

研究種目：基盤研究(A)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19209064
 研究課題名(和文) 歯周病がメタボリックシンドロームの病態に及ぼす分子メカニズムの解明
 研究課題名(英文) Molecular mechanism involved in the association of periodontal disease with pathology of metabolic syndrome

研究代表者 雫石 聡 (SHIZUKUISHI SATOSHI)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：00028789

研究成果の概要(和文)：歯周病とメタボリックシンドロームとの関連性とその病態に及ぼすメカニズムを解明することを目的とした。疫学研究では、動脈硬化性疾患のリスク因子として高血圧と歯周病が有意であり、歯周病に罹患しているとある種の炎症性サイトカインや接着因子が高いことを示した。また、マウスモデル実験では、高脂肪食で歯周病原性菌に感染させると炎症性サイトカインの上昇や動脈硬化の傾向がみられた。細胞モデル実験では、歯周病原性菌の感染により歯肉上皮細胞の細胞周期に影響を及ぼすことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this investigation was to examine the association of periodontal disease and various components of metabolic syndrome. In epidemiological studies, high blood pressure and periodontitis were significantly associated with macrovascular disease(s) as risk indicators. Levels of the inflammatory biomarkers including ICAM in the subjects with periodontitis increased meaningfully in comparison with the subjects without periodontitis. In apolipoprotein E-deficient mice, high-cholesterol diet and infection with *Porphyromonas gingivalis* accelerated inflammatory cytokines and atherosclerosis. Furthermore, a series of *in vitro* infection studies revealed that a periodontal pathogen caused cell cycle dysregulation in gingival epithelial cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	23,200,000	6,960,000	30,160,000
2008年度	11,900,000	3,570,000	15,470,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	38,500,000	11,550,000	50,050,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：メタボリックシンドローム, 歯周病, 疫学, 分子生物学, 歯周病原性細菌
 歯肉上皮細胞

1. 研究開始当初の背景

口腔内の慢性炎症性疾患である歯周病が糖尿病や高脂血症、動脈硬化症などの生活習慣病のリスクファクターとして全身の健康に影響を及ぼしているという報告が近年多くなされてきている。しかしながら、歯周病とメタボリックシンドロームとの関連性およびメタボリックシンドロームの病態に及ぼすメカニズムについてはまだ解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では健常者集団およびメタボリックシンドロームの基準を満たす患者集団を対象に歯周病臨床評価、全身臨床評価および血中・歯肉溝浸出液中のメタボリックシンドロームの病態に関与する因子との関連性について疫学的手法を用いて検討を行った。

引き続き、メタボリックシンドロームと疫学的に関連されるとされたバイオマーカーが、マウスモデル実験においても同様に重要な役割を果たしているのか検討した。すなわち歯周病バイオフィルムの病態発現において主たる役割を担うとされる *Porphyromonas gingivalis* および *Fusobacterium nucleatum* を用いた感染系での免疫学的反応(バイオマーカー)の観察、また歯周病バイオフィルム形成に重要な役割を果たすと予想される *F. nucleatum* の表層タンパク質の性質を多角的に検討した。

マウスモデル実験においてメタボリックシンドロームを増悪させる可能性が示唆された歯周病原性細菌 *P. gingivalis* に着目し、同菌のバイオフィルム形成機序、および同菌の感染が宿主細胞周期制御系に及ぼす影響を多面的に検討することとした。さらに、口腔内への *P. gingivalis* の定着を阻害するペプチドの開発にも着手することとした。

3. 研究の方法

疫学研究

(1) メタボリックシンドローム患者および健常者を対象とした断面疫学研究

対象者は、大阪大学医学部附属病院受診者のうち、メタボリックシンドローム判定基準を満たす者 98 名にコントロールとして健常者 24 名を加えた計 124 名とした。メタボリックシンドロームの判定は肥満、血圧高値、血清脂質異常、空腹時血糖の各項目を用いて行い、各判定項目の治療のため投薬があった場合は診断基準陽性とした。歯周病の診断は、臨床的アタッチメントレベルが 4mm 以上の部位を歯周病有病部位とし、歯周病有病部位

割合が 30%以上の者を歯周病有病者とした。また、糖尿病の合併症である網膜症、顕性腎症、多発性神経障害についての既往および循環器疾患の既往に関しては、冠動脈硬化症、脳血管障害および閉塞性動脈硬化症について問診を行い、さらに、歯肉溝浸出液および血中のバイオマーカーの測定を行った。

(2) ライフスタイル要因が歯周病の進行に与える影響を調べた縦断的疫学研究

①喫煙習慣と歯周病進行

大阪府下某企業歯科健康診断において平成 11 年および 15 年の両方を受診した 219 名を対象とした。ライフスタイル要因は、森本による健康習慣(1992)の 8 項目を含めた自記式質問票により評価し、生涯喫煙量は Pack-Year を用いた。歯周診査は、全歯の歯周ポケットの深さを測定し、平成 11 年と平成 15 年における差を求め、2mm 以上進行した部位が 3ヶ所以上見られた者を歯周病進行者とした。また、唾液中の種々の歯周病関連バイオマーカーおよび歯周病細菌は、ELISA 法を含む酵素法および Real-time PCR 法により測定した。

②受動喫煙と歯周病進行

大阪府下某企業歯科健康診断において平成 15 年および 17 年の両方を受診した 200 名を対象とした。ライフスタイル要因の評価に加えて、歯周診査は、全歯の歯周ポケットの深さおよび臨床的アタッチメントレベルを測定し、2年間でポケット深さおよびアタッチメントレベルの両方が 2mm 以上進行した歯が 1 本以上見られた者を歯周病進行者とした。コチニンを含む唾液中のバイオマーカーおよび歯周病細菌の測定を行い、コチニンのレベルにより対象者を非喫煙者、受動喫煙者および能動喫煙者に分類して解析を行った。

③飲酒習慣およびアルコール感受性と歯周病進行

大阪府下某企業歯科健康診断において平成 11 年および 15 年の両方を受診し、問診項目、血液サンプルに不備がなく、アルコール感受性と関連がある ALDH2 遺伝子型が明らかかな 183 名を対象とした。ライフスタイル要因は自記式質問票により評価し、飲酒量は 1 日摂取量(アルコール換算) 33.0g を基準に 2 群に分けて解析を行った。歯周診査は、全歯の歯周ポケットの深さを測定し、4年間で 2mm 以上進行した歯が 2 本以上見られた者を歯周病進行者とした。

マウスモデル実験

(1)アポリポタンパク E ノックアウトマウスを用いて高脂肪食投与群と非投与群、*P. gingivalis* 感染群と非感染群の計 4 群を比較し、血液中の炎症性サイトカイン濃度と動脈硬化形成の差を調べた。

(2)スタセリン由来ペプチド YQPVE と *F. nucleatum* 40kDa-FomA の親和結合を BIAcore model X system (GE Healthcare UK Ltd.)を用いて測定した。またカイネティックの解析は BIAevaluation software package version 3.1 を用いて行った。

(3)FomA 欠損 *F. nucleatum* を作成し、YQPVE ペプチドとの結合をドットプロットアッセイで測定した。

(4)FomA を抗原、コレラトキシン(CT)をアジュバントとして C57BL/6 に経鼻免疫を行った。粘膜外分泌液の抗体レベルを ELISA 法で測定した。また鼻腔粘膜、NALT、顎下腺における抗体作成細胞を ELISPOT 法で測定した。

(5)スタセリン被覆された *F. nucleatum* のバイオフィーム形成の阻害実験を行った。非免疫群、FomA 単独免疫群及び CT と FomA 免疫群の唾液や YQPVE ペプチドなどを用いた。*F. nucleatum* とそれら溶液を 3 時間インキュベーションした後、スタセリン被覆したプレートに加えた。その後バイオフィーム形成の評価を行った。

細胞モデル実験

(1) 歯周病細菌感染が宿主細胞の細胞周期へ及ぼす影響の検討

歯肉上皮初代培養細胞を用いて、*P. gingivalis* 感染後の細胞周期関連シグナル伝達経路のタンパク質レベルでの発現量とリン酸化程度について抗体アレイ法を用いた包括的な解析を行い、さらにそれを裏付ける細胞増殖活性や細胞周期ポピュレーションについてフローサイトメトリーを用いて解析した。

(2) *P. gingivalis* の長線毛遺伝子型がバイオフィーム形成に及ぼす影響の検討

6 種の異なる *fimA* 遺伝子型 (I, Ib, II, III, IV, および V 型) 長線毛を有する 6 菌株および長線毛ノックアウト株を FITC にて生染色し、PBS に懸濁した後、嫌気条件・低速循環培養条件下で 24 時間培養し、バイオフィームを形成させた。バイオフィームの微細構造は共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察し、3D 解析ソフトウェア IMARIS を用いて形態的・定量的解析をおこなった。

(3) *P. gingivalis* の長線毛、短線毛およびプロテアーゼがバイオフィーム形成に及ぼす影響の検討

P. gingivalis 長線毛構成成分遺伝子 *fimA*, 短線毛構成成分遺伝子 *mfa1*, アルギニン特異的システインプロテアーゼ遺伝子 *rgpA* および *rgpB*, リジン特異的システインプロテアーゼ遺伝子 *kgp* のそれぞれに特異的なノックアウト株を FITC にて生菌染色し、PBS に懸濁した後、嫌気条件・低速循環培養条件下で 24 時間培養し、バイオフィームを形成させた。バイオフィームの微細構造は共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察し、3D 解析ソフトウェア IMARIS を用いて形態的・定量的解析をおこなった。

(4) 歯周病細菌の口腔内定着を阻害する合成ペプチドの開発

P. gingivalis 長線毛と特異的に結合する口腔レンサ球菌菌体表層の glycerinaldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) を種々のタンパク質分解酵素にて消化し、得られたペプチドの *P. gingivalis* 長線毛との結合能を BIA-CORE を用いて比較解析することにより、特異的結合能を有する最小領域を同定した。さらに、同定されたアミノ酸配列を有する合成ペプチドを合成し、*P. gingivalis* と種々の口腔レンサ球菌との混合バイオフィーム形成阻害効果を共焦点レーザー顕微鏡を用いて評価した。

4. 研究成果

疫学研究

(1) メタボリックシンドローム患者および健康者を対象とした断面疫学研究

糖尿病を含むメタボリックシンドローム構成因子と歯周病の関連性を調べたところ高血圧群および高血糖群において有意に歯周病有病部位割合が高かった。また、メタボリックシンドローム構成因子の数が増加すると歯周病有病部位数も増加する傾向を示したが、有意ではなかった (p for trend 0.074)。さらに、循環器疾患のリスク因子をロジスティック回帰分析によって調べた結果、高血圧および歯周病有病が有意のリスク因子であることが明らかとなり、オッズ比はそれぞれ 8.1 と 4.0 であった。以上の結果より、メタボリックシンドローム構成因子、特に高血圧と高血糖は歯周病に影響を与えている可能性が強く、また、歯周病有病者はメタボリックシンドローム要因と同様に循環器疾患のリスクファクターである可能性が高いことが示唆された。次に、糖尿病の合併症である網膜症等の血管障害および循環器疾患と歯周病有病者との関連性を調べたところ、すべての疾患において罹患者の歯周病有病者割合が高い傾向にあったが、有意の差は循環器疾患にのみ認められた ($p < 0.05$)。さらに、メタボリック構成因子、血管障害および循環器疾患の既往を独立変数とし歯周病有病者を従属変数とした多重ロジスティック分析を行ったところ、循環器疾患の既往が歯周病有病のリスクファクターとして有意で

あった ($p < 0.05$)。

以上の結果より、歯周病と循環器疾患の関連性が強い可能性が高いことが明らかとなったため、その関連メカニズムを調べるため循環器疾患の既往がある被験者を抽出し、歯周病の有病の有無で2群に分けて、各バイオマーカーの比較を行ったところ。血清中の ICAM-1、過酸化脂質および歯肉溝浸出液中の CRP が有意に高かった。これは、糖尿病患者において歯周病が炎症性サイトカインおよび接着因子を介して循環器疾患に関与していることを示唆している。

(2)ライフスタイル要因が歯周病の進行に与える影響を調べた縦断的疫学研究

①喫煙習慣と歯周病進行

歯周病進行者は対象者の 34.2%であり、歯周病進行は平成 11 年の歯周病の状態と喫煙習慣とで有意の関連性を示した。歯周病進行を従属変数とし、ライフスタイル要因を独立変数として多重ロジスティック分析を行った結果、平成 11 年の時点で 4.5mm 以上の歯周ポケットを 5 歯以上有している者、現在喫煙者および不良な睡眠時間の者と有意の関連を認め、オッズ比はそれぞれ 2.8、2.3 および 2.1 であった。また、喫煙が歯周病進行に及ぼす集団寄与割合は 38.5%であり、生涯喫煙量と歯周病進行には有意の量反応関係を認めた。喫煙状態と唾液中の炎症マーカーおよび歯周病細菌との関連性では、今回測定した歯周病細菌に関連性はみられなかったが、プロスタグランジン E2、ラクトフェリン、アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素およびアルカリフォスファターゼについては、喫煙者は非喫煙者より有意に低い値を示した。

以上の結果より、喫煙は、種々のライフスタイル要因で調整しても、歯周病進行と有意に関連しており、歯周病進行に対する強いリスクファクターであることが明示された。また、喫煙者の唾液中における一部のバイオマーカーのレベルは、非喫煙者のそれらより低値を示し、それぞれ生涯喫煙量と独立して関連していたことから、喫煙は炎症を含む生体防御機構を抑制により歯周病進行に影響を及ぼす可能性が示唆された。

②受動喫煙と歯周病進行

喫煙状態を含むライフスタイル要因を独立変数とし、歯周病進行を従属変数とした多重ロジスティック分析の結果、非喫煙者に比して、受動喫煙者および能動喫煙者に有意の歯周病進行を認め、オッズ比はそれぞれ 2.23、2.27 であった。唾液中のアルブミン、アスパラギン酸トランスフェラーゼおよびラクトフェリンは非喫煙者に比して、受動喫煙者で有意に高かったが、歯周病細菌は喫煙習慣と有意の差を認めなかった。

以上の結果より、喫煙習慣は生体の炎症反応を過度に増加もしくは抑制することで歯周病進行に影響を与えている可能性が明らか

かとなった。

③飲酒習慣およびアルコール感受性と歯周病進行

全員を対象とし、ライフスタイル要因と歯周病進行との関連性を調べたところ、喫煙と飲酒習慣が歯周病進行のリスクファクターであることが明らかとなり、そのオッズ比はそれぞれ 3.4 および 1.47 であった。さらに、アルコール感受性と関連性のある ALDH2 遺伝子型によって対象者を層別し、飲酒習慣を含むライフスタイルと歯周病進行との関連性を調べたところ、ALDH2*1/*1 型 (低感受性) では飲酒習慣は歯周病進行と有意の関連性を示さなかったが、ALDH2*1/*2 型 (中感受性) では飲酒習慣は歯周病進行のリスクファクター (オッズ比 4.28) であることが明らかとなった。また、ALDH2*2/*2 型 (高感受性) の対象者で飲酒習慣のある者は存在しなかった。

以上の結果より、飲酒習慣だけでなく、アルコール感受性といった遺伝的要因も歯周病進行のリスクファクターとなることが明らかとなった。

マウスモデル実験

(1)高脂肪食投与・*P. gingivalis* 感染群において最も強い炎症性サイトカインである TNF α および IL6 の上昇が確認された。また同群において最も動脈硬化の傾向がみられた。

(2)固定化した *F. nucleatum* 40kDa-FomA と YQPVPE のアフィニティーは図 6 に示すような結果となった。

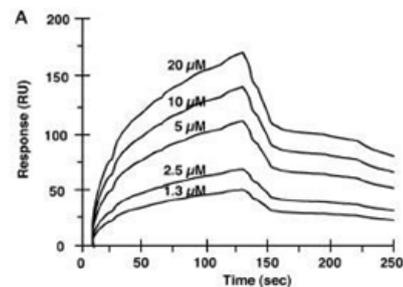


図 6.

(3)FomA 欠損 *F. nucleatum* は wild-type に比べて著しく結合の減少がみられた。

(4)鼻腔洗浄液及び唾液中における、IgA および IgG 抗体価は CT を用いて免疫した群が、コントロール群と比較して優位に高かった。また鼻腔粘膜、NALT、顎下腺における IgA および IgG 抗体作成細胞は有意に免疫群が多かった。

(5)CT・FomA 免疫群の唾液が著しくバイオフィーム形成を阻害した。

細胞モデル実験

(1)歯周病細菌感染が宿主細胞の細胞周期へ及ぼす影響の検討

P. gingivalis 感染が歯肉上皮細胞の増殖活

性および細胞周期に及ぼす影響を調べたところ、同菌の感染によって上皮細胞の細胞周期がS期へとシフトし、その結果増殖が促進されることが明らかとなった。さらに、細胞周期関連シグナル伝達経路のタンパク質レベルでの発現量とリン酸化程度について抗体アレイ法を用いた包括的な解析を行ったところ、*P. gingivalis* 感染による細胞周期促進作用には、p53の抑制およびサイクリンAの発現亢進が関与していることが明らかとなった。

(2) *P. gingivalis* の長線毛遺伝子型がバイオフィーム形成に及ぼす影響

共焦点レーザー顕微鏡を用いてバイオフィームの微細構造を観察したところ、*fimA* 遺伝子型が異なる *P. gingivalis* 菌株間で明らかに異なる立体構造のバイオフィーム形成が認められた。*fimA* 遺伝子 I 型, Ib 型の菌株においては、密な基底層上に点在するマイクロコロニーの形成がみられたが、II 型, III 型, IV 型の菌株においては、厚みのある大きなマイクロコロニーの形成が認められ、その体積も I 型に比して有意に大きかった。また、*fimA* ノックアウト株は、野生株と比較してバイオフィームの形成能が著しく劣っていることが明らかとなった。

(3) *P. gingivalis* の長線毛、短線毛およびプロテアーゼがバイオフィーム形成に及ぼす影響

共焦点レーザー顕微鏡を用いてバイオフィームの微細構造を観察したところ、2種類の異なる長さの線毛のうち、長線毛は同菌の固層への定着を促進するが短線毛の存在は影響しないこと、また菌体外マトリックス産生には共に抑制的に働くことが明らかとなった。

さらに、*rgpArgpB* 遺伝子変異株、*kgp* 遺伝子変異株では野生株と比較してバイオフィーム形成量が有意に増加したことから、これらのプロテアーゼが菌体外マトリックス中に分泌されることによってマトリックスの分解が促進され、バイオフィーム中に存在する菌が再びプランクトニックな状態となって上清中に乖離している可能性が示唆された。

(4) 歯周病細菌の口腔内定着を阻害する合成ペプチドの開発

P. gingivalis 長線毛と特異的に結合する口腔レンサ球菌菌体表層 GAPDH の最小領域を、同定したところ、*Streptococcus oralis* GAPDH のアミノ酸残基 166-183 (DNFGVVEGLMTTIIHAYTG) に相当する領域であることが明らかとなった。また、この領域の配列を有するペプチドを合成し、種々の口腔常在菌と *P. gingivalis* との混合バイオフィーム形成に及ぼす影響を観察したところ、有意な抑制効果が確認された。

これらの知見から、我々が開発した合成ペプ

チドは、歯周病予防のみならずメタボリックシンドロームの増悪予防にも有益である可能性が示唆された。

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 13 件)

- ① Nakagaki, H. Sekine, S., Terao, Y., Toe, M., Tanaka, M., Ito, H. O., Kawabata, S., Shizukuishi, S., Fujihashi, K. and Kataoka, K., *Fusobacterium nucleatum* envelope protein FomA is immunogenic and binds to the salivary statherin-derived peptide. *Infection and Immunity*, 査読有, 78, 2010, 1185-1192
- ② Nishida, N., Tanaka, M., Sekine, S., Takeshita, T., Nakayama, K., Morimoto, K. and Shizukuishi, S., Association of ALDH2 genotypes with periodontitis progression. *Journal of Dental Research*, 査読有, 89, 2010, 138-142
- ③ Kuboniwa, M., Amano, A., Hashino, E., Yamamoto, Y., Inaba, H., Hamada, N., Nakayama, K., Tribble, G. D., Lamont, R. J. and Shizukuishi, S., BMC Microbiol., 査読有, 9, 2009, 105
- ④ Kuboniwa, M., Amano, A., Inaba, H., Hashino, E. and Shizukuishi, S., Homotypic biofilm structure of *Porphyromonas gingivalis* is affected by FimA type variations. *Oral Microbiol. Immunol.*, 査読有, 24, 2009, 260-263
- ⑤ Nagata, H., Iwasaki, M., Maeda, K., Kuboniwa, M., Hashino, E., Toe, M., Minamino, N., Kuwahara, H. and Shizukuishi, S., Identification of binding domain of *Streptococcus oralis* glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase for *Porphyromonas gingivalis* major fimbriae., *Infect. Immun.*, 査読有, 77, 2009, 5130-5138
- ⑥ Kuboniwa, M., Hasegawa, Y., Mao, S., Amano, A., Shizukuishi, S., Lamont, R. J., and Yilmaz, O., *P. gingivalis* accelerates gingival epithelial cell progression through the cell cycle. *Microbes Infect*, 査読有, 10, 2008, 122-128
- ⑦ Makiura, N., Ojima, M., Kou, Y., Furuta, N., Okahashi, N., Shizukuishi, S. and Amano, A., Relationship of *Porphyromonas gingivalis* with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiol. Immunol.*, 査読有, 23, 2008, 348-351
- ⑧ Sekine, S., Kataoka, K., Fukuyama, Y., Adachi, Y., Davydova, J., Yamamoto, M., Kobayashi, R., Fujihashi, K., Suzuki, H., Curiel, D., Shizukuishi, S., McGhee, J. and Fujihashi, K., A novel adenovirus

expressing Flt3 ligand enhances mucosal immunity by inducing mature NALT dendritic cell migration. J. Immunol., 査読有, 180, 2008, 8126-8134

⑨Nishida, N., Yamamoto, Y., Tanaka, M., Kataoka, K., Kuboniwa, M., Nakayama, K., Morimoto, K. and Shizukuishi, S., Association between involuntary smoking and salivary markers related to periodontitis: a 2-year longitudinal study. J. Periodontol., 査読有, 79, 2008, 2233-2240

⑩田中宗雄, 雫石聡, 解明されつつあるメタボリックシンドロームと歯周病との関係, 機器・試薬, 査読無, 31, 2008, 34-40

⑪雫石聡, 田中宗雄, 歯周病と予防食品の開発. 食品と開発, 査読無, 43, 2008, 4-6

⑫Kibayashi, M., Tanaka, M., Nishida, N., Kuboniwa, M., Kataoka, K., Nagata, H., Nakayama, K., Morimoto, K. and Shizukuishi, S., Longitudinal study of the association between smoking as a periodontitis risk and salivary biomarkers related to periodontitis. J. Periodontol., 査読有, 78, 2007, 859-867

⑬Kataoka, K., Fujihashi, K., Sekine, S., Fukuiwa, T., Kobayashi, R., Suzuki, H., Nagata, H., Takatsu, K., Shizukuishi, S., McGhee, J. R. and Fujihashi, K., Nasal cholera toxin elicits IL-5 and IL-5 receptor a chain expressing B-1aB cells for innate mucosal IgA antibody responses. J. Immunol., 査読有, 178, 2007, 6058-6065

[学会発表] (計 8 件)

①Tanaka, M., Association of inflammatory biomarkers with periodontitis in diabetic patients. 87th General Session & Exhibition of the IADR, April 1-4, 2009, Miami, Fla., USA

② Tanaka, M., Periodontitis and components of metabolic syndrome in diabetic macrovascular risk. 87th General Session & Exhibition of the IADR, April 1-4, 2009, Miami, USA

③Tanaka, M., Association between breath evaluation with electronic nose and serum biomarkers in diabetic patients. 8th Conference of ISBOR(BREATH2009), April 26-30, 2009, Dortmund, Germany

④ Sekine, S., High-cholesterol diet accelerates inflammatory cytokine production in apolipoprotein E-null mice infected with *Porphyromonas gingivalis*. 14th ICMI, July 5-9, Boston (USA)

⑤関根伸一, 粘膜アジュバントとして用いた Flt3 ligand cDNA 及び CpG ODN の免疫誘導能解析. 58th 日本口腔衛生学会・総会, Oct 9-11, 2009, Gifu

⑥ Sekine, S., Antigen Presenting Cell Function of NALT DCs Is Maintained in Aged Mice. 39th 日本免疫学会, Dec 2-4,

2009, Osaka

⑦ Kuboniwa, M., Distinct roles of major/minor fimbriae and gingipains in homotypic biofilm development by *Porphyromonas gingivalis*. Biofilms III: 3rd International Conference, Oct 6-8, 2008, Munich, Germany

⑧Sekine, S., NALT CD11b+ dendritic cell migration and balanced Th1- and Th2-cytokine responses induce antigen-specific immunity. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, Dec. 1-3, 2008, Kyoto

6. 研究組織

(1)研究代表者

雫石 聡 (SHIZUKUISHI SATOSHI)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：00028789

(2)研究分担者

大月 道夫 (OTSUKI MICHIO)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00403056

田中 宗雄 (TANAKA MUNEO)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：90263300

久保庭 雅恵 (KUBONIWA MASAE)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：00303983

関根 伸一 (SEKINE SHINICHI)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：70506344