

令和 3 年 5 月 29 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：18K09922

研究課題名(和文) 体内時計の異常が唾液腺の機能異常に及ぼす影響のメカニズムの解明

研究課題名(英文) The role of circadian abnormalities in salivary gland disorders

研究代表者

Bhawal Ujjal (BHAWAL, Ujjal)

日本大学・松戸歯学部・講師

研究者番号：50433339

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24ヶ月齢のC57BL/6マウスの顎下腺を使用し、DNAマイクロアレイおよびmiRNAアレイを用いて解析した。加齢の制御転写因子が、miR-30c-1-3p、miR-34a-5p等の制御に関与していることを示した。老化によりDEC1遺伝子の3'UTR活性は増加したが、ターゲットmiRNA結合部位に変異により緩和された。また、濃度依存的にDEC1発現plasmidがE-cadherin転写活性を抑制した。さらに、DEC1によるE-cadherin制御機構が示唆された。以上のことから、E-cadherinを介した唾液腺機能におけるDEC1の調節効果を推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化に伴う唾液分泌障害者の増加は歯周病のリスクを上げるだけではなく、嚥下障害や誤嚥性肺炎の発症を招くなど、全身にも悪影響を与える。唾液腺樹状細胞が唾液腺健康維持に重要な働きをしていることが明らかになり、シェーグレン症候群や加齢など唾液腺疾患の発症機序の解明にも大きく貢献することが期待されている。本研究において、唾液腺の老化のメカニズムを解明するだけでなく、唾液分泌障害の診断や対処法の確立に役立つと思われる。

研究成果の概要(英文)：Submandibular glands of 3-month-old and 24-month-old C57BL/6 mice were used for analysis of genes and miRNAs using DNA microarrays and miRNA arrays in combination with Gene Spring and Ingenuity Pathways Analysis. The regulatory transcription factors of aging are involved in the regulation of miR-30c-1-3p, miR-34a-5p, miR-92a-3p, miR-181a-5p, and miR-550a-3p. The 3'UTR activity of the DEC1 was increased with aging but it was alleviated in the mutation of the target miRNA binding site in the luciferase reporter assay. In addition, DEC1 expression plasmid was forcibly suppressed the E-cadherin transcription activity in a dose-dependent manner. Furthermore, Chromatin immunoprecipitation (ChIP assay) confirmed that DEC1 regulates E-cadherin. Collectively, our data suggest a regulatory effect of DEC1 in E-cadherin-mediated salivary gland function.

研究分野：医歯薬学

キーワード：加齢 唾液腺 DNAマイクロアレイ microRNAアレイ

## 1. 研究開始当初の背景

唾液腺から分泌される唾液の効果の一つとして老化阻止が知られている。高齢者が老化に伴い自覚する様々な症状の中にはドライマウス、口臭といった口腔乾燥が原因となっているものも少なくない。また、糖尿病など様々な疾患を有する高齢者はその恒常性が破綻していることがある。高齢者は概日リズムの乱れから、口渴中枢の感受性低下による水分補給量の減少を引き起こし、結果ドライマウスの悪化がみられる。また唾液分泌障害を引き起こすシェーグレン症候をきたすことも多い。このことから老化あるいは唾液腺疾患と体内時計システムの障害との間には関連性があることが想像に難くない。本研究は、概日リズムに影響を及ぼし、老化の中心的な役割を担っている時計遺伝子である Differential embryonic chondrocyte (DEC) 1 を指標とし、顎下腺と耳下腺の機能的変化と分泌される唾液の量的変化を概日リズムの基に検討することで、体内時計システムの障害が、唾液腺の恒常性の破綻に関わるメカニズムを解明することを目的とする。

## 2. 研究の目的

老化に伴い、血圧や心拍数、体温、睡眠など様々な生理機能の概日変動が変化し、これら概日変動は視交叉上核で制御され、時計遺伝子はその制御に関与している。時計遺伝子の一つである塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子 DEC1 は、老化マーカーとして広く知られている。申請者らは、時計遺伝子の中でも、特に DEC1 の機能解析に従事してきた。DEC1 は、時計中枢である視交叉上核や末梢組織で概日リズムを形成することを報告した(Honma, Sato et al, *Nature* 2002, Sato et al, *Eur J Biochem* 2004, Sato, Bhawal et al, *BBRC* 2012)。また DEC1 は、cyclinD1 発現を negative に制御することで細胞周期を制御することを示した(Bhawal, Sato et al, *J Pathol* 2011)。さらに、Snail や Smad3 を制御し、上皮間葉移行 (EMT) を制御することも明らかにした(Sato, Bhawal et al, *Int J Mol Med* 2012, Wu, Sato, Bhawal et al, *Int J Oncol* 2012)。

また、ヒト角化歯肉上皮細胞 (NHOK) の継代培養において、網羅的発現解析(DNA マイクロアレイ法)により老化マーカーである DEC1 の発現増加を明らかにした(Jang, Bhawal et al, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 2015)。申請者らは歯周疾患において、口腔粘膜上皮細胞に DEC1 の発現が亢進することを報告している(Bhawal et al, *J Cell Biochem*, 2012)。さらに最近、申請者らは、DEC1 と唾液の関連性について、高齢者の唾液中に DEC1 の発現が高くなることを見出した。したがって、DEC1 は老化による唾液分泌量低下に影響を与えている可能性がある。

申請者らの最近の研究で、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの唾液腺組織の解析を行っており、低出力レーザー照射は、糖尿病ラットの glycemic レベルを有意に抑制することを明らかにした (Fukuoka, Bhawal et al, *PLoS One* 2017)。また唾液分泌量低下に影響を与える糖尿病において、様々な末梢組織の時計遺伝子発現が阻害されていることが知られている。さらに申請者らは T 細胞の染色体構造調節因子として Special AT-rich sequence binding protein-1 (SATB1)を血球系細胞特異的に欠損する SATB1 コンディショナルノックアウト (cKO)マウスを作製し(Tanaka et al, *J Immunol* 2017)、SATB1cKO マウスの頸部リンパ節 T 細胞を免疫不全マウス (Rag2<sup>-/-</sup>マウス)に移入後、SATB1cKO マウスと同様の唾液分泌機能障害が発症した。またドライマウス患者では、免疫組織学的検討から CD8<sup>+</sup>T 細胞の約 55%が Integrin  $\alpha E/\beta 7$  と腺細胞表面に発現される E-cadherin との接着を介して、腺細胞と接着していることを発表した。

本研究の「問い」は、「体内時計システムの障害と老化に伴う唾液腺機能の低下・唾液分泌

量の減少に関連性があるかどうか？」である。両者の関連性の判明は、老化に伴う唾液腺の変性あるいは口腔乾燥を引き起こす病態の解明に重要な知見を得ることになると確信する。

### 3. 研究の方法

唾液腺(顎下腺・耳下腺)の老齢化過程に及ぼす効果 (DNA マイクロアレイおよび microRNA マイクロアレイ解析)

A) 生後 3 カ月齢、24 カ月齢の C57BL/6 および *DEC1*KO の唾液腺(顎下腺・耳下腺)を用いて、DNA マイクロアレイおよび microRNA マイクロアレイ解析にて網羅的遺伝子、microRNA 発現解析を行う。マイクロアレイの解析により同定された遺伝子、microRNA の発現をリアルタイム PCR 法およびウェスタンブロットティング法を用いて確認する。さらに、免疫組織化学染色法によりタンパク発現を明らかにするとともに唾液分泌量の評価を行う。

A. *DEC1* ノックアウト (KO) マウスを用いた動物実験

生後 3 カ月齢、24 カ月齢の C57BL/6 および *DEC1*KO の唾液腺(顎下腺・耳下腺)を採取し、RNA およびタンパクを抽出する。

A-1. DNA マイクロアレイおよび miRNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析

採取した唾液腺組織から RNA を miRNeasy Mini Kit (Qiagen) を用いて抽出し、合成された蛍光標識 cRNA および miRNA は SurePrint G3 Mouse (Agilent)にてハイブリダイゼーションさせる。

A-2. リアルタイム PCR 法による mRNA および miRNA の定量

RNA は逆転写酵素 VILO SuperScript™ (Invitrogen)で cDNA を合成後、特異的 TaqMan® プローブを用いて定量化する。また miRNA を定量し、miRNA を基準として相対量を算出する。

A-3. ウェスタン ブロットティング法によるタンパクの検討

タンパク抽出には RIPA Lysis Buffer (Pierce) を用いる。抽出したタンパク質をポリアクリルアミドゲルで分離 (SDS-PAGE) し、一次抗体を加え、4°C オーバーナイトインキュベートする。二次抗体を加え、室温で 1 時間反応させる。ImageQuant Las 4000 Mini で観察する。

A-4. DNA マイクロアレイ解析により同定された遺伝子の免疫組織化学染色

一次抗体はウサギポリクローナル抗 *DEC1* 抗体 (1:100; 広島大学加藤幸夫教授より寄贈) および唾液腺マーカー (S100A8, Mucin-7, Statherin)を使用する。

A-5. T 細胞移入実験

*DEC1*KO (24 カ月齢) 頸部リンパ節より T 細胞 (Th1.2<sup>+</sup>B220<sup>-</sup>) をセルソーター (FACS Aria III) で分収し、老年マウス (24 カ月齢) に静注する。T 細胞移入後、唾液分泌量試験を行う。

A-6. 唾液腺分泌量試験

麻酔下のマウスに、ピロカルピン塩酸塩 0.5 mg/Kg を腹腔内投与し、投与後 15 分間継続的にマイクロピペットを用いて唾液を採取する。マウス体重 1g あたりの唾液量を計算する。

B) *DEC1*KO(24 カ月齢)の頸部リンパ節または脾臓より T 細胞を採取し、老年マウス(24 カ月齢)の血管に静脈注射する。唾液腺特異的な遺伝子の発現および唾液分泌量を調べる。

B. *DEC1* による E-cadherin 制御機構の解明

B-1. ルシフェラーゼアッセイ

ルシフェラーゼアッセイにより E-cadherin のプロモーターの活性化を比較する。

B-2. クロマチン免疫沈降法(ChIP)による転写因子結合の解析

ChIP を用いて *DEC1* が E-box を介して E-cadherin の発現を制御していることを確認する。

B-3・ B-4. リアルタイム PCR 法・ウェスタン ブロットティング法

平成 30 年度と同様の方法を用いる。DEC1 および E-cadherin の発現を確認する。

#### B-5. サーカディアンリズムの解析

1 日に 4 時間ごとに、生後 3 ヶ月齢、24 ヶ月齢の C57BL/6 および DEC1KO の唾液腺組織を採取し、時計遺伝子(PERIOD, BMAL1, CLOCK, CRY, DEC1) および E-cadherin の発現を検討する。

DEC1 による E-cadherin 制御機構の解明 (ルシフェラーゼアッセイ、クロマチン免疫沈降法)

E-cadherin プロモーターレポーター上の E-box mutant を作製し、DEC1 発現ベクターと co-transfection を行い、ルシフェラーゼアッセイにより E-cadherin 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トティング法により、transfection の 24 時間後に DEC1 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 E-cadherin の E-box に対する直接結合の有無を調べる。

## 4 . 研究成果

3 ヶ月齢および加齢モデルの 24 ヶ月齢の C57BL/6 マウス を使用し、トータル RNA を唾液腺組織から分離した。それらの遺伝子発現および miRNA 発現所見は、GeneSpring および Ingenuity Pathways Analysis と組み合わせ、DNA マイクロアレイおよび miRNA アレイを用いて解析した。遺伝子オントロジー (GO) 分析は、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唾液腺老化に関与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-30c-1-3p、miR-34a-5p、miR-92a-3p、miR-181a-5p および miR-550a-3p 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 の異常発現は唾液腺加齢において重要であることを示唆した。ルシフェラーゼ・アッセイにより、DEC1 遺伝子の 3'UTR 活性を調べた結果、老化により遺伝子の 3'UTR 活性は増加したが、miRNA 結合部位に変異を加えた場合、老化による増加が緩和された。次に、miRNA を過剰発現させた場合の DEC1 の発現変化を測定した。その結果、老化により DEC1 の mRNA 発現量、およびタンパク質産生は増加したが、miRNA の過剰発現により、この発現増加が抑制された。一方、ルシフェラーゼ・アッセイで DEC1 強制発現による E-cadherin 転写制御機構の解析を行った。Promoter は E-box を含む約 E-cadherin promoter を使用した。E-cadherin 転写活性が約 3.5 倍抑制され、その抑制された活性は 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、E-cadherin 遺伝子上流の Ebox に mutation を作製し、luciferase assay で DEC1 強制発現によっても、E-cadherin 転写活性は影響を受けなかった。DEC1 強制発現によって E-cadherin の発現をリアルタイム PCR 法およびウェスタンブロットティング法にて明らかにした。さらに、Chromatin immunoprecipitation (ChIP assay) を用いて DEC1 が E-cadherin 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 E-cadherin 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 E-cadherin の precipitate する量が抑制した。以上のことから、DEC1 による E-cadherin 制御機構の可能性が推察された。また、1 日に 4 時間ごとに、生後 3 ヶ月齢、24 ヶ月齢マウスの顎下腺組織を採取し、時計遺伝子(PERIOD, BMAL1, CLOCK, CRY, DEC1) および E-cadherin の日内発現リズムを検討した。CLOCK の発現は各時間で変わらなかったが、PERIOD の発現は夜間に強く発現し、日中には発現減弱をみた。なお、耳下腺組織についても測定予定であった が、技術的な問題を解決することが出来なかった。さらに、CLOCK、PERIOD の発現に及ぼす加齢の影響を検討した。老齢マウスに CLOCK、PERIOD 発現低下を誘

導したが、E-cadherin の発現には変化を認めなかった。また、老化に伴う免疫機能 低下の特徴の一つは、T 細胞の分裂繰り返し能(分裂反復能)の低下であり、この点を我々はマウス顎下腺組織を用いて明らかにした。高度に精製した T 細胞の分裂 反応は、老齡マウスでは若齡マウスに比し有意に低下していた。さらに、唾液腺分泌量試験において麻酔下のマウスに、ピロカルピン塩酸塩 0.5 mg/Kg を腹腔内 投与し、投与後 15 分間継続的にマイクロピペットを用いて唾液を採取した。マウス体重 1g あたりの唾液量を計算した。老齡マウスでは体重や顎下腺組織の重さが増加し、刺激時唾液量は若齡マウスと比較して老齡マウスで減少した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 16件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Oka Shunichi, Li Xiaoyan, Sato Fuyuki, Zhang Fengzhu, Tewari Nitesh, Kim Il Shin, Zhong Liangjun, Hamada Nobushiro, Makishima Makoto, Liu Yi, Bhawal Ujjal K.	4. 巻 56
2. 論文標題 A deficiency of Dec2 triggers periodontal inflammation and pyroptosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 492～500
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jre.12849	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 Oka Shunichi, Li Xiaoyan, Zhang Fengzhu, Tewari Nitesh, Kim Il-Shin, Chen Chongchong, Zhong Liangjun, Hamada Nobushiro, Oi Yoshiyuki, Makishima Makoto, Liu Yi, Bhawal Ujjal K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Loss of Dec1 prevents autophagy in inflamed periodontal ligament fibroblast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 1423～1431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11033-021-06162-x	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 Oka Shunichi, Li Xiaoyan, Sato Fuyuki, Zhang Fengzhu, Tewari Nitesh, Chen Chongchong, Zhong Liangjun, Makishima Makoto, Liu Yi, Bhawal Ujjal K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Dec2 attenuates autophagy in inflamed periodontal tissues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity, Inflammation and Disease	6. 最初と最後の頁 265～273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/iid3.389	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 Nam Youn Hee, Jeong Seo Yule, Kim Yun Hee, Rodriguez Isabel, Nuankaew Wanlapa, Bhawal Ujjal K., Hong Bin Na, Kang Tong Ho	4. 巻 45
2. 論文標題 Anti-aging effects of Korean Red Ginseng (KRG) in differentiated embryo chondrocyte (DEC) knockout mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Ginseng Research	6. 最初と最後の頁 183～190
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jgr.2020.09.003	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 該当する

1. 著者名 Oka Shunichi, Li Xiaoyan, Zhang Fengzhu, Tewari Nitesh, Ma Ri, Zhong Liangjun, Makishima Makoto, Liu Yi, Bhawal Ujjal K.	4. 巻 25
2. 論文標題 MicroRNA-21 facilitates osteoblast activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100894 ~ 100894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100894	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 Ma Ri, Li Xiaoyan, Tewari Nitesh, Liu Yi, Bhawal Ujjal K., Zeng Xiaojuan	4. 巻 71
2. 論文標題 microRNA-21 ameliorates the impairment of autophagy in palatal wound healing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physiology and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 911-918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26402/jpp.2020.6.14	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 Li Xiaoyan, Le Hue Thi, Sato Fuyuki, Kang Tong Ho, Makishima Makoto, Zhong Liangjun, Liu Yi, Guo Lijia, Bhawal Ujjal K.	4. 巻 532
2. 論文標題 Dec1 deficiency protects the heart from fibrosis, inflammation, and myocardial cell apoptosis in a mouse model of cardiac hypertrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 513 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.08.058	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 Fukuoka Cintia Yuki, Vicari Hugo Passos, Sipert Carla Renata, Bhawal Ujjal Kumar, Abiko Yoshimitsu, Arana-Chavez Victor Elias, Simoes Alyne	4. 巻 15
2. 論文標題 Early effect of laser irradiation in signaling pathways of diabetic rat submandibular salivary glands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0236727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236727	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 Oka Shunichi, Li Xiaoyan, Zhang Fengzhu, Taguchi Chieko, Tewari Nitesh, Kim Il-Shin, Zhong Liangjun, Arikawa Kazunari, Liu Yi, Bhawal Ujjal K.	4. 巻 71
2. 論文標題 Oral toxicity to high level sodium fluoride causes impairment of autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physiology and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 749-760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26402/jpp.2020.5.14.	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 Suzuki Masatoshi, Wang Chen, Zhang Fengzhu, Bhawal Ujjal K., Yamaguchi Hidenori, Okada Hiroyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 DNA Microarray Analysis of HSC-3 Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells Following Knockdown of DDIT4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oral-Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 171 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5466/ijoms.19.171	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 Wang Chen, Zhang Fengzhu, Suzuki Masatoshi, Bhawal Ujjal K., Yamaguchi Hidenori, Okada Hiroyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Microarray Expression Profile Analysis of BNIP3 Silencing in HSC3 Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Oral-Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 261 ~ 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5466/ijoms.19.261	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 Sato F, Bhawal UK, Sugiyama N, Osaki S, Oikawa K, Muragaki Y	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 Potential role of DEC1 in cervical cancer cells involving overexpression and apoptosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clocks & Sleep	6. 最初と最後の頁 26-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/clockssleep2010004	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 Bhawal UK, Yoshida K, Kurita T, Suzuki M, Okada Y, Tewari N, Oka S, Kuboyama N, Hiratsuka K	4. 巻 28(4)
2. 論文標題 Effects of 830 nm low-power laser irradiation on body weight gain and inflammatory cytokines in experimental diabetes in different animal models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laser Therapy	6. 最初と最後の頁 257-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5978/islsm.19-OR-17	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 Bhawal UK, Li X, Suzuki M, Taguchi C, Oka S, Arikawa K, Tewari N, Liu Y	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 Bhawal UK, Li X, Wang C, Suzuki M, Oka S, Sato F, Okada H, Hiratsuka K	4. 巻 18(3)(4)
2. 論文標題 Alternation of aggregate and proliferation of human pancreatic cancer cells in type I collagen-coated and fibronectin-coated dishes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oral-Medical Science	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) 10.5466/ijoms.18.1	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 Le HT, Sato F, Kohsaka A, Bhawal UK, Nakao T, Muragaki Y, Nakata M	4. 巻 20(19)
2. 論文標題 Dec1 deficiency suppresses cardiac perivascular fibrosis induced by transverse aortic constriction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20194967	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 Sato F, Otsuka T, Kohsaka A, Le HT, Bhawal UK, Muragaki Y	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 773-783
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 Zhang F, Suzuki M, Kim IS, Kobayashi R, Hamada N, Sato F, Bhawal UK	4. 巻 53(5)
2. 論文標題 Transcription factor DEC1 is required for maximal experimentally induced periodontal inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 883-893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12578	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

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 木本 一成, パワール ウジャール, 前田 真史, 小田部 岳雄, 古澤 利武, 渡辺 孝夫
2. 発表標題 徐放性低濃度フッ化物による創傷治癒の分子機構に関する研究
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
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ujial K Bhawal
2. 発表標題 Effect of low-level fluoride on wound healing and proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells: critical insights
3. 学会等名 2nd National Conference of Indian Society for Dental Traumatology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ujjal K Bhawal
2 . 発表標題 Basic helix-loop-helix transcription factors DEC1 and DEC2 modulates P. gingivalis-induced inflammation
3 . 学会等名 Hangzhou Normal University, Hangzhou, China (招待講演)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ujjal K Bhawal, Hue Thi Le, Fuyuki Sato
2 . 発表標題 Differentiated embryonic chondrocyte gene 1 (Dec1) deficiency inhibits TAC-induced fibrosis in cardiac hypertrophy
3 . 学会等名 The 2019 joint meeting of the American Society for Cell Biology (ASCB) and European Molecular Biology Organization (EMBO) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ujjal K Bhawal, Xiaoyan Li, Fengzhu Zhang, Masatoshi Suzuki, Lijia Guo, Yi Liu, Koh Shibutani
2 . 発表標題 Role of basic helix-loop-helix transcription factor DEC2 in alveolar bone resorption
3 . 学会等名 4th Meeting of the International Association for Dental Research Asia Pacific Region 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Xiaoyan Li, Ujjal K Bhawal, Lijia Guo, Yi Liu, Koh Shibutani
2 . 発表標題 The regulatory role of micromolar level of sodium fluoride on osteoclastogenic differentiation
3 . 学会等名 4th Meeting of the International Association for Dental Research Asia Pacific Region 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Ujjal K Bhawal, Xiaoyan Li, Lijia Guo, Yi Liu
2. 発表標題 Molecular mechanism of basic helix-loop-helix transcription factor DEC2 in alveolar bone resorption
3. 学会等名 The 2019 Chinese National Annual Conference on Oral Biomedicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fuyuki Sato, Ujjal K Bhawal, Kosuke Oikawa, Yasuteru Muragaki
2. 発表標題 Smad3 suppresses epithelial cell migration and proliferation via the clock gene Dec1
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木本 一成, 渡辺 孝夫, 小田部 岳雄, 村上 龍也, パワール ウジャール
2. 発表標題 徐放性低濃度フッ化物による創傷治癒の分子機構に関する研究 - 骨芽細胞分化に関わるRunx2およびOsteocalcinの発現 -
3. 学会等名 第49回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xiaoyan Li, Ujjal K Bhawal, Lijia Guo, Yi Liu, Koh Shibutani
2. 発表標題 The regulatory role of microRNAs in the osteogenic differentiation of BMMSCs
3. 学会等名 第19回口腔科学会 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Juan Du, Ujjal K Bhawal, Lijia Guo, Yi Liu, Koh Shibutani
2. 発表標題 Evaluation of bone morphology of Bio-Oss/HATCP/human allogenic bone scaffold transplantation in tooth extraction socket in mini pig
3. 学会等名 第19回口腔科学会 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ujjal K. Bhawal, Toshikazu Uchiyama, Fengzhu Zhang, Koh Shibutani
2. 発表標題 Low-Level Laser Therapy (LLLT): Drug free pain relief and better healing
3. 学会等名 World Laser Medicine Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ujjal K Bhawal, Fengzhu Zhang, Kiyomi Yoshida, Makoto Makishima, Koh Shibutani, Koichi Hiratsuka
2. 発表標題 MicroRNA expression profiling and functional analysis of dysregulated microRNAs in bone aging
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 Fengzhu Zhang, Ujjal K Bhawal, Masatoshi Suzuki, Michiharu Shimosaka, Koichi Hiratsuka, Koh Shibutani
2. 発表標題 Basic helix-loop-helix transcription factors DEC1 and DEC2 modulates P. gingivalis-induced 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 Chieko Taguchi, Toshikazu Uchiyama, Fengzhu Zhang, Ujjal K Bhawal, Kazumune Arikawa
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 Ujjal K. Bhawal, Fengzhu Zhang, Kiyomi Yoshida, Ikuo Nasu
2. 発表標題 Identification of mRNA-microRNA crosstalk in salivary glands aging through integrative transcriptome analysis
3. 学会等名 一般社団法人日本老年歯科医学会第30回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 張 鳳洙、パワール ウジャール、那須郁夫
2. 発表標題 SATB1遺伝子欠損マウスにおけるシェーグレン症候群発症機構の解析
3. 学会等名 一般社団法人日本老年歯科医学会第30回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ujjal K Bhawal, Fengzhu Zhang, Yuriko Tanaka, Yumi Ito, Motonari Kondo, Kazumune Arikawa, Koichi Hiratsuka
2. 発表標題 Sjogren 's syndrome in SATB1 conditional knockout mice
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xiaoyan Li, Ujjal K Bhawal, Lijia Guo, Yi Liu
2. 発表標題 TGF- 1 induced Connexin43 promotes scar formation
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 uan Du, Lijia Guo, Ujjal K Bhawal, Yi Liu
2. 発表標題 The efficiency of Er:YAG laser in chronic periodontitis
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fengzhu Zhang, Ujjal K Bhawal, Koh Shibutani
2. 発表標題 The role of low-level sodium fluoride in periodontal inflammation
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口 千恵子、内山 敏一、張 鳳洙、パワール ウジャール、有川 量崇
2. 発表標題 低出力レーザー照射によるSTZ誘発糖尿病ラットのAGE-RAGE系に及ぼす影響
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ujjal K Bhawal, Tomonori Sasahira, Fuyuki Sato, Hiroki Kuniyasu
2. 発表標題 CXCL14のエピジェネティクス制御機構は口腔癌の病態生理に関与する
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 杉山 奈生、佐藤 冬樹、尾崎 祥子、パワール ウジャール クマール、及川 恒輔、村垣 泰光
2. 発表標題 子宮頸癌においてBHLH型転写因子DEC1発現は幹細胞マーカーSOX2とc-MYC発現を制御する
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 尾崎 祥子、佐藤 冬樹、杉山 奈生、パワール ウジャール クマール、村田 晋一、村垣 泰光
2. 発表標題 口腔癌の発育・進展に関わる時計遺伝子DEC1とCK1 の新たな機能とその意義
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 Ujjal K. Bhawal, Nitesh Tewari, Vijay P Mathur
2. 発表標題 Knowledge, attitude, awareness and practice for prevention and emergency management of traumatic dental injuries school teachers in the world: global systematic review
3. 学会等名 第82回全国学校歯科保健研究大会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Ujjal K. Bhawal, Yu Fujita, Ikuo Nasu, Hirohisa Arakawa
2. 発表標題 Insights into the mechanisms of low-level fluoride: current status and future expectations
3. 学会等名 13th International Conference of the Asian Academy of Preventive Dentistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 パワール ウジャール, 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第21回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ujjal K. Bhawal
2. 発表標題 Insights into the mechanisms of low-level fluoride: current status and future expectations
3. 学会等名 1st Indian Society of Dental Traumatology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ujjal K. Bhawal, Makoto Makishima
2. 発表標題 Differentiated embryo chondrocyte 1 (DEC1) is a novel negative regulator of hepatic fibroblast growth factor 21 (FGF21) in aging mice
3. 学会等名 2018 ICAD (3rd ICAD) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fuyuki Sato, Ujjal Bhawal, Kosuke Oikawa, Yasuteru Muragaki
2. 発表標題 Clock gene DEC1 regulates the expression of stem cell marker genes SOX2 and c-MYC in cervical cancer
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中ゆり子、パワール ウジャール、張 鳳洙、近藤元就
2. 発表標題 SATB1遺伝子欠損マウスにおけるシェーグレン症候群発症機構の解析
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 パワール ウジャール、張 鳳洙、鈴木 正敏、藤田 裕、小林 良喜、平塚 浩一、渋谷 鑛
2. 発表標題 転写因子DEC1は実験的に誘導された歯周炎の制御に重要である
3. 学会等名 第18回口腔科学会 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ujjal K. Bhawal
2. 発表標題 Low-Level Laser Therapy (LLLT): Drug free pain relief and better healing
3. 学会等名 第30回日本レーザー治療学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fengzhu Zhang, Ujjal K. Bhawal, Chieko Taguchi, Kazumune Arikawa, Ikuo Nasu, Hirohisa Arakawa, Koh Shibutani
2. 発表標題 Role of stromal cell-derived factor 1 alpha and CXCR4 in Porphyromonas gingivalis-induced periodontal inflammation
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
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	田中 ゆり子 (TANAKA Yuriko)  (40396685)	東邦大学・医学部・講師  (32661)	
研究分担者	佐藤 冬樹 (SATO Fuyuki)  (60400131)	静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・研究員  (83802)	

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