

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 19 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592842

研究課題名(和文)骨代謝に視点を置いた歯周病とメタボリックシンドロームの細胞生物学的関連性の解明

研究課題名(英文)Explication on the cellular biology relation which aimed at bone metabolism between periodontitis and metabolic syndrome

研究代表者

前野 正夫 (MAENO, Masao)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：60147618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病とメタボリックシンドローム罹患者を想定し、バスピンおよびアンギオテンシン (Ang II) が歯槽骨吸収に及ぼす影響を細胞レベルで調べた。バスピンは、NFATc1発現抑制を介して破骨細胞分化とプロテアーゼ産生を抑制した。Ang IIは、AT1受容体を介してMAPKシグナル伝達経路を活性化し、MMP-3および-13産生を増加させ、細胞外マトリックスタンパク代謝を分解系に傾けることが示唆された。また、Ang IIは、骨芽細胞分化を促進する転写因子Runx2とMsx2の発現低下と分化を抑制する転写因子AJ18の発現増加を介して骨芽細胞分化を抑制し、石灰化物形成を抑制することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to clarify the effect of vaspin and angiotensin II on alveolar-bone absorption, after assuming the person infected with periodontitis and metabolic syndrome. Vaspin downregulates the osteoclastic differentiation in part and the production of proteases by inhibiting expression of the transcription factor NFATc1. Ang II stimulated the degradation process that occurs during extracellular matrix turnover in osteoid by increasing the production of MMP-3 and MMP-13 through MAPK signaling pathways via the AT1 receptor in osteoblasts. Ang II suppressed osteoblastic differentiation by altering the expression of osteogenesis-related transcription factors (Runx2, Msx2 and AJ18), and the function of osteogenesis via the AT1 receptor in osteoblasts.

研究分野：医歯薬学

 キーワード：歯周病 メタボリックシンドローム バスピン アンギオテンシン 骨芽細胞 破骨細胞 転写因子
マトリックス金属プロテアーゼ

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームは内臓脂肪型肥満を基盤とし、高血圧、高血糖あるいは脂質代謝異常などの疾患を併せ持つ状態であり、歯周病との関連性が疫学研究により指摘されている。最近、本研究代表者らは、20歳代から50歳代までの職域成人の男女約2,500名を対象に歯周ポケットの有無とメタボリックシンドロームの各指標との関連性を疫学研究により調べ、横断研究から歯周ポケット保有者はその指標の陽性数が多いこと (*J Pub Health Dent*, 248-253, 2009)、コホート研究から歯周ポケット保有者は将来高血圧と脂質代謝異常の発症リスクが高いこと (*J Periodontol* 81, 512-519, 2010) を報告した。 (*J Periodontol* 81 に掲載された前記論文の共著者には、米国歯周病学会から、日本人として初めて Clinical Research Award (2011) が授与され、本研究代表者もその共著者の一人である。) しかし、歯周病とメタボリックシンドロームとの関連性を細胞生物学的に調べた報告は少なく、不明な点が多く残されている。

高血圧は、高血糖および血中脂質異常とともにメタボリックシンドロームの判定要因の一つとして捉えられ、血管疾患のリスク因子となることが知られている。最近、高血圧症が骨粗鬆症のリスク因子となることや、炎症性骨吸収を主症状とする成人性歯周炎の罹患者では健康者に比べて収縮期血圧が高いことが疫学研究で明らかにされ、高血圧症と骨代謝の関連性が重要視されている。

(1) アンギオテンシン (angiotensin; Ang) II は、Ang II type 1 (AT₁) および Ang II type 2 (AT₂) 受容体を介して、細胞外液量と血圧の調節に関与する生理活性物質である。Ang II を標的にした薬剤は、血圧降下だけでなく骨量の増加にも有効であることが報告されており、骨代謝における Ang II の役割が注目されている。

正常な骨組織では、骨リモデリングにおける骨形成と骨吸収の均衡が厳密に調節され、恒常性が維持されている。しかし、骨粗鬆症や炎症性骨吸収などの骨疾患では、この均衡が崩れて骨吸収系に傾くことで骨組織の破壊が進行する。骨芽細胞は高い alkaline phosphatase (ALPase) 活性を有し、I 型コラーゲン、bone sialoprotein (BSP)、osteopontin (OPN) および osteocalcin (OCN) などの細胞外マトリックス (extracellular matrix; ECM) タンパクを多く産生し、骨形成において中心的な役割を担っている。また、骨芽細胞は、matrix metalloproteinases (MMPs) および plasminogen activators (PAs) などの ECM タンパク分解酵素と、これらの内因性阻害剤である tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) および plasminogen activator inhibitor (PAI) を産生し、骨組織の osteoid 層における ECM タンパク代謝を調節している。さらに、骨芽細胞は、破骨細胞分化促進因子である receptor activator of nuclear factor

kappa B ligand (RANKL) とその decoy 受容体を産生して、破骨細胞の分化を調節している。

Ang II が骨代謝に影響するメカニズムとしては、Ang II が破骨細胞に直接作用して、あるいは骨芽細胞の RANKL 産生増加を介して破骨細胞による骨吸収を促進することが報告されている。しかし、骨芽細胞による ECM タンパク代謝に及ぼす Ang II の影響は調べられていない。

(2) 骨芽細胞の分化は、そのプロセスにおけるさまざまな段階において、複数の転写因子によって調節されている。Runx2 と Osterix は、膜性骨化と軟骨内骨化のいずれにおいても不可欠な転写因子である。また、Msx2 や Dlx5 などの骨に非特異的な転写因子も骨芽細胞の分化を促進する。一方、AJ18 は骨芽細胞の分化を抑制する転写因子である。Ang II は、ラット胎児頭蓋冠由来骨芽細胞の ALPase 活性と OCN 発現を低下させたことが報告されており、著者も第 1 章において、Ang II が ROS17/2.8 細胞の ALPase 活性を低下させることを確認した。しかし、骨芽細胞の分化に関与する転写因子や、OCN 以外の ECM タンパクの発現に及ぼす Ang II の影響については調べられていない。

2. 研究の目的

(1) 我々は、Ang II は、骨芽細胞の RANKL 産生を増加させるだけでなく、ECM タンパク分解酵素とそれらの内因性阻害剤の発現にも影響することで、骨代謝とくに ECM タンパク代謝を分解系に傾けるのではないかと考えた。そこで、骨芽細胞による osteoid 層の ECM タンパク代謝を想定し、骨芽細胞のモデルとしてラット骨肉腫由来株化骨芽細胞である ROS17/2.8 細胞を用いて、Ang II が ROS17/2.8 細胞の増殖、ALPase 活性、AT₁ および AT₂ 受容体、MMPs および PAs とそれらの阻害剤である TIMPs および PAI-1 の発現に及ぼす影響を調べた。

(2) Ang II が ROS17/2.8 細胞の転写因子とコラーゲン性および非コラーゲン性の ECM タンパク発現に及ぼす影響を検討した。また、ROS17/2.8 細胞による石灰化物形成と、それに含まれるカルシウム蓄積量に及ぼす Ang II の影響についても併せて検討した。

3. 研究の方法

本研究には、骨芽細胞として ROS17/2.8 細胞を用いた。ROS17/2.8 細胞の培養は、10% ウシ胎児血清と 1% ペニシリン - ストレptomycin 溶液を含む α -MEM を培養液として用いて 37°C、5% CO₂ 存在下で行った。ROS17/2.8 細胞を刺激する際の Ang II 濃度は、0、10⁻⁸、10⁻⁷ および 10⁻⁶ M とした。また、破骨細胞前駆細胞には RAW264.7 細胞を用い、破骨細胞の形成は TRAP 染色によって調べた。細胞増殖は cell-counting kit を用いて細胞数を調べた。ALPase 活性は、*p*-ニトロフェニルリン酸を基質とし、酵素反応の結果生じる *p*-ニ

トロフェノール量を測定して求めた。

ECM およびその分解に関与するプロテアーゼとその阻害剤等の遺伝子発現は、real-time PCR を用いて mRNA レベルで調べた。すなわち、細胞から全 RNA を抽出後、逆転写酵素で mRNA から cDNA を作成し、SYBER-Green I を用いた intercalater 法、または TaqMan Fast Advanced Master Mix を用いた TaqMan probe 法で real-time PCR を行った。Table 1 に intercalater 法で使用したプライマーの配列を示す。また、TaqMan probe 法では、TaqMan Gene Expression Assay (MMP-3: Rn00591740, MMP-13: Rn01448194) を probe および primer として用いた。遺伝子の増幅は、intercalater 法では Smart Cycler を、TaqMan probe 法では Thermal Cycler Dice Real Time System を用いて行い、それぞれの装置に付属の解析ソフトで結果を解析した。すなわち、intercalater 法ではあらかじめ作成した検量線をもとに、TaqMan probe 法では $2^{\Delta\Delta Ct}$ 法により遺伝子の増幅量を求め、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) の増幅量で補正した値を mRNA 発現量とした。

SDS-PAGE は 4-20% SDS-ポリアクリルアミドゲルを用いて電気泳動後、ゲル内のタンパクを PVDF 膜に転写した。Western blotting は、1 次抗体として抗 AT₁ 抗 AT₂ 抗 MMP-2、抗 MMP-3 抗 MMP-9 抗 MMP-13 抗 MMP-14、抗 TIMP-1、抗 TIMP-2、抗 TIMP-3、抗 tPA、抗 uPA、抗 PAI-1、抗 ERK1/2、抗リン酸化 ERK1/2 抗 p38 MAPK 抗リン酸化 p38 MAPK、抗 SAPK/JNK、抗リン酸化 SAPK/JNK、抗 β -tubulin、抗 Runx2、抗 Msx2、抗 OCN、抗 AJ18 または抗 β -tubulin 抗体を用いて、2 次抗体としてビオチン標識の各免疫動物に対する抗体を用いて行った。さらに、ペルオキシターゼ標識ストレプトアビジン溶液を加えた後、化学発光反応を行い X 線フィルムに感光させた。タンパク発現の強さは、scanner と digital image analysis software を用いて測定し、 β -tubulin 発現量で補正して求めた。

ゼラチナーゼによるゼラチン分解活性を評価するために、0.1% ゼラチンを含む 7.5% SDS-ポリアクリルアミドゲルを用いて電気泳動後、ゲルを 2.5% Triton X-100 および 50 mM Tris-HCl (pH 7.5) に浸漬し、37°C で 4 時間、ゼラチンの消化反応を行った。ゼラチナーゼ活性の強さは、Coomassie Brilliant Blue R-250 を含む 40% 酢酸メタノールでゲルを染色して確認した。

Ang II 誘導性の MMP-3 および MMP-13 発現における AT₁ 受容体、AT₂ 受容体および MAPK シグナル伝達経路の役割を調べるために、細胞を AT₁ 受容体拮抗剤 losartan (5 μ M)、AT₂ 受容体拮抗剤 PD123319 (5 μ M)、ERK 1/2 リン酸化阻害剤 PD98059 (10 μ M)、p38 MAPK リン酸化阻害剤 SB20358 (10 μ M) あるいは JNK リン酸化阻害剤 SP600125 (1 μ M) で前処理後、各阻害剤の存在下で細胞を

Ang II で刺激した。なお、real-time PCR および Western blotting による分析の前に、上記の阻害剤が細胞の形態と増殖に影響を及ぼさないことを確認した。

石灰化物形成およびカルシウム蓄積量を測定するために、ROS17/2.8 細胞を 24 穴プレートに播種し、 α -MEM に 10 mM の β -グリセロリン酸と 50 μ g/mL のアスコルビン酸を添加した培養液で 7 日間培養した。石灰化物形成は、アリザリンレッド染色で評価した。また、石灰化物中のカルシウム蓄積量は、calcium assay kit を用いて調べ、タンパク量当たり換算して求めた。

すべての実験は 3 回繰り返し、結果は平均値と標準偏差で表した。統計処理は、一元配置分散分析 (ANOVA) 後、Tukey の多重比較検定を用いて行い、危険率 5% 未満を統計学的な有意差とした。

4. 研究成果

(1) 破骨細胞分化に及ぼすバスピンおよび飽和脂肪酸の影響

RAW264.7 細胞を RANKL 存在下でバスピン刺激すると、破骨細胞への分化が抑制された。破骨細胞分化に必須な転写因子である NFATc1 とプロテアーゼ (cathepsin K, MMP-9) 産生もバスピン刺激によって抑制された。この現象は、マウス骨髄由来マクロファージを用いても同様であった。RAW264.7 細胞をパルミチン酸で前処理後、*P. gingivalis* 由来リポ多糖で刺激すると、IL-6 発現は増加したが、TNF- α 発現には変化を認めなかった。

(2) アンジオテンシン が骨芽細胞の細胞外マトリックスタンパク代謝に及ぼす影響

Ang II 刺激で、ROS17/2.8 細胞の増殖、MMP-3 および MMP-13 の発現は増加し、ALPase 活性は低下した。一方、MMP-2、MMP-9、MMP-14、tissue-type PA (tPA)、urokinase-type PA (uPA)、TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 および PAI-1 の発現は Ang II 刺激の影響を受けず、MMP-1 と TIMP-4 の発現は Ang II 刺激の有無に関わらず検出されなかった。さらに、Ang II 刺激で誘導される MMP-3 および MMP-13 の発現増加は AT₁ 受容体拮抗剤 losartan で抑制されたが、AT₂ 受容体拮抗剤 PD123319 はこれらの発現増加に影響しなかった。次に、Ang II 誘導性の MMP-3 および MMP-13 発現増加に関与する細胞内シグナル伝達経路を調べるために、ROS17/2.8 細胞内の mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナル伝達経路に及ぼす Ang II の影響を調べた。その結果、Ang II 刺激で extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2、p38 MAPK および stress-activated protein kinases/c-jun N-terminal kinases (SAPK/JNK) のリン酸化が増加した。また、Ang II 刺激で誘導されるこれらのリン酸化の増加は losartan で、Ang II 刺激で誘導される MMP-3 および MMP-13 の発現増加は ERK1/2 および SAPK/JNK の特異

的リン酸化阻害剤である PD98059 および SP600125 で、それぞれ完全に抑制された。なお、p38 MAPK 特異的リン酸化阻害剤 SB20358 は、ROS17/2.8 細胞の増殖を著しく抑制した(図1)。

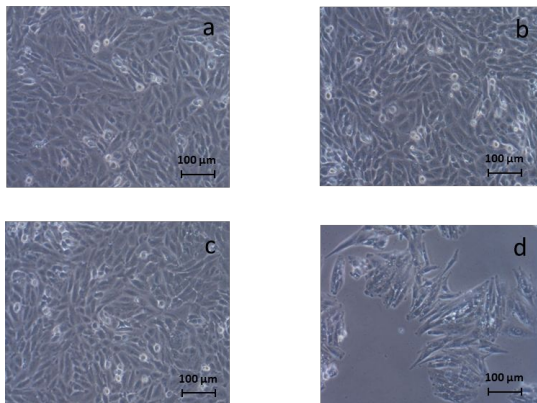


図1 細胞増殖に及ぼす MAPK 阻害剤の影響 (a)無処理細胞(コントロール),(b) PD98059 (MEK1/2 阻害剤)処理細胞, (c) SP600125 (JNK 阻害剤)処理細胞, (d) SB20358 (p38 MAPK 阻害剤) 処理細胞

以上の結果から,Ang II は,骨芽細胞の AT₁ 受容体に結合して MAPK シグナル伝達経路を活性化させ、MMP-3 および MMP-13 の産生増加を誘導することが明らかになった(図2)。

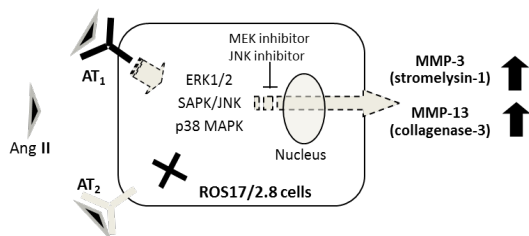


図2 骨芽細胞におけるアンジオテンシン誘導性 MMP-3 および MMP-13 発現増加の模式図

(3) アンジオテンシン が骨芽細胞の分化と石灰化物形成に及ぼす影響

Ang II 刺激で Runx2, Msx2 および OCN の発現は低下し, AJ18 の発現は増加した。なお, Osterix, Dlx5, I 型コラーゲン, BSP および OPN の発現には Ang II 刺激の影響は認められなかった。また, 石灰化物形成とそれに含まれるカルシウム量は Ang II 刺激で減少した。さらに, losartan は, Ang II 刺激による Runx2, Msx2 および OCN の発現低下と AJ18 の発現増加を完全に抑制した(図3)。

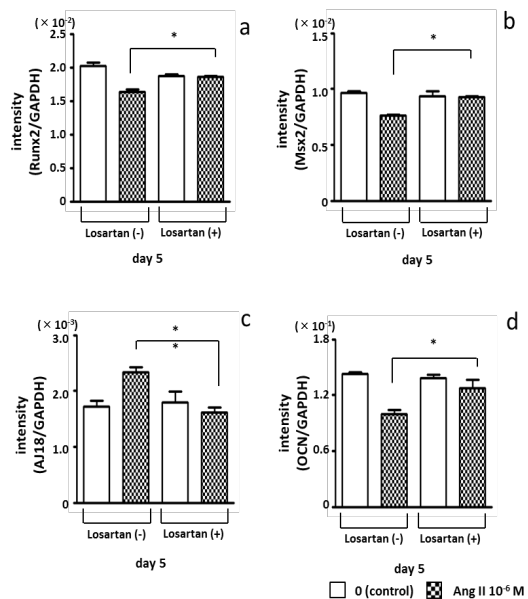


図3 Runx2 (a), Msx2 (b), AJ18 (c) および osteocalcin (d) 発現に losartan の影響

以上の結果から, Ang II は, ROS17/2.8 細胞の AT₁ 受容体に結合し, Runx2 および Msx2 発現を減少させる一方で AJ18 発現を増加させ, 骨芽細胞分化を抑制すると考えられた。さらに, Ang II は ALPase 活性と OCN 発現を低下させて, ROS17/2.8 細胞の石灰化物形成を抑制することが示唆された。

(2) および(3) で得られた結果から, Ang II は, 骨芽細胞の AT₁ 受容体と MAPK シグナル伝達経路を介して MMP-3 と MMP-13 の産生を増加させ, ECM タンパク代謝を分解系に傾けることが明らかになった。また, Ang II は, 骨芽細胞の分化を促進する転写因子 Runx2 と Msx2 の発現低下と分化を抑制する転写因子 AJ18 の発現増加を介して骨芽細胞分化を抑制し, ALPase 活性と OCN 発現を低下させて石灰化物形成を抑制することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

Nakai K, Kawato T, Morita T, Yamazaki Y, Tanaka H, Tonogi M, Oki H, Maeno M (2015) Angiotensin II suppresses osteoblastic differentiation and mineralized nodule formation via AT₁ receptors in ROS17/2.8 cells. Archives of Medical Science, in press 査読有

Manaka S, Tanabe N, Kariya T, Naito M, Takayama T, Nagao M, Liu D, Ito K, Maeno M, Suzuki N, Miyazaki M (2015) Low-intensity pulsed ultrasound-induced ATP increases bone formation via the P2X7 receptor in osteoblast-like MC3T3E1 cells. FEBS Letters 589(3), 310-318 査読有

DOI: 10.1016/j.febslet.2014.12.013

Kariya T, Tanabe N, Shionome C, Kawato T,

Zhao N, Maeno M, Suzuki N, Shimizu N (2015) Tension force-induced ATP promotes osteogenesis through P2X7 receptor in osteoblasts. *J Cell Biochem* 116(1), 12-21 査読有 DOI: 10.1002/jcb.24863

Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Kawato T, Motohashi M, Maeno M (2014) Serum γ -glutamyltransferase level is associated with periodontal disease independent of drinking habits in Japanese adults. *Med Sci Monit* 20, 2109-2016 査読有 DOI: 10.12659/MSM.891204

Kawato T, Tanaka H, Tabuchi M, Ooshima K, Nakai K, Yamashita Y, Maeno M (2013) Continual gram-negative bacterial challenge accelerates stroke onset in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hyp* 35(1), 28-34 査読有 DOI: 10.3109/10641963.2012.689042

Tanaka H, Tanabe N, Kawato T, Nakai K, Kariya T, Matsumoto S, Zhao N, Motohashi M, Maeno M (2013) Nicotine affects bone resorption and suppresses the expression of cathepsin K, MMP-9 and vacuolar-type H⁺-ATPase d2 and actin organization in osteoclasts. *PLoS One* 8(3), e59402 査読有 DOI: 10.1371/journal

Nakai K, Kawato T, Morita T, Inuma T, Kamio N, Zhao N, Maeno M (2013) Angiotensin II induces the production of MMP-3 and MMP-13 through the MAPK signaling pathways via the AT₁ receptor in osteoblasts. *Biochimie* 95(4), 922-933 査読有 DOI: 10.1016/j.biochi.2012.12.016

Kamio N, Kawato T, Tanabe N, Kitami S, Morita T, Ochiai K, Maeno M (2013) Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells. *Connect Tissue Res* 54(2), 147-152 査読有 DOI: 10.3109/03008207.2012.761978

Kimura A, Kawato T, Katono-Tani T, Nakai K, Iwata S, Zhao N, Maeno M (2012) Hydrogen sulfide suppresses mineralized nodule formation by osteoblastic ROS17/2.8 Cells. *J Hard Tissue Biol* 21(3), 219-224 査読有 DOI: org/10.2485/jhtb.21.231

[学会発表](計 16 件)

Tanabe N, Kawato T, Maeno M, 他 3 名 (2014 年 9 月 12-15 日) Tension force-induced ATP promotes osteoblast differentiation-related transcription factors and osteogenesis through P2X7 receptor in osteoblasts. ASBMR 2014 Annual Meeting, Houston, Texas, USA

森田十誉子, 川戸貴行, 前野正夫 他 8 名 (2014 年 5 月 30-31 日) 歯周病とメタボリックシンドローム発症との関連性 - 9 年間のコホート研究 -. 第 63 回日本口腔衛生学会・総会, 熊本市市民会館, 熊本市, 熊本

本県

中井久美子, 川戸貴行, 前野正夫 他 5 名 (2014 年 5 月 30-31 日) Angiotensin II は AT1 受容体を介して骨芽細胞の分化と石灰化物形成を抑制する. 第 63 回日本口腔衛生学会・総会, 熊本市市民会館, 熊本市, 熊本県

Tanabe N, Kawato T, Maeno M 他 4 名 (2013 年 5 月 22 日) Nicotine produces bone resorption due to the vacuolar-type-ATPase d2 production and action organization in osteoclasts. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milan, Italy

Kawato T, Tanaka H, Maeno M (2013 年 5 月 22 日) Continual Gram-negative bacterial challenge accelerates stroke onset via induction of oxidative stress in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milan, Italy

田中秀樹, 田邊奈津子, 川戸貴行, 前野正夫 他 4 名 (2013 年 5 月 16-17 日) ニコチンが破骨細胞の有機質分解酵素発現と吸収窩形成に及ぼす影響. 第 62 回日本口腔衛生学会・総会, キッセイ文化ホール, 松本市, 長野県

中井久美子, 川戸貴行, 前野正夫 (2012 年 11 月 9-11 日) アンジオテンシン II は骨芽細胞の AT1 受容体を介してコラゲナーゼ-3 およびスチロムライシン-1 産生を促進する. 第 22 回日本歯科医学会総会, インテックス大阪, 大阪市, 大阪府

Nakai K, Kawato T, Tanabe N, Maeno M (2012 年 9 月 13 日) Angiotensin II induces osteoblast production of collagenase and stromelysin. PER/IADR congress & Exhibition, Finlandia Hall, Helsinki, Finland

田中秀樹, 田邊奈津子, 川戸貴行, 前野正夫 (2012 年 8 月 25 日) ニコチンが破骨細胞の分化と無機質溶解に及ぼす影響. 第 21 回硬組織再生生物学会学術大会・総会, 愛知学院大学歯学部, 名古屋市, 愛知県

田中秀樹, 川戸貴行, 前野正夫 他 2 名 (2012 年 6 月 28-29 日) ニコチンが破骨細胞の分化と無機質溶解に及ぼす影響について. 日本歯科保存学会 2012 年度春季学術大会 (第 136 回), 沖縄コンベンションセンター, 宜野湾市, 沖縄県

中井久美子, 川戸貴行, 前野正夫 他 5 名 (2012 年 5 月 26-27 日) アンジオテンシン II は骨芽細胞による骨基質タンパク代謝を分解系に傾ける. 第 61 回日本口腔衛生学会・総会, 神奈川歯科大学, 横須賀市, 神奈川県

川戸貴行, 前野正夫 他 6 名 (2012 年 5 月 26-27 日) 硫化水素は骨芽細胞による骨形成を抑制する. 第 61 回日本口腔衛生学

会・総会, 神奈川歯科大学, 横須賀市, 神奈川県

田中秀樹, 川戸貴行, 前野正夫 他 5 名
(2012 年 5 月 26-27 日) ニコチンが RAW264.7 細胞の破骨細胞への分化と無機質溶解に及ぼす影響. 第 61 回日本口腔衛生学会・総会, 神奈川歯科大学, 横須賀市, 神奈川県

森田十誉子, 前野正夫 他 6 名 (2012 年 5 月 26-27 日) 歯周病とメタボリックシンドロームとの関連性 - BMI と腹囲の比較 -. 第 61 回日本口腔衛生学会・総会, 神奈川歯科大学, 横須賀市, 神奈川県

中井久美子, 川戸貴行, 前野正夫 他 1 名
(2012 年 5 月 20 日) アンジオテンシン II は骨芽細胞の AT1 受容体を介してコラゲナーゼとストロムライシンの産生を促進する. 第 64 回日本大学歯学会総会, 日本大学歯学部, 千代田区, 東京都

森田十誉子, 前野正夫 他 3 名 (2012 年 5 月 18-19 日) 職域成人における歯周病と末梢血中の肝機能マーカーとの関連性. 第 55 回春季日本歯周病学会学術大会, 札幌コンベンションセンター, 札幌市, 北海道

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前野 正夫 (MAENO, Masao)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号: 60147618

(2) 研究分担者

川戸 貴行 (KAWATO, Takayuki)

日本大学・歯学部・准教授

研究者番号: 50386075

田邊 奈津子 (TANABE, Natsuko)

日本大学・歯学部・准教授

研究者番号: 10409097