

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19390544
 研究課題名 (和文) 唾液バイオマーカーと遺伝子発現パターンによる高齢者ドライマウスの病態解明
 研究課題名 (英文) Pathological conditions in the elderly oral dryness using saliva biomarkers and gene expression pattern
 研究代表者
 松野 智宣 (MATSUNO TOMONORI)
 日本歯科大学・生命歯学部・准教授
 研究者番号：80199827

研究成果の概要 (和文)：本研究は、唾液腺体内での炎症が高齢者の唾液分泌低下の病態に重大な役割を果たすことを示唆した。モデル動物を用いた実験から、特徴的発現パターンを呈した Redox 関連遺伝子が炎症に関与する遺伝子であったこと、また、唾液分泌低下と血清および唾液の酸化ストレスとが相関していたことを見出した。これらの結果は、唾液腺の炎症は加齢あるいは生活習慣病などに伴って増加する酸化ストレスが関与していることを示唆している。

研究成果の概要 (英文)：This study suggested that the inflammation of salivary glands play a critical role in pathological conditions in the elderly oral dryness. In model animal experiments, we found that Redox related genes, which were expressed characteristically similar to the inflammation related gene, and hyposalivation was correlated with oxidative stress of serum and saliva. These results indicated that the inflammation of salivary gland is due to oxidative stress, which is increased with aging and lifestyle disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2008 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
総計	12,600,000	3,780,000	16,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：ドライマウス (口腔乾燥症)、唾液分泌障害、唾液バイオマーカー、
 遺伝子発現変化、酸化ストレス、加齢、生活習慣病、加齢性病態

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢者とドライマウス

急増する高齢者にとって唾液は、口腔病態のみならず、全身的な疾患にも多大な影響を及ぼし、QOLを低下させる大きなリスクファクターであることを歯科

医師は十分に認識していなくてはならない。すでに、我が国では口腔乾燥感を自覚している65歳以上の高齢者は56.1%で、そのうち27.7%は常に自覚しているとの報告もある。

(2) ドライマウスの原因

ドライマウスの原因はさまざまであり、それらが単独あるいは複合して症状を現している。前述したようにドライマウスの多くは高齢者に認められ、その多くは閉経した女性との報告もある。さらに、老化(加齢)とともに増加する生活習慣病、特に近年増加している糖尿病は口腔乾燥の原因疾患でもあり、唾液量の減少のみならず唾液腺の組織構造にも変化を与えることが報告されている。その他、さまざまな薬の副作用、あるいはシェーグレン症候群などの自己免疫疾患なども原因として知られている。

(3) 酸化ストレスとドライマウス

このようにドライマウスと老化や加齢性病態、生活習慣病には深い関連がある。近年、これら病態や疾患の発症原因の一つとして、酸化ストレスの関与が強く示唆されるようになってきた。この酸化ストレスが蓄積すると生体が酸化状態に傾き、生体内の標的分子に酸化障害が生じ、脂質の過酸化反応、タンパク質の変性、酸化的 DNA 損傷、テロメアの短縮、アポトーシスなどを引き起こす。さらに、加齢、生活習慣病などで生体内の抗酸化能は低下するため、高齢者は酸化ストレスの影響を受けやすくなる。以上より、酸化ストレスは唾液分泌を低下させる一因として考えられるが、その関連については明らかにされていない。

2. 研究の目的

高齢ドライマウス患者の急増に伴い、新たな根本的治療法の開発とともに、病態を現す唾液を用いた簡便な検査法などが求められる。そこで、高齢者の唾液分泌機能低下と唾液腺局所の病態変化、遺伝子発現変化、さらにそのような病態変化を現すバイオマーカーを唾液サンプルで測定できるかを本研究で検討した。

3. 研究の方法

(1) 顎下腺主導管結紮による唾液腺の病態変化と炎症サイトカインの変動

7週齢 Wistar 雄性ラットを用い、全身麻酔下で、両側顎下腺主導管をマイクロクリップで1週間結紮し、唾液分泌障害モデルを作製した。クリップ解除直後(D0)・7日(D7)・14日(D14)後での摘出顎下腺のHE染色による病理組織学的検討と炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6, INF- γ , IL-10)を測定した。なお、コントロール群は主導管結紮なしの顎下腺とした。

(2) 自然加齢マウスの顎下腺 DNA マイクロアレイ解析および Redox 関連遺伝子の発現変動

ICR 雄性マウスを48週齢(1y)、72週齢(1.5y)まで飼育し、顎下腺を摘出してホモジナイズサンプルとし、DNA マイクロアレイ解析および Redox 関連遺伝子の発現変動を Gene Ontology (GO)解析した。なお、Control は7週齢(7y)とした。

(3) 病態モデルマウスの唾液分泌と酸化-抗酸化バランス

① 自然加齢マウス

ICR 雄性マウスを30週齢(30w)、48週齢(1y)、72週齢(1.5y)まで飼育した。Control は7週齢(7y)とした。

② 卵巣摘出マウス

9週齢のICR雌性マウスを全麻下で卵巣摘出手術を施し、24週間飼育して閉経モデルマウス(OVX)とした。Control (OVX Sham)はOVX偽手術を行った。

③ 糖尿病マウス

TSOD(自然発症肥満型糖尿病)雄性マウスを14週齢まで飼育した。Control はTSODの対照のTSNO雄性マウスとした。

それぞれのモデルマウスに対し、塩酸ピロカルピンを腹腔内投与し、サージカルスポンジを舌下部に5分間挿入して刺激全唾液量を測定した。唾液と血清のDNA酸化ダメージ(8-hydroxy-deoxyguanosine: 8-OHdG)をELISA法で測定し、酸化ストレス(過酸化物質濃度)はd-ROMs(diacron-Reactive Oxygen Metabolites) Test、抗酸化度(鉄イオン還元量)はBAP(Biological Antioxidative Potential) Testを活性酸素分析器で測定した。

(4) 病態モデルマウスの顎下腺の病理組織および蛍光免疫組織化学的観察

それぞれのモデルマウスを安楽死させ、摘出顎下腺のH-E染色による病理組織学的観察と蛍光免疫組織化学的観察(PCNA・TUNEL・8-OHdG)を行った。

4. 研究成果

(1) 顎下腺主導管結紮による唾液腺の病態変化と炎症サイトカインの変動

解除直後の顎下腺体内では導管の拡張や炎症細胞浸潤、空胞変性を認めたが、D7では幼弱な腺房細胞と多数の分泌顆粒が現れ、D14では成熟した組織構造に再生修復していく組織像を認めた(図1)。炎症性サイトカインはD7・D14のIL-1 β とIL-6がコントロールと結紮解除直後に比べ有意に上昇した。また、結紮解除直後のINF- γ はコントロールと有意に減少したが、

D7・D14ではD0に比べ有意に上昇した。IL-10はD0とD7でコントロールに比べ有意に減少したが、D14は有意な上昇を示した(図2-5)。

(2) 自然加齢マウスの顎下腺 DNA マイクロアレイ解析および Redox 関連遺伝子の発現変動

アレイ上の全プローブ 41,534 個のうち、フィルタリングにより 25,764 個の信頼性が高いプローブが得られた。このうち、発現変動(5倍以上/0.2倍以下)していたのは 2,109 遺伝子で、そのうち 7w から 1y にかけて変動したのは 196 遺伝子(増加/低下: 101/95)、1y から 1.5y にかけて変動したのは 2,009 遺伝子(977/1,032)、7w から 1y と 7w から 1.5y にかけて共通して変動していたのは 96 遺伝子であった。

Redox に関連する GO term を解析した結果、response to oxidative stress (RO:56 遺伝子)、oxygen and reactive oxygen species metabolic process (OR:79 遺伝子)、antioxidant activity (AA: 50 遺伝子)、nitric oxide metabolic process (NM: 14 遺伝子)、electron transport chain (ET: 11 遺伝子)、oxidoreductase activity (OA: 758 遺伝子)の 6 つの GO term が抽出された。これら 6 つの GO term に含まれる遺伝子は計 808 遺伝子であった。また、1 つの遺伝子に複数の GO が含まれているのは 160 遺伝子であった。このうち、発現変動していたのは 48 遺伝子でまた、変動した遺伝子では OA に属するものが 45 遺伝子と最も多く、OR が 5 遺伝子、RO が 3 遺伝子、antioxidant activity が 2 遺伝子で、NM と ET は変動していなかった。

(3) 病態モデルマウスの唾液分泌と酸化-抗酸化バランス

① 刺激全唾液流量の変化

自然加齢マウスでは、30w は Control (7w) に対し有意な増加を認めたが、1.5y では 30w と 1y に対して有意に減少していた(図 6a)。また、OVX マウスと TSOD マウスにおいても、それぞれの Control に対して有意な減少を認めた(図 6b, c)。

② 唾液・血清 8-OHdG の変化

自然加齢マウスの唾液と血清 8-OHdG は、7w、30w、1y で有意差は認められなかった。しかし、唾液 8-OHdG の 1.5y は 30w に対し有意に増加し、血清 8-OHdG の 1.5y は 7w と 30w に対し有意な増加を認めた(図 7a)。また、OVX マウスと TSOD マウスはそれぞれの Control に対して、唾液・血清ともに有意な増加を認めた(図 7b, c)。さらに、すべてのモデル動物の唾液と血清 8-OHdG の間には正の相関($R=0.84676$)を認めた。

(4) 唾液・血清 d-ROMs Test による酸化ストレスの変化

唾液 d-ROMs Test は、すべてのモデル動物で測定限界値以下であった。しかし、血清 d-ROMs Test では、自然加齢マウスの 1.5y は 7w と 30w に対して有意な増加を認めた(図 8a)。また、OVX マウスと TSOD マウスにおいてもそれぞれの Control に対して、有意な増加を認めた(図 8b, c)。

(5) 唾液・血清 BAP Test による抗酸化度の変化

唾液 BAP Test は、自然加齢マウスの 1.5y は 30w、1y に対して、血清は 7w、30w に対して、有意な減少を認めた(図 9a)。しかし、OVX マウスは唾液、血清ともに Control に対して有意差はなかった。また、TSOD マウスは唾液、血清ともに Control に対して有意な増加を認めた(図 9b, c)。さらに、すべてのモデル動物の唾液と血清 BAP 値の間には正の相関($R=0.67165$)を認めた。

(6) 病態モデルマウスの顎下腺の病理組織および蛍光免疫組織化学的観察

① H-E 染色による病理組織学的観察

自然加齢マウスの顎下腺体内は、7w の幼若で比較的大きな腺房細胞が、30w では成熟し腺体内が実質に富んだ発達した組織構造を示した(図 10a, b)。しかし、1y では間質部に脂肪様変性が生じ、1.5y には腺房細胞の萎縮とともに間質部の増大と一部に線維化および空胞化が認められるようになった(図 10c, d)。一方、OVX マウスでは Control に対し、明らかな組織構造の変化は認められなかった(図 10e, f)。また、TSOD マウスでは Control に対して、腺房細胞の萎縮傾向と間質部の増大を認めた(図 10g, h)。

② 蛍光免疫組織化学的観察

a) PCNA

自然加齢マウスの PCNA 陽性細胞は経時的に減少傾向を示し、1.5y での局在をほとんど認めなかった。また、OVX マウスと TSOD マウスにおいても Control に対し、PCNA 陽性細胞は減少していた。

b) TUNEL

自然加齢マウスの TUNEL 陽性細胞は 7w と 30w ではほとんど認められなかったが、1.5y では陽性細胞を多数認めた。また、OVX マウスと TSOD マウスにおいても Control に対し、TUNEL 陽性細胞の増加を認めた。

c) 8-OHdG

自然加齢マウスの 8-OHdG 陽性細胞は 7w、30w、1y ではごくわずかであったが、1.5y では多数の陽性細胞が認められた。また、OVX マウスと TSOD マウスも Control に対し、8-OHdG 陽性細胞の増加を認めた。

(図表)

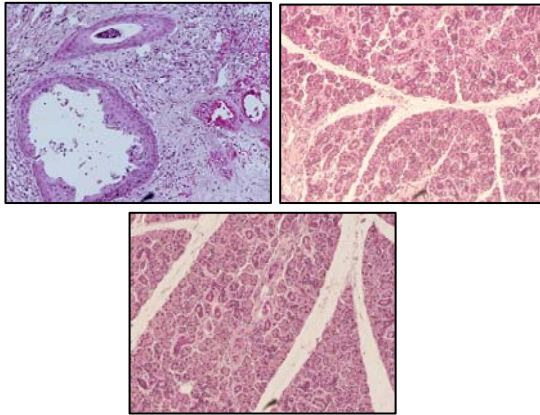


図 1. 病理組織の変化
(左上: D0, 右上: D7, 下: D14)

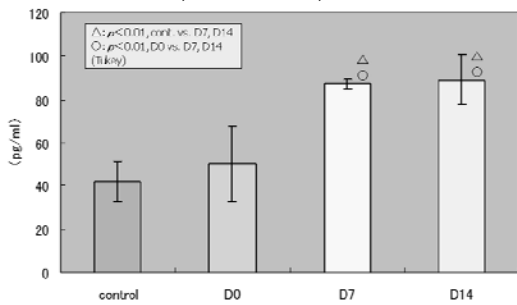


図 2. IL-1β

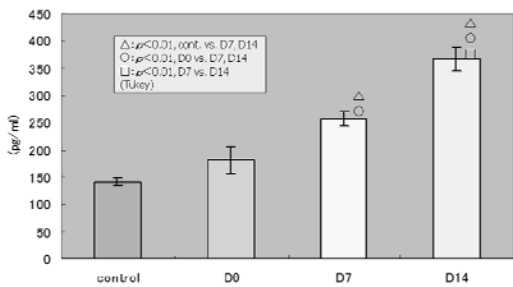


図 3. IL-6

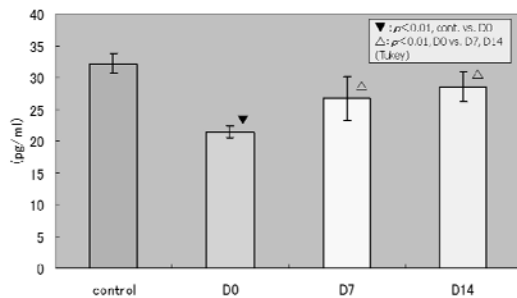


図 4. IFN-γ

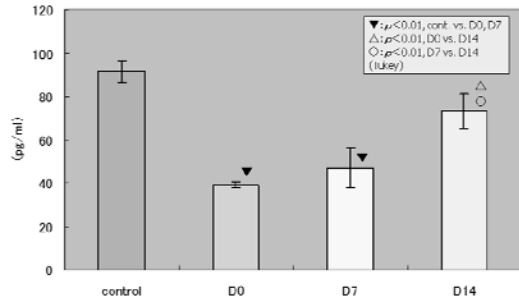
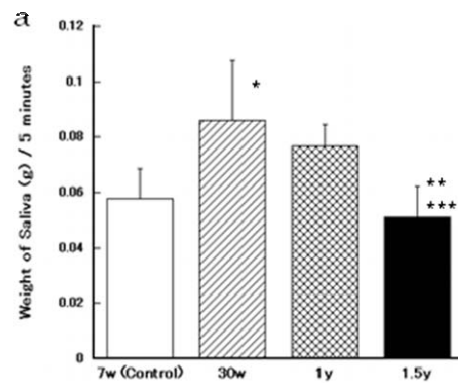


図 5. IL-10

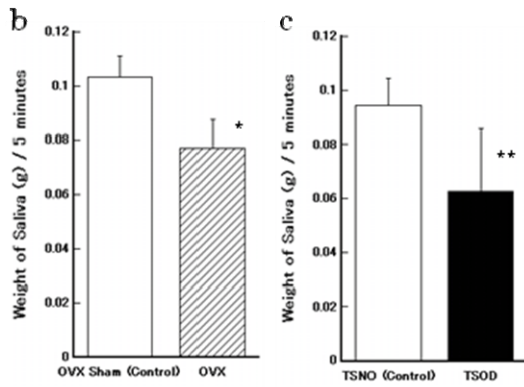
Gene Symbol	Description	Control	D0	D7	D14
Ap1b1	lysine-specific proteinase-1	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b2	lysine-specific proteinase-2	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b3	lysine-specific proteinase-3	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b4	lysine-specific proteinase-4	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b5	lysine-specific proteinase-5	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b6	lysine-specific proteinase-6	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b7	lysine-specific proteinase-7	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b8	lysine-specific proteinase-8	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b9	lysine-specific proteinase-9	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b10	lysine-specific proteinase-10	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b11	lysine-specific proteinase-11	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b12	lysine-specific proteinase-12	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b13	lysine-specific proteinase-13	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b14	lysine-specific proteinase-14	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b15	lysine-specific proteinase-15	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b16	lysine-specific proteinase-16	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b17	lysine-specific proteinase-17	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b18	lysine-specific proteinase-18	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b19	lysine-specific proteinase-19	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b20	lysine-specific proteinase-20	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b21	lysine-specific proteinase-21	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b22	lysine-specific proteinase-22	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b23	lysine-specific proteinase-23	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b24	lysine-specific proteinase-24	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b25	lysine-specific proteinase-25	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b26	lysine-specific proteinase-26	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b27	lysine-specific proteinase-27	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b28	lysine-specific proteinase-28	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b29	lysine-specific proteinase-29	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b30	lysine-specific proteinase-30	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b31	lysine-specific proteinase-31	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b32	lysine-specific proteinase-32	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b33	lysine-specific proteinase-33	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b34	lysine-specific proteinase-34	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b35	lysine-specific proteinase-35	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b36	lysine-specific proteinase-36	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b37	lysine-specific proteinase-37	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b38	lysine-specific proteinase-38	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b39	lysine-specific proteinase-39	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b40	lysine-specific proteinase-40	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b41	lysine-specific proteinase-41	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b42	lysine-specific proteinase-42	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b43	lysine-specific proteinase-43	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b44	lysine-specific proteinase-44	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b45	lysine-specific proteinase-45	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b46	lysine-specific proteinase-46	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b47	lysine-specific proteinase-47	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b48	lysine-specific proteinase-48	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b49	lysine-specific proteinase-49	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b50	lysine-specific proteinase-50	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b51	lysine-specific proteinase-51	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b52	lysine-specific proteinase-52	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b53	lysine-specific proteinase-53	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b54	lysine-specific proteinase-54	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b55	lysine-specific proteinase-55	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b56	lysine-specific proteinase-56	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b57	lysine-specific proteinase-57	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b58	lysine-specific proteinase-58	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b59	lysine-specific proteinase-59	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b60	lysine-specific proteinase-60	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b61	lysine-specific proteinase-61	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b62	lysine-specific proteinase-62	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b63	lysine-specific proteinase-63	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b64	lysine-specific proteinase-64	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b65	lysine-specific proteinase-65	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b66	lysine-specific proteinase-66	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b67	lysine-specific proteinase-67	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b68	lysine-specific proteinase-68	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b69	lysine-specific proteinase-69	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b70	lysine-specific proteinase-70	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b71	lysine-specific proteinase-71	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b72	lysine-specific proteinase-72	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b73	lysine-specific proteinase-73	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b74	lysine-specific proteinase-74	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b75	lysine-specific proteinase-75	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b76	lysine-specific proteinase-76	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b77	lysine-specific proteinase-77	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b78	lysine-specific proteinase-78	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b79	lysine-specific proteinase-79	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b80	lysine-specific proteinase-80	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b81	lysine-specific proteinase-81	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b82	lysine-specific proteinase-82	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b83	lysine-specific proteinase-83	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b84	lysine-specific proteinase-84	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b85	lysine-specific proteinase-85	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b86	lysine-specific proteinase-86	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b87	lysine-specific proteinase-87	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b88	lysine-specific proteinase-88	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b89	lysine-specific proteinase-89	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b90	lysine-specific proteinase-90	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b91	lysine-specific proteinase-91	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b92	lysine-specific proteinase-92	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b93	lysine-specific proteinase-93	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b94	lysine-specific proteinase-94	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b95	lysine-specific proteinase-95	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b96	lysine-specific proteinase-96	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b97	lysine-specific proteinase-97	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b98	lysine-specific proteinase-98	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b99	lysine-specific proteinase-99	28.0	4.0	4.0	0.0
Ap1b100	lysine-specific proteinase-100	28.0	4.0	4.0	0.0

表 1. Redox 関連遺伝子の発現変化



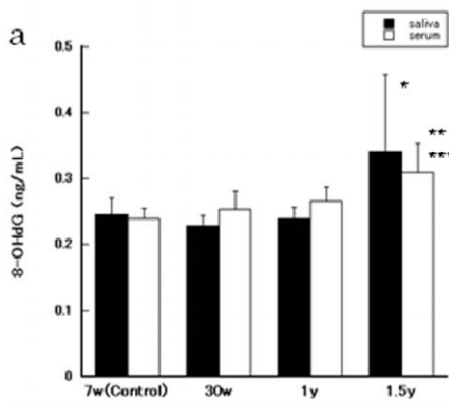
*: p<0.05 (7w VS. 30w), **: p<0.01 (30w VS. 1.5y),
***: p<0.001 (1y VS. 1.5y)

図 6. 刺激全唾液流量の変化
(a: 自然加齢マウス)



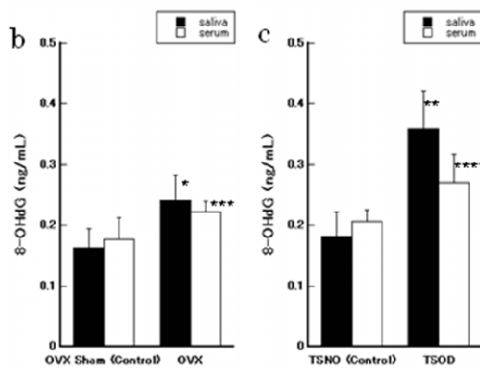
*: $p < 0.01$ (OVX Sham VS. OVX)
 **: $p < 0.05$ (TSNO VS. TSOD)

図 6. 刺激全唾液流量の変化



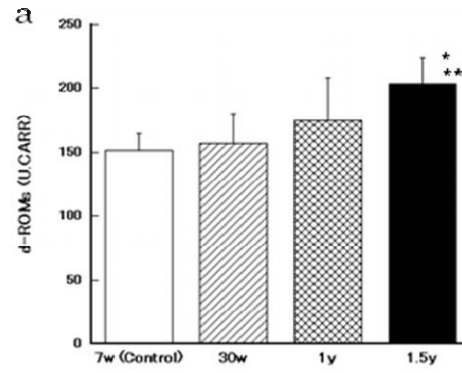
唾液 *: $p < 0.05$ (30w VS. 1.5y)
 血清 **: $p < 0.01$ (7w VS. 1.5y)
 ***: $p < 0.05$ (30w VS. 1.5y)

図 7. 唾液・血清 8-OHdG の変化 (a: 自然加齢マウス)



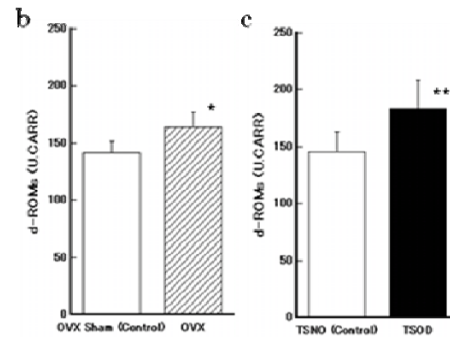
唾液 *: $p < 0.05$ (OVX Sham VS. OVX)
 血清 ***: $p < 0.05$ (OVX Sham VS. OVX)
 唾液 **: $p < 0.01$ (TSNO VS. TSOD)
 血清 ****: $p < 0.05$ (TSNO VS. TSOD)

図 7. 唾液・血清 8-OHdG の変化 (b: 卵巣摘出マウス, c: 糖尿病マウス)



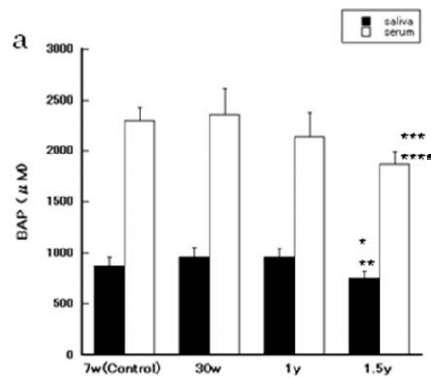
*: $p < 0.05$ (7w VS. 1.5y),
 **: $p < 0.05$ (30w VS. 1.5y)

図 8. 血清 d-ROMs Test による酸化ストレスの変化 (a: 自然加齢マウス)



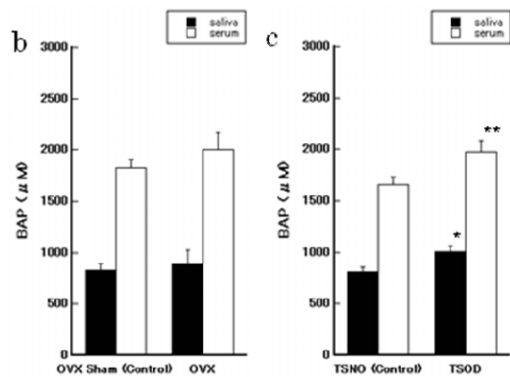
*: $p < 0.05$ (OVX Sham VS. OVX),
 **: $p < 0.05$ (TSNO VS. TSOD)

図 8. 血清 d-ROMs Test による酸化ストレスの変化 (b: 卵巣摘出マウス, c: 糖尿病マウス)



唾液 *: $p < 0.01$ (30w VS. 1.5y)
 **: $p < 0.01$ (1y VS. 1.5y)
 血清 ***: $p < 0.05$ (7w VS. 1.5y)
 ****: $p < 0.01$ (30w VS. 1.5y)

図 9. 唾液・血清 BAP Test による抗酸化度の変化 (a: 自然加齢マウス)



唾液 *:p<0.01 (TSNO VS. TSOD)

血清 **:p<0.01 (TSNO VS. TSOD)

図 9. 唾液・血清 BAP Test による抗酸化度の変化

(b: 卵巣摘出マウス, c: 糖尿病マウス)

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 0 件)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 松野智宣、山内由隆、橋本典也、澤田晋一、秋吉一成、佐藤田鶴子、オステオポンチン由来SVVYGLRペプチドの標的療法によるラット唾液腺の組織再生促進効果について、第7回日本再生歯科医学会、平成21年9月10日
- ② 山内由隆、松野智宣、小俣和彦、米山勇哉、佐藤田鶴子、マウス顎下腺におけるRedox 関連遺伝子と加齢性組織変化の関連について、第9回日本抗加齢医学会、平成21年5月29日
- ③ 松野智宣、山内由隆、中原 貴、橋本典也、澤田晋一、秋吉一成、佐藤田鶴子、口腔乾燥症に対するペプチドを用いた標的治療～ラット唾液腺の組織再生促進効果～、第9回日本抗加齢医学会総会、平成21年5月28日
- ④ 山内由隆、松野智宣、小俣和彦、米山勇哉、佐藤田鶴子、マウス顎下腺の加齢性組織変化とサイトカイン変動について、第63回日本口腔科学会、平成21年4月17日
- ⑤ 松野智宣、山内由隆、橋本典也、小俣和彦、佐藤田鶴子、SVVYGLRペプチドを用いたラット唾液腺の組織再生促進効果、第63回日本口腔科学会、平成21年4月17日
- ⑥ 山内由隆、松野智宣、小俣和彦、佐藤田鶴子、マウス顎下腺の加齢性組織変化とRedox関連遺伝子の発現変化について、第6回日本再生歯科医学会、平成20年9月12日
- ⑦ 松野智宣、山内由隆、小俣和彦、橋本典也、

佐藤 聡、鈴木哲朗、佐藤田鶴子、加齢に伴うマウス顎下腺体の病態変化とマイクロアレイによる遺伝子発現の検討、第29回日本炎症・再生学会、平成20年7月9日

- ⑧ 山内由隆、松野智宣、小俣和彦、佐藤田鶴子、マウス顎下腺体の加齢性変化の検討—マイクロアレイによる遺伝子発現変化とサイトカインの網羅的解析、第28回日本歯科薬物療法学会、平成20年6月22日
- ⑨ 松野智宣、山内由隆、小俣和彦、佐藤田鶴子、唾液分泌障害ラットの再生にともなう炎症性サイトカインの変動、第28回日本炎症・再生学会、平成19年8月2日
- ⑩ 山内由隆、松野智宣、小俣和彦、佐藤田鶴子、唾液分泌障害ラットにおける炎症病態の解析—炎症性サイトカインの経時的変化、第27回日本歯科薬物療法学会、平成19年6月22日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松野 智宣 (MATSUNO TOMONORI)
日本歯科大学・生命歯学部・准教授
研究者番号：80199827

(2) 研究分担者

佐藤 田鶴子 (SATO TAZUKO)
日本歯科大学・生命歯学部・教授
研究者番号：40095138
小俣 和彦 (OMATA KAZUHIKO)
日本歯科大学・生命歯学部・助教
研究者番号：00434142
橋本 典也 (HASHIMOTO YOSHIYA)
大阪歯科大学・歯学部・助教
研究者番号：20228430
鈴木 哲朗 (SUZUKI TETSURO)
国立感染症研究所・ウイルス第2部・室長
研究者番号：00250184
佐藤 聡 (SATO SO)
日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授
研究者番号：70235357