

- Randomized controlled clinical trials. Eur. J. Clin. Nutr. 59: 384-392, 2005
- 3) Kageyama, H., Hirayama, Y., Funahashi, H., Takenoya, F., Kita, T., Kato, S., Sakurai, J., Lee, E, Y., Inoue, S., Date, Y., Nakazato, M., Kanazawa, K., Shioda, S. Morphological analysis of ghrelin and its receptor in the rat pancreas. Regul. Peptide. 126: 67-71, 2005
- 4) Kageyama, H., Kita, T., Horie, S., Takenoya, F., Funahashi, H., Kato, S., Hirayama, Y., Sakurai, J., Lee, E, Y., Inoue, S., Shioda, S. Immunohistochemistry study of cholecystokinin A receptor in the rat pancreas. Regul. Peptide 126: 137-143, 2005
- 5) Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Umeda M, Nagasawa T, Ishikawa I: Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. J Clin Periodontol 32 (7): 734-43, 2005.
- 6) Hormdee D, Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Kobayashi H, Koshy G, Noguchi K, Nitta H, Ishikawa I: Protein kinase-A-dependent osteoprotegerin production on interleukin-1 stimulation in human gingival fibroblasts is distinct from periodontal ligament fibroblasts. Clin Exp Immunol 142 (3): 490-7, 2005.
- 7) Nitta H, Wara-Aswapati N, Lertsirivorakul J, Nakamura T, Yamamoto M, Izumi Y, Nakamura T, Ishikawa I: A novel mutation of the cathepsin C gene in a Thai family with Papillon-Lefevre syndrome. J Periodontol 76(3): 492-6, 2005.
- 8) Jung-Su-Lee, Kawakubo. K, Inoue. S, Akabayashi. A ;Effect of β -3Adrenergic Receptor Gene Polymorphism on Body Weight Change in Middle-Aged, Overweight Woman. Env. H. Prev. Med. 11:69-74, 2006 138
- 9) Yoshimura. R, Omori. H, Somekawa. S, Osoaka. T, Ito. R, Inoue. S, Endo Y ;Continuous carbachol infusion promotes peripheral cell proliferation and mimics vagus hyperactivity in a rat model of hypothalamic obesity. Biomed. Res. 27:81-88, 2006139
- 10) Sango. K, Saito. H, Takano. M, Tokashiki. A, Inoue. S, Horie. H. Cultured Adult Animal Neurons and Schwann Cells give us New Insights into Diabetic Neuropathy., 2:169-183, 2006
- 11) 櫻井純子, 金澤真雄, 伊藤祿郎, 鳥飼陽子, 坂本雅子, 小川史恵, 李恩瑛, 金井幸子, 加藤洋, 神田浩明, 井上修二, 急性胃粘膜病変における VMH 破壊ラットの胃粘膜増殖の役割, 日本臨床生理学会雑誌, 35: 161-166, 2005
- 12) 橋口剛夫, 関野あずさ, 佐藤和恵, 伊藤祿郎, 金澤真雄, 岡純, 大坂寿雅, 藺田勝, 仲田瑛子, 櫻井純子, 鈴木洋子, 鳥飼陽子, 金井幸子, 井上修二, 1型糖尿病モデル動物 BB ラットにおける過酸化脂質に関する研究, 日本臨床生理学会雑誌, 35: 239-248, 2005
- 13) 横川博英, 佐藤和加乃, 井上修二, 高度の意識障害と腎障害を合併した劇症 1型糖尿病の 1例, 日本糖尿病学会雑誌, 48 (supplment1):A67-A70, 2005
- 14) 視床下部腹内側核破壊ラットにおける幽門部ガストリン細胞の過形成 [櫻井純子、金澤真雄、伊藤祿郎、大阪寿雅、鈴木洋子、金高有里、仲田瑛子、加藤洋、神田浩明、鳥飼陽子、金井幸子、影山晴秋、塩田清二、井上修二] 日本臨床生理学会誌、36(1)19-24, 2006
- 15) インスリン抵抗性の存在が血糖コントロール不良の原因であると考えられ、即効性インスリン製剤とインスリン抵抗性改善剤との併用が有効であった糖尿病の 1例 (横川博英、舟見敬成、三嶋隆之、渡辺知香

子、井上修二) 36(2) 83-88, 2006

G. 著書

1) Kanazawa, M., Yoshiike, N., Osaka, T., Namba, Y., Zinmet, P., Inoue, S.: Nutrition and Fitness (Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania) Karger, 2005

2) Inoue, S.: Proceedings of the 3rd Asian-Oceania Conference on Obesity (Definition of obesity and "pathological obesity" in Japan) The Leader Book CO., 2005

3) 磯谷尚子, 斉藤典子, 井上修二 (共著): 先端医療シリーズ 32 糖尿病の最新医療 (低カロリー甘味料「パルスweet」カロリーゼロ), 先端医療技術研究所, 2005

4) 井上修二, 横川博英 (共著): 新臨床栄養学 I (臨床栄養学の基礎 1 章), 光生館, 2005

5) 井上修二 (共著): 臨床栄養学 II 疾患と栄養編 (内分泌・代謝疾患 肥満第 14 章), 第一出版, 2005

6) 新田 浩: 歯周病と全身疾患との関わり、歯科衛生士学校養成所指定規則改正に伴う「特定コース」研修テキスト—高齢者ケアの基礎と実践—。社団法人日本歯科衛生士会、医歯薬出版、東京、2005 年 10 月 10 日:100-101.

7) 石川 烈, 新田 浩: 「骨粗鬆症と歯周疾患の関連性について」歯周病と生活習慣病の関係、財団法人 8020 推進財団、2005 年 3 月 p12-27.

8) 別冊医学の歩み NAFLD のすべて西原利治編 肥満と肥満症 (鳥飼陽子、井上修二) P.109-114

H. 総説

1) 横川博英, 井上修二, わが国の肥満の疫学, クリニカルプラクティス, 24: 984-988, 2005

2) 櫻井純子, 鳥飼陽子, 横川博英, 井上修二, 肥満症治療薬の薬理効果と臨床効果マ

ジンドール, The Lipid, 16(3): 35-46, 2005

3) 井上修二, 村上透, 糖尿病型および境界型の高血糖症例への「パルスweet」カロリーゼロ負荷が血糖値に及ぼす影響, 臨床栄養, 106(4): 503-508, 2005

4) 井上修二, 鳥飼陽子, 金井幸子, 肥満と肥満症の違いは, Medicina, 42(2): 192-195, 2005

5) 新田 浩: 糖尿病と歯周病. とうきょう (東京 都栄養士会) 252 号(11 月号)、6-7、2005

6) 横川博英, 井上修二: わが国の肥満の疫学. クリニカルプラクティス 24-4、984-988、

7) 井上修二: 肥満症を克服する薬物療法—生活習慣病の初期治療、化学 61(3)、36-39

8) 井上修二: 第 55 回日本体質医学会総会 会長講演「肥満の体質遺伝と環境」日本体質医学会誌 68(1, 2)1-5

9) 井上修二、鳥飼陽子、櫻井純子、李恩瑛、仲田瑛子、金高有里、鈴木洋子: 肥満と自律神経—視床下部腹内側核破壊ラットの肥満の成因と病態、日本自律神経学会総会、43(1)52-58

10) 井上修二: 口腔疾患と全身健康—歯周病 う蝕及び糖尿病、肥満症との関係、月刊保 団連 908、20-25

I. 学会発表

1) 櫻井 純子, 小川史恵, 坂本雅子, 李恩瑛, 仲田瑛子, 鳥飼陽子, 鈴木洋子, 金井幸子, 大坂寿雅, 井上修二: 視床下部腹内側核 (VMH) 破壊ラットにおける Glucagon like peptide-1 分泌, 第 26 回日本肥満学会, 札幌、平成 17 年 10 月 13、14 日

- 2) 金高有里, 影山晴秋, 細野知彦, 竹ノ谷文子, 荒田悟, 塩田清二, 井上修二: GALP含有ニューロンの求心性入力 の同定, 第26回日本肥満学会札幌、平成17年10月13,14日
- 3) 李恩瑛, 坂本雅子, 小川史恵, 櫻井純子, 仲田瑛子, 鈴木洋子, 鳥飼陽子, 金井幸子, 大坂寿雅, 井上修二: VMH破壊の肝組織増殖能の部分的切除肝の肝再生能に及ぼす影響, 第26回日本肥満学会、札幌、平成17年10月13,14日
- 4) 仲田瑛子, 坂本雅子, 小川史恵, 李恩瑛, 櫻井純子, 鳥飼陽子, 金井幸子, 影山晴秋, 塩田清二, 井上修二: VMH破壊の肝再生能, 第42回日本臨床生理学会、東京、平成17年10月14,15日
- 5) 井上修二: 肥満と自律神経、第58回日本自律神経学会総会、千葉、平成17年10月27日
- 6) 鈴木洋子, 櫻井純子, 仲田瑛子, 鳥飼陽子, 大坂寿雅, 井上修二: マウスの視床下部腹内側核(VMH)破壊手術の確立と腹部臓器組織細胞の増殖に関する研究, 第55回日本体質医学会総会、東京、平成17年11月5、6日
- 7) 櫻井純子, 鈴木洋子, 仲田瑛子, 李恩瑛, 小川史恵, 坂本雅子, 金澤真雄, 伊藤祿郎, 大坂寿雅, 神田浩明, 加藤洋, 鳥飼陽子, 金井幸子, 影山晴秋, 塩田清二, 井上修二: 視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットにおける胃組織中ガストリン細胞の過形成, 第55回日本体質医学会総会、東京、平成17年11月5、6日
- 8) 橋口剛夫, 岡純, 加柴美里, 大坂寿雅, 影山晴秋, 影山麻子, 稲山貴世, 佐藤和恵, 菌田勝, 金井幸子, 鳥飼陽子, 井上修二: VMH破壊ラットにおける過酸化脂質および抗酸化関連酵素の動態に関する研究, 第55回日本体質医学会総会、東京、平成17年11月5、6日
- 9) 伊藤祿郎, 坂本雅子, 金澤真雄, 櫻井純子, 仲田瑛子, 鳥飼陽子, 大坂寿雅, 能登谷洋子, 井上修二, 小田原雅人: 視床下部腹内側核破壊ラットにおける膵 β 再生促進, 第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日
- 10) 仲田瑛子, 坂本雅子, 櫻井純子, 金高有里, 鳥飼陽子, 鈴木洋子, 金井幸子, 影山晴秋, 塩田清二, 井上修二: 視床下部腹内側核破壊ラットにおけるシナプトフィジン陽性細胞の増加, 第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日
- 11) 橋口剛夫, 関野あずさ, 佐藤和恵, 伊藤祿郎, 金澤真雄, 岡純, 大坂寿雅, 菌田勝, 仲田瑛子, 櫻井純子, 鈴木洋子, 鳥飼陽子, 金井幸子, 井上修二: 1型糖尿病モデル動物ラットにおける過酸化脂質に関する研究, 第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日
- 12) 鈴木洋子, 櫻井純子, 仲田瑛子, 鳥飼陽子, 大坂寿雅, 井上修二: 視床下部腹内側核破壊マウス作製とその腹部臓器細胞の増殖, 第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日
- 13) 竹ノ谷文子, 影山晴秋, 金高有里, 井上修二, 塩田清二: Galanin-like peptide(GALP)ニューロンの脳内摂食調節機構, 第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日
- 14) 櫻井純子, 鈴木洋子, 仲田瑛子, 李恩瑛, 小川史恵, 坂本雅子, 金澤真雄, 伊藤祿郎, 大坂寿雅, 神田浩明, 加藤洋, 鳥飼陽子, 金井幸子, 影山晴秋, 塩田清二, 井上修二: 視床下部腹内側核破壊ラット胃組織におけるガストリンの役割, 第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日
- 15) 影山晴秋, 金高有里, 竹ノ谷文子, 井上修二, 塩田清二: ガラニン様ペプチドの神経回路網を同定するための緑色蛍光タンパク質発現遺伝子改変動物の作出, 第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日
- 16) 矢代 麗子, 長澤 敏行, 喜地 誠, 新田 造, 石川 烈: TGF- β 刺激によるヒト歯根膜細胞の BMP-2 及び IL-11 産生. 第123回日本歯科保存学会 2005 年度秋季学会、東京、平成17年11月24、25日

17)Wang D, Koshy G, Nagasawa T, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Ishikawa I: Serum antibody responses following single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. Proceedings of 2005 - Sino - Japanese Conference on Stomatology. (2005.11.12. Shanghai, China)

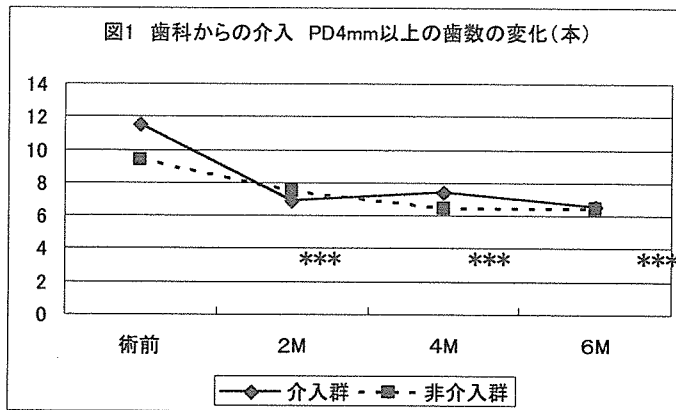
18)Yashiro R, Nagasawa T, Kiji M, Hormdee D, Kobayashi H, Koshy G, Nitta H and Ishikawa I: Human periodontal fibroblasts stimulated by TGF- β produce BMP-2. The 6th International Meeting of Asian Pacific Society of Periodontology. (2005.11.4. Chennai, India)

19)Hormdee D, Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Kobayashi H, Koshy G, Nitta H and Ishikawa I: Effect of periodontal treatment on monocyte functions in periodontitis patients. The 6th International Meeting of Asian Pacific Society of Periodontology. (2005.11.4. Chennai, India)

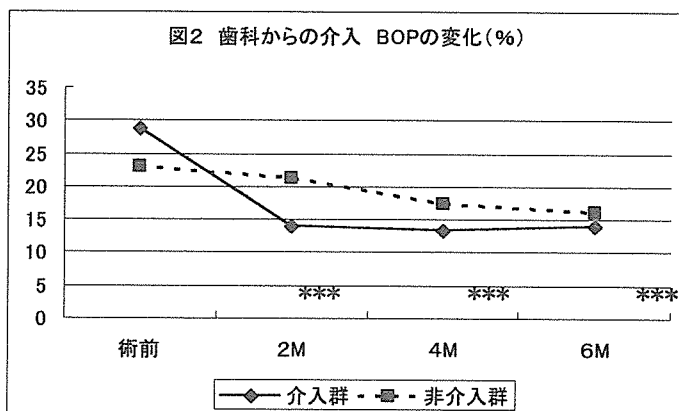
20)新田 浩: 歯を磨けば血糖が下がる(糖尿病と歯周病)、第3回糖尿病市民セミナー・東京「糖尿病を合併症から守る」、東京、2005年2月6日。

21)新田 浩: 歯周病と全身の健康との関係。中部健康福祉センター平成17年度地域保健福祉関係者研修会。静岡。2005年9月29日。

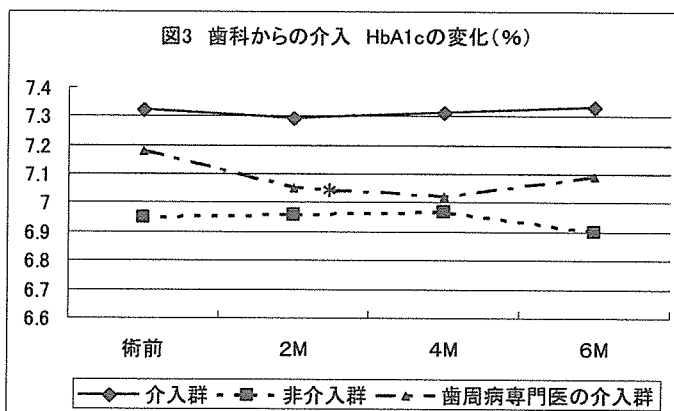
22)新田 浩: 糖尿病と歯周病。東京都栄養士会医療部会病態栄養講習会。東京。2005年7月29日。



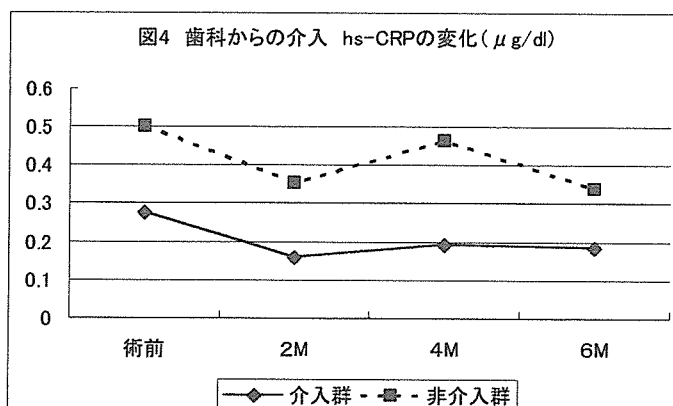
*** P<0.001

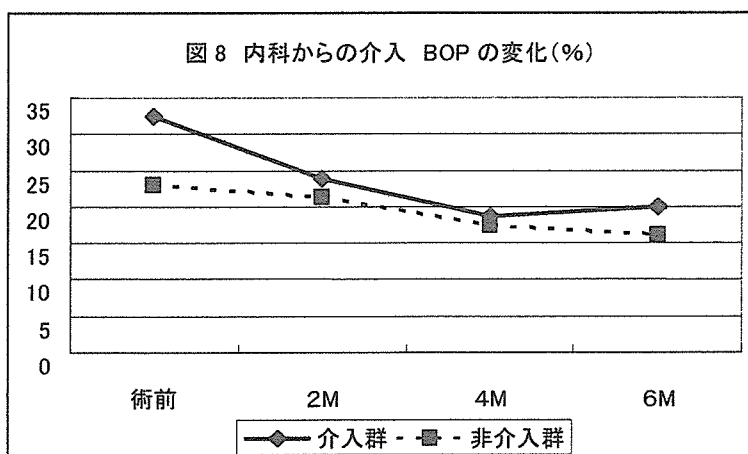
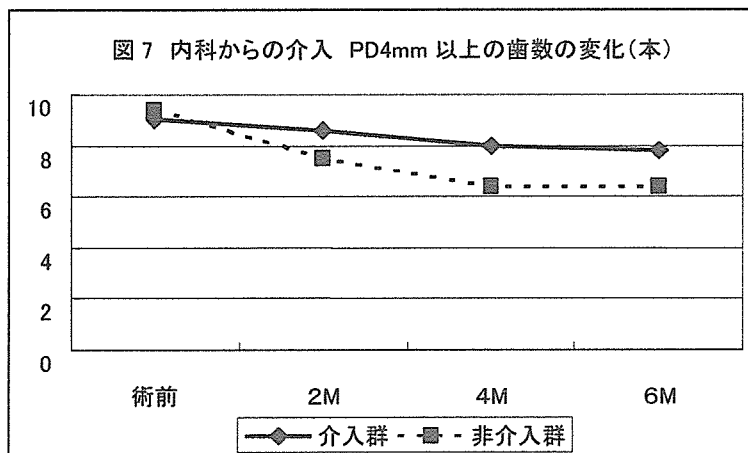
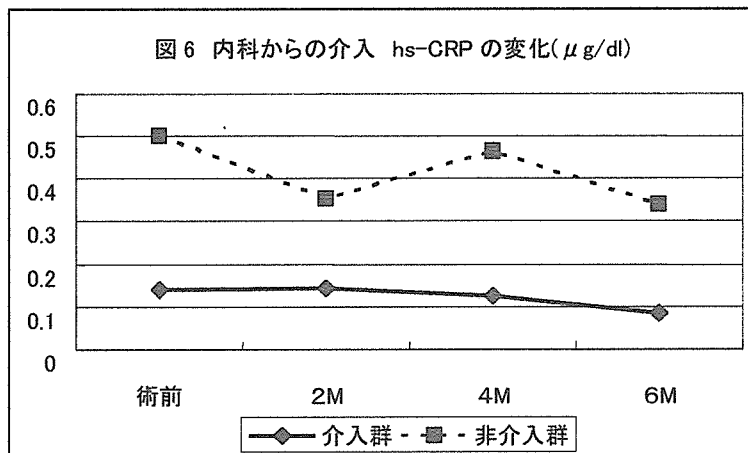
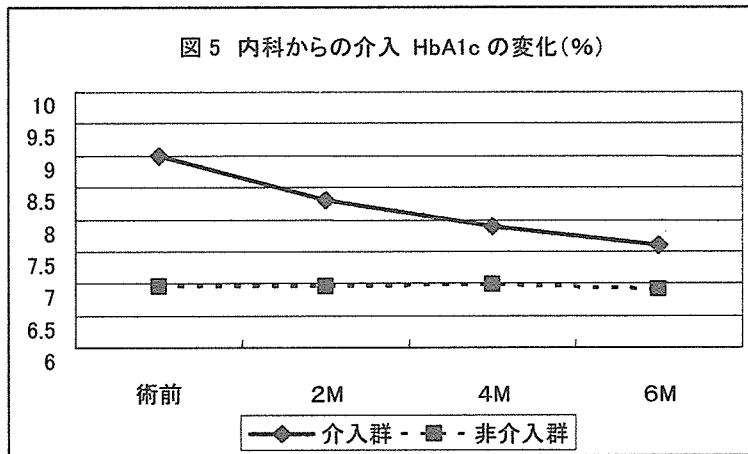


*** P<0.001



* P<0.05





厚生労働科学研究補助金（医療・安全技術評価総合研究）
分担研究報告書

地域住民の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての総合研究（H16-医療-020）

「歯周病原性口腔バイオフィルム由来LPSの迅速診断法を用いた口腔の健康と全身状態との関係」—高齢者における活性化NK細胞と体力および口腔日和見菌感染との関係—

研究分担者：泉福英信（国立感染症研究所細菌第一部・室長）

研究協力者：鴨田勇司（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔老化制御学分野）
早乙女裕彦（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔老化制御学分野）
武内博朗（国立保健医療科学院口腔保健部）

要約：平成16～17年度の研究成果から、ポケット洗浄液中のLPS活性が高い程歯周組織の炎症と相関性が明らかになり、LPS活性を測定することにより、より精度の高い歯周病のリスク診断ができることを示唆した。しかし、LPSを有するグラム陰性桿菌がなぜ口腔組織でなぜ増加してくるのか、口腔常在菌叢のバランスが崩れて病原性の高い菌が増えてくる理由が明らかになっていない。そこで年齢の増加とともに歯周病発症が増加することを考え、体力の低下と免疫力と口腔細菌との関係に着目し検討を行った。免疫力の指標として、活性化ナチュラルキラー細胞（NK細胞）を特異抗体（抗CD69, CD16, CD56抗体）によるフローサイトメトリーにて解析した。その結果、リンパ球中の活性化NK細胞の割合は、運動機能検査の脚伸展力、握力との間で正の相関性が認められた。NK細胞中の活性化細胞の割合は総レンサ球菌との間で正の日和見感染菌との間で負の、それぞれ有意な相関性が認められた。高齢者の体力が免疫力に関与することが明らかとなった。体力の低下がLPSを有する病原性の強いグラム陰性菌が口腔組織に出現する誘因である可能性が示唆された。

目的：
平成16～17年度の研究成果から、LPS活性の高いことは、ポケットの深さや出血程度と関係があり特に出血との関係が強いことから、歯周病のリスクが高いことと関係があると考えられる。よって、歯周ポケット測定に加えてLPS活性を

測定することにより、より精度の高い歯周病のリスク診断ができることが示唆された。

しかし、LPSを有するグラム陰性桿菌がなぜ口腔組織で増加してくるのか、口腔常在菌叢のバランスが崩れて病原性の高い菌が増えてくる理由が明らかになっていない。そこで年齢の増加

とともに歯周病発症が増加することを考え、体力の低下と免疫力と口腔細菌との関係に着目し検討を行った。高齢者は特に全身的に障害、疾患を有しているケースも多く、免疫力の低下、唾液分泌量の低下など口腔疾患が発症しやすい状況となっている。また要介護高齢者では、嚥下障害を伴うケースがあり、その結果病原微生物の肺へ暴露される機会が増加し肺炎を起こす可能性も増えてくる。本研究では、高齢者を対象者として、免疫力の指標として菌への抵抗力に関与するナチュラルキラー細胞（NK細胞）に着目し、体力、総レンサ球菌や口腔内日和見感染菌との比較検討を行った。

研究期間：平成18年4月1日から平成19年3月31日まで

対象：

2005年度新潟市コホート調査参加の78歳自立高齢者100名

方法：

1) 活性化NK細胞の測定

・5mlの末梢血液サンプルからリンフォセパールを用いてリンパ球を分離する。そのリンパ球 1×10^5 をcytochrome標識抗CD56抗体、PE標識抗CD69抗体、FITC標識CD16抗体で反応させHBSSにて洗浄後、フローサイトメトリーにて標識された細胞をCell Questを用いて解析する。NK (CD56⁺CD16⁺)細胞にゲートをかけ、総NK細胞中の活性化細胞 (CD56⁺CD16⁺CD69⁺) の割合を判定する。

2) 運動能力の測定

・運動機能検査として、筋力（脚伸展力、握力）、持久力（10m歩行）、開眼片足立ち（平衡性）、ステップング（俊敏性）の測定を行った。

3) 口腔細菌の測定

・滅菌綿棒を用いて舌表面から菌を採取し日和見感染菌の分析を行った。試料は、株式会社ビーエムエルに送り測定を行った。

4) 血液データの測定

・血液から、白血球、赤血球、ヘモグロビン、

ヘマトクリット、血小板、MCV、MCH、MCHC、白血球像、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、桿状核球、分葉核球、好酸球、好塩基球、リンパ球、異型リンパ球、単球、好中球、Eblの測定を行った。

結果：

- 1) 男性の最大脚伸展力と握力とNK細胞活性の間には有意な正の相関性が認められた ($p < 0.05$) (図1、2)。
- 2) 被験者全員から採取した総レンサ球菌数とNK細胞活性の間には有意な正の相関性が認められた ($p < 0.01$) (図3)。
- 3) 日和見感染菌が検出された群において、検出されなかった群と比較してNK細胞活性が有意に低いことが認められた ($p < 0.05$) (図4)。

その他の項目では有意差が認められなかった。

考察：

今回の研究では男性の脚伸展力および握力とNK細胞活性との間で有意に相関性が認められた。これにより、運動機能が高いほどNK活性が高くなることが明らかとなった。この結果により、寝たきり度の高い要介護高齢者やがん治療、白血病治療などで長期療養している人々では運動不足になり、NK活性が低下してくると考えられる。また、日和見菌検出群でNK活性の低下が認められたことにより、日和見感染菌の検出と宿主側の細菌感染に対する抵抗力の低下が深く関わっていることが示唆された。よって、このNK活性の測定した結果から、体力の低下はNK活性の低下につながり、日和見的に病原微生物が増えるきっかけを作っていることが考えられた。よってLPSを有するグラム陰性桿菌が増える理由の一つに、年齢の増加とともに起こる体力の低下が関与していることが考えられた。

論文

1. Senpuku H, Tada A, Uehara S, Kariyama R, and Senpuku H. Post-operative infection by

pathogenic micro-organisms in the oral cavity of patients with prostatic carcinoma. J Int Med Res. 34:95-102, 2006.

2. Salam MA, Tada A, Yonezawa H, Watanabe H, and Senpuku H. Human T-cell responses to oral streptococci in human PBMC-NOD/SCID mice. Oral Microbiol Immunol. 21:169-176. 2006.

3. Tada A, Senpuku H, Motozawa A, Hanada N, and Tanzawa H. Association between commensal bacteria and opportunistic pathogens in the dental plaque of elderly individuals. Clin Microbiol Infect. 12: 776-781. 2006.

4. Motegi M, Takagi Y, Yonezawa H, Hanada N, Terajima J, Watanabe H and Senpuku H. Assessment of Genes Associated with *Streptococcus mutans* Biofilm Morphology. Appl Environ Microbiol. 72: 6277-6287. 2006.

5. Saotome Y, Tada A, Hanada N, Yoshihara A, Uematsu H, Miyazaki H and Senpuku H. Relationships of cariogenic bacteria levels with periodontal status and root surface caries in elderly Japanese. Gerodontology. 23: 219-225. 2006.

6. Senpuku H, Tada A, Nakao R, Yonezawa H, Yoneda S, Yoshihara A and Miyazaki H. Relationships of anti-PAc (361-386) peptide salivary IgA antibody, eosinophils, and basophils with periodontal status in elderly. FEMS Immunol Med Microbiol. 49: 84-90. 2007.

学会発表

1. 武内博朗、奥田健太郎、泉福英信、花田信弘、歯周病関連菌由来バイオフィルムの光学的検出評価法の検討、第79回日本細菌学会総会、金沢、

4月4日~4月6日、2006. 61: 59 (I-B-17).

2. 金子昇、花田信弘、泉福英信、高齢者における唾液中抗PAc(361-386)IgA抗体の意義、第79回日本細菌学会総会、金沢、4月4日~4月6日、2006. 61: 125 (III-C-1).

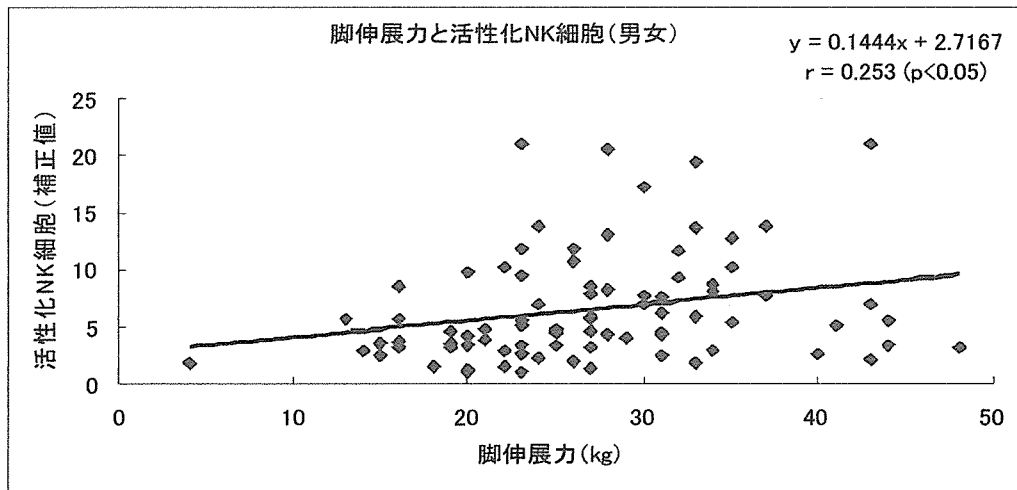
3. 奥田健太郎、花田信弘、泉福英信、*Streptococcus gordonii*表層蛋白質(SspB)由来リジン置換ペプチドの特性、第79回日本細菌学会総会、金沢、4月4日~4月6日、2006. 61: 141 (III-F-3).

4. TAKEUCHI H, OKUDA K, OKAYAMA H, IMAI S, SENPUKU H, and HANADA N, New fluorescence method to detect periodontopathic biofilm. 84th general session and exhibition of the International Association for Dental Research, March 8-12. 2006. Brisbane, Australia. (#2162).

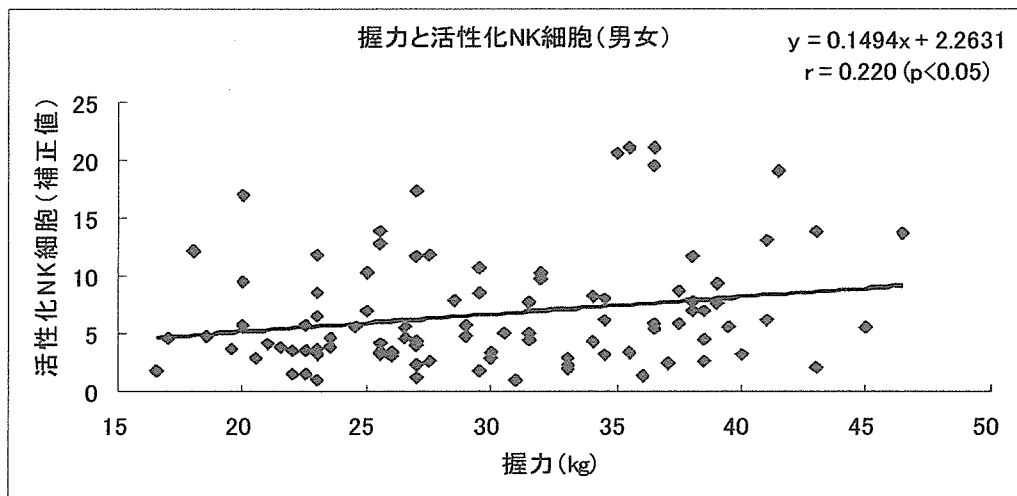
5. 武内博朗、奥田健太郎、野村義明、岡山秀仁、的場一成、河村勝美、田中和也、泉福英信、花田信弘、歯科医療における院内感染対策の意識向上と行動について、第55回口腔衛生学会総会、大阪、10月6日~10月8日、2006. 56: 56(0-21).

6. 泉福英信、黒田亘一朗、松井光、米沢英雄、糖尿病発症と唾液分泌に関連する分子：E2F-1について、第48回歯科基礎医学会、神奈川、2005年9月。

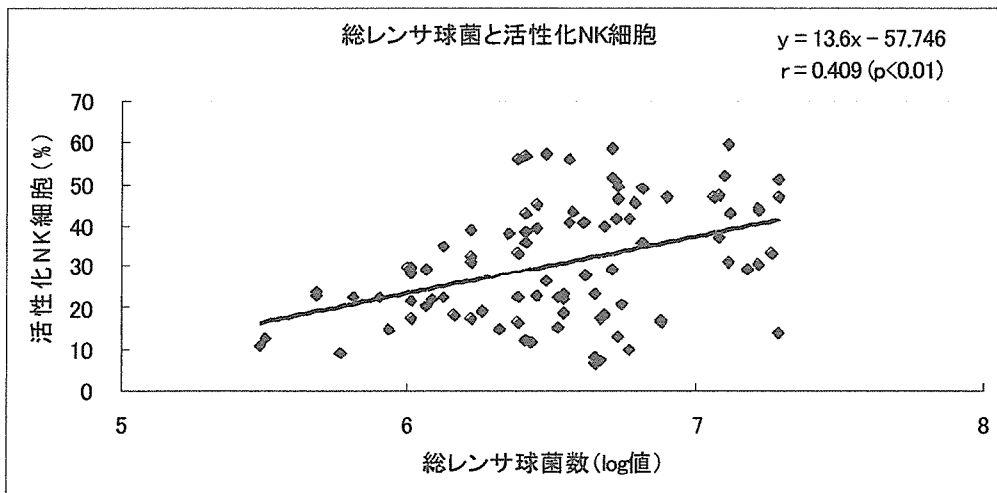
(図1)



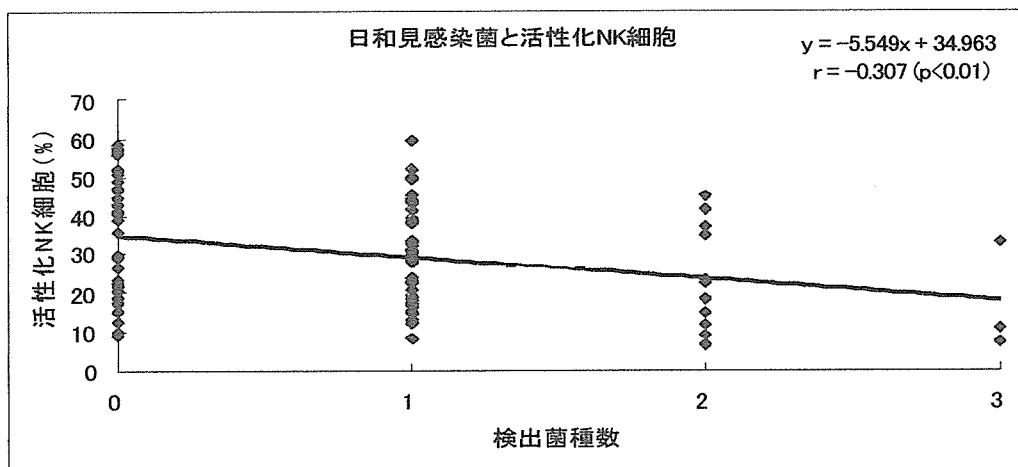
(図 2)



(図 3)



(図4)



地域住民の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての

総合研究（H16-医療-020）

歯科医師における歯と全身の健康、栄養との関連に関する縦断研究

分担研究者 花田 信弘 国立保健医療科学院口腔保健部 部長

分担研究者 安藤 雄一 国立保健医療科学院口腔保健部 室長

研究協力者 若井 建志 名古屋大学大学院医学系研究科 助教授

川村 孝 京都大学保健管理センター 教授

梅村 長生 愛知三の丸病院歯科口腔外科 部長

小島 正彰 愛知県歯科医師会調査室

内藤真理子 名古屋大学大学院医学系研究科 助手

内藤 徹 福岡歯科大学 講師

研究要旨： 自記式調査票にて口腔状態を把握でき、歯科医師会を通じた追跡調査が可能な歯科医師を対象としたコホート研究を実施している。今回は追跡調査データを用い、歯牙喪失と死亡リスク・虚血性心疾患および脳卒中罹患との関連の中間解析を実施した。今回の分析対象は21,075名（平均年齢±標準偏差 52.3±12.3歳、女性8.0%）である。歯牙喪失と死亡リスクとの関連の解析では、平均2.4年の追跡期間に252名の死亡が同定された。喪失歯数が5本以上の群で5本未満群よりも有意に高い、約1.6-1.8の死亡率比が認められ、交絡要因の調整による死亡率比の変化は小さかった。また歯牙喪失と虚血性心疾患および脳卒中罹患との関連については、平均2.5年の追跡中に143名の罹患が確認された。性年齢調整罹患率比は、喪失歯数が5本以上の群で5本未満群よりも有意に高く、約1.9-2.1であったが、交絡要因調整後は関連がやや弱まる傾向がみられた。

A. 研究目的

口腔の健康と全身の健康、とりわけ重大疾病への罹患や死亡との関連を検討するためには、横断的

研究よりもコホート研究が望ましい。しかし地域住民を対象とした場合、大規模コホート研究には莫大な費用と労力を要し、追跡調査も容易ではない。そこで自記式調査票によってもかなり正確に口腔状態を把握でき、歯科医師会を通じた追跡調査が可能な歯科医師を対象としたコホート研究を実施している。今回は追跡調査データを用い、歯牙喪失と死亡リスク・虚血性心疾患および脳卒中罹患との関連の中間解析を実施した。

B. 研究方法

研究対象者は日本歯科医師会の会員（約64,000名）である。2001年に開始したベースライン調査は自記式調査票により行い、性・年齢、既往歴・家族歴、口腔状態（喪失歯数、歯周の状態など）、喫煙・飲酒習慣、食習慣（栄養素摂取量が推定可能な食物摂取頻度調査票を使用）、運動習慣、睡眠習慣、心理要因（General Health Questionnaireによる精神的健康度を含む）、口腔関連QOL（General Oral Health Assessment Indexによる）などの情報を収集した。研究参加者の追跡調査には、各県歯科医師会が共済事業などで把握した疾病罹患・死亡情報を用いる。ベースライン時点での口腔状態と、疾病罹患（循環器疾患やがんなど）・死亡との関連を、主にコホート研究の解析方法にて分析する。今回の歯牙喪失と死亡リスク、虚血性心疾患および脳卒中罹患との関連の解析では、2006年6月までの追跡調査にもとづき、ベースライン調査での喪失歯数群別（0-4、5-14、15-28本）の死亡率または罹患率比（喪失歯数0-4本の群を1と

する比）を、比例ハザードモデルにて性・年齢・その他の交絡因子を調整して推定した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては研究参加者から、追跡調査も含め研究参加へのインフォームド・コンセントを書面により得た。本研究の研究計画は、名古屋大学医学部および愛知県がんセンターの倫理審査委員会により承認されている。

C. 研究結果

2006年末現在、46都道府県の県歯科医師会でベースライン調査を終了し、これまでに約22,000名が調査票に回答した。そのうち1回以上追跡調査を終了した45都道府県において、同意書を都道府県歯科医師会に提出した21,075名（性年齢不詳を除く。有効回答率36.3%）を今回の分析対象とした。分析対象者の平均年齢（±標準偏差）は52.3±12.3歳で、男女ともに45-49歳に年齢分布のピークがあり、女性の割合は8.0%であった（表1）。ただし喪失歯数のデータに不備のある116名は最終的に除外した。平均喪失歯数は男性で50-54歳2.1本、60-64歳4.1本、70-74歳11.2本、女性で同1.9本、5.1本、9.1本で、いずれも一般住民（平成11年歯科疾患実態調査）より良好であった。80歳以上で20歯以上を有する者の割合は、男性22.7%、女性21.5%であった。

歯牙喪失と死亡リスクとの関連の解析では、平均±標準偏差 2.4±1.1年の追跡期間に252名の

死亡が同定された。喪失歯数が5本以上の群で5本未満群よりも有意に高い、約1.6-1.8の死亡率比が認められ、交絡要因の調整による死亡率比の変化は小さかった(表2)。ただし、喪失歯数が多いほど死亡リスクが増加する傾向は明らかではなかった。また歯牙喪失と虚血性心疾患および脳卒中罹患との関連については、平均±標準偏差2.5±1.2年の追跡中に143名の罹患が確認された。性年齢調整罹患率比は、喪失歯数が5本以上の群で5本未満群よりも有意に高く、約1.9-2.1であったが、交絡要因調整後は関連がやや弱まる傾向がみられた(表3)。

D. 考察

喪失歯数が多い群で少ない群よりも高い死亡リスクが観察され、残存歯数が長寿のバロメーターになる可能性が示唆された。しかし今回は約2年半という短期間の追跡での中間解析であるため、ベースライン時点ですでに何らかの障害を有し、十分な口腔ケアが困難であった者で死亡リスクが高かった可能性もある。したがって今後も長期にわたって追跡調査を継続することが必要である。これに対し、歯牙喪失と虚血性心疾患・脳卒中罹患との関連の解析では、エンドポイントを新規発症に限定しており、関連の時間性は比較的明確である。ただし虚血性心疾患と脳血管疾患それぞれの罹患リスク、虚血性心疾患・脳血管疾患病型別の罹患リスク検討のためには、より長期の追跡が必要と考えられる。さらに歯牙喪失が、喫煙・高血圧・糖尿病・高脂血症など、虚血性心疾患・脳血管疾患の確立した危険因子とは独立に、こ

れら疾患のリスクと関連するか否かは、追跡を延長した上で危険因子の調整方法など、さらに検討が求められる。本研究は少なくとも2009年3月(一部の県歯科医師会では2010年3月)まで、死亡、疾病罹患、異動についての追跡調査を継続する予定である。

F. 学術論文

なし

G. 特許取得等

なし

表1 分析対象者の性年齢分布

年齢	男		女	
	n	%	n	%
25-29	41	0.2	12	1.1
30-34	645	3.3	45	2.7
35-39	1,793	9.3	165	9.0
40-44	2,396	15.5	264	15.6
45-49	3,644	18.8	334	19.7
50-54	3,263	16.8	305	18.0
55-59	2,371	12.2	153	9.3
60-64	1,405	7.2	51	4.0
65-69	1,093	5.6	62	3.9
70-74	652	4.4	54	3.2
75-79	710	3.7	123	7.3
80-84	363	1.9	59	3.5
85-89	154	0.8	14	0.8
90-94	44	0.2	2	0.1
95-99	9	0.0	4	0.2
合計	19,323	100.0	1,622	100.0

表2 男失業者群別の死亡率比 (n = 20,959)

	喪失労働			Trend p
	0-4	5-14	15-23	
n	15,954	2,423	1,582	
観測人年	41,611	5,673	3,740	
死亡者数	30	42	102	
死亡率比 ^{a)}	1.00	1.62	1.60	0.002
(95%信頼区間)		(1.13-2.32)	(1.25-2.00)	
死亡率比 ^{b)}	1.00	1.64	1.70	0.010
(95%信頼区間)		(1.13-2.40)	(1.14-2.52)	
死亡率比 ^{c)}	1.00	1.66	1.70	0.012
(95%信頼区間)		(1.12-2.44)	(1.13-2.56)	

a) 性・年齢を調整

b) 性・年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・BMI・精神的健康度・激しい運動・睡眠時間を調整

c) 性・年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・BMI・精神的健康度・激しい運動・睡眠時間・糖尿病既往・高脂血症既往・収縮期血圧を調整

表3 男失業者群別の虚血性心疾患および脳血管疾患罹患率比 (n = 18,724)

	喪失労働			Trend p
	0-4	5-14	15-23	
n	15,464	2,049	1,191	
観測人年	39,459	4,652	2,027	
罹患者数	71	37	35	
罹患率比 ^{a)}	1.00	2.06	1.90	0.009
(95%信頼区間)		(1.32-3.22)	(1.11-3.25)	
罹患率比 ^{b)}	1.00	1.80	1.65	0.040
(95%信頼区間)		(1.20-2.95)	(0.96-2.85)	
罹患率比 ^{c)}	1.00	1.79	1.60	0.059
(95%信頼区間)		(1.14-2.82)	(0.93-2.75)	

a) 性・年齢を調整

b) 性・年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・BMI・精神的健康度・激しい運動・睡眠時間を調整

c) 性・年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・BMI・精神的健康度・激しい運動・睡眠時間・糖尿病既往・高脂血症既往・収縮期血圧を調整

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

分担研究報告書

地域住民の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての総合研究（H16-医療-020）

-唾液・口臭と全身の関係-

分担研究者 今井 奨 国立保健医療科学院口腔保健部室長

研究協力者 藤山友紀 国立保健医療科学院口腔保健部協力研究員

研究協力者 井田博久 国立保健医療科学院口腔保健部協力研究員

研究要旨：歯周疾患スクリーニング法として、口臭の原因物質の一つとされる VSC（揮発性硫化物）測定の有用性を検証することを目的に、8020 高齢者追跡調査に参加した被験者のうち、口気中 VSC 測定者で十分量の刺激唾液が採取可能であった 37 名を対象として唾液由来 VSC を測定した。総 VSC 濃度は主な口腔内細菌数 ($r=0.373$, $p=0.0250$)、平均 PD ($r=-0.364$, $p=0.0250$) と相関関係を示した。 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比は主な口腔細菌数 ($r=0.544$, $p=0.0011$)、LA4mm 以上部位割合 ($r=-0.370$, $p=0.0262$)、BOP (+) 部位割合 ($r=-0.379$, $p=0.0231$) が相関関係を示した。唾液 VSC 産生能を評価することは、歯周疾患リスク判定への活用の可能性、歯周疾患スクリーニングの一助として利用できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

健康寿命の延長、生活の質の向上を実現し、より良い社会を築くために、積極的に健康を増進し、疾病を予防する「一次予防」に重点を置いた対策の推進が必要である。こうした観点から、厚生労働省は平成 12 年から「21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）」を推進している。健康日本 21 には、歯科分野も含まれ、生活習慣病としての歯周疾患の一次予防、及び「8020 運動」の推進が策定されている。健康日本 21 をさらに普及させるため、健康増進法が平成 15 年 5 月に施行され、歯の喪失原因の 1 つである歯周病の予防が重要となった。歯周病では、有効な一次予防技術がないため、二次予防が重要である。現在、CPI を使用したス

クリーニングが行われているが、成人の歯周疾患健診の受診率が低く、より簡便で集団的に歯周病をスクリーニングする新方法が必要とされている。

このような現状を踏まえ、本研究の目的は、歯周病スクリーニング方法に、揮発性硫化物（VSC：Volatile sulfur compound）濃度測定を利用することの有用性を検証することである。

B. 研究方法

1. 調査対象者

2005 年 5-6 月及び 2006 年 5-6 月に新潟市で実施された、8020 高齢者追跡調査に参加した対象者で、調査現場において口腔内の VSC の測定が行われた 37 名（男性 31 名、女性 6 名）を

対象とした。

2. フィールド調査

簡易ガスクロマトグラフィー方式口臭測定器 (OralChroma™、アビリット株式会社) (以下、「OC」という) を使用し、口腔内気体 (以下「口気」という) 中の硫化水素、メチルメルカプタン及びジメチルサルファイド、以上3種類の VSC 濃度の測定をおこなった。その後、刺激唾液の採取を行った。パラフィンワックスを3分間噛み続けることにより、刺激唾液の採取を行った。採取された唾液のうち2mlを、炭酸ガス入り試験管 (嫌気ポーター® II、株式会社クリニカル・サプライ) に、シリンジ (トッププラスチックシリンジ) を利用して分注した。2ml 採取が不可能な場合は、採取可能な量だけ採取をし、炭酸ガス入り試験管に分注した。これらサンプルは凍結し、保存した。また、*Porphyromonas gingivalis* 菌数等の測定のため、唾液 0.5ml をプラスチック試験管に分注した。その後、歯周組織検査を実施し、Pocket Depth (以下「PD」という)、歯肉出血 (以下「BOP」という) 部位、歯石の有無等の観察が行われた。

3. 歯周病関連菌の算定

刺激唾液に含有されている、主な口腔内総細菌数、*Prevotella intermedia* 菌数、*P. gingivalis* 菌数、*Tannerella forsythensis* 菌数、*Fusobacterium* 属菌数の測定を行った。

4. VSC 濃度測定

2日間凍結保存した後、唾液の VSC 産生能について実験を行った。まず、唾液 2ml を解凍した後、嫌気ボックス (水素 10%、二酸化炭素 10%、窒素 80%、37°C) 内へ移し、ボックス内

にて試験管のキャップを緩めた。15分後、33mM L-システイン 30 μ l と 33mM L-メチオニン 30 μ l を加え、キャップを閉めた。2時間、嫌気ボックス (嫌気下、37°C) 内で、唾液と 33mM L-システイン及び 3mM L-メチオニンを反応させた後、試験管を嫌気ボックスから取り出し、ポリエステルバッグ (Flec-sampler® NIOIBUKURO、近江オドエアーサービス株式会社) (容積 3L) に唾液 1.8ml を入れた後、純窒素ガスを加え、シリコンキャップにて栓をし、室温にて1時間反応させた。その後、ポリエステルバッグ内のガスをシリンジにて 1 ml 採取し、ガスクロマトグラフィー (GC-2010、島津製作所) (以下、「GC」という) により VSC 濃度を測定した。また、シリンジにてポリエステルバッグ内のガス 0.5ml 採取し、OC にて VSC 濃度を測定した。

5. 統計学的解析

口気 VSC 濃度と唾液由来 VSC 濃度の関係については Spearman の順位相関係数を、唾液由来 VSC 濃度における測定機器の違いによる測定値の関係については Pearson の相関係数を算出した。また、歯周病関連菌と唾液由来 VSC について Spearman の順位相関係数を算出した。唾液由来 VSC と歯周組織状況との関係については、Spearman の順位相関係数を算出し、評価を行った。全ての統計処理に統計ソフト StatView5.0(SAS Institute Inc., USA)を使用した。

C. 研究結果

1. 被験者背景

無歯顎者は存在せず、平均現存歯数 25.4 本であった。平均最大 PD は 5.8mm、平均 PD は 2.2mm であった (表 1)。

2. 細菌と唾液由来 VSC 産生能

歯周病関連菌の検出状況を図 1 に示した。*P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *Fusobacterium* 属菌は 75%以上の検出率であった。

主な口腔内総細菌に対する歯周病関連菌の割合と、総 VSC 濃度及びメチルメルカプタン/硫化水素比 (以下 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比という) の関係について表 2 に示した。

P. intermedia 菌数はメチルメルカプタン (以下 CH_3SH という) と ($r=0.514$, $p=0.0021$), $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比と相関を示した ($r=0.434$, $p=0.0092$)。 *P. gingivalis* 菌数は総 VSC 濃度 (硫化水素、メチルメルカプタン及びジメチルサルファイドの総和) との相関を示した ($r=0.328$, $p=0.0491$)。 *Fusobacteri* 属 は CH_3SH ($r=0.347$, $p=0.0373$) と $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比に対し、相関を示した ($r=0.359$, $p=0.0311$)。

P. intermedia 菌の割合は CH_3SH ($r=0.501$, $p=0.0026$) と、 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比に対し相関を示した ($r=0.452$, $p=0.0067$)。 *T. forsythensis* 菌の割合は、 CH_3SH ($r=-0.409$, $p=0.0140$) 及び $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ ($r=-0.331$, $p=0.0472$) と相関を示した。

3. VSC 測定値

口気中 VSC 濃度と唾液由来 VSC 濃度との関係は、硫化水素については $r=0.450$ ($p=0.0059$) であった。

唾液由来 VSC 濃度を、OC 及び GC にて測定した。両測定値の関係を図 1 に示した。硫化水素 (以下 H_2S という) について、OC 測定値と GC 測定値に相関関係が認められた ($r=0.859$, $p<0.0001$)。

4. 唾液由来 VSC と歯周組織状況との関係

唾液流量、主な口腔内総菌数、最大 PD、最大 LA、平均 PD、平均 LA、PD4mm 以上部位割合、LA4mm 以上部位割合、BOP (+) 部位割合及び歯石沈着部位割合について、総 VSC 濃度及び $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比との関係について評価した。その結果を表 3 に示した。

総 VSC 濃度は主な口腔内細菌数 ($r=0.373$, $p=0.0250$)、平均 PD ($r=-0.364$, $p=0.0250$) と相関関係を示した。 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比は主な口腔細菌数 ($r=0.544$, $p=0.0011$)、LA4mm 以上部位割合 ($r=-0.370$, $p=0.0262$)、BOP (+) 部位割合 ($r=-0.379$, $p=0.0231$) が相関関係を示した。

D. 考察

CH_3SH 濃度と v 菌数の間に比較的高い相関関係が認められ ($r=0.514$)、これと関連して $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比と *P. intermedia* 菌数の間にも比較的高い相関関係が認められた ($r=0.434$)。 *P. intermedia* の割合においても、同様の傾向がみられ、 CH_3SH 濃度及び $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比との間に相関関係が認められた (表 2 参照)。

P. intermedia は L-システインから硫化水素を産生する⁽¹⁾ が、本実験では CH_3SH 濃度と相関関係を示し、矛盾しているようにもみえる。

P. intermedia は歯肉炎の病巣から検出され、疾患の程度により増加するといわれている。また成人性歯周炎においては *P. gingivalis* の関与が強いとされているが、 *P. intermedia* も含め様々な菌種が歯周炎に関与している。黒色集落形成性嫌気性菌の多くは L-システインから H_2S を産生するが、同時に L-メチオニンから CH_3SH も産生することができる菌種があり、 *P. gingivalis*, や *Fusobacterium* 属菌がそれにあたる。仮に *P. gingivalis* の他に、 *P. intermedia* など

様々な種類の歯周病原菌が口腔内に存在した場合、歯周組織に対し更に悪影響が及ぶことも推察され、結果として口腔内で CH_3SH が比較的多く産生されることもありえる。口腔内には、数多くの菌種が、それぞれが複雑に関与しながら存在している。今回の CH_3SH 濃度と *P. intermedia* の関係は、直接的な関係ではなく、間接的な関係を示している可能性があるといえるが、歯周疾患が重症になると CH_3SH 濃度が濃くなることから、この関係を歯周疾患のスクリーニングやリスク分析への活用の可能性が示唆されたといえる、

口氣中 VSC と唾液由来 VSC について、硫化水素で $r=0.450$ の関係が認められた。口氣中 VSC は、唾液、舌苔、歯垢等に存在する細菌から産生されている。これに対し、唾液由来 VSC は、唾液を一度凍結し解凍してから、システイン及びメチオニンを唾液に加え、嫌気条件下で細菌と反応させた後に検出された VSC である。検体条件が異なるため、単純には比較することができないが、VSC で一般的に最も多く検出される硫化水素について、口氣中測定値と唾液由来測定値との間に相関関係があることが示唆された。

同一検体の VSC 濃度を OG 及び OC にて測定した。 H_2S 測定値において、OG 測定値と OC 測定値との間に高い相関関係が認められた ($r=0.859$)。しかし、OC 測定値は GC 測定値に比べ低く、GC では検出されたにもかかわらず OC では検出されなかった場合も 8/37 例あり、OC は GC よりも感度が低い可能性が示唆された。 CH_3SH については、OC 測定値が検出限界以下の場合が 31/37 例あり、うち 31/31 例で GC 測定の際チルメルカプタンが検出されており、硫化水素と同様に OC は GC よりも感度が低い

可能性が示唆された。

総 VSC 濃度は平均 PD と相関関係を示した ($r=-0.364$)。また、 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比は、BOP (+) 部位割合 ($r=-0.379$)、LA 4 mm 以上部位割合 ($r=-0.370$) と相関関係を示した。一見、 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比は歯周病の重症度によく比例する⁽¹⁾といわれていることに対し矛盾しているようにみえる。しかし、本研究で測定しているのは唾液由来 VSC 濃度であり、また先述の通り、口氣中 CH_3SH は唾液由来 CH_3SH とは相関を示さなかったことを踏まえると、本研究結果を現在までの研究報告⁽¹⁾と単純に比較することはできず、現在までの研究報告を否定するものではないといえる。傾向は異なるものの、口氣において $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比と歯周病重症度に関係があったのと同様に、唾液由来 VSC においても $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比と歯周組織状況との間に関係があることが示唆された。また、総 VSC 濃度及び $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比はともに主な口腔内細菌数と相関関係を示した ($r=0.373$ 、 $r=0.544$)、 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比の方が強い相関を示した。この結果から、主な口腔内細菌数は、総 VSC 濃度よりも VSC 生産比の方に強く影響を与えている可能性が示唆された。

歯周病リスク判定として、唾液中の歯周病関連菌の測定が行われるが、菌が検出された全ての症例が歯周病に罹患している訳ではない。総 VSC 濃度、 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比が主な口腔内総細菌数との間に相関関係を示したことから、唾液中の歯周病関連菌の他に VSC 産生能を評価することが、より適切なリスク評価への可能性、或は歯周疾患スクリーニングの一助としての可能性が示唆されたといえる。歯周組織状況について偏りのない条件で、歯周疾患関連菌検出の有無に加え唾液由来 VSC 産生能評価をするこ

とが、歯周疾患リスク判定への活用の可能性、
或は歯周疾患スクリーニングの一助としての
可能性を、さらに検証する必要があるといえる。

E. 結論

総 VSC 濃度は主な口腔内細菌数、平均 PD と
相関関係を示し、 $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ 比は主な口腔細菌
数、LA4mm 以上部位割合、BOP (+) 部位割
合と相関関係を示した。

唾液 VSC 産生能を評価することは、歯周疾
患リスク判定への活用の可能性、歯周疾患スク
リーニングの一助として利用できる可能性が
示唆された。

[参考文献]

(1) Yaegaki K, Sanada K : Volatile sulfur
compounds in mouth air from clinically healthy
subjects and patients with periodontitis. J
Periodontal Res, 27 : 233-238, 1992.

(2) Persson S, Edlund M-B, Carlsson J: The
formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan
by oral bacteria. Oral Microbiol Immunol,
5,195-201, 1990

F. 健康危惧情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kamoda T, Imai T, Sato T, Imai S, Nisizawa T,
and Hanada N. Effect of disaccharide
xylosylfructoside on sucrose cariogenicity in an
artificial mouth system. J Dental Health 2006;
56:281-288.

2. 学会発表

(1) T. Arai, S. Imai, N. Hanada, K. Yaegaki, K.
Kamoi, Y. Numabe. Evaluation of Periodontopathic
Microorganisms in Subgingival Plaque by Mouth
Air. The 3rd Conference of Asian Association for
Breath Odor Research, Okayama, November, 2006.

(2) S. Imai, M. Tagashira, T. Kanda, Y. Ohtake, M.
Itayama, Y. Yamamoto, and N. Hanada.
Inhibition of Streptococcus Mutans Activity by Hop
Bract Polyphenols. 84th International Association for
Dental Research General Session & Exhibition,
Brisbane, Australia, June, 2006.

(3) N. Hanada, M. Hiramatsu, M. Kimura, and S.
Imai. Inhibitory Effect of Lactobacilli against
Growth of Mutans Streptococci. 84th International
Association for Dental Research General Session
& Exhibition, Brisbane, Australia, June, 2006.

(4) Y. Usui, S. Imai, E. Kaeriyama, N. Hanada and
H. Uematsu. Evaluation of $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$ Solution as
an Inhibitor of Dentin Demineralization. 84th
International Association for Dental Research
General Session & Exhibition, Brisbane, Australia,
June, 2006.

(5) H. Takeuchi, K. Okuda, H. Okayama, S. Imai, H.
Senpuku and N. Hanada. New fluorescence method
to detect periodontopathic biofilm. 84th International
Association for Dental Research General Session
& Exhibition, Brisbane, Australia, June, 2006.

(6) 今井 奨. 食品のエナメル質脱灰性の
評価と展望. シンポジウム : 厚生労働省許可
特定保健用食品の歯科における課題と展望.
第 55 回日本口腔衛生学会・総会. 大阪、2006
年 10 月.