

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04067

研究課題名（和文）統合オームクス解析に基づく口腸連関の解明 - 歯周病をモデルとした関連解析 -

研究課題名（英文）Elucidation of oral-gut association based on Elucidation of oral-gut association based on multi-omics analyzes

研究代表者

山崎 和久 (Yamazaki, Kazuhisa)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00182478

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は歯周病と全身の健康の関連を口腸連関に基づき各種オームクス解析によって解明することである。このために、実験的非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）マウスに歯周病原細菌を投与するモデル及び肥満にしたマウスから糞便移植後に絹糸結紮歯周炎を惹起するモデルを作成した。NAFLD病態と歯周組織破壊に加え、口腔・腸内マイクロバイオーム、糞便・血清メタボローム、各種組織のトランスクリプトーム解析を行った。その結果、歯周病原細菌投与は腸内細菌叢を変化させ、組織・臓器の代謝変化を誘導することで、腸内細菌叢の変化は代謝を変化させることで、それぞれNAFLD、歯周炎を悪化させることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周炎は様々な全身疾患のリスクを高めることが明らかになっているがそのメカニズムは解明されていない。我々は嚥下された歯周病原細菌が腸内細菌叢を変化させることが原因の一つであることを示した。本研究課題では病態モデルを作成し、歯周病原細菌は腸内細菌の代謝を変化させることで代謝性疾患に関連するアミノ酸代謝に影響を与えること、並びに肥満を模した腸内細菌叢はプリン代謝に影響を与えることで歯周炎における組織破壊を亢進させることを初めて明らかにした。これらの結果は、プロバイオティクスや細菌代謝物による新たな治療法の開発に繋がるものである。

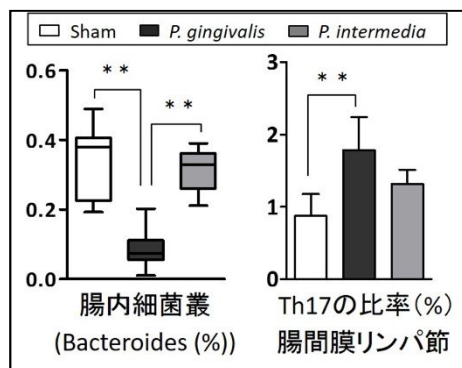
研究成果の概要（英文）：In order to clarify the mechanistic relationship between periodontal disease and systemic diseases based on the oral-gut connection, two experimental models; namely periodontopathic bacteria-administered non-alcoholic fatty liver disease mice and ligature-induced periodontitis in fecal microbiota transplantation (FMT) from obese mice were developed. In addition to the tissue pathologies, microbiome, metabolome and transcriptome analyzes were performed. The results demonstrated that oral gavage of periodontopathic bacteria, particularly Porphyromonas gingivalis worsened NAFLD by inducing alteration of gut microbiota composition and metabolomic profiles of serum and gut microbiota. FMT of obese mice deteriorated periodontal tissue destruction by changing the serum metabolomic profile.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周病 口腔細菌 腸内細菌

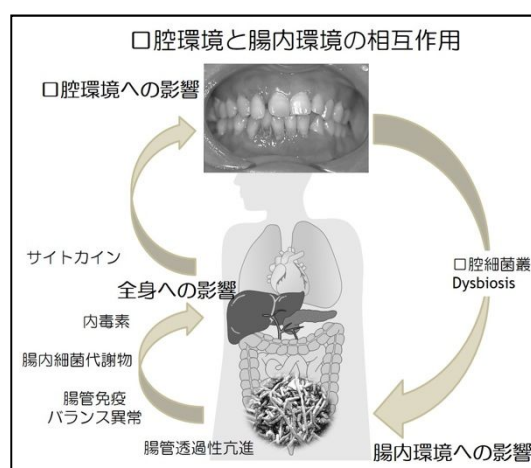
1. 研究開始当初の背景

腸内細菌叢と口腔細菌叢の dysbiosis はそれぞれの生存環境外組織に生ずる疾患と関連する。口腔、腸管など我々の生体システムは常在細菌叢と複雑なネットワークを形成しながら恒常性を維持している。腸内環境システムに高脂肪食や抗生物質などの外的圧力が加わると、腸内細菌叢は特異的細菌の比率や代謝物の変動をきたし、その結果腸管バリア機能の低下や腸管免疫系のバランスが変化する。その結果、血中炎症メディエーターのレベルの上昇や全身の免疫系に影響を及ぼすことにより動的ホメオスタシスの破綻をきたすことになる。こうした腸内環境の変化は 2 型糖尿病などのメタリックシンドローム関連疾患や関節リウマチなどの自己免疫疾患に関与するとの知見が蓄積されている。一方、口腔細菌叢は腸管に次ぐ多様性を持ち、その細菌叢の構成異常は歯周病の病態形成に深くかかわっている。近年、歯周病は口腔外の疾患である 2 型糖尿病、動脈硬化性疾患、関節リウマチなどと関連することが明らかにされている。因果関係として歯周炎の病変部から侵入した細菌による菌血症、病変部で産生された炎症性サイトカインの全身循環への流入が想定されてきたが、生物学的関連メカニズムを説明するエビデンスは不十分である。



口腔細菌は腸内細菌叢に影響を与える可能性

我々は ApoE 変異マウスへの歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* 投与により動脈硬化病変の増悪を認めたものの菌血症や歯周組織局所の明らかな炎症を認めることはなかった。即ち *P. gingivalis* による動脈硬化症悪化にはこれまで知られていないメカニズムの関与を強く示唆するものであった。そこで腸内細菌叢を解析したところ、*P. gingivalis* 投与は投与回数にかかわらず腸内細菌叢を有意に変動させることを見いだした。同時に *P. gingivalis* の投与は脂肪組織へのマクロファージの浸潤、肝臓では脂肪の蓄積、耐糖能異常、腸管バリア機能の低下に起因する軽微な内毒素血症といったメタリックシンドロームと関連した変化を生じさせることが明らかになった。さらに関節リウマチのモデルマウスである DBA/1J で同様の実験を行うと *P. gingivalis* 投与により関節炎の悪化が認められ、この背景には腸内細菌叢の変化と腸管免疫の Th17 シフト、血中 IL-17 の著明な上昇が存在していることが明らかになった。一方、*P. intermedia* ではそのような現象は見られなかった(右図)。これまでの研究から口腔から投与した歯周病原細菌は腸内細菌叢を変動させることが示唆されたが、病態を表現する宿主との相互作用に関わる分子・メカニズムは依然として不明である。



腸内環境が口腔環境に影響を与える可能性

腸内細菌叢の変化は代謝疾患や自己免疫疾患の病因と深く関わっていることは明白である。腸内細菌叢に dysbiosis が生じる炎症性腸疾患モデルマウスでは口腔からの細菌感染や機械的刺激の存在なしに歯槽骨吸収が生じることが報告されている。この結果は腸内細菌叢の変化と関連した代謝物の影響や内毒素血症による炎症性歯槽骨吸収の促進を示唆する。また、飼料に含まれる脂肪酸の違いが *P. gingivalis* 投与歯周炎モデルマウスにおける歯槽骨吸収量の違いの原因になることも報告されている。食事脂肪酸の種類は腸内細菌叢に影響を与えるが判明している。このように、口腔環境と腸内環境は構成する細菌叢のみならずそれらの代謝物を介して相互に影響を与えながら健康の維持と同時に病態の形成に関与していることを強く想起させる(上図)。しかし、これまでこうした点に着目した研究は申請者の知る限り皆無である。

2. 研究の目的

本研究の目的は宿主と共生する細菌叢およびその代謝物、それらに対する生体の免疫、代謝応答を最新の手法により網羅的に解析し、口腔と腸管という、いずれも全身の健康と病態に密接な関連を有するエコシステムの複雑ネットワークを解明するとともに、それらの動的ホメオスタシスとその破綻の原因となる細菌・分子を特定し、それらの病態への関わりを解明することにある。

3. 研究の方法

(1) 口腔細菌の腸内細菌を介した疾患への影響解析

6週齢オス C57BL/6 マウスを普通餌 (Regular chow) 給餌の RC 群と高脂肪食 (High-fat diet) 給餌の HFD 群に分けた。HFD 群をさらに *P. gingivalis* W83 株を基材 (CM-セルロース) と共に経口投与した *P. gingivalis* 群, コントロールとして他の歯周病原細菌である *Prevotella intermedia* ATCC25611 株を投与した *P. intermedia* 群, 基剤のみ投与した Sham 群に分け計 4 群とした。細菌感染開始 1 週間後 HFD 群の餌を高脂肪食に変更し, 細菌感染と共に 2 週間継続した後にサンプリングを行った。肝臓・腸管の形態学的解析, 血清エンドトキシンレベル解析, 血清メタボローム解析, 糞便中の細菌叢の解析, 肝臓・腸管における各種遺伝子発現解析を行った。

(2) 腸内細菌の歯周炎への影響解析

異なる腸内細菌叢をもつマウスを確立するために, 6週齢雄 C57BL/6 マウスに糞便移植 (FMT) を行った。Donor には高脂肪食給餌マウスの糞便 (HFD 群) と普通食給餌マウスの糞便 (RC 群) を使用した。その後, 絹糸結紮法を用いて実験的歯周炎を惹起させた (HFD-FMT with PD, RC-FMT with PD)。コントロールとして歯周炎非惹起群を選定した (HFD-FMT without PD, RC-FMT without PD)。サンプリングを行った後, 歯槽骨吸収解析, 口腔細菌叢と腸内細菌叢の網羅的解析, 血清中のメタボローム解析・サイトカイン解析, 腸管膜リンパ節のリンパ球サブセット解析を行った。

(3) 歯周病原細菌の腸管への定着解析

6週齢雄無菌マウス C57BL/6 を *P. gingivalis* W83 株を経口投与した Pg 群, コントロールとして *Lactobacillus salivarius* ATCC11741 を投与した Ls 群, 基材のみ投与した Sham 群に分け, 週 2 回投与を 5 週間行った。さらに, より口腔内の状況に近づけるため, サンプリングを行った後, 歯槽骨吸収解析, 血清中のタンパク解析, 腸管膜リンパ節・脾臓のリンパ球サブセット解析, 歯肉・腸管・肝臓の遺伝子発現解析を行った。

4. 研究成果

(1) 口腔細菌の腸内細菌を介した疾患への影響

定量的解析により HFD 群における肝脂肪変性の指標であるトリグリセリド量, および肝傷害の指標である AST, ALT 量が増大し, 感染群において肝線維化の指標であるヒドロキシプロリン量が増大した。また, 肝臓における H-E 染色, マッソントリクローム染色においても同様の組織像が確認された (図 1)。肝臓における遺伝子発現解析の結果, 抗炎症関連遺伝子 *Tsc22d3*, ER ストレス関連遺伝子 *Ddit4* の *P. gingivalis* 群における有意な上昇が認められ, その他サーカディアンリズム関連遺伝子, 線維化関連遺伝子の変動が認められた。糞便の菌叢解析の結果, 細菌感染により腸内細菌叢の変動が誘導され, それは HFD 給餌後に食事の影響を大きく受けながらも維持されることが明らかとなった。小腸における遺伝子発現の解析により *Tjp1* (Tight junction protein 1) の発現が *P. gingivalis* 群で減少する傾向が認められ, 大腸における蛍光免疫染色により *E-cadherin* の発現が感染群, 特に *P. gingivalis* 群で低下した。また血清中エンドトキシンレベルが RC 群, Sham 群と比較し感染群で有意に増加したこと, *P. intermedia* 群と比較して *P. gingivalis* 群で大きいことが確認された。さらに血清メタボローム解析においても PCA 解析の結果 RC 群と HFD 群で違いが認められ, さらに Sham 群, *P. intermedia* 群と比較して *P. gingivalis* 群で有意な違いが認められた (図 2)。

(2) 腸内細菌の歯周炎への影響

HFD 群は NC 群と比較して, 歯槽骨吸収が有意に

図 1 肝組織像と生化学的データ

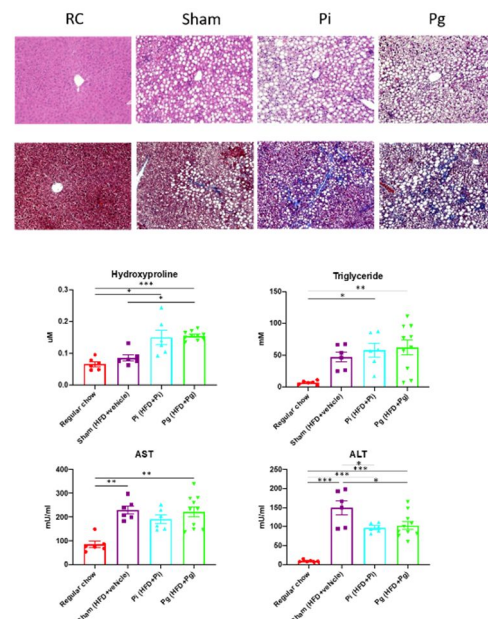


図 2 メタボローム解析

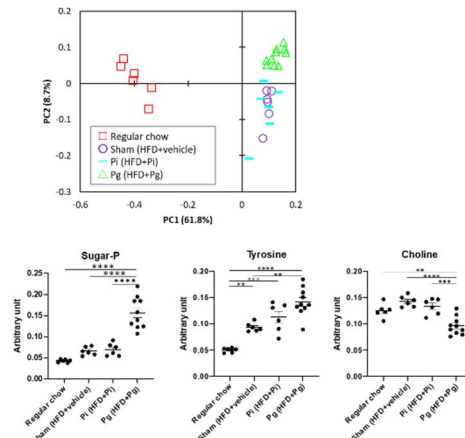


図 3

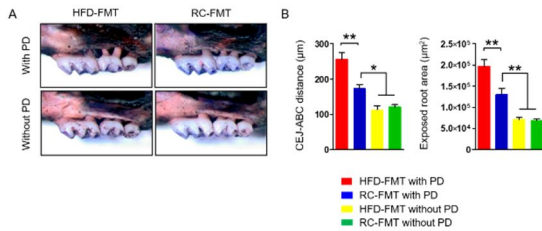


図 4

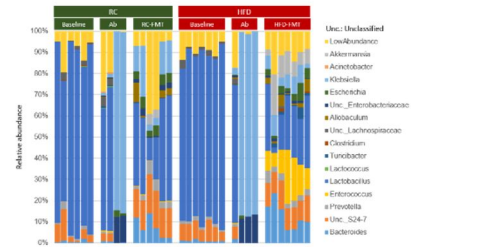


図 5

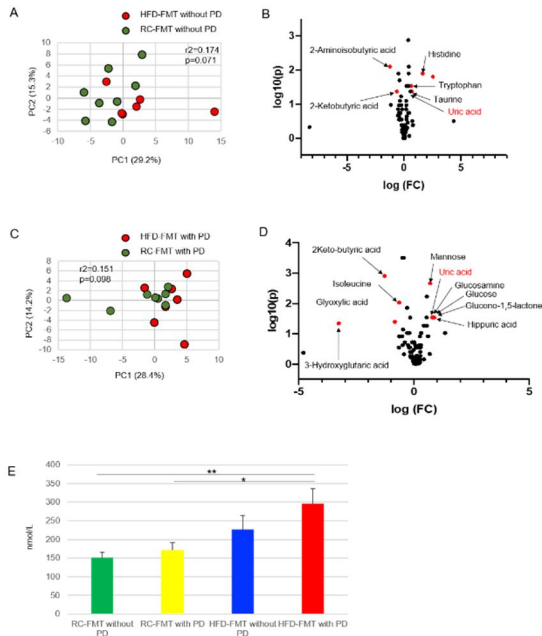
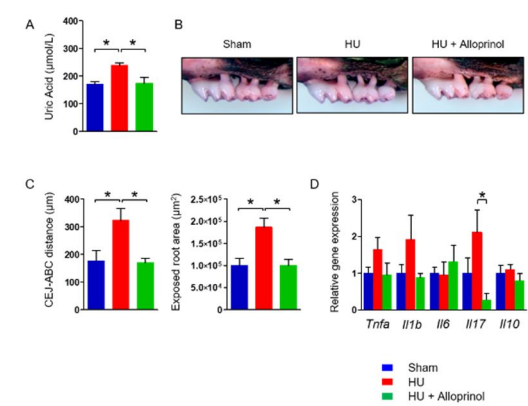
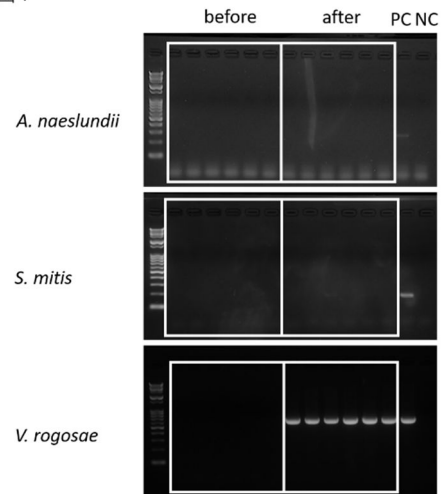


図 6



進行していた(図 3)。また、HFD 群と NC 群を比較すると口腔内細菌叢に変動は認められなかったが腸内細菌叢・血清中メタボロームに変動が認められた。HFD 給餌マウスに特徴的な細菌群である *Enterococcus*, *Akkermansia*, *Turicibacter* は HFD 群に移入されていた(図 4)。また、HFD 給餌マウス糞便中ではプリン代謝物が有意に増加しており、HFD 群の血清中で尿酸の有意な上昇が認められた(図 5)。HFD 群の腸管膜リンパ節における Th17 の割合が有意に増加したが、IL-17 産生能の亢進は認められず血清中 IL-17 レベル・エンドキシンレベルに群間で有意差は認められなかった。この結果から、HFD 群における歯周組織破壊には尿酸が関与している可能性が示唆された。これを確認するため、マウスに腹腔に尿酸を直接投与して血中尿酸レベルを上昇させたのちに歯周炎を惹起するとコントロールと比較して有意な歯槽骨破壊が認められ、アロプリノールを尿酸と同時に投与すると歯槽骨破壊の抑制が認められた(図 6)。さらに、HFD 群にアロプリノールを投与した場合にも骨吸収の抑制が見られた。以上より、肥満に伴う歯周炎の悪化には腸内細菌の変化によってプリン代謝が亢進し、その結果産生された尿酸が関与することが示唆された。

図 7



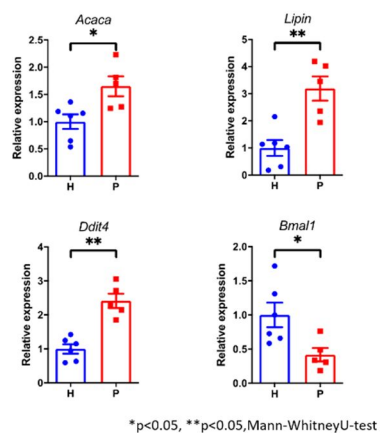
(3) 歯周病原細菌の腸管への定着解析

P. gingivalis, *Filifactor alocis*, *Fusobacterium nucleatum* などの歯周病原細菌は無菌マウスに口腔から投与しても糞便からはほとんど検出されなかった一方、口腔共生細菌である *L. salivarius*, *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus mitis*, *Veillonella rogosae* については、*V. rogosae*, *L. salivarius* を除いて明確に検出された(図 7)。また、*F. nucleatum* は肝臓への移行性が他の細菌よりも高いことも明らかになった。歯周病原細菌群と共生細菌群の間で血清内毒素レベル、腸管におけるリンパ球サブセットに有意な違いは認められなかったが、肝臓、小腸における遺伝子発現には群間における違いが認められた。すなわち、歯周病原細菌群で肝臓においては脂質代謝、糖代謝、小胞体ストレス関連遺伝子が、小腸においては IL-17A

が発現していることが示唆された。

の遺伝子発現が共生細菌群で有意に上昇していることが明らかになった(図8)。以上より、口腔細菌は菌種により腸管への定着性が異なること、歯周病原細菌は肝臓と小腸において病的変化を誘導することから口-腸連関が歯周病における全身疾患リスクの上昇と関連することが明らかになった。

図8



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 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sulijaya B., Takahashi N., Yamada M., Yokoji M., Sato K., Aoki-Nonaka Y., Nakajima T., Kishino S., Ogawa J., Yamazaki K.	4. 巻 53
2. 論文標題 The anti-inflammatory effect of 10-oxo-trans-11-octadecenoic acid (KetoC) on RAW 264.7 cells stimulated with Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 777 ~ 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12564	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 Yamada Miki, Takahashi Naoki, Matsuda Yumi, Sato Keisuke, Yokoji Mai, Sulijaya Benso, Maekawa Tomoki, Ushiki Tatsuo, Mikami Yoshikazu, Hayatsu Manabu, Mizutani Yusuke, Kishino Shigenobu, Ogawa Jun, Arita Makoto, Tabeta Koichi, Maeda Takeyasu, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 8
2. 論文標題 A bacterial metabolite ameliorates periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier disruption via GPR40 signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27408-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 -
1. 著者名 Sato Keisuke, Yokoji Mai, Yamada Miki, Nakajima Takako, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 53
2. 論文標題 An orally administered oral pathobiont and commensal have comparable and innocuous systemic effects in germ-free mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 950 ~ 960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12593	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 Kato Tamotsu, Yamazaki Kyoko, Nakajima Mayuka, Date Yasuhiro, Kikuchi Jun, Hase Koji, Ohno Hiroshi, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 3
2. 論文標題 Oral Administration of Porphyromonas gingivalis Alters the Gut Microbiome and Serum Metabolome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00460-18	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 Yokoji-Takeuchi Mai, Tabeta Koichi, Takahashi Naoki, Arimatsu Kei, Miyazawa Haruna, Matsuda-Matsukawa Yumi, Sato Keisuke, Yamada Miki, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 5
2. 論文標題 Indirect regulation of PCSK9 gene in inflammatory response by Porphyromonas gingivalis infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e01111 ~ e01111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2018.e01111	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 Sulijaya Benso, Takahashi Naoki, Yamazaki Kyoko, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 6
2. 論文標題 Nutrition as Adjunct Therapy in Periodontal Disease Management	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Oral Health Reports	6. 最初と最後の頁 61 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40496-019-0216-4	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 Sulijaya Benso, Yamada Hara Miki, Yokoji Takeuchi Mai, Matsuda Matsukawa Yumi, Yamazaki Kyoko, Matsugishi Aoi, Tsuzuno Takahiro, Sato Keisuke, Aoki Nonaka Yukari, Takahashi Naoki, Kishino Shigenobu, Ogawa Jun, Tabeta Koichi, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 90
2. 論文標題 Antimicrobial function of the polyunsaturated fatty acid KetoC in an experimental model of periodontitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 1470 ~ 1480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.19-0130	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 Okumura Go, Kondo Naoki, Sato Keisuke, Yamazaki Kazuhisa, Ohshima Hayato, Kawashima Hiroyuki, Ogose Akira, Endo Naoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Experimental arthritis and Porphyromonas gingivalis administration synergistically decrease bone regeneration in femoral cortical defects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20031 ~ 20031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56265-6	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 Olsen Ingar, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 11
2. 論文標題 Can oral bacteria affect the microbiome of the gut?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Microbiology	6. 最初と最後の頁 1586422 ~ 1586422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20002297.2019.1586422	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 Sulijaya Benso, Takahashi Naoki, Yamazaki Kyoko, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 6
2. 論文標題 Nutrition as Adjunct Therapy in Periodontal Disease Management	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Oral Health Reports	6. 最初と最後の頁 61 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40496-019-0216-4	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 Yokoji-Takeuchi Mai, Takahashi Naoki, Yamada-Hara Miki, Sulijaya Benso, Tsuzuno Takahiro, Aoki-Nonaka Yukari, Tabeta Koichi, Kishino Shigenobu, Ogawa Jun, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 110
2. 論文標題 A bacterial metabolite induces Nrf2-mediated anti-oxidative responses in gingival epithelial cells by activating the MAPK signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 104602 ~ 104602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2019.104602	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 Yamazaki Kyoko, Sato Keisuke, Tsuzuno Takahiro, Sulijaya Benso, Mashima Izumi, Kawamura Yoshiaki, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 140
2. 論文標題 Orally administered pathobionts and commensals have comparable and innocuous systemic effects on germ-free mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbial Pathogenesis	6. 最初と最後の頁 103962 ~ 103962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micpath.2020.103962	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 Sulijaya Benso, Takahashi Naoki, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 25
2. 論文標題 Lactobacillus-Derived Bioactive Metabolites for the Regulation of Periodontal Health: Evidences to Clinical Setting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2088 ~ 2088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25092088	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 Keisuke Sato, Kyoko Yamazaki, Tamotsu Kato, Yumiko Nakanishi, Takahiro Tsuzuno, Mai Yokoji-Takeuchi, Miki Yamada-Hara, Nobuaki Miura, Shujiro Okuda, Hiroshi Ohno, Kazuhisa Yamazaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Obesity-Related Gut Microbiota Aggravates Alveolar Bone Destruction in Experimental Periodontitis through Elevation of Uric Acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e00771 ~ e00771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mBio.00771-21	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28件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 横地 麻衣, 高橋 直紀, 松田 由美, 山田 実生, Benso Sulijaya, 多部田 康一, 中島 貴子, 山崎 和久
2. 発表標題 新規機能性脂肪酸の歯肉上皮細胞における抗酸化ストレス作用の検討
3. 学会等名 第61回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 圭祐, 山田 実生, 横地 麻衣, 中島 貴子, 山崎 和久
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis口腔投与が無菌マウスに与える影響の解析
3. 学会等名 第61回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 口腔細菌叢のdysbiosisと全身の健康との関わり
3. 学会等名 日本口腔科学会第12回教育研修会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Benso Sulijaya, Naoki Takahashi, Miki Yamada, Mai Yokoji, Keisuke Sato, Yukari Aoki-Nonaka, Takako Nakajima, Kazuhisa Yamazaki
2. 発表標題 Bioactive metabolite inhibits proinflammatory cytokines by macrophage treated with Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide via G-protein-coupled receptor 120
3. 学会等名 第61回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 口 - 腸 - 全身軸：ペリオドンタルメディスンの新たな因果メカニズム
3. 学会等名 日本臨床歯周病学会第36回年次大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamada M, Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, Yokoji M, Sulijaya B, Tabeta K, Nakajima T, Yamazaki K
2. 発表標題 Preventive Effect of Microbial Metabolite on Periodontitis in Mice
3. 学会等名 96th General session of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yokoji M, Takahashi N, Matsuda Y, Yamada M, Sulijaya B, Tabeta K, Nakajima T, Yamazaki K
2. 発表標題 The Anti-Oxidative Function of 10-Oxo-trans-11-octadecenoic Acid in Gingival Epithelial Cells
3. 学会等名 96th General session of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi N, Yamada M, Matsuda Y, Sato K, Yokoji M, Sulijaya B, Tabeta K, Nakajima T, Maeda T, Yamazaki K
2. 発表標題 10-Hydroxy-cis-12-Octadecenoic Acid Ameliorates Gingival Epithelial Barrier Disruption via GPR40-ERK Signaling
3. 学会等名 96th General session of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhisa Yamazaki
2. 発表標題 Oral-gut connection is a new paradigm of periodontal medicine
3. 学会等名 The 5th National Scientific Seminar in Periodontics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 口 腸連関を基軸とした歯周病と全身の関連
3. 学会等名 第24回Hindgut Club Japan (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 口 - 腸連関から考える歯周病の全身への影響 . シンポジウム17 : 加齢に伴う口腔環境の変化と全身疾患 .
3. 学会等名 第73回日本栄養・食料学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhisa Yamazaki
2. 発表標題 Oral-gut axis as a causal mechanism for periodontal-systemic associations.
3. 学会等名 IAP-JSP symposium at IAP2019 The 17th Biennial Conference of IAP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 口 - 腸連関に基づくPeriodontal medicine病因論
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhisa Yamazaki
2. 発表標題 Oral-gut connection as a mechanism for the association between periodontal disease and systemic diseases.
3. 学会等名 4th meeting of the IADR-APR 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 口 腸連関を基盤とした歯周病と全身疾患の関連メカニズム
3. 学会等名 第26回日本未病システム学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤圭祐，松川由実，原 実生，竹内麻衣，都野隆博，松岸 葵，山崎恭子，多部田康一，山崎和久
2. 発表標題 腸内細菌の変動が歯周炎の発症・進行に与える影響の解析
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎恭子，中島麻由佳，竹内麻衣，原 実生，都野隆博，松岸 葵，松川由実，佐藤圭祐，高橋直紀，多部田康一，山崎和久
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisがNASH病態に与える影響の解析
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 都野隆博，高橋直紀，竹内麻衣，原 実生，中島麻由佳，多部田康一，山崎和久
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis口腔投与がDSS誘導性実験的腸炎に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 都野隆博, 高橋直紀, 竹内麻衣, 原 実生, 中島麻由佳, 多部田康一, 山崎和久
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisが腸管バリア機能へ及ぼす影響の解析
3. 学会等名 日本歯科保存学会2019年度春季学術大会 (第150回)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 都野隆博, 高橋直紀, 竹内麻衣, 原 実生, 多部田康一, 山崎和久
2. 発表標題 実験的腸炎モデルマウスにおけるPorphyromonas gingivalisによる腸炎増悪メカニズムの解析
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 山崎恭子, 中島貴子, 宮沢春菜, 伊藤晴江, 佐藤圭祐, 原 実生, 竹内麻衣, 高橋直紀, 森田英利, 須田 互, 服部正平, 山崎和久
2. 発表標題 歯周炎患者唾液細菌叢が腸内細菌叢に及ぼす影響の解析
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 山崎恭子, 中島麻由佳, 竹内麻衣, 原 実生, 都野隆博, 松岸 葵, 松川由美, 佐藤圭祐, 高橋直紀, 多部田 康一, 山崎和久
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisがNASH病態を進行させるメカニズムの解析
3. 学会等名 日本歯科保存学会2019年度秋季学術大会 (第151回)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎恭子, 佐藤圭祐, 都野隆博, 山崎和久
2. 発表標題 Germ-free環境における歯周病原細菌群と口腔共生菌群経口投与が全身に与える影響の比較
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎恭子, 中島貴子, 宮沢春菜, 伊藤晴江, 佐藤圭祐, 原 実生, 竹内麻衣, 高橋直紀, 森田英利, 須田 互, 服部正平, 山崎和久
2. 発表標題 歯周炎患者における腸内細菌叢の解析
3. 学会等名 第23回腸内細菌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 口 腸連関から考える歯周病と全身の関係
3. 学会等名 第63回秋季日本歯周病学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhisa Yamazaki
2. 発表標題 Oral-gut microbiome axis and its role in the periodontal and systemic interrelationship
3. 学会等名 106th Annual meeting AAP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 歯周病はどのようにして全身の健康を脅かすのか？
3. 学会等名 第11回日本歯科衛生教育学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎和久
2. 発表標題 歯周病が全身及ぼす悪影響－新たなメカニズム－
3. 学会等名 第20回日本口腔ケア協会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 落合邦康	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 325
3. 書名 ヒト常在菌叢と生理機能・全身疾患	

1. 著者名 服部正平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 NTS	5. 総ページ数 624
3. 書名 ヒトマイクロバイオーーム Vol.2	

〔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	大野 博司 (Ohno Hiroshi) (50233226)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	
研究分担者	奥田 修二郎 (Ouda Shujiro) (00512310)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	

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