

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10121

研究課題名(和文)メタボリックシンドローム合併歯周炎の進展機序の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文)Development of a novel therapy for periodontitis with metabolic syndrome

研究代表者

成瀬 桂子(Naruse, Keiko)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：30387576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではメタボリックシンドロームの歯周炎に対する影響について検討した。その結果、メタボリックシンドロームモデルラットでは、そうでないラットと比較して歯周炎が増悪していることが明らかになった。さらに、歯周炎誘導と同時に、現在我が国で糖尿病治療薬として使用されているGLP-1受容体作動薬を2週間持続投与したところ、メタボリックシンドロームモデルラットにおいて歯周炎が有意に改善することが明らかとなった。こうした結果は、メタボリックシンドロームを有していると歯周炎が増悪しやすいこと、メタボリックシンドローム合併歯周炎にGLP-1受容体作動薬が有効である可能性があることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において我々は、メタボリックシンドロームモデルラットであるZucker fatty ラットを用いて、メタボリックシンドローム状態でプラークが停滞すると、対照ラットに比較し歯周炎が増悪することを実験的に証明するとともに、新規治療薬としてGLP-1作動薬が有効であることを明らかにした。GLP-1は、糖尿病治療だけでなく、迷走神経を介して摂食を抑制し体重増加を抑制することから、海外では抗肥満薬としても用いられている。GLP-1受容体作動薬は様々な作用時間を持つ注射製剤だけでなく、経口薬がすでに我が国で上市されており、今後歯周病への適応も期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effect of metabolic syndrome on periodontitis. As a result, it was clarified that periodontitis was exacerbated in the metabolic syndrome model rats as compared with the control rats. Furthermore, the continuous administration of the GLP-1 receptor agonist, liraglutide, which is currently used as a therapeutic drug for diabetes in Japan, for 2 weeks significantly improved periodontitis in metabolic syndrome rats. These results indicate that periodontitis is exacerbated by having metabolic syndrome, and that GLP-1 receptor agonists may be effective for periodontitis with metabolic syndrome.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病 歯周病

1. 研究開始当初の背景

(1) メタボリックシンドローム合併歯周炎

メタボリックシンドローム合併患者では、歯周炎の有病率が高く重症化しやすいことが知られているが、その発症・進展機序は未だ不明な点が多い。我が国において特定健診を実施しメタボリックシンドロームの予防と改善に力を入れているのは、メタボリックシンドロームが動脈硬化を発症・進展させるからである。一方で歯周病もまた疫学研究より心血管疾患と関連することが明らかである。我々は実験動物に実験的歯周炎を惹起させることにより、歯周炎により活性化した単球・マクロファージが大動脈内膜に接着し初期の動脈硬化反応である炎症を引き起こすことを証明した。こうした事実は、メタボリックシンドローム合併歯周炎では動脈硬化がより進展することを示唆しており、メタボリックシンドロームと歯周病双方を治療できる新規治療法の開発は大変重要であるといえる。

(2) インクレチン関連薬の現状

インクレチンは、消化管より分泌されインスリン分泌を促進するホルモンの総称であり、インクレチンの1つである GLP-1 は食事摂取に応じて小腸 L 細胞より分泌され、膵β細胞におけるインスリン分泌を増強する。さらにグルカゴン分泌抑制作用、胃排泄遅延作用、食欲抑制作用等がある。通常 GLP-1 は分泌後数分で血中の Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) により速やかに分解されるが、現在糖尿病治療薬として使用されている GLP-1 受容体作動薬は 10 数時間から 1 週間まで様々な作用時間のものが上市されている。前述の作用機序より GLP-1 受容体作動薬は抗肥満作用も期待でき、すでに欧米では肥満症に対し適用されており、メタボリックシンドロームへの治療効果が期待できる。

(3) GLP-1 の膵外作用への期待

GLP-1 受容体は全身に発現していることから、心筋保護作用など様々な作用が期待されている。我々は先行研究において GLP-1 が抗炎症作用を有し、GLP-1 受容体作動薬がラットに惹起した実験的歯周炎を改善することを見出した。つまり、GLP-1 受容体作動薬は、抗肥満作用と抗歯周炎作用を有しているわけであり、メタボリックシンドローム合併歯周炎において特に有効であることが期待できる可能性が高い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「メタボリックシンドローム合併歯周炎の進展機序の解明」と「GLP-1 受容体作動薬を用いたメタボリックシンドローム合併歯周炎に対する新規治療法の開発」である。

本研究では、レプチン受容体遺伝子異常(Lep^{fa}/Lep^{fa})によりインスリン抵抗性および肥満をその表現型とする Zucker fatty ラットをメタボリックシンドロームモデルラットとして用い、ナイロン糸を臼歯に留置しプラーク停滞により歯周炎を惹起させる。野生型(+/+) Zucker lean ラットを対照として同様に実験的歯周炎を惹起させ比較することにより、メタボリックシンドロームの歯周炎における影響を明らかにできる。こうした動物実験の優れている点は、その他のすべての条件を一定にすることにより、メタボリックシンドロームおよび歯周炎の影響を明確にできる点である。我々はすでに先行研究により GLP-1 受容体作動薬が抗炎症作用を介して歯周

炎に治療的効果を発揮するという結果を得ていることから、抗肥満作用を有するGLP-1受容体作動薬は、メタボリックシンドローム合併歯周炎に相加相乗的治療効果を示すことが期待できる。

GLP-1受容体作動薬は様々な作用時間を持つ注射薬と経口薬が現在糖尿病治療薬として我が国で上市されているが、欧米では高容量で抗肥満薬としても適応がある。本研究によりGLP-1受容体作動薬がメタボリックシンドローム合併歯周炎に有効であることが明らかになれば、メタボリックシンドローム合併歯周病の新規治療法としてGLP-1受容体作動薬が期待されるとともに、将来的な動脈硬化発症・進展にも役立つ可能性がある。

3. 研究の方法

(1) メタボリックシンドロームにおける実験的歯周炎の惹起と解析

レプチン受容体遺伝子異常($Lepr^{fa}/Lepr^{fa}$)のZucker fatty ラットをメタボリックシンドロームモデルラットとして、野生型(+/+)Zucker lean ラットを対照ラットとした。Zucker lean ラット、歯周炎誘導Zucker lean ラット、Zucker fatty ラット、歯周炎誘導Zucker fatty ラット、およびLiraglutide 投与歯周炎誘導Zucker fatty ラットの5群を実験群とした。歯周炎の惹起は、全身麻酔下で、上顎右側第二臼歯(M2) 上顎第2臼歯にナイロン糸を巻き、プラークの停滞しやすい環境を人工的に作製する。実験的歯周炎誘導14日後に歯周炎の評価として、病理組織学的解析、免疫組織染色、mRNA発現(real time PCR法)、またマイクロCTを用いた歯槽骨吸収について解析した。また、歯周炎がメタボリックシンドロームに及ぼす影響についても解析した。

(2) メタボリックシンドローム合併歯周炎に対するGLP-1受容体作動薬治療効果の検証

Liraglutide 投与歯周炎誘導Zucker fatty ラット群では、実験的歯周炎誘導と同時に浸透圧ポンプを用いてGLP-1受容体作動薬(Liraglutide; 0.03mg/kg/day) を持続的に2週間投与した。2週間後にメタボリックシンドロームの状態と歯周炎の状態について評価した。体重、血糖値を測定するとともに、歯周炎については、病理組織学的検討、遺伝子発現解析、マイクロCT解析、を実施し、GLP-1受容体作動薬の効果を検証した。

(3) GLP-1 の抗炎症作用の検討

単球由来細胞株である THP-1 細胞を用いて、無血清培地で 24 時間培養後、GLP-1 (PEPTIDE, Osaka, Japan) を 10^{-9} ~ 10^{-11} M で添加し 30 分後、lipopolysaccharide (LPS) (Sigma-Aldrich, Japan, Tokyo) を 100ng/ml の濃度で添加・刺激した。刺激 4 時間後、遺伝子発現解析を行った。

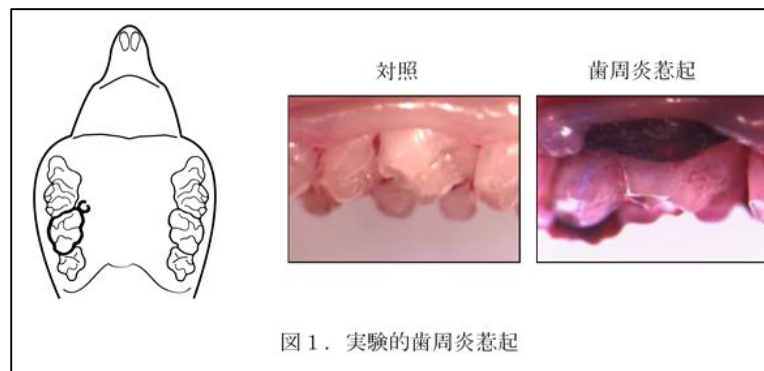
4. 研究成果

(1) 体重と血糖

Zucker fatty ラットは、Zucker lean ラットに比較し、有意に体重が多かったが、Zucker fatty ラット、Zucker lean ラットとともに、歯周炎の誘導による体重の違いは認められなかった。同様に歯周炎誘導 Zucker fatty ラットに対する liraglutide (0.03mg/kg/day) の 2 週間投与による体重の違いは認められなかった。血糖値は、Zucker lean ラットにおいては、歯周炎誘導による有意な違いは認められなかったが、Zucker fatty ラットでは、歯周炎の誘導により血糖値が上昇する傾向を認めたとともに、liraglutide の投与は、有意に血糖を低下させた。

(2) 歯周炎の惹起

歯周炎惹起側の上顎右側第二臼歯(M2) 上顎第 2 臼歯にナイロン糸を巻いた。2 週間後のプラークの状態を観察したところ、ナイロン糸を中心にプラークが停滞していることが確認された(図 1)。



(3) 歯肉の病理組織学的解析

HE 染色による歯肉の病理組織学的解析においては、歯周炎による歯肉の炎症性細胞浸潤増加を認めたと、その程度は、Zucker lean ラットに比較し Zucker fatty ラットで顕著であった。Zucker fatty ラットへの liraglutide の投与は歯周炎惹起による炎症性細胞浸潤を有意に抑制した。

(4) 歯肉における炎症性サイトカイン発現

歯肉における炎症性サイトカイン発現として、TNF- α および iNOS 遺伝子発現を real time PCR 法にて検討した。歯周炎により TNF- α および iNOS の遺伝子発現は有意に増加した。歯周炎誘導 Zucker fatty ラットにおける TNF- α および iNOS の遺伝子発現は、Zucker lean ラット歯周炎側に比較し、有意に増加していた。Liraglutide は Zucker fatty ラット歯周炎による TNF- α および iNOS の遺伝子発現を有意に低下させた。

(5) マイクロ CT による歯槽骨吸収解析

マイクロ CT による歯槽骨吸収についても同様に、歯周炎により Zucker fatty ラット、Zucker lean ラットともに歯槽骨吸収が増加するが、Zucker fatty ラット歯周炎において強い歯槽骨吸収を認め、Zucker lean ラット歯周炎と比較し有意であった。Liraglutide は Zucker fatty ラット歯周炎による歯槽骨吸収を有意に抑制した。

(6) GLP-1 による抗炎症作用

LPS 刺激は、THP-1 細胞における TNF- α 及び iNOS の遺伝子発現を有意に増加した。GLP-1 は、LPS の刺激により増加した TNF- α 及び iNOS 遺伝子発現を濃度依存的に抑制した。

(7) 結論

以上より、メタボリックシンドローム状態の歯におけるプラークの停滞は、健常状態と比較して歯周炎が増悪することが明らかとなり、メタボリックシンドロームを有する者では、メタボリックシンドロームを合併していない人と比較し歯周炎が増悪しているという疫学研究結果を実験的に証明する結果となった。さらに GLP-1 受容体作動薬である liraglutide は、メタボリックシンドローム合併歯周炎に対する新規治療薬として有効であることが示唆された。

< 引用文献 >

Miyajima S, Miyajima S, Naruse K, Kobayashi Y, et al. Periodontitis-activated monocytes / macrophages cause aortic inflammation. *Scientific Reports* 4: 5171, 2014.

Sawada N, Adachi K, Nakamura N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide ameliorates the development of periodontitis *J Diabetes Res* 2020: 8843310. 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Minato Tomomi, Nakamura Nobuhisa, Saiki Tomokazu, Miyabe Megumi, Ito Mizuho, Matsubara Tatsuaki, Naruse Keiko	4. 巻 12
2. 論文標題 -Aminoisobutyric acid, L-BAIBA, protects PC12 cells from hydrogen peroxide-induced oxidative stress and apoptosis via activation of the AMPK and PI3K/Akt pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IBRO Neuroscience Reports	6. 最初と最後の頁 65 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ibneur.2021.12.001	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 Naruse Keiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Trained immunity: A key player of "metabolic memory" in diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 608 ~ 610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13734	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 Imanishi Yuka, Hata Masaki, Matsukawa Ryohei, Aoyagi Atsushi, Omi Maiko, Mizutani Makoto, Naruse Keiko, Ozawa Shogo, Honda Masaki, Matsubara Tatsuaki, Takebe Jun	4. 巻 41
2. 論文標題 Efficacy of extracellular vesicles from dental pulp stem cells for bone regeneration in rat calvarial bone defects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-021-00163-w	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 Emiri Miura Yura Shin Tsunekawa Keiko Naruse Nobuhisa Nakamura Mikio Motegi Hiromi Nakai Shimoda Saeko Asano Makoto Kato Yuichiro Yamada Takako Izumoto Akita Akihito Yamamoto Tatsuhiro Himeno Masaki Kondo Yoshiro Kato Jiro Nakamura Hideki Kamiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Secreted factors from cultured dental pulp stem cells promoted neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons and ameliorated neural functions in streptozotocin-induced diabetic mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 28-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13085.	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 Masaki Hata, Maiko Omi, Yasuko Kobayashi, Nobuhisa Nakamura, Megumi Miyabe, Mizuho Ito, Eriko Makino, Saki Kanada, Tomokazu Saiki, Tasuku Ohno, Yuka Imanishi, Tatsuhito Himeno, Hideki Kamiya, Jiro Nakamura, Shogo Ozawa, Ken Miyazawa, Kenichi Kurita, Shigemi Goto, Jun Takebe, Tatsuaki Matsubara, Keiko Naruse	4. 巻 11
2. 論文標題 Transplantation of human dental pulp stem cells ameliorates diabetic polyneuropathy in streptozotocin-induced diabetic nude mice: the role of angiogenic and neurotrophic factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-020-01758-9.	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 Saki Kanada, Eriko Makino, Nobuhisa Nakamura, Megumi Miyabe, Mizuho Ito, Masaki Hata, Taisuke Yamauchi, Noritaka Sawada, Shun Kondo, Tomokazu Saiki, Tomomi Minato, Ken Miyazawa, Shigemi Goto, Tatsuaki Matsubara, Keiko Naruse	4. 巻 21
2. 論文標題 Direct comparison of therapeutic effects on diabetic polyneuropathy between transplantation of dental pulp stem cells and administration of dental pulp stem cell-secreted factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21176064.	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 Keiko Naruse	4. 巻 11
2. 論文標題 Does glycemic control rescue type 2 diabetes patients from COVID-19-related deaths?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 792-794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13320.	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 Keiko Naruse, Atsuko Abiko, Hitomi Nakayama, Nobue Tanaka, Kaori Ikeda, Hitomi Imachi, Emi Usigome, Yutaka Umayahara, Setsu Ota, Yukiko Okada, Noriko Kodani, Noriko Takahashi, Ai Terai, Akinobu Nakamura, Rumi Fujikawa, Junnosuke Miura, Emiko Morita, Miyuki Yanagimachi, Kojiro Ueki	4. 巻 11
2. 論文標題 The work style and living condition survey of diabetologists and the expectations for the Japan Diabetes Society: results of questionnaires about the current state and the future prospect of their carrier in 2017	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 299-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00441-x.	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 Mikio Motegi, Tatsuhito Himeno, Hiromi Nakai-Shimoda, Rieko Inoue, Norio Ozeki, Keiko Naruse, Yusuke Seino, Yoshitaka Hayashi, Jiro Nakamura, Hideki Kamiya, et al.	4. 巻 532
2. 論文標題 Deficiency of glucagon gene-derived peptides induces peripheral polyneuropathy in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 47-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.08.007.	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 Toru Nishikawa, Yuki Suzuki, Noritaka Sawada, Yasuko Kobayashi, Nobuhisa Nakamura, Megumi Miyabe, Shin ichi Miyajima, Kei Adachi, Tomomi Minato, Makoto Mizutani, Taku Toriumi, Norikazu Ohno, Takeshi Kikuchi, Masaki Honda, Toshihide Noguchi, Akio Mitani, Tatsuaki Matsubara, Keiko Naruse	4. 巻 11
2. 論文標題 Therapeutic potential for insulin on type 1 diabetes-associated periodontitis: analysis of experimental periodontitis in streptozotocin-induced diabetic rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1482-1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13276.	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 Koji Inagaki, Takeshi Kikuchi, Toshihide Noguchi, Akio Mitani, Keiko Naruse, Tatsuaki Matsubara, Masamitsu Kawanami, Jun Negishi, Yasushi Furuichi, Eiji Nemoto, Satoru Yamada, Hiromasa Yoshie, Koichi Tabeta, Sachiyo Tomita, Atsushi Saito, Sayaka Katagiri, Yuichi Izumi, Hiroshi Nitta, Naoko Kojima, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 A large-scale observational study to investigate the current status of diabetic complications and their prevention in Japan (JDCP study 6): baseline dental and oral findings.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 52-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00465-3.	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 Makoto Kato, Shin Tsunekawa, Nobuhisa Nakamura, Emiri Miura-Yura, ¥Yoshiro Kato, Takako Izumoto-Akita, Akihito Yamamoto, Keiko Naruse, Jiro Nakamura, Hideki Kamiya, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Secreted factors from stem cells of human exfoliated deciduous teeth directly activate endothelial cells to promote all processes of angiogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9112385.	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 Noritaka Sawada, Kei Adachi, Nobuhisa Nakamura, Megumi Miyabe, Mizuho Ito, Shuichiro Kobayashi, Shin-ichi Miyajima, Yuki Suzuki, Takeshi Kikuchi, Makoto Mizutani, Taku Toriumi, Masaki Honda, Akio Mitani, Tatsuaki Matsubara, Keiko Naruse	4. 巻 2020
2. 論文標題 Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide ameliorates the development of periodontitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 8843310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/8843310.	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 Mohiuddin Mohammad Sarif, Himeno Tatsuhiro, Inoue Rieko, Miura-Yura Emiri, Yamada Yuichiro, Nakai-Shimoda Hiromi, Asano Saeko, Kato Makoto, Motegi Mikio, Kondo Masaki, Seino Yusuke, Tsunekawa Shin, Kato Yoshiro, Suzuki Atsushi, Naruse Keiko, Kato Koichi, Nakamura Jiro, Kamiya Hideki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Protects Dorsal Root Ganglion Neurons against Oxidative Insult	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/9426014	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 Makino Eriko, Nakamura Nobuhisa, Miyabe Megumi, Ito Mizuho, Kanada Saki, Hata Masaki, Saiki Tomokazu, Sango Kazunori, Kamiya Hideki, Nakamura Jiro, Miyazawa Ken, Goto Shigemi, Matsubara Tatsuaki, Naruse Keiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Conditioned media from dental pulp stem cells improved diabetic polyneuropathy through anti-inflammatory, neuroprotective and angiogenic actions: Cell free regenerative medicine for diabetic polyneuropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1199~1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13045	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 Asano Saeko, Himeno Tatsuhiro, Hayami Tomohide, Motegi Mikio, Inoue Rieko, Nakai-Shimoda Hiromi, Miura-Yura Emiri, Morishita Yoshiaki, Kondo Masaki, Tsunekawa Shin, Kato Yoshiro, Kato Koichi, Naruse Keiko, Nakamura Jiro, Kamiya Hideki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Ranirestat Improved Nerve Conduction Velocities, Sensory Perception, and Intraepidermal Nerve Fiber Density in Rats with Overt Diabetic Polyneuropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/2756020	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 Miura Yura Emiri, Tsunekawa Shin, Naruse Keiko, Nakamura Nobuhisa, Motegi Mikio, Nakai Shimoda Hiromi, Asano Saeko, Kato Makoto, Yamada Yuichiro, Izumoto Akita Takako, Yamamoto Akihito, Himeno Tatsuhito, Kondo Masaki, Kato Yoshiro, Nakamura Jiro, Kamiya Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Secreted factors from cultured dental pulp stem cells promoted neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons and ameliorated neural functions in streptozotocin induced diabetic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 28 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13085	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 Naruse Keiko	4. 巻 1190
2. 論文標題 Schwann Cells as Crucial Players in Diabetic Neuropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 345 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-32-9636-7_22	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28件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 宮部 愛, 中村信久, 伊藤瑞穂, 斉木智一, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周病原細菌由来LPSは血管平滑筋細胞の増殖・遊走を促進する
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会 (大津)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秦 正樹, 大見真衣子, 小林泰子, 中村信久, 宮部 愛, 伊藤瑞穂, 大野 祐, 今西悠華, 尾澤昌悟, 宮澤 健, 姫野龍仁, 神谷英紀, 中村二郎, 三谷章雄, 後藤滋巳, 武部 純, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 糖尿病性神経障害に対するヒト歯髄幹細胞移植療法の長期的治療効果の検討
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会 (大津)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秦 正樹, 今西悠華, 松川良平, 大見真衣子, 青柳敦士, 小林俊之, 秦 瑠, 水谷 誠, 尾澤昌悟, 本田雅規, 成瀬桂子, 武部 純
2. 発表標題 顎骨欠損に対する歯髄幹細胞移植療法の有効性の検討
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 令和3年度東海支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮部 愛, 中村信久, 伊藤瑞穂, 齊木智一, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周病が動脈硬化の促進に及ぼす可能性についての検討
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会(名古屋)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakamura N, Saiki T, Miyabe M, Ito M, Minato T, Sango T, Matsubara T, Naruse K.
2. 発表標題 Mechanism of insulin-induced proliferation and myelin formation in Schwann cell
3. 学会等名 The 57th EASD Annual Meeting (Web開催) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 小林周一郎, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 GLP-1の歯周炎抑制効果とそのメカニズムの解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (Web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minato T, Saiki T, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Matsubara T, Naruse K.
2. 発表標題 BAIBA enhances viability and protects from oxidative stress in PC12 cells
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（京都）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金田紗季, 牧野衣利子, 中村信久, 宮部 愛, 伊藤瑞穂, 秦 正樹, 山内大輔, 澤田憲孝, 近藤 駿, 齊木智一, 湊 智美, 宮澤 健, 後藤滋巳, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯髄幹細胞と歯髄幹細胞分泌因子投与の直接比較 糖尿病性神経障害に対する治療効果
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秦 正樹, 松川良平, 青柳敦士, 今西悠華, 大見真衣子, 尾澤昌悟, 成瀬桂子, 松原達昭, 武部 純
2. 発表標題 顎裂部骨移植を想定した歯髄幹細胞による歯槽骨再生の有効性
3. 学会等名 第44回日本口蓋裂学会総会・学術集会（Web開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金田紗季, 牧野衣利子, 秦 正樹, 松原達昭, 成瀬桂子, 宮澤 健, 後藤滋巳
2. 発表標題 歯髄幹細胞培養上清による骨格筋への効果について
3. 学会等名 第44回日本口蓋裂学会総会・学術集会（誌面開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaki Hata, Maiko Omi, Nobuhisa Nakamura, Megumi Miyabe, Mizuho Ito, Eriko Makino, Saki Kanada, Tasuku Ono, Yuka Imanishi, Tatsuhito Himeno, Jiro Nakamura, Hideki Kamiya, Shogo Ozawa, Jun Takebe, Tatsuaki Matsubara, Keiko Naruse,
2. 発表標題 Transplantation of human dental pulp stem cells ameliorates diabetic polyneuropathy via increasing angiogenic and neurotrophic gene expression in the transplanted muscles
3. 学会等名 80th Scientific Sessions of American Diabetes Association (Virtual meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hata M, Omi M, Kobayashi Y, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Makino E, Kanada S, Saiki T, Ono T, Imanishi Y, Tatsuhito H, Kamiya H, Nakamura J, Ozawa S, Miyazawa K, Kurita K, GotoS, Takebe J, Matsubara T, Naruse K.
2. 発表標題 Transplantation of human dental pulp stem cells ameliorates diabetic polyneuropathy via angiogenic and neurotrophic factors
3. 学会等名 ISSCR2020 virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今西悠華, 秦 正樹, 松川良平, 青柳敦士, 大見真衣子, 水谷 誠, 成瀬桂子, 尾澤昌悟, 本田雅規, 松原達昭, 武部 純
2. 発表標題 歯髄幹細胞由来エクソソームの骨組織再生における治療効果について
3. 学会等名 日本炎症再生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saki Kanada, Eriko Makino, Nobuhisa Nakamura, Megumi Miyabe, Mizuho Ito, Masaki Hata, Tomokazu Saiki, Tomomi Minato, Tatsuaki Matsubara, Keiko Naruse, Ken Miyazawa, Shigemi Goto
2. 発表標題 The effect of conditioned media harvested from cultured dental pulp stem cells on myokine expressions in skeletal muscles
3. 学会等名 第9回国際矯正歯科学会会議世界大会 (Web開催) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村信久、齊木智一、宮部 愛、伊藤瑞穂、三五一憲、松原達昭、成瀬桂子
2. 発表標題 インスリンによるシュワン細胞のミエリン形成促進メカニズム
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齊木智一、中村信久、宮部 愛、伊藤瑞穂、三五一憲、松原達昭、成瀬桂子
2. 発表標題 インスリンによるシュワン細胞の増殖促進およびミエリン構成蛋白発現とその機序
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中美加、平山奈奈、中村信久、西郷裕香、橘川義恵、本田美里、後藤賢一、有地淑子、近藤 駿、澤田憲孝、齊木智一、山口正義、若山清美、有地榮一郎、三谷章雄、成瀬桂子、松原達昭
2. 発表標題 世界糖尿病デーイベント開催報告～進化し続けるイベントを目指して～
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秦 正樹、大見真衣子、中村信久、宮部 愛、伊藤瑞穂、牧野衣利子、金田紗季、大野 祐、今西悠華、姫野龍仁、神谷英紀、中村二郎、尾澤昌悟、武部 純、松原達昭、成瀬 桂子
2. 発表標題 糖尿病性神経障害に対するヒト歯髄幹細胞移植療法の作用機序
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 誠、恒川 新、中村信久、井上利恵子、林 優佑、三浦絵美梨、山田祐一郎、石川貴大、森下啓明、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、成瀬桂子、中村二郎
2. 発表標題 血管新生に対するヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清の効果の検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会(Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今西悠華, 秦 正樹, 松川良平, 青柳敦士, 大見真衣子, 水谷 誠, 成瀬桂子, 尾澤昌悟, 本田雅規, 松原達昭, 武部 純
2. 発表標題 歯髄幹細胞由来Extracellular vesiclesが骨組織再生に及ぼす効果の検討
3. 学会等名 令和2年度日本補綴歯科学会東海支部総会(web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 小林周一郎, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 GLP-1の隣外作用による歯周炎抑制についての検討
3. 学会等名 第96・97回愛知学院大学歯学会(誌上開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周炎に対するGLP-1受容体作動薬(Liraglutide)の効果
3. 学会等名 第33回日本糖尿病・肥満動物学会(福岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立 圭, 中村信久, 宮部 愛, 伊藤瑞穂, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海 拓, 菊池 毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周炎に対するGLP-1の治療効果とそのメカニズムの解明
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会年次学術集会 (仙台)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立 圭, 中村信久, 宮部 愛, 伊藤瑞穂, 小林周一郎, 鈴木佑基, 水谷 誠, 鳥海 拓, 菊池 毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周炎に対するGLP-1の抗炎症作用について
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会 (大阪)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanada S, Makino E, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Hata M, Saiki T, Minato T, Miyazawa K, Goto S, Matsubara T, Naruse K.
2. 発表標題 The exercise-like impacts of conditioned media harvested from cultured dental pulp stem cells on myokine expressions in skeletal muscles
3. 学会等名 79th Scientific Sessions of American Diabetes Association (San Francisco) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sawada N, Adachi K, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Kobayashi S, Suzuki Y, Mizutani M, Toriumi T, Kikuchi T, Honda M, Mitani A, Matsubara T, Naruse K.
2. 発表標題 The curetive effect of GLP-1 for periodontitis and elucidation of the mechanism
3. 学会等名 79th Scientific Sessions of American Diabetes Association (San Francisco) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 小林周一郎, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 GLP-1の膝外作用による歯周炎抑制についての検討
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会学術大会(北九州)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今西悠華, 秦 正樹, 松川良平, 青柳敦士, 大見真衣子, 水谷 誠, 成瀬桂子, 尾澤昌悟, 本田雅規, 松原達昭, 武部 純
2. 発表標題 歯髄幹細胞と足場材料が骨組織再生に及ぼす効果の検討
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 東海支部総会・学術大会(岐阜)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 寺内康夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 316
3. 書名 血糖管理のための糖尿病治療薬活用マニュアル	

1. 著者名 千葉俊美、山田浩之	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 336
3. 書名 歯科医師のための内科学	

〔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	菊池 毅 (Kikuchi Takeshi) (40421242)	愛知学院大学・歯学部・准教授 (33902)	

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