

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K12034

研究課題名(和文) 唾液タンパク由来ペプチド抗原に対する分泌型IgA抗体の歯周病細菌付着阻害能の検証

研究課題名(英文) Verification of the inhibitive capacity by the salivary protein derived-peptide specific secretory IgA antibody on periodontal disease-pathogenic bacteria colonization.

研究代表者

高山 由希(藤井由希)(Takayama, Yuki)

大阪歯科大学・歯学部・講師(非常勤)

研究者番号：20790322

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)：歯周病細菌Porphyromonas gingivalis(P. gingivalis)線毛と特異結合するヒト唾液タンパク、プロリンリッチプロテインおよびスタセリン上の結合部位に相当するペプチドprp21およびstat23を抗原とし、2種のDNA粘膜アジュバントとともにマウスに経鼻投与した時、それぞれの抗原に対する唾液中特異的IgA抗体誘導を認めた。

さらに同アジュバントとprp21およびstat23をマウスに経鼻同時投与し回収したマウス唾液は、アジュバントを同時投与しなかったマウス唾液と比較して、ヒト全唾液被覆ハイドロキシアパタイトビーズへのPg菌体付着を約60%まで抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで歯周病予防ワクチン開発は、歯周病細菌表層の線毛やLPSという細菌由来の抗原を実験動物に全身投与、もしくは粘膜アジュバントとともに投与する粘膜ワクチンが検討されてきたが、持続・安定したワクチン効果、安全性の面などから実現には至っていない。

本研究成果は、ヒトタンパク由来のprp21抗原とstat23抗原に対する特異的SIgA抗体を応用した、歯周病発症予防のための針不要の能動免疫型経鼻ワクチン開発に繋がると考える。

また、ペプチドprp21およびstat23はPg線毛に直接結合することでペリクルへの菌体初期付着を阻害することから、受動免疫型経口ワクチンの基剤としての可能性も考えられる。

研究成果の概要(英文)： We previously have reported that human salivary acidic proline-rich proteins (PRPs) and statherin possessed specific binding domains for interaction with Porphyromonas gingivalis (Pg) fimbriae. Therefore, we artificially synthesized peptides (prp21, stat23) that is equivalent to the respective binding domain. When mice were given nasally prp21 or stat23 as an antigen with double DNA adjuvant, the salivary antigen-specific IgA antibodies to prp21 or stat23 were significantly induced compared with those of mice administered nasally with an antigen alone.

In addition, when mice were simultaneously given prp21 and stat23 with double DNA adjuvant, the collected saliva inhibited Pg binding to human whole saliva-coated hydroxyapatite beads by approximately 60% compared with those of mice administered nasally with an antigen alone.

研究分野：口腔衛生学

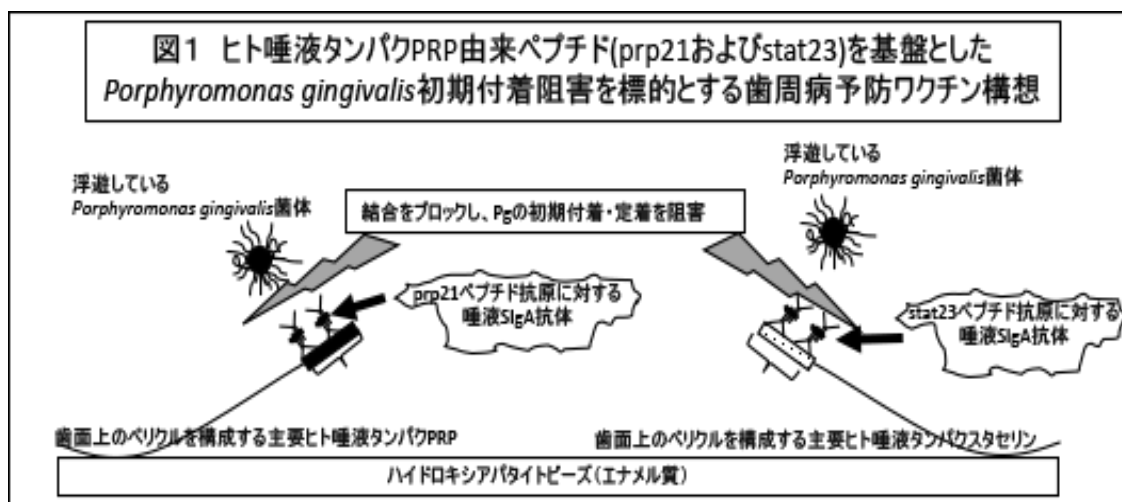
キーワード：ヒト唾液タンパク 歯周病細菌 DNA粘膜アジュバント 経鼻ワクチン 唾液分泌型IgA抗体 初期付着阻害

1. 研究開始当初の背景

- (1) 近年、次世代型シーケンスをはじめとするデータ網羅的解析手法により、腸管内においては様々な腸内細菌種が相互に影響し、個々の菌体の病原性を制御・調節する「マイクロバイオーム」の概念が (Pennisi E. *Science*, 12) 唱えられている。また、口腔内においても、700 種を超える口腔内細菌種間の相互作用が歯周病やう蝕の発症・進行に影響を与える「オーラルマイクロバイオーム」という概念が定着しつつある。一方、慢性歯周炎の部位からは、限られた細菌種が高頻度に検出されることから、それらを Red complex と定義し (Socransky SS et al. *Periodontol* 2000, 02) 特定の細菌が歯周病の病原菌であるというかねてからの学説も捨てきれず、特に歯周病に関する研究はこれら 2 つの概念のもとで現在行われている。本研究は特定細菌による病因論に基づき行われるものであるが、マイクロバイオームにより特定細菌の高病原化を阻止することを目的として行われた。
- (2) 歯周病の最終病態は「歯槽骨の炎症・吸収による歯の喪失」である。しかしながら近年では歯周病と糖尿病、動脈硬化などの慢性疾患との因果関係が明らかにされ、歯周病は歯を喪失するだけでなく、人々の健康寿命や QOL に大きな影響を与えるギネス級の罹患者数最多感染症である。実際、我が国においても 8 割以上の国民が歯肉炎を含む歯周病に罹患している (平成 28 年歯科疾患実態調査)。また歯周病は細菌バイオフィーム感染症であるが故に、殺菌・抗菌剤が功を奏さず、歯面上のバイオフィームをセルフ (ブラッシング) およびプロフェッショナル (PMTC) に除去する以外、効果的で確実な感染予防法は知られていない。これまでも、歯周病予防ワクチン開発という点で、歯周病細菌表層の線毛や LPS といった細菌由来の抗原を実験動物に全身投与、もしくは粘膜アジュバントコレラ毒素とともに投与する経口・経鼻 (粘膜) ワクチンが検討されてきたが、持続的・安定的なワクチン効果、安全性などの点で、その実現には至っていない。高齢化が進む現代社会において、新たな歯周病予防戦略法のひとつとしての体に優しい粘膜ワクチン開発が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、口腔清掃直後歯面上に形成されるペリクルの主要構成成分であるヒト唾液タンパクとして知られる酸性高プロリン唾液タンパク (PRP) およびスタセリンが歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) の付着因子である線毛と特異的結合することから、線毛が認識、結合する PRP およびスタセリン上の結合領域に相当するアミノ酸配列ペプチド、prp21 および stat23 を抗原とし、粘膜 DNA アジュバントとともにマウスに経鼻投与することで、唾液中に prp21 および stat23 に対する分泌型 IgA (SIgA) 抗体が誘導されること、そしてその誘導された SIgA 抗体による Pg 菌体のペリクル中の PRP やスタセリンへの結合阻害効果を検証する。すなわち、ヒト全唾液被覆ハイドロキシアパタイトビーズ (sHAP) を歯面上のペリクルモデルとして用い、能動免疫型経鼻ワクチンにより唾液中に誘導される prp21 および stat23 抗原特異的 SIgA 抗体が、PRP やスタセリン上の Pg 線毛との結合部位をマスキング (被覆) するものと仮定し、その唾液抗体の sHAP への Pg 菌体初期付着阻害することを *in vitro* で実証することが本研究の目的である (図 1)。



### 3. 研究の方法

- (1) prp21 ペプチド抗原と2種のDNA粘膜アジュバント pFL、CpG ODN からなるダブルDNA アジュバントをBALB/cマウスに経鼻同時投与後の唾液中 prp21 特異的 SIgA 抗体産生誘導の検証。

BALB/c (6-8週齢マウス、♀) に、実験群には prp21 を 50  $\mu$ g とダブルDNA アジュバント pFL50  $\mu$ g と CpG ODN 10  $\mu$ g、対照群には prp21 のみを 50  $\mu$ g、週1回計4回経鼻投与を行った。最終投与後7日目の唾液中の抗原特異的 IgA 抗体価を ELISA 法により測定した。同時に顎下唾液腺の prp21 特異的 IgA 抗体産生細胞数を ELISPOT 法により測定を行った。

- (2) stat23 ペプチド抗原とダブルDNA アジュバントをBALB/cマウスに経鼻同時投与後の唾液中 stat23 特異的 SIgA 抗体産生誘導の検証。

BALB/c (6-8週齢マウス、♀) に、実験群には stat23 を 50  $\mu$ g とダブルDNA アジュバント pFL50  $\mu$ g と CpG ODN 10  $\mu$ g、対照群には stat23 のみを 50  $\mu$ g、週1回計4回経鼻投与を行った。最終投与後7日目の唾液中の抗原特異的 IgA 抗体価を ELISA 法により測定を行なった。また同時に顎下唾液腺の stat23 特異的 IgA 抗体産生細胞数を ELISPOT 法により測定を行った。

- (3) stat23 特異的 SIgA 抗体を含むマウス唾液によるスタセリン被覆ハイドロキシアパタイトビーズへの Pg 菌体結合阻害能の検証。

KCl 緩衝溶液により 100  $\mu$ g/mL に調整したスタセリン溶液をハイドロキシアパタイトビーズ (平均径 300  $\mu$ m) 3 mg と一晩インキュベートすることでスタセリン被覆ハイドロキシアパタイトビーズを作成した。ビーズ洗浄後、実験群および対照群マウスから回収した stat23 特異的 SIgA 抗体を含む唾液 (100  $\mu$ L) と 3 時間インキュベートを行なった。ビーズ洗浄後、Pg ( $10^8$  cells) と 3 時間混合し、パーコール液にて浮遊菌を除去後、スタセリン被覆ハイドロキシアパタイトビーズに結合した Pg 生菌数の測定を行うため、アデノシン三リン酸 (ATP) 量の計測を行なった。

- (4) prp21 特異的 SIgA 抗体を含むマウス唾液によるヒト全唾液被覆ハイドロキシアパタイトビーズ (sHAP) への Pg 菌体結合阻害能の検証。

ヒト全唾液をハイドロキシアパタイトビーズ 3 mg と一晩インキュベートすることでヒト全唾液被覆ハイドロキシアパタイトビーズ (sHAP) を作成した。ビーズ洗浄後、実験群および対照群マウスから回収した prp21 特異的 SIgA 抗体を含む唾液 (100  $\mu$ L) と 3 時間インキュベートを行なった。ビーズ洗浄後、Pg ( $10^8$  cells) と 3 時間混合し、パーコール液にて浮遊菌を除去後、sHAP に結合した Pg 生菌数の測定を行うため、アデノシン三リン酸 (ATP) 量の計測を行なった。

- (5) prp21 ペプチド抗原および stat23 ペプチド抗原をダブルDNA アジュバントと共にBALB/cマウスに経鼻同時投与し、prp21 および stat23 特異的唾液 SIgA 抗体産生誘導を検証。

BALB/c (6-8週齢マウス、♀) に、実験群には抗原として stat23 と prp21 を各 50  $\mu$ g、粘膜アジュバントとして pFL50  $\mu$ g と CpG ODN 10  $\mu$ g、対照群には stat23 と prp21 を各 50  $\mu$ g、週1回計4回経鼻投与を行った。最終投与後7日目の唾液中の stat23 および prp21 特異的 IgA 抗体価を ELISA 法により測定した。また同時に顎下唾液腺における stat23 および prp21 特異的 IgA 抗体産生細胞数を ELISPOT 法により測定を行った。

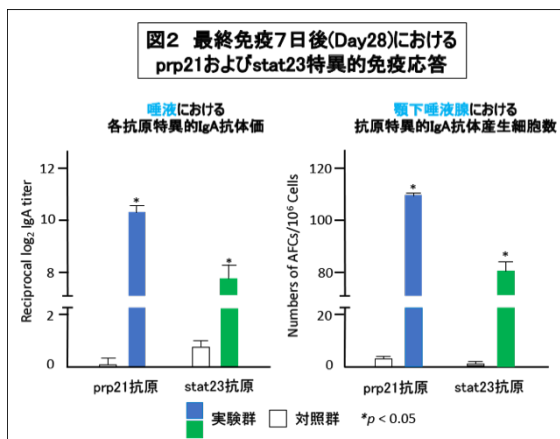
- (6) sHAP に結合する Pg 菌体の prp21 および stat23 特異的 SIgA 抗体を含むマウス唾液による結合阻害能の検証。

ヒト全唾液をハイドロキシアパタイトビーズ 3 mg と一晩インキュベートすることでヒト全唾液被覆ハイドロキシアパタイトビーズ (sHAP) を作成した。ビーズ洗浄後、続いて実験群および対照群マウスから回収した prp21 特異的 SIgA 抗体を含む唾液 (100  $\mu$ L) と 3 時間インキュベートを行なった。ビーズを洗浄後、Pg ( $10^8$  cells) と 3 時間混合し、パーコール液にて浮遊菌を除去後、sHAP に結合した Pg 生菌数を測定するためにアデノシン三リン酸 (ATP) 量の計測を行なった。

4. 研究成果

- (1) prp21 ペプチド抗原と2種のDNA粘膜炎アジュバント pFL、CpG ODN からなるダブルDNA アジュバントを BALB/c マウスに経鼻同時投与後の唾液中 prp21 特異的 SIgA 抗体産生誘導の検証。

実験群の唾液中の prp21 特異的 IgA 抗体価、顎下唾液腺における prp21 特異的 IgA 抗体産生細胞数は、対照群と比較して有意な上昇が認められた (図2)。

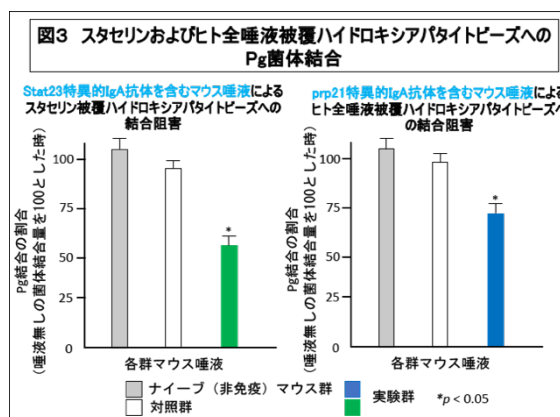


- (2) stat23 ペプチド抗原とダブルDNA アジュバントを BALB/c マウスに経鼻同時投与後の唾液中 stat23 特異的 SIgA 抗体産生誘導の検証。

実験群の唾液中の stat23 特異的 IgA 抗体価、顎下唾液腺における stat23 特異的 IgA 抗体産生細胞数は、対照群と比較して有意な上昇が認められた (図2)。

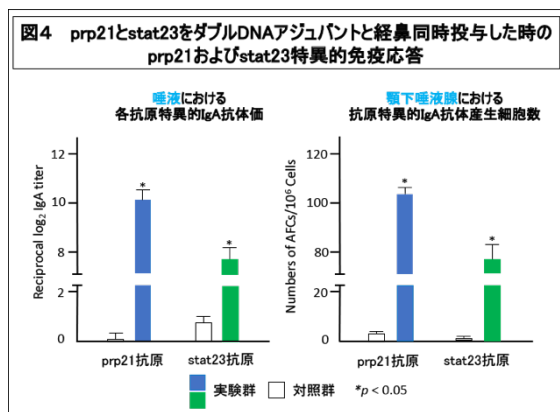
- (3) stat23 特異的 SIgA 抗体を含むマウス唾液によるスタセリン被覆ハイドロキシアパタイトビーズへの Pg 菌体結合阻害能の検証。

対照群マウスの唾液と比較して、実験群マウスの唾液はスタセリン被覆ハイドロキシアパタイトビーズに結合する Pg 生菌数の有意な減少が認められた (図3)



- (4) prp21 特異的 SIgA 抗体を含むマウス唾液によるヒト全唾液被覆ハイドロキシアパタイトビーズ (sHAP) への Pg 菌体結合阻害能の検証。

対照群マウスの唾液と比較して、実験群マウスに唾液は sHAP に結合する Pg 生菌数の有意な減少が認められた (図3)。

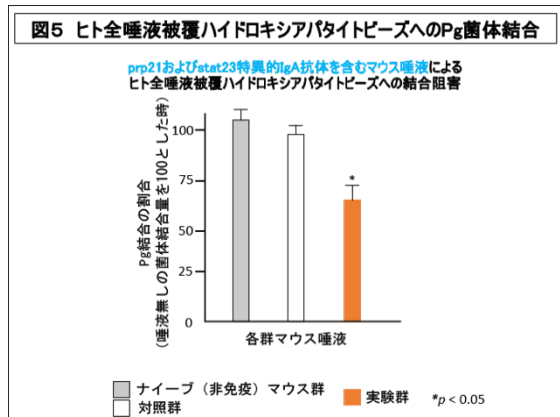


- (5) prp21 ペプチド抗原および stat23 ペプチド抗原をダブルDNAアジュバントと共に BALB/c マウスに経鼻同時投与後の prp21 および stat23 特異的唾液 SIgA 抗体産生誘導を検証。

実験群の唾液中の prp21 および stat23 特異的 IgA 抗体価、顎下唾液腺における prp21 および stat21 特異的 IgA 抗体産生細胞数は、対照群と比較して有意な上昇が認められた (図4)。上記(1)、(2)のダブルDNA アジュバントと単独抗原の同時投与と同レベルの免疫応答が認められた。

- (6) sHAP に結合する Pg 菌体の prp21 および stat23 特異的 SIgA 抗体を含むマウス唾液による結合阻害能の検証。

対照群マウスの唾液と比較して、実験群マウスに唾液は sHAP に結合する Pg 生菌数の有意な減少が認められた。(図5)。



## 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

これまで歯周病予防ワクチンの候補として使用されている抗原は、病原体（歯周病細菌）由来の表面タンパク（線毛や 40kD-OMP など）や LPS といった外来性抗原であるが、本研究ではヒト唾液タンパク由来の内因性抗原ペプチド prp21 および stat23 を使用する点で安全性が高い。また、本研究成果は、唾液中の IgG や IgM 抗体の 20～50 倍以上の分泌量がある SIgA 抗体を応用するものであり、その SIgA 抗体を特異的に誘導する、無痛で体に優しい粘膜（経鼻）ワクチンの開発につながると考える。さらに誘導された抗原特異的 SIgA 抗体は、細菌に結合するのではなく、唾液タンパク PRP やスタセリン上の細菌結合部位に結合し、つまり結合部位をマスキングし、Pg の初期付着・定着を阻害するという（図 1）、これまでにない独創的な歯周病感染予防ワクチン開発につながるものである。

## 今後の展望

本研究の成果は、ヒト唾液タンパク由来の prp21 抗原と stat23 抗原に対する特異的 SIgA 抗体を応用した、歯周病発症予防のための針不要の能動免疫型経鼻ワクチン開発（図 1）に繋がることが予想される。また抗原として用いるペプチド prp21 および stat23 は、以前報告したように口腔内の浮遊 Pg の線毛に直接結合しペリクルへの初期付着を阻害することから、受動免疫型歯周病発症予防経口ワクチンとしても使用可能な基剤と考えられる。

## <引用文献>

- (1) Kobuchi K., Kataoka K., Taguchi Y., Miyake T., Umeda M. 2019. Nasal double DNA adjuvant induces salivary FimA-specific secretory IgA antibodies in young and aging mice and blocks *Porphyromonas gingivalis* binding to a salivary protein. *BMC Oral Health* 19:188-196.
- (2) Nakagaki H., Sekine S., Terao Y., Toe M., Tanaka M., Ito H., Kawabata S., Shizukuishi S., Fujihashi K., Kataoka K. 2010. *Fusobacterium nucleatum* envelope protein FomA is immunogenic and binds to salivary statherin-derived peptide. *Infect. Immun.* 78(3): 1185-1192.
- (3) Sekine S., Kataoka K., Tanaka M., Nagata H., Kawakami T., Akaji K., Aimoto S., Shizukuishi S. 2004. Active domains of salivary statherin on apatitic surfaces for binding to *Fusobacterium nucleatum* cells. *Microbiology* 150: 2373-2379.
- (4) Kataoka, K., Amano, A., Kawabata, S., Nagata, H., Hamada, S., Shizukuishi S. 1999. Secretion of functional salivary peptide by *Streptococcus gordonii* which inhibits fimbriae-mediated adhesion of *Porphyromonas gingivalis*. *Infect. Immun.* 67:3780-3785.
- (5) Kataoka, K., Amano, A., Kuboniwa, M., Horie, H., Nagata, H., Shizukuishi, S. 1997. Active site of salivary proline-rich protein for binding to *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Infect. Immun.* 65:3159-3164.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kobuchi Kenjiro, Kataoka Kosuke, Taguchi Yoichiro, Miyake Tatsuro, Ueda Makoto	4. 巻 19
2. 論文標題 Nasal double DNA adjuvant induces salivary FimA-specific secretory IgA antibodies in young and aging mice and blocks Porphyromonas gingivalis binding to a salivary protein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 e188-e196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-019-0886-2	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 金山愛加、笹部倫代、山本眸、片岡宏介、吉松英樹、小柳圭代、南部隆之、沖永敏則、小野圭昭、河村佳穂里、土居貴士、三宅達郎	4. 巻 82
2. 論文標題 ヒト口腔内細菌および真菌に対する歯木ニーム抽出液の抗菌効果	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 72-80
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 加納慶太、上根昌子、土居貴士、福原隆久、神光一郎、片岡宏介、三宅達郎	4. 巻 82
2. 論文標題 歯科口腔外科における各種感染症の検出に関する検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 6-11
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 片岡宏介、國友栄治、小淵健二郎、上根昌子、土居貴士、三宅達郎	4. 巻 68
2. 論文標題 ヒノキチオールの唾液分泌型IgA抗体産生に与える影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本口腔衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 137-144
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 -

1. 著者名 Jin K., Wato M., Toyama T., Maesoma A., Nakatsuka M., Doi T., Uene M., Kataoka K., Miyake T., Komasa Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 The Dynamics of dental clinics and ensuring a system of dental healthcare provision in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Osaka Dent Univ	6. 最初と最後の頁 157-162
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 -

1. 著者名 加納慶太、上根昌子、土居貴士、福原隆久、神光一郎、片岡宏介、三宅達郎	4. 巻 82
2. 論文標題 歯科口腔外科における各種感染症の検出に関する検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 6-11
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 -

1. 著者名 片岡宏介、小淵健二郎、田口洋一郎、上根昌子、土居貴士、神光一郎、梅田誠、三宅達郎	4. 巻 81
2. 論文標題 ヒノキチオール経鼻投与による抗原特異的IgA抗体産生への影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 16-23
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 Jin K., Wato M., Maesoma A., Nakatsuka M., Kumabe S., Uene M., Doi T., Kataoka K., Miyake T., Komasa Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Oral complaints and dental clinic visits among Japanese.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Osaka Dent Univ	6. 最初と最後の頁 23-29
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 Jin K., Nakatsuka M., Maesoma A., Wato M., Uene M., Doi T., Kataoka K., Miyake T., Komasa Y.	4. 巻 51
2. 論文標題 Employment status of dental hygienists in Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Osaka Dent Univ	6. 最初と最後の頁 99-104
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 Kataoka K., Fukuyama Y., Briles D. E., Miyake T., Fujihashi K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Dendritic cell-targeting DNA-based nasal adjuvants for protective mucosal immunity to <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 195-205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12487	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 該当する

1. 著者名 Jin K., Doi T., Uene M., Takayama Y., Kataoka K., Miyake T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Dental and oral health survey of dental hygienist vocational college students: Comparison of students before and after a course on oral hygiene.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Osaka Dent Univ	6. 最初と最後の頁 9-16
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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、田口洋一郎、三宅達郎、梅田誠
2. 発表標題 若・高齢マウスへの新規アジュバント経鼻投与は、唾液中抗原特異的IgA抗体により唾液タンパクへのPorphyromonas gingivalis結合を阻害する
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Kataoka K., Miyake T., Fujihashi K.
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis FimA-specific secretory-IgA enhanced by nasal double-DNA adjuvant vaccine eliminates live Porphyromonas gingivalis in the upper and lower airways.
3. 学会等名 19th International Congress of Mucosal Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡宏介、國友栄治、吉松英樹、土居貴士、上根昌子、三宅達郎
2. 発表標題 ヒノキチオール経鼻投与後における老齡マウス唾液IgA抗体分泌の影響
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kataoka K., Yasuda E., Fujihashi K., Miyake T
2. 発表標題 Nasal double-DNA adjuvant induces interactions between activated CD11c+ dendritic cells and Th1/Th2-type CD4+ T cells for FimA-specific mucosal immunity.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会 総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡宏介、土居貴士、上根昌子、神光一郎、三宅達郎
2. 発表標題 樹状細胞を標的とした経鼻投与型ワクチンのためのゲノム由来遺伝子発現アジュバントの開発
3. 学会等名 第8回臨床ゲノム医療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡宏介
2. 発表標題 歯周病予防に向けた粘膜免疫学的展開
3. 学会等名 第61回秋季日本歯周病学会学術大会シンポジウム「10年後の近未来を見据えた歯周病予防に向けたEvidenceの構築」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、田口洋一郎、三宅達郎、梅田誠
2. 発表標題 Flt3 ligand発現DNAプラスミドとCpGオリゴデオキシヌクレオチド経鼻投与による上・下気道部における歯周病菌由来抗原特異的免疫賦活化メカニズムの解明
3. 学会等名 第61回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡宏介
2. 発表標題 上・下気道における新規DNA経鼻ワクチンによるPorphyromonas gingivalis菌定着抑制効果
3. 学会等名 第27回日本口腔感染症学会総会・学術大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉松英樹、片岡宏介、小淵健二郎、高山由希、土居貴士、上根昌子、神光一郎、小野圭昭、三宅達郎
2. 発表標題 新規経鼻DNAアジュバントは歯周病細菌と特異結合するヒト唾液タンパク由来抗原ペプチドに対するIgA抗体を誘導する
3. 学会等名 第29回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 楠本豊、片岡宏介
2. 発表標題 口腔粘膜における樹状細胞とそのクラスターの分布
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kataoka K., Kunitomo E., Fujihashi K., Miyake T.
2. 発表標題 Effects of Hinokitiol on Salivary Secretory IgA Secretion.
3. 学会等名 96th General session and exhibition of the IADR
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kobuchi K., Kataoka K., Taguchi Y., Doi T., Umeda M., Miyake T.
2. 発表標題 Nasal Double-DNA Adjuvant Enhances Mucosal Immunity to Porphyromonas gingivalis FimA.
3. 学会等名 96th General session and exhibition of the IADR
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡宏介、小淵健二郎、土居貴士、神光一郎、上根昌子、加納慶太、三宅達郎
2. 発表標題 口腔内歯周病菌結合阻害能を有するヒト唾液タンパク由来ペプチドの至適温度の検討
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、上根昌子、土居貴士、神光一郎、三宅達郎
2. 発表標題 樹状細胞誘導型経鼻DNAアジュバントによる鼻腔・呼吸器での歯周病菌由来抗原特異的免疫応答性
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、田口洋一郎、三宅達郎、梅田誠
2. 発表標題 Flt3 ligand発現DNAプラスミドとCpGオリゴヌクレオチドの経鼻同時投与による歯周病原細菌由来抗原に対する免疫応答
3. 学会等名 日本歯周病学会60周年記念京都大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡宏介、小淵健二郎、國友栄治、三宅達郎
2. 発表標題 唾液total IgA抗体分泌におけるヒノキチオールの影響
3. 学会等名 第28回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、土居貴士、上根昌子、神光一郎、加納慶太、三宅達郎
2. 発表標題 Flt3 ligand発現DNAプラスミドは歯周病原細菌由来抗原に対する粘膜免疫応答性を強化する
3. 学会等名 第28回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡宏介、土居貴士、神光一郎、上根昌子、小林睦昌、三宅達郎
2. 発表標題 歯周病感染予防を目的としたヒト唾液タンパク由来ペプチドの構築とその実用化に向けて - 歯周病原細菌口腔内定着を標的とする受動免疫型ワクチンの開発 -
3. 学会等名 日本歯科医学会第33回「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡宏介、土居貴士、神光一郎、上根昌子、高山由希、安田恵理子、田中秀直、西田侑平、三宅達郎
2. 発表標題 ヒト唾液タンパク由来新規ペプチドおよびペプチド複合体による歯周病菌定着抑制効果の検討
3. 学会等名 第66回日本口腔衛生学会総会
4. 発表年 2017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	三宅 達郎  (Miyake Tatsuro)  (40200141)	大阪歯科大学・歯学部・教授   (34408)	
研究分担者	片岡 宏介  (Kataoka Kosuke)  (50283792)	大阪歯科大学・歯学部・准教授   (34408)	
研究協力者	小淵 健二郎  (Kobuchi Kenjiro)		

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	吉松 英樹  (Yoshimatsu Hideki)		
研究協力者	小柳 圭代  (Koyanagi Kayo)		