アンチエイジングに対する老年歯科医療の役割 歯科が取り組むアンチエイジング外来. 日本老年歯科医学会 第24回学術大会, 大阪国際会議場, 大阪, 2013年6月5日
梁 洪淵. 口腔と全身のアンチエイジング医療の実例 栄養指導. 紀尾井ホール, 東京, 2013年5月19日
梁 洪淵. 口から始めるアンチエイジング医学. 四谷保健所, 東京, 2012年12月10日
梁 洪淵. 抗加齢医療における機能性食品によるドライマウスの改善の試み. 第8回 健康食品講座, 神戸薬科大学, 兵庫, 2012年11月11日
梁 洪淵. アンチエイジング教室 栄養. 千代田区千代田保健所, 東京, 2012年10月15日
⑳ 梁 洪淵. 口腔から始める全身のアンチエイジング医学. 第20回宮城県歯科医学大会, 夢メッセみやぎ, 宮城, 2012年9月2日
㉑ 有川量崇、梁 洪淵、柳元伸太郎、新美 愛、田井良憲、山田 孝、鷹取梨恵、伊藤淳子、新保敬子、清藤太郎、齋藤一郎. 口腔状況と全身老化度関連. 第12回日本抗加齢医学会総会, パシフィコ横浜会議センター, 神奈川, 2012年6月24日
㉒ 有川量崇、梁 洪淵、柳元伸太郎、新美 愛、田井良憲、山田 孝、鷹取梨恵、伊藤淳子、新保敬子、清藤太郎、齋藤一郎. 口腔とメタボリックシンドローム関連 マーカの検討. 第12回日本抗加齢医学会総会, パシフィコ横浜会議センター, 神奈川, 2012年6月23日
㉓ 梁 洪淵. CoQ10による唾液分泌促進効果の検討. 第12回 日本抗加齢医学会総会, パシフィコ横浜会議センター, 神奈川, 2012年6月23日
㉔ 梁 洪淵. 口腔から始める全身のアンチエイジング医学. 江東区歯科医師会, 深川江戸資料館小劇場, 東京, 2012年6月7日
㉕ 梁 洪淵. 食べることは生きることです. 「健康・長寿を目指す食を考える」. 浦和東ロータリークラブ, 埼玉, 2012年4月12日
㉖ 梁 洪淵. ドライマウスに対するアスタ

キササンチンの作用. AstaREAL Symposium2012 国立京都国際会館, 京都, 2012年2月20日

- ⑳ 梁 洪淵. アンチエイジング教室 栄養. 千代田区千代田保健所, 東京, 2011年10月17日
- ㉑ 梁 洪淵、新美 愛、齋藤一郎. 口腔と全身の老化度検査の統計学的解析. 第4回日本口腔検査学会, 東京歯科大学, 千葉, 2011年8月27日
- ㉒ 梁 洪淵、奥村重年、有川量崇、清藤太郎、鷹取梨恵、伊藤淳子、新保敬子、山田孝、田井良憲、齋藤一郎. プロタミン分解産物の唾液分泌に対する効果の検討. 第11回日本抗加齢医学会総会, 国立京都国際会館, 京都, 2011年5月28日

〔図書〕(計 18 件)

梁 洪淵、齋藤一郎. 老化とバイオマーカー 第7回 口腔の老化とバイオマーカー. アンチ・エイジングサイエンス-脳心血管抗加齢研究会機関誌, 5: 73-81, 2013.

梁 洪淵. ドクター百人に聞いた長寿力アスタキササンチンのすごい力. アスタキササンチン研究推進会 編, 講談社(分担), 2013.

梁 洪淵. オーラルヘルスケア機能性食品の開発と応用-アンチエイジングを目指した口腔ケアを中心に- 第2章 機能性食品によるドライマウス改善. シーエムシー出版(分担), 90-100, 2013.

梁 洪淵、齋藤一郎. 機能性食品素材のためのヒト評価. 第5章 口腔. シーエムシー出版(分担), 98-109, 2013.

梁 洪淵. 歯と健康ラボラトリー 口から始めるアンチエイジング. 朝昼晩, 日本歯科医師会デンタルマガジン, 29: 3-4, 2012.

梁 洪淵、齋藤一郎. 抗加齢医学におけるアスタキササンチンの有用性. 日本歯科先端技術研究所学会誌, 18: 205-208, 2012

梁 洪淵、齋藤一郎. 高齢者社会と耳鼻咽喉科 器官別機能と老化による病態 口腔・咽喉頭の知覚. JOHNS(*Journal of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*), 東京医学社, 28: 1306-1310, 2012.

梁 洪淵、齋藤一郎. 特集: ドライアイの本質に迫る - 炎症仮説から涙液安定性仮説へ - ドライシンドロームの現状, あたらしい眼科, メディカル葵 出版, 29: 339-344, 2012.

梁 洪淵、齋藤一郎. 見た目のアンチエイジング 皮膚・容貌・体型の若返りの手法. 文光堂(分担), 157-161, 2011.

梁 洪淵、齋藤一郎. アンチエイジングにおけるバイオマーカーと機能性食品. 第7章 口腔とバイオマーカー, シーエムシー出版(分担), 83-98, 2011.

梁 洪淵、新美 愛、齋藤一郎. 特集 食品と疾病 イソフラボンと口腔疾患. FUNCTIONAL FOOD, フジメディカル出版, 5: 115-118, 2011.

梁 洪淵、齋藤一郎. DHのためのなるほどケンサ学アンチエイジング医学における口腔検査. DHstyle, デンタルダイヤモンド社, 59: 58-62, 2011.

梁 洪淵、齋藤一郎. ドライマウス・アンチエイジング外来の現状について. FFI ジャーナル, 261: 4-11, 2011.

梁 洪淵、齋藤一郎. 特集 口腔・咽喉頭の老化とアンチエイジング 5 唾液の加齢変化とアンチエイジング. アンチエイジング医学-日本抗加齢医学会雑誌, メディカルレビュー社, 7: 197-201, 2011.

梁 洪淵、齋藤一郎. 特集 透析患者の歯科領域疾患 透析と口腔乾燥症(ドライマウス). 臨床透析, 日本メディカルセンター, 27: 641-648, 2011.

梁 洪淵、齋藤一郎. 特集 透析患者の口腔衛生各論 味覚障害, 口腔乾燥症など, 透析フロンティア, メディカルレビュー社, 95: 27-32, 2011.

梁 洪淵、齋藤一郎. 特集 医師に知ってほしい高齢者歯科の知識 高齢者におけるドライマウスの現状. Geriatric Medicine(老年医学), ライフサイエンス, 49: 515-518, 2011.

梁 洪淵、齋藤一郎. 特集 口腔・咽喉頭の老化とアンチエイジング. アンチエイジング医学-日本抗加齢医学会雑誌, メディカルレビュー社, 7: 41-45, 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梁 洪淵 (RYO KOUFUCHI)

鶴見大学・歯学部・講師
研究者番号: 10298268

(2) 研究分担者

齋藤 一郎 (SAITO ICHIRO)

鶴見大学・歯学部・教授
研究者番号: 60147634

美島 健二 (MISHIMA KENJI)

昭和大学・歯学部・教授
研究者番号: 50275343

井上 裕子 (INOUE HIROKO)

日本薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号: 50367306