

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670786

研究課題名(和文) 癌細胞のメタボローム解析 - 癌細胞エネルギー代謝が抱える矛盾への挑戦 -

研究課題名(英文) Metabolomics of cancer tissue -challenge to the paradoxical energy metabolism of cancer cells

研究代表者

高橋 信博 (Takahashi, Nobuhiro)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60183852

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平癌組織から「癌細胞部分」とその周辺の「正常細胞部分」を切り出し、代謝中間体・代謝産物を抽出の上、CE-TOFMSを用いてメタボローム解析を行った。本研究によって、口腔扁平上皮癌はワールブルグ効果(グルコース利用亢進と乳酸産生亢進)を示すものの、解糖下流部の代謝は乏しく、一方、グルタミン分解代謝(グルタミノリシス)が亢進されていることが示された。これらの結果から、口腔扁平癌組織は、グルコースからペントースリン酸回路等を経て細胞構成基質を供給し、グルタミンから乳酸を産生する過程でエネルギーを得ている可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to characterize the metabolic system of oral squamous cell carcinoma (OSCC) by metabolome analysis. The metabolome profiles were obtained from OSCC and its surrounding normal tissues, using CE-TOFMS. Enhancement of glucose consumption and lactate production (Warburg effect) was observed in OSCC tissues, while the downstream intermediates in the glycolysis were decreased and glutamine degradation (glutaminolysis) was enhanced. These results suggest that OSCC tissues supply metabolic intermediates from glucose for biosynthesis via the pentose phosphate cycle and obtain energy from glutamine with lactate production.

研究分野：口腔生化学

キーワード：癌 メタボローム解析 ワールブルグ効果 グルタミノリシス

## 1. 研究開始当初の背景

癌細胞の特徴である急速な増殖を維持するためには大量かつ持続的なエネルギー供給が必要である。しかし、癌細胞の代謝の特徴は 80 年前に発見された「ワールブルグ効果」と呼ばれる嫌氣的代謝（解糖）の亢進であり、解糖の ATP 産生の非効率性から癌細胞の高い増殖能を説明できない。

これまで我々は、キャピラリー電気泳動 - 飛行時間型質量分析計 (CE-TOFMS) を用いたメタボローム解析（代謝関連物の網羅的解析）によって、口腔扁平上皮癌組織において「ワールブルグ効果」を確認するとともに、アミノ酸代謝の亢進の可能性を示してきた。もし、アミノ酸代謝の亢進によって癌細胞のエネルギー供給が説明できれば、長年抱えてきた癌細胞のエネルギー代謝の矛盾を説明できることになる。

## 2. 研究の目的

本研究では、CE-TOFMS を用いて口腔扁平上皮癌のメタボローム解析（代謝関連物の網羅的解析）を行い、癌細胞のエネルギー代謝の全容を明らかにすることで「ワールブルグ効果」が抱えてきた矛盾に挑戦することを目的とした。

## 3. 研究の方法

（本研究は東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会の承認を受けた）

### (1) 臨床口腔扁平上皮癌組織のメタボローム解析

口腔扁平上皮癌患者へのインフォームドコンセントのもと、外科的切除術の際に切除された癌組織から「癌細胞部分」とその周辺の「正常細胞部分」を切り出し、液体窒素で急速凍結した。次いで、各組織試料を事前の検討により最適化された抽出法に従って処理し、代謝中間体・代謝産物を抽出の上、濃縮した。

得られた試料は、CE-TOFMS を用いてメタボローム解析を行った。CE-TOFMS においては、アニオン・フォーマットにて各種糖代謝中間体及び有機酸を、カチオン・フォーマットにて各種アミノ酸及びヌクレオチドを対象として、同定及び定量を行った。

得られたデータは、バイオインフォマティクス的に解析し、代謝中間体・代謝産物データベースに基づいた既存代謝経路への割り付けや、癌細胞に特異的な代謝経路及び新規代謝経路を検討した。

### (2) 口腔癌細胞株を用いた検証

臨床口腔扁平上皮癌組織で観察された代謝的特徴が、培養癌細胞株でも再現できるか

どうかを検証した。

通法で培養した口腔癌細胞株をグルコース及びグルタミンを含む溶液に再懸濁し、pH 低下に対するアルカリ滴定量から乳酸産生量を推定した。

## 4. 研究成果

### (1) 臨床口腔扁平上皮癌組織のメタボローム解析

口腔扁平上皮癌は、他の癌組織と同様に「ワールブルグ効果（グルコース利用亢進と乳酸産生亢進）」を示すものの解糖系中流・下流部の代謝は乏しく、一方、「グルタミノリシス（グルタミン分解代謝）」が亢進されていることが示された。すなわち、口腔扁平上皮癌に見られる「ワールブルグ効果」は、単に解糖系の亢進によるものではなく、グルコースの利用亢進による細胞構成基質の供給と「グルタミノリシス」の亢進に伴う乳酸産生の増加が、同時に生じた結果である可能性が示唆された。

### (2) 口腔癌細胞株を用いた検証

培養口腔癌細胞は実験条件下で酸を産生することが分かった。さらに、これまでのメタボローム解析から、口腔扁平上皮癌細胞では、グルコース取込系酵素、乳酸脱水素酵素、グルタミナーゼの活性増加、及びピルビン酸脱水素酵素の活性減少が生じていることが推測された。

以上のことから、口腔扁平上皮癌においては、少なくともこれらの酵素タンパクの発現調節あるいは転写後調節を介して、グルコースから様々な生体合成基質を調達し、一方で、不足するエネルギーをグルタミン分解に伴う基質準位リン酸化及び酸化的リン酸化によって補っていることが推測された。

### (3) 口腔扁平上皮癌のエネルギー代謝の総括

以上の結果を総括すると、口腔扁平上皮癌は「ワールブルグ効果（グルコース利用亢進と乳酸産生亢進）」を示すものの、解糖系下流部の代謝は乏しく、一方、「グルタミノリシス（グルタミン分解代謝）」が亢進されていることが示された。これらの結果から、口腔扁平癌組織は、グルコースからペントースリン酸回路等を経て細胞構成基質を供給し、グルタミンから乳酸を産生する過程でエネルギーを得ることで、高い増殖能を維持している可能性が示唆される。

### (4) 研究成果の公表等

本研究の成果は、国際歯科研究学会、国際歯科研究学会アジア太平洋地区部会及び歯科基礎医学会にて発表され、その一部は学術論文として掲載された。残りの成果についても学術論文として公表予定である。

## 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 27 件)

1. Sato T, Kenmotsu S, Nakakura-Ohshima K, Takahashi N, Ohshima H: Responses of infected dental pulp to TCP containing antimicrobials in rat molars. *Arch Histol Cytol* 74: in press, 2015 (査読有)
2. Ishida N, Sato T, Hoshikawa Y, Tanda N, Sasaki K, Kondo T, Takahashi N: Microbiota profiling of bronchial fluids of patients with pulmonary carcinoma. *J Oral Biosci* 57(2): in press, 2015. doi:10.1016/j.job.2014.11.001 (査読有)
3. Matsuo H, Suenaga H, Takahashi M, Suzuki O, Sasaki K, Takahashi N: Deterioration of polymethyl methacrylate dentures in the oral cavity. *Dental Mater J* 34(2): 234-239, 2015. doi: 10.4012/dmj.2014-089 (査読有)
4. Tanda N, Hinokio Y, Washio J, Takahashi N, Koseki T: Analysis of ketone bodies in exhaled breath and blood of ten healthy Japanese at OGTT using a portable gas chromatograph. *J Breath Res* 8(4): 046008, 9 pages, 2014. doi: 10.1088/1752-7155/8/4/046008 (査読有)
5. Tian L, Sato T, Niwa K, Kawase M, Tanner ACR, Takahashi N: Rapid and sensitive PCR-dipstick DNA chromatography for multiplex analysis of oral microbiota. *BioMed Res Int*, Volume 2014, Article ID 180323, 10 pages, 2014. doi: 10.1155/2014/180323 (査読有)
6. Ogawa T, Washio J, Takahashi T, Echigo S, Takahashi N: Glucose and glutamine metabolism in oral squamous cell carcinoma: insight from a quantitative metabolomic approach. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 118(2): 218-225, 2014. doi: 10.1016/j.oooo.2014.04.003. (査読有)
7. Hasegawa A, Sato T, Hoshikawa Y, Ishida N, Tanda N, Kawamura Y, Kondo T, Takahashi N: Detection and identification of oral anaerobes from intraoperative bronchial fluids of patients with pulmonary carcinoma. *Microbiol Immunol* 58(7): 375-381, 2014. doi: 10.1111/1348-0421.12157 (査読有)
8. Washio J, Shimada Y, Yamada M, Sakamaki R, Takahashi N: Hydrogen sulfide production by oral *Veillonella*: effect of pH and lactate. *Appl Environ Microbiol* 80(14): 4184-4188, 2014. doi:10.1128/AEM.00606-14 (査読有)
9. Nakajo K, Takahashi M, Kikuchi M, Takada Y, Okuno O, Sasaki K, Takahashi N: Inhibitory effect of Ti-Ag alloy artificial biofilm formation. *Dent Mater J* 33(3): 389-393, 2014. doi:10.4012/dmj.2013-334 (査読有)
10. Fukushima A, Mayanagi G, Nakajo K, Sasaki K, Takahashi N: Microbiologically induced corrosive properties of the titanium surface. *J Dent Res* 93(5): 525-529, 2014. doi: 10.1177/0022034514524782 (査読有)
11. Mayanagi G, Igarashi K, Washio J, Domon-Tawaraya H, Takahashi N: Effect of fluoride-releasing restorative materials on bacteria-induced pH fall at the bacteria-material interface: An *in vitro* model study. *J Dent* 42(1): 15-20, 2014. doi: 10.1016/j.jdent.2013.11.006 (査読有)
12. Domon-Tawaraya H, Nakajo K, Washio J, Ashizawa T, Ichino T, Sugawara H, Fukumoto S, Takahashi N: Divalent cations enhance short-time fluoride exposure-induced inhibition on acid production by oral streptococci. *Caries Res* 47(2): 141-149, 2013. doi: 10.1159/000344014 (査読有)
13. Nyvad B, Crielaard W, Mira A, Takahashi N, Beighton D: Dental caries from a molecular microbiological perspective. *Caries Res* 47(2): 89-102, 2013. doi: 10.1159/000345367 (査読有)
14. Sakuma Y, Washio J, Sasaki K, Takahashi N: A high-sensitive and non-radioisotopic fluorescence dye method for evaluating bacterial adhesion to dental materials. *Dent Mater J* 32(4): 585-591, 2013. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmj/32/4/32\\_2013-060/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmj/32/4/32_2013-060/_pdf) (査読有)
15. Kawashima J, Nakajo K, Washio J, Mayanagi G, Shimauchi H, Takahashi N: Fluoride-sensitivity of growth and acid production of oral *Actinomyces*: comparison with oral *Streptococcus*. *Microbiol Immunol* 57(12): 797-804, 2013. doi: 10.1111/1348-0421.12098 (査読有)

[学会発表](計 38 件)

1. Washio J, Yamamoto Y, Takahashi N: Nitrite inhibition on streptococcal acid-production and its biochemical mechanism. The 93rd IADR General Session & Exhibition. 12 March, 2015, Boston, USA.
2. Tian L, Sato T, Niwa K, Mayanagi G, Kawase M, Tanner ACR, Takahashi N: PCR-dipstick DNA chromatography for

- semi-quantitative analysis of oral microbiota. The 93rd IADR General Session & Exhibition. 13 March, 2015, Boston, USA.
3. Yamaki K, Sato T, Ishida N, Tian L, Hashimoto K, Shimauchi H, Takahashi N: Cultivable anaerobic microbiota of infected root canals with/without marginal leakage. The 93rd IADR General Session & Exhibition. 13 March, 2015, Boston, USA.
  4. Ishiguro K, Washio J, Sasaki K, Takahashi N: A novel method for real-time monitoring of bacterial metabolic activity. The 93rd IADR General Session & Exhibition. 13 March, 2015, Boston, USA.
  5. Ishiguro T, Mayanagi G, Fukushima A, Sasaki K, Takahashi N: Fluoride-coating on tooth surface inhibits bacteria-induced pH-fall at biofilm-tooth interface. The 93rd IADR General Session & Exhibition. 14 March, 2015, Boston, USA.
  6. Kawashima J, Norimatsu Y, Yamamoto-Takano T, Shimauchi H, Tsuboi A, Takahashi N: Nitrogenous compounds stimulate the growth and acid-production of oral *Actinomyces*. The 62nd JADR General Session. 4 December, 2014, Osaka
  7. Takahashi N: Oral biofilm in health and disease: Holistic approach by “Omics” science. China-Japan-Korea Dental Science Symposium. 8-9 November, 2014, Dalian, China. (invited)
  8. Tian L, Sato T, Niwa K, Mayanagi G, Kawase M, Tanner ACR, Takahashi N: A novel method for oral microbiota analysis: PCR-dipstick DNA chromatography. China-Japan-Korea Dental Science Symposium. 8-9 November, 2014, Dalian, China
  9. 鷺尾純平, 山本祐慈, 高橋信博: 亜硝酸塩の *Streptococcus mutans* 酸産生抑制機構をメタボロミクスで解明する. 第 56 回 歯科基礎医学会学術大会. 2014 年 9 月 27 日, 福岡.
  10. 石黒和子, 鷺尾純平, 佐々木啓一, 高橋信博: 蛍光色素を用いた細菌の代謝活性リアルタイム・モニター法の確立. 第 56 回 歯科基礎医学会学術大会. 2014 年 9 月 26 日, 福岡.
  11. 石黒朋子, 真柳 弦, 佐々木啓一, 高橋信博: バイオフィルム- 歯面インターフェイス pH 測定装置を用いた各種フッ化物の pH 低下抑制効果の評価. 第 56 回 歯科基礎医学会学術大会. 2014 年 9 月 26 日, 福岡.
  12. Tian L, Sato T, Niwa K, Mayanagi G, Yamaki K, Kawase M, Tanner ACR, Takahashi N: PCR-dipstick DNA chromatography for multiplex analysis of oral microbiota. Satellite Symposium 10 on The 56th Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology. 25 September, 2014, Fukuoka. (invited)
  13. Takahashi N, Yamamoto Y, Shimizu K, Igarashi K: Inhibitory effects of nitrite on acid production of dental plaque. The 92nd IADR General Session & Exhibition 27 June, 2014, Cape Town, South Africa.
  14. Sato T, Kawamura Y, Mayanagi G, Washio J, Takahashi N: Oral microbiota in crevices around dental implants: profiling of the oral biofilm, Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium: The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science 20 January, 2014, Sendai
  15. Tian L, Sato T, Niwa K, Kawase M, Tanner ACR, Takahashi N: A rapid and simple detection of plaque bacteria using a novel molecular method, PCR-PAS, and its clinical application, Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium: The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science, 20-21 January, 2014, Sendai 【The Excellent Poster Award】.
  16. Fukushima A, Mayanagi G, Nakajo K, Sasaki K, Takahashi N: Microbiologically-induced corrosive property of titanium under artificial biofilm of *Streptococcus mutans*, Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium: The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science, 20-21 January, 2014, Sendai.
  17. Ishida N, Sato T, Hoshikawa Y, Tanda N, Kondo T, Sasaki K, Takahashi N: Microbiota profiling of bronchial fluids of elderly patients, Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium: The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science, 20-21 January, 2014, Sendai.
  18. Matsuyama J, Sato T, Quispe-Salcedo A, Mayanagi G, Takahashi N, Ohshima H: Comprehensive analysis of indigenous plaque microbiota of pre- and post-weanling, and grown-up mice, Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium: The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science, 20-21

- January, 2014.
19. Kawamura Y, Sato T, Tomida J, Morita Y, Naka T, Fujiwara N, Tanaka K, Yoshida Y, Yoshimura F, Takahashi N: *Porphyromonas* new species candidate isolated from intraoperative bronchial fluids of patients with pulmonary carcinoma, Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium: The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science, 20-21 January, 2014, Sendai.
  20. Tanda N, Hoshikawa Y, Ishida N, Sato T, Takahashi N, Hosokawa R, Koseki T: Oral malodorous gasses of a perioperative patient with postoperative pneumonia, Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface Symposium: The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science, 20-21 January, 2014, Sendai.
  21. 小川珠生, 鷺尾純平, 高橋 哲, 高橋信博: メタボローム解析による口腔扁平上皮癌のエネルギー代謝特性の解明とバイオマーカーの探索. 第 55 回歯科基礎医学会学術大会. 2013 年 9 月 21 日, 岡山
  22. 鷺尾純平, 高橋信博: ヒト・ブラクの糖アルコール代謝: メタボロミクス的アプローチ. 第 55 回歯科基礎医学会学術大会. 2013 年 9 月 22 日, 岡山
  23. 松山 順子, 佐藤 拓一, Angela Quispe-Salcedo, 高橋信博, 大島 勇人: 離乳前後および成熟マウスの口腔内ブラク常在菌叢の網羅的解析. 第 55 回歯科基礎医学会学術大会. 2013 年 9 月 22 日, 岡山
  24. 則松佑佳, 川嶋順子, 山本照子, 高橋信博: 口腔 *Actinomyces* の酸産生能および増殖能に対する窒素源の効果. The effect of nitrogen sources on the acid production and the growth of oral *Actinomyces*. 第 55 回歯科基礎医学会学術大会. 2013 年 9 月 22 日, 岡山
  25. Ishida N, Sato T, Hoshikawa Y, Tanda N, Kondo T, Takahashi N: Microbiota profiling of bronchial fluids of elderly patients. 第 55 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 2013 年 9 月 20 日, 岡山 (invited).
  26. Tanda N, Ishida N, Hoshikawa Y, Sato T, Takahashi N, Hosokawa R, Koseki T: Hydrogen sulfide, methyl mercaptan, and acetaldehyde in oral health care for perioperative patients with pulmonary carcinoma, 第 55 回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム, 2013 年 9 月 20 日, 岡山 (invited).
  27. Sato T, Kawamura Y, Ishida N, Yamaki K, Matsuyama J, Takahashi N: Molecular biological profiling of oral biofilm: Quantitative and qualitative analyses. The 2nd IADR-APR (Asia Pacific Region): JADR Mini-Symposium 21 August, 2013, Bangkok, Thailand (invited).
  28. Fukushima A, Mayanagi G, Nakajo K, Sasaki K, Takahashi N: Involvement of oxygen-concentration in microbiologically-induced corrosion of titanium under biofilm, The 2nd IADR-APR (Asia Pacific Region), 21 August, 2013, Bangkok, Thailand.
  29. Matsuyama J, Sato T, Ishimaru H, Muraoka K, Yamashita Y, Quispe-Salcedo A, Mayanagi G, Takahashi N, Ohshima H: Comprehensive analysis of indigenous plaque microbiota in mice, The 2nd IADR-APR (Asia Pacific Region), 21 August, 2013, Bangkok, Thailand.
  30. Ishida N, Sato T, Hoshikawa Y, Tanda N, Kondo T, Sasaki K, Takahashi N: Microbiota profiling of intraoperative bronchial fluids in elderly patients with pulmonary carcinoma, The 2nd IADR-APR (Asia Pacific Region), 21 August, 2013, Bangkok, Thailand.
  31. Ogawa T, Washio J, Takahashi T, Takahashi N: Pathognomonic Glutamine Metabolism in Oral Squamous Cell Carcinoma -Metabolomic Approach-, The 2nd IADR-APR (Asia Pacific Region), 21 August, 2013, Bangkok, Thailand.
  32. Mayanagi G, Igarashi K, Washio J, Takahashi N: Involvement of tooth surface solubility in Stephan curve, The 2nd IADR-APR (Asia Pacific Region), 22 August, 2013, Bangkok.
  33. Takahashi N: Overview: Parasite: Oral biofilm in health and disease-holistic approach by "Omics". Peking-Tohoku Dental Symposium: Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface, 26 July, 2013, Beijing, China (invited).
  34. Sato T, Kawamura Y, Yamaki K, Shimauchi H, Takahashi N: Profiling of oral biofilm microbiota utilizing molecular biological methods. Peking-Tohoku Dental Symposium: Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface 26 July, 2013, Beijing, China (invited).
  35. 高橋信博: 口腔生態系から見た口臭～生化学的、生態学的アプローチ～, 第 4 回日本口臭学会学術大会 教育講演 1, 2013 年 7 月 13 日, 鶴見
  36. Tanda N, Ishida N, Hoshikawa Y, Sato T, Takahashi N, Hosokawa R, Koseki T: Analysis of hydrogen sulfide, methyl mercaptan, and acetaldehyde in oral

health care for perioperative patients of lung cancer, MASCC (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer), 27-29 June, 2013, Berlin, Germany.

37. 高橋信博：酸産生性評価，第 62 回日本口腔衛生学会・総会 自由集会 6「機能性食品の機能評価方法」，2013 年 5 月 17 日，松本
38. 高橋信博：「食後 30 分間、ブラッシングを避けること」を巡る現状認識. シンポジウム II 齲蝕・酸蝕症と歯みがき. 第 52 回日本小児歯科学会大会. 2014 年 5 月 17 日，船堀. (invited)

〔図書〕(計 6 件)

1. Marsh PD, Takahashi N, Nyvad B: Chapter 7: Biofilms in caries development. In: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E (eds.) *Dental Caries: The Disease and its Clinical Management*, 3rd Edition, Wiley-Blackwell, in press, June 2015
2. Sato T, Kawamura Y, Yamaki K, Ishida N, Tian L, Takeuchi Y, Hashimoto K, Abiko Y, Mayanagi G, Washio J, Matsuyama J, Takahashi N: Oral microbiota in crevices around dental implants: profiling of oral biofilm. In: K. Sasaki, O. Suzuki, N. Takahashi (eds.) *Interface Oral Health Science 2014: Innovative Research on Biosis-Abiosis Intelligent Interface*, Springer, Tokyo, pp. 45-50, 2015.
3. 高橋信博，恵比須繁之（監訳）「デンタルカリエス その病態と臨床マネージメント 原著第 2 版 (Dental Caries -The Disease and its Clinical Management)」医歯薬出版，東京，2013 年 10 月 10 日発行. 総ページ数 560
4. (翻訳担当) 高橋信博：第 32 章 齲蝕と歯周炎を制御する歯科学の役割 世界的な経済格差と健康格差を背景に (for richer, for poorer, in sickness and in health...?) The role of dentistry in controlling caries and periodontitis globally) pp. 528-556, 翻訳の序にかえて pp. v-vi, 序文：本書を読むためのガイドとして pp. vii-xiii, 2013 年 10 月 10 日発行
5. (翻訳担当) 中條和子，高橋信博：第 13 章 歯の酸蝕 (Erosion of the teeth) pp. 213-227, 第 16 章 齲蝕に対する抗菌薬療法 (Antimicrobials in caries control) pp. 240-252, 第 17 章 免疫療法と遺伝子療法の可能性 (Might caries control involve immunization and gene therapy?) pp. 253-259, 2013 年 10 月 10 日発行
6. (翻訳担当) 鷲尾純平：第 14 章 齲蝕進行のコントロール：非修復的処置 (The control of disease progression:

non-operative treatment) pp. 228-231, 第 15 章 口腔衛生の役割 (Role of oral hygiene) pp. 232-239, 第 19 章 食事指導の役割 (The role of dietary control) pp. 300-325, 2013 年 10 月 10 日発行

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高橋 信博 (TAKAHASHI NOBUHIRO)  
東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：60183852

### (2) 研究分担者

高橋 哲 (TAKAHASHI TETSU)  
東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：60226850

鷲尾 純平 (WASHIO JUMPEI)  
東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：20400260