

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06862

研究課題名(和文) 歯周病による心疾患発症メカニズムとEpac1の治療標的としての可能性

研究課題名(英文) Mechanism of cardiac disease induced by periodontal disease and its therapeutic target of Epac1

研究代表者

奥村 敏 (Okumura, Satoshi)

鶴見大学・歯学部・教授

研究者番号：60233475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：C57BL/6/Jマウスを用いて、Control群、Porphyomonas gingivalis 由来LPS (PG-LPS)群、TLR4シグナル阻害薬(TAK-242)投与群、LPS+TAK群を作成した。PG-LPS投与群の心機能は有意に低値、RIP3・NOX4の発現量は有意に増加、心臓線維化領域は増加、筋小胞体でCa<sup>2+</sup>調節に重要なホスホランバン、リアノジン受容体のリン酸化は有意に増加した。PG-LPS群で確認されたこれらの心機能障害はTLR4シグナル阻害薬(TAK-242)の併用投与により保護された。PG-LPSは、TLR4シグナルを介して心機能障害を誘導していることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病と心疾患の関連性については、疫学的に関連があるという報告は多いが、一方で最近米国心臓病協会(AHA)より、因果関係について断定できる確証はないことが報告された(Lockhart PB et al. Circulation 2021)。本研究より歯周病の罹患を予防することは、健康寿命の延伸に重要であることが理解されれば、欧米諸国に比較して低い我国の歯科検診受診率は向上し(スウェーデン90%、アメリカ80%、イギリス70%、日本6%)、日本歯科医師会と厚生労働省が推進する8020運動(80歳以上でも自分の歯を20本以上保つことで豊かな人生を)の達成率増加にも貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：Lipopolysaccharide (LPS) is well known to activate Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling and induce cardiac dysfunctions. The aim of the present study was to investigate the effects of LPS derived from Porphyomonas gingivalis (PG-LPS) on cardiac function in mice with or without an inhibitor of TLR4 signaling (TAK-242) for 4 weeks. Mice were divided into 4 groups: 1) Control 2) PG-LPS-treated group, 3) TAK-242-treated group, and 4) PG LPS+TAK-treated groups. We first examined cardiac function by echocardiography and found that cardiac function was significantly decreased by the treatment of PG-LPS, but TAK-242 protected the dysfunction. Cardiac fibrosis (Masson-trichrome staining) and myocyte apoptosis (TUNEL staining) were significantly increased by the treatment of PG-LPS, but TAK-242 blocked these changes. These data suggest that chronic PG-LPS infusion might play an important role for the development of cardiac dysfunction via activation of TLR4 signaling.

研究分野：生理学

キーワード：歯周病 アポトーシス 線維化 細胞内伝達

## 1. 研究開始当初の背景

疫学研究から、歯周病は様々な全身性疾患の発症と進行に関与していることが示唆されている。とりわけ死亡原因が第2位の虚血性心疾患との関連については数多くが報告されている。歯周病が心疾患を誘導するメカニズムとして、1) 歯周病菌が歯肉血管から血液中に入り心臓を誘導する経路と、2) *Porphyromonas gingivalis* 由来のリポポリサッカライド (PG-LPS) の刺激を受けてマクロファージが産生するサイトカインが心臓を誘導する経路が指摘されているが分子レベルでの解析は不十分である (Kinase DF et al. Nat Rev Dis Primers 2017)。

PG-LPS は当初 Toll-like receptor 2 (TLR2) の選択的なアゴニストと考えられていたが、最近の研究から TLR2 ではなく、TLR4 の選択的なアゴニストとして作用し、サイトカインシグナルを活性化することが明らかにされた (Nativel B et al. Sci Rep 2017; Sawada N et al. Clin Exp Immunol 2007; Ogawa T et al. Front Biosci 2007)。

歯周病患者では PG-LPS が高値であること、心筋細胞の膜表面には TLR4 が発現しているという事実より、歯周病に起因する心疾患の発症のメカニズムとして PG-LPS による TLR4 への慢性持続的な刺激が重要な役割をはたしていると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は「PG-LPS による心筋細胞に発現する TLR4 の慢性刺激が心疾患発症を促進する」という仮説を検証することである。

高齢化に伴う生活範囲の狭まりならびに精神面の不安定さから口腔機能管理に対する自己関心度が低くなり、歯周病や残存歯数の低下による口腔機能の軽微な虚弱状態を示す段階がオーラル・フレイルである。オーラル・フレイルは、心肺機能低下、運動障害、栄養障害、要介護状態に至る全身性フレイルの前段階に位置する新しい概念である。

本研究の仮説が検証されれば、「歯周病の予防は高齢者の心疾患発症を予防して要介護状態への移行を予防できる」という概念を分子レベルで解明する研究の先駆けになる。さらに歯周病は心疾患以外に、糖尿病、高血圧、認知症などの全身性フレイルの基礎疾患との関連性が指摘されている。本研究で提案されている研究計画は、歯周病と全身性フレイルの関連性を分子レベルで解明する新しい研究手法の代表例になる。

## 3. 研究の方法

雄 12 週令の野生型マウス (C57BL/6) を用いて、Control 群、PG-LPS (0.8 mg/kg/day) を 14 日間皮下投与を行う PG-LPS 投与群、TLR4 選択的遮断薬 ((6R)-6-[N-(2-chloro-4-fluorophenyl)sulfamoyl] cyclohex-1-ene-1-carboxylate; TAK-242 3mg/kg) 投与群、PG-LPS+TAK-242 併用投与群の 4 群を作成した。なお PG-LPS は給水ボトルに懸濁して経口投与、TAK-242 は皮下投与でマウスに薬剤を投与した。

## 4. 研究成果

血中サイトカイン濃度に PG-LPS が及ぼす影響

炎症誘発性サイトカインとしてインターロイキン 6、インターロイキン-1 $\beta$ 、インタ

ーロイキン 10、インターロイキン 17、インターフェロン  $\alpha$  ならびに血小板由来増殖因子 BB (platelet-derived growth factor-BB; PDGF) と血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) の血中濃度を Bio-Plex マルチプレックスイムノアッセイ (Bio-Rad) により測定したが 4 群間で有意差は見られなかった。

#### PG-LPS が心機能に及ぼす影響

PG-LPS が心機能に及ぼす影響について、心エコーを用いて PG-LPS 投与 1 週後と 4 週後に心拍出量 (ejection fraction: EF) と左室内径短縮率 (fractional shortening: FS) を指標に評価した。

PG-LPS 投与 1 週後に、EF ならびに FS ともに、Control 群に比較して PG-LPS 群で有意に低値を示した (EF: Control [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $67 \pm 0.5$  vs.  $58 \pm 1.2$  %,  $P < 0.01$ ; FS: Control [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $32 \pm 0.3$  vs.  $26 \pm 0.7$  %,  $P < 0.01$ )。しかしながら PG-LPS+TAL242 群では PG-LPS による心機能低下は有意に抑制されていた (EF: PG-LPS [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS+TAK-242 [ $n = 7$ ]:  $57 \pm 1.0$  vs.  $61 \pm 0.6$  %,  $P < 0.05$ ; FS: PG-LPS [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS+TAK-242 [ $n = 7$ ]:  $26 \pm 0.7$  vs.  $28 \pm 0.4$  %,  $P < 0.05$ )。なお PG-LPS 投与 4 週後も TAK242 併用群で PG-LPS による心機能の低下は有意に抑制されていた。

以上の結果は PG-LPS を慢性投与することで作成される歯周病マウスモデルで観察される心機能低下は TLR4 を介して誘導されることを示唆している。

#### 心筋重量、肺重量、肝臓重量に PG-LPS が及ぼす影響

PG-LPS が心肥大、肺うっ血、肝うっ血に及ぼす影響を評価するため、心臓、肺、肝臓の重量を測定した。心臓、肺、肝臓の重量は、それぞれ心重量/脛骨比、肺重量/脛骨比、肝重量/脛骨比で補正した。その結果心重量/脛骨比 (PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $7.5 \pm 0.3$ , TAK [ $n = 7$ ]:  $7.2 \pm 0.5$ , PG-LPS + TAK-242 [ $n = 7$ ]:  $7.7 \pm 0.3$ , all NS [ $P > 0.05$ ] vs. Control [ $n = 7$ ;  $7.5 \pm 0.4$  g] each)、肺重量/脛骨比 (PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $8.9 \pm 0.4$ , TAK [ $n = 7$ ]:  $9.2 \pm 0.3$ , PG-LPS + TAK-242 [ $n = 7$ ]:  $9.0 \pm 0.2$  mg/mm, all NS [ $P > 0.05$ ] vs. Control [ $n = 7$ ;  $8.6 \pm 0.3$  mg/mm)、肝重量/脛骨比 (PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $85.1 \pm 3.1$ , TAK [ $n = 7$ ]:  $73.1 \pm 2.9$ , PG-LPS + TAK-242 [ $n = 7$ ]:  $73.2 \pm 3.6$  mg/mm, all NS [ $P > 0.05$ ] vs. Control [ $n = 7$ ;  $80.3 \pm 2.9$  mg/mm]) のいずれも 4 群間で有意差がみられなかった。

これらのデータは PG-LPS ならびに TAK-242 のいずれの薬剤もこの実験で使用している投与量では心肥大、肺うっ血、肝うっ血には影響を与えないことが示唆している。

#### 心臓線維化に PG-LPS が及ぼす影響

マッソントリクローム染色を行い、PG-LPS が心臓の線維化に及ぼす影響について検討した。その結果 PG-LPS は、Control 群に比較して心臓線維化領域は有意に増加していた (Control [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $0.9 \pm 0.2$  vs.  $2.9 \pm 0.4$  %,  $P < 0.01$ )。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では心臓線維化領域の増加は PG-LPS 群に比較して有意に減少していた (PG-LPS [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS+TAK-242 [ $n = 7$ ]:  $2.9 \pm 0.4$  vs.  $1.1 \pm 0.1$  %,  $P < 0.01$ )。

さらに心臓線維化の指標として p44/42MAPK (ERK) のリン酸化と  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) の発現量を調べた。その結果 PG-LPS 群では Control 群に比較していずれのパラメータも有意に増加していた (ERK: Control [ $n = 5$ ] vs. PG-LPS [ $n = 5$ ]:  $100 \pm 8.8$  vs.  $170 \pm 13$  %,  $P < 0.05$ ;  $\alpha$ -SMA: Control [ $n = 4$ ] vs. PG-LPS [ $n = 4$ ]:  $100 \pm 13$  vs.  $167 \pm 24$  %,  $P$

< 0.05)。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では PG-LPS 群に比較して、ERK ならびに  $\alpha$ -SMA の増加は有意に抑制されていた (ERK: PG-LPS [ $n = 5$ ] vs. PG-LPS+TAK-242 [ $n = 6$ ]:  $170 \pm 13$  vs.  $108 \pm 5.9$  %,  $P < 0.05$ ;  $\alpha$ -SMA: PG-LPS [ $n = 4$ ] vs. PG-LPS+TAK-242 [ $n = 4$ ]:  $167 \pm 24$  vs.  $59 \pm 10$  %,  $P < 0.01$ )。

以上のデータは PG-LPS は、TLR4 シグナルを介して心臓線維化を誘導していることを示唆している。

#### 心筋細胞のアポトーシスに PG-LPS が及ぼす影響

タネル染色を行い、PG-LPS が心筋細胞のアポトーシスに及ぼす影響について検討した。その結果 PG-LPS 群は、Control 群に比較してアポトーシス陽性心筋細胞の割合は有意に増加していた (Control [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $0.9 \pm 0.1$  vs.  $6.6 \pm 1.3$  %,  $P < 0.01$ )。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では PG-LPS 群に比較してアポトーシス陽性心筋細胞の増加は有意に抑制されていた (PG-LPS [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS+TAK-242 [ $n = 7$ ]:  $6.6 \pm 1.3$  vs.  $2.0 \pm 0.5$  %,  $P < 0.01$ )。

抗アポトーシス作用を示す B cell lymphoma 2 (BCL-2)の発現量に関しても検討を行った。その結果 PG-LPS 群では Control 群に比較して BCL-2 の発現量は有意に減少していた (Control [ $n = 5$ ] vs. PG-LPS [ $n = 5$ ]:  $100 \pm 6.2$  vs.  $75 \pm 2.9$  %,  $P < 0.05$ )。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では PG-LPS 群に比較して BCL-2 の発現量の減少は有意に抑制されていた (PG-LPS [ $n = 5$ ] vs. PG-LPS + TAK-242 [ $n = 5$ ]:  $75 \pm 2.9$  vs.  $108 \pm 4.0$  %,  $P < 0.01$ )。

以上のデータは PG-LPS は、TLR4 シグナルを介して心筋細胞のアポトーシスを誘導していることを示唆している。

#### 心筋細胞の酸化ストレスに PG-LPS が及ぼす影響

TLR4 シグナルは活性酸素の産生を増加することで酸化ストレスを含むシグナルを活性化させることが報告されている (Zhao H et al. J Mol Cell Cardiol 2016)。以上の先行研究結果にもとずき PG-LPS が心筋細胞の酸化ストレスに及ぼす影響を 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 免疫染色で評価した。その結果 PG-LPS 群の 8-OHdG 染色陽性の心筋細胞の割合は Control 群に比較して有意に増加していた (Control [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $2.5 \pm 0.3$  vs.  $19.0 \pm 1.4$  %,  $P < 0.01$ )。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では PG-LPS 群に比較して 8-OHdG 染色陽性の心筋細胞の増加は有意に抑制されていた (PG-LPS [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS+TAK-242 [ $n = 7$ ]:  $19.0 \pm 1.4$  vs.  $9.2 \pm 0.5$  %,  $P < 0.01$ )。

Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-4 (NOX4) の生理機能の1つとして心筋細胞内 ROS 産生機能が知られている酵素である (Zhao W et al. Redox Biol 2017)。心筋細胞における NOX の主要なサブタイプは NOX2 と NOX4 である。そこで我々は NOX2 と NOX4 の発現量についてウエスタンブロッティングを用いて測定した。その結果 PG-LPS 群は、Control 群に比較して NOX4 の発現量は有意に増加していた。(Control [ $n = 5$ ] vs. PG-LPS [ $n = 5$ ]:  $100 \pm 18$  vs.  $169 \pm 19$  %,  $P < 0.05$ )。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では PG-LPS 群に比較して NOX4 の増加は有意に抑制されていた (PG-LPS [ $n = 5$ ] vs. PG-LPS + TAK-242 [ $n = 5$ ]:  $169 \pm 19$  vs.  $92 \pm 10$  %,  $P < 0.01$ )。一方 NOX2 に関しては 4 群間で有意差は確認されなかった。

以上のデータは PG-LPS は、TLR4-NOX4 シグナルを活性化して心筋細胞の酸化スト

レスを誘導していることを示唆している。

#### 心筋細胞のネクロトーシスに PG-LPS が及ぼす影響

NOX4 由来の ROS は内皮細胞においてネクロトーシスを誘導する主要な構成因子である receptor-interacting protein 3 (RIP3) を活性化することが報告されている (Zhao W et al. Redox Biol 2017)。そこで我々は RIP3 のリン酸化 (Thr-231/Ser-232) を調べた。その結果 PG-LPS 群は、Control 群に比較して RIP3 のリン酸化は有意に増加していた (Control [ $n = 5$ ] vs. PG-LPS [ $n = 4$ ]:  $100 \pm 6.8$  vs.  $177 \pm 15$  %,  $P < 0.05$ )。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では PG-LPS 群に比較して RIP3 のリン酸化の増加は有意に抑制されていた (PG-LPS [ $n = 4$ ] vs. PG-LPS ± TAK-242 [ $n = 5$ ]:  $177 \pm 15$  vs.  $86 \pm 21$  %,  $P < 0.01$ ,  $n = 5$ )。

#### カルモデュリンキナーゼ II (CaMKII) の活性化に PG-LPS が及ぼす影響

CaMKII は RIP3 の下流に存在する因子の 1 つであることが報告されている (Zhang T et al. Nat Med 2016)。そこで我々は CaMKII のリン酸化 (Thr-286) と酸化型 CaMKII (ox-CaMKII) について調べた。その結果 PG-LPS 群は、Control 群に比較してリン酸化 CaMKII ならびに ox-CaMKII とも有意に増加していた (CaMKII (Thr-286): Control [ $n = 6$ ] vs. PG-LPS [ $n = 5$ ]:  $100 \pm 12.1$  vs.  $213 \pm 25$  %,  $P < 0.05$ ; ox-CaMKII: Control [ $n = 4$ ] vs. PG-LPS [ $n = 4$ ]:  $100 \pm 20$  vs.  $412 \pm 72$  %,  $P < 0.01$ )。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では PG-LPS 群に比較してリン酸化 CaMKII ならびに ox-CaMKII のいずれの発現量も有意に減少していた。

以上の結果より PG-LPS は TLR4/RIP3/CaMKII シグナルを活性化することが示唆された。

筋小胞体膜に存在して細胞内  $Ca^{2+}$  調節に関与するホスホランバン (phospholamban; PLN) ならびにリアノジン受容体 (ryanodine receptor 2; RyR2) のリン酸化に及ぼす影響

NOX4 由来の活性酸素は筋小胞体膜に存在するホスホランバン (PLN; Thr-17) ならびにリアノジン受容体 (Ser-2814) の活性化 (RyR2; リン酸化) の異常を誘導して心臓リモデリングならびに心機能障害を誘導することが報告されている (Chen WJ et al. J Mole Cell Cardiol 2019)。そこで我々は PLN のリン酸化 (Thr-17) ならびに RyR2 のリン酸化 (RyR2; Ser-2814) について調べた。その結果 PG-LPS 群は、Control 群に比較してリン酸化した PLN ならびに RyR2 は有意に増加していた (PLN; Control [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS [ $n = 7$ ]:  $100 \pm 34$  vs.  $824 \pm 279$  %,  $P < 0.05$  vs. Control; RyR2; Control [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS [ $n = 6$ ]:  $100 \pm 9.6$  vs.  $161 \pm 14.2$  %,  $P < 0.05$  vs. Control)。しかしながら PG-LPS+TAK242 群では PG-LPS 群に比較してリン酸化した PLN ならびに RyR2 のいずれの発現量についても有意に減少していた (PLN: PG-LPS [ $n = 7$ ] vs. PG-LPS + TAK-242 [ $n = 4$ ]:  $824 \pm 279$  vs.  $320 \pm 123$  %,  $P < 0.05$ ; RyR2: PG-LPS [ $n = 6$ ] vs. PG-LPS + TAK-242 [ $n = 6$ ]:  $161 \pm 14.2$  vs.  $107 \pm 15$  %,  $P < 0.05$ )。

以上の結果より PG-LPS は TLR4/RIP3/CaMKII シグナルを活性化して PLN ならびに RyR2 の過剰なリン酸化を引き起こし心筋細胞内のカルシウム調節の破綻をきたすことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Hayakawa Y, Suita K, Ohnuki Y, Mototani Y, Ishikawa M, Ito A, Nariyama M, Morii A, Kiyomoto K, Tsunoda M, Matsuo I, Kawahara H, Okumura S	4. 巻 72
2. 論文標題 Vidarabine, an anti-herpes agent, prevents occlusal-disharmony-induced cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	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) 10.1186/s12576-022-00826-4	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 Matsuo I, Ohnuki Y, Suita K, Ishikawa M, Mototani Y, Ito A, Hayakawa Y, Nariyama M, Morii A, Kiyomoto K, Tsunoda M, Gomi K, Okumura S	4. 巻 63
2. 論文標題 Effects of chronic Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide infusion on cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 397-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2021.10.001	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 Yagisawa Y, Suita K, Ohnuki Y, Ishikawa M, Mototani Y, Ito A, Matsuo I, Hayakawa Y, Nariyama M, Umeki D, Saeki Y, Amitani Y, Nakamura Y, Tomonari H, Okumura S	4. 巻 15
2. 論文標題 Effects of occlusal disharmony on cardiac fibrosis, myocyte apoptosis and myocyte DNA damage in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0236547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236547	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 Suita K, Yagisawa Y, Ohnuki Y, Umeki D, Nariyama M, Ito A, Hayakawa Y, Matsuo I, Mototani Y, Saeki Y, Okumura S	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of occlusal disharmony on susceptibility to atrial fibrillation in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70791-8	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 Shiozawa K, Mototani Y, Suita K, Ito A, Matsuo I, Hayakawa Y, Kiyomoto K, Tsunoda M, Nariyama M, Ohnuki Y, Okumura S	4. 巻 62
2. 論文標題 Gender differences in eating behavior and masticatory performance: An analysis of the Three-Factor-Eating Questionnaire and its association with the body mass index in healthy subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 359-362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.09.005	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 八木澤由佳、吹田憲治、大貫芳樹、伊藤愛子、梅木大輔、友成博、奥村敏	4. 巻 41
2. 論文標題 実験的咬合異常がマウスの心機能に及ぼす影響について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環制御	6. 最初と最後の頁 38-45
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito A, Ohnuki Y, Suita K, Ishikawa M, Mototani Y, Shiozawa K, Kawamura N, Yagisawa Y, Nariyama M, Nakamura Y, Okumura S	4. 巻 14
2. 論文標題 -adrenergic signaling in masseter muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0215539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0215539	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 Kawamura N, Ohnuki Y, Matsuo I, Suita K, Ishikawa M, Mototani Y, Shiozawa K, Ito A, Yagisawa Y, Hayakawa Y, Nariyama M, Ujiie Y, Gomi K, *Okumura S	4. 巻 69
2. 論文標題 Effects of chronic Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide infusion on skeletal muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 503-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00670-z	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 Shiozawa K, Mototani Y, Suita K, Ito A, Kawamura N, Yagisawa Y, Matsuo I, Hayakawa Y, Nariyama M, Umeki D, Saeki Y, Ohnuki Y, *Okumura S	4. 巻 69
2. 論文標題 Relationship between bite size per mouthful and dental arch size in healthy subjects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 159-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-0630-8	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 Prajapati R, Fujita T, Suita K, Nakamura T, Cai W, Hidaka Y, Umemura M, Yokoyama U, Knollmann BC, Okumura S, Ishikawa Y	4. 巻 83
2. 論文標題 Usefulness of exchange protein directly activated by cAMP (Epac)1-inhibiting therapy for prevention of atrial and ventricular arrhythmias in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 295-303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0743	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 Mototani Y, Okamura T, Goto M, Shimizu Y, Yanobu-Takanashi R, Ito A, Kawamura N, Yagisawa Y, Umeki D, Nariyama M, Suita K, Ohnuki Y, Shiozawa K, Sahara Y, Kozasa T, Saeki Y, Okumura S	4. 巻 470
2. 論文標題 Role of G protein-regulated inducer of neurite outgrowth 3 (GRIN3) in $\beta$ -arrestin 2-Akt signaling and dopaminergic behaviors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plufingers Arch	6. 最初と最後の頁 937-946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2124-1	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 -

1. 著者名 Suita K, Fujita T, Cai W, Hidaka Y, Jin H, Prajapati R, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Knollmann BC, Okumura S, Ishikawa Y	4. 巻 470
2. 論文標題 Vidarabine, an anti-herpesvirus agent, prevents catecholamine-induced arrhythmia without adverse effect on heart function in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plufingers Arch	6. 最初と最後の頁 923-935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2121-4	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 Jin H, Fujita T, Jin M, Kurotani R, Hidaka Y, Cai W, Suita K, Prajapati R, Liang C, Ohnuki Y, Mototani Y, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Okumura S, Ishikawa Y	4. 巻 68
2. 論文標題 Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac dysfunction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 77-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2121-4	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49件(うち招待講演 6件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 松尾一朗、長野孝俊、清本賢一、角田道則、森井彰仲、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 Porphyllomonas gingivalis由来の内毒素による心疾患発症におけるToll様受容体4シグナルの重要性
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 角田通則、松尾一朗、清本賢一、森井彰仲、長野孝俊、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 Porphyllomonas gingivalis由来LPSによる心機能障害に対する抗ウイルス薬ピダラビンの抑制効果
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 伊藤愛子、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、松尾一朗、早川佳男、成山明具美、友成 博、奥村 敏
2. 発表標題 咬合異常によるストレスは、レニン-アンジオテンシン系を介し心筋のアポトーシスを引き起こす
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成山明具美、大貫芳樹、吹田憲治、伊藤愛子、石川美佐緒、松尾一朗、早川佳男、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 Mif <sup>2</sup> 遺伝子変異は酸化ストレスによる咬筋組織リモデリングを誘導する
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清本賢一、吹田憲治、大貫芳樹、松尾一朗、角田通則、森井彰仲、伊藤愛子、石川美佐緒、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 レニン-アンジオテンシン系が歯周病由来LPSによる心筋線維化に及ぼす影響
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森井彰仲、吹田憲治、松尾一朗、伊藤愛子、清本賢一、角田通則、成山明具美、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 酸化ストレス阻害薬（アロプリノール）のPorphyomonas gingivalis 由来LPS（PG-LPS）による心機能障害に対する抑制効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田通則、大貫芳樹、吹田憲治、松尾一朗、早川佳男、清本賢一、森井彰仲、成山明具美、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis由来LPSの慢性投与で発症する心機能障害に対する心臓型アデニル酸シクラーゼの抑制効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成山明具美、奥村 敏、朝田芳信
2. 発表標題 Mif遺伝子変異による咬筋のオートファジー抑制
3. 学会等名 第58回小児歯科学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾一朗、長野孝俊、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis由来の内毒素による心疾患発症におけるToll様受容体4遮断薬の抑制効果
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 早川佳男、吹田憲治、大貫芳樹、石川美佐緒、伊藤愛子、八木澤由佳、松尾一朗、奥村 敏、河原 博
2. 発表標題 口腔ストレスに起因する心疾患に対する抗ヘルペス薬（ピダラビン）の予防効果
3. 学会等名 第40回日本歯科薬物療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 成山明具美、大貫芳樹、吹田憲治、伊藤愛子、石川美佐緒、松尾一朗、早川佳男、梅木大輔、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 Mif遺伝子変異が咬筋における組織リモデリングに及ぼす影響
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾一朗、吹田憲治、早川佳男、清本賢一、角田通則、伊藤愛子、石川美佐緒、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis由来LPSの慢性投与下における $\alpha$ -アドレナリン受容体シグナルを介した心機能低下に対する影響
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 早川佳男、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、伊藤愛子、松尾一朗、清本賢一、角田通則、河原 博、奥村 敏
2. 発表標題 抗ヘルペス薬（ピダラピン）は咬合異常に起因する心機能障害に対して心機能に影響を及ぼすことなく予防効果を示す
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤愛子、大貫芳樹、梅木大輔、吹田憲治、石川美佐緒、八木澤由佳、松尾一朗、早川佳男、友成 博、奥村 敏
2. 発表標題 咬合異常によるストレスはレニンアンジオテンシン系を介し心機能に影響を及ぼす
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ito A, Umeki D, Ishikawa M, Yagisawa Y, Okumura S, Tomonari H
2. 発表標題 Role of renin-angiotensin system for the development of cardiac dysfunction induced by occlusal disharmony
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾一朗、長野孝俊、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis由来のLPSによる心疾患メカニズムの解明
3. 学会等名 第63回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大貫芳樹、吹田憲治、奥村 敏
2. 発表標題 Epac作動薬がマウス心筋の収縮タンパク質リン酸化と収縮性に及ぼす影響
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会/第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吹田憲治、大貫芳樹、奥村 敏
2. 発表標題 咬合不調和のストレスがマウスの心機能に与える影響
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会/第98回日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾一朗、川村直矢、長野孝俊、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis 由来LPSによる心疾患発症における心筋 $\alpha$ 1アドレナリン受容体シグナルの重要性
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 成山明具美、奥村 敏、朝田芳信
2. 発表標題 咬筋における小眼球症関連転写調節因子 ( MITF ) の生理的役割
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤愛子、大貫芳樹、梅木大輔、八木澤由佳、石川美佐緒、中村芳樹、奥村 敏、友成 博
2. 発表標題 1 アドレナリン受容体の咬筋での役割
3. 学会等名 第78回東京矯正歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川佳男、大貫芳樹、吹田憲治、石川美佐緒、伊藤愛子、川村直矢、八木澤由佳、松尾一朗、河原 博、奥村 敏
2. 発表標題 口腔のストレスに起因する心疾患に対する抗ヘルペス薬 ( ビダラビン ) の予防効果
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 伊藤愛子、大貫芳樹、梅木大輔、吹田憲治、石川美佐緒、八木澤由佳、中村芳樹、友成 博、奥村 敏
2. 発表標題 骨格筋細胞の分化が アドレナリン受容体の発現量に及ぼす影響とその生理学的役割
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 八木澤由佳、大貫芳樹、梅木大輔、吹田憲治、伊藤愛子、早川佳男、松尾一朗、中村芳樹、友成 博、奥村 敏
2. 発表標題 咬合異常モデルにおける心臓リモデリングと アドレナリン受容体遮断薬による抑制効果
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 梅木大輔、大貫芳樹、伊藤愛子、八木澤由佳、吹田憲治、石川美佐緒、友成 博、奥村 敏
2. 発表標題 咬合異常マウスの咬筋肥大効果におけるmiRNAの役割
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 成山明具美、大貫芳樹、吹田憲治、梅木大輔、伊藤愛子、八木澤由佳、石川美佐緒、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 Mif1遺伝子変異による咬筋の線維化とアポトーシスの誘導
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 松尾一朗、長野孝俊、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis 由来のLPSによる心疾患発症メカニズムの解明
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 八木澤由佳、大貫芳樹、梅木大輔、伊藤愛子、奥村 敏、友成 博
2. 発表標題 咬合異常モデルにおける心臓リモデリングと アドレナリン受容体遮断薬による抑制効果
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吹田憲治、大貫芳樹、奥村 敏
2. 発表標題 咬合不調和はマウスにおいて交感神経の活性化を介して心房細動の脆弱性を高める
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大貫芳樹、吹田憲治、奥村 敏
2. 発表標題 P. gingivalis由来内毒素による心筋リモデリングに対するToll様受容体4阻害薬の抑制効果
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大貫芳樹、梅木大輔、伊藤愛子、川村直矢、八木澤由佳、早川佳男、松尾一朗、石川美佐緒、吹田憲治、成山明具美、奥村 敏
2. 発表標題 咬筋における アドレナリン受容体およびcAMP活性化因子Epacの役割
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 吹田憲治、八木澤由佳、大貫芳樹、梅木大輔、石川美佐緒、伊藤愛子、川村直矢、中村芳樹、奥村 敏
2. 発表標題 強制的開口負荷が心機能および心筋細胞内シグナル伝達に与える影響の解析
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩澤光一、奥村 敏
2. 発表標題 ヒトの摂食行動と心理的要因との関係について
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤愛子、大貫芳樹、梅木大輔、石川美佐緒、川村直矢、八木澤由佳、中村芳樹、奥村 敏
2. 発表標題 骨格筋リモデリング過程における アドレナリン受容体シグナルの重要性
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川村直矢、大貫芳樹、吹田憲治、梅木大輔、氏家優子、伊藤愛子、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis由来のLPSが心機能におよぼす影響
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八木澤由佳、大貫芳樹、梅木大輔、吹田憲治、伊藤愛子、川村直矢、石川美佐緒、中村芳樹、奥村 敏
2. 発表標題 強制的開口モデルにおける心臓リモデリングと アドレナリン受容体遮断薬による抑制効果
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾一朗、吹田憲治、川村直矢、早川佳男、八木澤由佳、伊藤愛子、大貫芳樹、五味一博、奥村 敏
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis由来のLPSによる心機能障害に対する アドレナリン受容体遮断薬の抑制効果
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅木大輔、大貫芳樹、伊藤愛子、八木澤由佳、川村直矢、吹田憲治、石川美佐緒、中村芳樹、奥村 敏
2. 発表標題 強制的開口によるマウス咬筋肥大効果に対するデキサメサゾンの拮抗作用
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 成山明具美、大貫芳樹、梅木大輔、吹田憲治、伊藤愛子、川村直矢、八木澤由佳、石川美佐緒、朝田芳信、奥村 敏
2. 発表標題 咬筋における小眼球症関連転写調節因子MITFの生理機能
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥村 敏
2. 発表標題 基礎生理学講義 今さら聞けない生理学講義 循環器系
3. 学会等名 第18回生理学若手サマースクール(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥村 敏
2. 発表標題 歯周病ならびに不正咬合が心臓に及ぼす影響
3. 学会等名 第28回病態生理学会大会 病態生理教育シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吹田憲治、奥村 敏、石川義弘
2. 発表標題 抗ヘルペス薬ピダラピンによる酸化ストレスの低減を介した抗不整脈作用
3. 学会等名 第28回病態生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ブラジャバティ ラジュシュ、藤田孝之、吹田憲治、中村 隆、蔡 文倩、日高裕子、奥村 敏、石川義弘
2. 発表標題 The role of Epac1 in the development of ventricular arrhythmia in mice
3. 学会等名 第28回病態生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本谷安正、奥村 敏、岡村匡史
2. 発表標題 GRIN3ノックアウトマウスにおけるドーパミン アレスチン2シグナル経路を介した行動異常
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吹田憲治、奥村 敏、石川義弘
2. 発表標題 心臓型アデニル酸シクラーゼを標的にした新しい不整脈薬物療法
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohnuki Y, Suita K, Okumura S
2. 発表標題 Roles of Epac1 in the regulation of contractility in cardiac muscle.
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suita K, Fujita T, Okumura S, Ishikawa Y
2. 発表標題 Usefulness of anti-arrhythmic drug therapy targeting cardiac adenylyl cyclase
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木澤由佳、大貫芳樹、梅木大輔、伊藤愛子、奥村 敏、中村芳樹
2. 発表標題 強制的開口モデルにおける心臓リモデリングと アドレナリン受容体遮断薬による抑制効果
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川村直矢、松尾一朗、奥村 敏、五味一博
2. 発表標題 Porphyomonas gingivalis由来のLPSが心機能におよぼす影響とそのメカニズムの解析
3. 学会等名 第61回日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岩田幸一、井上富雄、舩橋 誠、加藤隆文 編集 奥村 敏 他30名 執筆	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 500
3. 書名 基礎歯科生理学 第7版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>鶴見大学歯学部生理学講座  <a href="https://tsurumi-univ-seiri.jimdo.com/">https://tsurumi-univ-seiri.jimdo.com/</a></p>
--

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

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