

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10138

研究課題名(和文) Ebi3-/-マウスを用いた混合感染肺炎モデルにおけるIL-35の役割について

研究課題名(英文) Role of IL-35 in pneumonia model mixed infected with Streptococcus pneumoniae and Porphyromonas gingivalis in Ebi3-/- mice.

研究代表者

三谷 章雄(MITANI, Akio)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：50329611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Ebi3-/-マウスを用い歯周病原細菌と肺炎球菌による混合感染肺炎モデルマウスにて、IL-35関連免疫応答に関する研究を行った。その結果、混合感染群において野生型マウスと比較し、Ebi3-/-マウスではIL-10、TGF- $\beta$ の産生が阻害されTreg細胞の免疫抑制機能が低下し、IL-35と拮抗作用を示すIL-17の産生が有意に増加した。また、肺炎球菌単独感染群において両マウスで間質の肥厚及び炎症性細胞の浸潤を認めた。さらに、混合感染群において野生型マウスと比較し、Ebi3-/-マウスでは顕著な間質の肥厚及び炎症性細胞の浸潤を認めた。IL-35は誤嚥性肺炎の病態悪化を抑制す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

超高齢社会である本国において、高齢者における誤嚥性肺炎の罹患率は年々増加傾向にあり、誤嚥性肺炎を含めた肺炎による死者数は増加している。本研究において、歯周病が誤嚥性肺炎の病態悪化を助長したことから、さらにEbi3-/-マウスを用いた混合感染肺炎モデルにおけるIL-35の役割について研究を進めたところ、IL-35が歯周病と誤嚥性肺炎の混合感染における病態悪化を抑制する可能性が示唆された。このことにより、IL-35関連サイトカイン・ネットワークにおける免疫調節が誤嚥性肺炎の予防・治療にフィードバックでき、ひいては、高齢者における誤嚥性肺炎の死者数を軽減しうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied IL-35-related immune responses in mice model of mixed infection with periodontal pathogens and Streptococcus pneumoniae using Ebi3 knockout (KO) mice.

IL-10 and TGF- $\beta$  protein productions in mixed infection group of Ebi3 KO mice were significantly decreased compared with mixed infection group of WT mice. IL-17 protein production in mixed infection group of Ebi3 KO mice was significantly increased compared with mixed infection group of WT mice by suppressing the function of Treg cells. In addition, in *S. pneumoniae* infected group, inflammatory findings such as interstitial thickening and inflammatory cell infiltration were observed in both WT and Ebi3 KO mice. Furthermore, in mixed infection group of Ebi3 KO mice showed obvious interstitial thickening and inflammatory cell infiltration compared with mixed infection group of WT mice. IL-35 may suppress the worsening of pathophysiology in aspiration pneumonia.

研究分野：医歯薬学，歯周病学

キーワード：歯周病と肺炎 誤嚥性肺炎 *S. pneumoniae* *P. gingivalis* IL-17 IL-35

1. 研究開始当初の背景

肺炎は日本における死因の中で3番目に多く、特に高齢者において多発しているのが誤嚥性肺炎である。これまでに誤嚥性肺炎と歯周病の関係性は疫学的には一部証明されているが、その関係機序を調べた報告は少なく、免疫応答、特にTh17およびTreg関連サイトカインの役割に関連した報告はほとんどされていない。また、歯周病原細菌のみの感染で誤嚥性肺炎が起きることは考え難く、歯周病原細菌と肺炎球菌の混合感染による肺炎モデルマウスにおける免疫応答を解析する事で、肺炎の免疫応答を中心とした病態解明の一助となるだけでなく、歯周病との関係性を免疫細菌学的見地から詳細に解析することで誤嚥性肺炎の発生機序を明らかにする。

2. 研究の目的

歯周病と誤嚥性肺炎の関連について疫学的な研究を中心に報告されているが、その関連機序については未だ不明な点も多い。そこでTregが抑制されている*Ebi3*<sup>-/-</sup>マウスを用い、歯周病原細菌と肺炎球菌の混合感染による実験的肺炎を惹起し、IL-35を中心とした免疫制御機構の役割を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

8-12週令の雄性C57BL/6野生型マウスと*Ebi3*<sup>-/-</sup>マウスにおいて、*Streptococcus pneumoniae*(S.p)と*Porphyromonas gingivalis*(P.g)培養上清を経気道感染させ、混合感染肺炎モデルマウスを作成した。感染4日後に各種サンプルを回収し、IL-35に関連する免疫応答について解析した。

4. 研究成果

(1) 感染3日後以降から生存率の変化を認め、混合感染群において、C57BL/6野生型マウスと比較し*Ebi3*<sup>-/-</sup>マウスでは、より低い生存率を認めた(表1)

表1. 生存率

		日数						
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
生存数	C57BL/6 野生型マウス							
	Sp	7	7	7	7	7	6	4
	混合感染	7	7	6	5	5	4	4
	<i>Ebi3</i> <sup>-/-</sup> マウス							
	Sp	7	7	6	6	6	5	4
	混合感染	7	7	5	4	4	3	2

(2) HE染色像にて、Control群と比較し、Sp群及び混合感染群では、顕著な炎症性細胞の浸潤と間質の肥厚を認めた(図1)。また、混合感染群において、C57BL/6野生型マウスと比較し*Ebi3*<sup>-/-</sup>マウスでは顕著な炎症性細胞の浸潤と間質の肥厚を認めた。(図1)

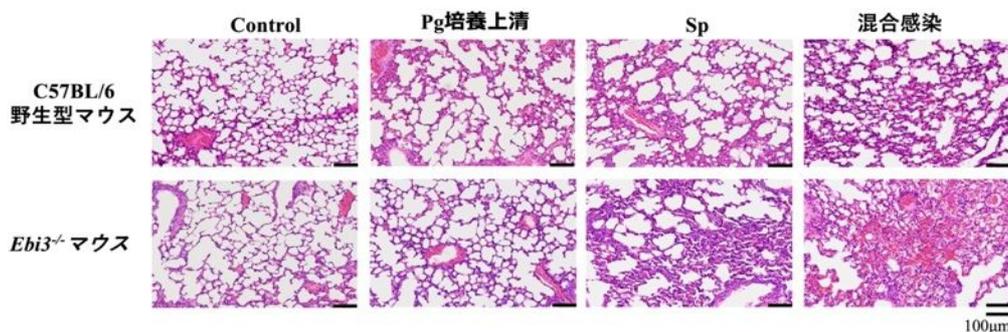


図1. HE染色像

(3) qPCR 法での解析結果より、C57BL/6 野生型マウスの混合感染群と比較し、同群の *Ebi3*<sup>-/-</sup> マウスで Del-1 と TGF-β1 の遺伝子発現が有意に減少した (表 2)。

**表 2. mRNA 発現 (qPCR)**

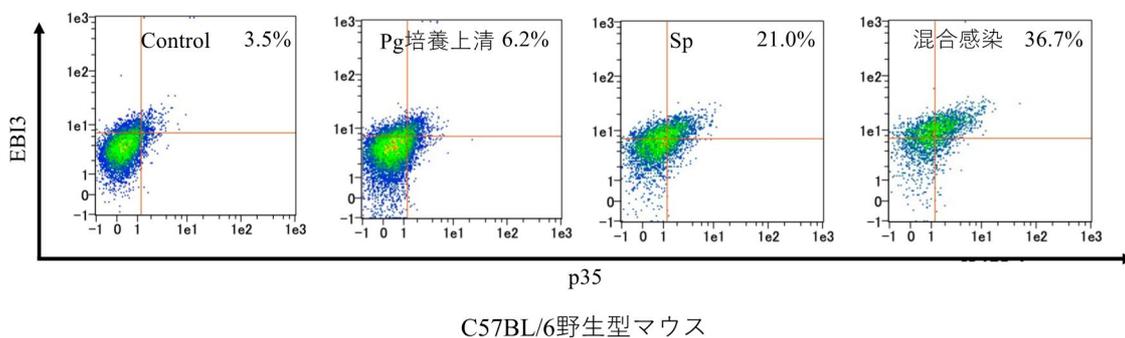
	C57BL/6野生型マウス				<i>Ebi3</i> <sup>-/-</sup> マウス			
	Control	Pg培養上清	Sp	混合感染	Control	Pg培養上清	Sp	混合感染
Del-1	1.28±0.84	3.64±1.43	4.00±0.96	9.70±1.10	2.21±0.31	1.17±0.29	1.72±0.20	2.19±0.31
TGF-β1	1.27±0.86	3.84±2.07	6.51±2.61	11.02±0.20	5.80±2.20	3.67±0.62	2.85±0.51	8.38±0.26

(4) ELISA 法での解析結果より、C57BL/6 野生型マウスの混合感染群と比較し、同群の *Ebi3*<sup>-/-</sup> マウスで IL-17 産生が有意に増加していた (表 3)。また、IL-10 と TGF-β1 産生は C57BL/6 野生型マウスの混合感染群と比較し、同群の *Ebi3*<sup>-/-</sup> マウスで有意に減少していた (表 3)。さらに、C57BL/6 野生型マウスにおける IL-35 産生は、Control 群及び Sp 群と比較し、混合感染群において有意に増加をした (表 3)。

**表 3. ELISA 結果**

	C57BL/6野生型マウス				<i>Ebi3</i> <sup>-/-</sup> マウス			
	Control	Pg培養上清	Sp	混合感染	Control	Pg培養上清	Sp	混合感染
IL-35 (ng/ml)	12.40±2.29	23.67±1.65	26.30±1.22	34.20±0.44				
IL-10 (pg/ml)			116.90±100.4	347.8±89.07			133.4±73.02	47.72±16.82
TGF-β1 (ng/ml)	2.24±0.15	2.28±0.44	3.56±2.23	10.09±2.78	2.19±0.14	1.96±0.07	2.17±0.11	2.06±0.64
IL-17 (pg/ml)	4.82±2.60	3.25±2.27	4.37±2.91	24.85±7.82	2.03±0.44	4.16±4.12	8.30±4.74	65.05±10.33

(5) FACS での解析結果より、C57BL/6 野生型マウスにおいて Control 群と比較し混合感染群において IL-35 産生細胞が増加していた (図 2)。



**図 2. FACS 解析結果 (p35<sup>+</sup>EB13<sup>+</sup> in T cells(%))**

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Mitani Akio, Matsuura Takato, Aino Makoto, Hayashi Jun ichiro, Nishida Eisaku, Hori Miki, Kikuchi Takeshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Effectiveness of novel oral hygiene instruction avoiding inattentional blindness using an application for unique plaque control record calculation: A randomized clinical trial	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 458 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.13236	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 Goto Hisashi, Kikuchi Takeshi, Takayanagi Yuhei, Kamiya Yosuke, Suzuki Yuki, Kawamura Shotaro, Sawada Noritaka, Hayashi Jun ichiro, Mitani Akio	4. 巻 50
2. 論文標題 <i>Ebi3</i> knockout aggravates experimental periodontitis via Th17 polarization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Periodontology	6. 最初と最後の頁 1406 ~ 1418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpe.13859	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 Hayashi Jun ichiro, Ono Kohta, Iwamura Yuki, Sasaki Yasuyuki, Ohno Tasuku, Goto Ryoma, Nishida Eisaku, Yamamoto Genta, Kikuchi Takeshi, Higuchi Naoya, Mitani Akio, Fukuda Mitsuo	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Suppression of subgingival bacteria by antimicrobial photodynamic therapy using transgingival irradiation: A randomized clinical trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	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) 10.1002/JPER.23-0328	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 HATTORI Koji, WATANABE Akiko, TAKAGI Hiroshi, HOTTA Naokazu, YASHIRO Youichi, GOTO Ryoma, SAWADA Noritaka, YAMAMOTO Genta, MITANI Akio, HASEGAWA Seiji	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of a Mouthwash Containing Plant Extracts on Gingivitis and Halitosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1625/jcam.20.1	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 -

1. 著者名 Takashiba Shogo	4. 巻 62
2. 論文標題 Periodontal Therapy and Development of Certified Periodontist for New Era of Japan with Aging Society	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology)	6. 最初と最後の頁 129 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2329/perio.62.129	査読の有無 無
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 Kuwada Chiaki, Kikuchi Takeshi, Kato Akiko, Naitoh Munetaka, Kise Yoshitaka, Mitani Akio, Honda Masaki, Ariji Eiichiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Unusual imaging appearance of cemental tear in the maxillary first molar on cone beam computed tomography: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Australian Endodontic Journal	6. 最初と最後の頁 157 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aej.12810	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 Kondo Shun, Kojima Kento, Nakamura Nobuhisa, Miyabe Megumi, Kikuchi Takeshi, Ohno Tasuku, Sawada Noritaka, Minato Tomomi, Saiki Tomokazu, Ito Mizuho, Sasajima Sachiko, Matsubara Tatsuaki, Mitani Akio, Naruse Keiko	4. 巻 58
2. 論文標題 Increased expression of angiopoietin like protein 4 regulates matrix metalloproteinase 13 expression in <i>Porphyromonas gingivalis</i> lipopolysaccharides stimulated gingival fibroblasts and ligature induced experimental periodontitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 43 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.13067	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 Suzuki Yuki, Kikuchi Takeshi, Goto Hisashi, Takayanagi Yuhei, Kawamura Shotaro, Sawada Noritaka, Naiki Yoshikazu, Kondo Hisataka, Hayashi Jun-ichiro, Hasegawa Yoshiaki, Mitani Akio	4. 巻 23
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis Fimbriae Induce Osteoclastogenesis via Toll-like Receptors in RAW264 Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 15293 ~ 15293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232315293	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 Tobita Morikuni, Masubuchi Yosuke, Ogata Yorimasa, Mitani Akio, Kikuchi Takeshi, Toriumi Taku, Montenegro Raudales Jorge Luis, Mizuno Hiroshi, Suzuki Yuki, Wakana Keiko, Yoneda Hikari, Kamijo Reika, Kino-oka Masahiro, Morio Tomohiro, Okada Kiyoshi, Murakami Shinya, Honda Masaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Study protocol for periodontal tissue regeneration with a mixture of autologous adipose-derived stem cells and platelet rich plasma: A multicenter, randomized, open-label clinical trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 436 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2022.09.008	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 Takeshi, Hayashi Jun-ichiro, Mitani Akio	4. 巻 12
2. 論文標題 Next-Generation Examination, Diagnosis, and Personalized Medicine in Periodontal Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 1743 ~ 1743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm12101743	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 Kato Akiko, Naitoh Munetaka, Inagaki Koji, Yamamoto Genta, Ariji Eiichiro, Mitani Akio, Honda Masaki	4. 巻 64
2. 論文標題 Multiple assessment of molars with hypercementosis lost due to periodontitis using X-ray micro-computed tomography, electron microprobe analysis, and histological sections	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 259 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.02.003	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 Oya Yukie, Inagaki Koji, Tokumaru Keiji, Watanabe Toshiyuki, Segawa Nobuhiro, Yamamoto Yohei, Takaki Shinsuke, Nimi Takahiro, Okai Makoto, Uchibori Noriyasu, Tabuchi Takahiro, Mitani Akio, Nagao Toru	4. 巻 10
2. 論文標題 Smoking Status and Risk Awareness of Heated Tobacco Product Use among General Dental Practitioners Belonging to the Aichi Dental Association, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 2346 ~ 2346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare10122346	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 Higuchi Naoya, Hayashi Jun-ichiro, Fujita Masanori, Iwamura Yuki, Sasaki Yasuyuki, Goto Ryoma, Ohno Tasuku, Nishida Eisaku, Yamamoto Genta, Kikuchi Takeshi, Mitani Akio, Fukuda Mitsuo	4. 巻 22
2. 論文標題 Photodynamic Inactivation of an Endodontic Bacteria Using Diode Laser and Indocyanine Green-Loaded Nanosphere	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8384 ~ 8384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168384	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 Inagaki Koji, Kikuchi Takeshi, Noguchi Toshihide, Mitani Akio, Naruse Keiko, Matsubara Tatsuaki	4. 巻 12
2. 論文標題 A large-scale observational study to investigate the current status of diabetic complications and their prevention in Japan (JDCP study 6): baseline dental and oral findings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 52 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00465-3	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 Hata Masaki, Omi Maiko, Kobayashi Yasuko, Nakamura Nobuhisa, Miyabe Megumi, Ito Mizuho, Ohno Tasuku, Imanishi Yuka, Himeno Tatsuhito, Kamiya Hideki, Nakamura Jiro, Miyachi Hitoshi, Ozawa Shogo, Miyazawa Ken, Mitani Akio, Nagao Toru, Goto Shigemi, Takebe Jun, Matsubara Tatsuaki, Naruse Keiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Sustainable Effects of Human Dental Pulp Stem Cell Transplantation on Diabetic Polyneuropathy in Streptozotocine-Induced Type 1 Diabetes Model Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2473 ~ 2473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10092473	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 Okabe Teppei, Kamiya Yosuke, Kikuchi Takeshi, Goto Hisashi, Umemura Masayuki, Suzuki Yuki, Sugita Yoshihiko, Naiki Yoshikazu, Hasegawa Yoshiaki, Hayashi Jun-ichiro, Kawamura Shotaro, Sawada Noritaka, Takayanagi Yuhei, Fujimura Takeki, Higuchi Naoya, Mitani Akio	4. 巻 22
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis Components/Secretions Synergistically Enhance Pneumonia Caused by Streptococcus pneumoniae in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12704 ~ 12704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222312704	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 Maesako Mayumi, Kishimoto Takafumi, Tomoda Shigetaka, Horie Taku, Yamada Mitsuyoshi, Iwawaki Rika, Odagiri Yukari, Sakuma Keiko, Inoue Kazuho, Takeguchi Ayumi, Suzuki Miki, Mitani Akio, Fujitani Morioki	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluation of the Repolished Surface Properties of a Resin Composite Employing Structural Coloration Technology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 7280 ~ 7280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14237280	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 菊池 毅、三谷 章雄	4. 巻 64
2. 論文標題 糖尿病患者における歯肉増殖を伴う慢性歯周炎に対して歯周基本治療を行った1症例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科保存学雑誌	6. 最初と最後の頁 74 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11471/shikahozon.64.74	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 Kamiya Yosuke, Kikuchi Takeshi, Goto Hisashi, Okabe Iichiro, Takayanagi Yuhei, Suzuki Yuki, Sawada Noritaka, Okabe Teppei, Suzuki Yuki, Kondo Shun, Hayashi Jun-ichiro, Mitani Akio	4. 巻 21
2. 論文標題 IL-35 and RANKL Synergistically Induce Osteoclastogenesis in RAW264 Mouse Monocytic Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2069 ~ 2069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21062069	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 古市保志、根本英二、山田聡、吉江弘正、多部田康一、富田幸代、齋藤淳、片桐さやか、和泉雄一、新田浩、稲垣幸司、岩田隆紀、沼部幸博、山本松男、吉成伸夫、藤田剛、栗原英見、西村英紀、永田俊彦、湯本浩通、内藤徹、菊池毅、野口和行、伊藤公一、村上伸也、西村理明、田嶋尚子、野口俊英、三谷章雄、成瀬桂子、松原達昭、川浪雅光、根岸淳	4. 巻 63
2. 論文標題 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究ベースライン時の口腔所見JDCP study 6	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 195 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11213/tonyoby.63.195	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 Mizukuchi Takashi, Naitoh Munetaka, Hishikawa Toshimitsu, Nishida Satoshi, Mitani Akio, Ariji Eiichiro, Koyama Shuji	4. 巻 37
2. 論文標題 Automatic measurement of mandibular cortical bone width on cone-beam computed tomography images	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 412 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-020-00469-4	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 Kato A, Hishikawa T, Inagaki K, Yamamoto G, Mitani A, Honda M.	4. 巻 55
2. 論文標題 Evaluation of root morphology of maxillary and mandibular second molars lost due to periodontitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 753-761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12764.	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 Nishikawa Toru, Suzuki Yuki, Sawada Noritaka, Kobayashi Yasuko, Nakamura Nobuhisa, Miyabe Megumi, Miyajima Shin ichi, Adachi Kei, Minato Tomomi, Mizutani Makoto, Toriumi Taku, Ohno Norikazu, Kikuchi Takeshi, Honda Masaki, Noguchi Toshihide, Mitani Akio, Matsubara Tatsuaki, Naruse Keiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Therapeutic potential for insulin on type?1 diabetes associated periodontitis: Analysis of experimental periodontitis in streptozotocin induced diabetic rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1482 ~ 1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13276	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 Sawada Noritaka, Adachi Kei, Nakamura Nobuhisa, Miyabe Megumi, Ito Mizuho, Kobayashi Shuichiro, Miyajima Shin-ichi, Suzuki Yuki, Kikuchi Takeshi, Mizutani Makoto, Toriumi Taku, Honda Masaki, Mitani Akio, Matsubara Tatsuaki, Naruse Keiko	4. 巻 2020
2. 論文標題 Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Liraglutide Ameliorates the Development of Periodontitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	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) 10.1155/2020/8843310	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 Takayanagi Yuhei, Kikuchi Takeshi, Hasegawa Yoshiaki, Naiki Yoshikazu, Goto Hisashi, Okada Kousuke, Okabe Iichiro, Kamiya Yosuke, Suzuki Yuki, Sawada Noritaka, Okabe Teppei, Suzuki Yuki, Kondo Shun, Ohno Tasuku, Hayashi Jun-Ichiro, Mitani Akio	4. 巻 9
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis Mfa1 Induces Chemokine and Cell Adhesion Molecules in Mouse Gingival Fibroblasts via Toll-Like Receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4004 ~ 4004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9124004	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 Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Mitani A, Naruse K et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 A large-scale observational study to investigate the current status of diabetic complications and their prevention in Japan (JDCP study 6): baseline dental and oral findings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 52 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00465-3	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 Goto Ryoma, Nishida Eisaku, Kobayashi Shuichiro, Aino Makoto, Ohno Tasuku, Iwamura Yuki, Kikuchi Takeshi, Hayashi Jun-ichiro, Yamamoto Genta, Asakura Masaki, Mitani Akio	4. 巻 22
2. 論文標題 Gelatin Methacryloyl?Riboflavin (GelMA?RF) Hydrogels for Bone Regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1635 ~ 1635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22041635	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 Inoue Yuki, Hatanaka Kazu, Yamamoto Tadashi, Hirata Takahisa, Minabe Masato, Yamamoto Tatsuo, Naito Toru, Yamamoto Matsuo, Sato Shuichi, Ishihata Hiroshi, Inagaki Koji, Mitani Akio, Nakashima Keisuke, Urushihara Joji, Takashiba Shogo	4. 巻 61
2. 論文標題 Reference values of periodontal inflamed surface area as a clinical index determined by a multicenter retrospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology)	6. 最初と最後の頁 159 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2329/perio.61.159	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35件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 川村翔太郎, 後藤久嗣, 岡部徹平, 菊池毅, 長谷川義明, 高柳結平, 澤田憲孝, 鈴木祐希, 林潤一郎, 三谷章雄
2. 発表標題 Ebi3-/-マウスを用いた混合感染肺炎モデルにおけるIL-35の役割
3. 学会等名 日本歯周病学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 林香里, 田淵雅子, 高橋美文, 菊池毅, 三谷章雄, 宮澤健, 後藤滋己
2. 発表標題 チームアプローチよりガミースマイルを改善した上下顎前突症例
3. 学会等名 愛知学院大学歯学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 樋口直也, 藤田将典, 井口皓一郎, 小野皓大, 林潤一郎, 三谷章雄, 福田光男, 諸富孝彦
2. 発表標題 抗菌光線力学療法によるCandida albicans の殺菌効果
3. 学会等名 愛知学院大学歯学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小島健人, 中村信久, 澤田憲孝, 近藤駿, 菊池毅, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 笹島沙知子, 斉木智一, 湊智美, 三谷章雄, 成瀬桂子
2. 発表標題 エピゲノムを介した糖尿病における歯周病増悪のメカニズムの解明
3. 学会等名 糖尿病合併症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤駿, 澤田憲孝, 小島健人, 笹島沙知子, 湊智美, 中村信久, 菊池毅, 鈴木佑基, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 三谷章雄, 成瀬桂子
2. 発表標題 メタボリックシンドローム合併歯周炎に対するGLP-1受容体作動薬の効果-Zucker fattyラットを用いた検討-
3. 学会等名 日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 樋口直也, 藤田将典, 小野皓大, 林潤一郎, 三谷章雄, 福田光男, 諸富孝彦
2. 発表標題 インドシアニングリーン封入ナノ粒子と半導体レーザーを用いた抗菌光線力学療法のCandida albicans に対する殺菌効果
3. 学会等名 日本歯科保存学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野皓大, 林潤一郎, 岩村侑樹, 樋口直也, 西田英作, 菊池毅, 三谷章雄, 福田光男
2. 発表標題 インドシアニンググリーン封入ナノ粒子と半導体レーザーを用いた抗菌光線力学療法の歯周病バイオフィルムに対する殺菌効果
3. 学会等名 日本レーザー歯学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部幸治, 渡邊明子, 高木 寛, 堀田直和, 八代洋一, 長谷川靖司, 後藤亮真, 澤田憲孝, 山本弦太, 三谷章雄
2. 発表標題 植物エキスを配合した洗口液による歯肉炎及び口臭の改善作用
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤瑞穂, 中村信久, 小林泰子, 宮部愛, 山本弦太, 菊池毅, 島中瑞季, 島崎義浩, 稲垣幸司, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 メタボリックシンドロームと歯周病との関連について
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上野大輔, 菊池毅, 三谷章雄, 児玉利郎, 辰巳順一, 高橋慶壮
2. 発表標題 GRADEアプローチを用いた診療ガイドライン策定の試み - CQ6 インプラント周囲炎骨内欠損の外科的処置に有効な骨補填材はありますか?
3. 学会等名 第65回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤駿, 澤田憲孝, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 小島健人, 菊池毅, 三谷章雄, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周炎において誘導されるAngiopoietin-like protein(ANGPTL)4はMatrix metalloproteinase(MMP)13の発現を増加させる
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会学
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木祐希, 菊池毅, 長谷川義明, 高柳結平, 後藤久嗣, 内記良一, 澤田憲孝, 岡部徹平, 川村翔太郎, 林潤一郎, 三谷章雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis由来Mfa1線毛の破骨細胞分化に与える影響の検討
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤田憲孝, 近藤駿, 小島健人, 笹島沙知子, 中村信久, 菊池毅, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 鈴木佑基, 湊智美, 三谷章雄, 成瀬桂子
2. 発表標題 メタボリックシンドローム合併歯周炎に対するGLP-1受容体作動薬の隣外作用 Zucker fatty ラットを用いた検討
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤久嗣, 菊池毅, 高柳結平, 鈴木祐希, 川村翔太郎, 澤田憲孝, 林潤一郎, 三谷章雄
2. 発表標題 Ebi3ノックアウトマウスではTh17への分極化により実験的歯周炎が増悪する
3. 学会等名 第157回日本歯科保存学会2022年度秋季学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林潤一郎, 小野皓大, 岩村侑樹, 樋口直也, 西田英作, 菊池毅, 三谷章雄, 福田光男
2. 発表標題 歯周ポケット外からの近赤外線レーザー照射を用いたaPDTはポケット内細菌を抑制する
3. 学会等名 第34回日本レーザー歯学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 小林周一郎, 鈴木佑基, 鈴木祐希, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 GLP-1の歯周炎抑制効果とそのメカニズムの解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡部徹平, 神谷洋介, 菊池毅, 後藤久嗣, 鈴木佑基, 岡部猪一郎, 高柳結平, 澤田憲孝, 鈴木祐希, 林潤一郎, 長谷川義明, 三谷章雄
2. 発表標題 歯周病原細菌と肺炎球菌を用いた肺炎モデルマウスにおける免疫応答の解析
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高柳結平, 菊池 毅, 長谷川義明, 後藤久嗣, 岡田康佑, 岡部猪一郎, 神谷洋介, 鈴木佑基, 澤田憲孝, 岡部徹平, 鈴木祐希, 近藤 駿, 大野 祐, 林 潤一郎, 三谷章雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis 由来Mfa1線毛のマウス歯肉線維芽細胞に対する免疫調節能および代謝調節能に関する研究
3. 学会等名 第154回春季日本歯科保存学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯島杏奈, 赤座誠文, 後藤亮真, 澤田憲孝, 山本弦太, 三谷章雄, 八代洋一
2. 発表標題 洗口液による口腔内環境の改善と細菌叢の変化
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高柳結平, 菊池 毅, 長谷川義明, 後藤久嗣, 岡田康佑, 岡部猪一郎, 神谷洋介, 鈴木佑基, 澤田憲孝, 岡部徹平, 鈴木祐希, 近藤 駿, 大野 祐, 林 潤一郎, 三谷章雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis 由来Mfa1線毛のマウス歯肉線維芽細胞に対する免疫調節能および代謝調節能に関する研究
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飛田護邦, 本田雅規, 小方頼昌, 三谷章雄, 菊池毅, 水野博司
2. 発表標題 脂肪組織幹細胞と多血小板血漿を用いた歯周組織再生の臨床研究実施状況と今後の課題
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立 圭, 鈴木佑基, 菊池 毅, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬柱子
2. 発表標題 GLP-1の降外作用による歯周炎抑制についての検討
3. 学会等名 第152回日本歯科保存学会2020年度春季学術大会 (神戸)(誌上開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三谷章雄
2. 発表標題 新しい歯周病の分類とは
3. 学会等名 第152回日本歯科保存学会2020年度春季学術大会 (神戸)(誌上開催) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神谷洋介, 菊池 毅, 後藤久嗣, 岡部猪一郎, 高柳結平, 鈴木佑基, 澤田憲孝, 岡部徹平, 鈴木祐希, 近藤 駿, 林潤一郎, 三谷章雄
2. 発表標題 IL-35はRAW264.7細胞におけるRANKL誘導性破骨細胞形成を促進する
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会 (福島) (web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋口直也, 佐々木康行, 藤田将典, 林潤一郎, 三谷章雄, 福田光男, 中田和彦
2. 発表標題 インドシアニングリーン封入ナノ粒子と半導体レーザーを用いた抗菌光線力学療法のEnterococcus faecalisバイオフィルムへの殺菌効果 (第2報) Live/Dead染色後の観察
3. 学会等名 第153回日本歯科保存学会2020年度秋季学術大会 (web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周炎に対するGLP-1受容体作動薬(Liraglutide)の効果
3. 学会等名 第33回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (福岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 小林周一郎, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周炎に対するGLP-1の治療効果とそのメカニズムの解明
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 (仙台)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sawada N, Adachi K, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Kobayashi S, Suzuki Y, Mizutani M, Toriumi T, Kikuchi T, Honda M, Mitani A, Matsubara T, Naruse K
2. 発表標題 Liraglutide improves periodontitis by the anti-inflammatory activities of GLP-1
3. 学会等名 The American Diabetes Association 's (ADA 's) 79th Scientific Sessions. (San Francisco) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋口直也, 佐々木康行, 藤田将典, 林潤一郎, 三谷章雄, 福田光男, 中田和彦
2. 発表標題 インドシアニングリーン封入ナノ粒子と半導体レーザーを用いた抗菌光線力学療法のEnterococcus faecalisバイオフィルムに対する殺菌効果
3. 学会等名 日本保存学会2019年度春季学術大会(金沢) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩村侑樹, 林潤一郎, 村上多恵子, 藤村岳樹, 高橋枝里, 佐々木康行, 御子柴茂太, 嶋崎義浩, 三谷章雄, 福田光男
2. 発表標題 ムチン分解による揮発性硫黄化合物産生に対するシアリダーゼの影響
3. 学会等名 日本口臭学会10周年記念学術大会(東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 御子柴茂太, 岩村侑樹, 林潤一郎, 佐藤聡太, 柳千登勢, 高橋枝里, 藤村岳樹, 村上多恵子, 三谷章雄, 福田光男
2. 発表標題 一過性の肝機能障害は口臭中のジメチルサルファイドに影響する
3. 学会等名 日本口臭学会10周年記念学術大会(東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 小林周一郎, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 歯周炎に対するGLP-1の抗炎症作用について
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会 (大阪)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤亮真, 西田英作, 小林周一郎, 相野 誠, 福田光男, 林 潤一郎, 山本弦太, 岩村侑樹, 大野 祐, 佐々木康行, 三谷章雄
2. 発表標題 GelMAを用いた再生治療における足場材料としての有用性について
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会学術大会(小倉)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤田憲孝, 足立圭, 中村信久, 宮部愛, 伊藤瑞穂, 小林周一郎, 鈴木佑基, 水谷誠, 鳥海拓, 菊池毅, 本田雅規, 三谷章雄, 松原達昭, 成瀬桂子
2. 発表標題 GLP-1の膝外作用による歯周炎抑制についての検討
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会年次学術集会 (小倉)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷洋介, 菊池 毅, 後藤久嗣, 岡部猪一郎, 高柳結平, 鈴木佑基, 澤田憲孝, 岡部徹平, 鈴木祐希, 近藤 駿, 林潤一郎, 三谷章雄
2. 発表標題 IL-35はRAW264.7細胞におけるRANKL誘導性破骨細胞形成を促進する
3. 学会等名 第14回日本歯周病学会中部地区大学・日本臨床歯周病学会中部支部合同研究会(名古屋)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 福井 次矢ら編 三谷章雄 他著	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2224
3. 書名 今日の治療指針 2024年版[デスク判] : 私はこう治療している	

1. 著者名 村上伸也, 申基喆, 齋藤淳, 山田聡 編; 三谷章雄ほか著	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 416
3. 書名 臨床歯周病学 第3版	

1. 著者名 沼部 幸博、齋藤 淳、梅田 誠 編; 三谷章雄ほか著	4. 発行年 2021年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 256
3. 書名 歯科衛生士講座 歯周病学 第5版	

1. 著者名 Kenneth S. Kornman、Maurizio S. Tonetti、村上伸也、日本歯周病学会、日本臨床歯周病学会	4. 発行年 2020年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 320
3. 書名 歯周病およびインプラント周囲組織の疾患と状態に関する新分類	

1. 著者名 山本弦太、宮澤 健(分担)三谷章雄(分担、編集委員)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 永末書店(京都)	5. 総ページ数 320
3. 書名 ザ・ペリオドントロジー第3版	

1. 著者名 三谷章雄, 菊池 毅(分担)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂(東京)	5. 総ページ数 348
3. 書名 糖尿病最新の治療 2019-2021	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>愛知学院大学歯学部 講座紹介 歯周病学講座【研究】  <a href="http://www.dent.aichi-gakuin.ac.jp/course/歯周病学講座/">http://www.dent.aichi-gakuin.ac.jp/course/歯周病学講座/</a></p>
---

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 毅  (Kikuchi Takeshi)  (40421242)	愛知学院大学・歯学部・准教授   (33902)	
研究分担者	長谷川 義明  (Hasegawa Yoshiaki)  (70460524)	愛知学院大学・歯学部・教授   (33902)	
研究分担者	梅村 正幸  (Umemura Masayuki)  (90359985)	琉球大学・熱帯生物圏研究センター・准教授   (18001)	

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	内記 良一  (Naiki Yoshikazu)  (10434622)	愛知学院大学・歯学部・講師    (33902)	変更:2022年4月1日 愛知医科大学 愛知学院大学

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