

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06043

研究課題名（和文）真の糖尿病性歯周病モデルの確立

研究課題名（英文）Establishment of animal model for diabetic periodontal disease

研究代表者

松浦 哲郎（MATSUURA, Tetsuro）

広島大学・医系科学研究科（歯）・研究員

研究者番号：20268494

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ラットの歯肉および損傷歯肉にLPS処置を行ったが、炎症は歯肉に留まり歯周炎を誘発することができなかった。次に、ラット歯髄を人工的に除去し、歯周病菌Pgを歯髄内に移植する処置を行った結果、根尖部の慢性歯周炎を誘発することが可能となった。しかし、歯冠の保護を行う封剤の脱落により、歯髄が暴露されたため、根尖部の炎症がPgに由来するか否かを判断することはできなかった。さらに、封剤の種類を変更する実験を継続したが、長期の装着が持続可能な封剤を確定するまでには至らず、本研究期間は終了した。適切な封剤によりPg以外の細菌流入が阻止できれば、目的とするPg単独による慢性歯周炎が誘発される可能性は非常に高い。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の齧歯類における歯周病および糖尿病性歯周病モデルでは、ヒトの歯周病による炎症は再現されていないという問題点がある。今回、ラットの歯肉および歯根膜の炎症に対するバリア機能は非常に強く、歯肉の炎症は歯周組織に拡散しないことが明らかになった。一方、歯髄のバリア機能は非常に弱く、歯髄炎を誘発すると容易に歯周炎が惹起されることが明らかとなった。今後、歯周病の原因菌であるPg菌のみを歯髄内に移植するとともに、Pg菌以外の口腔内細菌の流入を阻止できれば、真の歯周病および糖尿病性歯周病モデルの確立が可能となり、その社会的意義は非常に大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, as a result of LPS treatment for normal and damaged rat gingiva, inflammation remained in the gingiva and did not progress to periodontitis similar to human periodontal disease. Thus, we have removed rat pulp artificially, and transplanted periodontal pathogen, Pg within dental pulp by applying filler to the dental crown to create an animal model for periodontal disease. This time, we could not determine a suitable filler for dental crown sustaining for a long time. However, it is probable that a rodent model for periodontal disease caused by Pg may be established, if the influx of bacteria other than Pg could be blocked by the suitable filler for dental crown.

研究分野：実験動物学

キーワード：糖尿病性歯周病 糖尿病 歯周病 ラット マウス

1. 研究開始当初の背景

ヒトの糖尿病患者では歯周病の発症率が高いことが臨床研究から示唆されている。しかし、糖尿病性歯周病の基礎研究は少なく、高血糖と歯周病の因果関係あるいは本病態の発生機序を明確に説明できる研究はほとんどない。その主たる要因は、糖尿病性歯周病の病態を十分に反映した実験系が存在しないことであり、早急にモデル動物を用いて、糖尿が歯周病に關与する直接的な証拠を得る必要がある。また、齧歯類を用いた糖尿病モデル動物では高血糖の持続により齧蝕が必発し、齧蝕由来の炎症が歯根部周囲に拡散することにより、歯周病と誤って診断されている可能性が高いこと、さらに糖尿病齧歯類では歯周病は自然発症しないことを我々は明らかにしている。

2. 研究の目的

従来の研究では、齧歯類における糖尿病性歯周病およびその前提条件となる非糖尿病下の歯周病の発現自体が、ヒトと比べると著しく軽度であり、ヒトの病態を十分に反映していないという問題点がある。そこで、本研究の第1の目的は歯根部周囲における炎症(歯周炎)を確実に誘発する歯周病モデルを先ず糖尿を発症しない状態で発現させることが重要な点である。さらに、次の段階として、非糖尿下で誘発された歯周炎を、糖尿状態で悪化させ、高血糖が歯周病の増悪に直接關与していることを証明し、糖尿病性歯周病の発生機序を解明することである。

3. 研究の方法

(1) LPS 投与による歯肉および歯周炎モデルの検討 1

安定した歯肉炎および歯周炎を惹起するモデル動物を作製するにあたり、最も報告の多い歯肉に対する起炎物質である LPS を用いた。今回、歯肉炎・歯周炎を誘発する LPS 濃度を検索する目的で、7週齢の雌 F344/NS1c ラットの左側下顎の第1臼歯-第2臼歯間の頰側歯肉溝に3濃度の LPS (*E. Coli* 0111:B49, L2630, Sigma-Aldrich, US) (低用量群: 1.7 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, 中用量群: 5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, 高用量群: 10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) を週3回の頻度で、イソフルラン吸入麻酔下で直接滴下した。対照として右側下顎の同臼歯間の頰側歯肉溝に同容量の PBS を滴下した。LPS 投与2週および4週後に、動物をイソフルラン麻酔下で腹大動脈より放血安楽死させ、上下顎を摘出し、歯肉の歯周病変を肉眼的に観察後、直ちに10%中性緩衝ホルマリン溶液に浸漬した。固定標本を脱灰後に約5mmの厚さに細切し、エタノール系列で脱水、パラフィンで包埋後、大型滑走式ミクロトームを用いて約4 μm の厚さの組織切片を作製した。薄切された切片を定法に従って HE 染色を施し、光学顕微鏡下で手術部位の歯肉炎および歯周炎の状態を比較観察した。

(2) LPS 投与による歯肉および歯周炎モデルの検討 2

7週齢の雌 F344/NS1c ラットを用い、実験(1)の操作に加え、歯肉上皮または歯根膜を剥離した部位にプロテアーゼ (2.25 U/ μL , *S. griseus*: Type XIV, P5147, Sigma-Aldrich, USA) と混合した LPS (10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) を滴下する方法を試みた。また、処置部位を医療用瞬間接着剤 (アロンアルファ A「三共」、東亜合成株式会社、富山) で被覆・固化することにより LPS を滞留させる方法も併せて検討した。LPS 投与4週後に、動物を安楽死させ、(1)と同様の方法により標本作製後、手術部位の歯肉炎および歯周炎の状態を比較観察した。

(3) 歯髄への Pg 菌移植による歯周炎モデルの検討 1

実験(1)および(2)の LPS 処置では、齧歯類の歯周病モデルの既報告と同様に、炎症が歯肉から歯周組織へ伝播する反応は検出されず、本実験条件で歯周病モデルを作製することは非常に困難であることが明らかとなった。そこで、歯周病を発症させる口腔病原体の1つであり、歯周炎を誘発する可能性が高い *Porphyromonas gingivalis* (Pg 菌) を直接、臼歯歯髄を通して歯

周組織に播種し、炎症を歯周組織に伝播することによって、本研究の目的と合致した歯周病モデルを作製することができるのではないかと考えた。Pg 菌の播種については宮内（広島大学歯学部口腔顔面病理病態学）らがマウスで確立した方法（Furusho H., Miyauchi M. et al. J Gastroenterol, 2013）を今回のラットの実験に採用した（図1）。本研究では、9匹の7週齢の雌 F344/NS1c ラットを用い、非糖尿病下で安定した歯周炎を誘発させるための条件検討を行った。それぞれ左右下顎の第1臼歯の歯髄をスチールバーで露出させ、歯根部歯髄の神経をリーマで除去した。その後、左側臼歯にはPg菌液（ 10^8 infectious units/ μ L）を浸み込ませた脱脂綿を、右側臼歯には溶媒のみを浸み込ませた脱脂綿を挿入して直ちに水硬性仮封材（キャピトンEX）で処置部位を被覆・固化させた。手術後4, 6, 8週時にそれぞれ3匹ずつ剖検し、前述と同様に手術部位の歯肉炎および歯周炎の状態を比較観察した。

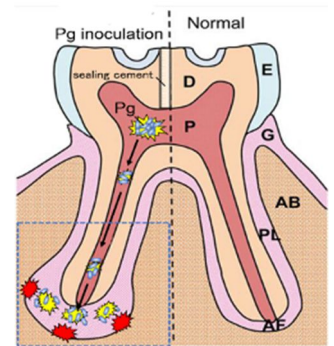


図1

(4) 歯髄へのPg菌移植による歯周炎モデルの検討2

6匹の7週齢の雌 F344/NS1c ラットを用い、実験(3)より軽度の歯周炎を誘発するためリーマでの神経除去を行わず、以後、同様のPg菌液および溶媒をそれぞれ歯髄内に移植した実験を行った。さらに、仮封剤の脱落防止のため、実験(3)より硬度が高い仮封剤（フリージノール）を用いて処置部位を被覆・固化させた。術後2および4週時にそれぞれ3匹ずつ剖検し、前述と同様に手術部位の歯肉炎および歯周炎の状態を比較観察した。

4. 研究成果

(1) LPS投与による歯肉および歯周炎モデルの検討1

肉眼的に、下顎の一部の顎堤粘膜に糜爛が認められたが、第1臼歯 - 第2臼歯間で異常所見は1例も見られなかった。組織学的には、低用量群、中用量群および高用量群のLPS処置を行った下顎第1臼歯 - 第2臼歯間で、いずれも歯肉上皮の一部に炎症巣(+)が確認されたが、各用量間に差は無く、またLPS群と溶媒群間で炎症反応の差は認められなかった(表1)。従って、本研究より、正常ラットの歯肉内では軽度の炎症が発現しているが、歯肉溝に直接LPSを処置する方法では、歯周炎を増強できないことが明らかになった。

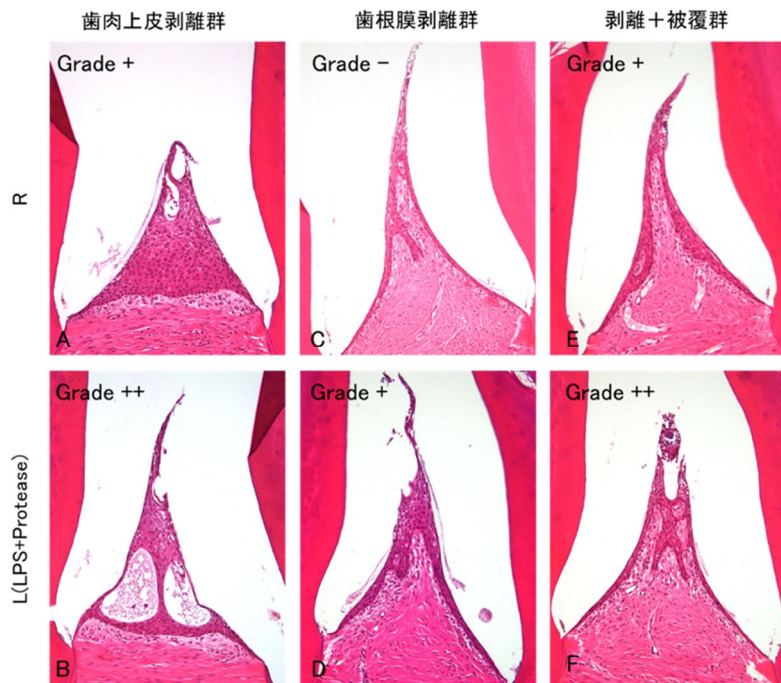
表1 下顎第1臼歯 - 第2臼歯間における炎症の発現

Group	L群 (LPS : 1.7 μ g/ μ L)		M群 (LPS : 5.0 μ g/ μ L)		H群 (LPS : 10 μ g/ μ L)	
	n = 4		n = 3		n = 3	
	LPS (+)	LPS (-)	LPS (+)	LPS (-)	LPS (+)	LPS (-)
Incidence	4 (100%)	3 (75%)	3 (100%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)
Gingivitis Grade -	0	1 (25%)	0	1 (33%)	0	0
Grade \pm	1 (25%)	0	0	0	0	1 (33%)
Grade +	3 (75%)	3 (75%)	3 (100%)	2 (67%)	3 (100%)	2 (67%)
Grade ++	0	0	0	0	0	0
Mean Score	0.75	0.75	1.00	0.67	1.00	0.67

- : 炎症なし
 \pm : 歯肉上皮の一部に軽微な炎症
 + : 歯肉上皮の一部に炎症巣
 ++ : 歯肉上皮の大部分に炎症巣

(2) LPS投与による歯周炎モデルの検討2

組織学的に、歯肉上皮剥離および歯肉上皮剥離+被覆処置後のLPS投与により、第1臼歯 - 第2臼歯間で、炎症巣が広がる例(++)がみられ、LPS投与群で炎症がやや増強する傾向を示した(図2および表2)。しかし、いずれの群においても、炎症が歯肉下の歯周組織に拡散する例は無く、歯肉へのLPS処置による方法で、歯根部周囲の炎症を誘発する可能性は非常に低いと考えられた。



上段：溶媒処置部位（右側下顎）
 下段：LPS 処置部位（左側下顎）
 HE 染色
 A,D,E：歯肉上皮の一部に炎症巣
 B,F：歯肉上皮の大部分に炎症巣

図 2 下顎第 1 臼歯 - 第 2 臼歯間の組織像

表 2 下顎第 1 臼歯 - 第 2 臼歯間における炎症の発現

Group	n	歯肉上皮剥離群		歯根膜剥離群		剥離+被覆群	
		3		2		3	
		LPS (+)	LPS (-)	LPS (+)	LPS (-)	LPS (+)	LPS (-)
	Incidence	3 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	1 (50%)	2 (67%)	3 (100%)
Gingivitis	Grade -	0	0	0	1 (50%)	1 (33%)	0
	Grade ±	0	0	0	0	0	1 (33%)
	Grade +	2 (67%)	3 (100%)	2 (100%)	1 (50%)	1 (33%)	2 (67%)
	Grade ++	1 (33%)	0	0	0	1 (33%)	0
Mean Score		1.33	1.00	1.00	0.50	1.00	0.67

- : 炎症なし
 ± : 歯肉上皮の一部に軽微な炎症
 + : 歯肉上皮の一部に炎症巣
 ++ : 歯肉上皮の大部分に炎症巣

(3) 歯髄内への Pg 菌移植による歯周炎モデルの検討 1

実験(1)および実験(2)の結果より、LPS の投与で、歯肉から歯周組織へ伝播する炎症を惹起することは困難であることが明らかとなった。そこで、歯周病を発症させる口腔病原体の 1 つである *Porphyromonas gingivalis* (Pg 菌) を人工的に歯髄内へ播種することで、歯根部周囲における炎症を誘発させることを試みた。歯髄除去による Pg 菌の移植実験では、術後 4, 6 および 8 週後に、全ての個体の臼歯歯根部で高度の炎症、すなわち歯髄炎・根尖性歯周炎・辺縁性歯周炎が誘発された(図 3 および表 3)。しかし、全ての術後の臼歯歯冠において仮封剤が脱落するとともに、Pg 菌処置群と溶媒処置群間における歯根部の炎症に差は認められなかった。本実験の結果より、歯髄除去を行い、歯冠の封剤が脱落すると、炎症が歯根部にまで急速に達することは明らかであった。本病態の進行は、我々が以前明らかにした糖尿病動物の齶蝕による歯冠の崩壊に伴う根尖性歯周炎のプロセスと全く同一であり、歯冠が崩壊すると必然的に根尖部で膿瘍形成による炎症が惹起されることがあらためて確認された。本炎症は齶蝕菌を初めとする口腔内細菌による歯髄および根尖部への感染が主原因である可能性が高い。しかし、本研究の目的は根尖部での Pg 菌単独による炎症の惹起であり、歯周病モデルの作製には Pg 菌以外の日和見感染を抑制することが極めて重要であると考えられた。

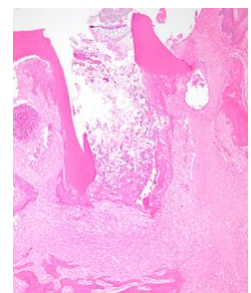


図 3

表3 下顎第1臼歯 - 第2臼歯間における炎症の発現

After treatment	n	4W		6W		8W	
		Grade	Pg (+)	Pg (-)	Pg (+)	Pg (-)	Pg (+)
Pulpitis	-	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	1 (33%)	0	0	0
	++	2 (100%)	2 (100%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
Apical periodontitis	-	0	0	1 (33%)	0	0	0
	+	2 (100%)	0	1 (33%)	1 (33%)	2 (67%)	0
	++	0	2 (100%)	1 (33%)	2 (67%)	1 (33%)	3 (100%)
Marginal periodontitis	-	0	0	0	0	0	0
	+	2 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
	with caries	2 (100%)	1 (50%)	3 (100%)	0	3 (100%)	3 (100%)
	with gingivitis	2 (100%)	1 (50%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
Gingivitis	-	0	0	0	0	0	0
	+	0	1 (50%)	0	0	0	0
	++	2 (100%)	1 (50%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)

	Grade
Pulpitis	- 炎症なし + 根尖に至らない歯髄炎 ++ 根尖に至る歯髄炎
Apical periodontitis	- 炎症なし + 根尖孔付近に局限した炎症 ++ 根尖孔から根尖部周囲に広がる炎症
Marginal periodontitis	- 炎症なし + 炎症あり with caries 齲蝕と連続する辺縁性歯周炎 with gingivitis 歯肉の炎症と連続する辺縁性歯周炎
Gingivitis	- 炎症なし + 上皮内みの炎症 ++ 粘膜下に及ぶ炎症

(4) 歯髄内への Pg 菌移植による歯周炎モデルの検討2

実験(3)の結果を受け、歯周炎を軽度化するためにリーマでの歯髄除去を行わない方法に加え、Pg菌以外の感染を抑制する仮封剤の脱落防止のため、前回より硬度の高い仮封剤（フリージノール）を処置する追加実験を行った。その結果、術後2週に炎症は、歯根内に留まっていたが（図4上部）、術後4週にはいずれも根尖部に好中球の集簇による根尖性歯周炎さらに辺縁性歯周炎へ進行していた（図4下部）。しかし、炎症の程度はPg菌処置と溶媒処置群で差が認められなかった（表4）。さらに、実験(3)と同様に、術後2週および4週では全ての個体で新しい仮封剤は脱落していることも判明した。本実験の結果より、歯髄除去を行わない条件では、歯冠から歯根部までの炎症の伝播は歯髄除去条件より遅延することが明らかになった。しかし、いずれにしても仮封剤が脱落すると、歯髄への炎症は、必ず歯牙の根尖部まで到達する結果となった。

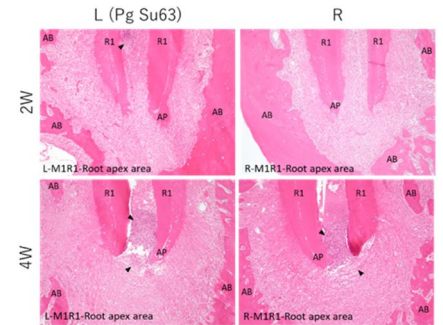


図4

表4 下顎第1臼歯 - 第2臼歯間における炎症の発現

After treatment	n	2W		4W	
		Grade	Pg (+)	Pg (-)	Pg (+)
Pulpitis	-	0	0	0	0
	+	1 (33%)	1 (33%)	0	0
	++	2 (67%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)
Apical periodontitis	-	2 (67%)	3 (100%)	0	0
	+	1 (33%)	0	2 (67%)	0
	++	0	0	1 (33%)	3 (100%)
Marginal periodontitis	-	0	1 (33%)	0	0
	+	3 (100%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)
	with caries	3 (100%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)
	with gingivitis	0	0	3 (100%)	3 (100%)
Gingivitis	-	0	1 (33%)	0	0
	+	3 (100%)	2 (67%)	0	0
	++	0	0	3 (100%)	3 (100%)

	Grade
Pulpitis	- 炎症なし + 根尖に至らない歯髄炎 ++ 根尖に至る歯髄炎
Apical periodontitis	- 炎症なし + 根尖孔付近に局限した炎症 ++ 根尖孔から根尖部周囲に広がる炎症
Marginal periodontitis	- 炎症なし + 炎症あり with caries 齲蝕と連続する辺縁性歯周炎 with gingivitis 歯肉の炎症と連続する辺縁性歯周炎
Gingivitis	- 炎症なし + 上皮内みの炎症 ++ 粘膜下に及ぶ炎症

実験(3)および実験(4)の結果より、仮封剤の脱落を阻止し、歯冠からの細菌感染を抑制することができれば、本研究の第1目的であるPG菌由来の炎症が誘発される可能性は高い。本研究計画を遂行するためには、歯冠の封剤によるPg菌処置部位の完全な保護が必須であり、現在も新規の素材であるプラスチックレジンによる封剤の選定を検討中である。口腔内細菌による感染を阻止する条件が確定すれば、齧歯類による歯周炎モデルの作製は可能となり、さらにこの動物に糖尿を負荷することで本来の齧歯類における糖尿病性歯周病モデルの作製が実現すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ozaki K, Matsuura T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Superimposition of hypertension on diabetic peripheral neuropathy affects small unmyelinated sensory nerves in the skin and myelinated tibial and sural nerves in rats with alloxan-induced type 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Toxicol Pathol	6. 最初と最後の頁 161-169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1293/tox.2020-0003	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 K. Ozaki, Y. Terayama, T. Matsuura	4. 巻 60
2. 論文標題 Hyperglycemia Suppresses Age-Related Increases in Corneal Peripheral Sensory Nerves in Wistar Bon Kobori (WBN/Kob) Rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 4151-4158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/iovs.19-28060	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 Ozaki, K., Terayama, Y., Matsuura, T. and Narama, I.	4. 巻 31
2. 論文標題 Effect of combined dyslipidemia and hyperglycemia on diabetic peripheral neuropathy in alloxan-induced diabetic WBN/Kob rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Toxicol Pathol	6. 最初と最後の頁 125-133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1293/tox.2017-0063	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 Ozaki, K., Terayama, Y. and Matsuura, T.	4. 巻 59
2. 論文標題 Extended Duration of Hyperglycemia Result in Human-Like Corneal Nerve Lesions in Mice With Alloxan- and Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 5868-5875
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/iovs.18-25693	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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 中谷裕樹, 高木知里, 松浦哲郎, 尾崎清和
2. 発表標題 新規非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルマウスに対するデキストラン鉄投与の影響
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福井弥子, 佐藤啓, 西村浩平, 松浦哲郎, 尾崎清和
2. 発表標題 長期の前高血圧暴露による糖尿病性腎症モデルの開発
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎清和, 西村浩平, 寺山由依, 金原慎太郎, 松浦哲郎
2. 発表標題 糖尿病を自然発症する雄WBN/Kobラットでは角膜を用いた糖尿病神経障害の評価が可能である
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyokazu Ozaki, Yui Terayama, Tetsuro Matsuura
2. 発表標題 The examination on corneal nerve in diabetic WBN/Kob rat is useful for detecting peripheral sensory neuropathy.
3. 学会等名 Microscopy & microanalysis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuro Matsuura, Atsushi Miyazaki, Yuta Iizuka, Kiyokazu Ozaki
2. 発表標題 Relation between Intramacrophage Gelatinase Activity and Basement Membrane Disintegration at Optic Fissure Margins in Murine Colobomatous Eye.
3. 学会等名 European Teratology Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyokazu Ozaki, Tetsuro Matsuura
2. 発表標題 Superimposing severe hypertension on hyperglycemia affects small sensory nerve of the skin in type-1 diabetic rats.
3. 学会等名 International Diabetes Federation congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 兒玉安史, 尾崎清和, 神垣真由美, 石原熊寿, 松浦哲郎
2. 発表標題 コリンエステラーゼ阻害薬リバスチグミンは、アロキササン糖尿病ラットの脂質異常および唾液腺腺房細胞の脂肪蓄積を増悪する。
3. 学会等名 第36回日本毒性病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾崎清和, 松浦哲郎
2. 発表標題 C57BL/6マウス幼若期に始まる腎盂尿管移行部の好酸球性炎症は将来、水腎症と慢性炎症性尿路上皮癌を誘発する。
3. 学会等名 36回日本毒性病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 出雲友扶子、大嶋成奈優、松浦哲郎、尾崎清和
2. 発表標題 糖尿病マウスにおける胃のカンジダ感染は非感染部位である大腸の炎症性発癌を促進する。
3. 学会等名 第36回日本毒性病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾崎清和、出雲友扶子、大嶋成奈優、寺山由依、松浦哲郎
2. 発表標題 Azoxymethane and dextrane sulfate sodium誘発大腸炎関連大腸癌は、糖尿病による増悪する
3. 学会等名 日本毒性病理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuro Matsuura and Kiyokazu Ozaki
2. 発表標題 Hyperglycemia Naturally Induces Dental Caries But Not Periodontal Disease in Diabetic Mice and Rats
3. 学会等名 第104回米国歯周病国際学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村浩平、金原慎太郎、松浦哲郎、尾崎清和
2. 発表標題 耐糖能異常WBN/kobラットの末梢神経に対する食塩水負荷の影響
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山際高史、寺山由依、尾西一晃、松浦哲郎、尾崎清和
2. 発表標題 糖尿病マウスへのテトラサイクリン投与による慢性肥厚性カンジダ症の増悪ならびに抑制
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大嶋成奈優、寺山由依、松浦哲郎、尾崎清和
2. 発表標題 糖尿病マウスの胃におけるC. albicans感染は、非感染部位である大腸癌の癌化を促進するか？
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyokazu Ozaki1, Tetsuro Matsuura
2. 発表標題 Effect of Combined Dyslipidemia and Hyperglycemia on Diabetic Peripheral Neuropathy in Alloxan-Induced Diabetic WBN/Kob Rats
3. 学会等名 Society of Toxicologic Pathology 37TH ANNUAL SYMPOSIUM (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	尾崎 清和 (OZAKI Kiyokazu) (40268496)	摂南大学・薬学部・教授 (34428)	

6. 研究組織（つづき）

	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	児玉 安史 (Kodama Yasushi) (40389119)	広島国際大学・薬学部・准教授 (35413)	

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