

平成22年 3月31日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19390537
 研究課題名（和文） 歯周病原性細菌による動脈硬化誘発機序の解明と予防ワクチンの開発
 研究課題名（英文） Acceleration of atherosclerosis by periodontopathic bacteria and development of preventive vaccine
 研究代表者
 落合 智子（栗田 智子）(OCHIAI TOMOKO)
 日本大学・松戸歯学部・准教授
 研究者番号：20130594

研究成果の概要（和文）：Apo-e 欠損マウスへの歯周病原細菌感染により、血液及び病変組織中の菌体やLPSの検出、血中CRPや炎症性リスク因子の増加、動脈硬化発症・進展の促進が認められたことから歯周病原細菌による動脈硬化の進展には、菌の動脈硬化巣への直接効果のみならず、LPS等の菌体成分も関与し、接着因子や炎症性サイトカイン、ケモカイン、酸化ストレスやHSPの発現に影響を与えていることが示唆された。更に抗酸化物質やワクチン投与がこれらの炎症に基づく動脈硬化機序を抑制し、予防・治療に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Periodontopathic bacteria accelerated atherosclerosis with an increase in atherogenic factors such as serum CRP and LPS, bacterial DNA, and inflammatory risk factors such as IL-6, IL-8, TNF \cdot , MCP-1, TLR2, TLR4, ICAM-1, E-selectin, P-selectin, LOX-1, HSP60, CCL19, CCL21, and CCR7 in Apoe-deficient mice, which suggests that the inflammatory process caused by periodontopathic bacteria aggravates the atherosclerosis. In addition, antioxidant and vaccine treatments controlled the development of atherosclerosis comes from these inflammations, may be a useful tool for prevention and treatment of atherosclerotic vascular diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2008年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：感染、歯周病、歯周病原細菌、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

近年、歯周病とCRP並びに低比重リポ蛋白（LDL）値の上昇やアテローム性動脈硬化症の指標である頸動脈内膜中膜肥厚（IMT）との関連性から、歯周病が循環器疾患に影響を及ぼすという仮説の裏付けが明らかにされつつある。更に、従来クリーンなものとしてされた動脈硬化病変にも微生

物が複数存在することが明らかとなってきた。申請者らは、これまでに自然発症ApoE欠損高脂血症（SHL）マウスを用い、歯周病主要病原性細菌である*P. gingivalis*感染と動脈硬化の関連性について検討してきた。その結果、動脈硬化進展度は、*P. gingivalis*感染群で高値を示し、*P. gingivalis*外膜タンパク質に特異的なIgG抗体が誘導された。

これらの結果から *P. gingivalis* の経口・経肛門感染により動脈硬化が進展する可能性が示唆された。動脈硬化における歯周病原性細菌の影響については、血管内皮細胞 (HUVEC) や大動脈内皮細胞 (HAEC)、冠状動脈内皮細胞 (HCAEC) を用いた *in vitro* での感染実験で炎症性サイトカインや接着因子の発現増強が報告されているが、これらの現象が実際に *in vivo* での動脈硬化発症・進展にどの程度関与しているかは不明である。また、ApoE ノックアウトマウスを用いての *P. gingivalis* 感染実験もどのようなメカニズムで進展が起こったかが不明であり、また動脈硬化病変での菌の確認がされていない等、信頼性に欠けるものである。従ってアテローム性動脈硬化の病因に関与し、全身性の副作用反応を誘発する宿主因子の生成と修正に、歯周病がどのように関わっているかを明らかにするには、さらなる研究が必要である。

2. 研究の目的

動脈硬化誘発モデル動物又は高脂肪食を与えた普通マウスを用い、*P. gingivalis* 等の歯周病原菌による動脈硬化発症の直接効果及び主要病原因子を検討する。また *P. gingivalis* 等が血液中の炎症系因子や接着因子を増加させることで動脈硬化を促進する可能性をトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析により検討する。更に *P. gingivalis* や代謝産物による ROS 産生及び炎症性サイトカインの増大が、上記疾患の発症・進展に関与する可能性についても検討する。明らかになった主要病原因子を標的分子として粘膜ワクチンを開発し、歯周病原菌により進展する動脈硬化に対する動脈硬化の予防・制御効果を検討する。更に歯周病原菌により進展する動脈硬化に対する抗酸化物質の予防・制御効果を合わせて検討する。

3. 研究の方法

- (1) 歯周病原細菌の培養と感染 代表的歯周病原菌 *P. gingivalis* FDC381, ATCC33277, TDC60 株及び *A. actinomycetemcomitans* ATCC29523, 700685, 43719 株、対照として *S. mutans* GS-5 株を培養する。培養液を遠心後、ペレット化し動脈硬化誘発モデル動物である自然発症 ApoE 欠損高脂血症 (SHL) マウス並びに高脂肪食を与えた普通マウスに継時的に経口又は尾静脈感染する。粘膜ワクチンの動脈硬化モデルマウスに対する予防効果を検討する為に、*P. gingivalis* 40-kDa 外膜タンパク質

(OMP) を抗原とし、コレラトキシンをアジュバントとして用いて経鼻免疫を行う。

- (2) Apo E 欠損高脂血症マウスの処理 一定期間後に、マウスをジエチルエーテルで麻酔する。眼から採血後心臓にヘパリンを注射し、リングバックにいれた生理食塩水の還流により採血する。胸骨を開き心臓を取り出し、心臓弁を摘出する。続いて大動脈を摘出する。各臓器を凍結後、 -80°C に保存する。
- (3) 動脈硬化の発症・進展状況の判定 血液検査 (総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、高感度CRP) や組織学的解析を行う (HE染色やOil-red O染色後の動脈硬化面積を画像解析装置を用いて計測し、各群間で病理学的、統計学的に検討する)。
- (4) 免疫組織染色及びPCR法での病原菌の検出 標識抗体を用いて病原組織の免疫染色を行う。病原組織からのホモジナイザー抽出により歯周病原菌特異的プライマーを用いてPCRを行う。
- (5) DNAマイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析 病変部の組織および血管内皮細胞 (HUVEC) よりRNAを抽出する。抽出した全RNAを市販のヒトマイクロアレイチップとハイブリダイズさせる。病変部や血中における凝固系因子 (ICAM-1, VCAM-1, P-セレクチン)、酸化ストレス (ROS) や熱ショック蛋白 (HSP60, HSP70)、Toll-like receptor (TLR2, TLR4, CXCR4)、シグナル伝達系因子 (JNK, p38)、ケモカイン (Ccl19, Ccl21, CCR7, MCP-1) の遺伝子発現変動をGene ChipやリアルタイムPCRアレイを用いてパスウェイ解析を行う。
- (6) ワクチンの動脈硬化モデルマウスに対する予防効果の検討 *P. gingivalis* 40-kDa外膜タンパク質を抗原とし、コレラトキシンやフラジェリン、FL3リガンドをアジュバントとして用いた経粘膜型歯周病ワクチンやアジュバンドフリーの経皮免疫ワクチンの免疫誘導効果を、口腔内の抗原特異的免疫応答について解析を加えることにより検討する。Apo-E欠損高脂血症マウスを用いて、それぞれのワクチンの動脈硬化予防効果について検討する。
- (7) 歯周病原菌感染又は病原因子投与により誘発される動脈硬化が、抗酸化物質 (カテキン) の持続的投与により抑制されるか否かApo-E欠損高脂血症マウスを用いて検討する。

以上の結果から、感染による動脈硬化の

発症・進展メカニズム並びに予防・治療の効果的戦略について総合評価を行う。

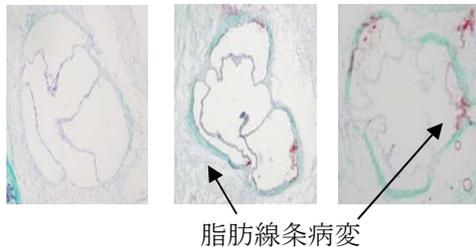
4. 研究成果

(1) 動脈硬化の発症・進展状況の判定

動脈硬化病変部面積の分析結果から、*P. gingivalis* 381 株、33277 株、II 型株、並びに *A. actinomycetemcomitans* ATCC29523 株、700685 株、43719 株の経尾静脈感染群および経口投与群において動脈硬化の早期発症、促進が認められた (図 1)。しかしながら Apo^{sh1} マウスは動脈硬化自然発症マウスであるため、コントロール群も週令に依存して動脈硬化病変が増大し、19 週令では感染群とコントロール群の差は認められなかった。対照として用いた *S. mutans* 群はコントロールと同程度の病変を示した。系統差については、C57BL/6.KOR-Apo-e^{sh1} の動脈硬化集は BALB/c.KOR-Apo-e^{sh1} に比較して重度であったが、無病変の個体から、大動脈の約 30% に病変が認められる個体もあり、病変進展度に大きな個体差が認められた。一方、BALB/c.KOR-Apo-e^{sh1} においては全ての個体で病変が認められ、個体間のばらつきも僅かであった。

(図 1) 歯周病原菌の動脈硬化への影響 (Oil-red 染色)

a) 非感染群 b) *P. g.* 感染群 c) *A. a.* 感染群



(2) 病原菌の検出

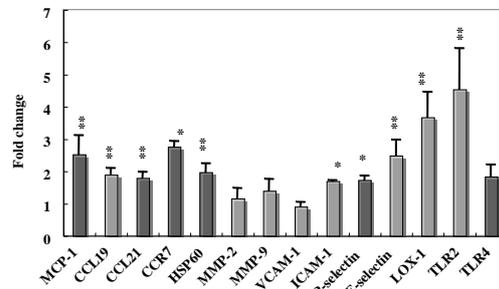
血液並びに病変組織から DNA を抽出し、歯周病原菌特異的プライマーを用いて PCR を行った。*P. gingivalis* 経口感染群の血液サンプルは 3/6、尾静脈感染群の 5/6 が陽性を示した (11 週令) が、14 週令では陽性は認められなかった。また、病変組織のサンプルにおいては、いずれの週令のマウスも陰性であった。*A. actinomycetemcomitans* 感染群においては血液、心臓、脾臓において菌の検出が PCR レベルで確認されたが、培養法においては菌の検出は認められなかった。一方血中 LPS レベルは、*A. actinomycetemcomitans* 感染群 2.1EU/ml とコントロール群 (0.6EU/ml) に比較して高い値を示した。

(3) 骨吸収の測定

P. gingivalis 経口感染群において骨吸収の促進が認められた。

(4) 感染により派生する生体側の炎症リスク因子の特定 動脈硬化の誘発には炎症性サイトカインや接着因子が深く関係していることから、*P. gingivalis* 感染がこれらの因子発現にどのように影響を与えているかを Protein array 及び ELISA にて検討した。11 週令では L-selectin、14 週令では GCSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-6, IL-13, RANTES, TNF- α , VEGF および IL-8 の増加が認められた。*A. actinomycetemcomitans* 感染群においては、血中 CRP や酸化 LDL、IL-6, IL-8, TNF α , MCP-1 の増加が認められ、更に病変組織においては TLR2, TLR4, ICAM-1, E-selectin, P-selectin, LOX-1, HSP60, CCL19, CCL21, CCR7 及び MCP-1 遺伝子の発現増加が認められた (図 2)。更に組織染色では 4HNE, HSP60 及び TUNEL 陽性が顕著であった。DNA マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析においては、ER ストレスや Th17 細胞関連サイトカイン (IL-17, IL-6, IL-23) の増強、Treg 細胞関連サイトカイン (IL-10, TGF- β 1) の減少が認められた。

(図 2) 歯周病原菌感染による動脈硬化関連遺伝子発現の増強 (病変組織)



(5) 粘膜ワクチンの動脈硬化モデルマウスに対する予防効果の検討する為に、*P. gingivalis* 40-kDa 外膜タンパク質 (OMP) を抗原とし、コレラトキシン及び CpG oligodeoxynucleotides (ODN) をアジュバントとして用いて経鼻免疫を行った。

① 40-kDa OMP 特異的抗体価の検出

P. gingivalis 感染に先立って、40-kDa OMP をアジュバントと共に週 1 回 x 3 週、経鼻免疫を行うことにより、著しい 40-kDa OMP 特異的血清 IgG 応答並びに 40-kDa OMP 特異的唾液 IgA 抗体価を認めた。

② 動脈硬化の発症・進展状況の判定

動脈硬化病変部面積の分析結果から、経鼻免疫群は、*P. gingivalis* の経尾静脈および経口感染によるプラーク形成を著しく

抑制した (図 3)。

③病原菌の検出

経鼻免疫群は、*P. gingivalis* の経尾静脈および経口感染による血中からの *P. gingivalis* DNA の検出を著しく抑制した。

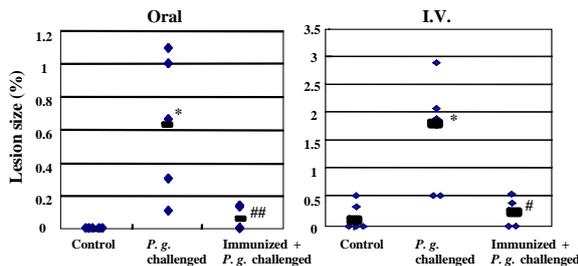
④骨吸収の測定

経鼻免疫群は、*P. gingivalis* 感染による骨吸収を著しく抑制した。

⑤炎症性サイトカイン及び接着因子の測定

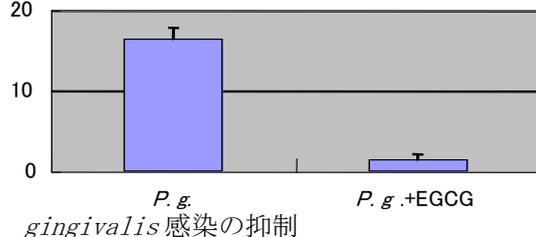
経鼻免疫群は、*P. gingivalis* 感染によるサイトカイン並びに接着因子発現を著しく抑制した。

(図 3) 40k-OMP 経鼻免疫による *P. gingivalis* 感染の抑制



(6) 生体側因子欠損による影響の検討 血中酸化 LDL の増加や組織の LOX-1 遺伝子発現増加、4HNE 発現増加等の結果から歯周病原菌感染又は病原因子投与により誘発される動脈硬化は、酸化ストレスを介して増強されている可能性が示唆された。そこで歯周病原菌感染で誘発される動脈硬化が、抗酸化物質 (カテキン) の持続的投与により抑制されるか否かを Apo-E 欠損高脂血症マウスを用いて検討した。(-)epigallocatechin-3-gallate (EGCC) を Sigma-Aldrich より購入し、0.02%濃度で飲料水に添加した。*P. gingivalis* 感染に先立ち、カテキン含有飲料水を与えたマウスで動脈硬化巣の減少が確認された (図 4)。現在、メカニズムの詳細を検討中である。

(図 4) カテキン持続投与による *P. gingivalis* 感染の抑制



以上の結果から歯周病原菌感染による動脈硬化の進展には、菌の動脈硬化巣への直接効果のみならず、LPS 等の菌体成分の影響も関与し、接着因子や炎症性サイトカイン、ケ

モカイン、酸化ストレスや HSP の発現に影響を与えていることが示唆された。更に抗酸化物質やワクチン投与がこれらの炎症に基づく動脈硬化機序を抑制し、予防・治療に有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 23 件)

- ① Liu, C. L., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Fujihashi, K., Yamamoto, M. Oral immunization with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* and CpG oligodeoxynucleotides elicits both T helper 1 and 2 cytokines for enhanced protective immunity. Mol.Oral.Microbiol. 査読有 (in press).
- ② Zhang, T., Kurita-Ochiai, T., Hashizume, T., Oguchi, S., Abiko, Y., Yamamoto, M. *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* leads to endothelial apoptosis and atherosclerosis development in spontaneously hyperlipidemic mice. Int.J.Oral-Med.Sci. 査読有 8(3):132-141, 2010.
- ③ Hashizume, T., Tanaka, S., Kaminogawa, S., Hosono, A., Kataoka, K., Shinozaki-Kawahara, N., Kweon, M. N., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. Mucosal Immunity in CD4-Deficient mice: Direct evidence for mucosal IgA antibody responses. Int.J.Oral-Med.Sci. 査読有 8(3):151-156, 2010.
- ④ Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Mikuni, D., Kawanabe, K., Kanamaru, S., Yamamoto, M. Effect of *Porphyromonas gingivalis* on human umbilical vein endothelial cells. Int.J.Oral-Med.Sci. 査読有 8(3):157-161, 2010.
- ⑤ Tanaka, H., Hashizume, T., Abiko, Y., Sewaki, T., Nozaki, C., Kurita-Ochiai, T., Makimura, M., Yamamoto, M. T helper cytokine responses elicited by nasal immunization with heat-killed recombinant lactobacillus casai expressing outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis*. Int.J.Oral-Med.Sci. 査読有 8(2):95-102, 2009.
- ⑥ Ishikura, K., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Makimura, M., Yamamoto, M. Transcutaneous

- immunization with the outer membrane protein of *P. gingivalis* elicits long-term protective immunity in the oral cavity. *J. oral Biosci.* 査読有 51(1):1-10, 2009.
- ⑦ Momoi, F., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. Nasal vaccination with an outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* and nontoxic chimeric enterotoxin adjuvant induces both T helper 1 and T helper 2 responses. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 7(3):143-151, 2009.
- ⑧ Ishikura, K., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Makimura, M., Yamamoto, M. Transcutaneous immunization induces a higher antibody immune response than parenteral immunization. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 7(3):159-165, 2009.
- ⑨ Koizumi, Y., Kurita-Ochiai, T., Oguchi, S., Yamamoto, M. Intranasal immunization with *Porphyromonas gingivalis* and atherosclerosis. *Immunopharm. Immunotoxicol.* 査読有 31(3):352-357, 2009.
- ⑩ Tanaka, H., Hashizume, T., Abiko, Y., Sewaki, T., Nozaki, C., Kurita-Ochiai, T., Makimura, M., Yamamoto, M. Immunogenicity and protective efficacy of heat-killed recombinant *Lactobacillus casei* expressing outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis*. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 8(2):95-102, 2009.
- ⑪ Ochiai, K., Kurita-Ochiai, T. Effects of butyric acid on the periodontal tissue. *Japanese Dental Science Review.* 45:75-82, 2009.
- ⑫ Zhang, T., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. Sublingual vaccination with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* and Flt3 ligand elicits protective immunity in the oral cavity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有 390:937-941, 2009.
- ⑬ Koizumi, Y., Kurita-Ochiai, T., Oguchi, S., Yamamoto, M. Nasal immunization with *Porphyromonas gingivalis* outer membrane protein decreases *P. gingivalis*-induced atherosclerosis and inflammation in spontaneously hyperlipidemic mice. *Infect. Immun.* 査読有 76:2958-2965, 2008.
- ⑭ Momoi, F., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Yuki, Y., Kiyono, H., Yamamoto, M. Nasal vaccination with the 40-kilodalton outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* and a nontoxic chimeric enterotoxin adjuvant induces long-term protective immunity with reduced levels of immunoglobulin E antibodies. *Infect. Immun.* 査読有 76:2777-2784, 2008
- ⑮ Kurita-Ochiai, T., Seto, S., Suzuki, N., Yamamoto, M., Otsuka, K., Ochiai, K. Butyric acid induces apoptosis in inflamed fibroblasts. *J. Dent. Res.* 査読有 87:51-55, 2008 .
- ⑯ Koizumi, Y., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. Transcutaneous immunization with an outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* without adjuvant elicits marked antibody responses. *Oral Microbiol. Immunol.* 査読有 23:131-138, 2008.
- ⑰ Seto, S., Kurita-Ochiai, T., Ochiai, K. Increased susceptibility to tumor necrosis factor- α in butyric acid-induced apoptosis is caused by downregulation of cFLIP expression in Jurkat T cells. *Microbiol. Immunol.* 査読有 52:188-196, 2008.
- ⑱ Koizumi, Y., Kurita-Ochiai, T., Oguchi, S., Yamamoto, M. Nasal immunization with a 40-kDa outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* inhibits atherosclerotic plaque accumulation caused by oral *P. gingivalis* infection. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 6:150-158, 2008.
- ⑲ 落合邦康、落合(栗田)智子. 臨床分離歯肉線維芽細胞の短鎖脂肪酸感受性およびアポトーシス誘導性の比較による歯周病発生機序の検討. *Journal of Germfree Life and Gnotobiology* 査読有 38: 52-57, 2008.
- ⑳ 落合智子. 歯周病原嫌気性菌の産生する酪酸によるT細胞アポトーシス誘導機序の解明. *日本歯周病学会会誌* 50: 11-20, 2008.
- ㉑ Liu, C.L., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. CpG oligodeoxynucleotide is an effective adjuvant for transcutaneous immunization. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 6:91-96, 2007.
- ㉒ Hashizume, T., Momoi, F., Kurita-Ochiai, T., Kaminogawa, S., Hosono, A., Kataoka, K., Shinozaki-Kuwahara, N., Kweon, M.-N., Yamamoto, M. Isolated lymphoid follicles are not IgA inductive sites for recombinant Salmonella. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有 360:388-393, 2007.
- ㉓ 落合邦康、藤岡隼、阿部和正、落合智子. 酪酸誘導T細胞apoptosis解除機構における短鎖脂肪酸のCD44 発現に及ぼす影響. *消化器と免疫.* 44:29-31, 2007.

- ① 山本正文, 橋爪智美, 落合智子. 経粘膜投与型ワクチンのための効果的な抗原デリバリーシステムの開発. 先端バイオフォーラム (A#50), 2010.3.5, 東京.
- ② Du, Y., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Hayakawa, M., Abiko, Y., Yamamoto, M. Nasal vaccination induces long-term protective immunity against *Porphyromonas gingivalis* infection. IADR(A#2143), 2009.4.2, Miami.
- ③ 橋爪智美, 落合智子, 山本正文. *Porphyromonas gingivalis* 感染が血管内皮細胞/単球系細胞共培養に及ぼす影響. 歯科基礎医学会 51(A#0-62), 2009.9.10, 新潟.
- ④ 張涛, 橋爪智美, 栗田智子, 山本正文. Intravenous infection with *Actionbacillus actinomycetemcomitans* accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. 歯科基礎医学会 51(A#P1-077), 2009.9.10, 新潟.
- ⑤ 劉晨路, 橋爪智美, 落合智子, 山本正文. Oral immunization with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* and CpG oligodeoxynucleotides decreases *P. gingivalis*-induced atheromatous lesions. 歯科基礎医学会 51(A#P1-070), 2009.9.10, 新潟.
- ⑥ 湯澤仁, 橋爪智美, 落合智子, 安孫子宜光, 山本正文. *Porphyromonas gingivalis* のhemagglutinin Aとマルトース結合タンパクの複合タンパク質の舌下免疫による口腔への抗体応答誘導. 歯科基礎医学会 51(A#P2-021), 2009.9.11, 新潟.
- ⑦ 杜媛, 橋爪智美, 落合智子, 安孫子宜光, 山本正文. Nasal vaccination with a fusion protein of hemagglutinin A and maltose-binding protein elicits CD11c+ CD8 α + dendritic cells for mucosal immunity. 歯科基礎医学会 51(A#P1-073), 2009.9.11, 新潟.
- ⑧ Kurita-Ochiai, T., Koizumi, Y., Hashizume, T., Yamamoto, M. Induction of apoptosis and autophagy in periodontal pathogen sensitized vascular endothelial cells. ECI(A#WSA17/5), 2009.9.14, Berlin.
- ⑨ Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. CD11b+ alphaL+ dendritic cells play crucial roles in the induction of antigen-specific mucosal IgA antibody responses against recombinant salmonella. ICMI(A#M58), 2009.7.7, Boston.
- ⑩ Du, Y., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Abiko, Y., Yamamoto, M. Protective immunity to *P. gingivalis* induced by nasal immunization with a fusion protein of hemagglutinin A and maltose-binding protein. 歯科基礎医学会 50(A#0-21), 2008.9.24, 東京.
- ⑪ Liu, C.L., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Fujihashi, K., Yamamoto, M. The efficacy of CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant for the development of oral vaccine against *Porphyromonas gingivalis* infection. 歯科基礎医学会 . 50(A#0-20), 2008.9.24, 東京.
- ⑫ Liu, C.L., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Fujihashi, K., Yamamoto, M. CpG oligodeoxynucleotides adjuvant for mucosal immunity to *Porphyromonas gingivalis*. IADR (A#3396), 2008.7.4, Toronto.
- ⑬ Zhang, T., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. Sublingual vaccination with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis*. IADR (A#0262), 2008.7.3, Toronto.
- ⑭ Kurita-Ochiai, T., Suzuki, N., Ochiai, K., Yamamoto, M. Differences in susceptibility of gingival fibroblasts to butyric-acid induced apoptosis. IADR (A#1372), 2008.7.3, Toronto.

[図書] (計2件)

- ① 落合智子 他. 口腔微生物学-感染と免疫-, 第2版 224-278, 学健書院, 東京, 2008.
- ② 山本正文. 歯周病原性細菌による動脈硬化の誘発機序. 臨床免疫・アレルギー科 50:443-450, 2008.

[その他]

ホームページ:

www2.mascac.nihon-u.ac.jp/micro/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

落合 智子 (栗田 智子) (OCHIAI TOMOKO)
 日本大学・松戸歯学部・准教授
 研究者番号: 20130594

(2) 研究分担者

山本 正文 (YAMAMOTO MASAFUMI)
 日本大学・松戸歯学部・教授
 研究者番号: 80210558

大口 純人 (OGUCHI SUMITO)
 日本大学・松戸歯学部・准教授
 研究者番号: 30366611