

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293393

研究課題名(和文) 病原微生物と口腔医学からみた歯周病感受性の分子基盤

研究課題名(英文) Molecular mechanism of sensitibility for periodontal diseases from the perspective of pathogenic microbe and oral medicine.

研究代表者

田中 芳彦 (Tanaka, Yoshihiko)

福岡歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：00398083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病は国民の多くが罹患しており、歯を失う最大の原因となっているため社会的な関心が高い疾患の一つです。近年、歯周病が全身の健康と密接に関連した病気であることが明らかにされる一方で、全身での免疫応答が歯周病に及ぼす影響についても脚光を浴びつつあります。本研究では、免疫細胞の分化と遊走に焦点をあて、歯周病原細菌と免疫応答の解析を通して、歯周病の病態と関連のある歯周病原細菌由来の抗原を探索しました。

研究成果の概要(英文)：The social interest of periodontal disease is increased in these days, because many people are affected with periodontal disease to lead to the loss of the tooth in Japan. Periodontal disease develops for commensal pathogenic microbes residing in the oral cavity. The immunoresponse due to the Th17 cells also participates in the clinical condition of a patient. Here we have obtained some interested results about the important antigens related-pathogenic microbe for T cell activation.

研究分野：口腔感染症病態学

キーワード：口腔細菌学 歯周病 P.gingivalis 細胞遊走 免疫応答

1. 研究開始当初の背景

歯周病は国民の多くが罹患しており、その患者数は約266万人(厚生労働省平成23年患者調査の概況)で、悪性新生物の約153万人を上回り、まさに国民病ともいえる疾患で、社会的な関心が高まっています。歯周病とは、歯周疾患の総称であり、歯肉、歯槽骨、セメント質、歯根膜といった歯周組織に起こった病変をさします。大部分は炎症性病変であり、歯肉に限局した歯肉炎と、歯根膜や歯槽骨まで及ぶ歯周炎を含みます(日本歯周病学会歯周病分類システム2006)。ほとんどの歯周病は難治性の慢性感染症であり、特定の口腔内常在細菌による細菌感染によっておこり、口腔内の偏性嫌気性細菌のもつ病原性が疾患と強く関わりとされています。Socranskyらは歯周病の病態に関連する病原性細菌を6つの細菌群として特定しました。そのうち最も病原性の高い細菌群 *Porphyromonas gingivalis*、*Tannerella forsythia*、*Treponema denticola* が red complex として分類されており、複数の細菌種が歯周病に関わることが知られています。いずれもグラム陰性菌で、*P. gingivalis* は大きさ1 μ m程度の球桿菌、*T. forsythia* は大きさ1 \times 3 μ m程度のやや紡錘形の桿菌、*T. denticola* は大きさ1 \times 15 μ m程度のらせん状のスピロヘータです。これまでこれらの細菌の歯周病原性に関して多くの基礎的研究が行われてきました。なかでも歯周病の病態の主要な原因と考えられている *P. gingivalis* がモデル病原性細菌として広く解析されています。

口腔内での免疫応答が、歯周病の発症や進行に関与していることが示されています。近年、歯周病は単に口腔内の一疾患にとどまらず、全身の健康と密接に関連した病気であり、糖尿病、早産、動脈硬化、慢性関節リウマチ、誤嚥性肺炎や悪性腫瘍などの原因となることが明らかになってきています。一方で、その反対に、口腔内局所での細菌による炎症反応や免疫応答にとどまらず、全身での免疫応答が歯周病の病態に及ぼす影響についても脚光を浴びつつあるものの、その詳細についてはほとんど明らかになっていません。

(1) 細菌学の視点からみた歯周病の病態

口腔は歯と歯肉といった硬組織と軟組織からなる特殊な環境で、その境界には歯肉溝を形成しています。一日の中でも、食物摂取、睡眠時や覚醒時で pH を含めて激しく環境が変化し、生体内でも極めて特殊な臓器です。歯肉縁上と歯肉縁下ではそれぞれ好気的な環境と嫌気的な環境で多種多様な口腔内常在細菌が共生しています。

口腔は700種類以上の常在細菌からなる口腔フローラ(細菌叢)を形成しており、質と量ともに日内変動は大きく、口腔内環境の様々な変化が大きく影響するものの、そのうちの半数以上は歯肉縁下に生息しています。

歯周病の原因となる病原性細菌が嫌気的な歯肉縁下の歯肉溝に常在細菌叢として存在します。歯周病の進行にともなって歯周ポケットが形成され、グラム陰性偏性嫌気性細菌の比率が上昇することが知られています。

P. gingivalis は培養ならびに遺伝子操作の簡便性もあつて red complex のなかでも最もよく解析されている歯周病原性細菌です。*P. gingivalis* はグラム陰性偏性嫌気性細菌で、菌体は核様体、細胞質、内膜(細胞膜)、ペリプラスム、外膜(細胞壁)、腺毛といったもので構成されています。*P. gingivalis* 菌体から大きさ100 nm程度の外膜ベシクル(OMV: outer membrane vesicle)と呼ばれる脂質二重膜で被膜された粒子が産生されます。システインプロテアーゼであるジンジパインといった *P. gingivalis* が特徴的に持つ酵素などのさまざまな病原性因子を外膜ベシクルの中に詰め込んでいます。*P. gingivalis* は菌体そのものだけでなく、この外膜ベシクルを放出することでも歯周組織を破壊しています。グラム陰性菌が共通してもつ外膜成分由来のLPS(lipopolysaccharide; リポ多糖)については、*P. gingivalis* は特徴的なLPSをもつことが知られており代表的な病原性因子の一つです。また、*P. gingivalis* には特有の腺毛や分泌装置があり、それらの病原性について細菌学的視点からさまざまな研究が精力的に行われています。一方、歯周病は *P. gingivalis* など単独の病原性細菌による感染症ではなく複数の細菌群によって引き起こされると考えられています。このように細菌学的視点から数多くの歯周病原性細菌の解析が行われ、歯周病の病態が解明されてきました。

(2) 免疫学の視点からみた歯周病の病態

歯周病は慢性感染症であり、歯周組織では炎症反応が認められます。歯肉溝には歯周病原性細菌がバイオフィルムを形成しており、歯肉粘膜上皮による物理的障壁バリア機構を何らかの原因で歯周病原性細菌に突破された場合には、歯周組織において宿主側の次の防衛となる自然免疫系と遭遇することになります。自然免疫担当細胞のなかでマクロファージは、歯肉粘膜組織の中で細菌の侵入に対して常時待機しています。マクロファージは歯周病原性細菌をまるごと飲み込んで細胞内の酵素で殺菌して対処しようとし、この際、マクロファージはやみくもに歯周病原性細菌を取り込むというよりも、細菌だけに発現しているものを手掛かりとして細菌を見分けて積極的に取り込むこととなります。細菌だけに発現しているものとは、グラム陰性菌の外膜だけに存在するLPSのようなものです。細菌と特異的に結合した抗体や補体も手掛かりとして利用します。その際にマクロファージはLPSのような細菌に特徴的な繰り返しパターン(PAMP: pathogen-

associated molecular pattern ; 病原体関連分子パターン) を区別して認識するレセプター (PRR: pattern-recognition receptor)、あるいは抗体や補体と結合するレセプターを介して活性化されることで歯周病原性細菌を排除します。このとき活性化マクロファージはサイトカインを放出して好中球など他の自然免疫担当細胞を呼び寄せます。また、周囲の歯肉組織細胞からもサイトカインは放出されます。こうして自然免疫系が活性化されることで、炎症が起こるとともに破骨細胞の活性化にともなう歯槽骨吸収を認めるようになり歯周病へと進行すると考えられています。

歯周病患者の歯周組織に多数の Th17 細胞が浸潤しており、インターロイキン-17 (IL-17) を産生していることが明らかとなってきました。Th17 細胞は病原微生物が感染した場合に、IL-17 を産生して感染巣の組織に働きかけて好中球などの炎症細胞を動員するサイトカインの分泌を誘導させる働きがあります。Th17 細胞は慢性関節リウマチや多発性硬化症といった多くの自己免疫疾患の発症と関係があり、端的にいうと、矛先を自己に向けた場合には Th17 細胞は悪者で攻撃性の高い細胞と考えられています。IL-17 欠損マウスを用いた歯周病原性細菌の感染実験により、歯周病の発症と進行に IL-17 が必須の役割をもつことが明らかになりました。加齢により自然発症する歯周病マウスを用いた解析でも IL-17 が歯周病発症に必須であることが示されています。一方、IL-17 受容体欠損マウスを用いた歯周病原性細菌の感染実験では、歯肉への好中球浸潤は減少するものの歯周病の悪化を認めており、一般的に疾患増悪因子とみなされている Th17 細胞が反対の作用をもつ可能性も示唆されています。しかしながら、慢性関節リウマチにおける IL-17 の主要な機能として、線維芽細胞へ作用して RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) 産生を促すことで破骨細胞誘導と骨破壊を亢進させることが明らかとなっています。これらのことから自己免疫疾患を含む慢性炎症疾患では IL-17/Th17 は疾患の増悪因子とみなされることが多く、歯周組織においても歯周病を増悪させていると考えられます。

(3) 生体という全身レベルからみた歯周病の病態

Th17 細胞は腸管に非常に多く存在し、IFN- γ を主に産生するタイプの Th1 細胞や、IL-4 を主に産生するタイプの Th2 細胞よりも Th17 細胞の割合が高いです。Th17 細胞の本来の役割が、病原微生物の侵入に備えて IL-17 を産生して感染巣の組織に働きかけて好中球などの炎症細胞を動員するサイトカインの分泌を誘導させる働きことを考えてみれば、多くの病原微生物の侵入の危険にさらされている感染防御の最前線である腸管に Th17 細胞

が配置されていることと、Th17 細胞分化のための主要な誘導組織が腸管であることは理にかなっています。腸管粘膜免疫が生体における最大の免疫組織であることは知られていましたが、胸腺やリンパ節、脾臓といった免疫担当細胞が容易に採取できる臓器と比較して、その解析の難しさから最近まで謎が多かったのです。最近の目覚ましい腸管関連リンパ組織 (GALT: gut-associated lymphoid tissue) システムの理解により、小腸をはじめとする腸管が免疫応答の重要な「場」であることが明らかにされてきました。マウスの解析では腸内細菌叢を形成している分節した形態を有するグラム陽性芽胞形成細菌であるセグメント細菌が Th17 細胞の強力な誘導細菌であることが解明されています。また、ヒトと共生関係にある常在細菌叢に対して宿主が過剰な反応を示さないことから、免疫学的には免疫寛容を獲得しているとみなすことができます。言い換えると、もはや生体の一部となった共生する常在細菌叢に向けてヒトが免疫応答を起動させて恒常性維持機構の破綻が起こる状況には、自己免疫疾患と類似した発症メカニズムが存在することが強く示唆されます。しかしながら、このような視点での解析を含む腸管常在細菌叢を介した Th17 細胞分化の分子メカニズムは未だに十分には明らかにされておらずこれからの課題とされてきました。

2. 研究の目的

歯周病は難治性の慢性感染症であり、免疫応答が病態に関与していることが示されていますが、未だに詳細なメカニズムは不明です。近年、歯周病が全身の健康と密接に関連した病気であることが明らかにされる一方で、全身での免疫応答が歯周病に及ぼす影響についても脚光を浴びつつあります。歯周病原細菌と宿主免疫応答の両側面からの網羅的なアプローチによって、免疫細胞の分化と遊走に焦点をあて、全身の免疫応答による歯周病感受性を解明することで、歯周病に対する新しい治療法の開発へ向けた分子基盤を確立することと目的としました。

3. 研究の方法

(1) ヘルパーT 細胞の分化を司る歯周病原細菌コンポーネントを同定するために、全ゲノムが判明している歯周病原細菌 *P. gingivalis* を抗原として、マウス骨髄から分化した樹状細胞に抗原提示させて、IL-17-GFP レポーターマウス由来のヘルパーT 細胞を対象に Th17 細胞への分化能を Flowcytometry にて評価しました。

(2) 網羅的解析による歯周病原細菌の免疫抗原決定基の同定を進めました。候補となった分画成分を、逆相高速液体クロマトグラフィー (逆相 HPLC)、2次元電気泳動分離、プロテオミクスミックスの手法により順次解析

し、得られた情報をもとに免疫抗原決定基を同定しました。

(3) 全身における歯周病感受性に関わる免疫細胞動態の解析のために、蛍光標識した *P. gingivalis* をマウスに投与し、樹状細胞の取り込みへの影響を解析するとともに、全身の各種組織における Th17 細胞の局在を解析しました。

(4) マウス腸管内に *P. gingivalis* 投与して全身における Th17 細胞の誘導を解析しました。また、*P. gingivalis* 感染歯周病発症モデルマウスを用いて歯周病発症の評価を開始するとともに、小動物用 X 線 CT スキャナを用いて 3 次元再構築による解析を行いました。

4. 研究成果

(1) 歯周病の原因細菌の中で *P. gingivalis* は red complex に分類される強力な歯周病原細菌であり、なかでも最も病原性が高く、全ゲノムシーケンスが判明している細菌株を対象として解析を進めました。ヘルパー T 細胞、特に病態との関連が知られる Th17 細胞への分化能を、IL-17 の産生を指標として Flowcytometry を用いて蛋白レベルで評価しました。具体的には、骨髄細胞由来樹状細胞あるいは T 細胞を除去したマウス脾細胞を抗原提示細胞とし、抗原として *P. gingivalis* の全菌体抽出液を用いて、野生型マウスから単離したナイーブ T 細胞を *in vitro* で分化誘導させて検証しました。その結果、*P. gingivalis* の全菌体抽出液に IL-17 を産生する Th17 細胞への分化能があることを確認しました。そこで、可溶性画分と不溶性画分、さらに内膜画分、外膜画分や分泌成分といった各種分画成分に分離したものを併せて評価しました。これらの解析により主要な抗原部位を絞り込むことに成功し、特定の画分に Th17 細胞への分化能があることを見出しました。

(2) 候補となった分画成分を逆相 HPLC によって分離しました。複数のピークが検出されましたが、それらを含む全ての画分を同様の手法により評価したところ、一部の画分に Th17 細胞への高い分化能があることを見出しました。この画分に対して 2 次元電気泳動で分離を行い、特徴的な 2 次元電気泳動スポットを見出しました。さらに、これらスポットに対してプロテオミクス解析を行いました。*P. gingivalis* のゲノムから候補となる抗原の遺伝子を 11 種類単離し、抗原となるタンパク質の発現を行いました。これらのタンパク質を抗原として、Th17 細胞への分化能を確認しました。抗原性を有する有力な候補タンパク質を特定しつつあります。

(3) 全身における歯周病感受性に関わる免

疫細胞動態を解析するために、経消化管的に *P. gingivalis* を投与して全身における Th17 細胞の誘導を解析したところ、腸内の環境に応じて Th17 細胞の応答に変化が生じることが明らかとなりました。また、ナイーブ T 細胞、病態の異なる Th17 細胞および non-Th17 細胞を対象として、GEF やサイトカイン関連因子を主体としたマイクロアレイ解析により比較分析することで、これらの免疫応答において重要な役割を果たすと考えられる候補遺伝子を抽出しました。

(4) 歯周病感染実験モデルでの観察により、マウス腸管内に *P. gingivalis* 投与して全身における Th17 細胞の誘導を解析することで、腸内環境と腸管粘膜免疫応答が歯周病において重要な役割を果たしており、病態との関連が示唆されました。

今回の解析から、歯周病原細菌 *P. gingivalis* の菌体の中に Th17 細胞への分化能をもつコンポーネントを見出し、候補として得られた画分を対象として、2 次元ゲル電気泳動による電気泳動分離の後にプロテオミクスの手法により精度の高い解析を行うことができました。得られた情報に基づいて、候補となる遺伝子を単離して抗原となるタンパク質の作成の上、責任抗原としての検証を順調に進めております。以上のようにして得られた *P. gingivalis* の T 細胞エピソードの情報を足がかりとして、歯周病の発症と進行を予測する検出試薬の開発を進めていく予定です。また、歯周病において腸管粘膜免疫が重要な役割を果たしていることが示されており、今後の研究課題として基盤的研究成果へ発展していくことが期待されます。

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 6 件)

1. Hashimoto, M., Nagao, J., Ikezaki, S., Tasaki, S., Arita-Morioka, K., Narita, Y., Cho, T., Yuasa, K., Altman, A. and Tanaka, Y. Identification of a novel alternatively spliced form of inflammatory regulator SWAP-70-like adapter of T cells. *Int. J. Inflamm.* Article ID 1324735, 10 pages, 2017. [査読有] DOI: 10.1155/2017/1324735.
2. Yamamura, K., Uruno, T., Shiraishi, A., Tanaka, Y., Ushijima, M., Nakahara, T., Watanabe, M., Kido-Nakahara, M., Tsuge, I., Furue, M. and Fukui, Y. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to skin inflammation via IL31 induction. *Nature Commun.* 8: 13946, 13 pages, 2017. [査読有] DOI: 10.1038/ncomms13946.

3. Nagao, J., Cho, T., Mitarai, M., Iohara, K., Hayama, K., Abe, S. and Tanaka, Y. Antifungal activity *in vitro* and *in vivo* of a salmon protamine peptide and its derived cyclic peptide against *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 17: fow099, 2017. [査読有] DOI: 10.1093/femsyr/fow099.
 4. Yanagihara, T., Sanematsu, F., Sato, T., Uruno, T., Duan, X., Tomino, T., Harada, Y., Watanabe, M., Wang, Y., Tanaka, Y., Nakanishi, Y., Suyama, M., and Fukui, Y. Intronic regulation of Aire expression by Jmjd6 for self-tolerance induction in the thymus. *Nature Commun.* 6: 8820 (2015) [査読有] DOI: 10.1038/ncomms9820.
 5. 田中芳彦. 歯周病の病態からみた新しい考え方. *感染症* 45: 193-202 (2015) [査読無]
 6. Ogawa, K., Tanaka, Y., Uruno, T., Duan, X., Harada, Y., Sanematsu, F., Yamamura, K., Terasawa, M., Nishikimi, A., Côté, J.F. and Fukui, Y. DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation. *J. Exp. Med.* 211: 1407-1419 (2014) [査読有] DOI: 10.1084/jem.20131926.
- [学会発表] (計29件)
1. 安松香奈江、大多和昌人、成田由香、長環、加倉加恵、山本勝己、田中芳彦、城戸寛史. インプラント周囲炎治療に関する基礎的研究. 第34回日本口腔インプラント学会・九州支部学会大会. 熊本, 1月21-22日, 2017.
 2. 大多和昌人、成田由香、安松香奈江、長環、加倉加恵、山本勝己、田中芳彦、城戸寛史. インプラント表面の除染方法に関する基礎的研究—インプラント表面汚染モデルの作成—. 第46回日本口腔インプラント学会大会. 名古屋, 9月16-18日, 2016.
 3. Hashimoto, M., Nagao, J., Ikezaki, S., Tasaki, S., Narita, Y., Arita (Morioka), K., Yasumatsu, K., Cho, T., Yuasa, K., Tanaka, Y. Role of a novel immune signaling molecule in Th2-type response. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Okinawa, Dec. 5-7th, 2016.
 4. Tasaki, S., Cho, T., Nagao, J., Narita, Y., Hashimoto, M., Ikezaki, S., Yasumatsu, K., Arita (Morioka), K., Kojima, H., Tanaka, Y. Investigation of the mechanism of T cell response in oral candidiasis. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Okinawa, Dec. 5-7th, 2016.
 5. 橋本麻利江、永尾潤一、田崎園子、池崎晶二郎、成田由香、長環、有田(森岡)健一、湯浅賢治、田中芳彦. アレルギー疾患に関わる新しいシグナル分子の解析. 第23回日本歯科医学会総会. 福岡, 10月21-23日, 2016.
 6. 大多和昌人、城戸寛史、田中芳彦、長環、成田由香. インプラント体除染方法に関する *in vitro* 研究—歯周病原菌細菌を用いて—. 第23回日本歯科医学会総会. 福岡, 10月21-23日, 2016.
 7. 田崎園子、長環、永尾潤一、成田由香、橋本麻利江、池崎晶二郎、有田(森岡)健一、小島寛、田中芳彦. 口腔カンジダ症を制御する免疫制御機構の解明. 第23回日本歯科医学会総会. 福岡, 10月21-23日, 2016.
 8. 池崎晶二郎、長環、田崎園子、橋本麻利江、成田由香、永尾潤一、有田(森岡)健一、田中芳彦. Mild heat stress 条件下における *Candida albicans* の遺伝子発現と細胞応答. 第58回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 10月1-2日, 2016.
 9. 田崎園子、長環、永尾潤一、成田由香、橋本麻利江、池崎晶二郎、有田(森岡)健一、小島寛、田中芳彦. *Candida albicans* に対する T 細胞応答を誘導する表層抗原探索. 第58回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 10月1-2日, 2016.
 10. 有田(森岡)健一、永尾潤一、成田由香、橋本麻利江、田崎園子、池崎晶二郎、長環、田中芳彦. 分子シャペロン DnaK をターゲットにした低分子化合物を用いた新しいバイオフィーム阻害法の開発. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会. 札幌, 8月24-26日, 2016.
 11. 橋本麻利江、永尾潤一、田崎園子、池崎晶二郎、成田由香、有田(森岡)健一、長環、湯浅賢治、田中芳彦. アレルギーに関連した新しい T 細胞シグナル分子の機能解析. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会. 札幌, 8月24-26日, 2016.
 12. 田崎園子、長環、永尾潤一、成田由香、橋本麻利江、池崎晶二郎、有田(森岡)健一、小島寛、田中芳彦. 口腔カンジダ症を制御する T 細胞応答の誘導. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会. 札幌, 8月24-26日, 2016.
 13. 池崎晶二郎、長環、田崎園子、橋本麻利江、成田由香、永尾潤一、有田(森岡)健一、池邊哲郎、田中芳彦. *Candida albicans* のバイオフィーム形成における mild heat stress の影響. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会. 札幌, 8月24-26日, 2016.
 14. 永尾潤一、成田由香、田崎園子、橋本麻利江、池崎晶二郎、有田(森岡)健一、長環、田中芳彦. 病原微生物による歯周病の免疫学的解析. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会. 札幌, 8月24-26日, 2016.
 15. 成田由香、永尾潤一、田崎園子、有田(森岡)健一、橋本麻利江、池崎晶二郎、長環、田中芳彦. 歯周病をひきおこす病原微生物の菌体成分の同定. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会. 札幌, 8月24-26日,

- 2016.
16. 長 環、田崎園子、永尾潤一、成田由香、橋本麻利江、池崎晶二郎、有田(森岡)健一、田中芳彦. *Candida albicans* 由来 CD4+ T 細胞分化誘導成分の解析. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会・総会. 札幌, 8 月 24-26 日, 2016.
 17. Hashimoto, M., Nagao, J., Tasaki, S., Narita, Y., Cho, T., Yuasa, K., Tanaka, Y. Functional analysis of a novel immune signaling molecule involved in Th2-mediated allergic response, The 44th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sapporo, 2015 年 11 月 18-20 日, 2015.
 18. 橋本麻利江, 永尾潤一, 田崎園子, 成田由香, 長 環, 湯浅賢治, 田中芳彦. 新規免疫系シグナル分子によるアレルギー制御機構の解明. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 新潟, 9 月 12-13 日, 2015.
 19. 田崎園子, 長 環, 永尾潤一, 成田由香, 橋本麻利江, 小島 寛, 田中芳彦. 口腔カンジダ症を選択的に標的とする免疫制御機構の解明. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 新潟, 9 月 12-13 日, 2015.
 20. 長 環, 田崎園子, 永尾潤一, 成田由香, 橋本麻利江, 田中芳彦. *Candida albicans* の新規 T 細胞分化誘導抗原の探索. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 新潟, 9 月 12-13 日, 2015.
 21. 成田由香, 田崎園子, 橋本麻利江, 永尾潤一, 長 環, 田中芳彦. 免疫応答を誘導する歯周病原細菌の菌体成分の探索. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 新潟, 9 月 12-13 日, 2015.
 22. 永尾潤一, 田崎園子, 橋本麻利江, 成田由香, 長 環, 田中芳彦. 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* に対する免疫制御機構の解明. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 新潟, 9 月 12-13 日, 2015.
 23. 橋本麻利江, 永尾潤一, 田崎園子, 今吉理恵子, 長 環, 湯浅賢治, 田中芳彦. アレルギー反応に関連した新しいシグナル分子の同定とその機能解析. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡, 9 月 25-27 日, 2014.
 24. 田崎園子, 長 環, 橋本麻利江, 今吉理恵子, 永尾潤一, 小島 寛, 田中芳彦. Mild heat stress 下で発現する *Candida albicans* の表層抗原探索. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡, 9 月 25-27 日, 2014.
 25. 永尾潤一, 長 環, 今吉理恵子, 橋本麻利江, 田崎園子, 田中芳彦. 病原真菌 *Candida glabrata* の Hsp70 タンパク質 Sse1 の機能解析. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡, 9 月 25-27 日, 2014.
 26. 長 環, 永尾潤一, 今吉理恵子, 橋本麻利江, 田崎園子, 田中芳彦. サケ由来プロタミン派生ペプチドの抗真菌活性に関

する評価. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡, 9 月 25-27 日, 2014.

27. 今吉理恵子, 田崎園子, 橋本麻利江, 永尾潤一, 長 環, 田中芳彦. 免疫応答を誘導する歯周病原細菌の抗原決定基の探索. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡, 9 月 25-27 日, 2014.
28. 田崎園子, 長 環, 橋本麻利江, 今吉理恵子, 永尾潤一, 小島 寛, 田中芳彦. Mild heat stress 下の *Candida albicans* バイオフィルム形成時に発現する遺伝子群の解析. 第 58 回日本医真菌学会学術集会, 横浜, 11 月 1-2 日, 2014.
29. 橋本麻利江, 長 環, 永尾潤一, 今吉理恵子, 田崎園子, 田中芳彦, 庵原啓司, 御手洗 誠, 阿部 茂, 羽山和美. プロタミンペプチドの濃度依存的抗真菌活性について. 第 58 回日本医真菌学会学術集会, 横浜, 11 月 1-2 日, 2014.

[図書] (計 1 件)

1. 田中芳彦(分担執筆). 第 2 章 免疫学 V 細胞性免疫. 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸 編集. 口腔微生物学・免疫学 第 4 版. 東京. 医歯薬出版. 96-102, 2016.

[産業財産権]

該当なし

[その他]

ホームページ等

<http://www.fdcnet.ac.jp/col/infl/teacher/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 芳彦 (TANAKA YOSHIHIKO)
福岡歯科大学・口腔歯学部・教授
研究者番号: 00398083

(2) 研究分担者

廣藤 卓雄 (HIROFUJI TAKAO)
福岡歯科大学・口腔歯学部・教授
研究者番号: 10189897

永尾 潤一 (NAGAO JUN-ICHI)

福岡歯科大学・口腔歯学部・講師
研究者番号: 30509047

今吉 理恵子 (IMAYOSHI RIEKO)

福岡歯科大学・口腔歯学部・講師
研究者番号: 80320331

(3) 連携研究者

福井 宣規 (FUKUI YOSHINORI)

九州大学・生体防御医学研究所・教授
研究者番号: 60243961