

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10305

研究課題名(和文)cAMP標的分子Epacを介した口腔疾患による心房細動発症機構の解析

研究課題名(英文)Analysis of the pathogenesis of atrial fibrillation induced by oral disease via a cAMP target molecule Epac

研究代表者

吹田 憲治 (Suita, Kenji)

鶴見大学・歯学部・助教

研究者番号：90569542

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、口腔疾患が臨床で最も頻繁に認められる不整脈である心房細動(atrial fibrillation: AF)に与える影響を、我々が最近構築した口腔疾患マウスモデルを用いて解析した。咬合不調和は交感神経系の慢性的活性化により心房組織のリモデリングやAF脆弱性の亢進を引き起こすことが明らかとなった。一方、cAMP標的分子Epac1の遺伝子欠損マウスでは野生型マウスと比較して咬合不調和による急性期での心機能低下、および死亡率の増加を認めた。このことから、咬合不調和はEpac1が仲介するシグナル伝達により心臓の恒常性に影響を及ぼすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、AFのリスクファクターとして知られる高血圧、糖尿病、肥満、睡眠障害などの症状を緩和することがAF治療戦略の重要な柱の一つと考えられている(Circulation 136, 583-596, 2017)。本研究によりAF予防法ならびに治療法としての口腔保健の重要性がさらに明確になり、国民健康寿命の延伸を目的とした歯科検診や診療の推進運動に貢献できるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the relationship between oral diseases and atrial fibrillation (AF), one of the most prevalent arrhythmias, using mouse model of oral disease. Occlusal disharmony, which is caused by increasing the vertical height of occlusion by 0.7 mm for 2 weeks, induced the remodeling of atrial tissue, and increased the susceptibility to AF by chronic activation of sympathetic nervous system. In acute phase after occlusal disharmony induction, there was a significant decrease of cardiac function and an increase of early mortality in Epac (exchanged protein directly activated by cAMP)1-knockout mice as compared to wild-type mice. This result suggested that occlusal disharmony may affect the cardiac homeostasis via Epac1-mediated signaling.

研究分野：生理学

キーワード：口腔疾患 心房細動 cAMP Epac

1. 研究開始当初の背景

< -ARシグナルの異常とAF >

交感神経系の慢性的な活性化は心筋細胞内のカルシウムホメオスタシスの破綻や心臓のリモデリング(アポトーシス、線維化)を惹起し、心不全や不整脈の誘因となることが知られている。AFは臨床で最も一般的な不整脈であり、2010年時点で患者数が世界で約3,350万人と推定されている(*Circulation* **129**, 837-847, 2014)。AFでは胸部不快感や胸痛、呼吸困難などの症状により生活の質(Quality of life: QOL)が低下する。また、AFに罹患すると重篤な合併症、すなわち心臓ポンプ機能低下による心不全や血栓形成による心原性脳梗塞の発症リスクが大きく上昇する(AHA/ACC/HRS AF guideline, 2014)。AFの治療法としてはNaやKイオンチャネルブロッカーや β -ARアンタゴニスト(β 遮断薬)などによる薬物療法ならびにカテーテル焼灼術などの非薬物療法が行われるが、薬剤による副作用(心機能低下、心室性不整脈誘発など)や手術後のAF再発といった諸問題があり、効果的かつ安全性の高い治療法は未だ確立されていない(*Circ Arrhythm Electrophysiol* **8**, 366-72, 2015)。

Epac(exchange protein directly-activated by cAMP)は、 β -ARシグナル伝達経路において古くから良く知られていたPKA(Protein kinase A)とは異なる、比較的近年に同定されたcAMPの標的分子である(*Nature* **396**, 474-477, 1998; *Science* **282**, 2275-2279, 1998)。我々は心臓に発現するEpac1サブタイプに着目し、その遺伝子ノックアウト(Epac1KO)マウスを用いてAF誘発負荷(心房への頻回電気刺激)に対する応答性を解析した。その結果、野生型マウスと比較してEpac1KOマウスでは上記負荷により誘発したAFの持続時間が短縮されていた(*J Clin Invest* **124**, 2785-2801, 2014)。このことから、Epac1を介した β -ARシグナル伝達経路がAFの発症において重要な役割を担っていることが推察された。一方、心房組織のリモデリングは刺激伝導系の異常を誘発するため、AF発症およびAF持続の重要な因子の一つと考えられているが(*Front Physiol* **17**, 1458, 2018)、心房リモデリングにおけるEpac1の役割についての詳細は不明である。

< 口腔疾患とAFとの関連 >

【**歯周病**】近年、日本における8020運動の達成者(80歳で保有歯数が20本以上)の割合は増加している一方で、高齢者の歯周病(および歯肉炎)有病率は増加傾向が認められる(厚生労働省 歯科疾患実態調査、平成28年)。歯周病の罹患により誘発される慢性的な炎症反応は、AF発症の重要な因子の一つと考えられる(*Nat Rev Cardiol* **12**, 230-43, 2015; *Biomolecules* **8**, 66, 2018)。また、歯周病患者では心臓の1-ARに対する自己抗体陽性率が非常に高いことが知られている。1-AR自己抗体は1-ARのリガンドとして作用し、心筋の炎症反応を誘発することが報告された(*Exp Physiol* **97**, 1030-1039, 2012; *J Oral Pathol Med* **41**, 242-248, 2012)。

【**咬合不調和**】口腔保健の破綻による歯の喪失は、その程度が大きいほど心疾患による死亡リスクを高めることが疫学調査で報告されている(*J Dent Res* **90**, 1129-1135, 2011)。歯周病は歯の喪失の主要な原因であるが、歯周病の罹患に関わりなく、歯を多く喪失した人(男性、保有歯数0-10本)は歯を保持している人(同25-32本)と比較して虚血性心疾患のリスクが高いことが報告されている(*J Public Health Dent* **64**, 209-215, 2004)。一方、歯の喪失による不正な歯列は咬合の不調和を誘発すると考えられる(*Am J Orthod Dentofacial Orthop* **134**, 270-275, 2008; *Eur J Dent* **8**, 178-183, 2014)。これらのことから、咬合不調和は歯周病と独立した心疾患のリスクファクターである可能性が示唆される。心拍変動(Heart rate variability: HRV)は心臓の自律神経調節を評価する指標の一つであり、突然死や心筋梗塞の予後判定に有用である。HRV指数を評価することにより、咬合不調和のストレスが交感神経系を活性化することや、逆に正常な咬合はストレス誘発処理による交感神経系の活性化を軽減することが示されている(*Methods Inf Med* **50**, 358-363, 2011; *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **301**, 1551-1558, 2011)。

以上のことは、口腔疾患がAFを発症または増悪させる因子であることを示唆するが、その分子機構の詳細は不明である。とりわけ、咬合不調和がAF与える影響については未だ検討されていない。

2. 研究の目的

上に述べたこれまでの基礎研究および疫学調査の結果をふまえ、依然として未解明である口腔疾患によるAF発症の有無と、その関連を担うメカニズムを明らかにすることが重要であると考へた。そこで本研究では、「口腔疾患が交感神経系を慢性的に亢進させ、 β -ARシグナルのEpac1経路を介してAFを誘発する」という仮説を立て、本仮説を立証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

本研究ではC57BL/6マウス、Epac1KO遺伝子欠損(Epac1KO)マウスを用いた。イ

ソフルラン麻酔下、マウスの下顎切歯に厚さ 0.7 mm の歯科用レジンを着着して開口させることにより咬合不調和を誘発し、これを 2 週間継続した。また、歯周病患者で認められる歯周病菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 由来リポポリサッカライド (PG-LPS) 血中濃度と同等の PG-LPS (0.8 mg/kg/day) を 1 週間、毎日 1 回腹腔内投与した。

(2) 薬剤投与

本研究では、 β -AR アンタゴニストであるプロプラノロール、 β -AR アゴニストであるノルアドレナリン、心臓型 AC 阻害剤ピダラピン、PG-LPS を用いた。各種薬剤はジメチルスルホキシド (ピダラピン) または生理的食塩水に溶解し、微小浸透圧ポンプを用いた皮下投与または腹腔内投与を行った。

(3) AF 持続時間の測定

我々が報告した実験方法 (*PLoS One* **10**, e0133664, 2015) に従い、マウスに一過性の AF を誘発した。イソフルラン吸引麻酔下、ノルアドレナリン (100 μ g/kg) を腹腔内投与し、その 10 分後に経食道パーストペーシングにより誘発した AF の持続時間を測定した。

(4) 心機能測定

イソフルラン吸引麻酔下、超音波診断装置を用いた心臓エコー検査によりマウスの心機能 (左室駆出率、左室内径短縮率) を評価した。

(5) 心臓組織染色

定法に従い、マウスの心房および心室の凍結切片を作製した。心筋細胞のアポトーシスは TUNEL 染色により評価し、心臓組織の線維化はマッソントリクローム染色により評価した。また、心臓組織の酸化ストレスは 8-OHdG の免疫組織染色により評価した。

(6) ウェスタンブロッティングによるタンパク質の解析

定法に従って心臓組織から抽出したタンパク質を用い、酸化ストレス関連分子、 β -AR シグナル関連分子、カルシウムハンドリング関連分子、アポトーシス関連分子をウェスタンブロッティングにより解析した。

4. 研究成果

(1) 咬合不調和は AF 発症の誘因となる

マウスに 2 週間の開口負荷 (BO) 処理を行い、咬合不調和を誘発した。心拍変動解析により、BO 処理マウスでは交感神経活性が優位になっていることが観察された。BO 処理マウスでは BO 未処理マウスと比較して心機能が有意に低下していた (*PLoS One* **15**, e0236547, 2020)。一方、経食道パーストペーシングによってマウスに誘発した心房細動 (AF) の持続時間を測定した結果、BO 処理群の AF 持続時間はコントロール群と比較して有意に延長しており、AF に対する脆弱性が増大していた (*Sci Rep* **10**, 13765, 2020)。心室ならびに心房の心筋細胞レベルでは、BO 処理により β -AR シグナルの活性化や酸化ストレス亢進、および心筋リモデリング (アポトーシス細胞死、線維化) が誘導されていることが明らかとなった。 β 遮断薬プロプラノロールを投与したマウスでは、BO 処理によって誘発される心臓への上記有害事象の多くが有意に抑制された。さらに、我々が心臓型アデニル酸シクラーゼの阻害剤として見出したピダラピン (抗ヘルペス薬) は β 遮断薬の一般的な副作用である心機能低下 (徐脈) をきたすことなく β 遮断薬と同様に BO 処理からの心臓保護作用を示した (*J Physiol Sci*, **72**, 2, 2022)。以上の知見は、咬合不調和による慢性的なストレスが交感神経系の活性化を介して心臓の病的リモデリングを亢進させる可能性を強く示唆していた。これらの成果により、咬合不調和は AF のリスクファクターであることを明らかにした。

(2) Epac1 は咬合不調和に対する心臓のストレス応答を仲介する

上記 (1) の所見と Epac1KO マウスは心不全を誘発する慢性圧負荷ストレスに抵抗性を示すという我々の過去の報告 (*J Clin Invest* **124**, 2785-2801, 2014) を合わせると、咬合不調和による心臓への有害事象は Epac1KO マウスで抑制されることが予想された。ところが、Epac1KO マウスに BO 処理を行ったところ、多くの Epac1KO マウスが BO 処理後の急性期に死亡するという結果を得た。また、心臓超音波検査では BO 処理 2 日後において野生型マウスでは BO 処理前と比較して心機能 (左室駆出率、左室内径短縮率) 低下が認められなかったが、同時点の Epac1KO マウスの心機能は野生型マウスよりも有意に低値を示した。

(3) 歯周病菌由来リポポリサッカライドは心臓組織のリモデリングを誘発する

PG-LPS を 1 週間持続投与 (0.8 mg/kg/day, 腹腔内投与) する実験系により、歯周病が心臓に及ぼす影響について検討した。PG-LPS を 1 週間投与したマウスの心機能が有意に低下していること、PG-LPS 投与マウスではコントロール群に比較して心臓リモデリングが進行していること、心筋組織内の PKA や CaMKII シグナルが活性化していることが明らかとなった (*PLoS One* **17**, e0258823, 2022; *J Oral Biosci* **62**, 357-362, 2020)。以上の結果から、PG-LPS の慢性投与を行ったマウスでは交感神経系が活性化していることが示唆された。

(4) 総括

口腔疾患は世界的に最も高い有病率を示す疾患の 1 つであり (*J Dent Res* **92**, 592-597, 2013) 患者の QOL を低下させて健康寿命を短縮する。一方、AF は高齢者に好発するため、高齢化が進む先進諸国における今後の患者数増加が強く推定されている (*J Am Col Cardiol* **69**, 1968-1982, 2017)。AF と口腔疾患はそれぞれが高齢社会において問題となる患者数の多い疾患であるが、両者の関連性にフォーカスした詳細な報告は少ない。本研究では、口腔疾患と心疾患の連関を示し、その中でも特に咬合不調和は交感神経系の慢性的活性化を介して心房組織のリモデリングや AF 発症の誘因となることを明らかにした。一方、Epac は交感神経 β -AR シグナルの構成因子であるが、Epac1KO マウスでは野生型と比較して BO 処理による心機能の低下および死亡率の増加が認められた。このことから、咬合不調和に対する心臓のストレス応答において Epac1 が多様かつ重要な役割を担っていることが推定された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Matsuo Ichiro, Kawamura Naoya, Ohnuki Yoshiki, Suita Kenji, Ishikawa Misao, Matsubara Takehiro, Mototani Yasumasa, Ito Aiko, Hayakawa Yoshio, Nariyama Megumi, Morii Akinaka, Kiyomoto Kenichi, Tsunoda Michinori, Gomi Kazuhiro, Okumura Satoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Role of TLR4 signaling on Porphyromonas gingivalis LPS-induced cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258823	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa Yoshio, Suita Kenji, Ohnuki Yoshiki, Mototani Yasumasa, Ishikawa Misao, Ito Aiko, Nariyama Megumi, Morii Akinaka, Kiyomoto Kenichi, Tsunoda Michinori, Matsuo Ichiro, Kawahara Hiroshi, Okumura Satoshi	4. 巻 72
2. 論文標題 Vidarabine, an anti-herpes agent, prevents occlusal-disharmony-induced cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-022-00826-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Ichiro, Ohnuki Yoshiki, Suita Kenji, Ishikawa Misao, Mototani Yasumasa, Ito Aiko, Hayakawa Yoshio, Nariyama Megumi, Morii Akinaka, Kiyomoto Kenichi, Tsunoda Michinori, Gomi Kazuhiro, Okumura Satoshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Effects of chronic Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide infusion on cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 394 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2021.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiozawa Kouichi, Mototani Yasumasa, Suita Kenji, Ito Aiko, Matsuo Ichiro, Hayakawa Yoshio, Kiyomoto Kenichi, Tsunoda Michinori, Nariyama Megumi, Umeki Daisuke, Ohnuki Yoshiki, Okumura Satoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Gender differences in eating behavior and masticatory performance: An analysis of the Three-Factor-Eating Questionnaire and its association with body mass index in healthy subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 357 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.09.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suita Kenji, Yagisawa Yuka, Ohnuki Yoshiki, Umeki Daisuke, Nariyama Megumi, Ito Aiko, Hayakawa Yoshio, Matsuo Ichiro, Mototani Yasumasa, Saeki Yasutake, Okumura Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of occlusal disharmony on susceptibility to atrial fibrillation in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70791-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagisawa Yuka, Suita Kenji, Ohnuki Yoshiki, Ishikawa Misao, Mototani Yasumasa, Ito Aiko, Matsuo Ichiro, Hayakawa Yoshio, Nariyama Megumi, Umeki Daisuke, Saeki Yasutake, Amitani Yasuharu, Nakamura Yoshiki, Tomonari Hiroshi, Okumura Satoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Effects of occlusal disharmony on cardiac fibrosis, myocyte apoptosis and myocyte oxidative DNA damage in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 八木澤由佳、吹田憲治、大貫芳樹、伊藤愛子、梅木大輔、友成 博、奥村 敏	4. 巻 41
2. 論文標題 実験的咬合異常がマウスの心機能に及ぼす影響について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環制御	6. 最初と最後の頁 38 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森井彰仲、吹田憲治、松尾一郎、伊藤愛子、清本賢一、角田通則、成山明具美、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 酸化ストレス阻害薬（アロプリノール）の <i>Porphyromonas gingivalis</i> 由来 LPS (PG-LPS) による心機能障害に対する効果
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角田通則、大貫芳樹、吹田憲治、松尾一郎、早川佳男、清本賢一、森井彰仲、成山明具美、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 歯周病菌由来 LPS に起因する心疾患発症過程における心臓型アデニル酸シクラーゼの役割
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清本賢一、吹田憲治、大貫芳樹、松尾一郎、角田通則、森井彰仲、伊藤愛子、石川美佐緒、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 レニン-アンジオテンシン系が歯周病による心機能低下に及ぼす影響
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成山明具美、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、伊藤愛子、松尾一郎、早川佳男、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 Mif 遺伝子変異による咬筋リモデリングの誘導
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤愛子、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、松尾一朗、早川佳男、成山明具美、友成 博、奥村 敏
2. 発表標題 レニンアンジオテンシン系の抑制は咬合異常に起因する心機能障害に対する心臓保護効果を示す
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾一朗、吹田憲治、早川佳男、伊藤愛子、石川美佐緒、成山明具美、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis 由来 LPS の慢性投与下における心疾患発症過程には TLR4-NOX4 シグナルが重要である
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 早川佳男、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、伊藤愛子、松尾一朗、清本賢一、角田通則、河原 博、奥村 敏
2. 発表標題 心臓型アデニル酸シクラーゼ遮断薬（ピダラピン）によるマウス咬合異常モデルに見られる心筋障害に対する保護効果の検討
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤愛子、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、松尾一朗、早川佳男、成山明具美、友成 博、奥村 敏
2. 発表標題 咬合異常によるストレスは、レニン-アンジオテンシン系を介して心筋のアポトーシスを引き起こす
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清本賢一、吹田憲治、大貫芳樹、松尾一朗、角田通則、森井彰仲、伊藤愛子、石川美佐緒、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 レニン-アンジオテンシン系が歯周病由来LPSによる心筋線維化に及ぼす影響
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森井彰仲、吹田憲治、松尾一朗、伊藤愛子、清本賢一、角田通則、成山明具美、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 酸化ストレス阻害薬（アロプリノール）のPorphyomonas gingivalis由来LPS（PG-LPS）による心機能障害に対する抑制効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田通則、大貫芳樹、吹田憲治、松尾一朗、早川佳男、清本賢一、森井彰仲、成山明具美、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis 由来LPSの慢性投与下で発症する心機能障害に対する心臓型アデニル酸シクラーゼの抑制効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早川佳男、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、伊藤愛子、松尾一朗、清本賢一、角田通則、河原 博、奥村 敏
2. 発表標題 咬合異常により惹起された慢性交感神経刺激状態による心機能障害に対する抗ヘルペス薬（ピダラピン）の予防効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾一朗、吹田憲治、早川佳男、伊藤愛子、石川美佐緒、清本賢一、角田通則、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis 由来LPSの慢性投与下における心疾患発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suita K, Ohnuki Y, Okumura S
2. 発表標題 Effect of occlusal disharmony-induced stress on heart function in mice.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会、第98回日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吹田憲治、八木澤由佳、早川佳男、伊藤愛子、松尾一朗、梅木大輔、大貫芳樹、奥村 敏
2. 発表標題 咬合不調和による慢性的な交感神経系の活性化は心房細動に対する脆弱性を高める
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suita K, Ohnuki Y, Okumura S
2. 発表標題 Occlusal disharmony increased vulnerability to atrial fibrillation via sympathetic activation in mice.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------