

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09896

研究課題名（和文）歯周医学における歯周病原細菌由来ベシクルの役割解明と歯周病重症化予防剤の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the role of periodontal pathogenic bacteria-derived vesicles in periodontal medicine and development of preventive agents for the worsening of periodontal disease

研究代表者

湯本 浩通 (YUMOTO, Hiromichi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・教授

研究者番号：60284303

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* や *Fusobacterium nucleatum* 由来ベシクルは、ヒト歯肉上皮細胞に対してIL-6やIL-8の発現・産生を誘導し、その経路としてSTING-NF- κ Bが関与していた。さらに、Pg-OMVは、*in vitro*において破骨細胞分化を促進させ、骨芽細胞の石灰化を抑制すること、*in vivo*においては、歯槽骨吸収を促進させることが明らかとなった。また、Pg-OMVは、上皮のバリア機能に関する接着分子であるE-cadherinの発現をヒト歯肉上皮細胞で抑制し、Pgが有するgingipainの影響が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、歯周病と様々な全身疾患との関連が示されており、この負の連鎖を止める為に、歯周病原細菌由来OMVの役割を理解し、さらに口腔細菌感染の全身への波及過程とそのメカニズムを解明する事は、全身の健康へ寄与・QOL向上・健康寿命延伸のための治療や予防法の確立に繋がる。歯周病原細菌由来OMVが炎症を惹起し、歯槽骨吸収を促進するメカニズムの一端を解明した本研究成果は、歯周病の全身への波及過程の解明と新規の治療・予防法の確立に繋がることから、学術的意義に加えて、社会的意義も大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Vesicles derived from the periodontal pathogens, *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*, induced the expression and production of IL-6 and IL-8 in human gingival epithelial cells, and STING-NF- κ B was involved in this pathway. Furthermore, Pg-OMV promoted osteoclast differentiation and inhibited osteoblast mineralization *in vitro*, and promoted alveolar bone formation *in vivo*. Pg-OMV also suppressed the expression of E-cadherin, an adhesion molecule involved in the epithelial barrier function, in human gingival epithelial cells, suggesting the influence of gingipain contained in Pg.

研究分野：医歯薬学

キーワード：歯周病 歯周病原細菌 Outer Membrane Vesicle 歯肉上皮細胞 炎症性サイトカイン 歯槽骨吸収 破骨細胞 骨芽細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯周病は、Dental Plaque 中の歯周病原細菌の持続的な感染により生じる慢性炎症性疾患であり、歯周組織の免疫応答反応を介して歯周組織破壊を来す。近年、歯周病と様々な全身疾患との関連が示されており、この負の連鎖を止める為に、歯周病原細菌由来 OMV の役割を理解し、さらに口腔細菌感染の全身への波及過程とそのメカニズムを解明する事は、全身の健康へ寄与・QOL 向上・健康寿命延伸のための治療や予防法の確立に繋がり、歯科界が果たすべき喫緊の大きな課題・責務であると考えられる。

(2) 歯周病と様々な全身疾患との関連(歯周医学)については、長年にわたる多数の *in vitro*, *in vivo* 動物モデル、さらには疫学・臨床研究報告がある。しかし、それら多くの研究では、全身の各臓器から PCR 等により歯周病原細菌の DNA は検出されるが、培養法により生菌を検出することが困難である事が示されている。すなわち、細菌菌体以外にも口腔細菌感染症である歯周病から全身疾患へ影響を及ぼす未知の因子やメカニズムが強く示唆される。また、歯周病原細菌感染による免疫反応として産生される様々な炎症性メディエーターの血液循環を介した遠隔臓器への影響も考えられるが、その量・濃度や持続・継続期間等も含めて、詳細なメカニズムは未だに解明されていない。さらに、超高齢社会を迎えた現在、QOL の向上・健康寿命延伸の為に、口腔から全身の健康へ寄与する医科歯科連携の重要性が叫ばれているが、メタボリックドミノの概念から、歯周病の重症化から全身疾患への波及を予防する効果的な方法は確立されていない。

(3) 近年、宿主細胞や細菌から放出され、DNA・RNA や多種のタンパク質を含み、目的の細胞へ運ばれ、細胞間や組織のシグナル伝達の役割を担う Extracellular Vesicle が注目され、細菌由来 Outer Membrane Vesicle (OMV) は、様々な病原体関連分子も含む事から、宿主細胞の自然免疫パターン認識受容体等を介して炎症反応を誘導し、疾患の増悪に関与(Nat Rev Microbiol 2015) する事が示されているが、局所細菌感染による全身への波及過程における役割は不明である。

(4) 現在、歯周医学に関して、局所細菌感染による炎症が全身へ波及する原因因子とメカニズムは未だに十分に解明されておらず、その予防に関しても機械的清掃が困難な高齢者や要介護者に対しても有効な方法は確立されていない。現在の歯周医学の主理論は、菌血症や持続的慢性炎症による炎症性メディエーター等を介した機序であるが、遠隔臓器から歯周病原細菌 DNA は検出されるが生菌検出が困難な事や末梢血中の炎症性メディエーター濃度等を考慮すると、他の原因因子やメカニズムの関与も考えられ、さらに Biofilm 感染症である歯周病の発症や重症化に対する予防法の確立も今後の課題として残されている。

(5) そこで、細菌から放出され微小銃弾(Microbullet)として機能し、様々な病原因子や核酸(DNA・RNA)を含有する OMV に着目し、OMV の役割を詳細に解析することにより、歯周病の全身への波及過程の解明と新規の治療・予防法の確立に繋がるのではないかという発想を得た。

2. 研究の目的

本研究では、未だに十分に解明されていない歯周医学に関する原因・メカニズムとその予防法について、細菌から放出され微小銃弾(Microbullet)として機能し、様々な病原因子や核酸を含有し、生体内でも分解されず安定な膜小胞(Outer Membrane Vesicle: OMV)に着目し、口腔細菌感染の全身への波及過程とその予防の両観点から、細胞生物学的・分子生物学的及び薬化学的に、OMV の役割を解明して、その機能を抑制する新規細菌感染予防法の確立を目的とする。すなわち、本研究は、歯周病の発症や進展機序に加えて、歯周医学に関して、多種多様な病原因子と機能を有し、生体内で分解を受けず安定で、血液循環により運ばれ、細胞・組織のシグナル伝達の役割を担う OMV に対してアプローチを行い、原因や波及機序の解明のみならず、感染と炎症を抑制・制御する治療・予防薬の開と発に結び付く可能性もあり、国民の QOL の向上に貢献でき、

臨床的にも異議深く、有用であると期待される。研究成果は、歯周病の発症や進行のみならず細菌感染の全身への影響に関与する病原因子の同定や作用機序の解明が期待でき、OMVの機能や宿主分子を標的とした新たな歯周病治療法や予防法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) 歯肉上皮細胞株(OBA-9)細胞における *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*)-OMV や *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*)-OMV 刺激による IL-6 および IL-8 mRNA 発現とタンパク質発現の解析: OBA-9 細胞を *Pg* ATCC33277(標準株)と *Fn* JCM8532(標準株)培養液から、Seyama ら(Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2020)と He ら(Arch. Oral Biol. 2020)により確立されたプロトコルに従って分離した *Pg*-OMV または *Pg*-LPS (10、100、または 1000 ng/mL) とともに培養した。また、熱不活化ジンジパインの役割を評価するために、*Pg*-OMV を 70°C で 1 時間加熱処理(*HTPg*-OMV)を行い、さらに、gingipain 欠損株から分離した OMV (*Pg*KDP-OMV)も実験に供した。*Pg*-OMV 量は、各濃度の *Pg*-LPS と同レベルのエンドトキシン活性のものを使用して測定した。培養後の IL-6 および IL-8 mRNA の発現レベルは qRT-PCR で、上清中の IL-6 および IL-8 濃度は ELISA にて定量した。

(2) OBA-9 細胞における *Pg*-OMV、*Pg*KDP-OMV または *Pg*-LPS による IL-6 および IL-8 産生誘導経路の解析: リン酸化 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) (Extracellular signal-Regulated Kinase: Erk1/2、c-Jun N-terminal Kinase: JNK、p38、Nuclear Factor-kappa B: NF- κ B はウェスタンブロットティングにて評価した。また、OBA-9 細胞を U0126 (10 μ M)、SP600125 (20 μ M)、SB203580 (10 μ M)または BAY11-7082 (10 μ M)で 1 時間前処理後、*Pg*-OMV、*Pg*KDP-OMV または 100 ng/mL の *Pg*-LPS を添加して以降の解析を行った。また、リン酸化 NF- κ B はウェスタンブロットティングで評価し、また、BAY11-7082 (NF- κ B inhibitor, 10 μ M)で処理して解析を行った。

(3) OBA-9 細胞における IL-6 および IL-8 の mRNA 発現およびタンパク質レベルに対する STING ノックダウンの影響: OBA-9 細胞に STING siRNA を 24 時間導入し、*Pg*-OMV と共に培養した。STING mRNA は、qRT-PCR にて分析し、STING タンパク質レベルは、ウェスタンブロットティングにて確認した。

(4) マウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 細胞を sRANKL と *Pg*-OMVs で刺激し、TRAP 染色後、形成された多核巨細胞数(MNC)を計測し、さらに破骨細胞の分化マーカー(NFATc-1、カテプシン K、DC-STAMP)の発現をウェスタンブロットティングで確認した。

(5) 破骨細胞分化マーカーNFATc-1、DC-STAMP、カテプシン K の発現についてウェスタンブロットで解析した。また、7 週齢の雄ラットを健常群、歯周炎モデル群(ラットの上顎第二大臼歯の周囲に絹糸を結紮)、*Pg*-OMVs 注入群の 3 群に分けた。上顎臼歯の歯肉骨膜下に健常群と歯周炎モデル群には PBS、*Pg*-OMVs 注入群では *Pg*-OMVs (OMV 50 μ l, 15 ng/ml)を週に 3 回 2 週間注入し、最終注入日の 2 日後に上顎第二大臼歯の歯槽骨吸収量を μ CT で測定した。骨吸収量の指標は、まず第二大臼歯の矢状断面で近位、中間、遠位の 3 箇所の骨吸収レベルを測定した。

(6) マウス由来 MC3T3-E1 細胞を用いて、*Pg*-OMVs の骨芽細胞における細胞生存率に対する影響を検討し、また、細胞を回収して溶解し、破骨細胞分化促進因子RANKL、抑制因子OPG の発現を RT-PCR と Western blotting で調べた。さらに、MC3T3-E1 細胞を用いて、*Pg*-OMVs の骨芽細胞の石灰化への影響を検討するため、3日毎に培地を交換し、24日培養後、von kossa 染色で骨様結節を可視化し、細胞を回収して溶解し、ALP 活性を調べた。

4. 研究成果

(1) *Pg*-OMV は、10 および 100 ng/mL で、*Pg*-LPS のエンドトキシン活性と同レベルで IL-6 および IL-8 mRNA 発現を濃度依存的に有意に誘導した。しかし、1000 ng/mL の *Pg*-OMV は、未刺

激のコントロールと比較して IL-6 および IL-8 mRNA の発現に変化はなかった(図 1A)。また、Pg-OMV は OBA-9 細胞における IL-6 および IL-8 の産生を著しく増加させた(図 1B)。

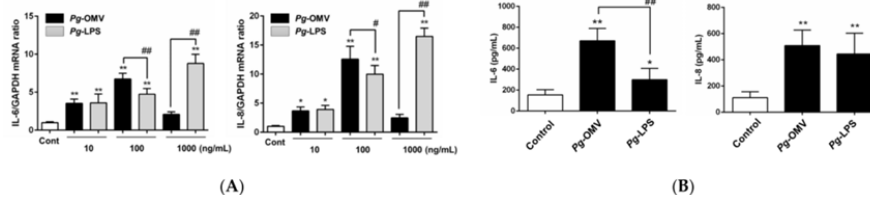


図 1 歯肉上皮細胞株(OBA-9)細胞における *Porphyromonas gingivalis* (Pg)-OMV 刺激による IL-6 および IL-8 mRNA 発現

(2) Pg-OMV 中のジンジパインが OBA-9 細胞における IL-6 および IL-8 の mRNA 発現およびタンパク質産生に及ぼす影響を調べるために、qRT-PCR および ELISA を実施した結果、HTPg-OMV または PgKDP-OMV は、IL-6 および IL-8 の mRNA 発現およびタンパク質産生を有意に増加させた。しかし、Pg-OMV は、HTPg-OMV または PgKDP-OMV よりも IL-6 および IL-8 の誘導に強い影響を及ぼした(図 2)。

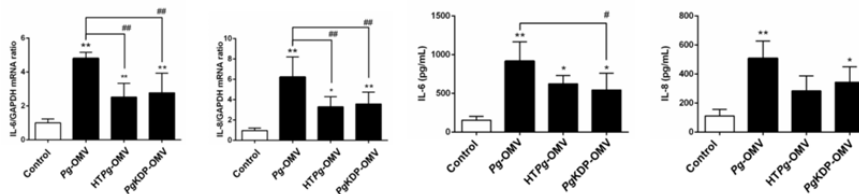


図 2 Pg-OMV、熱処理 HTPg-OMV または PgKDP-OMV による OBA-9 細胞における IL-6 および IL-8 mRNA およびタンパク質発現

(3) Pg-OMV、PgKDP-OMV または Pg-LPS で処理した OBA-9 細胞における MAPK タンパク質のリン酸化レベルをウェスタンブロットングで分析した結果、Pg-OMV、PgKDP-OMV または Pg-LPS で処理後 5 分以内に、Erk1/2、JNK および p38 のリン酸化の増加が観察された(図 3A)。さらに、IL-6 および IL-8 誘導を媒介する可能性のあるシグナル伝達経路を調べるために、Pg-OMV、PgKDP-OMV または Pg-LPS を添加する前に、OBA9 細胞を 1 時間 MAPK 阻害剤で前処理した結果、U0126(MEK 阻害剤)、SP600125(JNK 阻害剤)および SB203580(p38 阻害剤)は、Pg-OMV、PgKDP-OMV および Pg-LPS 誘導性 IL-6 および IL-8 産生を著しく低下させた(図 3B)。

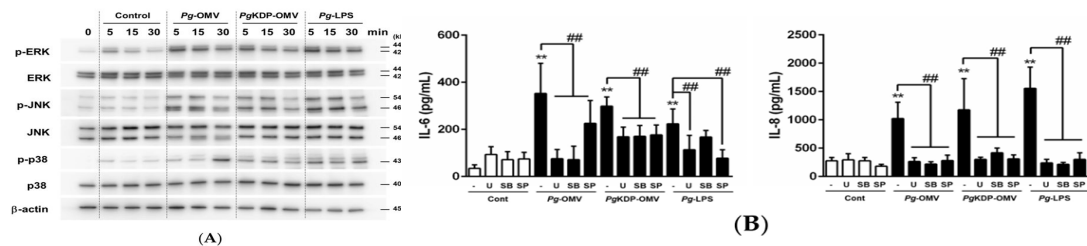


図 3 OBA-9 細胞内における Pg-OMV、PgKDP-OMV または Pg-LPS による IL-6 および IL-8 産生誘導経路

(4) Pg-OMV、PgKDP-OMV または Pg-LPS で処理した OBA-9 細胞における NF- κ B の関与を調べるため、ウェスタンブロットングにて NF- κ B のリン酸化レベルを解析した結果、Pg-OMV または PgKDP-OMV による刺激後 5 分以内に、NF- κ B のリン酸化の増加が観察されたが、Pg-LPS の刺激 5 分後では、NF- κ B のリン酸化レベルの増加はわずかであった(図 4A)。さらに、NF- κ B 阻害剤(BAY11-7082)は、Pg-OMV または PgKDP-OMV 誘導性 IL-6 および IL-8 産生と Pg-LPS 誘導性 IL-6 産生を強く減弱させた(図 4B)。

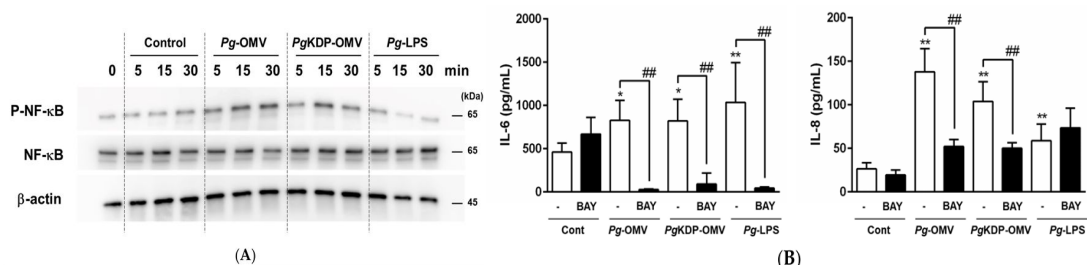


図 4 OBA-9 細胞における Pg-OMV、PgKDP-OMV または Pg-LPS による IL-6 および IL-8 産生誘導における NF- κ B の関与

(5) *Pg*-OMV に含まれる DNA 濃度は約 300 ~ 1500 g/mL の範囲であった。STING 特異的 siRNA のトランスフェクションにより、STING mRNA 発現およびタンパク質レベルが 65% 以上有意に抑制された(図 5A)。STING 特異的 siRNA による STING ダウンレギュレーションにより、*Pg*-OMV によって誘導される IL-6 および IL-8 mRNA 発現とタンパク質発現が部分的に抑制された(図 5B、C)。

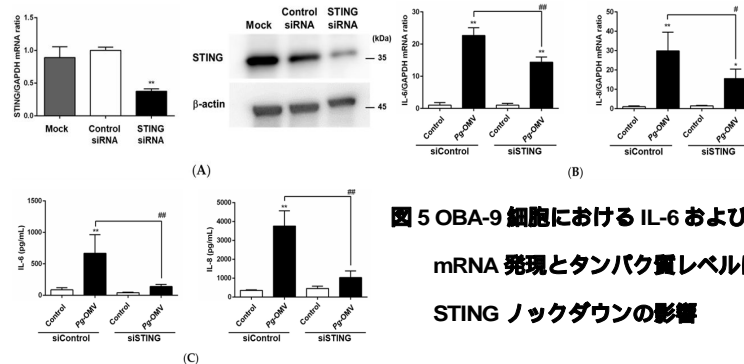


図 5 OBA-9 細胞における IL-6 および IL-8 の mRNA 発現とタンパク質レベルに対する STING ノックダウンの影響

(6) *Fn*-OMV の DNA 濃度は *Pg*-OMV のそれと類似していた。*Fn*-OMV は OBA-9 細胞で *Pg*-OMV よりも有意に強く IL-6 および IL-8 産生を誘導した(図 6A)。STING 特異的 siRNA による STING のダウンレギュレーションは、*Pg*-OMV によって誘導される IL-6 産生を 54%、*Fn*-OMV によって誘導される IL-6 産生を 48% 有意に抑制した。さらに、IL-8 産生は *Pg*-OMV によって 58%、*Fn*-OMV によって 64% 誘導された(図 6B)。さらに、STING 特異的 siRNA による OBA-9 細胞のトランスフェクションにより、*Pg*-OMV または *Fn*-OMV による刺激後の NF- κ B のリン酸化が siRNA コントロールと比較してわずかに減少しました(図 6C)。

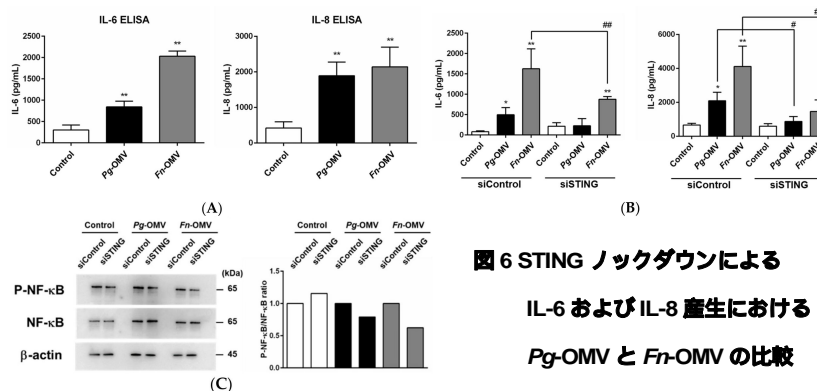


図 6 STING ノックダウンによる IL-6 および IL-8 産生における *Pg*-OMV と *Fn*-OMV の比較

(7) *Pg*-OMV の RAW264.7 細胞に対する細胞毒性を調べた結果、軽度の細胞毒性を認めた。また、RANKL 添加、かつ OMVs 10 ng/mL を添加した場合に最も破骨細胞数の増加が見られた。RANKL 単独刺激よりも OMV でさらに刺激した方が有意に破骨細胞の分化が促進された。特に OMV を 10 ng/ml の濃度で添加した場合に顕著に破骨細胞が分化した。

(8) RANKL 誘発破骨細胞分化において、*Pg*-OMV は破骨細胞分化マーカーである NFATc-1、DC-STAMP、カテプシン K の発現をさらに増加させた。健常群に比べると OMVs 注入群と歯周炎モデル群では明らかに歯槽骨吸収が進行していた。

(9) MC3T3-E1 細胞では、150, 200 ng/mL の濃度の *Pg*-OMVs 刺激により、有意に細胞生存率が低下した。*Pg*-OMVs は、mRNA レベルとタンパクレベル共に、破骨細胞分化促進因子 RANKL の発現を増強させ、分化抑制因子 OPG の発現を抑制させた。さらに、*Pg*-OMV は、MC3T3-E1 細胞の ALP 活性を濃度依存的に低下させた。*Pg*-OMV は、MC3T3-E1 細胞における骨様結節の形成を濃度依存的に抑制した

(10) Western blot 法により、OMVs 添加後 24 時間で *Pg*-OMVs は E-cadherin 蛋白発現の減少を認めたが *Pg* KDP-OMVs の蛋白発現の減少は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yuta Uemura, Yuka Hiroshima, Ayano Tada, Keiji Murakami, Kaya Yoshida, Yuji Inagaki, Tomomi Kuwahara, Akikazu Murakami, Hideki Fujii, Hiromichi Yumoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles stimulate gingival epithelial cells to induce pro-inflammatory cytokines via the MAPK and STING pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomedicines10102643	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 Jun-ichi Kido, Yuka Hiroshima, Rie Kido, Kaya Yoshida, Yuji Inagaki, Koji Naruishi, Kazuaki Kajimoto, Masatoshi Kataoka, Yasuo Shinohara, Hiromichi Yumoto	4. 巻 58
2. 論文標題 Lipocalin 2, synthesized using a cell-free protein synthesis system and encapsulated into liposomes, inhibits the adhesion of Porphyromonas gingivalis to human oral epithelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 262-273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jre.13088	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 Yuka Hiroshima, Jun-Ichi Kido, Rie Kido, Kaya Yoshida, Mika Bando, Kazuaki Kajimoto, Hiromichi Yumoto, Yasuo Shinohara	4. 巻 -
2. 論文標題 Beta-defensin 2 synthesized by a cell-free protein synthesis system and encapsulated in liposomes inhibits adhesion of Porphyromonas gingivalis to oral epithelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10266-023-00789-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 Akihiro Wada, Keiji Murakami, Yumi Ishikawa, Takashi Amoh, Kouji Hirao, Yuki Hosokawa, Daisuke Hinode, Yoichiro Miyake, Hiromichi Yumoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Anti-Inflammatory and Protective Effects of Juncus effusus L. Water Extract on Oral Keratinocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2022/9770899	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 Wenhua Shao, Natsumi Fujiwara, Yashiro Mouri, Satoru Kisoda, Kayo Yoshida, Kaya Yoshida, Hironichi Yumoto, Kazumi Ozaki, Naozumi Ishimaru, Yasusei Kudo	4. 巻 11
2. 論文標題 Conversion from epithelial to partial-EMT phenotype by Fusobacterium nucleatum infection promotes invasion of oral cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94384-1	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 -

[学会発表] 計16件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西松佳苗, 清水日向, 仲村大輔, 植村勇太, 稲垣裕司, 廣島佑香, 木戸淳一, 村上明一, 湯本浩通
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis 由来OMVsは破骨細胞の分化と歯槽骨吸収に関する
3. 学会等名 四国歯学会第61回例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仲村大輔, 植村勇太, 廣島佑香, 村上圭史, 村上明一, 湯本浩通
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis 由来OMVsは破骨細胞の分化と歯槽骨吸収に関する
3. 学会等名 第75回日本細菌学会中国・四国支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯本浩通
2. 発表標題 ポストコロナ時代の口腔健康管理 口腔感染症と全身疾患の関連性
3. 学会等名 日本歯科衛生学会第17回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植村勇太, 稲垣裕司, 廣島佑香, 仲村大輔, 木戸淳一, 湯本浩通
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis 由来OMVs (Outer Membrane Vesicles) は破骨細胞の分化に關与する
3. 学会等名 第65回秋季日本齒周病学会學術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸淳一, 廣島佑香, 木戸理恵, 吉田賀弥, 稲垣裕司, 成石浩司, 湯本浩通
2. 発表標題 人工合成したbeta-Defensin 2によるPorphyromonas gingivalisの付着抑制およびリポソーム封入と口腔上皮細胞への送達
3. 学会等名 四国齒学会第60回例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸淳一, 廣島佑香, 木戸理恵, 吉田賀弥, 稲垣裕司, 成石浩司, 湯本浩通
2. 発表標題 人工合成したbeta-defensin 2によるPorphyromonas gingivalisの付着抑制およびリポソーム封入と口腔上皮細胞への送達
3. 学会等名 第65回春季日本齒周病学会學術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福井かおり, 松村佑季, 溝江里美, 弘田克彦, 吉田幸子, 湯本浩通, 岡本好史
2. 発表標題 齒周病關連細菌の過剰な菌体外DNA結合タンパク質が宿主免疫機構に与える影響
3. 学会等名 日本齒科衛生学会第17回學術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯本浩通
2. 発表標題 歯肉上皮の役割・機能を再考する-歯周病の発症からバイオマーカーの探索・予防まで-
3. 学会等名 日本歯周病学会中国四国3大学・日本臨床歯周病学会中国四国支部合同研修会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植村勇太，廣島佑香，村上圭史，稲垣裕司，藤猪英樹，湯本浩通
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis OMVによる歯肉上皮細胞のサイトカイン産生機構
3. 学会等名 四国歯学会第58回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣島佑香，木戸理恵，木戸淳一，稲垣裕司，成石浩司，湯本浩通
2. 発表標題 人工合成したLipocalin 2はPorphyromonas gingivalisの口腔上皮細胞への付着を抑制する
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 植村勇太，廣島佑香，村上圭史，多田彩乃，桑原知巳，藤猪英樹，湯本浩通
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis OMVによる歯肉上皮細胞のサイトカイン産生機構
3. 学会等名 第74回日本細菌学会中国・四国支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植村勇太, 廣島佑香, 村上圭史, 稲垣裕司, 湯本浩通, 藤猪英樹
2. 発表標題 ヒト歯肉上皮細胞におけるPorphyromonas gingivalis由来メンブレンベシクルの炎症性サイトカイン産生誘導機構の解明
3. 学会等名 第19回四国免疫フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣島佑香, 植村勇太, 稲垣裕司, 木戸淳一, 湯本浩通
2. 発表標題 ヒト歯肉上皮細胞におけるPorphyromonas gingivalis由来メンブレンベシクルの炎症性サイトカイン産生誘導機構の解明
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 木戸淳一, 廣島佑香, 木戸理恵, 吉田賀弥, 稲垣裕司, 成石浩司, 湯本浩通
2. 発表標題 リポソームに封入したリポカリン2の口腔上皮細胞への送達
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 岩田泰億, 植村勇太, 仲村大輔, 秋月皆人, 稲垣裕司, 湯本浩通
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis由来OMVsの歯肉上皮細胞におけるE-cadherinおよびclaudin-1に及ぼす影響
3. 学会等名 第66回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仲村大輔, 植村勇太, 岩田泰徳, 稲垣裕司, 湯本浩通
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis 由来外膜小胞 (OMVs) が骨芽細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 四国歯学会第 63 回例会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yuji Inagaki, Jun-ichi Kido, Yasufumi Nishikawa, Rie Kido, Eijiro Sakamoto, Mika Bando, Koji Naruishi, Toshihiko Nagata, Hiromichi Yumoto	4. 発行年 2021年
2. 出版社 MDPI Books	5. 総ページ数 184
3. 書名 Prevention and Treatment of Periodontitis: Gan-Lu-Yin (Kanroin), Traditional Chinese Herbal Extracts, Reduces Osteoclast Differentiation In Vitro and Prevents Alveolar Bone Resorption in Rat Experimental Periodontitis	

〔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	木戸 淳一 (KIDO Jun-ichi) (10195315)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・准教授 (16101)	
研究分担者	稲垣 裕司 (INAGAKI Yuji) (50380019)	徳島大学・病院・講師 (16101)	
研究分担者	廣島 佑香 (HIROSHIMA Yuka) (60545143)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・講師 (16101)	

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	尾崎 和美 (OZAKI Kazumi) (90214121)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・教授 (16101)	

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