

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04424

研究課題名(和文) 唾液腺におけるIgA抗体形質細胞への最終分化メカニズムの解明と加齢が及ぼす影響

研究課題名(英文) Elucidation of the terminal differentiation mechanism of IgA plasma cells on murine salivary glands and the influence of aging on the mechanism.

研究代表者

片岡 宏介 (Kataoka, Kosuke)

大阪歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：50283792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：唾液中の分泌型IgA(SIgA)抗体は、口腔免疫機構の中核となる宿主防御因子であるが、その抗体産生・制御の機序については不明な点が多い。

本研究では、若・老齢マウスにおける舌下唾液腺における樹状細胞および形質細胞の有意な存在、また、舌下唾液腺におけるCD4T細胞によるTh1/2型サイトカイン産生が有意に認められ、抗原特異的IgA抗体産生における舌下唾液腺の重要性が示唆された。さらに、唾液抗原特異的SIgA抗体の機能評価のため実験的口腔内モデルを用い検討したところ、歯周病原菌の歯面への付着・定着メカニズムにおいて、唾液抗原特異的SIgA抗体が大きく寄与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で用いられたDNAアジュバント(免疫賦活化剤)による免疫誘導組織NALTを介した唾液SIgA抗体の誘導は、若・老齢マウスに同レベルで認められたことから、同アジュバントを用いた経鼻ワクチン法は、加齢の影響を受け難い、つまり免疫機能が低下した高齢者の免疫応答を効率良く誘導、そして維持することに適した手法となる可能性が示された。ほとんどの感染症は、口・鼻腔といった粘膜から侵入することにより感染、発症することが知られているが、そういった外来抗原に対し効率よく唾液SIgAを誘導し、外来抗原の排除を可能とする同ワクチンは、高齢社会における高齢者のQOLの向上に貢献できるのかもかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Salivary SIgA is known as a tool for main protective factors in the oral and nasal immune systems, but it remains unknown that how the salivary SIgA is produced and controlled.

In this study, we have showed that sublingual glands appeared to contribute to the production and controlling of salivary SIgA in the young and aged mice, since the antigen-specific IgA immune responses by nasal vaccine system comprised mucosal DNA adjuvants and an antigen were induced through the interaction between dendritic cells and CD4 positive T cells in the sublingual glands. In addition, in order to evaluate the function of salivary SIgA, we tested whether salivary SIgA inhibit the binding of Porphyromonas gingivalis, a periodontopathogenic bacteria to salivary statherin-coated hydroxyapatite beads (SHAPs). Of note, it is shown that salivary antigen-specific SIgA induced by nasal immunization with antigen plus double DNA adjuvants blocked live Porphyromonas gingivalis cells binding to SHAPs.

研究分野：口腔衛生学・予防歯科学

キーワード：分泌型IgA (SIgA) 唾液 唾液腺 鼻咽腔関連リンパ組織(NALT) IgA抗体産生細胞 形質細胞 樹状細胞 T細胞

1. 研究開始当初の背景

感染症の多くは、口・鼻腔からの外来抗原の侵入、そして宿主への付着・定着から始まるが、その阻止および排除を行うことが口腔免疫機構の主な役割である。その機構の中核となる SIgA 抗体は、日々唾液腺や口腔粘膜から 3 グラム以上が産生され、細菌・ウイルスの凝集や上皮などへの付着阻害、それらが産生する毒素などを中和し、外来抗原の消化器・呼吸器深部への侵入の阻止、排除を行っている。近年、上気道部において、二量体以外の三および四量体からなる SIgA 抗体の存在が原子顕微鏡下で確認されたこと (Hasegawa H. et al., *PNAS*, 2015) は、外来抗原に対する SIgA 抗体がもつ多くの作用の中でも、外来抗原を捕捉し排除する作用の重要性を示している。すなわち、唾液中の抗原特異的 SIgA を効率良く誘導することは、口・鼻腔からの外来抗原の侵入を効率良く阻止することになり、例えば、高齢社会のわが国における死因第 5 位 (2019 年) の誤嚥性肺炎予防などにも寄与することが可能と考える。

SIgA 抗体を効率良く誘導・産生する方法としては、粘膜ワクチンを利用する方法がひとつであるが、そのためには、安全かつ効果的な粘膜アジュバント (免疫賦活化剤) が必要である (Holmgren J et al., *Nat. Med.*, 2005)。我々はこれまで、粘膜免疫誘導組織に樹状細胞 (DC) を効率的に誘導するとともに、抗原提示能を強化することが可能な粘膜 (経鼻) アジュバントの開発を行っており、数種の抗原に対し、唾液中に抗原特異的 SIgA 抗体を効率よく産生できることを報告してきた (Kataoka K. et al., *J. Immunol.*, 2004, Kataoka K. et al. *Expert Rev. Vaccines*, 2009 他)。また、我々は、経鼻ワクチンが加齢の影響を受け難く、免疫機能が低下した高齢者の免疫応答を効率良く誘導し維持することに適したツールであることも示唆してきた (Hagiwara Y. et al. *J. Immunol.*, 2003, Fukuyama Y. et al. *J. Immunol.*, 2011 他)。

粘膜免疫誘導組織における研究では、予てから腸管部パイエル板 (PP) の形成・発生過程やその微細構造解明といった腸管関連リンパ組織における研究が、鼻咽腔関連リンパ組織 (NALT) におけるものより先行している。例えば PP の IgA⁺ B 細胞の粘膜固有層へのホーミング過程では、IgA⁺ B 細胞が $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン、ケモカインレセプター CCR9、CCR10 を発現しホーミングすること (Iwata M. et al., *Immunity*, 2004)、また IgA 形質細胞への最終分化メカニズムについては、ヘルパー T 細胞が産生するサイトカイン TGF- β 、IL-5/6 が必須であること (Hirokawa K et al. *Immunology*, 2006) などを遺伝子改変マウスを用いて広く解析されてきた。一方、NALT の IgA 形質細胞への最終分化については、ヘルパー T (Th) 細胞の分布およびサイトカイン解析結果から Th2 細胞からの IL-5/6 の必要性が示唆され (Hiroi T. et al., *Eur. J. Immunol.*, 1994)、近年では我々もまた、トリニトロフェニル結合リポ多糖 (TNP-LPS) と粘膜アジュバントコレラ毒素を経鼻投与したマウスモデルを用い、唾液腺において IL-5 レセプターを強発現した抗原特異的 IgA⁺B1a 細胞数の増加や抗 IL-5 抗体処理を行うことで唾液腺における IgA⁺B 細胞数が減少することなどから、唾液腺 IgA⁺ B1a 細胞による抗原特異的 IgA 抗体産生には IL-5 が重要であることを示唆してきた (Kataoka K. et al., *J. Immunol.*, 2007)。しかしながら、粘膜免疫誘導組織 NALT から唾液腺に移動する過程での IgA 抗体産生細胞の最終分化メカニズムについては不明な点が多い。

2. 研究の目的

我々がこれまで開発してきた粘膜 DNA アジュバントは、サイトカイン flt3 ligand (FL) を発現する DNA プラスミド (pFL) と Toll-like receptor (TLR) 9 を刺激し活性化能を高める CpG オリゴデオキシヌクレオチド 1826 (CpG ODN) から構成されており、タンパク抗原とともにマウスに経鼻投与した場合、粘膜免疫誘導組織や実効組織において活性化した樹状細胞 (DC) の増殖が認められ、CD4T 細胞からの Th1/Th2 型サイトカインがバランスよく産生されることにより、抗原特異的 IgA 免疫応答が効率よく誘導される (Fukuyama Y. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, Fukuyama Y. et al., *Expert Rev. Vaccines*, 2012, 他)。また、その免疫応答の誘導は、若齢マウスだけでなく、老齢マウスにおいても確認されたことから、このダブルアジュバント型の経鼻ワクチン法は、免疫機能の低下した高齢者に適することを示唆してきた (Fukuiwa T., et al. *Vaccine*, 2008 他)。そこで、本研究では、このアジュバント抗原とともに若・老齢マウスに経鼻投与した時の NALT および唾液腺における抗原特異的免疫誘導時の免疫

細胞学的解析、IgA⁺ B細胞の計時的動態をはじめとした解析を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 若（8週齢）・老齢（48週齢）マウス（各 n = 5）における唾液中抗原特異的 IgA 抗体誘導の計時観測。

経鼻ワクチン投与スケジュールは、週 1 回計 3 回ニワトリ卵白アルブミン(OVA)抗原(100 μg)と pFL(50 μg)および CpG ODN(10 μg)を同時投与する。初回経鼻ワクチン投与(Day 0)から 3 日ごとの唾液と唾液腺からの単核球細胞を採取し、唾液中の OVA 抗原特異的 IgA 抗体価を ELISA 法、OVA 抗原特異的抗体産生細胞数を ELISOPT 法により計時的に計測する。

(2) 若・老齢マウス経鼻ワクチン接種後の形質細胞および CD4T 細胞のポピュレーション解析および CD4T 細胞抗原刺激による産生サイトカイン解析。

上記(1)の結果をもとに、経鼻ワクチン初回投与 10 日目(2回目投与後 3 日目)において、NALT および顎下唾液腺、舌下唾液腺を分取し、単核球細胞を調整する。その後、表面マーカー(IgD、IgA、CD138)をもとに、IgA 陽性形質細胞、CD4 および CD3 をもとに CD4T 細胞のポピュレーション解析をフローサイトメトリー法により行う。また、唾液腺における CD4T 細胞を抗原刺激することで産生される Th1/Th2 型サイトカインを ELISA 法により分析を行う。

(3) 歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* 線毛のサブユニットタンパク FimA 抗原と同アジュバントを用いた、若・老齢マウス経鼻ワクチン接種後の唾液 IgA 免疫応答の誘導の検証。

経鼻ワクチン投与スケジュールは、週 1 回計 3 回 FimA 抗原(5 μg)と pFL(50 μg)および CpG ODN(10 μg)を同時投与する。ワクチン初回投与から 21 日目の唾液中 FimA 抗原特異的 IgA 抗体価を ELISA 法、FimA 抗原特異的抗体産生細胞数を ELISOPT 法により計時的に計測する。

(4) 若・老齢マウスにおける FimA 抗原特異的免疫応答を誘導する抗原提示細胞(DC)の三大唾液腺におけるポピュレーション解析。

ワクチン初回投与から 21 日目における三大唾液腺から単核球細胞を分取し、CD11c 陽性細胞をフローサイトメトリー法によりポピュレーションを計測する。さらに、NALT、鼻粘膜固有層、頸部リンパ節、脾臓におけるサブセット DC 解析をフローサイトメトリー法により行う。

(5) 若・老齢マウスワクチン初回投与から 21 日目における脾臓 CD4T 細胞抗原刺激による産生サイトカイン解析。

ワクチン初回投与から 21 日目における脾臓 CD4T 細胞を抗原刺激することで産生される Th1/Th2 型サイトカインを ELISA 法により分析を行う。

(6) 若・老齢マウスワクチン初回投与から 21 日目における唾液 IgA 抗体による実験的口腔内モデルへの歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* の付着抑制実験

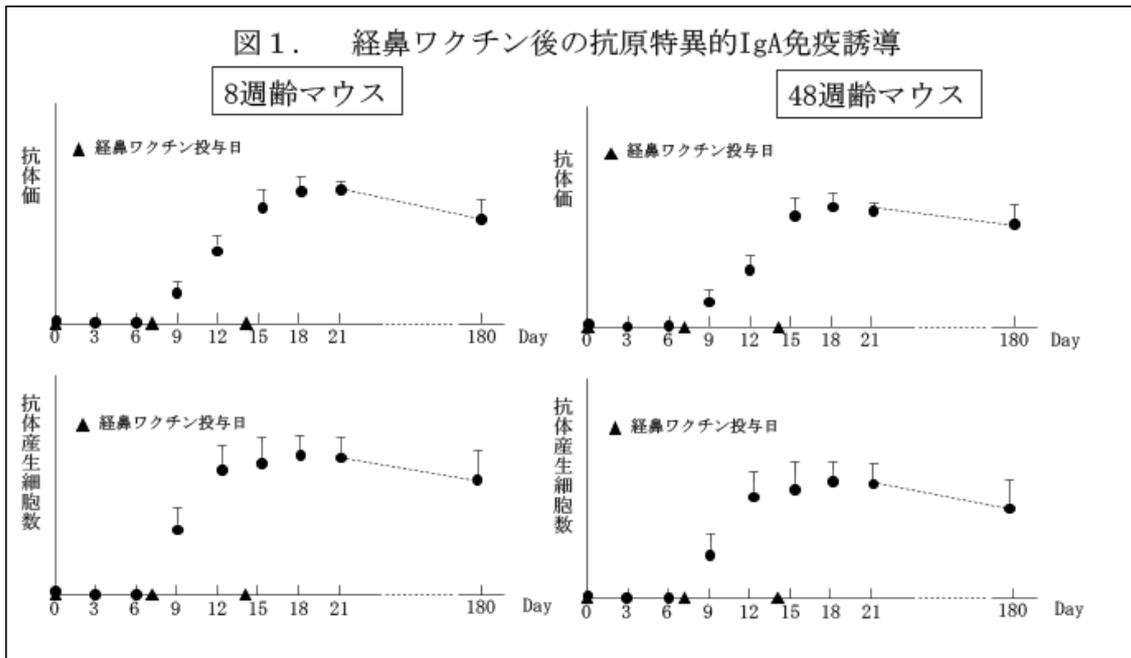
ワクチン初回投与から 21 日目の唾液からアフィニティーカラムにより、IgM および IgG 抗体除去唾液を調整する。ヒト唾液タンパクスタセリンを被覆したハイドロキシアパタイトビーズ(3 μg)を実験的口腔内モデルとし、IgM および IgG 抗体除去唾液による同モデルへの *Porphyromonas gingivalis* (5 x 10⁷ 個)の付着阻害効果の検討を行ない、唾液 IgA 抗体の機能評価を行う。

4. 研究成果

(1) 若（8週齢）・老齢（48週齢）マウス（各 n = 5）における唾液中抗原特異的 IgA 抗体誘導の計時観測（図 1）。

若齢および老齢マウス、両グループにおいて同様の傾向が認められた。すなわち、2 回目の経鼻投与（初回投与から 7 日目；Day 7）までは唾液中の OVA 特異的 IgA 抗体価は認められなかったが、その翌々日（Day9）から OVA 特異的 IgA 抗体価の上昇が認められた。そして、3 回目の経鼻投与（初回投与から 14 日目；Day 14）の翌日（Day15）では、OVA 特異的 IgA 抗体価がプラトーに達することが認められた（図 1）。さらに、同日のマウス顎下唾液腺から単核球細胞を調整し、OVA 特異的 IgA 抗体産生細胞数の測定を行ったところ、2 回目の経鼻投与（Day3, 6）までは、OVA 特異的 IgA 抗体産生細胞はほとんど認められなかったが、2 回目投与後の翌々日（Day9）から OVA 特異的 IgA 抗体産生細胞数は上昇し、以降測定した Day12、Day15、Day18、Day21 における OVA 特異的 IgA 抗体産生細胞数と有意な差は認められずプラトーに達することが明らかとなった（図 1）。また、同アジュバントによる免疫応答が 180 日間維持されることも明らかとなっ

た (図1)。



(2) 若・老齢マウス経鼻ワクチン接種後の形質細胞およびCD4T細胞のポピュレーション解析およびCD4T細胞抗原刺激による産生サイトカイン解析。

若・老齢マウス双方において、経鼻ワクチン初回投与10日目(2回目投与後3日目)の免疫誘導組織(NALT)では形質細胞のポピュレーションはほとんど認められなかった。しかしながら、興味深いことに舌下唾液腺における解析では、舌下腺におけるIgD陽性B細胞の存在が数%認められ、このIgD陽性B細胞はほとんどがIgA陽性であった。そして、同部においては、CD138陽性細胞が対照群と比較して、有意に誘導されていることも認められた。このことは、IgA陽性B細胞からIgA陽性形質細胞への最終分化が舌下腺で行われている可能性を示している。

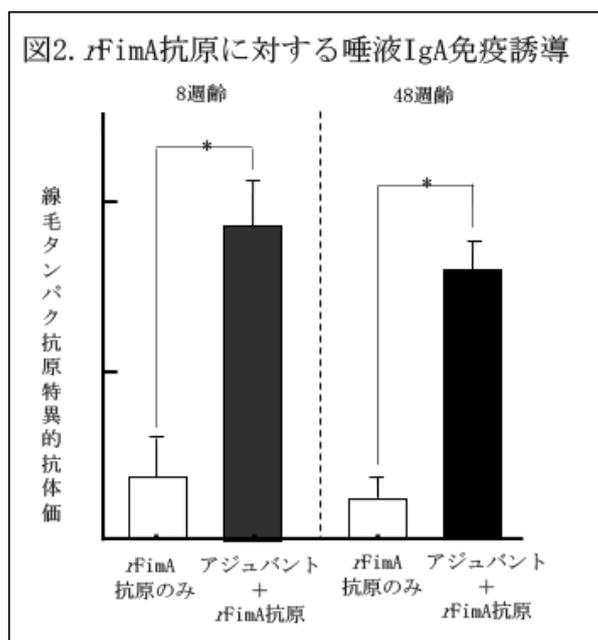
次に、粘膜アジュバントと抗原の初回経鼻投与後9日目の舌下唾液腺におけるT細胞サブセット解析を行ったところ、対照群と比較した時、CD4陽性T細胞が有意に誘導されていることが明らかとなったことから、この舌下唾液腺CD4陽性細胞を分取し、抗原刺激した抗原提示細胞と共培養5日間した時の培養液中産生サイトカイン解析を行ったところ、IL-2およびIL-5、IL-6産生が対照群マウスからのCD4陽性T細胞とは有意な差が認められた。

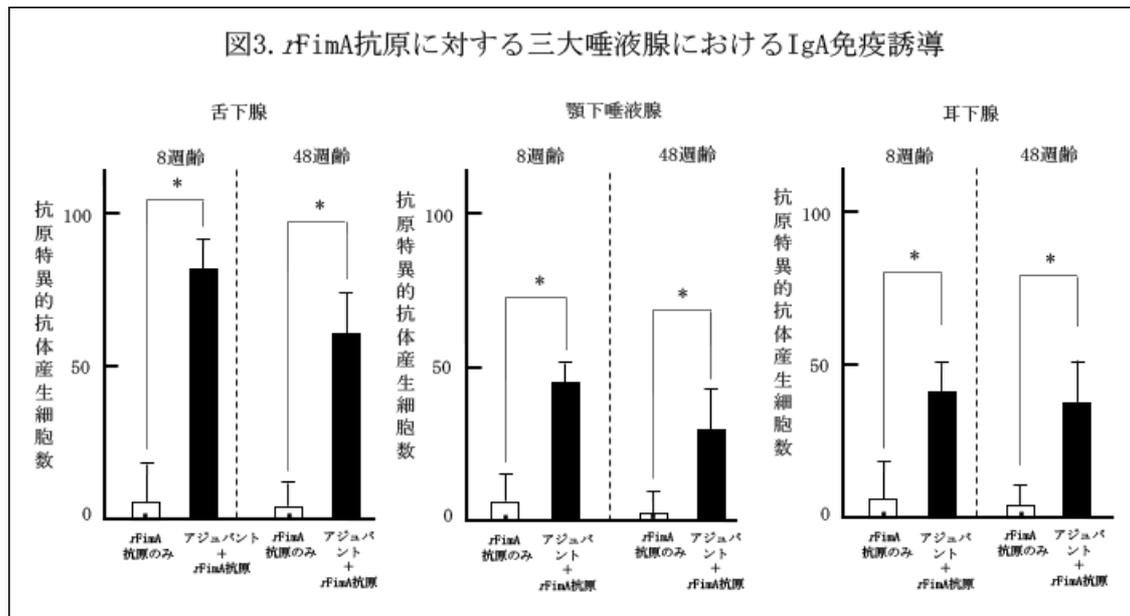
(3) 歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* 線毛のサブユニットタンパク *rFimA* 抗原と同アジュバントを用いた、若・老齢マウス経鼻ワクチン接種後の唾液IgA免疫応答の誘導の検証。

次に、同粘膜アジュバントと歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* 細菌表層タンパク抗原を若・老齢マウスに経鼻同時投与を行なった。予想通り、若・老齢マウス唾液および唾液腺における *rFimA* 抗原特異的免疫応答が誘導された。特に三大唾液腺の中でも舌下唾液腺におけるIgA免疫応答が強く認められたことは、興味深い知見と考える (図2および図3)。

(4) 若・老齢マウスにおける *rFimA* 抗原特異的免疫応答を誘導する抗原提示細胞(DC)の三大唾液腺におけるポピュレーション解析。

同アジュバントは、抗原提示細胞であるDCをターゲットにしたものであることから、三大唾液腺におけるポピュレーション解析をフローサイトメトリー法により行なったところ、対照群マウス(抗原のみ投与群)の約3倍のDCが増加していた。特に若・老齢マウス両マウス群の舌下腺において、有意な



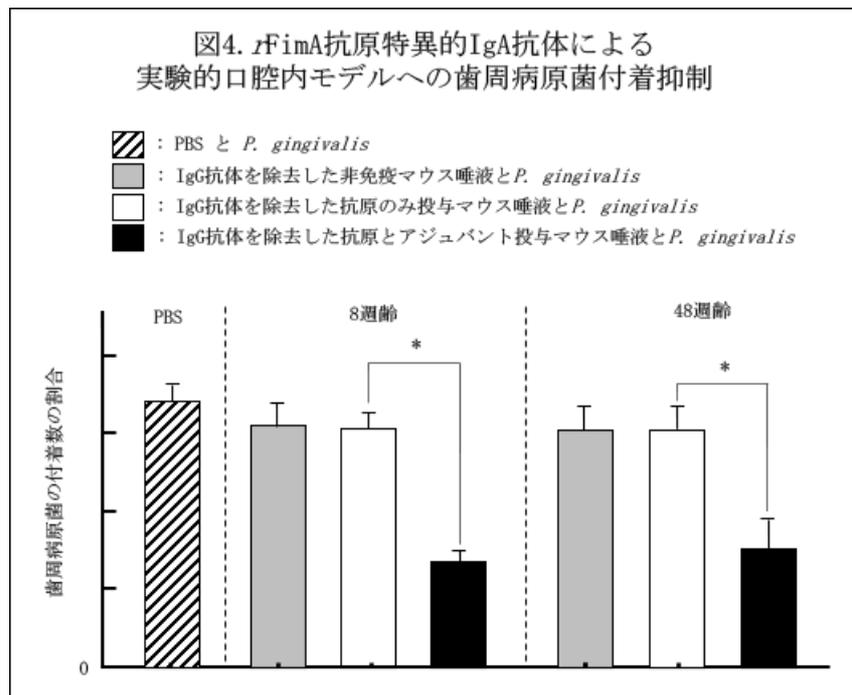


増加が認められた。また、唾液腺だけでなく、粘膜免疫誘導組織 NALT や免疫実効組織である鼻腔粘膜固有層、下気道や脾臓における樹状細胞の有意な誘導も認められた。さらに、NALT、鼻粘膜固有層、頸部リンパ節、脾臓におけるサブセット DC 解析をフローサイトメトリー法により行ったところ、CD11b 陽性、CD8 陽性 DC のポピュレーションの増加が認められた。

(5) 若・老齢マウスのワクチン初回投与 21 日目における脾臓 CD4T 細胞抗原刺激による産生サイトカイン解析。

次に、DCから抗原提示を受ける脾臓CD4陽性T細胞からのTh1/Th2型サイトカイン産生を観察したところ、若・老齢マウス双方において、有意に増加していることが明らかとなった。特にIFN- γ 、IL-2、IL-4といったTh1/Th2型双方のサイトカインが有意に産生されており、これらサイトカインは、IgA陽性B細胞からIgA形質細胞への分化、及び唾液腺へのホーミングに参与している可能性が示された。

(6) 若・老齢マウスワクチン初回投与から 21 日目における唾液 IgA 抗体による実験的口腔内モデルへの歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* の付着抑制実験。



抗原特異的唾液 IgA 抗体の機能性評価を行うために、実験的口腔内モデルを用いた、歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* の付着抑制実験を行なった。ワクチン投与した若・老齢マウスの唾液から IgM および IgG を除去した唾液は、明らかに、実験的口腔内モデルへの *Porphyromonas gingivalis* 菌の付着抑制が認められた (図 4)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Jin K., Wato M., Toyama T., Maesoma A., Nakatsuka M., Doi T., Uene M., Kataoka K., Miyake T., Komasa Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 The Dynamics of dental clinics and ensuring a system of dental healthcare provision in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Osaka Dent Univ.	6. 最初と最後の頁 157-162
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 Jin K., Wato M., Maesoma A., Nakatsuka M., Kumabe S., Uene M., Doi T., Kataoka K., Miyake T., Komasa Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Oral complaints and dental clinic visits among Japanese	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Osaka Dent Univ.	6. 最初と最後の頁 23-29
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 無
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 片岡宏介、國友栄治、小淵健二郎、上根昌子、土居貴士、三宅達郎	4. 巻 68
2. 論文標題 ヒノキチオールの唾液分泌型IgA抗体産生に与える影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本口腔衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 in press
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 片岡宏介、小淵健二郎、田口洋一郎、上根昌子、土居貴士、神光一郎、梅田誠、三宅達郎	4. 巻 81
2. 論文標題 ヒノキチール経鼻投与による抗原特異的IgA抗体産生への影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 16-23
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 Jin K., Nakatsuka M., Maesoma A., Wato M., Uene M., Doi T., Kataoka K., Miyake T., Komasa Y.	4. 巻 51
2. 論文標題 Employment status of dental hygienists in Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Osaka Dent Univ.	6. 最初と最後の頁 99-10
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 Kataoka K., Fukuyama Y., Briles D. E., Miyake T., Fujihashi K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Dendritic cell-targeting DNA-based nasal adjuvants for protective mucosal immunity to Streptococcus pneumoniae.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 195-205
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 該当する

1. 著者名 Jin K., Doi T., Uene M., Takayama Y., Kataoka K., Miyake T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Dental and oral health survey of dental hygienist vocational college students: Comparison of students before and after a course on oral hygiene.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Osaka Dent Univ.	6. 最初と最後の頁 9-16
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 加納慶太、上根昌子、土居貴士、福原隆久、神光一郎、片岡宏介、三宅達郎	4. 巻 82
2. 論文標題 歯科口腔外科における各種感染症の検出に関する検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 6-11
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 金山愛加、笹部倫代、山本眸、片岡宏介、吉松英樹、小柳圭代、南部隆之、沖永敏則、小野圭昭、河村佳穂里、土居貴士、三宅達郎	4. 巻 82
2. 論文標題 ヒト口腔内細菌および真菌に対する歯木ニーム抽出液の抗菌効果	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 72-80
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 Kobuchi K., Kataoka K., Taguchi Y., Miyake T., Umeda M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Nasal double DNA adjuvant induces salivary FimA-specific secretory IgA antibodies in young and aging mice and blocks Porphyromonas gingivalis binding to a salivary protein.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 188-196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-019-0886-2	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36件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kataoka K., Yasuda E., Fujihashi K., Miyake T.
2. 発表標題 Nasal double-DNA adjuvant induces interactions between activated CD11c+ dendritic cells and Th1/Th2-type CD4+ T cells for FimA-specific mucosal immunity.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会 総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡宏介、土居貴士、上根昌子、神光一郎、三宅達郎
2. 発表標題 樹状細胞を標的とした経鼻投与型ワクチンのためのゲノム由来遺伝子発現アジュバントの開発
3. 学会等名 第8回臨床ゲノム医療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡宏介
2. 発表標題 歯周病予防に向けた粘膜免疫学的展開
3. 学会等名 第61回秋季日本歯周病学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、田口洋一郎、三宅達郎、梅田誠
2. 発表標題 Flt3 ligand発現DNAプラスミドとCpGオリゴデオキシヌクレオチド経鼻投与による上・下気道部における歯周病菌由来抗原特異的免疫賦活化メカニズムの解明
3. 学会等名 第61回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡宏介
2. 発表標題 上・下気道における新規DNA経鼻ワクチンによるPorphyromonas gingivalis菌定着抑制効果
3. 学会等名 第27回日本口腔感染症学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉松英樹、片岡宏介、小淵健二郎、高山由希、土居貴士、上根昌子、神光一郎、小野圭昭、三宅達郎
2. 発表標題 新規経鼻DNAアジュバントは歯周病細菌と特異結合するヒト唾液タンパク由来抗原ペプチドに対するIgA抗体を誘導する
3. 学会等名 第29回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上根昌子、土居貴士、片岡宏介、神光一郎、東一昭、西部涼介、太田謙司、三宅達郎
2. 発表標題 一般歯科医療費、歯科医療費の業態間較差について
3. 学会等名 第29回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加納慶太、上根昌子、土居貴士、片岡宏介、三宅達郎
2. 発表標題 病院歯科口腔外科における周術期口腔機能管理に関する検討
3. 学会等名 第29回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 楠本豊、片岡宏介
2. 発表標題 口腔粘膜における樹状細胞とそのクラスターの分布
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 Kataoka K., Kunitomo E., Fujihashi K., Miyake T.
2. 発表標題 Effects of Hinokitiol on Salivary Secretory IgA Secretion.
3. 学会等名 96th General Session and Exhibition of the IADR
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kobuchi K., Kataoka K., Taguchi Y., Doi T., Umeda M., Miyake T.
2. 発表標題 Nasal Double-DNA Adjuvant Enhances Mucosal Immunity to Porphyromonas gingivalis FimA.
3. 学会等名 96th General Session and Exhibition of the IADR
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡宏介、小淵健二郎、土居貴士、神光一郎、上根昌子、加納慶太、三宅達郎
2. 発表標題 口腔内歯周病菌結合阻害能を有するヒト唾液タンパク由来ペプチドの至適温度の検討
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、上根昌子、土居貴士、神光一郎、三宅達郎
2. 発表標題 樹状細胞誘導型経鼻DNAアジュバントによる鼻腔・呼吸器での歯周病菌由来抗原特異的免疫応答性
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加納慶太、上根昌子、土居貴士、片岡宏介、三宅達郎
2. 発表標題 病院歯科口腔外科における各種特殊感染症の検出に関する検討
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土居貴士、神光一郎、上根昌子、片岡宏介、木村明祐、三宅達郎
2. 発表標題 幼児の初期う蝕の動態
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上根昌子、土居貴士、神光一郎、片岡宏介、福原隆久、木村明祐、三宅達郎
2. 発表標題 幼児の初期う蝕活動性の実態
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、田口洋一郎、三宅達郎、梅田誠
2. 発表標題 Flt3 ligand発現DNAプラスミドとCpGオリゴヌクレオチドの経鼻同時投与による歯周病原細菌由来抗原に対する免疫応答
3. 学会等名 日本歯周病学会60周年記念京都大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡宏介、小淵健二郎、國友栄治、三宅達郎
2. 発表標題 唾液total IgA抗体分泌におけるヒノキチオールの影響
3. 学会等名 第28回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、土居貴士、上根昌子、神光一郎、加納慶太、三宅達郎
2. 発表標題 Flt3 ligand発現DNAプラスミドは歯周病原細菌由来抗原に対する粘膜免疫応答性を強化する
3. 学会等名 第28回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡宏介、土居貴士、神光一郎、上根昌子、小林睦昌、三宅達郎
2. 発表標題 歯周病感染予防を目的としたヒト唾液タンパク由来ペプチドの構築とその実用化に向けて - 歯周病原細菌口腔内定着を標的とする受動免疫型ワクチンの開発 -
3. 学会等名 日本歯科医学会 第33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 2017年

1. 発表者名 片岡宏介、土居貴士、神光一郎、上根昌子、高山由希、安田恵理子、田中秀直、西田侑平、三宅達郎
2. 発表標題 ヒト唾液タンパク由来新規ペプチドおよびペプチド複合体による歯周病菌定着抑制効果の検討
3. 学会等名 第66回日本口腔衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡宏介
2. 発表標題 論文執筆のための基礎知識
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡宏介、國友栄治、吉松英樹、土居貴士、上根昌子、三宅達郎
2. 発表標題 ヒノキチオール経鼻投与後における老齡マウス唾液IgA抗体分泌の影響
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金山愛加、笹部倫、山本眸、片岡宏介、吉松英樹、小淵健二郎、土居貴士、神光一郎、上根昌子、三宅達郎
2. 発表標題 口腔微生物に対する歯木ニーム抽出液と抗菌・抗真菌薬剤感受性の比較
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加納慶太、上根昌子、土居貴士、片岡宏介、三宅達郎
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の治療法治療成績に関する検討
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土居貴士、上根昌子、神光一郎、片岡宏介、三宅達郎
2. 発表標題 早期の歯の酸触症の診査方法の検討
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kataoka K., Miyake T., Fujihashi K.
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis FimA-specific secretory-IgA enhanced by nasal double-DNA adjuvant vaccine eliminates live Porphyromonas gingivalis in the upper and lower airways.
3. 学会等名 19th International Congress of Mucosal Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡宏介
2. 発表標題 口腔粘膜免疫の最前線
3. 学会等名 九州大学大学院歯学研究院口腔保健推進学講座口腔予防医学分野セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小柳圭代、片岡宏介、吉松英樹、加納慶太、松井正格、福原隆久、河村佳穂里、土居貴士、小野圭昭、三宅達郎
2. 発表標題 ハーブ植物ニーム抽出液の口腔細菌・心筋に対する抗・殺菌効果
3. 学会等名 第29回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠本豊、片岡宏介
2. 発表標題 抗原の舌下投与による舌下粘膜面における樹状細胞クラスターの形成誘導
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 片岡宏介
2. 発表標題 高等学校（青年中）期におけるむし歯の現状 その原因考察と「生涯28」を目指して
3. 学会等名 第83回全国学校歯科保健大会 in 山口（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小淵健二郎、片岡宏介、田口洋一郎、三宅達郎、梅田誠
2. 発表標題 若・老齢マウスへの新規アジュバント経鼻投与は、唾液中抗原特異的IgA抗体により唾液タンパクへのPorphyromonas gingivalis結合を阻害する
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 片岡宏介、吉松英樹、小淵健二郎、三宅達郎
2. 発表標題 粘膜免疫を基盤とした新規アジュバントを用いた経鼻ワクチンによる抗ホスホリルコリン抗体の誘導と動脈硬化アテローム形成阻害能の検証
3. 学会等名 2019年度第17回公益財団法人 ひと・健康・未来助成研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉松英樹、片岡宏介、小柳圭代、三宅達郎、小野圭昭
2. 発表標題 CpGオリゴデオキシヌクレオチドとFlt3 ligand発現DNAプラスミドからなる粘膜アジュバントのホスホリルコリン抗原に対する免疫応答性 -動脈硬化予防経鼻ワクチンの開発に向けて-
3. 学会等名 第36回日本障害者歯科学会総会および学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡宏介、三宅達郎、藤橋浩太郎
2. 発表標題 Systemic and mucosal immune responses to phosphorylcholine (PC) by nasal Flt3 ligand plasmid and CpG ODN as a mucosal DNA adjuvant in ApoE knockout mice.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会 総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金山愛加、笹部倫代、山本眸、片岡宏介、土居貴士、河村佳穂里、小柳圭代、三宅達郎
2. 発表標題 ヒト口腔内細菌及び真菌に対する歯木ニーム抽出液の抗・殺菌能評価
3. 学会等名 第565回大阪歯科学会例会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 荒川浩久、荒川勇喜、有川量崇、上根昌子、岡仁、尾崎哲則、片岡宏介、川村和章、後藤田宏也、神光一郎、宋文群、田口千恵子、玉置洋、筒井昭仁、土居貴士、日野出大輔、松尾忠行、三宅達郎、森田学	4. 発行年 2018年
2. 出版社 学建書院	5. 総ページ数 225
3. 書名 口腔衛生学第4版第1刷	

1. 著者名 荒川浩久、荒川勇喜、有川量崇、上根昌子、岡仁、尾崎哲則、片岡宏介、川村和章、後藤田宏也、神光一郎、宋文群、田口千恵子、玉置洋、筒井昭仁、土居貴士、日野出大輔、松尾忠行、三宅達郎、森田学	4. 発行年 2020年
2. 出版社 学建書院	5. 総ページ数 225
3. 書名 口腔衛生学第4版第2刷	

〔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	川端 重忠 (Kawabata Shigetada) (50273694)	大阪大学・歯学研究科・教授 (14401)	
研究分担者	土居 貴士 (Doi Takashi) (20388375)	大阪歯科大学・歯学部・講師 (34408)	
研究分担者	神 光一郎 (Jin Koichiro) (00454562)	大阪歯科大学・医療保健学部・准教授 (34408)	
研究分担者	三宅 達郎 (Miyake Tatsuro) (40200141)	大阪歯科大学・歯学部・教授 (34408)	

	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
研究協力者	小淵 健二郎 (Kobuchi Kenjiro)		
研究協力者	吉松 英樹 (Yoshimatsu Hideki)		
研究協力者	小柳 圭代 (Koyanagi Kayo)		

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