

令和 2 年 4 月 8 日現在

機関番号：33703

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17114

研究課題名(和文) 歯周病関連細菌の有する糖蛋白質の性状と機能の解明

研究課題名(英文) Characterization and functional analysis of glycoproteins from periodontopathic bacteria

研究代表者

堀江 俊 (Horie, Toshi)

朝日大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：00782658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は以前、歯周病関連細菌の有する外膜タンパク質にO-結合型のN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)とシアル酸が付加されていることを明らかにしてきた。その一方で歯周病関連細菌の糖タンパク質の役割については未だ不明な点が多い。本研究では、GlcNAc転移酵素阻害剤、ならびにシアル酸転移酵素阻害剤を用いて、*Porphyromonas gingivalis*等の歯周病関連細菌の増殖、血清抵抗性ならびに糖タンパク質合成に対してどのような影響を及ぼすのか、そして抗菌ペプチドを用いて、歯周病関連細菌の外膜タンパク質が殺菌活性に対してどのような影響を及ぼすのかを調べたのでここに報告する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病は歯周組織に歯周病原細菌が定着することで発症する細菌感染症であり、非常に罹患率が高い疾患であることが知られている。進行すると歯周ポケットが形成され、歯周組織の破壊が進み、さらには歯槽骨が吸収されていくことで歯を失う原因となる。我々は歯周病の克服を目指し、歯周病を引き起こす歯周病原細菌がどのように歯周組織に定着し、我々の免疫機構から逃れて歯周病を引き起こすのか、そのメカニズムを解明するために努力してきた。本研究では歯周病関連細菌の有する外膜タンパク質が重要な役割を果たしていることが明らかとなり、これを標的とすることで歯周病の有用な治療法開発に繋がる可能性があるものと期待している。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported that periodontopathic bacteria possess outer membrane proteins that are linked to O-linked N-acetyl glucosamine (O-GlcNAc) and sialic acid. However, specific roles of these glycoproteins in the pathogenicity of periodontopathic bacteria have been remained largely unclear. In this study, we examined the effect of mammalian glycosyltransferase inhibitors; specifically, GlcNAc transferase inhibitors and sialyltransferase inhibitors, on the growth, serum resistance, and glycoprotein synthesis of *Porphyromonas gingivalis* (Pg). Moreover, we aimed to investigate the role of the outer membrane protein of Pg in resistance to the bacterial activity of antimicrobial peptides.

研究分野：口腔微生物学

キーワード：歯周病原細菌 歯周病 外膜蛋白質 糖鎖修飾 血清抵抗性 抗菌ペプチド

1. 研究開始当初の背景

歯周病は歯周組織に種々の細菌がバイオフィルムを形成して定着することで発症する感染症であり、歯槽骨の損失、結合組織の破壊および病的な歯周ポケットの形成を特徴とする罹患率の高い疾患である。

Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) および *Treponema denticola* は、慢性歯周炎患者の炎症部位から高頻度に分離されていることから「red complex」と称されており、これらの菌は歯周病の最有力な原因菌として理解されている。*P. gingivalis* は糖非発酵性の偏性嫌気性グラム陰性桿菌であり、成人の歯肉縁下細菌叢における割合は慢性歯周炎の重症度と関連して増加すると考えられている。また、歯周組織で増殖した *P. gingivalis* は血行性に伝播し、アテローム性動脈硬化症などを含む心血管疾患の他、糖尿病、アルツハイマー症および早産など全身的に健康被害をもたらすことが知られている。

病原細菌の表層成分は宿主の防御機構の標的となるため、表面成分の構造と機能を理解することは極めて重要である。*P. gingivalis* に関しては、線毛やプロテアーゼなどをはじめとする病原因子が調べられてきた。しかしながら、外膜に関してはあまり調べられていなかった。

我々は以前、*T. forsythia* が有する外膜タンパク質に *O*-結合型の *N*-アセチルグルコサミン (*O*-GlcNAc) とシアル酸が付加されていることを明らかにした。その他にも *P. gingivalis* では、Pgm6/7, HBP35, OMP85 などはグリコシル化 (糖付加) されたタンパク質であることが明らかにされており、これらの糖タンパク質も *O*-結合型の糖鎖が付加されていると考えられている。

細菌の糖タンパク質は鞭毛や線毛などの菌体表層構造体として存在する 경우가多く、近年、生理学的機能において重要な役割を果たすことが報告されている。病原細菌の糖タンパク質は、抗原性変異による宿主免疫系からの回避、宿主免疫系の刺激、ならびに宿主プロテアーゼによる切断への耐性など、宿主への病原性に直接関与することも示唆されてきている。元来、タンパク質へのグリコシル化は最も一般的な翻訳後修飾の一つであり、アスパラギン残基に付加される *N*-結合型経路と、セリン/スレオニン残基に付加される *O*-結合型経路を介して起こりうる。これら両者の翻訳後修飾は真核生物で普遍的に見出されているが、細菌類での *N*-結合型経路はピロリ菌やカンピロバクター属菌などのイプシロンプロテオバクテリア綱の限られた菌種でのみ確認されており、細菌類で普遍的に認められるのは *O*-結合型経路である。

細菌の *O*-結合型経路は糖転移酵素 *O*-オリゴサッカリルトランスフェラーゼ (*O*Tase) に依存的な経路と非依存的な経路に分けられる。*O*Tase に依存的な経路では、細菌内膜のリピドにウリジン二リン酸 (UDP) 2,4 ジアセタミド 2,4,6 トリデオキシヘキソースなどが結合し、ここにガラクトース等が順次結合して糖鎖が形成されていき、フリッパーゼによりペリプラズム側へ反転させられ、ペリプラズムに存在する目的タンパク質のセリン/スレオニン残基に *O*Tase に依存的な糖鎖が結合される。一方 *O*Tase に非依存的な経路では、細胞質に存在する目的タンパク質のセリン/スレオニン残基に糖転移酵素の働きによってシチジン-リン酸 (CMP) プソイダミン酸や CMP レギオナミン酸等が付加され、さらに種々の糖転移酵素が関与して順次糖鎖が構築されていくと考えられている。

また *P. gingivalis* は多種の抗菌因子を含む血清由来の歯肉溝滲出液に曝されており、このような環境下での増殖は抗菌因子に抵抗する能力に強く依存する。例えばプロテアーゼの産出によって補体成分や抗体を劣化させたり、補体抑制因子である C4BP を菌体表面に補充し、表面保護のために莢膜性多糖類を産生する。そして、われわれは外膜糖タンパク質にコードされている遺伝子 Pgm6 と Pgm7 を欠損させて、これらの遺伝子が血清の抗菌活性に対する抵抗に関与することを明らかにした。これにより、*P. gingivalis* は血清由来の歯肉溝浸出液中でも難なく増殖して慢性歯周炎の発症や増悪に大きく影響すると考えられている。また Pgm6/Pgm7 欠損株は、*P. gingivalis* ATCC 43037 と同様にプロテアーゼを産出し、血清抵抗がプロテアーゼ合成に関与しないことを明らかにした。さらに、Pgm6/Pgm7 欠損株は非働化した血清中では増殖することは出来ないが、プロテナーゼ K 処理された血清中では増殖する能力を得ることを明らかにした。これらにより、外膜糖タンパク質は、抗菌ペプチドと補体のような熱変化しやすいタンパク質を除く抗菌タンパク質の抵抗に関与することが示唆された。

このように歯周病原細菌の外膜糖タンパク質は、*O*-結合型の糖鎖が付加されていること、血清抵抗性に関与していることが明らかにされている。しかしながら、その正確なメカニズムについては分かっていない。

2. 本研究の目的

本研究では、GlcNAc 転移酵素阻害剤、ならびにシアル酸転移酵素阻害剤を用い、*P. gingivalis* の増殖、血清抵抗性ならびに糖タンパク質合成に対してどのような影響を及ぼすのか、そして抗菌ペプチドを用い、*P. gingivalis* の外膜が殺菌活性に対してどのような影響を及ぼすのか調べたのでここに報告する。

3. 研究の方法

(1) 使用菌株ならびに培養条件

使用菌株は *P. gingivalis* ATCC 33277 (WT), Pgm6 欠損株, Pgm7 欠損株および Pgm6/Pgm7 欠損株を用いた。培養条件は 2.5 μ g / ml yeast extract, 2.5 μ g / ml ヘミンおよび 2.5 μ g /

ml メナジオンを添加した TSB 培地 (sTSB 培地) または, 40% 正常ヒト血清を含む sTSB 培地を用いて, 37 °C, 嫌気条件下 (N₂: 80%; CO₂: 10%; H₂: 10%) で培養した。

(2) 増殖実験

sTSB 培地に GlcNAc 転移酵素阻害剤である BADGP と OSMI, シアル酸転移酵素阻害剤である Soyasaponin I と 3-Fax-Peracetyl Neu5Ac をそれぞれ添加し, 菌株を 24 時間, 48 時間培養した。菌株の増殖は ATP 産生量によって評価した。また sTSB 培地に 40% ヒト血清を加えた場合の *P. gingivalis* の増殖への各阻害剤の影響も同様の方法で調べた。

(3) タンパク質染色

培養された菌株は PBS で洗浄した後, プロテアーゼインヒビターカクテルを含む 10 mM HEPES バッファーに再懸濁した。菌体を超音波処理により完全に破碎した後, 2-メルカプトエタノールを含む SDS サンプルバッファーと混合した。煮沸処理したサンプルは 10% アクリルアミドゲルを用いた SDS-PAGE により展開した。ゲル中の糖タンパク質は Pro-Q emerald 300 glycoprotein gel and blot stain kit を用いて染色後, 紫外線照射下で可視化して撮影した。撮影後のゲルは CBB 染色を行い, 全てのタンパク質を可視化した。

(4) 抗菌ペプチドを用いた殺菌活性の解析

抗菌ペプチド試薬 Human α -defensin 1 (hBD1), hBD2, hBD3 および LL-37 を PBS で希釈した。sTSB 培地に抗菌ペプチド試薬をそれぞれ添加し, 菌株を 6 時間, 12 時間, 24 時間, および 48 時間培養して, 細菌の生存率を調べた。細菌の生存率は ATP 量によって評価された。

(5) 生菌・死菌の確認

5 μ M の LL-37 を添加した sTSB 培地で菌株を 24 時間培養した。その菌液は DMAO/EtHD-1 染色を行い, 蛍光顕微鏡を用いて, 菌の生死を確認した。

(6) LL-37 検出

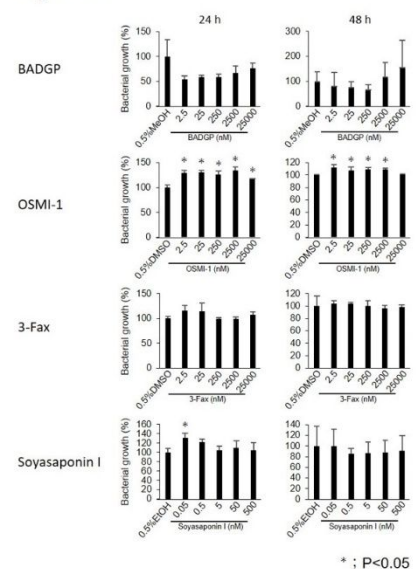
5 μ M の LL-37 を添加した sTSB 培地で 1 時間培養した菌液を遠心分離, PBS による洗浄を行い, 細菌細胞を収集した。収集した細菌細胞はスライドガラス内で 4% パラホルムアルデヒドによる固定を 10 分間行い, 3% BSA 含有の PBS によるブロッキングを 1 時間行った。その後, LL-37 のマウスモノクローナル抗体と Alexa 488 標識抗マウス IgG 抗体による染色を行った。染色された細胞は包埋して, 蛍光顕微鏡で画像保存した。

4. 研究成果

(1) GlcNAc 転移酵素阻害剤ならびにシアル酸転移酵素阻害剤の sTSB 中での *P. gingivalis* 菌株の増殖への影響

まず初めに, *P. gingivalis* 菌株を GlcNAc 転移酵素阻害剤またはシアル酸転移酵素阻害剤を含む sTSB 中で培養した場合の効果について検証した。培養時間は培養開始から 24 時間と 48 時間に設定し, 産生された ATP 量を測定することで菌の増殖を評価した。BADGP を 2.5 nM ~ 25 μ M の濃度で添加して調べたところ, 24 時間でも 48 時間でも有意な増殖への影響は認められなかった (Figure 1)。OSMI-1 を 2.5 nM ~ 25 μ M の濃度で添加した場合には, それほど大きい効果ではないものの, 有意に増殖が促進される傾向が認められた (Figure 1)。3-Fax-Peracetyl Neu5Ac を 2.5 nM ~ 25 μ M の濃度で添加して調べた場合, 24 時間でも 48 時間でも有意な増殖への影響は認めなかった (Figure 1)。また, Soyasaponin I を 0.05 nM ~ 0.5 μ M の濃度で添加して調べた場合, 一部で有意な増殖促進効果がみられたものの, ほとんどの濃度で有意な影響は認めなかった (Figure 1)。

Figure 1



*; P < 0.05

(2) GlcNAc 転移酵素阻害剤ならびにシアル酸転移酵素阻害剤の正常ヒト血清を含む sTSB 中での *P. gingivalis* 菌株の増殖への影響

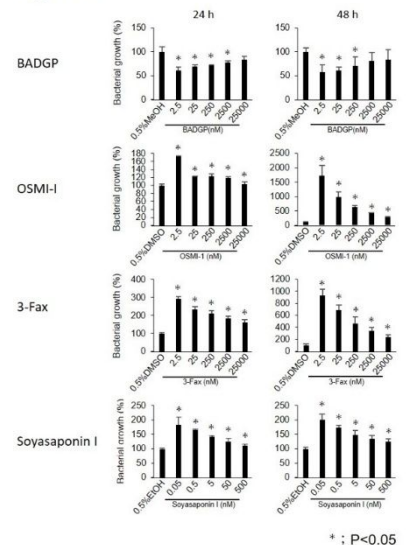
次に *P. gingivalis* は血清由来の歯肉溝浸出液中で増殖していることから, GlcNAc 転移酵素阻害剤またはシアル酸転移酵素阻害剤を含む sTSB 中に 40% 正常ヒト血清を添加して培養した場合の効果について検証した。前実験と同様に, 培養時間は培養開始から 24 時間と 48 時間に設定し, 産生された ATP 量を測定することで菌の増殖を評価した。BADGP を 2.5 nM ~ 25 μ M の濃度で添加して調べたところ, 24 時間でも 48 時間でも, 低濃度の検体で有意な増殖の抑制効果が認められた (Figure 2)。OSMI-1 を 2.5 nM ~ 25 μ M の濃度で添加した場合, 24 時間で有意な増殖促進効果が低濃度で認められ, また 48 時間では増殖促進効果は非常に大きくなっていった (Figure 2)。3-Fax-Peracetyl Neu5Ac を 2.5 nM ~ 25 μ M の濃度で添加して調べた場合でも OSMI-1 を添加した場合と同様に, 24 時間では低濃度で有意な増殖促進効果を認め, また 48 時間では増殖促進効果は非常に大きくなっていった (Figure 2)。また, Soyasaponin I を 0.05 nM ~ 0.5 μ M の濃度で添加して調べた場合でも OSMI-1 や 3-Fax-Peracetyl Neu5Ac を添加した場合と同様に, 24 時間では低濃度で有意な増殖促進効果が認められたが, 一方 48 時間では増殖促進効果は認められたものの, OSMI-1 や 3-Fax-Peracetyl Neu5Ac ほどの強力な増殖促進効果は認めず, 効果は 24 時間と同程度であった (Figure 2)。

(3)糖タンパク質の合成における GlcNAc 転移酵素阻害剤ならびにシアル酸転移酵素阻害剤の効果

次に GlcNAc 転移酵素阻害剤またはシアル酸転移酵素阻害剤が実際に *P. gingivalis* 菌株において糖鎖付加を阻害し、糖タンパク質合成を抑制しているのかどうかについて検証した。*P. gingivalis* 菌株を GlcNAc 転移酵素阻害剤またはシアル酸転移酵素阻害剤を含む sTSB 中で 24 時間培養した後、菌体を破碎して SDS-PAGE で展開し、糖タンパク質を特異的に染色可能な試薬を用いて可視化し、糖タンパク質の発現レベルを評価した。

BADGP を 0.25 nM ~ 25 μM の濃度で添加して調べたところ、コントロールの検体における糖タンパク質の発現パターンと比較して明確な差を認める検体は無く、BADGP の存在下では糖タンパク質の発現レベルはむしろ増加していた (Figure 3, 右上)。また、全タンパク質の発現パターンにおいても、BADGP により発現抑制を受けている様子は伺えなかった (Figure 3, 左上)。また 3-Fax-Peracetyl Neu5Ac を 0.25 nM ~ 25 μM の濃度で添加して調べた場合でも、BADGP を添加した場合と同様に、コントロールの検体における糖タンパク質の発現パターンと比較して明確な差は認めなかった (Figure 3, 右下)。また同様に、全タンパク質の発現パターンにおいても、3-Fax-Peracetyl Neu5Ac により発現抑制を受けている様子は伺えなかった (Figure 3, 左下)。さらに、OSMI-I と Soyasaponin I を添加した場合も同様に、コントロールの検体における糖タンパク質の発現パターンと比較して明確な差は認めなかった (データ非表示)。

Figure 2



(4)抗菌ペプチドの sTSB 中での WT ならびに Pgm6/Pgm7 欠損株の生存率への影響

hBD1, hBD2, hBD3 および LL-37 は *P. gingivalis* を含めた歯肉縁下の歯周病原細菌の感染に対する重要な防御因子であり、これらの抗菌ペプチドは歯肉溝滲出液を含めて、口腔の自然免疫の大部分を構成する。

そこで、*P. gingivalis* の WT ならびに Pgm6/Pgm7 欠損株をそれぞれの抗菌ペプチドを含む sTSB 中で培養した場合の効果について検証した。培養時間は培養開始から 6 時間に設定し、産出された ATP 量を測定することで菌の生存率を評価した。

hBD1 を 0.156 ~ 5 μM の濃度で添加して調べたところ、WT でも Pgm6/Pgm7 欠損株でも有意な生存率への影響は認められなかった (Figure 4, 左上)。hBD2 を 0.156 ~ 5 μM の濃度で添加した場合、WT では 5 μM の濃度で、わずかではあるが、有意な生存率の低下が認められ、一方で Pgm6/Pgm7 欠損株では 0.156 ~ 5 μM の濃度で WT よりも有意な生存率の低下が認められた (Figure 4, 右上)。hBD3 を 0.156 ~ 5 μM の濃度で添加した場合、WT では有意な生存率への影響は認められなかったが、Pgm6/Pgm7 欠損株では、2.5 ~ 5 μM で有意な生存率の低下が認められた (Figure 4, 左下)。LL-37 を 0.156 ~ 5 μM の濃度で添加した場合、WT では 1.25 ~ 5 μM で有意な生存率の低下が認められたが、Pgm6/Pgm7 欠損株では 0.625 ~ 5 μM で強力な生存率の低下が認められた (Figure 4, 右下)。

次は最も効果の低かった hBD1 と最も効果の高かった LL-37 を 5 μM の濃度で添加して、培養時間を 6 時間、12 時間、24 時間、48 時間に設定した場合の生存率の経時的変化を調べた。

hBD1 を添加した場合は、WT でも Pgm6/Pgm7 欠損株でも有意な生存率の変化が認められなかった (Figure 5, 左側)。LL-37 を添加した場合、WT はわずかであるが、有意な生存率の低下が認められた。一方 Pgm6/Pgm7 欠損株は急激に生存率が低下し、48 時間後ではほぼ全滅していた (Figure 5, 右側)。

Figure 3

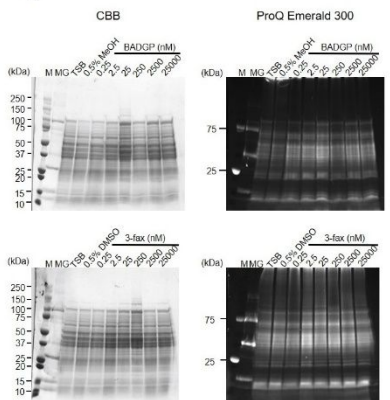


Figure 4

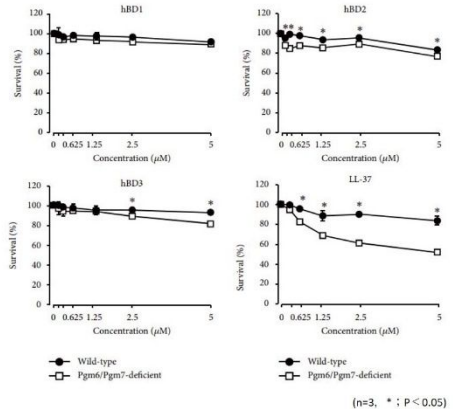
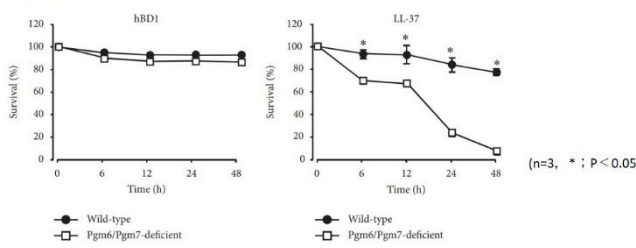


Figure 5

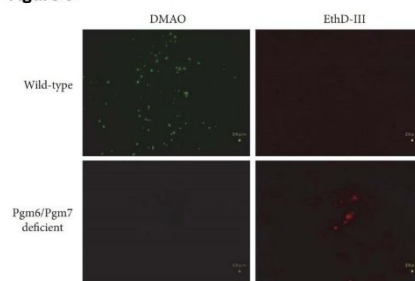


(5)LL-37 を添加した場合の WT ならびに Pgm6/Pgm7 欠損株の生死の確認

LL-37 を添加した sTSB 培地に WT ならびに Pgm6/Pgm7 欠損株を 24 時間培養し、菌の生死を確認するために、DMAO/EthD-III 染色を用いて調べた。

WT はほとんど健全な状態で、生存を確認することができたが (Figure 6, 右上・左上), Pgm6/Pgm7 欠損株では外膜が本来の形態を失っており, 死菌が確認された (Figure 6, 右下・左下)。

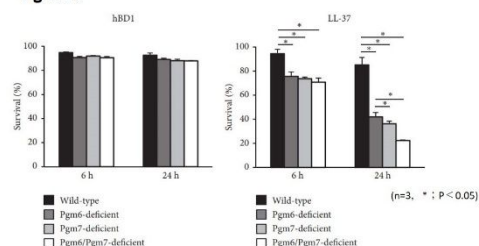
Figure 6



(6) hBD1 または LL-37 を添加した場合の単独欠損株ならびに二重変異株の生存率への影響

5 μ M の hBD1 または LL-37 を添加した sTSB 培地に単独変異株である Pgm6 欠損株および Pgm7 欠損株, 二重変異株である Pgm6/Pgm7 欠損株を 6 時間, 24 時間培養した場合を検証した。hBD1 を添加した場合, 6 時間, 24 時間とも Pgm6 欠損株, Pgm7 欠損株, および Pgm6/Pgm7 欠損株の生存率にほとんど影響を及ぼさなかった (Figure 7, 左側)。LL-37 を添加した場合, 24 時間培養した時, Pgm6/Pgm7 欠損株は Pgm6 欠損株および Pgm7 欠損株よりも低い生存率を示した (Figure 7, 右側)。

Figure 7

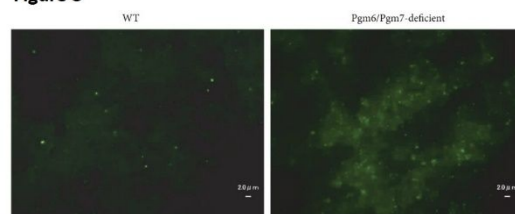


(7) 細胞表面上の LL-37 の存在

効果が高かった LL-37 が細胞の表面上に存在するかどうか蛍光免疫染色を行った。

WT の細胞表面では LL-37 が検出されなかったが (Figure 7, 左側), Pgm6/Pgm7 欠損株では表面上に LL-37 が蓄積された (Figure 8, 左側)。

Figure 8



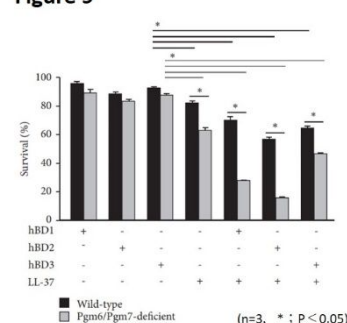
(8) LL-37 との相互作用によって促進される hBD の抗菌活性

我々は LL-37 によって hBD の抗菌活性が促進されるかどうか検討した。

hBD1, hBD2, および hBD3 の単独使用の場合は, 有意な生存率の変化が認められなかった (Figure 9)。一方 LL-37 の単独使用の場合は, 有意な生存率の低下が認められた (Figure 9)。

引き続き, 1 種の hBD を LL-37 と併用した場合, 生存率にどのような影響を及ぼすのかを調べたところ, どの hBD (特に hBD2) でも単独使用に比べて, 強力な生存率の低下が認められた (Figure 9)。

Figure 9



1 ~ 3 の結果より, 4 種の阻害剤の中で *P. gingivalis* 菌株の糖タンパク質の合成に抑制効果を及ぼすものは無かったため, 少なくとも *P. gingivalis* においてこれらの阻害剤に感受性を示す糖転移酵素は存在しないと考えられる。*P. gingivalis* 菌株をヒト血清を含む培地で培養した場合, OSMI-1, 3-Fax-Peracetyl Neu5Ac または Soyasaponin I が存在するとかなり大きな増殖促進効果が得られることが分かった。本来, 哺乳類細胞で糖転移酵素阻害剤として作用する薬剤が何故このような効果を示すのか明らかではないが, 少なくともこれらの阻害剤が *P. gingivalis* の糖鎖修飾機構に影響しているようには見えなかったため, これらの機構とは無関係な非特異的效果により増殖機構に影響すると思われる。驚くべきことに, *P. gingivalis* 菌株の増殖が 10 倍近くも促進されているケースもあり, 増殖が緩徐と考えられてきた *P. gingivalis* は何らかの薬剤や刺激が加わることで急激に増殖する潜在能力を持つことが示唆され, 非常に興味深い。

4 ~ 8 の結果より, *P. gingivalis* 菌株の表面糖タンパク質である OmpA 様蛋白質が LL-37 の殺菌活性への抵抗に関与することが分かった。さらに, hBD は *Pg* 欠損株でも十分な殺菌効果は及ぼさないが, LL-37 存在下では, 強力な殺菌効果を示した。今回の研究は抗菌薬に対する外膜糖タンパク質の防御機能をさらに明らかにすることが出来た。

このように外膜糖タンパク質の機能または産出に目を向けることは, *P. gingivalis* 感染の鎮圧または慢性歯周炎治療の簡易化につながると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 堀江 俊, 猪俣 恵, 安部 雅世, 引頭 毅.	4. 巻 45
2. 論文標題 糖鎖修飾関連酵素阻害剤が歯周病原細菌Porphyromonas gingivalisに及ぼす影響について	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 岐阜歯科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 141-148
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 Toshi Horie, Megumi Inomata and Takeshi Into	4. 巻 2018
2. 論文標題 OmpA-Like Proteins of Porphyromonas gingivalis Mediate Resistance to the Antimicrobial Peptide LL-37	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pathogens	6. 最初と最後の頁 206843545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/2068435	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 Megumi Inomata, Toshi Horie and Takeshi Into	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of the Antimicrobial Peptide LL-37 on Gene Expression of Chemokines and 29 Toll-like Receptor-Associated Proteins in Human Gingival Fibroblasts Under Stimulation With Porphyromonas Gingivalis Lipopolysaccharide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Probiotics and antimicrobial proteins	6. 最初と最後の頁 64-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12602-019-09600-2	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 引頭 毅, 堀江 俊, 猪俣 恵
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisの外膜糖タンパク質は抗菌ペプチドLL-37への抵抗性を有する
3. 学会等名 日本細菌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀江 俊、猪俣 恵、引頭 毅
2. 発表標題 糖鎖修飾関連酵素阻害剤が歯周病関連細菌の糖タンパク質合成ならびに増殖に及ぼす影響について
3. 学会等名 歯科基礎医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀江 俊、猪俣 恵、引頭 毅、村上 幸孝
2. 発表標題 糖鎖関連酵素阻害剤がTannerella forsythiaの糖蛋白質に及ぼす影響
3. 学会等名 歯科基礎医学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://scw.asahi-u.ac.jp/~bac/index.html

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