

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09921

研究課題名(和文) 時計遺伝子の発現異常が生活習慣病に及ぼす影響とその制御機構の解明

研究課題名(英文) Malfunction of clock genes in lifestyle-related diseases

研究代表者

田口 千恵子 (TAGUCHI, Chieko)

日本大学・松戸歯学部・助教

研究者番号：80434091

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)：生後3ヶ月齢および15ヶ月齢(加齢モデル)マウスを用いて、DNAマイクロアレイおよびmiRNAアレイにより加齢の制御転写因子やターゲットmiRNAを同定した。また、高脂肪食を摂取させた野生型マウスに比べDEC1ノックアウトマウスでは体重の増加が顕著に低く、肥満に対しマイルドな抵抗性を示した。野生型マウスでは、高脂肪食摂取は、TNF、TGFやMCP-1の発現を亢進させた。さらに、DEC1によるLKB1制御機構の解明、LKB1を介したFOXO1の細胞内シグナル伝達関与の可能性が推察された。以上より、高脂肪食の炎症発症への関与は、高脂肪に伴うDEC1欠損に大きく影響される可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病のリスク因子となる肥満(特に原因の一つである高脂肪食の摂取)における概日リズム調節に関する時計遺伝子である転写因子DEC1と同じく転写因子であるFOXO1の動態を解析した。結果より、高脂肪の摂取による炎症の発症にDEC1が関与し、また、FOXO1においてもインスリン抵抗性や肥満のバイオマーカーならびに治療標的となる可能性が見いだされた。今後、あらゆる炎症病態、生活習慣病、歯科領域に対しても予防法の確立の一助となり、健康長寿社会の形成に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We identified aging regulatory transcription factors and target miRNAs in 3-months-old and 15-months-old mice using DNA microarray and miRNA array. DEC1 knockout mice showed significantly less body weight than wild-type mice fed a high-fat diet, indicating mild resistance to obesity induced by HFD intake. In wild-type mice, the expression of TNF, TGF and MCP-1 was enhanced by high-fat diet. Furthermore, DEC1 may be involved in the elucidation of the LKB1 regulatory mechanism and the intracellular signal transduction of FOXO1 via LKB1. These results suggest that DEC1 ameliorates the high-fat diet induced inflammation.

研究分野：予防歯科学

キーワード：時計遺伝子 DEC1 高脂肪食 肥満 FOXO1

1. 研究開始当初の背景

時計遺伝子の発現 (体内時計) により生理機能に存在する概日リズムが制御される。また、食・栄養効果が時刻によって変化し、栄養素や食品成分によって体内時計が変化する (図 1)。肥満では慢性的な炎症性反応が誘導され、インスリン抵抗性発症を介在し、転写因子 FOXO1 が炎症惹起に関与することが知られている。インスリン刺激により PI3k/Akt 依存性に FOXO1 がリン酸化され、核内より核外へ転出されることにより転写活性が抑制される。また、代謝においては、キナーゼ LKB1 の下流で AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性が起こり、FOXO1 を調節する。

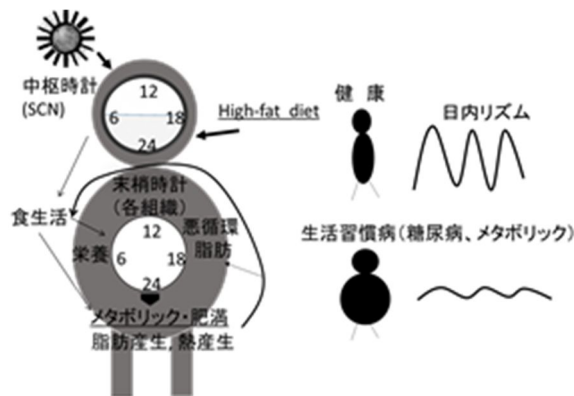


図 1. 食生活と体内時計

申請者らはこれまでの報告で、時計遺伝子の一つである bHLH 型転写因子 DEC1 が LKB1 を介して AMPK の活性を調節することを明らかにした(Sato et al. BBRC 467; 711-716: 2015)。DEC1 は、中枢、末梢時計のリセットに関与し、体内時計のリズム発振にも関与することが知られている。また、夜間の光照射と過度の摂食により DEC1 の慢性的・過度の誘導により脂質代謝抑制にも関与している。

DEC1 は、インスリン刺激により PI3k/Akt 依存性にリン酸化され、転写活性が促進される転写因子である。申請者らは、DEC1 は時計遺伝子であると同時に、低酸素応答を示す分子であることを (Fujimoto K, Sato F, Bhawal UK et al. Int J Mol Med 19; 925-932: 2007; Sato F, Bhawal UK et al. Genes Cells 13; 131-144: 2008) 報告した。加えて、慢性歯肉炎、慢性歯周炎、慢性潰瘍の組織において、DEC1 の発現量が正常歯肉に比べ増加することを明らかにし炎症との関連を示した (Bhawal UK et al. J Cell Biochem 113(10); 3246-3253: 2012)。さらに、高齢者の唾液中に DEC1 の発現が高くなることも見出し、DEC1 は、老化の中心的な役割を担っており、老化マーカーとしても広く知られている。インスリン-AKT シグナル伝達経路に転写因子である DEC1 および FOXO1 が中心的な役割を担い、DEC1 が促進に、FOXO1 が抑制となり相反する作用が生じており物理的相互作用ならびにインスリンシグナルへの影響が考えられる。従って、カロリー制限や糖質制限における AMPK 活性化などによる寿命延長作用に関与する転写因子として FOXO1 が重要な役割を担っている。本研究の問いは、「肥満や生活習慣病における炎症性反応、インスリン抵抗性に対し DEC1 および FOXO1 がどう働き、どう日内リズムに影響しているか」である。また、肥満と老化への DEC1 の関連についても検討する。さらに、肥満・歯周疾患における DEC1 動態とその役割を解明する。

2. 研究の目的

時計遺伝子は生体の概日リズムを形成し、この概日リズムの乱れが肥満をはじめとする生活習慣病増加の一因となっていると考えられる。肥満や生活習慣病によるインスリン抵抗性の改善因子として AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) が注目されている。これまでに申請者らは、時計遺伝子 DEC1 (Differentiated embryo-chondrocyte 1) が LKB1 を介して AMPK の活性を

調節することを明らかにしている。カロリー制限や糖質制限や AMPK 活性化などにより寿命延長作用に関与することが知られる転写因子 FOXO1 (Forkhead box O1) がある。本研究では、肥満における DEC1 の発現異常と FOXO1 との物理的相互作用ならびにインスリンシグナル伝達経路との関与を解明し日内リズムへの影響について検討する。

3 . 研究の方法

これまでの研究成果および学術的背景をもとに、本研究では、肥満 (High-Fat Diet) における炎症性反応、インスリン抵抗性への DEC1 および FOXO1 の動態を解析する。また、DEC1 と FOXO1 の歯周疾患への影響についても検討する。研究期間には以下の点を明らかにする。

1. 培養細胞における DEC1、FOXO1 の発現リズムおよび関連する細胞内シグナル伝達を明らかにする (in vitro)

HaCaT (表皮角化細胞)、HGF (歯肉由来線維芽細胞)、HeLa (子宮頸がん細胞株) を High グルコース培地または Low グルコース培地、口腔細菌である *P.gingivalis* 由来の Lipopolysaccharide (LPS) 刺激の 3 群で培養し、4 時間ごと 48 時間までの DEC1、FOXO1 の発現リズムをリアルタイム PCR 法およびウェスタンブロッティング法を用いて確認する。さらに、細胞内シグナル伝達について、PI3K/Akt、Cox-2、NF- κ B などの炎症関連経路を解析する。また、細胞上清中の炎症性サイトカインおよびケモカインを ELISA 法にて確認する。

2. 肥満モデルマウスと High-Fat Diet 摂取における DEC1 ノックアウトマウスの継続的な DEC1・FOXO1 の発現の解析 (in vivo)

生後 18 カ月齢の肥満モデル (C57BL/6JHamSlc) マウスおよび 12 カ月齢の DEC1 KO マウスを用いる。DEC1 KO マウスには High-Fat Diet を 6 か月間自由摂取させる。6 か月終了後、6 時間おきにタイムコースでマウスの血液、歯肉上皮、大腿骨、肝臓、脾臓、歯槽骨を採取し、リアルタイム PCR 法、ウェスタンブロッティング法により DEC1、FOXO1 の発現を解析する。Flow cytometry 法による骨髓単核球細胞、脾臓より T 細胞を収集し、蛍光標識された抗 CD45.1、CD45.2、B220、CD4、CD8、Gr-1、Mac-1 および Ter119 は FACS 解析 (BD Biosciences, San Jose, CA) にて評価する。ELISA 法にて血液中の DEC1、FOXO1 タンパク質量を解析する。大腿骨・歯槽骨についてマイクロ CT による骨形態計測と免疫染色による炎症状態の評価を行う。

3. DEC1 による LKB1 制御機構の解明、LKB1 を介した FOXO1 の細胞内シグナル伝達の解明

ルシフェラーゼアッセイにより LKB1 プロモーターの活性化を比較して、応答配列を同定する。リアルタイム PCR 法およびウェスタンブロッティング法により DEC1、FOXO1 の発現を確認する。クロマチン免疫沈降法 (以下: ChIP) を用いて DEC1 の LKB1 の E-box に対する直接結合の有無を調べる。【研究が当初計画通りに進まない時の対応】本研究において、DEC1 と FOXO1 との関連が弱いとされる場合は、他の時計遺伝子 DEC2 についても解析可能である (申請者らは DEC2 KO マウスも所持している)。網羅的遺伝子発現の解析から、肥満と基礎代謝や糖代謝における DEC1 以外の時計遺伝子との関連についてフィードバックを行うことが可能である。

4 . 研究成果

DEC1 (Differentiated embryo-chondrocyte 1) は、老化の中心的な役割を担っており、老化マーカーとしても広く知られている。そこで、肥満、生活習慣病、老化に関し、運動器症候群 (ロコモティブシンドローム) に関与するシグナル伝達経路について、先に検討を行った。3 ヶ月齢およ

び加齢モデルの 15 ヶ月齢の SAM マウスを使用し、トータル RNA を大腿骨組織から分離した。それらの遺伝子発現および miRNA 発現所見について、Gene Spring および Ingenuity Pathways Analysis との組み合わせにより、また、DNA マイクロアレイおよび miRNA アレイを用いて解析を行った。遺伝子オントロジー (GO) 分析にあたり、miRNA を標的とした遺伝子の極めて重要な転写関連プロセスと細胞内シグナル伝達を組み込んでいることを明らかにした。シグナル経路で、cAMP 媒介シグナル、上皮接着結合シグナル、タイトジャンクションシグナル、ギャップジャンクションシグナル、カルシウムシグナル、およびサーチュインシグナルが骨老化に関連していることも明らかにした。RT-qPCR によりさらに解析したところ、加齢の制御転写因子が、miR-223-3p、miR-744-5p、miR-3103-5p、miR-4723-5p および miR-6825-5p の制御に関与していることを示した。多数の組み合わせが識別された mRNA と miRNA の網羅的解析は、miRNA の異常発現は骨加齢において重要であることを示唆した。そして、その機能は関連シグナル上の特定遺伝子の転写を通して誘導されることが考えられた。

High-Fat Diet (HFD) を摂取させた DEC1 ノックアウトマウスでは、野生型マウスに比べ体重の増加が顕著に低く、このマウスが HFD 摂取により誘導される肥満に対してマイルドな抵抗性を示すことを見出した。肥満は 1 つ 1 つの脂肪細胞がさらに多くの脂肪滴を貯えて肥大することと、脂肪組織中の脂肪細胞の数が増えることの両方により脂肪組織が増大する現象である。HFD 摂取後のノックアウトマウスにおいて、個々の脂肪細胞の肥大は野生型マウスと同程度であったが、脂肪組織中の細胞数が、野生型に比べ明らかに少ない結果であった。一方、Luciferase assay で DEC1 強制発現による LKB1 転写制御機構の解析を行った。Promoter は E-box を含む LKB1 promoter を使用した。LKB1 転写活性が約 5 倍抑制され、DEC1 発現 plasmid を濃度依存的に強制発現しても抑制がみられた。また、LKB1 遺伝子上流の E-box に mutation を作製し、Luciferase assay による DEC1 強制発現でも、LKB1 転写活性は影響を受けなかった。DEC1 強制発現による LKB1 の発現をリアルタイム PCR 法およびウェスタンブロッティング法にて明らかにし、FOXO1 の発現を確認した。さらに、Chromatin immunoprecipitation (ChIP assay) を用いて DEC1 が LKB1 の E-box に影響を及ぼすか調べた。コントロールと比べ、DEC1 強制発現により LKB1 の precipitate する量が増加した。また、ChIP assay を用いて癌細胞に DEC1 siRNA 導入することによって LKB1 の precipitate する量が抑制した。以上のことから、DEC1 による LKB1 制御機構の解明、LKB1 を介した FOXO1 の細胞内シグナル伝達に関与する可能性が推察された。

C57BL/6J マウスに、脂肪割合が異なる HFD を 3 か月間摂取させ、口腔組織にどのような違いが現れるのかを検討した。遺伝子解析による歯肉組織解析を Real-time PCR に基づいて実施した結果、HFD 摂取とで、炎症の発症に伴う TNF α や TGF β の発現レベルが高値を示すことが確認でき、これらの HFD は口腔組織のプロファイルに影響を与える可能性が示された。一方、HFD を摂取することで、MCP-1 の発現が亢進されることも確認できた。これらの結果から、HFD が歯周炎の発症に与える影響は、高脂肪に伴う高カロリー量に大きく影響される可能性が示唆された。インスリン抵抗性は肥満や 2 型糖尿病の特徴的な病態のひとつであり、インスリン抵抗性の発症にはアディポカインとよばれる脂肪組織に由来するさまざまなホルモン様のタンパク質が関係している。解析によりインスリン抵抗性のバイオマーカーの探索を行った結果、FOXO1 がインスリン抵抗性の発症において鍵となる新規のマーカーであることを発見した。さらに、インターロイキン 6 (IL-6) が FOXO1 により誘導されるインスリン抵抗性を媒介することも明らかにされた。以上のことから、FOXO1 は HFD によるインスリン抵抗性と肥満を IL-6 を介し誘導するアディポカインであることが明らかになった。また、FOXO1 はインスリン抵抗性や肥満のバイオマーカーならびにそれらの治療標的となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Shimada Mieko, Tomizawa Yasuko, Taguchi Chieko, Arikawa Kazumune, Daikoku Hideki, Sato Tamotsu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Oral Microbiome in Four Female Centenarians	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 5312 ~ 5312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10155312	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 Nomura Yoshiaki, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Shimada Mieko, Tomizawa Yasuko, Taguchi Chieko, Arikawa Kazumune, Daikoku Hideki, Sato Tamotsu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of the Serum Level of Albumin and Self-Assessed Chewing Ability on Mortality, QOL, and ADLs for Community-Dwelling Older Adults at the Age of 85: A 15 Year Follow up Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3315 ~ 3315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12113315	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 Nomura Yoshiaki, Shimada Mieko, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Tomizawa Yasuko, Taguchi Chieko, Arikawa Kazumune, Daikoku Hideki, Sato Tamotsu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Mortality- and Health-Related Factors in a Community-Dwelling of Oldest-Older Adults at the Age of 90: A 10-Year Follow-Up Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 9584 ~ 9584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17249584	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 Nomura Yoshiaki, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Shimada Mieko, Tomizawa Yasuko, Taguchi Chieko, Arikawa Kazumune, Daikoku Hideki, Sato Tamotsu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of self-assessed chewing ability, tooth loss and serum albumin on mortality in 80-year-old individuals: a 20-year follow-up study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-020-01113-7	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 Serizawa Tae, Tanaka Shigeo, Endo Hiroyasu, Oshima Maya, Suemitsu Masaaki, Taguchi Chieko, Kuyama Kayo, Komiya Masamichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Ultrastructural Observation of Acantholysis in Pemphigus Vulgaris Developing in the Oral Cavity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oral-Medical Sciences	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) なし	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 藤田 光[中島], 和田 香織, 内山 敏一, 田口 千恵子, 河野 哲朗, 有川 量崇, 平山 聡司	4. 巻 55
2. 論文標題 保管期間によるワンステップボンディング材の劣化がコンポジットレジン of 歯質接着性に及ぼす影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 歯科医療管理学会誌	6. 最初と最後の頁 188, 195
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 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 若井 広明, 内山 敏一, 田口 千恵子, 河野 哲朗, 中島 光, 齊藤 孝親, 有川 量崇, 平山 聡司, 福本 雅彦	4. 巻 46
2. 論文標題 日本大学松戸歯学部付属病院における初診患者の実態調査	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日大口腔科学	6. 最初と最後の頁 96,105
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 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 Fushimi Shu, Yamamoto Hiroshi, Iizuka Yukiko, Yamaguchi Sakurako, Nakayama Mitsuko, Suemitsu Masaaki, Utsunomiya Tadahiko, Taguchi Chieko, Kuyama Kayo, Komiya Masamichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Immunohistochemical Study of Lymphatic Vessels in Cervical Lymph Nodes of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oral-Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 257 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5466/ijoms.18.257	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 Kubota Yoriko, Taguchi Chieko, Saito Masanori, Shinozaki-Kuwahara Noriko, Suzuki Tomoko, Suemitsu Masaaki, Nakayama Mitsuko, Utsunomiya Tadahiko, Endo Hiroyasu, Kuyama Kayo	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparative Study of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry and Culture Test for Candida Identification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Journal of Stomatology	6. 最初と最後の頁 295 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/ojst.2019.912030	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 Bhawal Ujjal K., Li Xiaoyan, Suzuki Masatoshi, Taguchi Chieko, Oka Shunichi, Arikawa Kazumune, Tewari Nitesh, Liu Yi	4. 巻 -
2. 論文標題 Treatment with low level sodium fluoride on wound healing and the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dental Traumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/edt.12532	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 Fuyuki Sato, Tsuyoshi Otsuka, Akira Kohsaka, Hue Thi Le, Ujjal K. Bhawal, Yasuteru Muragaki	4. 巻 189(4)
2. 論文標題 Smad3 Suppresses Epithelial Cell Migration and Proliferation via the Clock Gene Dec1, Which Negatively Regulates the Expression of Clock Genes Dec2 and Per1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.01.006	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 Kazuhiro Hasegawa, Hiroyuki Sakamaki, Masahiro Higuchi, Masaaki Suemitsu, Chieko Taguchi, Ko Ito, Miyuki Morikawa, Tadahiko Utsunomiya, Toshiro Kondoh, Kayo Kuyama	4. 巻 4
2. 論文標題 Histomorphometric Evaluation of Intraepithelial Papillary Capillaries in Oral Lichen Planus: A Histopathological Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dermatology Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23937/2469-5750/1510058	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 Yukiko Iizuka, Tadahiko Utsunomiya, Shu Fushimi, Sakurako Maki, Hiroshi Yamamoto, Masaaki Suemitsu, Chieko Taguchi, Kayo Kuyama, Masamichi Komiya	4. 巻 -
2. 論文標題 Morphometric analysis of tumor stromal lymphatic vessels and lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 -
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 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 Kazuhiro Hasegawa, Hiroyuki Sakamaki, Masahiro Higuchi, Masaaki Suemitsu, Chieko Taguchi, Ko Ito, Miyuki Morikawa, Tadahiko Utsunomiya, Toshiro Kondoh, Kayo Kuyama	4. 巻 2(1-2)
2. 論文標題 Comparative histomorphometric study of intraepithelial papillary capillaries on leukoplakia with/without different dysplastic grading and squamous cell carcinoma of the oral mucosa	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Cancer	6. 最初と最後の頁 37-44
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 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 樋口 真弘, 末光 正昌, 田中 強, 林 正人, 田口 千恵子, 瀬戸 宏之, 鈴木 武洋, 久保田 順子, 森川 美雪, 宇都宮 忠彦, 久山 佳代	4. 巻 32
2. 論文標題 Correlation Between Radiological Interpretation and Histopathological Findings of Bone Augmentation Area After Guided Bone Regeneration: A Comparative Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本歯科産業学会誌	6. 最初と最後の頁 16-25
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 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7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 竹内 麗理, 田口 千恵子, 岡田 優一郎, 岡田 祐輔, 永岡 明記, 中村 茂, 李 昌弘, 有川 量崇, 平塚 浩一
2. 発表標題 ラット舌への炎症誘発
3. 学会等名 第69回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口 千恵子, 中村 茂, 水田 勝, 鈴木 英明, 竹内 麗理, 青山 孝, 生田 明敏, 有川 量崇
2. 発表標題 千葉県における76歳高齢者の口腔内状況
3. 学会等名 第69回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内 麗理, 田口 千恵子, 末光 正昌, 森川 美雪, 松本 裕子, 有川 量崇, 久山 佳代, 平塚 浩一
2. 発表標題 口腔粘膜疾患モデルの開発
3. 学会等名 歯科薬物療法学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 パワール ウジャー, 内山 敏一, 有川 量崇, 田口 千恵子, 横田 容子, 藤田(中島) 光, 景山 万貴子, 大峰 浩隆, 平山 聡司
2. 発表標題 Insights into the mechanisms of low level fluoride: current status and future expectations
3. 学会等名 ジャパンオーラルヘルス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taguchi Chieko ,Zhang Fengzhu, Toshikazu Uchiyama, Bhawal Ujjal K , Hiratsuka Koichi, Shibutani Koh, Arikawa Kazumune
2. 発表標題 The role of low-level sodium fluoride in periodontal inflammation
3. 学会等名 97th General Session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Reiri Takeuchi, Hiroko Matsumoto, Chieko Taguchi, Akinobu Aoki, Kazumune Arikawa, Koichi Hiratsuka
2. 発表標題 Basic study on medication for gingival overgrowth
3. 学会等名 97th General Session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chieko Taguchi, Reiri Takeuchi, Masaaki Suemitsu, Miyuki Morikawa-Saito, Kazumune Arikawa, Kayo Kuyama, Koichi Hiratsuka
2. 発表標題 Fundamental research for establishment of oral mucositis animal model
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), (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	布施 恵 (長井恵) (FUSE Megumi) (30343578)	日本大学・松戸歯学部・准教授 (32665)	
研究分担者	有川 量崇 (ARIKAWA Kazumune) (50318325)	日本大学・松戸歯学部・教授 (32665)	
研究分担者	B h a w a l U j j a l (BHAWAL Ujjal) (50433339)	日本大学・松戸歯学部・講師 (32665)	

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