

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03867

研究課題名（和文）遺伝・加齢要因の統合的解析による歯周炎の罹患リスクの検証

研究課題名（英文）Integrated analysis of risks on periodontitis in genetics and aging

研究代表者

古市 保志（Furuichi, Yasushi）

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：80305143

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,200,000円

研究成果の概要（和文）：1. GWASで歯周病関連候補遺伝子とされたGPR141の遺伝子型により歯周炎の程度や残存歯数が異なり、その遺伝子発現は歯周病原菌や喫煙によって減少しそれに伴うケモカイン産生が増大する可能性が、臨床研究および基礎研究で示唆された。2. 歯肉上皮細胞の老化モデルを確立し老化関連研究に供した。3. P.g感染によって、歯槽骨の吸収、口腔内細菌叢および腸内細菌叢の多様性の減少、歯肉上皮細胞および腸管上皮細胞の細胞間接着因子の発現変化を誘導し、その変化は老化誘導細胞および老齢マウスにおいて増大していたことが示された。4. 老齢マウスにおけるP.g感染は認知機能やタウ蛋白蓄積に影響を及ぼす可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病関連候補遺伝子として同定された遺伝子多型が歯周病の進行や歯の喪失に関与していることを臨床研究で確認し、喫煙の影響も含め基礎研究によってそのメカニズムの仮説を示し、更なる研究の必要性を提示した。歯肉上皮細胞におけるバリア機構の漸弱化という点から老化と歯周病原菌の感染が口腔内および腸管へ及ぼす影響を解析した点で新規性は高い。結果、加齢と歯周病原菌の増加が口腔内および腸内細菌叢の多様性の変化、歯肉および腸管粘膜上皮細胞間接着因子の発現変化を誘発していたことは意義深いものである。プロバイオティクスおよび歯周病とアルツハイマー型認知症の関連性については、今後解析を継続し結果を公表する予定である。

研究成果の概要（英文）：1. The present clinical and basic research has suggested that the severity of periodontitis and number of remaining teeth vary depending on the genotype of GPR141, which was identified as a candidate gene associated with periodontal disease in GWAS, and that its gene expression may be reduced by periodontal pathogens and smoking, resulting in increased chemokine production. 2. An aging model of gingival epithelial cells was established and used for subsequent senescence-related research. 3. It was shown that P.g infection induced alveolar bone resorption, a decrease in the diversity of oral and intestinal flora, and changes in the expression of intercellular adhesion molecules in gingival epithelial cells as well as intestinal epithelial cells, and that these changes were greater in senescence-induced cells and aged mice. 4. It was shown that P.g infection in aged mice may affect cognitive function and tau protein accumulation.

研究分野：歯周病学

キーワード：加齢 SNP 歯周炎 腸管 細菌叢 プロバイオティクス

1. 研究開始当初の背景

近年では歯周炎の疾患関連遺伝子を同定するために、全ゲノムを網羅的に解析しゲノム上の1塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) の中から症例・対照間で遺伝子多型の頻度が異なる SNP を網羅的に調べる手法である GWAS が行われている。これまでに、*GLT6D1* 遺伝子 (Schaefer ら 2010)、*DEFA1A3* 遺伝子、*SIGLEC5* 遺伝子 (Munz ら 2017) が侵襲性歯周炎のリスク遺伝子として、*SHISA9* 遺伝子と *MTND1P5* 遺伝子 (Munz ら 2018) が歯周炎のリスク遺伝子として有意性を示し、それぞれ歯周炎関連遺伝子として同定されている。我々は、バイオバンクジャパンプロジェクト (BBJ) で収集された様々な疾患の患者サンプルから歯周炎患者 1,593 例と対照者 7,980 例を対象とした GWAS、および再現性試験 (歯周炎患者: 1,167 名, 対照者: 7,178 名) を行い、歯周炎と関連の示唆される遺伝子として SNP (*KCNQ5*: rs9446777、*GPR141*: rs2392510) を報告した (Shimizu ら 2015)。

一方、GWAS によって同定された多数の疾患関連遺伝子は、疾患発症に対し単独で重大な影響を与えることはほとんどなく、疾患背景の一部しか説明できないと考えられている。これは、特に歯周炎のような多因子疾患では、多くのリスク遺伝子の組み合わせや環境要因及び細菌要因などの様々なリスクが組み合わさることにより発症リスクが高くなることから、これらの要因との相互作用を含めたさらなる検討が必要であることを示している。前述した我々の以前の報告 (Shimizu ら、2015) では、喫煙歴による層別解析の結果、*GPR141* と喫煙歴との間に遺伝-環境因子の相互作用 (G-E interaction: gene-environmental interaction) が認められている。このように、歯周炎の疾患関連遺伝子については、様々な要因との相互作用を検討することで、その機能の推測や歯周炎との新たな関連を明らかにできる可能性が高い。慢性歯周炎が SNP と関連を認めにくい要因として、その罹患者の年齢層が高いことが挙げられる。一般的には年齢層が高いほど環境要因の影響が強くなるため、遺伝的要因の影響はマスクされやすくなる。老化関連遺伝子は、年齢層の上昇との相関が認められる遺伝子であり、DNA の損傷による p16 の発現や ROS 蓄積量の増加による細胞の老化と関連があるとされている。最近では、老化した細胞を Senescence-associated secretory phenotype (SASP) として捉え、*P. gingivalis* (以下、*P.g*) などの歯周病原菌による細菌感染は極小であっても SASP 因子である炎症性サイトカインやケモカイン、成長因子などの分泌が増強され、慢性炎症が誘導されるとの指摘もある。老化は歯周炎の発症と進行のリスクファクターであるとされているが、老化は加齢に伴う生命現象でもあることから、その複雑な関連性について詳細は明らかにされていない。特に、歯肉上皮のバリア機能への老化の関与を解析した研究は少なく、その解明が進めば、老化関連因子の制御によって歯周病に対するリスクの軽減を図るなどの歯周病予防や治療への新規戦略を考えるうえでヒントが得られる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の1つ目の目的は、研究代表者らが参加した歯周炎関連 GWAS 研究で見いだされた歯周炎関連候補遺伝子である *GPR141* について、臨床研究によって、その SNP と喫煙との関連性および歯周組織での局在を解析すること、また、基礎研究によって、*GPR141* 遺伝子の機能解析および喫煙と歯周病現菌内毒素による発現の影響を解析することであった。2つ目の目的として、歯肉上皮細胞を用いた老化細胞モデルを確立すること、そして、そのモデルによって歯肉上皮細胞バリア機能に対する老化と歯周病原菌の関与とそのメカニズムを解明すること、さらに、老齢マウスを用いて、老化と歯周病原菌感染の歯周炎進行への関与、口腔上皮および消化管粘膜上皮のバリア機能に対する影響、口腔内および腸内細菌叢への影響を検索し、歯周炎罹患と進行への老化と歯周病原菌感染の影響および相互作用の解析を行うことであった。また、腸内細菌に関しては、プロバイオティクス介入によって、老齢マウスにおける口腔内および腸内細菌叢の変化を観察することであった。

3. 研究の方法

上記の研究目的を達成するために、以下の *in vitro* 実験、および *in vivo* 研究 (動物実験および臨床研究) を行った。

< 研究 1 > *GPR141* 遺伝子と喫煙の歯周炎に対する影響の解析

慢性歯周炎を対象とした GWAS データを保管中の歯周炎患者 115 名のデータと試料を対象として解析を行った。年齢、性別、喫煙歴、末梢血コチニン濃度、および歯周炎の臨床情報として、Probing pocket depth (PPD)、残存歯数、Bleeding On Probing (BOP)、唾液中 *P.g* 細菌数を用いた。遺伝子検査として前述 GWAS 研究の一環として保管中の DNA 試料を用いて、rs2392510 (*GPR141* 遺伝子) の遺伝子型 AA, AG, GG の解析を行った。

< 研究 2 > 歯周組織における *GPR141* タンパクの局在性の解析

慢性歯周炎と診断された患者 6 人から歯周外科手術時に歯周組織を採取し、組織切片を作成した。組織切片は、H-E 染色によって歯周組織の炎症状態が評価され、免疫染色によって GPR141 タンパク質発現の評価が行われた。

<研究 3> *P.g* LPS およびニコチン刺激による GPR141 遺伝子発現変化の解析

THP-1 細胞を *P.g* LPS、ニコチン、あるいは両者の添加によって異なる時間培養した。培養終了後の細胞に GPR141 抗体による免疫染色を行い、GPR141 タンパク質陽性細胞数をカウントした。抗体陽性細胞率は、陽性/総細胞の比率として定量的に分析した。

<研究 4> 単球細胞への *P.g* LPS、ニコチン刺激による GPR141 発現とその機能解析

基礎疾患、服薬、喫煙歴、歯周炎の既往がなく、歯肉が健全な被検者から採血を行い単球の分離を行った。各被験者について rs2392510 の各遺伝子型 (AA, AG, GG) を同定し、その結果に基づいて、各遺伝子型それぞれ 1 名の被験者 (計 3 名) を選出した。3 名から採血後に単球を分離し、*P.g* LPS、ニコチンおよび *P.g* LPS+ニコチンを添加して培養を行った。培養開始 48 時間後に細胞を回収し、GPR141、IL-8 及び MCP-1 の遺伝子発現量を定量的 PCR 法にて測定した。

<研究 5> 老化歯肉上皮細胞モデルの確立

培養歯肉上皮細胞に濃度の異なる H₂O₂ を添加して培養し、老化関連分子である Senescence-Associated -galactosidase (SA- -gal) の産生、老化関連遺伝子 (p-16, p21, p53) の発現、そして細胞周期に係る解析を行い、その結果から、老化歯肉上皮細胞モデルとして有用となる H₂O₂ の刺激濃度を同定することとした。続いて、同定された濃度刺激による培養系を老化歯肉上皮細胞モデルとして確立するために、抗酸化物質として知られる fisetin の老化抑制効果について解析を行い、老化歯肉上皮細胞モデルの性能評価を行った。

<研究 6> 老化歯肉上皮細胞を用いた細胞間接着因子に係る解析

研究 5 で確立された老化歯肉上皮細胞モデルを用いて、老化と *P.g* LPS 刺激が、細胞間接着因子の mRNA レベルおよびタンパクレベルでの発現、そして培養上皮細胞のバリア機能に及ぼす影響について解析した。

<研究 7> *P.g* 生菌投与によるマウスの口腔内および腸内細菌叢、歯肉上皮細胞および腸管粘膜上皮細胞の細胞間接着因子の発現変化の解析

8 週齢 (若齢) および 80 週齢 (加齢) の C57BL/6J マウスを若齢群、加齢群、若齢 *P.g* 投与群、加齢 *P.g* 投与群の 4 群に分けた。*P.g* を培養し、その懸濁液を週に 3 回、5 週間、マウス口腔内投与を行った。最後の投与から 30 日後にマウスを屠殺し、口腔内スワブ、歯肉および下顎骨、また、腸管スワブ、腸管を採取した。歯槽骨吸収量は、上顎片側臼歯部の歯根面を光学カメラで撮影し、歯槽骨から露出した歯根表面積を測定することにより決定した。採取した下顎歯肉の一部は、ホモジナイズ後に細胞間接着因子 (Claudin-1, Claudin-2, E-cadherin, Connexin) の mRNA およびタンパク質レベルの測定を行った。また、残りの下顎歯肉からは、歯肉切片を作成し免疫染色によって Claudin-1, Claudin-2, E-cadherin, Connexin の発現量の測定を行った。また、残りの上顎歯肉を用いた RNA シーケンス解析により、各群の遺伝子発現プロファイルを解析した。口腔内および腸管内のスワブサンプルについては、次世代シーケンサーによる細菌叢メタゲノム解析を行った。腸管サンプルについては、組織切片を作成し、HE 染色および細胞間接着因子について免疫染色を行いその変化を解析した。

<研究 8> プロバイオティクスによる老齢マウス口腔内および腸内細菌叢の変化と細胞間接着因子発現への影響の解析

マウス 21 匹を 3 群に分け、コントロール群、*P.g* 群、*P.g* + *A. mucinaphila* 群として、それぞれ、PBS、*P.g*、*P.g* + *A. mucinaphila* 投与を、週 3 回、5 週間行った。接種終了後 30 日後に、口腔内スワブ、顎骨、上下顎歯肉、腸管内スワブおよび腸管のサンプル採取を行った。採取した上顎骨を用いて歯槽骨吸収量を評価した。採取された口腔内スワブと歯肉組織は、それぞれ、細菌メタゲノム解析、細胞間接着因子の免疫染色あるいは mRNA による網羅的解析、腸組織および腸管内スワブも、それぞれ、細胞間接着因子の免疫染色と mRNA による網羅的解析、細菌のメタゲノム解析に供された。

<研究 9> *P.g* 生菌投与及び老化の認知機能および脳に対する影響の解析

8 週齢 (若齢) および 80 週齢 (加齢) の C57BL/6J マウスを若齢群、加齢群、若齢+*P.g* 投与群、加齢+*P.g* 投与群の 4 群に分けた。*P.g* を培養し、その懸濁液を週に 3 回、5 週間、投与対象群のマウスに口腔内投与を行った。*P.g* 投与開始から 4 週間後にマウスの詮索本能を利用した Y 迷路行動試験によって、学習・記憶能を評価した。*P.g* 投与開始から 5 週間後に、脳と顎骨を採取した。半切除した上顎骨を用いてドライスケルを作製し、歯槽骨吸収量を第 1、第 2 大臼歯のセメントエナメル境から歯槽骨頂までの露出根面の面積として評価した。右脳は、薄切連続切片を用いて HE 染色を行い海馬領域の錐体細胞数のカウントを行った。左脳の大脳皮質を用いて、アミロイド タンパク質 (A_{β42}) を定量想定した。また、左脳海馬は、mRNA を抽出し次世代シーケンサーによる RNA-Seq を行った。得られたデータは、Differential Expressed Genes (DEGs) の検出及び遺伝子オントロジー (GO) 解析を行い評価した。同時に、左脳海

馬から抽出した mRNA を用いて、タウタンパク質との相互作用が知られる *SCRN1* や樹状突起の形成に関わる *NSMF* の発現量を定量的 PCR によって測定した。

4. 研究成果

< 研究 1 > *GPR141* 遺伝子 SNP と喫煙の歯周炎に対する影響の解析

年齢、性別、血清コチニン濃度、4mm以上のPPD(%)に喫煙者と非喫煙者で有意差を認めた。重回帰分析の結果、4mm以上のPPD(%)は、rs2392510(*GPR141*タンパク)多型と有意な関連を認め、残存歯数は年齢と有意な関連を認めた。喫煙者において*GPR141*遺伝子型AAはAG+GGと比較し、4mm以上のPPD(%)が有意に大きく、残存歯数は有意に少なかった。4mm以上のPPD(%)及び残存歯数に対するrs2392510(*GPR141*タンパク)多型と喫煙歴の遺伝子環境相互作用は認められなかった。

(第65回秋季日本歯周病学会学術大会発表、岡田ら、2022)

< 研究 2 > 歯周組織における *GPR141* タンパクの局在性の解析

採取された歯周組織では、上皮脚の索状伸長が認められ、上皮下に炎症細胞の浸潤が認められた。強拡大像では浸潤細胞は組織球や好中球も観察されるものの、リンパ球及びび質細胞が主体となった慢性炎症細胞を多く認めた。免疫蛍光染色の結果、上皮下の炎症細胞浸潤部位に多くの *GPR141* タンパク質陽性細胞が認められた。

(第67回秋季日本歯周病学会学術大会発表予定、岡田ら、2024)

< 研究 3 > *P.g* LPS およびニコチン刺激による *GPR141* 遺伝子発現変化の解析

THP-1細胞における*GPR141*の遺伝子発現量は、コントロールと比較し*P.g* LPS刺激およびニコチン刺激により、経時的に有意な減少を示し、培養48時間後にコントロールと比較し最も減少していた。*GPR141*タンパク質陽性細胞率は、コントロールと比較し、*P.g* LPS、ニコチンおよび*P.g* LPS+ニコチン刺激により、培養48時間後にいずれも有意な低下を認めた。

(第67回秋季日本歯周病学会学術大会発表予定、岡田ら、2024)

< 研究 4 > 単球細胞への *P.g* LPS、ニコチン刺激による *GPR141* 発現とその機能解析

ヒト単球細胞における*GPR141*の発現量は、遺伝子型AAではコントロールと比較し、*P.g* LPS刺激時に有意な低下を認めた。また、AAでは*P.g* LPS刺激時にAG+GGと比較し、有意な低下を認めた。IL-8の発現量は、AAではコントロールと比較し、*P.g* LPS、ニコチンおよび*P.g* LPS+ニコチン刺激時に有意な増加を認めた。また、AAでは*P.g* LPS+ニコチン刺激時にAG+GGと比較し、有意な増加を認めた。MCP-1の発現量は、AAではコントロールと比較し、*P.g* LPSおよび*P.g* LPS+ニコチン刺激時に有意な増加を認めた。

(第67回秋季日本歯周病学会学術大会発表予定、岡田ら、2024)

< 研究 5 > 老化歯肉上皮細胞モデルの確立

培養歯肉上皮細胞に濃度の異なる H_2O_2 によって刺激を行い、老化関連分子や細胞周期の観察によって評価した。その結果、400mM H_2O_2 が有意な細胞障害性や細胞周期に影響を有することなく、老化関連分子(SA-β-gal)の産生亢進と老化関連遺伝子(p-16, p21, p53)のmRNAとタンパクレベルでの発現上昇を惹起していたことが明らかとなった。また、同濃度で刺激した細胞に抗酸化物質である fisetin を加えると、SA-β-gal の産生、および p-16, p21, p53 の mRNA およびタンパクレベルでの発現を抑制したことが明らかとなった。

(第64回春季日本歯周病学会学術大会発表、Giri et al. 2021)

(Giri et al. Odontology 2022)

< 研究 6 > 老化歯肉上皮細胞を用いた細胞間接着分子に係る解析

P.g LPS 刺激後の Claudin-1 と Claudin-2 の mRNA およびタンパクレベルでの発現は、非刺激群に比べて有意に高く、E-cadherin と Connexin は両者において非刺激群と比較して有意に低かった。また、細胞間透過性の評価では、TER(transsepithelial electrical resistance)および培養上皮細胞間のアルブミンの透過性が無刺激時と比較して *P.g* LPS 刺激後に有意に亢進していた。さらに、老化誘導細胞では、非誘導群と比較して *P.g* LPS 刺激による細胞間接着因子それぞれの発現変化と細胞間透過性の亢進がより顕著であった。

(第62回秋季日本歯周病学会学術大会発表、Giri et al. 2019)

(The 106th Annual Meeting of American Academy of Periodontology, Giri et al. 2020)

< 研究 7 > *P.g* 生菌投与によるマウスの口腔内および腸内細菌叢、歯肉上皮細胞および腸管粘膜上皮細胞の細胞間接着因子の発現変化の解析

歯槽骨吸収量の定量的解析により、*P.g* 感染マウスの若齢群および加齢群は、非感染マウスの若齢群および加齢群と比較して、いずれも大きな骨吸収を示した。歯肉上皮での Claudin-1 と Claudin-2 の mRNA の発現は、*P.g* 感染加齢群で、非感染老齢群に比べて有意に高く、E-cadherin の mRNA 発現は、*P.g* 感染群が非感染群に比べて有意に低かった。ウェスタンブロットと免疫染色での比較結果は、mRNA の発現レベルで見られた変化結果と一致していた。メタゲノム解析では、*P.g* の経口投与が、若齢、加齢を問わず、口腔内および腸内のマイクロバイオー

Δに有意な影響を与えていた。口腔内細菌叢は、*P.g*を投与した若齢マウスと加齢マウスの間で、非投与群と比較して多様性 (Shanon index) が有意に変化していた。また、*P.g*を投与した加齢群では、対照群と比較して多様性 (unweighted UniFrac) に有意な変化が見られた。腸内細菌叢では、各群間で多様性に有意な変化が見られ、ANCOM 解析の結果、属名レベルでは *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Alistipes*, 科名レベルでは *Coriobacteriaceae*, *Clostridaceae*, *Ruminococcaceae* などの細菌が各群間で有意に変化していた。

(第63回春季日本歯周病学会学術大会発表, Giri et al. 2020)

(Giri et al. J Periodontal Res 2022, Gir et al. J Oral Biosciences 2024)

<研究8> プロバイオティクスによる老齢マウス口腔内および腸内細菌叢の変化と細胞間接着因子発現への影響の解析

動物実験を終了し、採取した検体を用いて順次解析を行っている。今後、得られた結果を様々な場での発表を行う予定である。

(未発表)

<研究9> *P.g* 生菌投与及び老化の認知機能および脳に対する影響の解析

老齢 + *P.g*群は、他の群と比較して自発的交換行動率が有意に少なかった。若齢群、若齢群 + *P.g*群、老齢群では差が認められなかった。老齢群は若齢群、及び若齢 + *P.g*群と比較して、歯槽骨吸収量に有意な増加が認められた。また、老齢 + *P.g*群は、他の群と比較して、歯槽骨吸収量に有意な増加を認めた。マウス海馬の病理組織学的な評価では、CA1領域の錐体細胞数に関して群間での有意差は認められなかった。一方、CA3領域の錐体細胞数は、若齢 + *P.g*群と比較し老齢 + *P.g*群では有意に減少していた。A42の蓄積は、若齢 + *P.g*群と比較し老齢 + *P.g*群で有意に増加し、若齢 + *P.g*群と比較し老齢 + *P.g*群で有意に増加していた。DEGsでは、老齢群と比較し老齢 + *P.g*群で762遺伝子が2倍以上の発現増加を示し、622遺伝子が0.5倍以下の発現低下を示した。GO解析では、老齢 + *P.g*群は老齢群と比較して、8個の生物学的プロセスの有意な低下と、4個の生物学的プロセスの有意な上昇を認めた。老齢 + *P.g*群は老齢群と比較して、下方したGOにはミトコンドリア合成及びATP産生などが含まれ、上昇したGOには、シナプスの活動調整や樹状突起の形成などが含まれた。Network解析では、いくつかの遺伝子セットに遺伝子の重複が認められた。RNA-Seq及びDEGsを使用して抽出された遺伝子発現の再現性を確認するために、定量的PCRを適用して上方制御された候補遺伝子 *NSMF*、および下方制御された候補遺伝子 *SCRN1* の遺伝子発現を解析した。その結果、*NSMF*は老齢群と比較し老齢 + *P.g*群で有意に増加し、RNA-Seqの結果と一致した。*SCRN1*は老齢群と比較し老齢 + *P.g*群で有意に増加したが、RNA-Seqの結果とは一致していなかった。

(第66回春季日本歯周病学会学術大会, 藤本ら 2023)

(第67回秋季日本歯周病学会学術大会発表予定, 藤本ら, 2024)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Giri Sarita, Takada Ayuko, Paudel Durga, Yoshida Koki, Furukawa Masae, Kuramitsu Yasuhiro, Matsushita Kenji, Abiko Yoshihiro, Furuichi Yasushi	4. 巻 110
2. 論文標題 An in vitro senescence model of gingival epithelial cell induced by hydrogen peroxide treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 44 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-021-00630-3	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 Giri Sarita, Uehara Osamu, Takada Ayuko, Paudel Durga, Morikawa Tetsuro, Arakawa Toshiya, Nagasawa Toshiyuki, Abiko Yoshihiro, Furuichi Yasushi	4. 巻 57
2. 論文標題 The effect of <i>Porphyromonas gingivalis</i> on the gut microbiome of mice in relation to aging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 1256 ~ 1266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.13062	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 Giri Sarita, Takada Ayuko, Paudel Durga, Uehara Osamu, Kurashige Yoshihito, Kuramitsu Yasuhiro, Furukawa Masae, Matsushita Kenji, Arakawa Toshiya, Nagasawa Toshiyuki, Abiko Yoshihiro, Furuichi Yasushi	4. 巻 66
2. 論文標題 Oral infection with <i>Porphyromonas gingivalis</i> augmented gingival epithelial barrier molecules alteration with aging	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 126 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2024.01.012	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sarita Giri, Ayuko Takada, Matsushita Kenji, Yasushi Furuichi.
2. 発表標題 Differential expressions of Junctional molecules and functions of young and old gingival epithelial cells in response to <i>Porphyromonas gingivalis</i> Lipopolysaccharides (Pg LPS) exposure.
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sarita Giri, Ayuko Takada, Matsushita Kenji, Yasushi Furuichi.
2. 発表標題 Analysis of tight junctional molecules in young and senescence induced gingival epithelial cells in response to Porphyromonas gingivalis (PgLPS).
3. 学会等名 第38回北海道医療大学歯学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sarita Giri , Ayuko Takada , Matsushita Kenji , Masae Furukawa , Yasushi Furuichi
2. 発表標題 Effect of aging on junctional molecules of gingival epithelial cells
3. 学会等名 第106回アメリカ歯周病学会共催日本歯周病学会・日本臨床歯周病学会2020年大会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江端 一馬, 植原 治, 杉山 のどか, 長澤 敏行, 安彦 善裕, 古市 保志
2. 発表標題 P. gingivalis由来LPSの長期投与がマウス肝臓に与える影響
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 杉山 のどか, 植原 治, 江端 一馬, 加藤 幸紀, 安彦 善裕, 長澤 敏行, 古市 保志
2. 発表標題 P. gingivalisのLPSがマウス腸内細菌に与える影響
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 Sarita Giri, Ayuko Takada, Keiji Nagano, Durga Paudel, Koki Yoshida, Masae Furukawa, Yasuhiro Kuramitsu, Kenji Matsushita, Yoshihiro Abiko and Yasushi Furuichi.
2. 発表標題 An in vitro senescence model of gingival epithelial cell induced by hydrogen peroxide treatment and reversal of senescence by fisetin.
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田裕吉, 清水伸太郎, 寺田裕, 長澤敏行, 古市保志
2. 発表標題 喫煙を介したGPR141遺伝子と歯周炎の関連
3. 学会等名 第65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 藤本芳樹, 清水伸太郎, 植原 治, 森川哲郎, Sarita Giri, 杉山のどか, 古市保志
2. 発表標題 実験的歯周炎を誘発したC57/BL6マウスにおける歯周炎とアルツハイマー型認知症との関連性
3. 学会等名 第66回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2023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	桃沢 幸秀 (Momozawa Yukihide) (40708583)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	高田 鮎子 (Takada Ayuko) (70825968)	北海道医療大学・歯学部・助教 (30110)	
研究分担者	清水 伸太郎 (Shimizu Shintaro) (80734235)	北海道医療大学・歯学部・助教 (30110)	
研究分担者	松下 健二 (Matsushita Kenji) (90253898)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・口腔疾患研究部・部長 (83903)	
研究分担者	長澤 敏行 (Nagasawa Toshiyuki) (90262203)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	

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