

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03015

研究課題名(和文) 歯周疾患と腸管免疫攪乱の織りなす複雑系に着眼した糖尿病性腎症の疫学的メタ解析研究

研究課題名(英文) Study on epidemiological meta-analysis of diabetic nephropathy focusing on complex systems of periodontal disease and intestinal immune disturbance

研究代表者

沢 禎彦 (SAWA, Yoshihiko)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70271666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：歯周炎を持つ糖尿病患者は持たない患者より腎症に移行する割合の高いこと、また糖尿病が増悪し易いことが知られていますが、その仕組みは未解明です。本研究で、糖尿病患者の腎系球体は細菌成分と反応するTLRを発現して細菌成分に過剰反応する可能性が示されました。血中に入った腸内細菌は肝臓で殺菌されますが、歯周炎で歯肉から血中に入った細菌は直接腎臓に入ります。構造の複雑な系球体は細菌成分を排除できずTLRを活性化して炎症性因子が放出されます。その結果、白血球接着因子と生理活性物質が腎臓で過剰に産生され腎症を促進するどころか、糖の再吸収を担うSGLT2まで異常発現して糖尿病が増悪する可能性が示されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病患者は、口腔衛生をしっかりと管理し、歯周病があれば早期に治療することで腎症に移行することを予防できる可能性を示すことができました。糖尿病性腎症の起こる仕組みは多様で、一概に口腔衛生のみと結びつけて言うことは出来ませんが、少しでも透析患者人口を減らすことに貢献できるのではないかと考えています。また、口腔衛生管理は糖尿病のコントロールに生物化学的に有効であることを社会に発信できると考えます。

研究成果の概要(英文)：It is known that diabetic patients with periodontitis are more likely to develop nephropathy than patients without periodontitis, and that diabetes is more likely to worsen, but the mechanism is unknown. This study showed that renal glomeruli in diabetic patients express TLRs that react with bacterial components and overreact to bacterial components. The intestinal bacteria that enter the blood are sterilized by the liver, but the bacteria that enter the blood from oral tissue due to periodontitis enter the kidneys directly. Glomeruli with complex structures cannot eliminate bacterial components and activate TLRs to release inflammatory factors. As a result, it was suggested that leukocyte adhesion factors and physiological substances are overproduced in the kidney to promote nephropathy, and that SGLT2, which is responsible for sugar reabsorption, is abnormally expressed and diabetes is exacerbated.

研究分野：解剖学・口腔免疫学・口腔衛生学

キーワード：糖尿病性腎症 歯周炎 toll-like receptor P. gingivalis lipopolysaccharide 白血球接着因子 SGLT2 ACE2

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

平成 30 年厚生労働省国民健康・栄養調査における糖尿病・その疑いの総数は 2000 万人に上る。糖尿病の 40% に合併する腎症の患者は歯周疾患有病率が高く、糖尿病患者が重度歯周疾患を有すると腎症を合併する危険性が 2-3 倍高まること、さらに糖尿病をも増悪させることは喫緊の問題であるが、その機構は不明である。代表者らは臨床サンプルと糖尿病マウスで、I・II 型糖尿病性腎症の糸球体毛細血管が toll-like receptor (TLR)2 と TLR4 を発現すること報告した (Takata, Sawa. Acta Histochem Cytochem. 2013; 46: 35-42)。TLR は貪食細胞が発現する自然免疫受容体で、TLR2 はグラム陽性菌、TLR4 はグラム陰性菌の lipopolysaccharide (LPS) などを認識してサイトカイン産生を誘導する。健全な一般組織血管、また糖尿病の腎でも糸球体以外の腎血管に発現は見られない。ところが、TLR2 優位の TLR2/4 リガンドである歯周病原細菌 *Porphyromonas (P.) gingivalis* 由来 LPS を頬粘膜に定期的に微量投与した糖尿病マウスでは、同様に投与した健常マウスの全生存期間内に、全マウスが糸球体硬化による腎症で humane endpoint に達した (Sawa. PLoS One 2014; 9: e97165.)。さらに本研究のためエーザイ USA から供試された TLR4 阻害剤エリトランと *P. gingivalis* LPS を同時投与した糖尿病マウスは腎症の劇的な予防効果が見られた (Eritoran, 83142-1:2013-0162: Eritoran/E5564, Eisai Inc. USA. Kajiwara, Sawa, Diabetol Metab Syndr. 2017; 9:73 ; 2018/7/26 岡山大プレスリリース)。福岡市の協力病院における調査では糖尿病性腎症の透析患者は重度の歯周疾患有病率がほぼ 100% で、フレイルや虚血性大腸炎・糖尿病性下痢症などの消化管症状の有病率も極めて高く、歯周疾患が糖尿病患者の腎症合併の独立危険因子、腸内環境が効果修飾因子として複雑系病因を構築することが明らかとなってきた (2021/3/19 福岡県歯科医師会講演)。重度の歯周疾患ではブラッシングで容易に菌血症が起こる。解剖学的には腸管で循環系に入った細菌は腸肝循環から肝臓に入り処理されるため健康成人は敗血症にならないが、頭頸部で血中に入った細菌は体循環から腎循環に入るため、例えば扁桃炎は連鎖球菌と IgA の免疫複合体が糸球体に蓄積する IgA 腎症を起こす。糖尿病環境で血中に入った *P. gingivalis* LPS は腎に辿り着き、構造の複雑な糸球体から排除できず TLR などの免疫系を活性化して腎症の引き金を引くことは容易に予想される。同時に糖尿病性フレイル環境で血中歯周病原細菌が腸内細菌に対する免疫を攪乱し、破壊された腸内細菌が腸肝循環から腎循環に入ると、強力な TLR4 リガンドである腸内細菌成分が共役し、糸球体硬化症のみならず尿細管間質性炎を誘発して腎症を促進すると予想した。一方、sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬の腎症抑制効果が脚光を浴びている。近位尿細管で糖の再吸収を担う SGLT2 は糖尿病患者で発現が上昇するため、その阻害が腎症の進展を抑制するとされるが、糖尿病を悪化させる SGLT2 発現の増大がなぜ糖尿病患者に起こるのかはわかっていない。本研究は、歯周疾患が TLR シグナル伝達系を介した糸球体硬化症の独立危険因子であり、また尿細管の間質性炎を引き起こす事で尿細管 SGLT2 の過剰発現を誘導して腎症と糖尿病増悪の複雑系病因を構築する可能性を解明する事を目的とした。

## 2. 研究の目的

本研究は、*P. gingivalis* LPS が糖尿病腎糸球体に過剰発現した TLR を介して腎症を引き起こすのみならず尿細管間質性腎炎をも引き起こすことにより、SGLT2 の過剰発現が起こり、糖尿病増悪の複雑系病因を構築する可能性を明らかにすることを目的とした。

### 3 . 研究の方法

#### 1 ) マウス

ICR マウスに Streptozotocin (STZ, Sigma-Aldrich Japan) を 200 mg/kg 単回腹腔内注射し、マウスの血糖値を Glutest Sensor (Sanwa Kagaku Kenkyusyo) で週 2 回チェック、600mg/dl を超える血糖値を示したマウスを脾島破壊型 I 型糖尿病マウス (STZ-ICR) とした。健康な ICR の健康状態に影響を及ぼさない 3mg/kg (LD50=30 mg/kg; Invivogen) の Pg-LPS を頬粘膜下に週 1 回、4 か月間注射した Pg-LPS 投与健康マウス (LPS-ICR) を対照として、試薬ストリップ (Uriace, Terumo Corporation) で尿糖、尿タンパク、尿潜血をモニターし、尾静脈血液の血中尿素窒素 (BUN) とクレアチニン (CRE) を分析した (Kyudo)。尿糖と尿タンパク質強陽性、同時に 40 mg/dl 以上の BUN と 0.7mg/dl 以上の CRE を示した場合、Pg-LPS 誘導性糖尿病性腎症マウス (LPS-STZ) とした (Kajiwara, Sawa. Diabetol Metab Syndr. 2017; 9:73.)。2% イソフルラン (1 l/min) による誘導麻酔とペントバルビタールナトリウム (10 ml/kg) の腹腔内注射により安楽死後、マウスの 5mm 四方の腎臓組織を採取した。

#### 2 ) 形態解析

*P. gingivalis* LPS を投与したマウス腎臓組織の凍結切片を -20 度 100%メタノールで 10 分間固定、腎臓組織における次の発現を免疫染色にて検索し、発現量を ImageJ にて定量した: vascular endothelial adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectin; fibroblast growth factor (FGF) 23, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), podoplanin, Mac-1, SGLT2.

#### 3) 生化学解析

SGLT2 mRNA (CCCATCCCTCAGAAGCATCTCC; CTCATCCCACAGAACCAAAGCA) のリアルタイム PCR を行なった。また組織切片 ELISA を試みた。スライドガラス上の凍結 10 μm 切片を -20 度 100%メタノールで 5 分間固定、ブロッキング溶液後、1 μg/ml のウサギ抗マウス SGLT2 またはウサギ抗マウス SGLT2 -アクチン溶液 (容量 0.2 ml) を加え 4 時間で 8 時間処理後、ペルオキシダーゼ標識二次抗体 (0.1 μg/ml) を含むブロッキング溶液 (容量 0.2 ml) で 1 時間処理、ABTS ペルオキシダーゼ基質溶液 (0.2 ml) で室温処理後、0.15 ml の反応生成物を 96 ウェルマイクロプレートに収集し、405nm での吸光度の変化をマイクロプレートリーダーで測定した。SGLT2 量は -アクチンに正規化した。

### 4 . 研究成果

白血球接着因子 VCAM-1 発現は、正常な腎臓では見られない T 細胞および単球の腎浸潤を標的として腎臓慢性疾患の腎近位尿細管でアップレギュレートされる。炎症の初期段階で発現する白血球接着因子 E-セレクチンは糸球体腎炎の尿細管間毛細血管に存在するが腎尿細管には存在しない。この研究では、ICR、STZ-ICR、LPS-ICR の腎臓に VCAM-1 または E-セレクチンを発現する血管はないが、LPS-STZ では腎尿細管および糸球体で VCAM-1 が確認され、E-セレクチンは糸球体を含む腎実質で確認された (図 1)。リアルタイム RT-PCR による解析では、VCAM-1, E-selectin, Mac-1, FGF23 および ACE2 の遺伝子発現は *P. gingivalis* LPS 未投与糖尿病マウスまたは *P. gingivalis* LPS 投与非糖尿病マウスよりも *P. gingivalis* LPS 投与糖尿病マウスで有意

に高かった(図2)。腎疾患の尿細管における VCAM-1 過剰発現が報告され、E-セレクトインは腎疾患で尿細管間毛細血管は E-セレクトインを発現し可溶性 E-セレクトインは糸球体腎炎を促進する。これらの結果は、歯周炎は糖尿病状態で VCAM-1 と E-セレクトイン過剰発現により尿細管炎を誘発し腎症を促進すると考えられる。骨細胞ホルモン FGF23 は近位尿細管でリンの再吸収を抑制し血清リン濃度を低下させる。FGF23 は ICR、STZ-ICR および LPS-ICR では検出されず、LPS-STZ の尿細管および糸球体で検出可能で(図3)、Pg-LPS が糖尿病患者腎尿細管における FGF23 蓄積が示された。歯周炎の糖尿病患者の血中 FGF23 の増加が腎症の進行の予測に寄与する可能性がある。近位尿細管上皮細胞のアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) は、STZ-ICR と LPS-ICR では近位尿細管細胞でのみ検出され、LPS-STZ では過剰発現が尿細管と糸球体で観察された。マクロファージはポドプラニン、単球は Mac-1 を発現する。Mac-1 およびポドプラニン陽性細胞は LPS-ICR または STZ-ICR と比較して LPS-STZ が顕著だった。LPS-STZ の糸球体、尿細管、および尿細管間毛細血管で VCAM-1 と E-セレクトインの過剰発現が観察されたため、歯周炎は糖尿病条件下で腎単球-マクロファージ系統浸潤による慢性炎症イベントを引き起こすと考えられた。本研究から、*P. gingivalis* LPS が糖尿病環境で VCAM-1 および E-セレクトインの腎血管のみならず尿細管間質の過剰発現を誘発し、腎単球-マクロファージ系統浸潤による糸球体硬化症や尿細管炎などの慢性炎症イベントを促進すること、歯周炎が腎症患者に FGF23 蓄積による低リン血症と ACE2 過剰発現を招くことが示唆された。SGLT2 の発現は近位尿細管の内腔壁のみ弱く免疫染色される程度であるが、*P. gingivalis* LPS 誘発性糖尿病性腎症マウスでは近位尿細管内外壁で観察された。LPS 投与マウスと糖尿病マウスの間に有意差はなく、SGLT2 の異常発現が糖尿病または LPS 単独では誘導されないことが示唆された(図4)。

以上をまとめると、糖尿病性腎症の糸球体は TLR2 と TLR4 を発現(図5点線)、歯周病は腎症を合併させる(図5実線)。強力な TLR4 リガンド腸内細菌 *Escherichia (E.) coli* LPS が腎で検出されることから(図5破線)、歯周疾患が糖尿病患者の腎症合併の独立危険因子、腸内環境が効果修飾因子として複雑系病因を構築することが明らかとなってきた。糖尿病環境で血中に入った *P. gingivalis* LPS は腎に辿り着き、TLR を活性化して腎症の引き金を引く。糖尿病性フレイルで腸内細菌が腸肝循環から腎循環に入ると、強力な TLR4 リガンドである腸内細菌成分が共役し糸球体硬化症のみならず尿細管間質性炎を誘発して腎症を促進、慢性炎症性の SGLT2 過剰発現による糖尿病増悪の連鎖という全身性複雑系病因を形成することが示唆された。

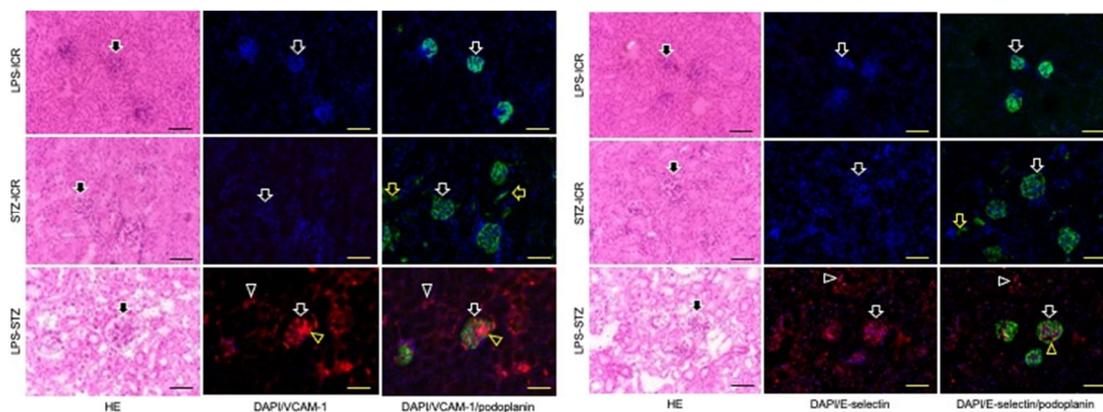


図1. VCAM-1 (左) と E-selectin (右) の過剰発現は *P. gingivalis* 由来 LPS 投与および糖尿病マウスで見られないが LPS 投与糖尿病マウスの糸球体、尿細管、尿細管間毛細血管で観察される。

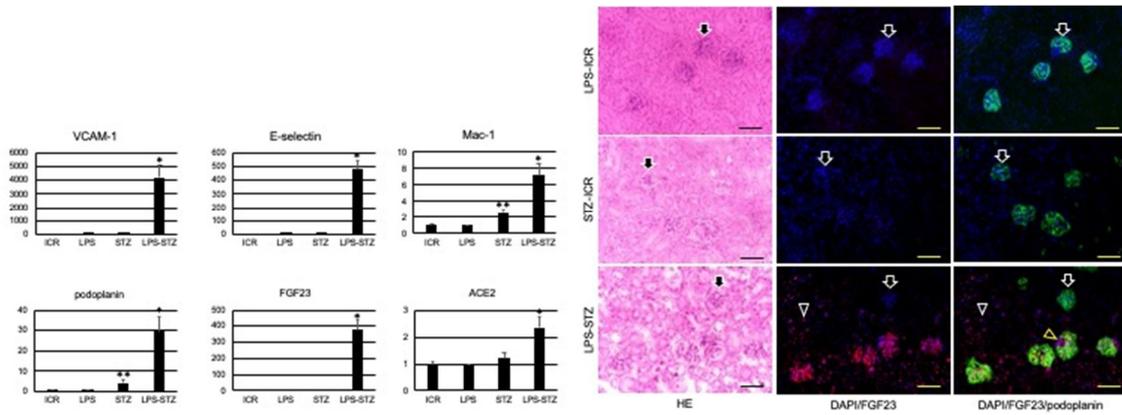


図 2 (左). VCAM-1, E-selectin, Mac-1, FGF23, ACE2 の遺伝子発現は糖尿病マウスまたは *P. gingivalis* LPS 投与マウスよりも LPS 投与糖尿病マウスで有意に高い。

図 3 (右). FGF23 の過剰発現は、*P. gingivalis* 由来 LPS 投与および糖尿病マウスで見られないが LPS 投与糖尿病マウスの糸球体、尿細管、および尿細管間毛細血管で観察される。

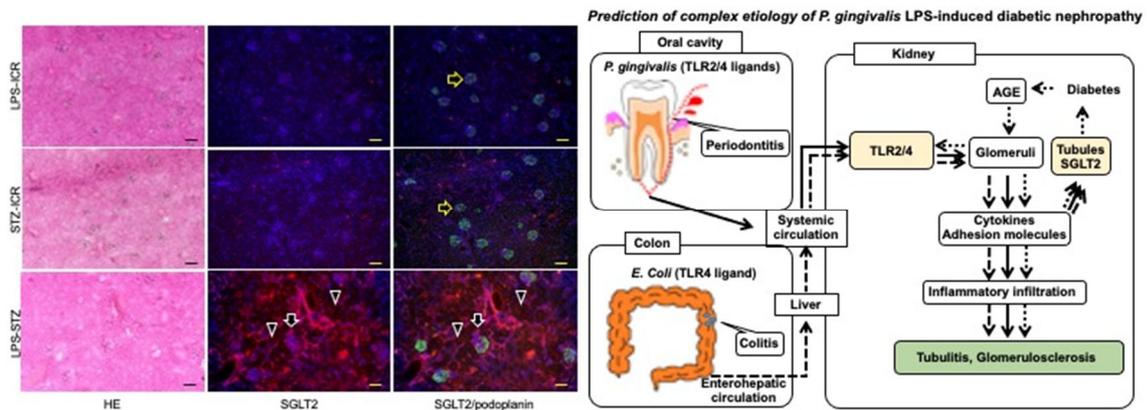


図 4 (左). SGLT2 の発現は *P. gingivalis* 由来 LPS 投与および糖尿病マウスの近位尿細管内壁でわずかに観察される。腎症を起こしている *P. gingivalis* 由来 LPS 投与糖尿病マウスでは、SGLT2 の異常な発現が近位尿細管内壁のみならず外壁でも観察される。

図 5 (右). 糖尿病腎糸球体は TLR2/4 を発現 (点線)、歯周病は腎症を合併 (実線)。腸内環境が効果修飾因子として (破線)、SGLT2 の異常発現が複雑系病因を構築する。重度の歯周疾患ではブラッシングで容易に菌血症が起こる。解剖学的には腸管で循環系に入った細菌は腸肝循環から肝臓に入り処理されるため健康成人は敗血症にならないが、頭頸部で血中に入った細菌は体循環から腎循環に入る。糖尿病環境で血中に入った *P. gingivalis* LPS は腎に辿り着き、構造の複雑な糸球体から排除できず TLR などの免疫系を活性化して腎症の引き金を引く。同時に糖尿病性フレイル環境で腸内細菌が腸肝循環から腎循環に入り、強力な TLR4 リガンドである腸内細菌成分が共役し糸球体硬化症のみならず尿細管間質性炎を誘発して腎症を促進する。一方、*P. gingivalis* LPS が TLR を介した糸球体、ひいては尿細管間質性炎を引き起こす事で尿細管 SGLT2 の炎症性過剰発現を誘導して腎症と糖尿病増悪の複雑系病因を構築することが予想された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Miyazaki A, Nakai H, Sonoda T, Hirohashi Y, Kaneko MK, Kato Y, Sawa Y, Hiratsuka H.	4. 巻 9
2. 論文標題 LpMab-23-recognizing cancer-type podoplanin is a novel predictor for a poor prognosis of early stage tongue cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 21156-21165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.24986.	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 Takenawa T, Kanai T, Kitamura T, Yoshimura Y, Sawa Y, Iida J.	4. 巻 51
2. 論文標題 Expression and dynamics of podoplanin in cultured osteoblasts with mechanostress and mineralization stimulus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Histochem Cytochem	6. 最初と最後の頁 41-52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1267/ahc.17031.	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 Kajii TS, Sakaguchi Y, Sawa Y, Tamaoki S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Maxillofacial morphological factors related to acceleration of maxillary growth attributed to facial mask treatment: a structural superimposition study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prog Orthod	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40510-018-0254-9.	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 Sawa N, Fujimoto H, Sawa Y, Yamashita J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Alternating differentiation and dedifferentiation between mature osteoblasts and osteocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13842
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-50236-7	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 Yamashita J, Sawa N, Sawa Y, Miyazono S.	4. 巻 143
2. 論文標題 Effect of bisphosphonates on healing of tooth extraction wounds in infectious osteomyelitis of the jaw.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115611	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 Kanai K, Sawa Y, Sato Y.	4. 巻 30(1)
2. 論文標題 Cancelation of the calcification in cultured osteoblasts by CLEC-2.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hard Tissue Biol	6. 最初と最後の頁 53-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.30.53	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 Sawa Y, Ibaragi S, Okui T, Yamashita J, Ikebe T, Harada H.	4. 巻 238 (6)
2. 論文標題 Expression of SARS-CoV-2 entry factors in human oral tissue.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Anat	6. 最初と最後の頁 1341-1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joa.13391	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 Kajiwara K, Sawa Y, Fujita T, Tamaoki S.	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 Immunohistochemical study for the expression of leukocyte adhesion molecules, and FGF23 and ACE2 in P. gingivalis LPS-induced diabetic nephropathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-020-02203-y	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12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 梶原弘一郎、高良憲洋、高田俊輔、玉置幸雄、吉永泰周、沢禎彦、坂上竜資
2. 発表標題 P. gingivalis LPSに起因する糖尿病性腎症の発症とTLR阻害剤による 予防効果に関する研究
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～2019年

1. 発表者名 Kajiwara K, Takara K, Takata S, Tamaoki S, Yoshinaga Y, Sawa Y, Sakagami R.
2. 発表標題 Study for the diabetic nephropathy promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide and the prevention effect by TLR blocker
3. 学会等名 第66回 国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会（JADR）（国際学会）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 高良憲洋、梶原 弘一郎、藤田 隆寛、坂上 竜資、小島 寛、沢 禎彦
2. 発表標題 ポドランニン欠損マウスにおけるフェノタイプの検討
3. 学会等名 第124回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶原弘一郎、高良憲洋、藤田隆寛、坂上竜資、小島寛、沢禎彦
2. 発表標題 Porphyromonas. gingivalis LPSが誘導する糖尿病性腎症の発症とTLR4 阻害剤の効果について
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 高良憲洋、梶原弘一郎、藤田隆寛、坂上竜資、沢禎彦、小島寛
2. 発表標題 CLEC-2による頭蓋冠骨芽細胞の石灰化抑制
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 Kajiwara K, Takara K, Fujita T, Kanai T, Sakagami R, Kojima H, Sawa Y, Tamaoki S.
2. 発表標題 Effect of TLR4 inhibitors on porphyromonas gingivalis LPS-induced diabetic nephropathy.
3. 学会等名 第67回JADR総会・学術大会 / 第4回IADR APR (Asia Pacific Region) 学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takara K, Kajiwara K, Fujita T, Kanai T, Tamaoki S, Sakagami R, Sawa Y, Kojima H.
2. 発表標題 Development of scar suppression method applying TGF- function of microfibril protein.
3. 学会等名 第67回JADR総会・学術大会 / 第4回IADR APR (Asia Pacific Region) 学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kajiwara K, Takara K, Takata S, Tamaoki S, Yoshinaga Y, Sawa Y, Sakagami R.
2. 発表標題 CLEC-2 suppresses calcification in calvarial osteoblasts.
3. 学会等名 第67回JADR総会・学術大会 / 第4回IADR APR (Asia Pacific Region) 学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高良憲洋、梶原 弘一郎、藤田 隆寛、坂上 竜資、小島 寛、沢 禎彦
2. 発表標題 CLEC-2を介した頭蓋冠骨芽細胞の石灰化抑制
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kajiwara K, Sawa Y, Fujita T, Tamaoki S.
2. 発表標題 Immunohistochemical study for the expression of renal physiologically active molecules in Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced diabetic nephropathy.
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 Kajiwara K, Sawa Y, Fujita T, Tamaoki S.
2. 発表標題 An immunohistochemical study on the expression of bioactive molecules in the mouse kidney in P. gingivalis LPS-induced diabetic nephropathy.
3. 学会等名 第68回国際歯科研究学会総会・学術大会 (JADR) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶原弘一郎、沢禎彦、玉置幸雄.
2. 発表標題 P. gingivalis LPS 誘導性糖尿病性腎症マウスにおける白血球接着因子とFGF23 およびACE2の発現.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

2018年7月26日、岡山大プレスリリース「歯周病原細菌が糖尿病性腎症の原因となる可能性を発見 ～歯周病治療で糖尿病性腎症の予防を～」  
2021年3月20日-4月19日90分web、福岡県歯科医師会地域保健、成人歯科保健講習会招待講演『歯周病と糖尿病性腎症重症化について』、受講対象者：福岡県歯科医師会会員および勤務の歯科医師・歯科衛生士、福岡県歯科衛生士会、九州歯科大学、九州大学歯学部、福岡歯科大学、福岡県医師会会員

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	加藤 幸成  (KATO Yukinari)  (00571811)	東北大学・未来科学技術共同研究センター・教授   (11301)	
研究分担者	坂上 竜資  (SAKAGAMI Ryuji)  (50215612)	福岡歯科大学・口腔歯学部・教授   (37114)	
研究分担者	丸濱 功太郎  (MARUHAMA Kotaro)  (60712792)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教   (15301)	削除：2019年2月26日

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