

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11988

研究課題名(和文) 妊娠性糖尿病におけるインスリン抵抗性亢進への歯周病の関与に関する包括的研究

研究課題名(英文) Study focusing on the involvement of periodontal disease in increased insulin resistance in gestational diabetes.

研究代表者

長谷川 梢(中村梢)(HASEGAWA-NAKAMURA, Kozue)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号：00404492

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：妊婦を対象とした研究からは、歯周病が切迫早産妊婦の糖代謝異常のリスク因子であることは示せなかったが、絨毛膜に存在する*F. nucleatum*、*P. intermedia*、*T. forsythia* が糖代謝異常と関連する可能性を示唆した。in vitro研究により、BeWo細胞(胎盤由来細胞)において、*F. nucleatum* LPSが炎症性物質の発現を上昇させ、インスリン抵抗性を誘導する可能性を示した。マウスを用いたin vivo研究により、歯周病原細菌の投与は胎盤での炎症性物質の上昇やアポトーシスを引き起こし、それが妊娠出産に影響する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、歯周病原細菌が妊娠期における糖代謝異常と関連し、そのメカニズムとして胎盤で歯周病原細菌が炎症反応を引き起こすとともにインスリン抵抗性に関与する可能性が示唆された。このことは、歯周病と妊娠性糖尿病の関連に関する研究分野において、重要な知見となり得る。我々の研究結果により、胎盤に存在する歯周病原細菌が妊娠期における糖代謝異常のリスク因子となる可能性が示唆された。このことは、口腔内環境の改善が妊娠性糖尿病の発症・悪化リスクの低減につながる、という新しいアプローチを提供できると思われ、社会的にも有用な情報である。

研究成果の概要(英文)：It was not indicated that periodontal disease is a risk factor for abnormal glucose tolerance in threatened premature labor. However, the presence of *F. nucleatum*, *P. intermedia*, and *T. forsythia* in chorionic tissues in women with TPL may be involved in abnormal glucose tolerance. In vitro study, it was shown that *F. nucleatum* LPS may increase the expression of inflammatory substances and induce insulin resistance in BeWo cells (placenta-derived cells). In vivo study, it was suggested that apoptosis induced by periodontal pathogens in placenta might cause abnormal pregnant outcomes.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周病 妊娠性糖尿病 歯周病原細菌 糖代謝異常

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯周病は、いくつかの産科疾患と関連することが報告されているが、その1つに妊娠性糖尿病がある。妊娠性糖尿病とは、妊娠中に初めて発見された糖代謝異常である。妊娠性糖尿病は、妊娠期で生じるインスリン抵抗性に対し、膵臓でのインスリンの分泌の亢進が不十分である場合に起こるとされている。一方、妊娠性糖尿病の発症には、炎症反応系が関与する可能性も示唆されている。妊娠性糖尿病の胎盤は正常妊婦と比較しインスリン抵抗性が亢進していたことが報告され(Jansson, N et. al. *J Clin. Endocrinol. Metab* 2013; 105-13)、そのインスリン抵抗性の亢進は、全身や局所で産生された炎症性物質により引き起こされる可能性が示唆された(Wedekind L et. al. *J Diabetes Complications*. 2016;1393-400)。加えて2016年にFeng Hらは、妊娠性糖尿病妊婦の胎盤のTLR(toll like receptor)4-Myd88-NF- κ B経路の活性化が、インスリン抵抗性の亢進や母親での高血糖と関連していること、そこにはインスリン受容体からのシグナル伝達の障害が関連すると報告した(Feng H et. al. *Plos ONE* 2016;e0157185)。

歯周病と妊娠性糖尿病の関係性については、妊娠性糖尿病と歯周組織の状態に有意な相関が認められたこと(Chokwiriyaichit A et. al. *J Periodontol* 2013;857-862.)、妊娠性糖尿病妊婦は歯周病原細菌の検出率や歯肉溝浸出液中の炎症性物質が高かったことが報告されているが(Gogeneni H et. al. *J Clin Periodontol*. 2015: 506-12., Özçaka Ö et. al. *Arch Oral Biol*. 2016: 87-91.)、関連性は無いとの報告もある(Bullon P et al. *J Periodontol*, 2014; e1-8)。2016年のメタアナリシスでは、現段階では本分野に関する研究が少なく、歯周病と妊娠性糖尿病の有意な関連があるとはいえないとされ、さらなる研究の必要性が提言された(Esteves Lima RP et. al. *J Periodontol*. 2016:48-57)。日本においては、本分野での報告はない。加えて現在までの報告からは、歯周病が妊娠性糖尿病に関連するメカニズムも未だ明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究は妊娠性糖尿病におけるインスリン抵抗性の亢進への歯周病の関わりを明らかにすることを目的としている。そこで我々は、本研究の目的を達成するために、「日本での歯周病と妊娠性糖尿病の関連の調査」と「胎盤でのインスリン抵抗性の亢進への歯周病原細菌の関与に関する解析」を、(1)臨床サンプル、(2) *in vitro*、および(3)動物モデルを用いて行うこととした。

3. 研究の方法

(1)人を対象とした研究

本研究は鹿児島大学医学部・歯学部附属病院臨床研究倫理委員会の承認(H20-18)、鹿児島市立病院倫理委員会の承認(平成20年度9号)のもと行われた。

被験者は15名の正常妊娠妊婦、14名の切迫早産で糖代謝異常の妊婦(TPL/糖代謝異常)、16名の切迫早産で糖代謝正常の妊婦(TPL/糖代謝正常)とした。全ての妊婦にplaque index (PII)、gingival index (GI)、clinical attachment level (CAL)、probing pocket depth (PPD)、bleeding on probing (BOP)の測定を行った。PPD4mm以上とCAL3mm以上の部位が同部位に2カ所以上認められたら歯周炎とした。BOPが認められたら歯肉炎とした。歯周炎や歯肉炎と診断されない場合は、健康歯肉とした。被験者から採取した唾液、歯肉縁下プラーク、絨毛膜組織の*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)、*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)、*Prevotella intermedia* (*P. intermedia*)、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*、*Treponema denticola*、*Tannerella forsythia* (*T. forsythia*)の検出はPCR法で行った。

(2) *in vivo* 研究

本研究は鹿児島大学動物実験倫理審査の承認を得て行われた(D13013、D14024、D16021)。

10-13 週齢の妊娠 ICR マウス 32 匹を用いた。雌のマウスは雄の ICR マウスと一晩同じケージで交配させ、翌朝臍に出血が認められたマウスを妊娠マウスとし、その日を妊娠 1 日目 (GD1) とした。

P. gingivalis ATCC33277 と *F. nucleatum* ATCC10953 を用いた。 10^6 CFU *P. gingivalis* (Pg) または、 10^6 CFU *F. nucleatum* (Fn) または、 10^6 CFU の Pg と Fn の混合 (PgFn)、または PBS (Control) を $100 \mu\text{L}$ 尾静脈から投与した。投与期間は、妊娠 8 日目から 10 日目 (ControlGD8-10 (n=4)、PgGD8-10 (n=4)、FnGD8-10 (n=4)、PgFnGD8-10 (N=4))、あるいは妊娠 13 日目から 15 日目の 3 日間 (ContGD8-10 (n=4)、PgGD13-15 (n=4)、FnGD13-15 (n=4)、PgFnGD13-15 (n=4))、1 日 1 回投与した。

マウスは妊娠 8 日目に安楽死させ、胎児、胎盤、血液を採取した。胎盤を組織分析用に採取しホルマリン固定後 Tissue-Tek Optimal Cutting compound に浸漬し、 -80 度で保存した。

保存した胎盤のヘマトキシリン・エオジン染色 (以下 H-E) 染色と免疫組織学的染色を行うために、 $5-7 \mu\text{m}$ 厚の切片を作製した。H-E 染色は通報に従って行った。免疫組織学的染色では、1 次抗体として、Cleaved Caspase-3 (Asp175) (5A1E) Rabbit mAb (希釈率 1:800)、Rabbit IgG、polyclonal - Isotype Control (希釈率 1:400) を用い、シンプルステインマウス MAX-PO(R) (ニチレイバイオサイエンス) と DAB 基質キット (ニチレイバイオサイエンス) を用いた。ヘマトキシリンで対比染色した後観察を行った。

(3) *in vitro* 研究

BeWo 細胞 (RCB3678;RIKEN BRC) を 1.1×10^2 cells/cm² で細胞を播種し 24 時間後 5% FBS 含有の培地にて 12 時間培養した。その後、*F. nucleatum* LPS にて 24 時間刺激した後、インスリン 100nM を添加し 30 分、12 時間後に、細胞を回収し分析した。

Total RNA は ISOGEN を用いて採取し、cDNA は Super-Script III First-strand Synthesis Super Mix を用いて作製した。IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、GAPDH について、Real-time PCR にて Quanti-Tect SYBR Green PCR Kit (QIAGEN) を用いて調べた。

細胞は、Halt™ Protease and Phosphatase Inhibitor Cocktail、EDTA-free (100X) を添加した RIPA buffer を用いて回収した。Western blot 法にて、1 次抗体は rabbit anti-IRS-1 抗体 (1:1000 希釈)、rabbit anti-Phospho-IRS-1 抗体 (1:1000 希釈)、rabbit Akt 抗体 (1:2000 希釈) rabbit anti-Phospho-Akt 抗体 (1:2000 希釈)、rabbit anti- β actin 抗体 (1:1000 希釈)、2 次抗体は Anti-rabbit IgG、HRP-linked 抗体 (1:50000 希釈) を用いて分析した。

4. 研究成果

(1) 妊婦を対象とした研究により、歯周病が切迫早産妊婦の糖代謝異常のリスク因子であることは示せなかったが、絨毛膜に存在する *F. nucleatum*、*P. intermedia*、*T. forsythia* が糖代謝異常と関連する可能性を示唆した。

被験者は正常妊娠の 15 人の女性 (正常妊娠群) と 30 人の TPL 女性 (TPL 群) とした。表 1 に、臨床的、全身的状况の比較を示す。TPL 女性の 14 人の女性は耐糖能異常と診断され (TPL/糖代謝異常)、TPL 女性の 16 人は耐糖能異常や他の産科疾患を認めなかった (TPL/糖代謝正常)。TPL/糖代謝異常群の BMI は TPL/糖代謝正常群の BMI よりも有意に高かった。TPL/糖代謝異常の女性のうち 11 人の血糖値はインスリン注射で、3 人は食事療法でコントロールされた。TPL/糖代謝異常群および TPL/糖代謝正常群の出産時の新生児体重と妊娠週数は正常妊娠群よりも有意に小さかった。PB と LBW の数は、14 人の TPL/糖代謝異常群でそれぞれ 9 人と 7 人、16 人の TPL/糖代謝正常群で 14 人と 12 人であった。TPL/糖代謝異常群の 1 人が、巨大児 (新生児の体重が 4000g 以上) を出産した。

表2に口腔内状態の比較を示す。TPL/糖代謝異常群およびTPL/糖代謝正常群の歯周パラメーター（PPD平均、CAL平均、PII平均、GI平均、PPDが4mm以上の割合の平均、CALが3mm以上の割合の平均、BOPの平均）は、正常妊娠妊婦群よりも有意に高かった。TPL/糖代謝異常群とTPL/糖代謝正常群女性の歯周炎患者の比率はそれぞれ6/14と4/16であった。正常妊娠妊婦は歯周炎と診断された人はいなかった。TPL/糖代謝異常群とTPL/糖代謝正常群の間で歯周パラメーターに有意差は認めなかった。

表1: 臨床的、全体的状況の比較

	TPL/糖代謝異常 (n=14)	TPL/糖代謝正常 (n=16)	正常妊娠 (n=15)	p値(3群間比較)
年齢	33.8 (3.7)	29.6 (6.1)	34.8(5.7)	p=0.0840
妊娠前のBMI	25.4 (6.7)#	19.3 (4.5)	20.6 (2.3)	p=0.0327
血圧	110.5/65.7 (11.1/9.6)	100.9/56.2 (9.4/8.7)	106.4/63.7 (8.7/16.4)	p=0.0585/p=0.0300
妊娠前の喫煙	3/14	2/16	0/15	p=0.211
産科的な投薬治療				
リトドリン(子宮収縮抑制剤)	14/14	16/16	0/15	p<0.001
インスリン注射	11/14	0/16	0/15	p<0.001
出産経緯	10/14	12/16	7/15	p=0.246
早産の既往	3/10	5/12	1/7	p=0.461
低体重児出産の既往	2/10	4/12	0/7	p=0.268
新生児の体重	2760.5 (538.6)#	2090.1 (625.9)*	3013.3 (293.9)	p<0.001
出産時の妊娠週数	35w+4d (2w+4d)*	33w+5d (3w+1d)*	38w+1d (0w+3d)	p<0.001
早産率	9/14*	14/16*	0/15	p<0.001
低体重児率	7/14*	12/16*	0/15	p<0.001
巨大児率	1/14	0/16	0/15	p=0.311

*: p<0.05 vs n正常妊娠
#: p<0.05 vs TPL/糖代謝正常

表2: 口腔内状態の比較

	TPL/糖代謝異常 (n=14)	TPL/糖代謝正常 (n=16)	正常妊娠 (n=15)	p値(3群間比較)
残存歯数	28.4 (1.7)	28.7 (1.7)	28.4 (1.1)	p=0.8325
処置歯率(%)	44.0 (15.6)	32.6 (19.4)	38.2 (15.2)	p=0.4193
カリエス歯率 (%)	7.1 (9.0)	8.5 (11.3)*	1.2 (2.8)	p=0.0341
PPD (ave)	2.1 (0.3)*	2.0 (0.3)*	1.7 (0.2)	p=0.0017
PPD≥4mm (%)	5.8 (6.8)*	5.1 (9.3)*	1.0 (3.4)	p=0.0123
CAL(ave)	1.2 (0.9)*	1.1 (1.0)*	0.2 (0.2)	p<0.0001
CAL≥3mm(%)	20.2 (21.5)*	21.1 (24.6)*	1.0 (1.4)	p<0.0001
BOP	29.7 (23.0)*	24.2 (30.9)	10.8 (18.9)	p=0.0155
PII (ave)	0.7 (0.4)*	0.6 (0.5)	0.3 (0.4)	p=0.0190
GI (ave)	0.5 (0.4)*	0.3 (0.3)	0.1 (0.2)	p=0.0063
歯周病の診断				p=0.027
歯周炎	6/14	4/16	0/15	
歯肉炎	8/14	11/16	14/15	
健康	0/14	1/16	1/15	

*: p<0.05 vs 正常妊娠

表3に、口腔内サンプルでの歯周病原細菌検出の比較を示す。歯周病原細菌は、TPL/糖代謝異常群、TPL/糖代謝正常群、正常妊娠妊婦群のいくつかの口腔内サンプルで検出され、唾液の*P. intermedia*の検出率で3群間に有意差をみとめた。

絨毛組織は14人のTPL/糖代謝異常女性、16人のTPL/糖代謝正常群女性、および15人の正常妊娠妊婦から採取した。絨毛組織における歯周病原菌の検出率を表4に示す。*F. nucleatum*、*P. intermedia*、および*T. forsythia*は、14人のTPL/糖代謝異常群の3つの絨毛組織で検出された。TPL/糖代謝正常群で*P. gingivalis*または*F. nucleatum*が検出された絨毛組織の比率はそれぞれ2/16だった。正常妊娠妊婦の絨毛組織では歯周病原菌は検出されなかった。歯周病原菌が検出された絨毛組織の比率は、TPL/糖代謝異常群で6/14、TPL/糖代謝正常群で3/16だった。*P. intermedia*と*T. forsythia*の検出率、および歯周病原菌が検出された絨毛組織の比率には、3つのグループ間で有意差を認めた。

表5に、歯周組織で歯周病原菌が検出された9人の女性の臨床状態を示す。*P. intermedia*、*F. nucleatum*、および*T. forsythia*が絨毛組織で検出された。TPL/糖代謝異常群の1人は、巨大児を出産した。

(2) *in vitro*における研究により、BeWo細胞（胎盤由来細胞）において、*F. nucleatum* LPSが炎症性物質の発現を上昇させ、インスリン抵抗性を誘導する可能性を示した。

図1にBeWo細胞へ*F. nucleatum* LPS24時間刺激後の、インスリン添加によるIL-6、TNF- α 、IL-1 β の遺伝子発現を示す。インスリン添加12時間後で顕著に、*F. nucleatum* LPSの濃度依存的にIL-6、TNF- α 、IL-1 β の遺伝子発現が増加した。インスリンの作用時間の増加とともに、IL-6、TNF- α 、IL-1 β の遺伝子発現が増加した。

表3: 口腔内サンプルでの歯周病原細菌の検出の比較

	TPL/糖代謝異常 (n=14)	TPL/糖代謝正常 (n=16)	正常妊娠 (n=15)	p値(3群間比較)
歯肉縁下プラーク				
<i>P.gingivalis</i>	6/14	4/16	4/15	p=0.564
<i>F.nucleatum</i>	14/14	16/16	12/15	p=0.058
<i>P.intermedia</i>	6/14	5/16	2/15	p=0.230
<i>A.actinomycetemcomitance</i>	1/14	1/16	1/15	p=1.000
<i>T.denticola</i>	5/14	5/16	2/15	p=0.373
<i>T.forsythia</i>	10/14	8/16	5/15	p=0.125
唾液				
<i>P.gingivalis</i>	5/14	7/16	2/15	p=0.160
<i>F.nucleatum</i>	11/14	13/16	4/15	p=0.085
<i>P.intermedia</i>	6/14*	5/16*	0/15	p=0.013
<i>A.actinomycetemcomitance</i>	0/14	1/16	0/15	p=1.000
<i>T.denticola</i>	1/14	2/16	0/15	p=0.633
<i>T.forsythia</i>	6/14	7/16	3/15	p=0.311

*: p<0.05 vs 正常妊娠

表4: 絨毛膜組織中での歯周病原細菌の検出の比較

	TPL/糖代謝異常 (n=14)	TPL/糖代謝正常 (n=16)	正常妊娠 (n=15)	p値(3群間比較)
<i>P.gingivalis</i>	0/14	2/16	0/15	p=0.319
<i>F.nucleatum</i>	3/14	2/16	0/15	p=0.188
<i>P.intermedia</i>	3/14	0/16	0/15	p=0.026
<i>A.actinomycetemcomitance</i>	0/14	0/16	0/15	-
<i>T.denticola</i>	0/14	0/16	0/15	-
<i>T.forsythia</i>	3/14	0/16	0/15	p=0.026
いずれかの歯周病原細菌が検出された組織	6/14*	3/16	0/15	p=0.012

*: p<0.05 vs 正常妊娠

表5: 絨毛膜組織に歯周病原細菌が検出された方の状況

TPL/糖代謝異常	絨毛膜組織で検出された歯周病原細菌				正期産/早産	新生児の体重	歯周病の診断
	<i>P.gingivalis</i>	<i>F.nucleatum</i>	<i>P.intermedia</i>	<i>T.forsythia</i>			
1	-	+	-	-	正期産	正常体重出産	歯肉炎
2	-	-	-	+	正期産	正常体重出産	歯肉炎
3	-	+	-	-	早産	正常体重出産	歯肉炎
4	-	-	+	-	早産	低体重児出産	歯肉炎
5	-	+	-	+	正期産	巨大児出産	歯肉炎
6	-	-	+	-	早産	正常体重出産	歯肉炎
TPL/糖代謝正常							
1	+	+	-	-	早産	正常体重出産	歯肉炎
2	-	+	-	-	正期産	正常体重出産	歯肉炎
3	+	-	-	-	早産	低体重児出産	歯肉炎

図2に BeWo 細胞へ FnLPS24 時間刺激後の、インスリン添加による pIRS、tIRS、pAKT、tAKT の発現を示す。FnLPS の濃度依存的に、p IRS、tIRS、p AKT、tAKT の減少が認められた。

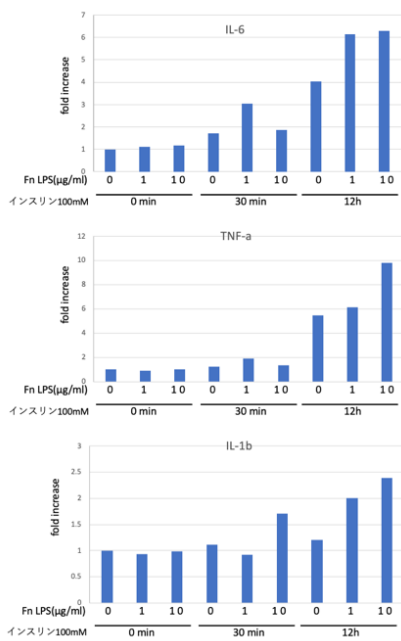


図1 BeWo 細胞へ FnLPS24 時間刺激後の、インスリン添加による IL-6、TNF-α、IL-1β の遺伝子発現

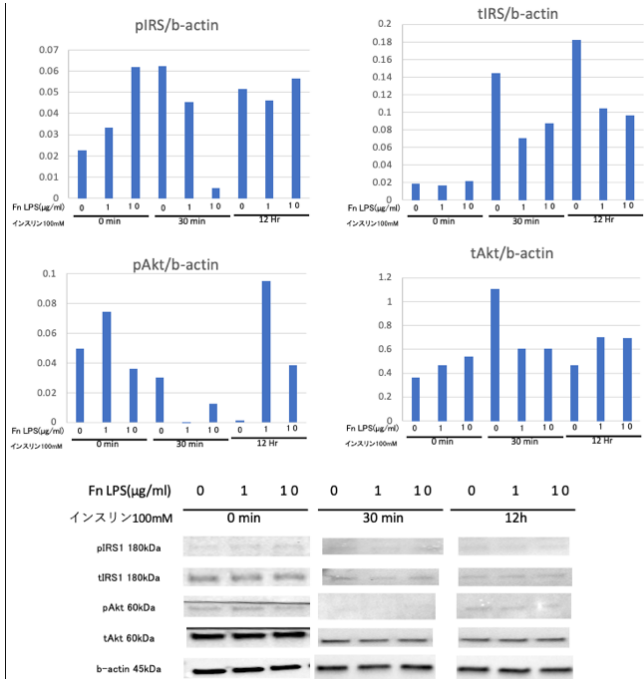


図2 BeWo 細胞へ FnLPS24 時間刺激後の、インスリン添加による pIRS、tIRS、pAKT、tAKT の発現

(3) マウスを用いた *in vivo* 研究により、歯周病原細菌の投与は胎盤での炎症性物質の上昇やアポトーシスを引き起こし、それが妊娠出産に影響する可能性が示唆された。

① 歯周病原細菌マウスの胎盤形態観察結果

歯周病原細菌を投与したマウスとしていないマウスについて、各群間に差は認められなかった。

② マウスの Cleaved caspase-3 (アポトーシス) 発現観察結果

Cleaved caspase-3 の発現は海面栄養芽層に認められ、細菌投与群は GD8-10 投与、GD13-15 投与ともに胎盤の海面栄養芽層の cleaved caspase-3 の発現が広い範囲で認められた。

図3. GD8-10投与群のマウス正常胎児由来の胎盤のH&E染色像と、cleaved caspase-3抗体を用いた免疫染色像

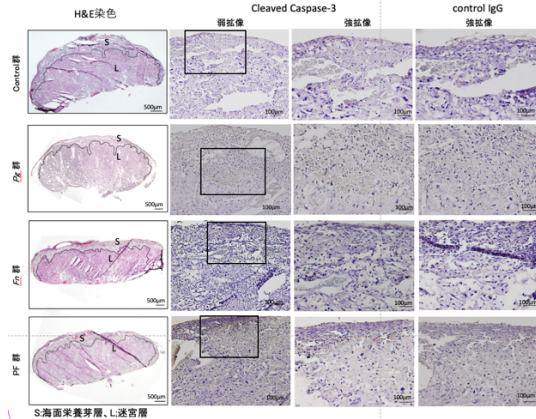
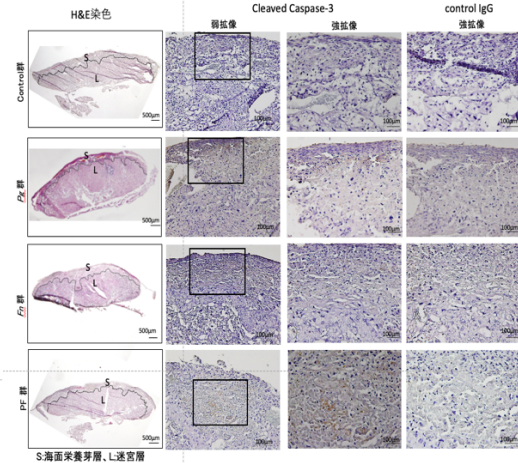


図4. GD13-15投与群のマウス正常胎児由来の胎盤のH&E染色像と、cleaved caspase-3抗体を用いた免疫染色像



本研究結果より、歯周病原細菌が妊娠期における糖代謝異常と関連し、そのメカニズムとして、胎盤で歯周病原細菌が炎症反応を引き起こすとともにインスリン抵抗性に関与する可能性が示唆された。このことは、歯周病と妊娠性糖尿病の関連に関する研究分野において、重要な知見となり得る。我々の研究結果により、胎盤に存在する歯周病原細菌が糖代謝異常のリスク因子となる可能性が示唆された。このことは、口腔内環境の改善が妊娠性糖尿病の発症・悪化の低減につながる、という新しいアプローチを提供できると思われ、社会的にも有用な情報である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 町頭 三保, 中村 利明, 白方 良典, 中村 梢, 迫田 賢二, 瀬名 浩太郎, 篠原 敬哉, 橋口 千琴, 田口 洋一郎, 梅田 誠, 野口 和行	4. 巻 61
2. 論文標題 歯周基本治療のための新たな教育用模型の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本歯周病学会会誌	6. 最初と最後の頁 44-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2329/periodio.60.44	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Y Shirakata1, T Nakamura, Y Shinohara, K Nakamura-Hasegawa, C Hashiguchi, N Takeuchi, T Imafuji, A Sculean, K Noguchi	4. 巻 23(8)
2. 論文標題 Split-mouth evaluation of connective tissue graft with or without enamel matrix derivative for the treatment of isolated gingival recession defects in dogs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 3339-3349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-018-2750-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 町頭 三保, 中村 利明, 白方 良典, 中村 梢, 迫田 賢二, 瀬名 浩太郎, 篠原 敬哉, 橋口 千琴, 田口 洋一郎, 梅田 誠, 野口 和行	4. 巻 60
2. 論文標題 歯周基本治療のための新たな教育用模型の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本歯周病学会会誌	6. 最初と最後の頁 41-51
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kozue Hasegawa-Nakamura, Toshiaki Nakamura, Masato Kamitomo Fumi Tateishi, Chikoto Hashiguchi, Kazuya Kawamata, Masayuki Hatae, Kazuyuki Noguchi	4. 巻 59
2. 論文標題 Detection of Periodontal Pathogens in Chorionic Tissues of Pregnant Women Diagnosed with Threatened Premature Labor and Abnormal Glucose Tolerance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本歯周病学会会誌	6. 最初と最後の頁 133-143
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Toshiaki, Shirakata Yoshinori, Shinohara Yukiya, Miron Richard J., Hasegawa-Nakamura Kozue, Fujioka-Kobayashi Masako, Noguchi Kazuyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Comparison of the effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and -9 on bone formation in rat calvarial critical-size defects	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Oral Investig.	6. 最初と最後の頁 2671 ~ 2679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-017-2069-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yukari EBE, Toshiaki NAKAMURA, Kozue HASEGAWA-NAKAMURA, and Kazuyuki NOGUCHI	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of interleukin-1 on bone morphogenetic protein-9- induced osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Oral 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) 10.1111/eos.12792	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中村 梢、野口和行
2. 発表標題 広汎型重度慢性歯周炎に対し、経口抗菌療法を併用した歯周基本治療を行った1症例
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 梢、野口和行
2. 発表標題 広汎型重度慢性歯周炎に対し、経口抗菌療法を併用した歯周基本治療を行った1症例
3. 学会等名 令和元年度日本歯周病学会九州五大学 日本歯周病学会合同研修会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村梢, 中村利明, 上塘正人, 立石ふみ, 橋口千琴, 川俣和弥, 波多江正紀, 野口和行
2. 発表標題 糖代謝異常を有する切迫早産妊婦の絨毛膜組織での歯周病原細菌の検出
3. 学会等名 九州5大学・臨床歯周病学会合同研修会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村梢、町頭三保、中村利明、野口和行
2. 発表標題 妊娠マウスへの Porphyromonas gingivalis /Fusobacterium nucleatum 投与が 妊娠・出産へ与える影響
3. 学会等名 日本歯科保存学会2020年度春季学術大会第152回
4. 発表年 2021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
研究分担者	橋口 千琴 (HASHIGUCHI Chikoto) (10596860)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	中村 利明 (NAKAMURA Toshiaki) (60381183)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	

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
---------	---------