

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10143

研究課題名(和文) 歯周病原細菌による好中球細胞外トラップ誘導を基軸とした歯肉上皮バリア破綻の解明

研究課題名(英文) Dysfunction of the gingival epithelial barrier on the induction of neutrophil extracellular traps by periodontopathogenic bacteria

研究代表者

多田 浩之(Tada, Hiroyuki)

東北大学・歯学研究科・講師

研究者番号：70431632

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)：慢性歯周炎における慢性炎症は歯周組織を破壊する。本研究は歯周病原細菌感染により好中球が放出する好中球細胞外トラップ(NETs)が口腔粘膜バリアを破壊するメカニズムについて研究を実施した。Fusobacterium nucleatumは好中球からNETs放出を誘導し、NETsはMIFを著明に発現していた。F. nucleatumはマスト細胞からも細胞外トラップ(MCETs)放出を誘導し、MIF発現細胞外トラップはマクロファージに炎症応答を誘導した。他方、Porphyromonas gingivalisのジンジパインは血管内皮細胞が産生するPAI-1を分解し、血管内皮の創傷治癒遅延を誘導した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病は、口のなかに常在する歯周病菌による感染症で、持続的な感染により引き起こされる慢性炎症が歯を支える顎の骨を破壊する。よって、慢性炎症のメカニズム解明は、歯周病の予防に重要な意味を持つ。本研究は、歯周病菌が慢性炎症を引き起こし、歯ぐきを支える粘膜バリアを破壊することを明らかにした。歯周病菌の感染に対して、免疫細胞の好中球やマスト細胞は細胞外トラップと呼ばれるクモの巣状の網を噴射し細菌を破壊するが、細胞外トラップは炎症も引き起こすことを明らかにした。また、歯周病菌の持つ酵素であるジンジパインは、血管の修復を遅延させることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In chronic periodontitis, periodontal tissue is destroyed by chronic inflammation caused by periodontopathogenic bacteria. This study investigated the mechanisms by which neutrophil extracellular traps (NETs) released by neutrophils in response to infection with periodontopathogenic bacteria disrupt the oral mucosal barrier and exacerbate periodontal disease. Fusobacterium nucleatum induced the release of NETs from neutrophils, which markedly expressed macrophage migration inhibitory factor. F. nucleatum also released the release of extracellular traps from mast cells, which in turn induced an inflammatory response in macrophages. On the other hand, gingipains, proteases produced by Porphyromonas gingivalis, degrades plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) produced by endothelial cells and delayed wound healing in the vascular endothelium. These findings suggest that chronic inflammation caused by periodontopathogenic bacteria induces dysfunction of the oral mucosal barrier.

研究分野：口腔微生物学・免疫学

キーワード：慢性歯周炎 歯周病原細菌 Porphyromonas gingivalis Fusobacterium nucleatum 細胞外トラップ 歯肉上皮バリア破綻

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性歯周炎の歯周ポケットには、歯周病原細菌の感染に応じて免疫細胞が集積し、実に8割以上が好中球である。好中球は歯周病原細菌の感染防御に必須の免疫細胞である反面、好中球の活性化状態が持続すると慢性炎症が引き起こされ、生体バリアが破綻することで歯周組織の破壊に至る。

(2) 好中球は病原微生物に曝露されると好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps; NETs)というDNAと細胞内容物で構成されるクモの巣状構造物を放出する。NETsには抗菌ペプチドやプロテアーゼ等が結合しており、NETsに補足された病原微生物は破壊される。しかしながら、慢性炎症により好中球のNETs放出が遷延化すると炎症部位の組織は破壊され、動脈硬化症、糖尿病、関節リウマチ、癌や創傷治癒遅延に関わることが示唆されている。

2. 研究の目的

本研究は、歯周病原細菌の感染に際して好中球やマスト細胞が放出する細胞外トラップが歯肉上皮バリアを破綻させるメカニズムについて研究を実施した。具体的な研究内容は次の3点である。

- ・歯周病原細菌により好中球およびマスト細胞が放出する細胞外トラップ成分の同定
- ・歯周病原細菌により放出された細胞外トラップが引き起こす炎症誘導作用の解明
- ・歯周病原細菌による細胞外トラップが引き起こす口腔粘膜バリア破綻作用の解明

3. 研究の方法

本研究で供試した細胞および細菌を示す。

(1) **細胞・細菌**：細胞外トラップの放出に関わる免疫細胞は、ヒト前骨髄球細胞株 HL-60 を all-trans retinoic acid で分化誘導した好中球様細胞(以下、好中球を表記)、ヒトマスト細胞株 HMC-1 およびマウス骨髄細胞より IL-3 で分化誘導したマウス骨髄由来マスト細胞(BMMCs)を供試した。歯周病原細菌は、*Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 株、W83 株およびジンジパイン欠損株(KDP129, KDP131, KDP132, KDP133 と KDP136)および *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586 を嫌気培養して供試した。

(2) **細胞外トラップの検出**：歯周病原細菌の感染による好中球およびマスト細胞からの細胞外トラップの検出は、SYTOX green および Pico green 試薬を用いた細胞外DNAの染色ならびにウェスタンブロット法によるシトルリン化ヒストン H3 の検出にて実施した。

(3) **細胞外トラップ成分の解析**：感染後の細胞を DNase およびピペッティングにより回収した細胞外トラップに結合する分子は、メンブレンレイ法により網羅的に解析した。

(4) **細胞外トラップによる炎症応答の誘導**：細胞外トラップがマクロファージに炎症を誘導する可能性について、ヒト単球系細胞株 THP-1 を活性型ビタミン D3 誘導體 OCT で分化誘導したマクロファージを細胞外トラップで刺激し、炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6 と IL-8)産生を ELISA 法で測定した。

(5) **血管内皮細胞の plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)分解**：ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)を *P. gingivalis* で刺激後、培養上清の PAI-1 レベルを ELISA 法で測定した。また、ヒトリコンビナント PAI-1 を精製ジンジパインで処理後、抗 PAI-1 抗体を用いたウェスタンブロット法および銀染色により PAI-1 タンパク分解を検出した。

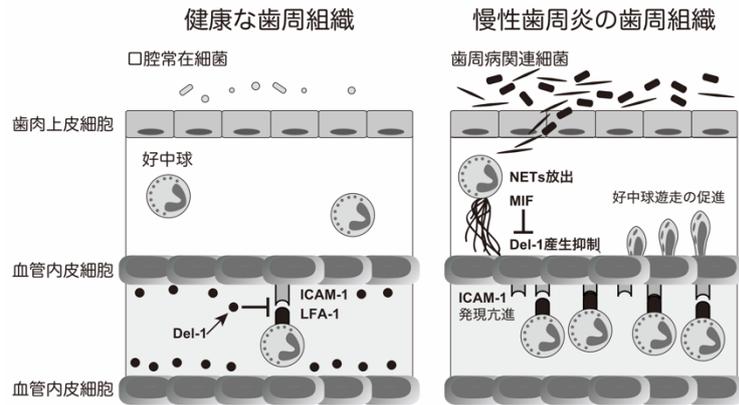
(6) **細胞外トラップによる炎症応答の誘導**：*P. gingivalis* 感染による血管内皮の創傷治癒への影響は、HUVEC に用いた in vitro scratch assay で評価した。単層培養後の HUVEC に創傷を形成し、ヒトリコンビナント PAI-1、PAI-1 阻害剤 PAI-039 および PAI-1 受容体 low-density lipoprotein (LRP)アンタゴニスト receptor-associated protein (RAP)の存在下で治癒速度を測定した。

4. 研究成果

***F. nucleatum* 感染による好中球の NETs 放出と NETs による transendothelial migration 作用**

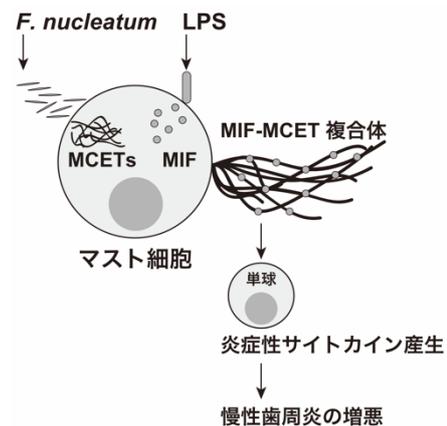
始めに、好中球に *F. nucleatum* を感染させると著明な細胞外 DNA の放出が観察され、同 DNA はシトルリン化ヒストン H3 を発現することから、*F. nucleatum* は NETosis を誘導したことが明らかにされた。分離した NETs に発現する分子群を解析した結果、好中球エラスターゼ、抗菌ペプチド LL-37、IL-8、CCL2 ならびに macrophage migration inhibitory factor (MIF) を高発現したことから、同 NETs は炎症誘導を有することが示唆された。興味深いことに *F. nucleatum* により好中球が放出した NETs は MIF を著明に発現するのに対して、培養上清に MIF はほとんど検出されなかったことから、MIF は NETs に結合することが明らかとなった。そこで、NETs が血管内皮細胞に炎症を誘導する可能性について、HUVEC の接着分子である ICAM-1 発現をフローサイトメトリー法で測定した。NETs 刺激により HUVEC の ICAM-1 発現は著明に亢進したのに対し、NETs をセリンプロテアーゼ阻害剤 PMSF で前処理すると、ICAM-1 発現亢進は消失した。それに対して NETs を MIF アンタゴニスト ISO-1 で前処理して

も ICAM-1 発現亢進は変化しなかった。また、Transwell フィルター上で単層培養した HUVEC を介する単球の遊走実験(transendothelial migration)の結果、NETs で刺激した HUVEC は著明に細胞遊走を亢進させることが示され、細胞遊走の亢進は NETs を ISO-1 で前処理するとほぼ完全に消失した。以上の結果から、NETs に発現する好中球エラスターゼは血管内皮細胞の ICAM-1 発現を亢進させてマクロファージの接着を促進させ、NETs に発現する MIF は血管内皮細胞から結合組織への細胞誘導を亢進させることが明らかとなった(右図)。



F. nucleatum 感染によるマスト細胞の MCETs 放出と MCETs による炎症応答の誘導

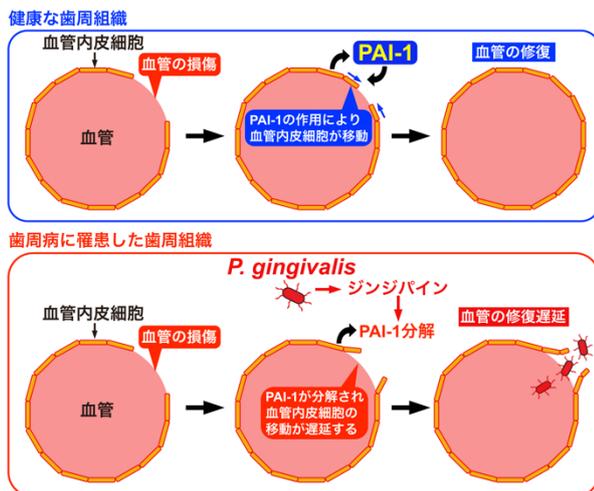
次に、ヒトマスト細胞株 HMC-1 に *F. nucleatum* を感染させると、好中球と同様に著明な細胞外 DNA 放出が観察され、シトルリン化ヒストン H3 発現の解析結果から、同 DNA は細胞外トラップ(mast cell extracellular traps; MCETs)であることが明らかとなった。サイトカインアレイ法および ELISA 法の実験結果から、*F. nucleatum* 感染によりヒト HMC-1 ならびにマウス BMMCs が放出した MCETs は、NETs を同様に MIF を発現していた。*F. nucleatum* により放出された MCETs における MIF 発現に関わる菌体成分について検討した結果、*F. nucleatum* の細胞壁成分であるリポ多糖(lipopolysaccharide; LPS)が MIF 発現を誘導することが明らかとなった。さらに、MCETs における MIF 発現は *F. nucleatum* 死菌の刺激および微小管阻害剤 nocodazole の前処理により低下したことから、*F. nucleatum* 生菌によるマスト細胞への細胞無内寄生により MIF が結合した MCETs が細胞外に放出されることが示唆された。次に MCETs の MIF 発現誘導における *F. nucleatum* LPS 認識に関わるマスト細胞の受容体について、細胞質の LPS 受容体であるヒト caspase-4/5 (マウス caspase-11)の関与を検討した。*F. nucleatum* 生菌ならびに同 LPS 刺激により caspase-4 が活性化し、caspase-4 阻害剤により MCETs の MIF 発現は有意に抑制された。一方、*F. nucleatum* 感染によるマスト細胞の MCETs 放出量は、caspase-4 非依存的であることから、マスト細胞は細胞質に侵入した *F. nucleatum* 由来 LPS を caspase-4 で認識し、MCETs における MIF 発現を亢進させることが明らかとなった(右図)。



P. gingivalis ジンジパインによる PAI-1 分解は血管内皮細胞の創傷治癒を遅延させる

血管内皮細胞から構成的に産生される PAI-1 は分子で、線溶系の恒常性維持に重要な役割を担う。また、PAI-1 は血管損傷に伴う血管修復における血管内皮細胞の細胞遊走を誘導することで血管バリアの維持に必要な不可欠である。歯周病の臨床症状として、歯周ポケットからの持続的な出血があることから、*P. gingivalis* 感染が血管バリアに及ぼす影響について PAI-1 に着目して検討した。HUVEC に *P. gingivalis* を感染させると、同細胞から産生される PAI-1 レベルが著しく低下した。*P. gingivalis* による PAI-1 レベル低下は、生菌のみならず凍結乾燥菌体や同菌由来 outer membrane vesicles でも観察されたことから、PAI-1 レベル低下は生菌による感染は関与しないことが示唆された。次に、*P. gingivalis* が産生するシステインプロテアーゼであるジンジパインが PAI-1 をタンパク分解する可能性について検討した結果、*P. gingivalis* ジンジパイン欠損株は HUVEC の PAI-1 レベルが低下せず、精製ジンジパインはヒトリコンビナント PAI-1 を分解することが明らかにされた。そこで *P. gingivalis* が血管内皮細胞の創傷治癒に影響を及ぼす可能性について in vitro scratch assay で検討した。HUVEC 単層培養に創傷を作製すると

図: *P. gingivalis* による血管内皮細胞の PAI-1 分解と創傷治癒遅延



24 時間後に創傷はほぼ完全に治癒するが、PAI-1 阻害剤存在下では創傷はほとんど治癒しなかったことから、HUVEC による創傷治癒は PAI-1 が関わることを示された。興味深いことに *P. gingivalis* 存在下では HUVEC の創傷治癒が有意に遅延し、同作用はジンジパイン欠損株ではみられなかった。さらに、精製ジンジパイン K は創傷治癒の遅延を誘導した。以上の研究成果から、*P. gingivalis* 感染ではジンジパインによる PAI-1 分解が血管内皮の創傷治癒を遅延させ血管バリアを破綻させることが明らかとなり、歯周ポケットにおける出血や *P. gingivalis* の血管内侵入に至る可能性が示唆された（前頁図）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tada, H., Kawahara, K., Osawa, H., Song, LT., Numazaki, K., Kawai, J., Onoue, S., Nishioka, T., Nemoto, E., Matsushita, K., Sugawara, S	4. 巻 636
2. 論文標題 Hericium erinaceus ethanol extract and ergosterol exert anti-inflammatory activities by neutralizing lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.10.090	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 該当する
1. 著者名 Endo, M., Nishioka, T., Numazaki, K., Hasegawa, H., Takahashi, T., Sugawara, S., Tada, H	4. 巻 42
2. 論文標題 Reactivation of p53 by RITA induces apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2931-2937
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.15775	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 Togawa, G., Takahashi, M., Tada, H., Takada, Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of ternary Ti-Ag-Cu alloys with excellent mechanical properties and antibiofilm activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 825596
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ma15249011	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 Song LT, Tada H, Nishioka T, Nemoto E, Imamura T, Potempa J, Li CY, Matsushita K, Sugawara S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis gingipains-mediated degradation of plasminogen activator inhibitor-1 leads to delayed wound healing responses in human endothelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Innate Immunity	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000519737	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 Bando K, Kuroishi T, Tada H, Oizumi T, Tanaka Y, Takahashi T, Mizoguchi I, Sugawara S, Endo Y.	4. 巻 36
2. 論文標題 Nitrogen-containing bisphosphonates and lipopolysaccharide mutually augment inflammation via adenosine triphosphate (ATP)-mediated and interleukin 1 (IL-1)-mediated production of neutrophil extracellular traps (NETs)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1866-1878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4384	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 Sato R, Maruyama K, Nemoto E, Sakisaka Y, Suzuki S, Li J, Numazaki K, Tada H, Yamada S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Extracellular vesicles derived from murine cementoblasts possess the potential to increase receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-induced osteoclastogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 825596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2022.825596	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 Tada H, Nishioka T, Takase A, Numazaki K, Bando K, Matsushita K.	4. 巻 21(3)
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis induces the production of IL-31 by human mast cells, resulting in dysfunction of the gingival epithelial barrier.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular Microbiology	6. 最初と最後の頁 e12972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cmi.12972	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 Nishioka T, Tada H, Ibaragi S, Chen CY, Sasano T.	4. 巻 509(2)
2. 論文標題 Nicotine exposure induces the proliferation of oral cancer cells through the $\alpha 7$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 514-520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.12.154	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 Miura T, Kawakami K, Tada H (5番目), Tachi M. (員数19).	4. 巻 139(3)
2. 論文標題 Dectin-2-mediated signaling leads to delayed skin wound healing through enhanced neutrophilic inflammatory response and neutrophil extracellular traps formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 702-711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2018.10.015	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 Suzuki, H., Bando, K., Tada, H., Kiyama, T., Oizumi, T., Funayama, H., Sugawara, S., Takahashi, T., Endo, Y	4. 巻 42
2. 論文標題 Augmentation of lipopolysaccharide-induced production of IL-1a and IL-1b in mice given intravenous zoledronate (a nitrogen-containing bisphosphonate) and its prevention by clodronate (a non-nitrogen-containing bisphosphonate)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 164-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00408	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 Wang, Z., Maruyama, K., Sakisaka, Y., Suzuki, S., Tada, H., Suto, M., Saito, M., Yamada, S., Nemoto, E	4. 巻 10
2. 論文標題 Cyclic stretch force induces periodontal ligament cells to secrete exosomes that suppress IL-1b production through the inhibition of the NF-kB signaling pathway in macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01310	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 Funayama, H., Tashima, I., Okada, S., Ogawa, T., Yagi, H., Tada, H., Wakita, R., Asada, Y., Endo, Y	4. 巻 42
2. 論文標題 Effects of zoledronate on local and systemic production of IL-1b, IL-18, and TNF-a in mice and augmentation by lipopolysaccharide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 929-936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00923	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21件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 多田浩之
2. 発表標題 日本学術会議シンポジウム「口腔と全身のネットワーク 脈管系から生命現象を理解する」"歯周病原細菌による生体バリア破綻と血管修復障害
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田浩之
2. 発表標題 歯周病原細菌に対する自然免疫応答がもたらす慢性炎症と生体バリア破綻．" 第25回日本エンドトキシン・自然免疫研究会
3. 学会等名 第25回日本エンドトキシン・自然免疫研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tada H
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis induces the production of IL-31 by human mast cells, resulting in dysfunction of the gingival epithelial barrier
3. 学会等名 Interdisciplinary Seminar on Mucosal Immunology at Tohoku University 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Numazaki, K., Tada, H., Nishioka, T., Matsushita, K., Mizoguchi, I., Sugawara, S
2. 発表標題 The functional role of neutrophils in RANKL-induced osteoclastogenesis
3. 学会等名 2023 Annual Meeting of ADEAP CA+inD International Symposium（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 沼崎 研人, 西岡 貴志, 松下 健二, 多田 浩之
2. 発表標題 Neutrophil extracellular trapsのdouble-stranded DNAは破骨細胞分化を制御する
3. 学会等名 第27回日本エンドトキシン・自然免疫研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田 浩之, 西岡 貴志, 松下 健二, 菅原 俊二
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisジンジバインはヒト血管内皮細胞のPAI-1を分解し, 血管内皮の創傷治癒を遅延させる
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 沼崎 研人, 多田 浩之, 松下 健二, 溝口 到, 菅原 俊二
2. 発表標題 Neutrophil extracellular trapsによるRANKL誘導性破骨細胞の分化制御
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 遠山 学, 多田 浩之, 沼崎 研人, 松下 健二, 菅原 俊二
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis線毛はLPSによるヒト単球のインターロイキン-6産生を相乗的に誘導する
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 高橋 正敏, 多田 浩之, 高田 雄京
2. 発表標題 Ti-Au合金とTi-Cu合金のバイオフィルム形成抑制能
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 高田 雄京, 多田 浩之, 高橋 正敏
2. 発表標題 Ti-Pt合金とTi-Nb合金のバイオフィルム形成抑制能
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 Song Li-Ting, 松下健二, 多田浩之
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisジンジバインによるヒト血管内皮細胞のPAI-1分解作用
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本雄哉, 尾之上さくら, 川原一芳, 松下健二, 多田浩之
2. 発表標題 P. gingivalisならびにF. nucleatum LPSはE. coli LPSによるヒト単球のIL-6産生を増強する
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大沢啓、尾之上さくら、川原一芳、松下健二、多田浩之
2. 発表標題 ヤマブシタケエタノール抽出物によるエンドトキシン中和作用
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tada H, Song LT, Imamura T, Potempa J, Matsushita K, Sugawara S.
2. 発表標題 Proteolysis of PAI-1 by <i>P. gingivalis</i> gingipains leading to delayed wound healing responses in endothelial cells
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田浩之、松下健二、根本英二
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisジンジパインによる血管内皮細胞のPAI-1分解と創傷治癒遅延
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Litong Song、松下健二、多田浩之
2. 発表標題 Proteolysis of PAI-1 in human endothelial cells by gingipains from <i>Porphyromonas gingivalis</i>
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本雄哉、尾之上さくら、川原一芳、松下健二、多田浩之
2. 発表標題 P. gingivalis and F. nucleatum LPS augment E. coli LPS-induced IL-6 production by human monocytes
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大沢啓、尾之上さくら、川原一芳、松下健二、多田浩之
2. 発表標題 Hericium erinaceus ethanol extracts have endotoxin-neutralizing activity
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田浩之、西岡貴志、松下健二、菅原俊二
2. 発表標題 Fusobacterium nucleatum感染によりマスト細胞が産生する細胞外トラップは、MIF依存的に炎症を誘導する
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Tada, Kenji Matsushita, Shunji Sugawara
2. 発表標題 Cysteine proteinases from Porphyromonas gingivalis induces the production of IL-31 by mast cells, resulting in downregulation of claudin-1 in gingival epithelial cells.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多田浩之
2. 発表標題 歯周病原細菌に対する自然免疫応答がもたらす慢性炎症と生体バリア破綻
3. 学会等名 第25回日本エンドトキシン・自然免疫研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 多田浩之	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本血栓止血学会	5. 総ページ数 141
3. 書名 日本血栓止血学会誌	

1. 著者名 多田浩之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学図書出版株式会社	5. 総ページ数 86
3. 書名 エンドトキシン・自然免疫研究23巻	

1. 著者名 多田浩之、西岡貴志、松下健二、尾之上さくら、川原一芳	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学図書出版株式会社	5. 総ページ数 82
3. 書名 エンドトキシン・自然免疫研究22 エンドトキシン・自然免疫研究の新たな可能性を求めて	

〔産業財産権〕

〔その他〕

歯周病菌が血管の修復を妨げる仕組みを発見 -歯周病菌は血管内皮細胞の創傷治癒を遅延させる-
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/12/press20211209-02-tooth.html>

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	西岡 貴志 (Takashi Nishioka) (50641875)	東北大学・歯学研究科・講師 (11301)	
研究 分 担 者	松下 健二 (Kenji Matsushita) (90253898)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 口腔 疾患研究部・部長 (83903)	

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