

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09559

研究課題名(和文) 歯周病原性菌による宿主細胞のエピジェネティックな変化の解析による歯周病の病態解明

研究課題名(英文) Investigation of epigenetic change in the epithelial cells induced by periodontopathic bacteria

研究代表者

石原 和幸 (Ishihara, Kazuyuki)

東京歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：00212910

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)：歯肉縁下細菌叢の遺伝子には、健常部と歯周炎局所で、炭水化物の代謝、グリカンの生合成と代謝、アミノ酸代謝、DNAの複製と修復に関わる遺伝子に差が認められていた。このうち、フェニルアラニンの生合成に関わる遺伝子変化は、過去の報告と類似していた。歯肉上皮細胞への*T. denticola*を感染により遊走に関わるタンパクの分解が認められた。ATAC-seqによる解析では、*T. denticola*の感染した細胞では、オープンクロマチン領域と考えられる領域が少なくなっていた。この結果から、*T. denticola*による上皮細胞機能の遺伝子発現抑制が示唆され、混合感染の系によりさらに詳細な解析を継続している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周炎は、歯肉溝内の菌種に、病原性の強いものが増えることによって引き起こされると考えられている。本研究では、歯周炎病巣から高頻度で分離される*T. denticola*は、同じ歯周炎に関わる*Porphyromonas gingivalis*と感染時の遺伝子発現を比べた。その結果、*T. denticola*の感染した細胞では遺伝子発現の認められる部分が少なく、細胞の機能を抑制する事によって病原性を発揮している可能性が認められた。

研究成果の概要(英文)：By the metagenomic analysis of functional genes of the subgingival plaque, genes involved in carbohydrate metabolism, glycan biosynthesis and metabolism, amino acid metabolism and replication and repair were changed. Among them, the genes involved in phenylalanine bio-synthesis was consistent with previous reports. In the epithelial cells infected by *T. denticola*, proteins involved in the migration were hydrolyzed. By ATAC-seq analysis, the DNA with regions of open chromatin was very small in cells infected by *T. denticola* compared with those by *P. gingivalis* and uninfected cells. These results suggested the regulation of gene expression in the epithelial cells by *T. denticola* and further analysis using mixed infection model is underway.

研究分野：微生物学

キーワード：Treponema denticola gene expression epigenetic regulation periodontitis periodontal micro biome

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

歯周炎は、歯肉縁下細菌叢を構成する菌種が、病原性の強い菌種に変化する“ディスバイオーシス”によって引き起こされると考えられている。しかし、その病因については不明な点が多い。*Treponema denticola* (*T. denticola*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)は、歯周炎病巣から高頻度で分離され、ディスバイオーシスに関わる菌として、その発症と進行に重要な役割を果たすと考えられてきた。しかしその組成の変化のプロセスとこれらの菌が歯周組織にどのように病原性を示すのかについては不明な点が多い。歯周炎局所における病原体としては、red complex と呼ばれる *P. gingivalis*, *T. denticola*, *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*)の3菌種が、歯周炎の発症と進行に重要な役割を果たすことが示されている¹⁰⁾。近年の16S rRNA sequencingによるマイクロバイオーム解析でも、歯周炎局所におけるこれらの菌種の増加が認められ、さらには、*T. denticola*を含む *Treponema* 属が、歯周炎の core microbiome である事が報告されている¹⁾。*T. denticola*は、慢性歯周炎病巣での増加が示されているのみならず、根尖性歯周炎⁷⁾、アルツハイマー患者の脳からも検出され⁹⁾、その多彩な病原性が示唆されてきた。このような報告があるにも関わらず、培養が困難な点からその病原因子と病態の関連についての解析が非常に少ない。そのため、本菌の病原性解明は慢性歯周炎の病態を明らかにするために必須と考えられる。

T. denticola のマウス側腹部接種により形成される膿瘍は *P. gingivalis* に比べ小さいものの、その消失までの期間は *P. gingivalis* に比べ長い³⁾。*T. denticola* はその病原因子として菌体表層を覆う外皮の主要タンパク(Major surface protein, Msp)、外皮に存在するプロテアーゼ“dentilisin”を持ち、dentilisin の欠損株はマウスでの瘍形成能が低下する⁵⁾。さらに本菌は、食細胞に貪食された後も一定時間細胞内に認められることが報告されている²⁾。我々は、*T. denticola* が感染後上皮細胞内に侵入すること、かつ、この侵入に dentilisin 活性に関わること⁴⁾、さらに本感染における dentilisin の活性の有無が上皮細胞のサイトカインや HSP70 の産生に関与していることを明らかにしてきた⁶⁾。これらの結果は、本菌が細胞に侵入し、宿主細胞に機能的変化を与えていることを示唆している。また dentilisin による線維芽細胞でのメチル化の低下が MMP-2 の発現に関わる可能性も報告されている⁸⁾。さらに *Fusobacterium nucleatum* においても、エピジェネティック制御が報告されている¹¹⁾。これらの点から、歯周病原性細菌が、エピジェネティック制御を介して歯周病の病態を制御している可能性が考えられる。そこで、本研究では、歯周炎細菌叢の変動とそれに伴って起こる歯周病原性菌群の機能遺伝子の変化、*T. denticola* を中心とした歯周病原細菌によるエピジェネティック制御に与える影響に注目し解析を行った。

2. 研究の目的

T. denticola は、以前から歯周炎の病巣から高頻度で検出されることが示されているが、その病原性についての解析は少ない。本菌は免疫抑制作用、食細胞に貪食された後の細胞内での生存、感染した上皮細胞の遊走性の低下等の宿主細胞の機能低下を感染により誘導する。そのため、本菌の病原性解明は歯周炎の病態解明に必須と考えられる。背景にすでに記したように、歯周病原性菌感染は、エピジェネティック制御を介して歯周病の病態を制御している可能性が考えられる。近年、*Helicobacter pylori* 感染によって Ach3K23 の発現が低下し癌の進展に関与することや、

Pseudomonas aeruginosa の感染により、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)1 の発現を上昇させ、炎症性サイトカイン産生が低下する事などが報告され、細菌感染が宿主細胞のエピジェネティック制御を誘導することにより感染を成立させている事が示されるようになってきている。このように、細菌は、宿主細胞のエピジェネティック制御に影響を与える事により宿主防御を変化させ、その作用をかくぐる可能性を持っている。複数の病原体が、宿主細胞のヒストンアセチル化を変化させることによって宿主防御を回避している。細胞内寄生体である *Listeria monocytogenes* は、ヒストンアセチル化によりケモカイン CXCL2 等を抑制する。歯周病原性菌の病原性について考えると、それぞれの菌種単独では非常に弱いことから考えても宿主の細胞応答を乱すことによって病原性を発揮している可能性が十分予想される。*T. denticola* においても、dentilisin による MMP-2 プロモータ部分のメチル化の低下がその活性化とともに認められる事が報告されているが⁸⁾、エピジェネティック制御が宿主細胞にどのような影響を与えるかについては未だ十分に明らかにされていない。歯周炎の解析においても *P. gingivalis* の感染による HDAC の発現低下、酪酸によるヒストンのアセチレーション阻害が報告されているが、その作用としては HIV の再活性化についてのみであり、病態にどのように関わるのかについての解析はない。そのため、本研究では、細菌成分が宿主細胞のエピジェネティック制御に与える影響について、マイクロバイーム解析から菌種のシフトとその機能遺伝子との関わりを探ると共に、エピジェネティック制御とのかかわりについて *T. denticola* を中心とした歯周病原性細菌の上皮細胞への作用について解析することを目的とした。

3 . 研究の方法

(1) 歯肉縁下細菌のメタゲノム解析

歯周炎患者、健常者から歯肉縁下プラークを採取し、DNAeasy Power soil kit (Qiagen)により DNA を採取した。得られた DNA 量を Quantus Fluorometer (Promega)により測定後、DNA Library Preparation Kit (Illumina)を用い、酵素により DNA を断片化し、アダプターと連結した。作成されたライブラリーの塩基配列の決定は、MiSeq Reagent Kit v2 (Illumina) を用い MiSeq により行った。細菌組成の解析は、16S rRNA 配列を用い BLASTN で行った。機能遺伝子の解析は KEGG gene database を用い GHOSTZ-GPU を用いて行った。

(2) 歯周病原性菌の感染によるヒト歯肉上皮細胞の応答

ヒト歯肉上皮由来がん細胞 Ca9-22 を 10%ウシ胎児血清を含む MEM を用いて confluent になるまで培養し、plastic tip によりおよそ 1000 μm の幅で細胞を除去した。*T. denticola* を、multiplicity of infection (moi)を 100 になるように上皮細胞に感染させた。感染後 24 時間の間、上皮細胞の migration について観察すると共に、paxillin, focal adhesion kinase をはじめとする遊走に関わる細胞内タンパクの変動について、感染 24 時間後に共焦点レーザー顕微鏡による観察と Immunoblotting による解析を行った。

(3) ATAC-seq によるオープンクロマチン領域の解析

エピジェネティック制御について解析を行うためには、クロマチンのアクセシビリティについて解析を行う部位のスクリーニングを行う必要がある。そのため、オープンクロマチン領域を ATAC-seq によって解析した。歯肉上皮細胞の歯肉上皮細胞の応答の解析と同様に *T. denticola* を、multiplicity of infection (moi)を 100 になるように上皮細胞に感染させた。感染後 2 時間培養した。

洗浄により菌体を除去した後、細胞を採取し、界面活性剤で溶解し、核を得た。得られたクロマチンに対しトランスポゼースを作用させ、断片化とシーケンスアダプターの付与を行った。得られたライブラリーを精製し、それを元に PCR を行い増幅後、HiSeq により解析を行った。

4 . 研究成果

(1) 歯肉縁下細菌のメタゲノム解析

健康部と歯周炎部を比較すると、歯周炎部では、Fig. 1に示すように *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Fusobacterium*等の検出率が上昇していた。健康部で有意に高い検出率の認められたのは *Mycobacterium* であり、歯周炎局所で優位に検出率の上昇が認められたのは *Bacteroides* であった。また、同じ健康部でも、歯周炎患者の健康部では、*Filifactor*, *Fretibacterium* といった歯周炎のコアマイクロバイオームに属する菌種の増加が認められていた。この結果は、すでに健康な状態において歯肉縁下でディスバイオーシスが起こっており、それが持続的に歯周組織に影響を与えていることが示唆された。機能遺伝子を比較すると、炭水化物の代謝、グリカンの生合成と代謝、アミノ酸代謝、DNAの複製と修復に関わる遺伝子が健康部と歯周炎局所の間で優位差が認められていた。このうち、歯周炎部位の歯肉縁下細菌叢でフェニルアラニン/チロシン/トリプトファンの生合成に関わる遺伝子が減少していたのは、過去に報告されている、歯周炎のマーカーとして唾液中のフェニルアラニンの増加が認められている点、歯周炎患者の縁上プラークでフェニルアラニンの増加が認められている点と矛盾しなかった。DNAの複製と修復に関わる遺伝子の増加は認められていたものの、核酸のエピジェネティックな修飾に関わる遺伝子の増加は認められなかった。これらの結果は歯周炎の進行と共に、菌種と機能遺伝子の変化がディスバイオーシスと共に起こっている事を示唆していた。

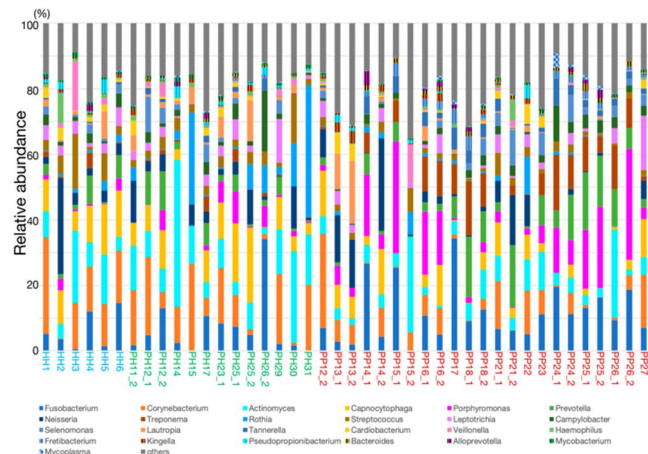


Figure 1. The genus level taxonomic composition in the top 25 genera, representing the mean of all samples. Izawa K et al. Int. J. Mol. Sci.2021,22,5298.

(2) 歯周病原性菌の感染によるヒト歯肉上皮細胞の応答

歯肉上皮細胞への *T. denticola* を感染させると、その遊走速度の減少が認められた。その減少は dentilisin を欠損した株による感染では対照の上皮細胞と同程度の速度になっており、dentilisin の影響により遊走速度の低下が起こっていると考えられた。共焦点レーザー顕微鏡による解析では、遊走に関わるタンパクの染色性の低下が観察された。Immunoblotting による解析では、これらのタンパクの分解が認められた。このような分解は *P. gingivalis* でも認められているが、gingipain に比べ dentilisin の比活性が低いことを考えると、宿主の細胞応答によって MMP 等の活性化が起こっている可能性が考えられた。この点については現在更に解析を行っている。

(3) ATAC-seq によるオープンクロマチン領域の解析

上皮細胞に *T. denticola*, *P. gingivalis* を感染させ、オープンクロマチン領域を解析した。ATAC-seq から得られたピークのヒートマップの結果からは、*P. gingivalis* の感染した細胞では、多くの

ピークが認められており、クロマチンの多くの部分にオープンクロマチン領域が認められるという結果が得られたが、*T. denticola* の感染した細胞では、それに比べてピークが非常に少なく、対照の細胞よりもオープンクロマチン領域と考えられる領域が少なくなっていた。Gene ontology 解析では、*P. gingivalis* の感染した細胞では、regulation of ion transmembrane transport, cell-cell signaling, positive regulation of cell proliferation 等の機能遺伝子がオープンクロマチン領域に含まれていた。*T. denticola* の感染した細胞では、positive regulation of glial cell proliferation, negative regulation of sequence-specific DNA binding transcription factor activity 等の機能遺伝子がオープンクロマチン領域に含まれていた。現在、対照細胞、*P. gingivalis* 感染細胞でのオープンクロマチン領域に含まれる部分が *T. denticola* 感染によって抑制されているのか否かについて解析を進行している。

<引用文献>

- 1) Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, Silva N, Burleson JA, Strausbaugh LD, Gamonal J, Diaz PI (2013) The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J* 7: 1016-1025.
- 2) Boehringer H, Berthold PH, Taichman NS (1986) Studies on the interaction of human neutrophils with plaque spirochetes. *J Periodontal Res* 21: 195-209.
- 3) Ebersole JL, Kesavalu L, Schneider SL, Machen RL, Holt SC (1995) Comparative virulence of periodontopathogens in a mouse abscess model. *Oral Dis* 1: 115-128.
- 4) Inagaki S, Kimizuka R, Kokubu E, Saito A, Ishihara K (2016) *Treponema denticola* invasion into human gingival epithelial cells. *Microb Pathog* 94: 104-111.
- 5) Ishihara K, Kuramitsu HK, Miura T, Okuda K (1998) Dentilisin activity affects the organization of the outer sheath of *Treponema denticola*. *J Bacteriol* 180: 3837-3844.
- 6) Kokubu E, Inoue T, Ishihara K (2018) Response of epithelial cells infected by *Treponema denticola*. *Oral Dis* 24: 14-18.
- 7) Leite FR, Nascimento GG, Demarco FF, Gomes BP, Pucci CR, Martinho FC (2015) Prevalence of treponema species detected in endodontic infections: systematic review and meta-regression analysis. *J Endod* 41: 579-587.
- 8) Miao D, Godovikova V, Qian X, Seshadrinathan S, Kapila YL, Fenno JC (2014) *Treponema denticola* upregulates MMP-2 activation in periodontal ligament cells: Interplay between epigenetics and periodontal infection. *Arch Oral Biol* 59: 1056-1064.
- 9) Riviere GR, Riviere KH, Smith KS (2002) Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol* 17: 113-118.
- 10) Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 25: 134-144.
- 11) Yin L, Chung WO (2011) Epigenetic regulation of human beta-defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. *Mucosal Immunol* 4: 409-419.

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 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Horiuchi A, Kokubu E, Warita T, Ishihara K	4. 巻 62
2. 論文標題 Synergistic biofilm formation by <i>Parvimonas micra</i> and <i>Fusobacterium nucleatum</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anaerobe	6. 最初と最後の頁 102100 ~ 102100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anaerobe.2019.102100	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 Kokubu E, Kinoshita E, Ishihara K	4. 巻 60
2. 論文標題 Inhibitory Effects of Lingonberry Extract on Oral Streptococcal Biofilm Formation and Bioactivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Bulletin of Tokyo Dental College	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2209/tdcpublication.2018-0007	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 Kouno M, Akiyama Y, Minabe M, Iguchi N, Nomura T, Ishihara K, Takahashi S	4. 巻 93
2. 論文標題 Dysbiosis of oral microbiota in palmoplantar pustulosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 67 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.12.003	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 Yoshikawa K, Kikuchi Y, Kokubu E, Imamura K, Saito A, Ishihara K	4. 巻 76
2. 論文標題 Identification of a specific domain of <i>Porphyromonas gingivalis</i> Hgp44 responsible for adhesion to <i>Treponema denticola</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathogens and Disease	6. 最初と最後の頁 fty047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/femspd/fty047	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 Udagawa S, Katagiri S, Maekawa S, Takeuchi Y, Komazaki R, Ohtsu A, Sasaki N, Shiba T, Watanabe K, Ishihara K, Sato N, Miyasaka N, Izumi Y	4. 巻 76
2. 論文標題 Effect of Porphyromonas gingivalis infection in the placenta and umbilical cord in pregnant mice with low birth weight	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Odontologica Scandinavica	6. 最初と最後の頁 433 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016357.2018.1426876	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 Tanno-Nakanishi M, Kikuchi Y, Kokubu E, Yamada S, Ishihara K	4. 巻 365
2. 論文標題 Treponema denticola transcriptional profiles in serum-restricted conditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEMS Microbiology Letters	6. 最初と最後の頁 fny171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/femsle/fny171	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 Kikuchi Y, Kimizuka R, Kato T, Okuda K, Kokubu E, Ishihara K	4. 巻 59
2. 論文標題 Treponema denticola Induces Epithelial Barrier Dysfunction in Polarized Epithelial Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Bulletin of Tokyo Dental College	6. 最初と最後の頁 265 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2209/tdcpublishation.2017-0052	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 Harada R, Kokubu E, Kinoshita H, Yoshinari M, Ishihara K, Kawada E, Takemoto S	4. 巻 34
2. 論文標題 Corrosion behavior of titanium in response to sulfides produced by Porphyromonas gingivalis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dental Materials	6. 最初と最後の頁 183 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dental.2017.10.004	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 Tomohiro A, Okamoto-Shibayama K, Kikuchi Y, Ishihara K	4. 巻 123
2. 論文標題 Characterization of a novel potential peptide import system in <i>Treponema denticola</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbial Pathogenesis	6. 最初と最後の頁 467 ~ 472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micpath.2018.07.045	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 Okamoto-Shibayama K, Warita T, Kokubu, E, Kita D, Kikuchi Y, Ishihara K	4. 巻 62
2. 論文標題 Role of hyalin-like protein in gliding and biofilm formation by <i>Capnocytophaga ochracea</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Bulletin of Tokyo Dental College	6. 最初と最後の頁 89-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2209/tdpublication.2020-0051	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 Okamoto-Shibayama K, Yoshida A, Ishihara K	4. 巻 62
2. 論文標題 Inhibitory effect of resveratrol on <i>Candida albicans</i> biofilm formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Bulletin of Tokyo Dental College	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2209/tdpublication.2020-0023	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 Izawa K, Okamoto-Shibayama K, Kita D, Tomita S, Saito A, Ishida T, Ohue M, Akiyama Y, Ishihara K	4. 巻 22
2. 論文標題 Taxonomic and gene category analyses of subgingival plaques from a group of Japanese individuals with and without periodontitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22105298	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 Y, Ishihara K	4. 巻 62
2. 論文標題 Investigation of the antimicrobial activity of Bilberry (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.) extract against periodontopathic bacteria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 169-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.01.009	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 Arai Y, Kikuchi Y, Okamoto-Shibayama K, Kokubu E, Shintani S, Ishihara K	4. 巻 12
2. 論文標題 Investigation of the potential regulator proteins associated with the expression of major surface protein and dentilisin in <i>Treponema denticola</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Microbiol	6. 最初と最後の頁 1829404microbiol
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20002297.2020.1829404	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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 北村友里恵, 菊池有一郎, 国分栄仁, 齋藤淳, 石原和幸
2. 発表標題 <i>Treponema denticola</i> における表層病原性成分の発現調節機構の解明
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 深澤俊也, 北村友里恵, 山下慶子, 菊池有一郎, 国分栄仁, 奥山慶子, 藤本芳弘, 齋藤淳, 石原和幸
2. 発表標題 <i>Treponema denticola</i> の環境ストレス応答機構の解明
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 山下慶子, 国分栄仁, 菊池有一郎, 齋藤淳, 石原和幸
2. 発表標題 An investigation of the role of a gene encoding a transcriptional regulator in <i>Treponema denticola</i>
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川幸輝, 菊池有一郎, 国分栄仁, 北村友里恵, 齋藤淳, 石原和幸
2. 発表標題 <i>Porphyromonas gingivalis</i> Hgp44の <i>Treponema denticola</i> との共凝集における付着ドメインの解明
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 Kitamura Y, Yamashita K, Kikuchi Y, Fukasawa T, Saito A, Ishihara, K
2. 発表標題 Investigation of a novel DNA binding protein of <i>Treponema denticola</i>
3. 学会等名 97th General Session of the International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiyama Y, Minabe M, Ishihara K, Takahashi S, Kouno M, Nomura T
2. 発表標題 Oral dysbiosis in patients with palmoplantar pustulosis
3. 学会等名 96th General Session of the International Association for Dental Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kitamura Y, Yamashita K, Kikuchi Y, Fukasawa T, Saito A, Ishihara K
2. 発表標題 Characterization of a novel DNA binding protein of <i>Treponema denticola</i>
3. 学会等名 96th General Session of the International Association for Dental Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshikawa K, Kita D, Kokubu E, Kikuchi Y, Imamura K, Yamashita K, Kitamura Y, Fukazawa T, Saito A, Ishihara K
2. 発表標題 Investigation of adhesion of <i>Porphyromonas gingivalis</i> Hgp44 to <i>Treponema denticola</i>
3. 学会等名 96th International Association for Dental Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石原和幸
2. 発表標題 歯周炎のマイクロバイーム解析
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下慶子, 国分栄仁, 菊池有一郎, 齋藤淳, 石原和幸
2. 発表標題 An investigation of the role of a gene encoding a transcriptional regulator in <i>Treponema denticola</i>
3. 学会等名 第92回日本細菌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 門田枝里子, 菊池有一郎, 富田幸代, 齋藤淳, 石原和幸
2. 発表標題 歯周基本治療における歯肉縁下マイクロバイオーーム解析
3. 学会等名 第305回東京歯科大学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 国分栄仁, 菊池有一郎, 柴山和子, 石原和幸
2. 発表標題 <i>Treponema denticola</i> の感染による細胞応答
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 深澤俊也, 松上大亮, 山下慶子, 喜田大智, 今村健太郎, 勢島典, 齋藤淳, 石原和幸
2. 発表標題 血清制限下における <i>Treponema denticola</i> の応答機構の解明
3. 学会等名 第153回日本歯科保存学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Warita T, Okamoto-Shibayama K, Kokubu E, Kita D, Kikuchi Y, Ishihara K
2. 発表標題 Role of hyalin-like protein in biofilm formation by <i>Capnocytophaga ochracea</i>
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nezu Y, Ryu M, Ishihara K, Ueda T
2. 発表標題 Comparison of microbiome organized on denture base materials and hydroxyapatite
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakane S, Imamura K, Ishihara K, Saito A
2. 発表標題 CTLA-4 reduces bone resorption through the inhibition of osteoclast differentiation
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池有一郎, 柴山和子, 国分栄仁, 石原和幸
2. 発表標題 Characterization of an OxyR-deficient mutant of <i>Capnocytophaga ochracea</i>
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kokubu E, Kikuchi Y, Okamoto-Shibayama K, Ishihara K
2. 発表標題 Evaluation of the effect of surface protein of <i>Treponema denticola</i> on motility
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 石原和幸（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 インターアクション	5. 総ページ数 64
3. 書名 歯科医師・研究者チームによる 歯周治療のコンセンサス・1 歯周炎の新分類（2017）	

1. 著者名 杉原直樹、高柳篤史、石原和幸、遠藤眞美、大鶴 洋、久保至誠、佐藤秀一、鈴木誠太郎、福島正義、見明康雄、宮崎眞至、桃井保子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 116
3. 書名 根面う蝕の臨床戦略	

1. 著者名 石原和幸（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 549
3. 書名 ヒトマイクロバイオーム Vol.2 解析技術の進展とデータ駆動型・ターゲット機能型研究最前線	

〔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	菊池 有一郎 (Kikuchi Yuichiro) (30410418)	東京歯科大学・歯学部・講師 (32650)	

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	柴山 和子 (Shibayama Kazuko) (60408317)	東京歯科大学・歯学部・講師 (32650)	
研究分担者	国分 栄仁 (Kokubu Eitoyo) (70453785)	東京歯科大学・歯学部・講師 (32650)	

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