

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02974

研究課題名(和文)ロイコトキシン 受容体相互作用に関する分子基盤の解明と新規歯周炎ワクチンの開発

研究課題名(英文)Elucidation of the molecular basis of leukotoxin-receptor interactions and development of a novel periodontitis vaccine.

研究代表者

吉田 明弘 (Yoshida, Akihiro)

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：20364151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：LtxAタンパク質の結晶化および推定結合領域の組換えタンパク質の作製を試みたが、成功しなかった。LtxAの推定結合領域と培養細胞に発現させたりコンビナントCD11a、CD18分子の結合の解析を試みたが、CD18分子の発現がみられなかった。精製CD11a、CD18分子とLtxAとの結合を表面プラズモン共鳴分析装置を用いて解析すると、CD11a、CD18各分子とは結合が見られず、CD11a、CD18を混在させた状態で、LtxAとの結合が確認された。このことから、LtxAが結合する受容体形成において、CD11a、CD18の両者によって形成される受容体配列が重要であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CD11a、CD18のヘテロダイマーであるLFA-1へのLtxAの結合にはCD11a、CD18の両者が必要であり、ネイティブな立体構造により形成される受容体配列が必須であることが明らかになった。LtxAのLFA-1への正確な結合領域を決定しており、LtxAの阻害ペプチドを作製し、阻害効果についてBiacoreを用いて同様に解析することによりLtxAのLFA-1への結合領域を解明する。阻害を誘導できるペプチドがLtxAのコンポーネントワクチンになる。LtxAのLFA-1への結合について詳細に解析したことは、侵襲性歯周炎のワクチン開発へ向けて非常に重要な情報を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：Attempts to crystallize the LtxA protein and to generate recombinant protein of the putative binding region were unsuccessful; analysis of the binding between the putative binding region of LtxA and recombinant CD11a and CD18 molecules expressed in cultured cells failed to show expression of CD18 molecules. When the binding of purified CD11a and CD18 molecules to LtxA was analyzed using a surface plasmon resonance analyzer, no binding was observed with each of CD11a and CD18 molecules, and binding to LtxA was confirmed with a mixture of CD11a and CD18. This indicates that the receptor sequence formed by both CD11a and CD18 is important in the formation of the receptor to which LtxA binds.

研究分野：口腔細菌学

キーワード：侵襲性歯周炎 A. actinomycetemcomitans LtxA LFA-1 ワクチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一般によく見られる成人性の歯周炎は通常 35 歳以上で発症し、歯槽骨吸収は緩徐で、主として水平性の骨吸収が見られる。それに対し、北西アフリカで見られる侵襲性歯周炎(AgP)は 10 歳代の若年者への発症、急速な歯周組織の破壊、前歯および第一大臼歯に局限した骨吸収、特定の細菌の関与、プラーク付着量と関係がないこと、罹患者の人種特異性(アフリカ系人種)、家族内集積など、慢性歯周炎と異なるきわめて特徴的な所見を示すことが明らかとなっている。本疾患罹患者の歯周ポケットからグラム陰性桿菌 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* が多く単離され、さらに北西アフリカでの臨床疫学的研究において、AgP 患者では *A. actinomycetemcomitans* の中でも外毒素ロイコトキシン(LtxA)高産生株である、JP2 クローンの感染が非常に強く関与していることが明らかにされてきた。その発症には LtxA が強く関与することが知られている。

一方、関節リウマチ(RA)は自己抗原にリンパ球が反応することで惹起される自己免疫疾患と考えられているが、RA 特異的にみられる免疫異常として、自己抗体である抗シトルリン抗体の存在がある。シトルリン化とはアルギニンが PAD (peptidyl arginine deiminase) という酵素によりシトルリンに変化することであり、基質タンパク質としてはピメンチン、フィブリノーゲン、 α -エノラーゼ、II 型コラーゲンなどがある。RA 関節では自己抗原であるシトルリン化タンパク質が多く存在し、RA 患者血清における抗シトルリン抗体の存在は RA 発症に特異的な現象として知られ、診断マーカーとなっている。

歯周炎と RA の関係がいわれて久しいが、近年 AgP の原因菌である *A. actinomycetemcomitans* の産生する LtxA が好中球のシトルリン化を惹起することが明らかにされた(Konig FM., et al. Sci Trans Med, 2016)。また、歯周炎患者の歯肉溝浸出液にみられるシトルリン化タンパク質と RA 患者の滑液にみられるシトルリン化タンパク質は大部分がオーバーラップすることが報告されている。このことは、*A. actinomycetemcomitans* の LtxA が RA を惹起する可能性を示唆するものである。また、LtxA の中和抗体は好中球のシトルリン化を濃度依存的に阻害することも確認されている。

このように、*A. actinomycetemcomitans* の産生する LtxA は AgP および RA に作用することが考えられるため、LtxA に対する抗体産生を誘導する能動免疫は、AgP および RA の制圧に有効である可能性がある。本研究では、これまで開発されていない LtxA の中和抗体を誘導するワクチンを世界に先駆け開発することにより、AgP を抑制し、さらに好中球のシトルリン化を抑制することで RA 発症を抑制するという仮説を立て、それについて検証する。

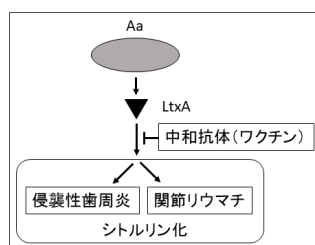


図1 中和抗体による疾患制御の仮説

2. 研究の目的

LtxA を免疫源としたワクチンを開発し、ワクチンによる侵襲性歯周炎および RA 発症の制圧を目的とする。

これまで、歯周病ワクチンの開発が試みられてきたが、未だに実用化されず、歯周疾患制圧に有効なワクチンは現在開発されていない。ワクチンの免疫源として、歯周病細菌の付着線毛や外

膜小胞（ベシクル）、菌体表層の莢膜様多糖抗原および莢膜、プロテアーゼ、不活化死菌体などが研究されてきた。しかし、これらの免疫源を利用したワクチンは実験では成功しても実用化には至っていないのが現状である。このように歯周病ワクチンが奏功しない理由の1つとして、血中のIgG抗体は歯肉溝を介して歯周局所に送達されるが、歯周病細菌が歯周ポケット内でバイオフィームあるいは凝集塊を形成しているため、バイオフィームや凝集塊の内部に生息する細菌の菌体成分に到達できず、作用出来ないことがあげられる（図2）。

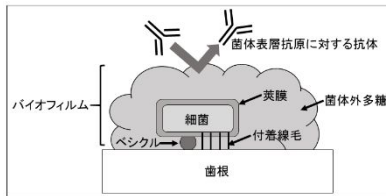


図2 現行の歯周病ワクチンが奏功しにくい仮説

そこで、我々は *A. actinomycetemcomitans* の産生する外毒素に注目した。外毒素は液性因子であるため、細菌から分泌された後、血中を遊離して標的レセプターに結合して作用する。外毒素はこのように血中に存在し、菌体成分のようにバイオフィームの菌体外多糖に被覆されていないため、抗体の作用が及びやすい。その外毒素に対する抗毒素抗体を誘導する歯周病ワクチンの開発はこれまで報告されていない。そこで今回我々は世界初の外毒素を標的とした歯周病ワクチンの開発を行うこととした。

A. actinomycetemcomitans は現在分離同定されている口腔細菌で唯一外毒素を産生する細菌種である。口腔細菌のほとんどがバイオフィーム内に存在し、菌体外多糖内に封鎖されることから、付着線毛など細菌の病原性因子は抗体の作用から遮断されている。しかし、*A. actinomycetemcomitans* の産生する LtxA は菌体外多糖の影響を受けないため、中和抗体が作用しやすいと考えた。このことは、ワクチン開発において強力なアドバンテージとなる。また、*A. actinomycetemcomitans* の LtxA が RA の発症と密接な関連のあるシトルリン化タンパク質の生成に関与していることから、本ワクチンが世界初の関節リウマチワクチンとして RA の抑制に作用する可能性もある。さらに、LtxA 上の LFA-1 との結合領域は受容体との結合ドメインで、毒性のあるドメインでないことから、LtxA の結合領域だけをワクチンとすれば、生体に無害な非常に安全なワクチンとなる。このように、*A. actinomycetemcomitans* の LtxA を免疫源としたワクチンの発想はこれまで全く報告されておらず、申請者のグループが世界に先駆けて行うものである。

3. 研究の方法

(1) LtxA と受容体の結合領域の X 線結晶構造解析による解明

LtxA の二次構造および受容体との結合の概略は図3の通りで、LtxA は CD14 陽性細胞の LFA-1 (CD11a と CD18 のヘテロダイマー) を受容体とすることが明らかにされている。しかし、図3の様に、LtxA 上の LFA-1 との結合ドメインは推定されているものの、LtxA および CD11a, CD18 との正確な結合領域は不明である。そこで、X 線結晶解析により LtxA と CD11a/CD18 のそれぞれの結合領域を正確に解明する。

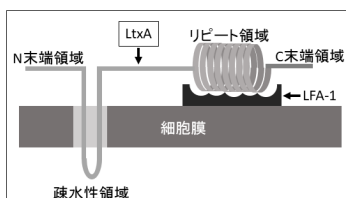


図3 LtxA の LFA-1 受容体への結合

LtxA は 1056 アミノ残基からなる分子量 116 kDa の巨大分子であり、タンパク質全体を結晶化するのが難しいため、結合領域を含む断片とウイルス発現ベクターを用いて培養細胞に発現させたりコンビナント CD11a および CD18 分子との結合を解析する。

(2) ヒト LFA-1 受容体を発現したトランスジェニックマウスの作成

LtxA と LFA-1 の結合は種特異性が高く、LtxA はヒト LFA-1 と結合するが他の動物種の LFA-1 とは結合しない。このため、ヒト以外にワクチンの効果を評価できる実験動物が存在しない。そこで、C57BL/6 マウスの CD11a と CD18 遺伝子をノックアウト後、ヒトの CD11a と CD18 遺伝子を遺伝子導入する。このトランスジェニックマウスを作成することにより、LtxA 感受性マウスを得ることができる。本感受性マウスを用いた、*A. actinomycetemcomitans* の口腔内投与による実験的歯周炎あるいはコラーゲン関節炎発病モデルで、ワクチンの有無による歯周炎および関節炎病態の抑制効果を評価することでワクチンの効果を確認できる。

(3) LtxA の破骨細胞への直接作用の解析

ヒト CD14 陽性細胞の破骨細胞への分化過程における LtxA の影響を解析した。ヒト末梢血単核細胞 (hPBMC) から単離した CD14 陽性細胞を M-CSF、RANKL 存在下で培養し、同時に LtxA を添加し、破骨細胞数を測定した。次に、分化した破骨細胞への LtxA の影響を調べる目的で成熟破骨細胞に LtxA を添加し、その細胞数への影響を解析した。さらに、LtxA の受容体である LFA-1 (CD11a/CD18) の発現を CD14 陽性細胞から破骨細胞への分化過程ごとに解析した。また、hPBMC に LtxA が与える影響を Trypan Blue 法を用いて検討すると共に、LFA-1 の発現について定量的な検討を実施した。

4. 研究成果

(1) LtxA と LFA-1 の結合領域の同定

当初予定していた LtxA タンパク質の結晶化を JAXA の協力の下に行ったが、結晶化できなかった。LtxA は分子量 116 kDa の巨大分子であり、タンパク質全体を結晶化するのが難しいため、結合領域と推定されるリピート領域のみの組換えタンパク質の作製を試みたが、組み換えタンパク質の精製はできなかった。そこで、LtxA は分割せず、LtxA とレンチウイルス発現ベクターを用いて培養細胞に発現させたりコンビナント CD11a, CD18 分子の結合を解析した。LtxA の結合領域と推定されるリピート領域と培養細胞に発現させたりコンビナント CD11a, CD18 分子の結合の解析を試みたが、CD18 分子が細胞表面への発現がみられず、解析不能であった。そこで、精製 CD11a, CD18 分子と LtxA との結合について表面プラズモン共鳴分析装置 Biacore を用いて解析したところ、CD11a, CD18 各分子とはそれぞれ結合が見られなかった。そこで、CD11a, CD18 を混在させた状態で結合を解析したところ、LtxA との結合が確認された。このことから、LtxA が結合する受容体形成において、CD11a, CD18 の両者によって形成される受容体配列が重要であることが明らかになった (図 4)。以上の結果から、LtxA の LFA-1 (CD11a, CD18 のヘテロダイマー) への結合には CD11a, CD18 の両者が必要であり、これらのネイティブな立体構造により形成される受容体配列が必須であることが明らかになった。

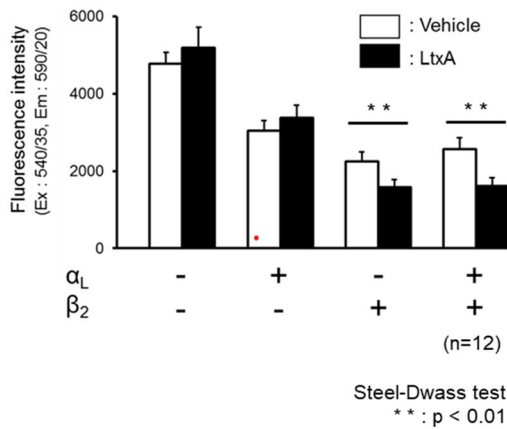


図4 CD11a (α_L), CD18 (β₂)分子のマウス線維芽細胞への発現と LtxA による細胞毒性

(2) LtxA の破骨細胞への作用

これまで Aa の産生するロイコトキシン(LtxA)の単球への作用は報告されているが、破骨細胞形成への影響は報告されていない。そこで本研究では、Aa が産生する LtxA のヒト破骨細胞への影響について解析した。

まず、ヒト単球の破骨細胞への分化過程における LtxA の影響を解析した。ヒト末梢血から単離した CD14 陽性細胞を M-CSF、RANKL 存在下で培養し、同時に LtxA を添加し、破骨細胞数を測定した。次に、分化した破骨細胞への LtxA の影響を調べる目的で成熟破骨細胞に LtxA を添加し、その細胞数への影響を解析した。さらに、LtxA の受容体である LFA-1 (CD11a/CD18) の発現について単球から破骨細胞への分化過程ごとに解析した。

LtxA 投与群では単球から破骨細胞への分化を濃度依存的に抑制した。また、LtxA を熱失活した群では、破骨細胞への分化促進および抑制は認められなかった。さらに、分化した成熟破骨細胞に LtxA を投与したところ、濃度依存的に破骨細胞数の減少を認めたが、熱失活した LtxA を作用させた場合には破骨細胞数への影響は認められなかった(図5)。また、ヒト単球から破骨細胞へ分化する過程での LFA-1 の発現量を解析する目的で、CD11a/CD18 それぞれの mRNA を定量したところ、いずれの発現量も変動が認められなかった。

以上の結果から、Aa が産生する LtxA は単球から破骨細胞への分化過程全てにおいて同程度に、抑制的に作用することが明らかになった。

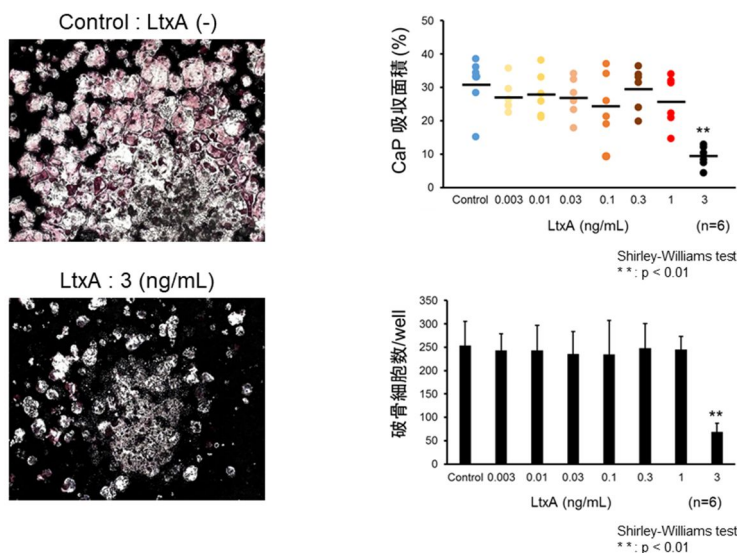


図5 LtxA の成熟破骨細胞への影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Dewake N, Ma X, Sato K, Nakatsu S, Yoshimura K, Eshita Y, Fujinaka H, Yano Y, Yoshinari N, Yoshida A.	4. 巻 65
2. 論文標題 -Glycyrrhetic acid inhibits the bacterial growth and biofilm formation by supragingival plaque commensals.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 343-351
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1348-0421.12884	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 濱田昌子、五味満裕、吉田明弘	4. 巻 63
2. 論文標題 オートインデューサー-2阻害を介したヒノキチオールのPorphyromonas gingivalisへの作用機序解析.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯周病学会誌	6. 最初と最後の頁 183-189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2329/periodo.63.183	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 Miyoshi T, Oge S, Nakata S, Ueno Y, Ukita H, Kousaka R, Miura Y, Yoshinari N, Yoshida A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Gemella haemolysans inhibits the growth of the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports.	6. 最初と最後の頁 11742
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-91267-3	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 Yoshida A, Bouziane A, Erraji S, Lakhdar L, Rhissassi M, Miyazaki H, Ansai T, Iwasaki M, Ennibi O.	4. 巻 57
2. 論文標題 Etiology of aggressive periodontitis in individuals of African descent.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Dental Science Review.	6. 最初と最後の頁 20-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdsr.2020.12.001.	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 Hiyoshi T, Domon H, Maekawa T, Nagai K, Tamura H, Takahashi N, Yonezawa D, Miyoshi T, Yoshida A, Tabeta K, Terao Y.	4. 巻 63
2. 論文標題 Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces detachment and death of human gingival epithelial cells and fibroblasts via elastase release following leukotoxin-dependent neutrophil lysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 100-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12672.	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 Nakano M, Yoshida A, Wakabayashi H, Tanaka M, Yamauchi K, Abe F, Masuda Y.	4. 巻 54
2. 論文標題 Effect of tablets containing lactoferrin and lactoperoxidase on gingival health in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Periodontal Res.	6. 最初と最後の頁 702-708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12679.	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 吉田明弘	4. 巻 24
2. 論文標題 口腔細菌叢とう蝕の関係 基礎編	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児歯科臨床	6. 最初と最後の頁 18-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hamada S, Gomi M, Yoshida A.	4. 巻 14
2. 論文標題 Hinokitiol Acting against Porphyromonas gingivalis; By Inhibiting Autoinducer-2: A Short Communication	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals and Essences of Dentistry	6. 最初と最後の頁 1000241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/0976-156X.23.14.241	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19件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大堀千郷、三好智博、吉田明弘
2. 発表標題 歯周病原菌と競合する微生物：その探索と発見
3. 学会等名 第91回 松本歯科大学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xiangtao Ma, Takefumi Ikeda, Hironao Asahina, Nanae Dewake, Tadashi Ogasawara, Akihiro Yoshida, Nobuo Yoshinari
2. 発表標題 Oral and intestinal microflora with centenarians and 80-year-olds according to their functional independence in nursing homes
3. 学会等名 第64回 秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Yoshida
2. 発表標題 Virulence factors of <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> and their etiologic significance in aggressive periodontitis
3. 学会等名 第94回 日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田明弘
2. 発表標題 新型コロナウイルスの変異株と病原性
3. 学会等名 令和3年度 甲信越北陸口腔保健研究会 第32回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Miyoshi, Satoshi Nakata, Shogo Oge, Yuji Ueno, Hidehiko Ukita, Reiko Kousaka, Nobuo Yoshinari, Akihiro Yoshida
2. 発表標題 Hemolytic Gemella is Associated with Suppression of Periodontal Disease
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好智博、中田智是、大毛将吾、植野裕司、浮田英彦、高坂怜子、吉成伸夫、吉田明弘
2. 発表標題 Gemellaの口腔内における役割
3. 学会等名 第51回レンサ球菌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦佑樹、中田智是、大毛翔吾、植野裕司、浮田英彦、高坂怜子、町野惇、三好智博、吉成伸夫、吉田明弘
2. 発表標題 溶血性細菌Gemellaの特性と歯周疾患との関連性
3. 学会等名 第88回松本歯科大学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 出分菜々衣、石岡康明、田口 明、内田啓一、吉田明弘、吉成伸夫
2. 発表標題 総頸動脈分岐部石灰化の有無と歯周病による歯槽骨吸収との関連についての臨床的研究～医科歯科連携における画像診断利用の有用性について～
3. 学会等名 第35回歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦佑樹、中田智是、大毛翔吾、植野裕司、浮田英彦、高坂怜子、町野惇、三好智博、吉成伸夫、吉田明弘
2. 発表標題 溶血性Gemellaが歯周病細菌Porphyromonas gingivalisに与える影響
3. 学会等名 第102回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朝比奈滉直、秋枝俊江、宮原康太、谷口 誠、松村康平、吉田明弘、小笠原正
2. 発表標題 経管栄養患者における剥離上皮膜と口腔細菌叢 次世代シーケンスによる解析
3. 学会等名 第102回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋枝俊江、朝比奈滉直、吉田明弘、小笠原正
2. 発表標題 経管栄養患者と経口摂取者の口腔・咽頭細菌叢の検索 次世代シーケンスによる解析
3. 学会等名 第102回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上昭彦、ファトミ・ザファー、吉田明弘、香山不二雄
2. 発表標題 パキスタンにおける低体重児出産と妊婦口内細菌叢
3. 学会等名 第102回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 卓、塩屋幸樹、平岡行博、谷口奈央、吉成伸夫、安細敏弘、吉田明弘
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisのメチオニン - リアーゼはL-システインを基質とした硫化水素産生酵素の1つであり、同細菌が産生する硫化水素はマウスの膿瘍形成を促進する
3. 学会等名 第102回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好智博、吉成伸夫、吉田明弘
2. 発表標題 口腔内における溶血性Gemellaと歯周病細菌P. gingivalisの関連性
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 出分菜々衣、石岡康明、田口 明、吉田明弘、吉成伸夫
2. 発表標題 歯槽骨吸収と総頸動脈分岐部石灰化との関連について
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朝比奈滉直、秋枝俊江、宮原康太、谷口 誠、松村浩平、吉田明弘、小笠原正
2. 発表標題 経管栄養患者における剥離上皮膜と口腔細菌叢 次世代シーケンスによる解析
3. 学会等名 第3回オーラルサイエンス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 出分菜々衣, 石岡康明, 田口 明, 内田啓一, 吉田明弘, 吉成伸夫
2. 発表標題 CT画像診断による頸動脈石灰化と歯周病の関連性についての臨床的研究
3. 学会等名 第14回日本歯周病学会中部地区大学・日本臨床歯周病学会中部支部合同研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xiangtao Ma, Nobuo Yoshinari, Akihiro Yoshida
2. 発表標題 Comparison of oral and gut microflora in octogenarians and centenarians in relation to functional independence
3. 学会等名 第4回 オーラルサイエンス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相良 献, 吉田明弘, 安細敏弘
2. 発表標題 ナノバブル水の曝露による唾液細菌叢への影響に関する予備的検討
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

〔図書〕 計3件

1. 著者名 吉田明弘	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 315
3. 書名 口腔微生物学・免疫学, 第5版	

1. 著者名 吉田明弘、中野 学、若林裕之、山内恒治、阿部文明、増田裕次	4. 発行年 2019年
2. 出版社 アイ・ケイ・コーポレーション	5. 総ページ数 132
3. 書名 ラクトフェリン2019	

1. 著者名 吉田明弘	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 344
3. 書名 口腔保健・予防歯科学	

〔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	阪本 泰光 (Sakamoto Yasumitsu) (00349036)	岩手医科大学・薬学部・准教授 (31201)	
研究分担者	吉成 伸夫 (Yoshinari Nobuo) (20231699)	松本歯科大学・歯学部・教授 (33602)	
研究分担者	三好 智博 (Miyoshi Tomohiro) (60534550)	松本歯科大学・歯学部・講師 (33602)	

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	宇田川 信之 (Udagawa Nobuyuki) (70245801)	松本歯科大学・歯学部・教授 (33602)	
研究 分 担 者	高橋 晋平 (Takahashi Shinpei) (20805014)	松本歯科大学・歯学部・助手 (33602)	

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