

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11836

研究課題名(和文) 歯石によるインフラマソーム活性化機構の解明とその阻害薬を用いた歯周組織破壊の抑制

研究課題名(英文) Inflammasome activation by dental calculus and prevention of periodontal tissue destruction using inflammasome inhibitor

研究代表者

吉村 篤利 (YOSHIMURA, Atsutoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：70253680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：歯周炎患者では歯石沈着により症状が悪化することが知られているが、我々は過去の研究において歯石中のリン酸カルシウム結晶がNLRP3インフラマソームと呼ばれる蛋白複合体を活性化し、マクロファージのIL-1産生を誘導することを明らかとした。本研究では、さらに歯周炎患者の歯周組織ではNLRP3インフラマソームの活性化が起きており、歯肉上皮細胞を歯石で刺激するとピロトーシスと呼ばれるインフラマソーム依存性細胞死が誘導され、歯石によるNLRP3インフラマソーム活性化は、インフラマソーム阻害薬により抑制されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯石の病原性については古くから知られているが、これまでプラークリテンション因子としての意義が強調されてきた。本研究では、歯石中のリン酸カルシウム結晶がNLRP3インフラマソームを活性化することによる病原性を明らかにし、上皮細胞のピロトーシス誘導による付着の喪失の新たなメカニズムを解明した。これらは、スクレーピングや抗菌薬の投与により無菌的になった根面においても、歯石が歯周組織の修復および再生を阻害することを意味する。歯石によるNLRP3インフラマソームの活性化をインフラマソーム阻害薬で抑制することができれば、歯周炎の新たな予防薬や治療法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：Dental calculus is known to be a risk factor for periodontitis. We previously found that calcium phosphate crystal in dental calculus activates a protein complex called nucleotide-binding domain leucine-rich repeat-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome and induce IL-1 production in macrophages. In this study, we have shown that NLRP3 inflammasome is activated in the periodontal tissue of periodontitis patients, and dental calculus induces inflammasome dependent cell death called pyroptosis in gingival epithelia cells and these NLRP3 inflammasome activation can be restrained by inflammasome inhibitors.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周炎 歯石 インフラマソーム 結晶

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯石は歯周炎の代表的なリスク因子の 1 つであり、歯石が沈着した部位で歯周炎は進行しやすく、歯石を取り残すと深いポケットが残存しやすいことはよく知られている。一方、生体の様々な部位において、組織に沈着した結晶が NLRP3 インフラマソームと呼ばれる蛋白複合体を活性化して炎症や組織傷害を起こすことが明らかとなった。痛風における関節包内の尿酸ナトリウム結晶、塵肺におけるシリカ結晶などはこの例である。これらの疾患では、組織に蓄積された結晶がマクロファージに貪食され、NLRP3 インフラマソームを活性化する。NLRP3 インフラマソームは、IL-1 前駆体を成熟型蛋白として分泌させ、IL-1 は免疫系細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞など幅広い細胞に炎症性サイトカインや接着分子の発現を誘導し、組織に炎症を引き起こす。我々は、以前の研究で、歯石中のリン酸カルシウム結晶も NLRP3 インフラマソームを活性化し、IL-1 産生を誘導していると仮説を立て、粉碎した歯石でマウスマクロファージを刺激した。その結果、歯石濃度依存的にマクロファージから IL-1 が誘導されることを明らかにした(日歯周誌, 56, 秋季特別号:116. 2014, モンテネグロ ホルヘ,...吉村篤利,原宜興)。しかしながら、歯石中のリン酸カルシウム結晶が NLRP3 インフラマソームを活性化することは、これまでに報告されておらず、IL-1 の産生以外にどのような影響があるのか不明であった。

また我々は、NLRP3 インフラマソーム活性化抑制について、ブドウの果皮に含まれる食品成分である Resveratrol が、NLRP3 インフラマソームの活性を抑制することを報告した(日歯周誌, 57, 秋季特別号:117. 2015, モンテネグロ ホルヘ, 吉村篤利,...原宜興)。Resveratrol 等の安全な食品成分や、インフラマソーム活性化抑制を目的として開発された低分子化合物 MCC950 等の歯石によるインフラマソーム活性化に対する効果についても不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、歯石結晶が NLRP3 インフラマソームを介して歯周組織に及ぼす影響を明らかにするために、また、歯石結晶による NLRP3 インフラマソームの活性化制御を目指して、以下のような研究を計画した。

(1) 歯周組織でインフラマソーム活性化がおきているか

歯周炎患者から歯肉溝滲出液および歯周外科時に余剰となった歯肉を採取し、IL-1 濃度やインフラマソーム構成成分の発現を測定し、インフラマソーム活性化の有無を検討する。

(2) 歯石による歯肉上皮細胞のピロトーシスの誘導

歯肉上皮細胞を歯石粒子およびリン酸カルシウム結晶で刺激してピロトーシスが誘導されるかどうか検証する。

(3) Resveratrol によるインフラマソーム活性化抑制効果の検討

歯石でマクロファージや歯肉上皮細胞を刺激した際のインフラマソーム活性化を、Resveratrol 等の食品成分で抑制できるかどうか検討する。

(4) 化合物 MCC950 によるインフラマソーム活性化抑制効果の検討

化合物 MCC950 はインフラマソーム抑制を目的に開発された低分子量阻害薬であり(Nat Med.2015 March;21(3):248-255)、効率よく細胞内に取り込まれてインフラマソーム活性化を劇的に抑制する。この阻害薬の歯石刺激におけるインフラマソーム活性化抑制効果を検討する。

3. 研究の方法

(1) 歯周組織で NLRP3 インフラマソーム活性化がおきているか

歯肉溝滲出液中の好中球が IL-1 を産生しているかどうかを明らかにするために、長崎大学病院に来院した歯周炎患者 10 名に研究内容を説明し、同意を取得した上で、歯周基本治療前の歯周炎患者の 4 mm 以上の歯周ポケットから歯肉溝滲出液を採取し、IL-1 を ELISA 法で検出した。

(2) 歯石中結晶は歯肉上皮細胞のピロトーシスを誘導するか

歯石の採取・前処理

滅菌スケーラーを用いて歯肉縁上・縁下歯石を採取した。採取した歯石は、貪食可能な大きさまで細かく粉碎し、蒸留水で洗浄後に 55 μm フィルターで濾過し、これ以上の大きさの粒子を取り除いた。さらにオートクレーブで滅菌し、凍結乾燥したものを歯石試料として用いた。

歯石刺激によるヒト口腔上皮細胞株 HSC-2 のピロトーシスの誘導

HSC-2 細胞を歯石および歯石の主要な構成成分であるハイドロキシアパタイト(HA)結晶(市販の 40 nm、150 nm、<2 μm のものを購入)で刺激し、12~24 時間後の培養上清中の乳酸脱水素酵素(LDH)濃度を測定することにより、細胞死の誘導率を測定した。またこの実験で、ピロトーシスの誘導に歯石に含まれる菌体成分の刺激が関与するかどうかも検討した。

ピロトーシスはインフラマソームおよびカスパーゼ 1 が活性化することにより誘導されるので、カスパーゼ 1 阻害剤 Z-VAD-fmk 存在下で同様の実験を行い、その阻害効果について検討した。

(3) Resveratrol でインフラマソーム活性化を抑制できるか

ブドウ果皮に含まれるポリフェノール resveratrol の歯石によるインフラマソーム活性化抑制作用を検討するために、resveratrol の存在下および非存在下でマウスマクロファージを歯石および HA 結晶で刺激し、産生される IL-1 濃度を ELISA 法で測定した。

(4) 化合物 MCC950 でインフラマソーム活性化を抑制できるか

NLRP3 インフラマソームを標的に開発された低分子量阻害薬 MCC950 の歯石刺激に対する効果を検証するために、MCC950 の存在下および非存在下でマウスマクロファージを歯石および HA 結晶で刺激し、産生される IL-1 濃度を ELISA 法で測定した。また、MCC950 の存在下および非存在下で HSC-2 細胞を歯石および HA 結晶で刺激し、ピロトーシスの抑制効果について検討した。

また、MCC950 同様に、NLRP3 インフラマソーム活性化を効果的に抑制すると報告されている glyburide、parthenolide 等の阻害薬についても検討した。

4. 研究成果

(1) 歯周組織における NLRP3 インフラマソームの活性化

実際に歯周組織でインフラマソームの活性化が起きているかどうかを明らかにするために、長崎大学病院に来院した歯周炎患者 10 名に研究内容を説明し、同意を取得した上で、歯周基本治療前の歯周炎患者の 4 mm 以上の歯周ポケットから歯肉溝滲出液を採取し、IL-1 を ELISA 法で検出した。また、歯周炎患者 5 名から歯石を採取し、末梢血多形核白血球および単核球を刺激し、IL-1 産生量を測定した。その結果、歯肉溝滲出液中に IL-1 は検出され、歯石で刺激後の末梢血多形核白血球および単核球培養上清中にも IL-1 は検出された。このことから、実際に、歯周組織でインフラマソームの活性化が起きていると考えられた。

(2) 歯石中結晶は歯肉上皮細胞のピロトーシスを誘導するか

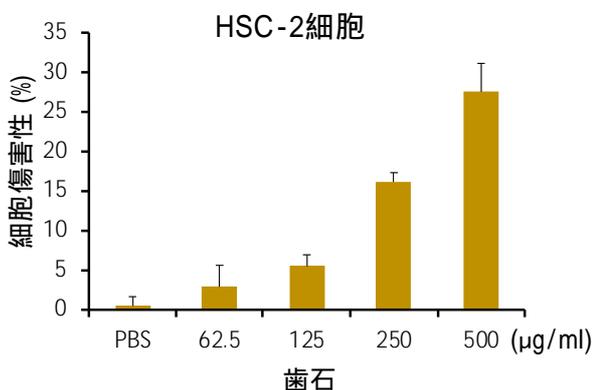


図1 歯石のHSC-2ヒト口腔上皮細胞に対する細胞傷害性

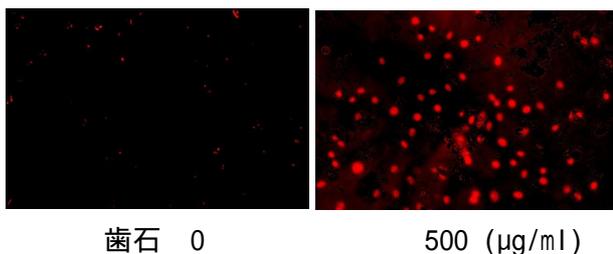


図2 歯石で刺激後のHSC-2ヒト口腔上皮細胞のヨウ化プロピジウム染色

歯肉上皮細胞を歯石で刺激すると、ピロトーシスと呼ばれるインフラマソーム依存性細胞死が誘導されるかどうかについて検討した。長崎大学病院に来院した歯周炎患者に研究内容を説明し、同意を取得した上で歯石を採取した。歯石は洗浄後に粉碎して上皮細胞の刺激に用いた。

ヒト口腔上皮細胞株 HSC-2 を歯石粒子で刺激すると、濃度依存的に細胞内の乳酸脱水素酵素の放出がみられた(図1)。また、歯石で刺激後の細胞をヨウ化プロピジウムで染色すると、ヨウ化プロピジウムを取り込んだ細胞は増加していた(図2)。このことから、歯石は、HSC-2 細胞の細胞死を誘導していると考えられた。HSC-2 細胞を歯石で刺激した後に、NLRP3 インフラマソームの重要な構成成分であるカスパーゼ1の活性を測定すると、濃度依存的に活性の上昇が見られた。また、NLRP3 インフラマソーム阻害剤の z-YVAD-fmk やグリブリドを添加すると、乳酸脱水素酵素の細胞外への放出は抑制された。このことから、歯石による細胞死の誘導は NLRP3 インフラマソームを介したピロトーシスであると考えられた。

(3) Resveratrol でインフラマソーム活性化を抑制できるか

歯石によるインフラマソーム活性化を食物中成分レスベラトロールやカテキンにより抑制できるかどうかについて検討した。長崎大学病院に来院した歯周炎患者に研究内容を説明し、同意を取得した上で歯石を採取した。歯石は洗浄後に粉碎して細胞の刺激に用いた。

ヒト末梢血単核球およびマウスマクロファージを歯石粒子で刺激すると、濃度依存的に IL-1 の産生が誘導された。これらの細胞を歯石で刺激する際に、食物中成分レスベラトロールやカテキンを添加すると、IL-1 の産生は抑制された(図3)。このことから、レスベラトロールやカテキンには歯石によるヒト末梢血単核球およびマウスマクロファージの IL-1 産生を抑制する

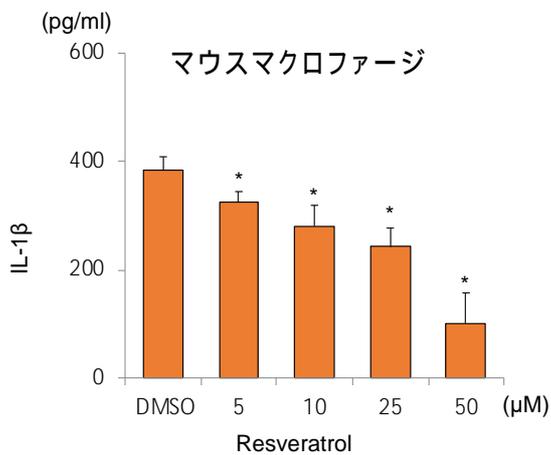


図3 ResveratrolによるL-1 産生阻害効果
t-test, *p< 0.05

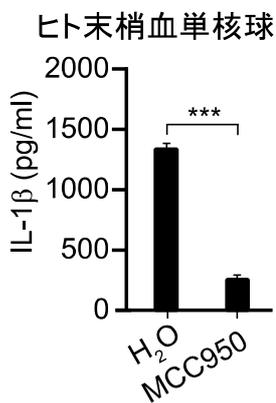


図4 MCC950によるL-1β 産生阻害効果
t-test, **p< 0.01

作用があると考えられた。さらに、レスベラトロールおよびカテキンの存在下および非存在下で口腔上皮 HSC-2 細胞を歯石で刺激したところ、レスベラトロールおよびカテキンの存在下で乳酸脱水素酵素の放出量は減少した。これらの結果から、食物中成分レスベラトロールやカテキンは NLRP3 インフラマソームの活性化を阻害して口腔上皮細胞のピロトーシスを抑制すると考えられた。

(4)化合物 MCC950 でインフラマソーム活性化を抑制できるか

歯石によるインフラマソーム活性化を食物中成分や低分子インフラマソーム阻害薬により抑制できるかどうかについて検討した。長崎大学病院に来院した歯周炎患者に研究内容を説明し、同意を取得した上で歯石を採取した。歯石は洗浄後に粉碎して細胞の刺激に用いた。

ヒト末梢血単核球およびマウスマクロファージを歯石粒子で刺激すると、濃度依存的に IL-1 の産生が誘導された。これらの細胞を歯石で刺激する際に、NLRP3 インフラマソーム阻害薬として開発された低分子化合物 MCC950 を添加すると、IL-1 の産生は抑制された(図4)。このことから、MCC950 には歯石によるヒト末梢血単核球およびマウスマクロファージの IL-1 産生を抑制する作用があると考えられた。さらに、MCC950 の存在下および非存在下で口腔上皮 HSC-2 細胞を歯石で刺激したところ、MCC950 の存在下で乳酸脱水素酵素の放出量は減少した。これらの結果から、MCC950 は NLRP3 インフラマソームの活性化を阻害して口腔上皮細胞のピロトーシスを抑制すると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kitamura Mineaki, Mochizuki Yasushi, Miyata Yasuyoshi, Obata Yoko, Mitsunari Kensuke, Matsuo Tomohiro, Ohba Kojiro, Mukae Hiroshi, Yoshimura Atsutoshi, Nishino Tomoya, Sakai Hideki	4. 巻 20
2. 論文標題 Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3413～3413
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20143413	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 Miyata Yasuyoshi, Obata Yoko, Mochizuki Yasushi, Kitamura Mineaki, Mitsunari Kensuke, Matsuo Tomohiro, Ohba Kojiro, Mukae Hiroshi, Nishino Tomoya, Yoshimura Atsutoshi, Sakai Hideki	4. 巻 20
2. 論文標題 Periodontal Disease in Patients Receiving Dialysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3805～3805
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20153805	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 山田 志津香、吉村 篤利	4. 巻 40
2. 論文標題 歯根尖切除法における逆根管充填材料の選択について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本歯内療法学会雑誌	6. 最初と最後の頁 157～166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.20817/jeajournal.40.3_157	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 Kobayashi Hiroki, Ukai Takashi, Shiraishi Chiaki, Ozaki Yukio, Yoshimura Atsutoshi, Hara Yoshitaka	4. 巻 13
2. 論文標題 T cell and periosteum cooperation in osteoclastogenesis induced by lipopolysaccharide injection in transplanted mouse tibia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sciences	6. 最初と最後の頁 226～233
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jds.2018.03.001	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 Nakayama Yohei, Kobayashi Ryoki, Iwai Yasunobu, Noda Keisuke, Yamazaki Mizuho, Kurita-Ochiai Tomoko, Yoshimura Atsutoshi, Ganss Bernhard, Ogata Yorimasa	4. 巻 9
2. 論文標題 C/EBP and YY1 bind and interact with Smad3 to modulate lipopolysaccharide-induced amelotin gene transcription in mouse gingival epithelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 276 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12566	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 Nakayama Yohei, Kobayashi Ryoki, Matsui Sari, Matsumura Hiroyoshi, Iwai Yasunobu, Noda Keisuke, Yamazaki Mizuho, Kurita-Ochiai Tomoko, Yoshimura Atsutoshi, Shinomura Tamayuki, Ganss Bernhard, Ogata Yorimasa	4. 巻 105
2. 論文標題 Localization and expression pattern of amelotin, odontogenic ameloblast-associated protein and follicular dendritic cell-secreted protein in the junctional epithelium of inflamed gingiva	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 329 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-016-0277-y	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 Nomura Yoshiaki, Yoshimura Atsutoshi, Hara Yoshitaka, Nakamura Toshiaki, Noguchi Kazuyuki, Kakuta Erika, Hanada Nobuhiro, Takashiba Shogo, Amitani Yasuharu, Yoshie Hiromasa, 他	4. 巻 12
2. 論文標題 Site-level progression of periodontal disease during a follow-up period	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0188670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0188670	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 Ziauddin S M, Yoshimura A, Montenegro Raudales J L, Ozaki Y, Higuchi K, Ukai T, Kaneko T, Miyazaki T, Latz E, Hara Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Crystalline structure of pulverized dental calculus induces cell death in oral epithelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	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) 10.1111/jre.12520	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 吉村 篤利、樋口 賀奈子、原 宜興	4. 巻 59
2. 論文標題 歯周組織におけるインフラマソームの役割	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本歯周病学会会誌	6. 最初と最後の頁 57～62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2329/perio.59.57	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 鶴飼 孝、中村 弘隆、吉永 泰周、高森 明子、尾崎 幸生、白石 千秋、吉村 篤利、原 宜興	4. 巻 59
2. 論文標題 臨床実習後技能評価における学生によるペリオモデルを用いたスケーリング・ルートプレーニング時の歯肉縁下歯根面へのアクセスの検討	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本歯周病学会会誌	6. 最初と最後の頁 172～178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2329/perio.59.172	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 Morozumi T, ..., Yoshimura A, Hara Y, ..., Yoshie H, 他	4. 巻 51
2. 論文標題 Salivary pathogen and serum antibody to assess the progression of chronic periodontitis: a 24-month prospective multicenter cohort study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Periodontal Res.	6. 最初と最後の頁 768-778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12353	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 Ziauddin SM, Montenegro Raudales JL, Sato K, Yoshioka H, Ozaki Y, Kaneko T, Yoshimura A, Hara Y	4. 巻 87
2. 論文標題 Analysis of the ability of subgingival plaque to stimulate Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Periodontol.	6. 最初と最後の頁 1083-1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1902/jop.2016.150573	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 Montenegro Raudales JL, Yoshimura A, Sm Z, Kaneko T, Ozaki Y, Ukai T, Miyazaki T, Latz E, Hara Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Dental Calculus Stimulates Interleukin-1 Secretion by Activating NLRP3 Inflammasome in Human and Mouse Phagocytes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0162865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0162865	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 Kakuta E, ..., Yoshimura A, Hara Y, ..., Yoshie H, 他	4. 巻 17
2. 論文標題 Assessing the progression of chronic periodontitis using subgingival pathogen levels: a 24-month prospective multicenter cohort study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-017-0337-x	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39件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 樋口賀奈子, 尾崎幸生, 山下恭徳, ZIAUDDIN SM, 吉村篤利
2. 発表標題 歯周基本治療が末梢血単核球におけるインフラマソームプライミング状態に及ぼす影響
3. 学会等名 第62回日本歯周病学会春季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河原ゆり, 金子高士, 吉永泰周, 有田陽一, 笠孝成, 中村恵子, 古賀千尋, 吉村篤利, 坂上竜資
2. 発表標題 歯周病原細菌による IL 1 の活性化に対するスルホニル尿素薬の影響
3. 学会等名 第62回日本歯周病学会春季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松裏貴史, 吉村篤利
2. 発表標題 直接覆髄材の有効性に関する長期臨床評価
3. 学会等名 第40回日本歯内療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ZIAUDDIN SM, 尾崎幸生, 山下恭徳, 樋口賀奈子, 吉村篤利
2. 発表標題 歯石粒子と凍結乾燥歯周病原細菌のHSC 2口腔上皮細胞に対する細胞傷害性の比較
3. 学会等名 日本歯科保存学会春季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanao Higuchi, Yukio Ozaki, Yasunori Yamashita, Ziauddin SM, Atsutoshi Yoshimura
2. 発表標題 Effect of initial periodontal therapy on inflammasome priming in PBMCs
3. 学会等名 97th general session and exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ziauddin SM, Kanao Higuchi, Atsutoshi Yoshimura
2. 発表標題 Dental calculus induces cell death in human macrophages and oral epithelial cells
3. 学会等名 2019 Chinese Society of periodontology General Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanao Higuchi, Yukio Ozaki, Yasunori Yamashita, Ziauddin SM, Atsutoshi Yoshimura
2. 発表標題 The effect of initial periodontal therapy on Toll-like receptor (TLR)2- and TLR4 stimulating ability of saliva
3. 学会等名 2019 Chinese Society of periodontology General Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎幸生, 山下恭徳, 岸本隆明, ZIAUDDIN SM, 樋口賀奈子, 金子高士, 吉村篤利
2. 発表標題 ペプチドグリカン投与マウス歯槽骨面上の破骨細胞形成におけるIL-17の役割
3. 学会等名 第62回日本歯周病学会秋季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田志津香, 山本耕平, 中園史子, 杉本浩司, 松裏貴史, 柳口嘉治郎, 吉村篤利
2. 発表標題 魚由来コラーゲンペプチドによるヒト歯髓由来幹細胞の骨芽細胞分化誘導能の解析
3. 学会等名 日本歯科保存学会秋季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本浩司, 井川一成, 松裏貴史, 中園史子, 足立耕平, 吉村篤利
2. 発表標題 近赤外線分光法(NIRS)を用いた歯科治療関連ストレスの脳機能的評価
3. 学会等名 日本歯科保存学会秋季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 恭徳, 尾崎 幸生, 樋口 賀奈子, 大平 真之, 前 めぐみ, S. M. Ziauddin, 吉村 篤利
2. 発表標題 外傷性咬合によるマウス歯槽骨吸収への静止期破骨細胞前駆細胞の関与
3. 学会等名 令和1年度日本歯周病学会九州五大学・日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 SM Ziauddin, Atsutoshi Yoshimura, Jorge Luis Montenegro Raudales, Yukio Ozaki, Kanako Higuchi, Takashi Kaneko, Takashi Ukai, Yoshitaka Hara
2. 発表標題 Dental calculus alters the permeability of HSC-2 oral epithelial cell monolayer
3. 学会等名 第61回日本歯周病学会春季学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 MONTENEGRO RAUDALES Jorge Luis, 山下恭徳, 尾崎幸生, 吉村篤利
2. 発表標題 コレステロール結晶は RAW-D 細胞の破骨細胞形成を促進する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前 めぐみ, Jorge Luis Montenegro Raudales, 吉村 篤利
2. 発表標題 コレステロール結晶は RAW-D 細胞の破骨細胞形成を促進する
3. 学会等名 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾崎幸生, 岸本隆明, 山下恭徳, ZIAUDDIN SM, 樋口加奈子, 金子高士, 吉村篤利
2. 発表標題 リポ多糖およびペプチドグリカン局所投与マウス歯槽骨面上の破骨細胞形成への炎症性および抗炎症性サイトカインの関与
3. 学会等名 第61回日本歯周病学会秋季学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsutoshi Yoshimura, Jorge Luis Montenegro Raudales, Ziauddin SM, Kanako Higuchi, Yukio Ozaki
2. 発表標題 IL-1 induced by dental calculus promotes osteoclastogenesis in RAW-D cells
3. 学会等名 The 104th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Canadian Academy of Periodontology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口賀奈子, 山下恭徳, 尾崎幸生, 吉村篤利
2. 発表標題 コレステロール結晶はRAW-D細胞においてNLRP3 インフラサーム活性化とIL-1 産生を介して破骨細胞形成を促進する
3. 学会等名 第146回日本歯科保存学会2017年度秋季学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴飼 孝, 小山美香, 山下恭徳, 吉村篤利
2. 発表標題 マウス臼歯への外傷性咬合による骨吸収における HMGB-1 の関与
3. 学会等名 第146回日本歯科保存学会2017年度秋季学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村 篤利
2. 発表標題 歯石の為害性を再考する
3. 学会等名 平成30年度日本歯周病学会九州五大学・日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ziauddin SM, 尾崎 幸生, 樋口 賀奈子, 金子 高士, 吉村 篤利
2. 発表標題 歯石中の結晶構造および菌体成分がHSC-2口腔上皮細胞とマウスマクロファージの細胞死に及ぼす影響
3. 学会等名 平成30年度日本歯周病学会九州五大学・日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾崎 幸生, 山下 恭徳, 岸本 隆明, Ziauddin SM, 樋口 賀奈子, 金子 高士, 吉村 篤利
2. 発表標題 リポ多糖およびペプチドグリカン局所投与マウスにおける歯槽骨吸収に異なるサイトカインが関与する
3. 学会等名 平成30年度日本歯周病学会九州五大学・日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ziauddin SM, A. Yoshimura, J L Montenegro Raudales, Y. Ozaki, T. Kaneko, K. Higuchi, C. Shiraishi, A. Kuramoto, Y. Takamori, Y. Yamashita, H. Kobayashi, T. Ukai, Y. Hara
2. 発表標題 Hydroxyapatite crystal particles induce cell death in the HSC-2 oral epithelial cell line
3. 学会等名 16th International Congress of Periodontology of the International Academy of Periodontology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ziauddin S M, Yoshimura A, Montenegro Raudales J L, Ozaki Y, Higuchi K, Kaneko T, Hara Y
2. 発表標題 Dental calculus induces pyroptotic cell death in the HSC-2 oral epithelial cell line
3. 学会等名 第60回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉永泰周, 金子高士, 有田陽一, 河原ゆり, 有田晴一, 笠孝成, 中村恵子, 吉村篤利, 古賀千尋, 坂上竜資
2. 発表標題 グリプリドは歯周病原細菌によるラット実験的歯周炎を抑制する
3. 学会等名 第60回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山美香, 鶴飼 孝, 中村弘隆, 山下恭徳, 小林弘樹, 樋口賀奈子, 白石千秋, 吉村篤利, 原 宜興
2. 発表標題 アポトーシスが咬合性外傷における骨吸収におよぼす影響に関する病理組織学的研究
3. 学会等名 日本歯科保存学会2017年度春季学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林弘樹, 鶴飼 孝, 中村弘隆, 高森(藏本)明子, 高森雄三, 山下恭徳, 泉 聡史, 小山美香, 白石千秋, 吉村篤利, 原 宜興
2. 発表標題 炎症性骨吸収における破骨細胞形成への T 細胞と骨膜構成細胞の関与
3. 学会等名 日本歯科保存学会2017年度春季学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ukai T, Yamashita Y, Kobayashi H, Oyama M, Yoshimura A, Hara Y
2. 発表標題 Epigallocatechin gallate inhibits acceleration of osteoclastogenesis by TNF in vitro.
3. 学会等名 International conference on Dentistry and Oral Health, Valencia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 樋口賀奈子, 吉村篤利, 白石千秋, 原 宜興
2. 発表標題 コレステロール結晶はNLRP3インフラマソームを活性化してマウスマクロファージにおけるIL-1 産生と破骨細胞形成を促進する
3. 学会等名 第146回日本歯科保存学会2017年度秋季学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林弘樹, 鶴飼 孝, 白石千秋, 尾崎幸生, 吉村篤利, 原 宜興
2. 発表標題 T細胞および骨芽細胞は炎症性骨吸収に関与するー病理組織学的研究ー
3. 学会等名 平成29年度日本歯周病学会九州五大学・日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山美香, 鶴飼 孝, 山下恭徳, 小林弘樹, 吉村篤利, 原宜興
2. 発表標題 外傷性咬合による骨吸収へのRANKLとHMGB-1の関与-病理組織学的研究-
3. 学会等名 平成29年度日本歯周病学会九州五大学・日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S M Ziauddin, 吉村 篤利, Montenegro Raudales J.L., 尾崎 幸生, 樋口 賀奈子, 金子 高士, 原 宜興
2. 発表標題 歯石により誘導される HSC-2 口腔上皮細胞の細胞死において結晶構造および菌体成分が果たす役割
3. 学会等名 第60回日本歯周病学会春季学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 SM Z, Montenegro Raudales JL, Sato K, Yoshioka H, Ozaki Y, Kaneko T, Yoshimura A, Hara Y
2. 発表標題 Relationships between the ability of subgingival plaque to stimulate Toll-like receptor 4 and periodontal conditions
3. 学会等名 第59回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 金子高士、吉永泰周、吉村篤利、古賀千尋、坂上竜資
2. 発表標題 歯周病原細菌によるIL-1 発現に対するグリブライドの抑制効果
3. 学会等名 第59回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Montenegro Raudales JL, Yoshimura A, SM Z, Kaneko T, Ozaki Y, Ukai T, Miyazaki T, Latz E, Hara Y
2. 発表標題 Dental calculus triggers NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 secretion in mouse macrophages.
3. 学会等名 he 14th Biennial Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名	Montenegro Raudales JL, Yoshimura A, SM Z, Kaneko T, Ozaki Y, Miyazaki T, Ukai T, Latz E, Hara Y
2. 発表標題	Dental calculus stimulates IL-1 release through the NLRP3 inflammasome in human and mouse phagocytes.
3. 学会等名	第23回日本歯科医学会総会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	SM Z, Montenegro Raudales JL, Ozaki Y, Kaneko T, Yoshimura A, Hara Y
2. 発表標題	Dental calculus activates inflammasome in human oral epithelial cells.
3. 学会等名	第23回日本歯科医学会総会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	金子高士、吉永泰周、青木将虎、吉村篤利、松浦洋志、津江文武、古賀千尋、坂上竜資
2. 発表標題	グリプリドは歯周病原細菌によるIL-1 活性化を抑制する
3. 学会等名	第23回日本歯科医学会総会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	尾崎幸生, 吉村篤利, 金子高士, 鵜飼孝, 山下恭徳, Montenegro Raudales JL, SM Z, 原宜興
2. 発表標題	リボ多糖およびペプチドグリカン局所投与マウス歯槽骨面上の破骨細胞形成においてTNF- が果たす役割
3. 学会等名	第59回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名 吉永泰周, 金子高士, 有田陽一, 河原ゆり, 有田晴一, 笠孝成, 吉村篤利, 古賀千尋, 坂上竜資
2. 発表標題 糖尿病治療薬グリブライドは菌体破砕物誘導性ラット実験的歯周炎を抑制する
3. 学会等名 平成28年度日本歯周病学会九州五大学・日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 [監・著]和泉雄一・長田 豊、[分担]: 吉村篤利、尾崎幸生、他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 172
3. 書名 Periodontics for Special needs Patients 障害者・有病者の歯周治療	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>長崎大学歯学部歯周歯内治療学分野ホームページ http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/education/dept_perio.html 長崎大学 研究者総覧データベース http://research.jimu.nagasaki-u.ac.jp/IST</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
研究 分 担 者	宮崎 敏博 (MIYAZAKI Toshihiro) (10174161)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	原 宜興 (HARA Yoshitaka) (60159100)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・教授 (17301)	削除:2018年3月12日