

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463147

研究課題名(和文) 抗酸化物質クルクミンを用いた歯周病治療戦略の可能性/血管機能を指標とした解析

研究課題名(英文) Antioxidant activity of curcumin: Porphyromonas gingivalis infection modifies oral microcirculation and aortic vascular function in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP).

研究代表者

高橋 聡子 (Wada-Takahashi, Satoko)

神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：30301592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、高血圧モデルであるSHRSPにおける*P. gingivalis*感染の影響を検討した。我々の得た結果は、歯周病モデルと高血圧モデルの両方で、内皮機能の変化が歯肉組織内に生じていることを示唆した。活性酸素により酸化ストレスが誘発されることが、歯周病と高血圧モデルの両方の血管に対する作用に関係しているのであろう。また、口腔内微小循環と大動脈の血管機能の障害は、歯周病の場合でも高血圧等の循環障害の場合でもROSが関与している可能性が示唆された。我々は抗酸化作用の強いクルクミンの抗酸化能をESR法を用いて*in vitro*で確認した。今後は*in vivo*でのさらなる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Periodontal disease is characterized by both inflammation and alveolar bone resorption. If patients predisposed to any systemic life-style related diseases are infected with *P. gingivalis*, periodontal tissue and other systemic vascular dysfunctions and failures may also slowly progress. Our results suggest that altered endothelial function may occur in gingival tissue in both periodontitis and stroke animal models. Oxidative stress induced by ROS may be related to the vascular effects in periodontitis and stroke models. Therefore, it is likely that altered vascular function in oral microcirculation could be caused by the interaction between ROS and NO in periodontitis, similar to what occurs in stroke. The ROS scavenging activities of curcumin was examined using electron spin resonance (ESR) technique *in vitro*. Curcumin had potent free radical scavenging activity and an antioxidative effect that inhibited the oxidative action of ROS.

研究分野：歯科薬理学

キーワード：歯周病 活性酸素種 高血圧

### 1. 研究開始当初の背景

循環器疾患と歯周病との間には深い関連性があるといわれてきている。高血圧症や糖尿病などの全身疾患のリスクファクターとして歯周病が関与している可能性が疫学的に証明されはじめ、ペリオドンタル・メディスン；歯周医学(Paquette DW *et al.* J Contemp Dent Pract. 1999) という概念が広がりつつある。わが国の3大死因疾患中の心疾患・脳血管疾患や糖尿病合併症である循環障害は血管内皮細胞の機能低下を伴う動脈硬化性疾患であり、これらの循環器疾患が歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis*(Pg) の感染により増悪するという疫学的報告がある。これに加え、Pg が血行性に全身に伝播することにより、末梢性に多形核白血球が活性酸素を遊離しているという報告もあるが、これら Pg 感染と活性酸素と循環器疾患との因果関係は明確になっていない。我々はこれまでに血管への活性酸素の影響について研究を行ってきており、活性酸素が血管平滑筋の収縮機構を変化させることを明らかにしている(Wada *et al.* European Journal of Pharmacology, 1997)。一方、我々の研究室では、口腔内の微小循環にレーザードップラー法を応用し、反応性充血を検討することによって、*in vivo* で非観血的に歯肉微小血管の機能変化を測定する方法を確立した(Omori *et al.* Redox Report, 2002)。これにより、口腔内の血管反応を *in vivo*、*in vitro* で検討することが可能になり、歯肉血管の反応性と全身の血管の機能とを検討することが出来るようになった。さらに当研究室では、脳卒中易発症性高血圧モデルラット(SHRSP)を用いた研究を行っており、SHRSP で活性酸素の産生が亢進していることを活性酸素を直接検出可能な電子スピン共鳴(ESR)法を用いて明らかにしている(Kobayashi *et al.* Anesthesiology, 2008)。我々はこれまでに、SHRSP に Pg を感染させたモデルを用いた実験で、(1) SHRSP に Pg を感染させると、歯槽骨の吸収が促進する。(2) SHRSP に Pg を感染させると、歯肉の循環が変化する(反応性充血測定を用いた *in vivo* 解析)。(3) 摘出血管反応性は SHRSP で低下し、この反応に活性酸素が関与している(摘出血管を用いた *in vitro* 解析)ことを確認している。そこで、我々は歯周病と循環器疾患に活性酸素が関与しているという見地から予備実験を行い、抗酸化物質(AOB)を SHRSP ラットに経口投与すると、歯肉循環が回復することを確認した(未発表データ)。これらの実験技術を駆使し、SHRSP に Pg を感染させたモデルを使って、血管傷害への活性酸素の関与の解明とその治療法への探求が行える素地が整った。本研究で用いたクルクミンは抗酸化作用と抗炎症作用を併せもつフィトケミカルであり、抗動脈硬化作用や心機能改善効果などが報告されている。また、サプリメントとして一般販売されており、歯周病に対する効果を検討する意義は大きい。我々は、抗酸

化物質を用いた歯周病治療へのアプローチを求め、この研究に着手するに至った。

### 2. 研究の目的

近年、生活習慣病と歯周病との関連性が注目されている。歯周病そのものが生活習慣病であるという考え方だけでなく、歯周病が、死因疾患ともなる高血圧、動脈硬化といった循環器疾患を増悪させるリスクファクターとなる可能性が示されており、これら循環器疾患と歯周病の増悪には活性酸素の関与が示されている。活性酸素は生体内に産生系と消去系とが同時に存在し、バランスを保っている。歯周病や循環器疾患ではこのバランスが破綻し病態が悪化すると考えられている。このため活性酸素を除去することのできる抗酸化物質の効果が注目されている。我々は口腔と全身の血管反応を主たる測定系として抗酸化作用の強い抗酸化物質クルクミンを用いた歯周病治療戦略の可能性の探求を目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

歯周病と高血圧症との関連性と抗酸化物質クルクミンの効果を検討するために、以下の実験を行った。

#### (1) 反応性充血測定による高血圧症の歯肉微小循環に対する影響の解析

高血圧モデルラットである SHRSP と、コントロールラットである WKY の口蓋歯肉の血流量をイソフルラン麻酔下で測定した。口蓋歯肉をプローブにより1分間圧迫し、解放後に見られる反応性充血を指標に解析した。

アセチルコリンとニトログリセリンを粘膜適用させ、血管機能検査を行った。

#### (2) Pg 菌感染による歯肉微小循環と歯槽骨吸収への影響の解析

SHRSP と WKY に歯周病菌として知られる Pg 菌を感染させ、歯肉微小循環の変化を解析した。

骨吸収量を測定し、SHRSP と WKY とで Pg 菌感染による歯槽骨吸収量への影響を解析した。

#### (3) 摘出血管の等尺性張力変化測定(マグヌス法)による血管機能の解析

実験(2)で下顎骨を摘出する際に、同時に後大動脈を摘出した。摘出した血管は37℃のクレブス溶液(マグヌス装置)内に懸垂し、1.0gの負荷をかけて等尺性張力変化を測定した。ノルアドレナリン  $10^{-5}$  M を添加し、最大収縮反応時にアセチルコリンを  $10^{-8}$  M から  $10^{-4}$  M まで段階的に添加して、内皮依存性の血管弛緩反応を観察した。さらにニトログリセリン  $10^{-6}$  M で血管平滑筋の弛緩反応を確認した。これらの反応から、Pg 菌の影響が全身の血管に及んでいるかどうかを機能的に解析した。さらに、これら血管機能が活性酸素の消去剤であ

るスーパーオキシドディスムターゼによっても影響を受けるかどうかを解析した。

(4) ラット経口摂取によるクルクミン血中濃度の測定

クルクミンを混和させた水を飲料水と置換し、ラット (SHRSP, WKY) に自由飲水にて摂取させた。

1 週間, 4 週間, 経口摂取したラットの血液を採取し, クルクミンの血中濃度を測定した。

(5) 電子スピン共鳴(ESR)法によるクルクミンの抗酸化能の解析

ESR 法を用いて, *in vitro* にてクルクミンの抗酸化能を測定した。

#### 4. 研究成果

(1) 反応性充血測定による高血圧症の歯肉微小循環に対する影響の解析

WKY と比較して, 高血圧モデルラットである SHRSP の口蓋歯肉の血管反応性は低下した。

アセチルコリンとニトログリセリンを口蓋歯肉に粘膜適用させ, 血管機能検査を行った結果, 高血圧ラットの口蓋歯肉の血管内皮機能に変調をきたしていることが示された。

(2) *Pg* 菌感染による歯肉微小循環への影響の解析

*Pg* 菌の感染により, SHRSP では口蓋歯肉の血管反応性に変調をきたした。

歯槽骨吸収量の測定結果から, *Pg* 菌感染による歯槽骨骨吸収は WKY と比較して SHRSP でさらに促進した。

(3) 摘出血管を用いた実験から, SHRSP では血管内皮依存性の弛緩反応が低下することが示された。この低下はスーパーオキシドの消去剤であるスーパーオキシドディスムターゼにより回復した。

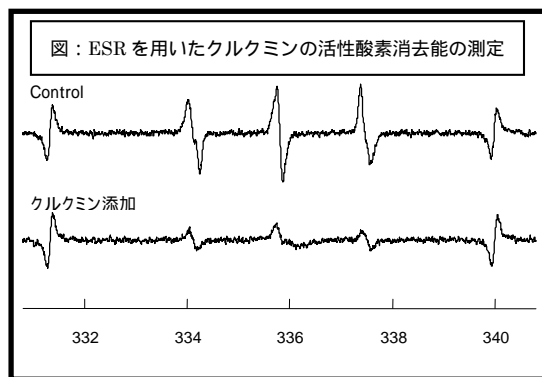
(4) ラット経口摂取によるクルクミン血中濃度の測定

クルクミンを混和させた水を飲料水と置換し, ラット (SHRSP, WKY) に自由飲水にて摂取させ, 1 週間, 4 週間摂取したラットの血液を採取し, 血中濃度を測定した。

(4) 電子スピン共鳴(ESR)法によるクルクミンの抗酸化能の解析

ESR 法を用いて, *in vitro* にてクルクミンの抗酸化能を測定した。この結果, 実験(3)における血中濃度に相当するクルクミン濃度で, スーパーオキシドアニオンラジカル ( $O_2^{\cdot-}$ ) と一重項酸素 ( $^1O_2$ ) が消去されることが確認できた (右上図, 未発表データ)。

今回の結果では, 歯槽骨吸収と血管弛緩機能の抑制が認められたが, この二つのイベントは互いに独立した経路で起こっていると考えられる。しかしながら, 口腔内の微



小血管反応が, 大血管の反応とリンクした結果を示していることから, 高血圧患者においても, 本実験の方法論を用いることにより, 口腔内で簡便に全身の血管機能の変化を予測することができるという可能性も示唆された。また, 高血圧と歯周病とが互いに血管反応性の増悪を起こす可能性とが示され, その一因としての活性酸素の関与が示された。これに対する治療法としての抗酸化物質の投与を検討することは非常に有意義であるといえる。今回の実験結果では, 飲用水に置換した水に混和させて摂取するという方法で, 抗酸化能を示すのに十分な血中濃度を得られることが確認でき, 治療法としての可能性を見出すことができた。

#### 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)

Funaki S, Tokutomi F, Wada-Takahashi S, Yoshino F, Yoshida A, Maehata Y, Miyamoto C, Toyama T, Sato T, Hamada N, Lee M-C, Takahashi S-S, *Porphyromonas gingivalis* infection modifies oral microcirculation and aortic vascular function in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP). *Microbial Pathogenesis*, 査読あり, 92, 36-42, 2016.

Matsuo M, Okudera T, Takahashi S-S, Wada-Takahashi S, Maeda S, Iimura A, Microcirculation alterations in experimentally induced gingivitis in dogs. *Anatomical Science International*, 査読あり, 92 (1), 112-117, 2016.

Tanaka Y, Toyama T, Wada-Takahashi S, Sasaki H, Miyamoto C, Maehata Y, Yoshino F, Yoshida A, Takahashi S-S, Watanabe K, Lee M-C, Todoki K, Hamada N, Protective effects of (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin on local ischemia/reperfusion-induced suppression of reactive hyperemia in rat gingiva. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 査読あり, 58(1), 69-75, 2016.

Yoshino F, Yoshida A, Toyama T, Wada-Takahashi S, Takahashi S-S,  $\alpha$ -glucosyl hesperidin suppressed the exacerbation of

5-fluorouracil-induced oral mucositis in the hamster cheek pouch. *Journal of Functional Foods*, 査読あり, 21, 223-231, 2016.

Saita M, Kaneko J, Sato T, Takahashi SS, Wada-Takahashi S, Kawamata R, Sakurai T, Lee MC, Novel antioxidative nanotherapeutics in a rat periodontitis model: Reactive oxygen species scavenging by redox injectable gel suppresses alveolar bone resorption. *Biomaterials*, 査読あり, 76: 292-301, 2015.

Yoshida A., Shiotsu-Ogura Y, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, Toyama T, Yoshino F, Blue light irradiation-induced oxidative stress in vivo via ROS generation in rat gingival tissue. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 査読あり, 151: 48-53, 2015.

Shimada S, Todoki K, Omori Y, Toyama T, Matsuo M, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, Lee MC, Contribution of nitrenergic nerve in canine gingival reactive hyperemia. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 査読あり, 56(2): 98-104, 2015.

Kobayashi K, Maehata Y, Okada Y, Kusubata M, Hattori S, Tanaka K, Miyamoto C, Yoshino F, Yoshida A, Tokutomi F, Wada-Takahashi S, Komatsu T, Otsuka T, Takahashi SS, Lee MC. Medical-grade collagen peptide in injectables provides antioxidant protection. *Pharmaceutical Development and Technology*, 査読あり, 20(2) : 219-226, 2015.

Tokutomi F, Wada-Takahashi S, Sugiyama S, Toyama T, Sato T, Hamada N, Tsukinoki K, Takahashi SS, Lee MC, *Porphyromonas gingivalis*-induced alveolar bone loss is accelerated in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Archives of Oral Biology*, 査読あり, 60(6): 911-918, 2015.

Hidaka K, Miyamoto C, Wada-Takahashi S, Saita M, Kawata A, Kawamata R, Maehata Y, Minabe M, Takahashi SS, Mikuni-Takagaki Y. Humoral response to therapeutic low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) treatment of rat maxillary socket after the removal of a molar tooth. *International Journal of Analytical Bio-Science*, 査読あり, 3(1): 17-24, 2015.

Toyama T, Wada-Takahashi S, Takamichi M, Watanabe K, Yoshida A, Yoshino F, Miyamoto C, Maehata Y, Sugiyama S, Takahashi SS, Todoki K, Lee MC, Hamada N, Reactive oxygen species scavenging activity of Jixueteng evaluated by electron spin resonance (ESR) and photon emission. *Natural Product Communications*, 査読あり, 9(12): 1755-1759, 2014.

Yoshida A, Iwata S, Iizuka J, Takahashi SS, Wada-Takahashi S, Miyamoto C, Maehata Y, Ogura Y, Lee MC, Yoshino F, Blue light from dental resin curing unit causes light-induced vasoconstriction in isolated rat aorta. *Oral Health and Dental Management*, 査読あり,

13(4): 1147-1151, 2014.

Miyamoto C, Maehata Y, Motohashi K, Ozawa S, Ikoma T, Kouki H, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, Yoshino F, Yoshida A, Kubota E, Hata RI, Lee MC, Fasudil, a Rho kinase inhibitor, suppresses tumor growth by inducing CXCL14/BRAK in head and neck squamous cell carcinoma. *Biomedical Research*, 査読あり, 35(6): 381-388, 2014.

[学会発表] (計 34 件)

Makiko Saita (Invited speaker), Junya Kaneko, Takenori Sato, Shun-suke Takahashi, Satoko Wada-Takahashi, Ryota Kawamata, Takashi Sakurai, Masaichi-Chang-il Lee, Nobushiro Hamada, Katsuhiko Kimoto, Yukio Nagasaki, Development of redox therapy for periodontal disease by redox injectable gel, IWAMSN, Vietnam, 2014. 11. 2-6.

Makiko Saita, Junya Kaneko, Takenori Sato, Shun-suke Takahashi, Satoko Wada-Takahashi, Ryota Kawamata, Takashi Sakurai, Masaichi-Chang-il Lee, Nobushiro Hamada, Katsuhiko Kimoto, Yukio Nagasaki, Development of Redox Therapy for Periodontal Disease using Redox Injectable Gel, 第 25 回日本 MRS 年次大会 国際セッション, Yokohama, 2015.12. 8-10.

Kouki Hidaka, Chihiro Miyamoto, Ryota Kawamata, Satoko Wada-Takahashi, Shun-suke Takahashi, Yojiro Maehata, Makiko Saita, Takenori Sato, M Taniguchi, Akira Kawata, You Ozaki, Yuta Funayama, Hirotaka Watanabe, Nobuyuki Tani-Ishii Shinji Deguchi, Yuko Mikuni-Takagaki, Low-intensity pulsed ultrasound prevents healing of infected rat extraction socket. The International Association for Dental Research, Boston, USA, 2015.3.11-14

Kouki Hidaka, Chihiro Miyamoto, Satoko Wada-Takahashi, Makiko Saita, Akira Kawata, Ryota Kawamata, Yojiro Maehata, Masato Minabe, Shun-suke Takahashi, Yuko Mikuni-Takagaki, Effect of therapeutic low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) after the treatment of rat extraction socket. FEBS EMBO 2014 Conference, Paris, France, 2014.8.30-9.4

Chihiro Miyamoto, Shigeyuki Ozawa, Takeharu Ikoma, Shun-suke Takahashi, Satoko Wada-Takahashi, Ayaka Yoshida, Fumihiko Yoshino, Ryu-Ichiro Hata, Masaichi-Chang-il Lee, Yojiro Maehata, ROCK specific inhibitor fasudil suppresses head and neck squamous cell carcinoma growth by stimulating gene expression and protein secretion of the chemokine CXCL14/BRAK, FEBS EMBO 2014, Paris, France, 2014.8.30-9.4

Yojiro Maehata, Kyo Kobayashi, Chihiro Miyamoto, Shun-suke Takahashi, Fumihiko Yoshino, Satoko Wada-Takahashi, Ayaka Yoshida, Masaichi-Chang-il Lee, The novel collagen peptide reduced the photo-aging induced by UVA irradiation. FEBS EMBO 2014, Paris, France, 2014.8.30-9.4.

Makiko Saita, Junya Kaneko, Takenori Sato, Shun-suke Takahashi, Satoko Wada-Takahashi, Ryota Kawamata, Takashi Sakurai, Masaichi-Chang-il Lee, Nobushiro Hamada, Katsuhiko Kimoto, Yukio Nagasaki, Development of Redox Therapy for Periodontal Disease using Redox Injectable Gel, Drug Delivery Conference, Boston, USA, 2014. 6. 16-19.

Makiko Saita, Junya Kaneko, Takenori Sato, Shun-suke Takahashi, Satoko Wada-Takahashi, Ryota Kawamata, Takashi Sakurai, Masaichi-Chang-il Lee, Nobushiro Hamada, Katsuhiko Kimoto, Yukio Nagasaki, Development of Redox Therapy for Periodontitis using Redox Injectable Gel, Controlled Released Society, Chicago, USA, 2014. 7. 13-16.

Makiko Saita, Junya Kaneko, Takenori Sato, Shun-suke Takahashi, Satoko Wada-Takahashi, Ryota Kawamata, Takashi Sakurai, Masaichi-Chang-il Lee, Nobushiro Hamada, Katsuhiko Kimoto, Yukio Nagasaki, Development of Redox Therapy for Periodontitis using Redox Injectable Gel, Controlled Released Society, Chicago, USA, 2014. 7. 13-16.

Makiko Saita, Junya Kaneko, Takenori Sato, Shun-suke Takahashi, Satoko Wada-Takahashi, Ryota Kawamata, Takashi Sakurai, Masaichi-Chang-il Lee, Nobushiro Hamada, Katsuhiko Kimoto, Yukio Nagasaki, Development of redox therapy for periodontitis using redox injectable gel. MANA International Symposium 2014, Tsukuba, Ibaraki, 2014. 3. 5-7.

日高弘一, 高橋聡子, 吉田彩佳, 吉野文彦, 東 雅啓, 日高恒輝, 松尾雅斗, 高橋俊介, 加齢に伴う歯肉微小循環変化に対する物理的刺激(歯肉マッサージ)の効果, 第 52 回神奈川歯科大学学会総会, 横須賀, 2017.11.29.

吉田彩佳, 小椋有香子, 高橋聡子, 高橋俊介, 遠山歳三, 吉野文彦, 青色発光ダイオード照射はラット口蓋歯肉の酸化ストレスを亢進する, 第 51 回神奈川歯科大学学会総会, 横須賀, 2016.12.3.

吉野文彦, 吉田彩佳, 小椋有香子, 遠山歳三, 高橋聡子, 高橋俊介, ガン化学療法に併発する口内炎に対する糖転移ヘスペリジンの効果, 第 51 回神奈川歯科大学学会総会, 横須賀, 2016.12.3.

船木誠子, 徳富文彬, 高橋聡子, 吉野文彦,

吉田彩佳, 前畑洋次郎, 宮本千央, 遠山歳三, 佐藤武則, 浜田信城, 李 昌一, 高橋俊介, Alteration of oral vascular function in Porphyromonas gingivalis infection and/or stroke model. 神奈川歯科大学学会 50 周年記念総会, 横須賀, 2015.12.5.

菅谷洋子, 所ミヨ子, 牧野智恵, 高橋聡子, 高橋俊介, 李 昌一, 女子看護学生におけるコーピング・睡眠時間・自己効力感と精神健康状態の関係, 神奈川歯科大学学会 50 周年記念総会, 横須賀, 2015.12.5

日高恒輝, 宮本千央, 川股亮太, 高橋聡子, 高橋俊介, 前畑洋次郎, 齊田牧子, 佐藤武則, 谷口紀江, 河田 亮, 尾崎 悠, 船山祐太, 渡部博隆, 三辺正人, 石井信之, 浜田信城, 高垣裕子, 低出力超音波パルス(LIPUS)刺激により顎骨壊死(BRONJ)を予防できるか - モデルラットによる検討 -, 神奈川歯科大学学会 50 周年記念総会, 横須賀, 2015.12.5.

田中優作, 遠山歳三, 高橋聡子, 佐々木悠, 宮本千央, 前畑洋次郎, 吉野文彦, 吉田彩佳, 高橋俊介, 渡辺清子, 李 昌一, 塗々木和男, 浜田信城, Protective effects of (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L- biopterin on local ischemia/reperfusion- induced suppression of reactive hyperemia in rat gingiva. 第 148 回神奈川歯科大学学会例会, 横須賀, 2015.10.8.

遠山歳三, 塗々木和男, 高橋俊介, 高橋聡子, 吉野文彦, 吉田彩佳, 渡辺清子, 浜田信城, ラット歯肉局所循環調節機構に対する抗酸化生体因子(BH<sub>4</sub>)の役割, 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 新潟, 2015.9.11-13.

吉田彩佳, 小椋有香子, 高橋俊介, 高橋聡子, 前畑洋次郎, 宮本千央, 堀 紀雄, 遠山歳三, 秦 光潤, 前谷崇志, 李 昌一, 吉野文彦, 青色 LED 照射がラット口腔領域に及ぼす影響の検討, 福岡, 2015. 5. 29-31.

日高恒輝, 宮本千央, 高橋聡子, 齊田牧子, 川股亮太, 前畑洋次郎, 三辺正人, 高橋俊介, 高垣裕子, ラット抜歯窩に照射した低出力超音波パルスが全身的に及ぼす影響 Effect of Low-intensity Pulsed Ultrasound in Rats with Healing Socket, 第 18 回 超音波骨折治療研究会, 神戸, 2015.1.17.

②① 日高恒輝, 宮本千央, 高橋聡子, 齊田牧子, 川股亮太, 前畑洋次郎, 三辺正人, 高橋俊介, 高垣裕子, ラット抜歯窩治療に及ぼす低出力超音波パルス(LIPUS)の影響, 第 146 回神奈川歯科大学学会例会, 横須賀, 2015. 1. 8.

②② 本橋一彦, 宮本千央, 前畑洋次郎, 吉田彩佳, 高橋聡子, 高橋俊介, 吉野文彦, Fasudil, a Rho kinase inhibitor, suppresses tumor growth by inducing CXCL14/BRAK in head and neck squamous cell carcinoma. 第 49 回 神奈川歯科大学学会・総会, 横須賀,

- 2014.11.29.
- ⑳ 高道麻臣, 遠山歳三, 高橋聡子, 吉田彩佳, 吉野文彦, 宮本千央, 前畑洋次郎, 渡辺清子, 杉山秀太, 塗々木和男, 李 昌一, 浜田信城, 高橋俊介. Reactive oxygen species scavenging activity of *Jixueteng* evaluated by electron spin resonance (ESR) and photon emission. 第 49 回 神奈川歯科大学学会・総会, 横須賀, 2014.11.29.
- ㉑ 日高恒輝, 宮本千央, 高橋聡子, 齊田牧子, 川股亮太, 前畑洋次郎, 三辺正人, 高橋俊介, 高垣裕子. ラット抜歯窩に照射した低出力超音波パルス (LIPUS) が全身に及ぼす影響. 第 49 回 神奈川歯科大学学会・総会, 横須賀, 2014.11.29.
- ㉒ 日高恒輝, 高橋俊介, 高橋聡子, 根本賢治, 岩崎和人, 秋月達也, 高垣裕子, 三辺正人. 抜歯窩に照射した低出力超音波パルスがラットに与える影響 Effect of Low-intensity Pulsed Ultrasound in Rats with Healing Socket. 第 57 回秋季日本歯周病学会学術大会, 兵庫, 2014.10.19.
- ㉓ 宮本千央, 前畑洋次郎, 高橋聡子, 吉野文彦, 吉田彩佳, 高橋俊介, 李 昌一. Fasudil, a Rho kinase inhibitor, suppresses tumor growth by inducing CXCL14/BRAK in head and neck squamous cell carcinoma. 第 56 回 歯科基礎医学会学術大会・総会, 福岡, 2014.9. 25-17.
- ㉔ 遠山歳三, 塗々木和男, 高橋俊介, 吉野文彦, 吉田彩佳, 松尾雅斗, 高橋聡子, 渡辺清子, 浜田信城. マウス実験的歯周炎モデルにおける生薬「鶏血藤」の循環改善効果. 第 56 回 歯科基礎医学会学術大会・総会, 福岡, 2014.9. 25-17.
- ㉕ 齊田牧子, 金子純也, 佐藤武則, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井 孝, 浜田信城, 李 昌一, 木本克彦, 長崎幸夫. レドックスインジェクタブルゲルによる歯周病に対する抗酸化治療へのアプローチ. 日本酸化ストレス学術大会. 京都, 2014. 9. 4-5.
- ㉖ 齊田牧子, 金子純也, 佐藤武則, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井 孝, 浜田信城, 李 昌一, 木本克彦, 長崎幸夫. レドックスインジェクタブルゲルを用いた抗酸化治療へのアプローチ. 日本 DDS 学会, 東京, 2014. 7. 30-31.
- ㉗ 吉田彩佳, 高橋俊介, 高橋聡子, 前畑洋次郎, 宮本千央, 李 昌一, 吉野文彦. 歯科におけるブルーライトハザード-歯肉線維芽細胞へ及ぼす影響の検討. 第 14 回日本抗加齢医学会総会, 大阪, 2014.6.6-8.
- ㉘ 齊田牧子, 金子純也, 佐藤武則, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井 孝, 浜田信城, 李 昌一, 長崎幸夫, 木本克彦. レドックスインジェクタブルゲルを用いた抗酸化治療へのアプローチ. 日本 DDS 学会, 仙台, 2014. 5. 24-25.
- ㉙ 齊田牧子, 金子純也, 佐藤武則, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井 孝, 浜田

信城, 李 昌一, 木本克彦, 長崎幸夫. レドックスインジェクタブルゲルによる歯周病モデルへの効果. 第 26 回高分子ゲル研究討論会, 東京, 2014. 1.19-20.

- ㉚ 李 昌一, 齊田牧子, 金子純也, 佐藤武則, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井孝, 浜田信城, 木本克彦, 長崎幸夫. レドックスインジェクタブルゲルによる口腔内レドックス治療へのアプローチ. つくば医工連携フォーラム 2014, つくば, 2014. 1. 28.
- ㉛ 李 昌一, 齊田牧子, 金子純也, 佐藤武則, 高橋俊介, 高橋聡子, 川股亮太, 櫻井孝, 浜田信城, 木本克彦, 長崎幸夫. レドックスインジェクタブルゲルによる口腔内レドックス治療の開発. 第 143 回神奈川歯科大学学会例会, 横須賀, 2014. 1. 12.
- ㉜ 宮本千央, 生駒文晴, 小澤重幸, 高橋俊介, 高橋聡子, 吉野文彦, 吉田彩佳, 畑隆一郎, 李 昌一, 前畑洋次郎. 頭頸部扁平上皮癌における ROCK 阻害剤による CXCL14/BRAK を介した抗腫瘍効果の検討. 神奈川歯科大学学会 第 143 回例会, 横須賀, 2014. 1. 9.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

高橋 聡子 (WADA-TAKAHASHI, Satoko)  
神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・准教授  
研究者番号: 30301592

### (2)研究分担者

浜田 信城 (Hamada, Nobushiro)  
神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号: 20247315

### (3)研究分担者

松尾 雅斗 (Matsuo, Masato)  
神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号: 30190416

### (4)研究分担者

高橋 俊介 (TAKAHASHI, Shun-suke)  
神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号: 60206810

### (5)研究分担者

李 昌一 (Lee, Masaichi Chang-il)  
神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号: 60206810