

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04068

研究課題名(和文) 歯周病菌の歯周組織内への定着を制御する分子基盤の解明

研究課題名(英文) Molecular basis of colonization of periodontal pathogen into periodontal tissues

研究代表者

天野 敦雄 (AMANO, ATSUO)

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号：50193024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,800,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病を随伴する症候群の内、Periodontal Ehlers-Danlos syndrome の責任遺伝子 C1R をノックダウンまたはノックアウトした歯肉上皮細胞を用い、歯肉上皮の3次元培養法を確立した。この歯肉上皮モデルを共焦点顕微鏡で3次元的に観察すると、特定のタイト・ジャンクション関連タンパク質の発現減少を認めた。この結果より、Periodontal Ehlers-Danlos syndromeの責任遺伝子が、タイト・ジャンクション関連タンパク質の発現に関与することが示唆された。この技術により、上記疾患を模した疾患モデル組織を研究対象とすることが可能になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病を随伴する症候群の内、Periodontal Ehlers-Danlos syndrome の責任遺伝子C1R をノックダウンまたはノックアウトした歯肉上皮細胞を用い、歯肉上皮の3次元培養法を確立した。この歯肉上皮モデルを共焦点顕微鏡で3次元的に観察すると、特定のタイト・ジャンクション関連タンパク質の発現減少を認めた。この結果より、Periodontal Ehlers-Danlos syndromeの責任遺伝子が、タイト・ジャンクション関連タンパク質の発現に関与することが示唆された。。

研究成果の概要(英文)：C1R is the gene responsible for periodontal Ehlers-Danlos syndrome, a syndrome associated with periodontal disease. Using gingival epithelial cells with knockdown or knockout of C1R, we established a three-dimensional culture method of gingival epithelium. Three-dimensional observation of this gingival epithelial model revealed decreased expression of specific tight junction-related proteins using confocal microscopy. These results suggest that the gene responsible for periodontal Ehlers-Danlos syndrome is involved in the expression of tight junction-related proteins. This technique has made it possible to study disease model tissues that mimic the Periodontal Ehlers-Danlos syndrome.

研究分野：予防歯科学

キーワード：P. gingivalis 細胞内定着 細部内輸送 ポリアミン メタボローム解析 歯周病 バイオフィルム

## 1. 研究開始当初の背景

歯周病菌は、歯周組織の非免疫系細胞に侵入し細胞機能に傷害を加える。そして細胞外へ脱出し隣接細胞に再侵入する。この挙動の繰り返しにより、歯周病菌は組織内感染を拡大し、歯周病を慢性化させている(歯周組織内定着)。

一方、宿主細胞はエンドサイトーシス系やリソソーム系などの細胞内消化機構を用いて侵入細菌を分解しようとする。この「細菌 vs 細胞内消化機構」の戦いの結果が、歯周病の転帰に大きな影響を与えていると考えられる。しかし、細胞内細菌を排除しようとする宿主細胞の分子基盤は判っておらず、さらに細胞内細菌の細胞傷害発揮メカニズムも不明である。

歯肉上皮バリアは、宿主が口腔内細菌と拮抗状態を維持するために重要な役割を果たしている。この上皮バリア機能の低下が歯周病菌の組織内侵入に関与する可能性がある。さらに、歯周病を随伴する先天性症候群の歯周病発症要因に上皮バリアの機能不全が関与している可能性がある。しかし、症候群発症の責任遺伝子が歯肉上皮のバリア機能への影響は分かっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、歯周病菌の組織内定着の分子基盤を明らかにするため、歯周病菌と歯肉上皮バリアの相互作用を評価するための培養細胞モデルとして、3次元歯肉上皮モデルの構築を図る。また、宿主細胞のポリアミン代謝変動の解析を行い、歯周病因論の深化と新規治療法の作出に寄与する。

## 3. 研究の方法

1. 3次元歯肉上皮モデルの作成: 歯周病を随伴する症候群の責任遺伝子に対する細胞生物学的アプローチ

### 歯肉上皮モデルの作成

ヒト歯肉上皮細胞は、不死化歯肉上皮細胞(epi 4; Murakami *et al.*, J Dent Res, 2002) を Humedia KG2 (Kurabo) を用い培養した。歯肉上皮モデルは、細胞集積法 (Nishiguchi *et al.*, 2011, Advanced Materials) により作成した。細胞核の染色には 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI, Molecular Probe) を、細胞骨格であるアクチンの染色には Phalloidin-Alexa Fluor 568 (Molecular Probe) を用いた。歯肉上皮モデルの形態学的解析は、共焦点顕微鏡 SP8 (Leica Microsystems) を用いた。

### 歯肉上皮細胞への遺伝子導入

歯肉上皮細胞への導入プラスミドとして、標的遺伝子のノックダウンに pSIREN-RetroQ (Clontech) を用いた。トランスフェクション試薬は、FuGENE6 (Promega) を用いた。標的遺伝子に対する short hairpin RNA を安定発現する細胞の選別には、puromycin (InvivoGen) を用いた。

## 2. メタボローム解析による細胞障害性メカニズムの解明

### *P. gingivalis* 感染歯肉上皮細胞の経時的細胞内メタボローム解析

Humedia KG2 を用いて培養した歯肉上皮細胞に *P. gingivalis* ATCC33277 (野生株) を感染多重度 (MOI) = 10 で感染させ、0、2、6、24 時間の時点で回収しキャピラリー電気泳動質量分析計を用いて網羅的メタボローム解析を実施した。

### 各種ポリアミンが歯肉上皮細胞の増殖能、遊走能に及ぼす影響の検討

*P. gingivalis* ATCC33277 を親株に PGN\_0265 (スペルミジン産生酵素) 変異株を作製し、各菌株を歯肉上皮細胞に 24 時間感染させた場合の増殖能を細胞増殖アッセイで、遊走能をスクラッチアッセイでそれぞれ評価した。Humedia KG2 にはポリアミンであるプトレッシンが含まれているため、プトレッシン不含培地を作製して本実験に使用した。菌体表層構造物の刺激による歯肉上皮細胞表現型への影響の有無を確認するため、4%パラホルムアルデヒドにより不活化した本菌を用い同様に評価した。また、非感染条件下で、細胞培地中にスペルミジン、スペルミンを異なる濃度で添加した場合の増殖能・遊走能も同様に評価した。

## 4. 研究成果

### 1. 歯肉上皮の3次元モデルの作成

#### 歯肉上皮モデル作成の最適化

歯肉上皮のバリア機能を中心とした形態学的解析を行うため、ヒト歯肉上皮細胞を用い

た3次元モデルの作成を試みた。一般的に細胞は、外部との情報交換や機能発現を細胞膜界面で制御している。生体内において、細胞の界面構造の制御に重要な役割を果たしているのが、細胞周辺に存在する Extracellular Matrix (ECM) である。我々はこの ECM の働きに着目し、Gelatin と Fibronectin を併用した細胞集積法により、3 ~ 4 層の歯肉上皮モデルを作成することに成功した (図 1, Takeuchi *et al*, PLoS Pathog, 2019; Takeuchi *et al*, Cell Microbiol, 2021; Takeuchi *et al*, Front Oral Health, 2022)。

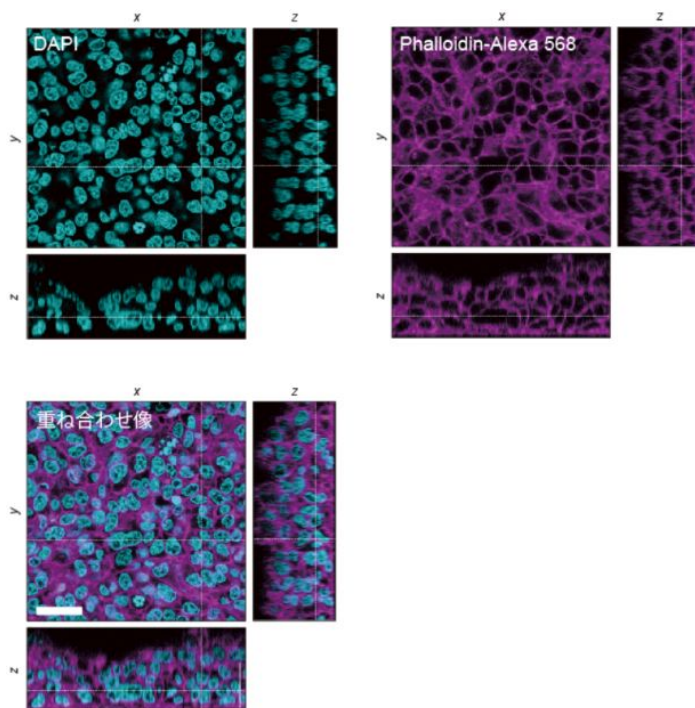


図 1:細胞集積法を用いた歯肉上皮モデルの共焦点顕微鏡像。DAPI は細胞核、Phalloidin は細胞骨格であるアクチンを示す。Bar = 30  $\mu$ m。

#### 歯周病を随伴する症候群の責任遺伝子をノックダウンした歯肉上皮モデルの作成

歯周組織の最前線のバリアである歯肉上皮を生理学的、形態学的に解析できるように、3次元モデル作成の最適化を行った。

日本歯周病学会の歯周治療のガイドライン(2022)における歯周病を随伴する症候群の内、特に好中球減少症の責任遺伝子 *ELANE* (Skokowa *et al.*, 2017, Nature Reviews Disease Primers)、または Ehlers-Danlos 症候群 VIII 型の責任遺伝子 *C1R* (Kapferer-Seebacher *et al.*, 2016, The American Journal of Human Genetics) をノックダウンした歯肉上皮細胞を用い、歯肉上皮の3次元培養法を確立した。

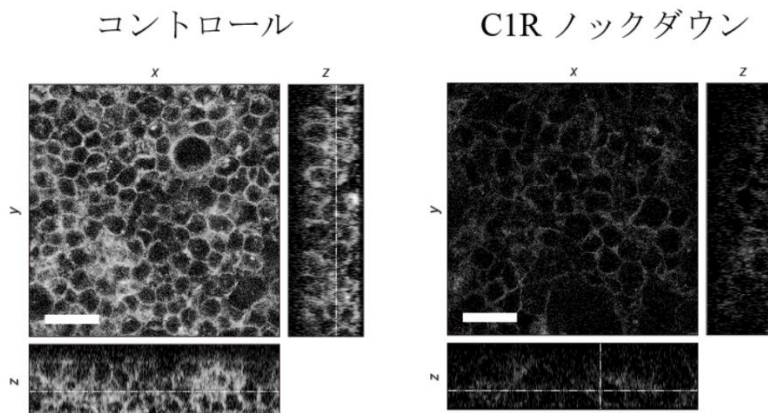


図 2: Ehlers-Danlos 症候群の責任遺伝子 *C1R* をノックダウンした歯肉上皮層における、タイト・ジャンクション関連タンパク質 X の局在。標的タンパク質に対する抗体を用いた免疫染色を行い、共焦点顕微鏡にて観察した。Bar = 30  $\mu$ m。

また、C1R をノックダウンした歯肉上皮の共焦点顕微鏡による観察から、特定のタイト・ジャンクション関連タンパク質 X の発現減少を認め、Ehlers-Danlos 症候群の責任遺伝子がタイト・ジャンクション関連タンパク質の発現へ関与することが示唆された(図2, 未発表データ)。これらの技術により、歯周病を随伴する症候群等を模した歯肉上皮を疾患モデル組織として研究対象とすることが可能になった。

## 2. メタボローム解析による細胞障害性メカニズムの解明

### *P. gingivalis* 感染歯肉上皮細胞の経時的細胞内メタボローム解析

経時的メタボローム解析結果より、*P. gingivalis* 野生株感染細胞内ではアルギニン代謝経路下流に位置するポリアミン類に大きな変動が生じることが示された。感染後6時間の時点でスペルミジンが増加から減少に転じた一方で、スペルミジンの代謝経路下流に位置するスペルミン、およびN8アセチルスペルミジン(不活性型スペルミジン)については感染後一貫して経時的増加が見られたことから、余剰のスペルミジンがアセチル化を受けた後、細胞内に貯蓄されていることが推測された。

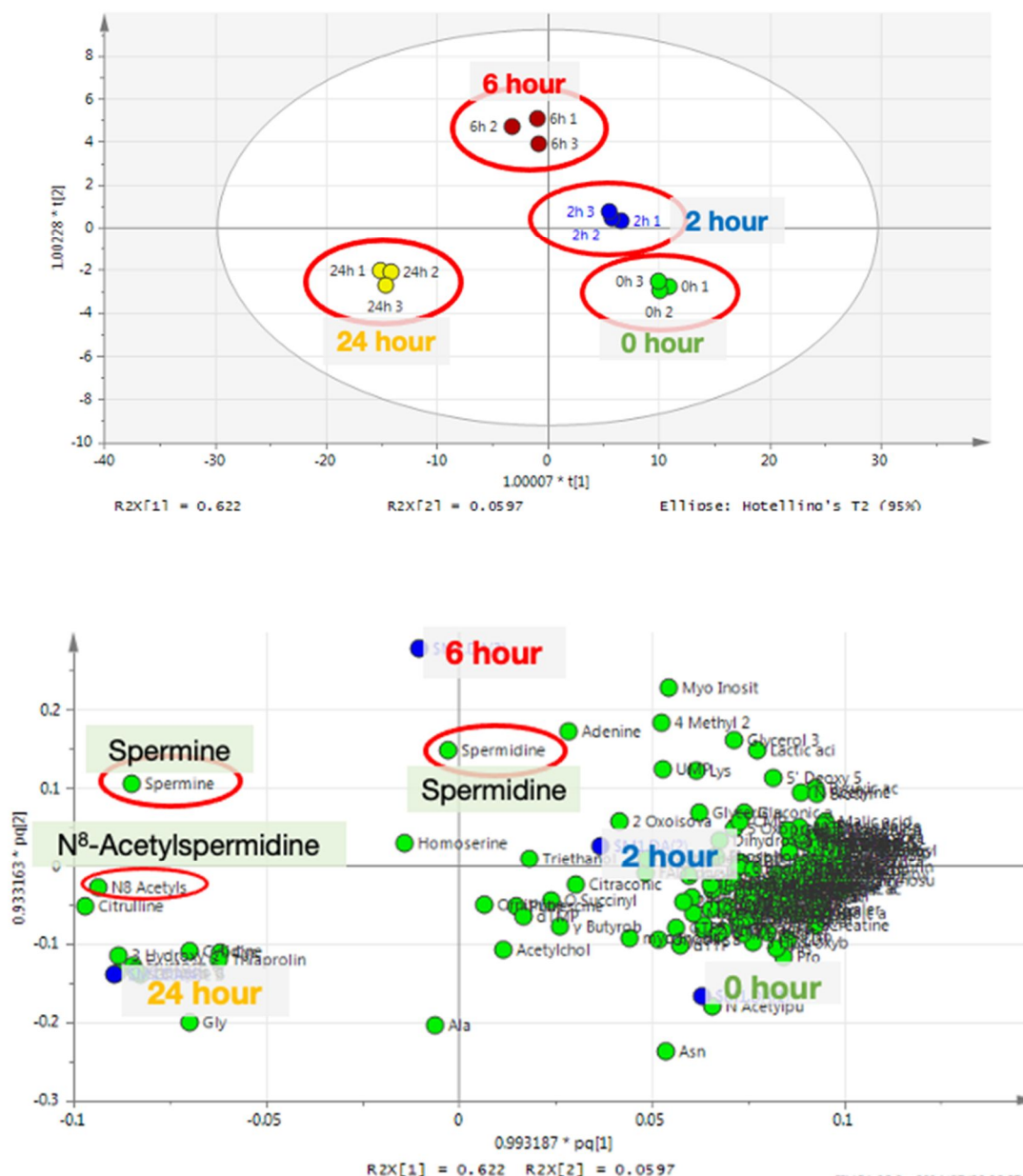


図3: *P. gingivalis* 野生株を持続感染させた歯肉上皮細胞における細胞内メタボロームの経時変化。メタボロームデータを部分最小二乗判別分析法 (Partial Least Squares Discriminant Analysis; OPLS-DA) を用いて解析した。上がスコアプロット、下がスコアプロットのプロット位置に対応する代謝物を示したローディングプロット。

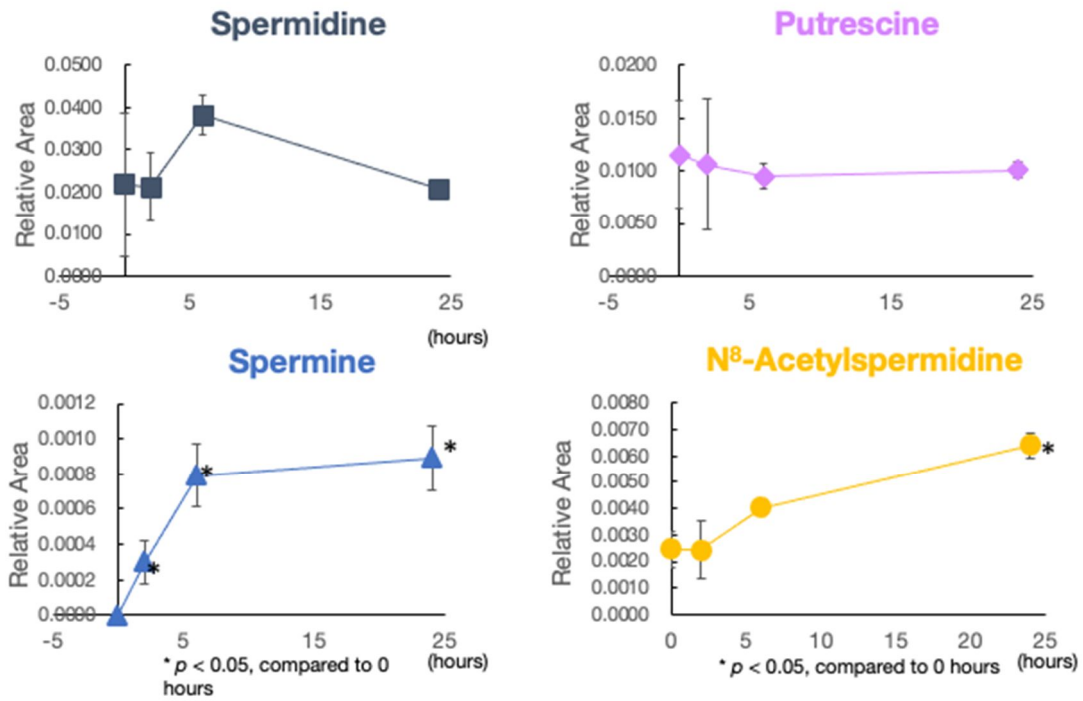


図4: *P. gingivalis* 野生株を持続感染させた歯肉上皮細胞におけるポリアミン類の濃度の経時変化。

#### 各種ポリアミンが歯肉上皮細胞の増殖能、遊走能に及ぼす影響の検討

ポリアミン不含培地中で *P. gingivalis* 野生株に感染した歯肉上皮細胞で細胞増殖能は有意に低下したが ( $p=0.029$ )、スペルミジン産生酵素変異株感染歯肉上皮細胞では非感染細胞と同等の増殖能を示した。また、ポリアミン不含培地と比較し、低濃度 ( $10 \mu\text{M}$ ) スペルミジンもしくはスペルミン含有培地では歯肉上皮細胞の増殖能が亢進した一方、高濃度 ( $10 \text{mM}$ ) スペルミジンもしくはスペルミン含有培地では増殖能が低下し、 $10 \text{mM}$  スペルミンで最も顕著に歯肉上皮細胞の増殖が阻害された ( $p < 0.0001$ )。

これらのことから、*P. gingivalis* はスペルミジンを宿主細胞内で放出し、細胞内でのスペルミン産生を促進させることで、歯肉上皮細胞のポリアミンホメオスタシスのバランスを崩し、増殖を遅延させている可能性が示された。

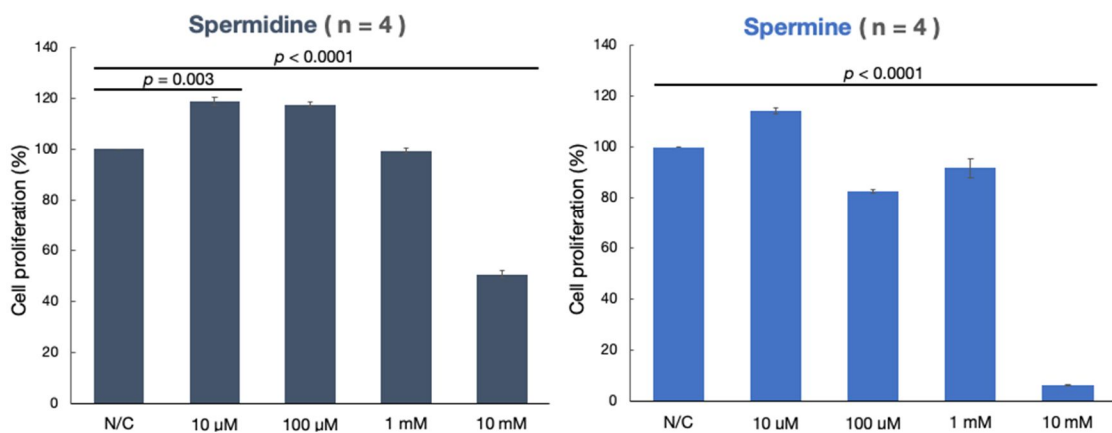


図4: ポリアミン不含 Humedia KG2 培地にスペルミンおよびスペルミンを異なる濃度で添加した際の歯肉上皮細胞増殖能。細胞増殖能は Cell Counting Kit-8 (Dojindo) を用いて測定した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Park Taejun, Jung Yun-Sook, Son Keunbada, Bae Yong-Chul, Song Keun-Bae, Amano Atsuo, Choi Youn-Hee	4. 巻 18
2. 論文標題 More Teeth and Posterior Balanced Occlusion Are a Key Determinant for Cognitive Function in the Elderly	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 1996 ~ 1996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18041996	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 Izui Shusuke, Sekine Shinichi, Murai Hiroki, Takeuchi Hiroki, Amano Atsuo	4. 巻 124
2. 論文標題 Inhibitory effects of curcumin against cytotoxicity of Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105058 ~ 105058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2021.105058	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 Li Zhenqing, Li Yadong, Sekine Shinichi, Xi Heqi, Amano Atsuo, Zhang Dawei, Yamaguchi Yoshinori	4. 巻 22
2. 論文標題 Design and fabrication of portable continuous flow PCR microfluidic chip for DNA replication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Microdevices	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10544-019-0457-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 Shin Hae Eun, Cho Min Jeong, Amano Atsuo, Song Keun Bae, Choi Youn Hee	4. 巻 37
2. 論文標題 Association between mastication related factors and the prevalence of dementia in Korean elderly women visiting senior centres	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gerodontology	6. 最初と最後の頁 177 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ger.12453	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 Amano Atsuo, Choi Youn-Hee, Takeuchi Hiroki	4. 巻 2210
2. 論文標題 Genotyping of Porphyromonas gingivalis in Relationship to Virulence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 53 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0939-2_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 該当する

1. 著者名 Takeuchi Hiroki, Amano Atsuo	4. 巻 2210
2. 論文標題 Invasion of Gingival Epithelial Cells by Porphyromonas gingivalis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 215 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0939-2_21	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 天野敦雄	4. 巻 14
2. 論文標題 歯科衛生士のリサーチマインド 健口を守る歯科衛生士に必要なバイオロジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 6 ~ 15
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 天野敦雄、藤井一維、唐澤 剛、谷下一夫、住友雅人	4. 巻 39
2. 論文標題 2040年への歯科イノベーションロードマップ PART.1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科医学会誌	6. 最初と最後の頁 5 ~ 30
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 山下喜久、天野敦雄、伊藤博夫、友藤孝明、久保庭雅恵	4. 巻 39
2. 論文標題 口と全身の疾患と健康を評価する 唾液検査法の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科医学雑誌	6. 最初と最後の頁 38～43
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 天野敦雄	4. 巻 24
2. 論文標題 むし歯だけじゃない、歯周病対策も小児期から始めよう！	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 大阪府学校歯科医会雑誌	6. 最初と最後の頁 11-14
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 天野敦雄	4. 巻 20
2. 論文標題 口内フローラの解析から見てくる歯の病気の新しい予防は？	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 8020	6. 最初と最後の頁 24-31
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 天野敦雄	4. 巻 20
2. 論文標題 歯科医療の未来図と8020運動	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 8020	6. 最初と最後の頁 118-125
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 松村真宏、柏野聡彦、セキアトム、住友雅人、天野敦雄、藤井一維	4. 巻 40
2. 論文標題 2040年への歯科イノベーションロードマップ PART.2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科医学会誌	6. 最初と最後の頁 6-41
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 Li Z, Li Y, Sekine S, Xi H, Amano A, Zhang D, Yamaguchi Y	4. 巻 22
2. 論文標題 Design and fabrication of portable continuous flow PCR microfluidic chip for DNA replication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Microdevices	6. 最初と最後の頁 e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10544-019-0457-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 Takeuchi H, Sasaki N, Yamaga S, Kuboniwa M, Matsusaki M, Amano A	4. 巻 15
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis induces penetration of lipopolysaccharide and peptidoglycan through the gingival epithelium via degradation of junctional adhesion molecule 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1008124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1008124	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 Cho MJ, Choi YH, Kim HC, Shim JS, Amano A, Kim JY, Song KB	4. 巻 60
2. 論文標題 Presence of metabolic syndrome components is associated with tooth loss in middle-aged adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Yonsei Medical Journal	6. 最初と最後の頁 554-560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3349/ymj.2019.60.6.554	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 Inaba H, Nomura R, Kato Y, Takeuchi H, Amano A, Asai F, Nakano K, Lamont RJ, Matsumoto-Nakano M	4. 巻 14
2. 論文標題 Adhesion and invasion of gingival epithelial cells by Porphyromonas gulae	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0213309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0213309	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 Tanaka T, Kobayashi T, Tamenori Y, Sakanaka A, Kamasaka H, Kuriki T, Amano A	4. 巻 101
2. 論文標題 Phosphoryl saccharides enhance ion availability and fluoroapatite formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 135-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2019.03.018	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 天野敦雄	4. 巻 14
2. 論文標題 歯科衛生士のリサーチマインド 健口を守る歯科衛生士に必要なバイオロジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 6-15
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 天野敦雄	4. 巻 79
2. 論文標題 歯周病とう蝕の最新バイオロジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 昭和学士会誌	6. 最初と最後の頁 600-608
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 天野敦雄	4. 巻 72
2. 論文標題 バイオフィルムを管理する予防歯科	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本歯科医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 6-15
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 Kawai S, Yamauchi M, Amano A	4. 巻 36
2. 論文標題 Zinc-finger transcription factor Odd-skipped related 1 regulates cranial bone formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 640-647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-017-0885-9	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 Inaba H, Amano A, Lamont RJ, Murakami Y, Matsumoto-Nakano M	4. 巻 86
2. 論文標題 Cell cycle arrest and apoptosis induced by Porphyromonas gingivalis requires JNK- and p53-mediated p38 activation in human trophoblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 e00923-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00923-17	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 Choi YH, Kosaka T, Ojima M, Sekine S, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ono T, Amano A	4. 巻 18
2. 論文標題 Relationship between prevalence of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 e77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-018-0536-0	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 Tanaka T, Kobayashi T, Tamenori Y, Sakanaka A, Kamasaka H, Kuriki T, Amano A	4. 巻 101
2. 論文標題 Phosphoryl saccharides enhance ion availability and fluoroapatite formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 135-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2019.03.018	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 Inaba H, Nomura R, Kato Y, Takeuchi H, Amano A, Asai F, Nakano K, Lamont RJ, Matsumoto-Nakano M	4. 巻 14
2. 論文標題 Adhesion and invasion of gingival epithelial cells by Porphyromonas gulae	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0213309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0213309	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 天野敦雄	4. 巻 29
2. 論文標題 ブラークの病原性を見分ける	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床矯正歯科医会雑誌	6. 最初と最後の頁 8-12
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 天野敦雄	4. 巻 9
2. 論文標題 できる歯科衛生士はバイオフィルムの病原性を見分ける	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本歯科衛生士教育学会雑誌	6. 最初と最後の頁 8-12
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 久保庭雅恵, 坂中哲人, 天野敦雄	4. 巻 36
2. 論文標題 Sit down and be quit:パラアミノ安息香酸は歯周病菌へのメッセンジャー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1359-1363
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 -

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 健口は幸せを感じやすい脳を作る - コロナ時代を生き抜く智慧 -
3. 学会等名 第29回茨城県歯科医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 新たな時代の歯科衛生士に期待すること
3. 学会等名 第15回日本歯科衛生学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 歯科衛生士のためのインプラント周囲疾患のメカニズムと対処法 - キーワードはPg菌とmicrobial shift -
3. 学会等名 第50回日本口腔インプラント学会記念学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Amano A
2. 発表標題 Dual lifestyle of periodontal pathogen in biofilm and host cells - S-PRG threatens the cozy life -
3. 学会等名 GIOMER/S-PRG filler International Webinar Week (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Amano A, Takeuchi H
2. 発表標題 Epithelial barrier breakdown by Porphyromonas gingivalis
3. 学会等名 68th Annual Meeting of JADR (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S, Mayumi S, Lamont RJ, Fukusaki E, Amano A
2. 発表標題 Fusobacterium nucleatum metabolically integrates commensals and pathogens in oral biofilms
3. 学会等名 68th Annual Meeting of JADR
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 重清知聡, 石川明日香, 久保庭雅恵, 坂中哲人, 山本理華子, 飯島由羅, 天野敦雄
2. 発表標題 フッ化ジアンミン銀の使用に関する受療者側の意識調査
3. 学会等名 近畿・中国・四国口腔衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Amano A
2. 発表標題 Etiology of chronic periodontitis in persons with disability and healthy persons
3. 学会等名 1st Asia Association for Disability and Oral Health Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 ペリオ治療はバイオロジー
3. 学会等名 第31回群馬県歯科医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 学習指導要領改訂に伴う学校歯科保健における主体的・対話的で深い学びの実現
3. 学会等名 第83回全国学校歯科保健研究大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 糖尿病と歯周病の相互関係
3. 学会等名 第30回日本医学会総会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木尚子, 竹内洋輝, 北野史朗, 入江新司, 天野敦雄, 松崎典弥
2. 発表標題 毛細血管網を有する歯周病菌感染組織モデル構築と感染防御機構の解明
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi H, Amano A
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis induces penetration of lipopolysaccharide and peptidoglycan through the gingival epithelial cell monolayer via degradation of junctional adhesion molecule 1
3. 学会等名 4th Meeting of the IADR Asia Pacific Region (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山上千夏, 久保庭雅恵, 小島美樹, 天野敦雄
2. 発表標題 歯科衛生実習生における大学病院臨床実習に対する意識調査 第2報-予防歯科実習前後の比較
3. 学会等名 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 山賀 俊介, 竹内 洋輝, 天野 敦雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisに感染した歯肉上皮細胞における CXADR タンパク質の分解
3. 学会等名 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 坂中哲人, 久保庭雅恵, 石川明日香, 眞弓昌太, 天野敦雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisの栄養飢餓適応におけるパントテン酸代謝の役割
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuboniwa M, Sakanaka A, Ishikawa A, Mayumi S, Lamont R, Amano A
2. 発表標題 Nutritional Synergy between Porphyromonas gingivalis and Filifactor alocis
3. 学会等名 96th General Session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakanaka A, M. Kuboniwa M, A. Ishikawa A, Mayumi S, Amano A
2. 発表標題 Pantothenate Metabolism Involves Long-term Survival and Virulence of Porphyromonas gingivalis
3. 学会等名 96th General Session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishikawa A, Kuboniwa M, Sakanaka A, Mayumi S, Amano A
2. 発表標題 Thiamine plays a key role in the middle stage of oral biofilm formation
3. 学会等名 the 13th International Conference of Asian Academy of Preventive Dentistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 泉井秀介、関根伸一、天野敦雄
2. 発表標題 PCR法を用いた新規歯周病菌測定装置の開発
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会、2018年5月20日、札幌市
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂中哲人、久保庭雅恵、石川明日香、眞弓昌大、天野敦雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisの代謝産物シトルリンを介した栄養共生系の探索
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会、2018年5月20日、札幌市
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内洋輝、山賀俊介、天野敦雄
2. 発表標題 歯周病を随伴する遺伝疾患の細胞モデルの作成
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会、2018年5月20日、札幌市
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島美樹、天野敦雄、倉田 秀
2. 発表標題 壮年期における口腔状態と消化器健診所見との関連解析
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会、2018年5月20日、札幌市
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関根伸一, 泉井秀介, 天野敦雄
2. 発表標題 歯周病細菌に対する5ALAを用いたPDTの効果の検討
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 竹内洋輝, 天野敦雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis に感染した歯肉上皮細胞におけるJAM1タンパクの分解
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 眞弓昌大, 久保庭雅恵, 坂中哲人, 石川明日香, 天野敦雄
2. 発表標題 口腔レンサ球菌Streptococcus oralis とStreptococcus gordoniiの抗酸化物質を介した共生関係
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 山賀俊介, 竹内洋輝, 天野敦雄
2. 発表標題 Leukocyte adhesion deficiency-1 責任遺伝子のノックダウンによる歯肉上皮細胞の形態学的解析
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 天野敦雄
2. 発表標題 ペリオドントロギー最新情報
3. 学会等名 第1回静岡県歯科医師会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 高病原性プラークと低病原性プラークを見分ける
3. 学会等名 第5回滋賀県歯科学術シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 近道だけが人生じゃない。寄り道が人生を面白くさせる。
3. 学会等名 先端歯学スクール2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 歯周病はなぜ起こる？ 21世紀の病因論をご存じですか。
3. 学会等名 第26回宮城県歯科医学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 ペリオ治療はバイオロジー
3. 学会等名 第31回北見学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 バイオフィルムの細菌学：慢性歯周炎では？侵襲性歯周炎では？
3. 学会等名 日本歯科保存学会2018年度秋季学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 歯周病はなぜ起こる？-除去すべき病因は何か-
3. 学会等名 第18回千葉県歯科医学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 ダウン症歯周病のバイオロジー：通常の歯周病とダウン症の歯周病
3. 学会等名 第35回日本障害者歯科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野敦雄
2. 発表標題 口腔健口管理は感染制御から
3. 学会等名 8020運動30周年記念シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 天野敦雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 144
3. 書名 歯科衛生士のための21世紀のペリオドントロジー ダイジェスト 増補改訂版	

1. 著者名 天野敦雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 64
3. 書名 天野ドクターの歯周病絵本 バイオフィルム公国物語	

1. 著者名 天野 敦雄	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文藝春秋	5. 総ページ数 192
3. 書名 長生きしたい人は歯周病を治しなさい	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 口臭抑制成分のスクリーニング方法	発明者 原 武史、久保庭 雅 恵、天野 敦雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P 2 1 M A	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

大阪大学大学院歯学研究科予防歯科学教室  
<https://web.dent.osaka-u.ac.jp/prevent/>

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	久保庭 雅恵  (KUBONIWA MASAE)  (00303983)	大阪大学・歯学研究科・准教授   (14401)	
研究 分担者	竹内 洋輝  (TAKEUCHI HIROKI)  (40572186)	大阪大学・歯学部附属病院・講師   (14401)	
研究 分担者	坂中 哲人  (SAKANAKA AKITO)  (90815557)	大阪大学・歯学研究科・助教   (14401)	

	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	福崎 英一郎  (FUKUSAKI EIICHIRO)		

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