

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10369

研究課題名(和文) 海藻由来薬効成分フコイダンの口腔医療への新たな応用

研究課題名(英文) Properties of fucoidan sulfated polysaccharides that support clinical efficacy

研究代表者

岡 俊哉 (Oka, Shunya)

日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授

研究者番号：90213909

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)：有用生物材料であるフコイダンをあらたに口腔医療へ応用することを強く後押しする、細胞生物学的根拠を得るための研究を行った。フコイダンはグラム陰性菌に由来する内毒素、エンドトキシンを中和する、非ステロイド系抗炎症剤の標的酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX-1、COX-2)の活性阻害を示し、抗炎症作用を発揮可能である。コラゲナーゼ阻害活性を示し、フコイダンが皮膚老化の予防に役立つという主要な結果を中心にヒト培養細胞を用いた基礎実験からのデータを加えフコイダンの有用性を裏付ける多数の結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フコイダンは多様な生理作用を持つ上に海藻由来の天然成分であり極めて安全性も高い。特に高齢者の口腔内の健康維持や予防に最適な天然成分であるとの考えが確固たるものとなった。フコイダンの作用機序を基礎科学的な見地から解明を試みた研究の結果、内毒素の中和や代替ステロイド活性、ヒト培養細胞を用いた基礎実験から得られた結果はフコイダンの有用性を示している。得られた結果は口腔医療への新たな応用を推進するという形で社会に貢献可能と考えている。

研究成果の概要(英文)：Fucoidans are sulfated polysaccharides that are extracted from marine algae. These compounds have many useful activities, including antitumor effects, promotion of apoptosis of cancer cells, and antiviral, anti-inflammatory, and antiallergic actions. We have reported several cases of oral healthcare. The aim of this study was to examine the properties of fucoidans for use in oral healthcare. In this study, several key findings for fucoidans were revealed; possible binding to and neutralization of endotoxin (lipopolysaccharide) in an LAL assay; and COX-1 and/or COX-2 inhibitory activity; shows collagenase inhibitory activity, which is the main result that fucoidan is useful for the prevention of skin aging. Moreover, data from basic experiments using cultured human cells were added, and numerous results were obtained to support the usefulness of fucoidan.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：フコイダン エンドトキシン シクロオキシゲナーゼ 抗腫瘍作用 オーラルヘルスケア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景：

フコイダンとは海藻に含まれる硫酸化多糖類である。以前から知られていた海藻の薬理効果の主成分でもあり、抗腫瘍効果、がん細胞のアポトーシス促進、免疫活性化作用、抗HIV作用を筆頭とする抗ウイルス作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、コレステロールならびに血圧低下作用など、極めて多様な作用が報告されている。特に医療分野で注目・期待されているフコイダンの有用性は抗腫瘍作用である。さらに酵素反応により低分子化したフコイダンでは更に抗腫瘍作用が効果的であったり、抗がん剤の作用を増強するなどの*in vitro*での研究報告が多数ある(Zhang *et al.* 2013)。臨床医療分野では、がん患者へのサプリメントとして使用される場面が多く、抗がん剤の作用増強と副作用軽減の形で有用性を示す論文が発表された(Takahashi *et al.* 2018)。フコイダンの有用性を新たに口腔医療に応用する試みは研究協力者である螺良修一先生(螺良歯科医院、日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座)が初めて手がけたものである。フコイダン含有クリームやジェルを再発性アフタ、白板症、紅板症、扁平苔癬などの前がん病変や口唇ヘルペス、外傷などに用いることにより、顕著な改善がみられるなど口腔医療分野における多様かつ強力な有効性を示す臨床データが数多く得られている。これらの症例は国際誌に英文の論文として次々と報告されている(Tsubura *et al.* 2021; Tsubura and Suzuki 2017; Tsubura, Tsubura, and Waki 2012)。天然成分由来であるフコイダンがこれほど有効であるという臨床報告があるにもかかわらず、口腔医療分野では全くと言って良いほど認知されていない。その一因として作用機序が全く不明であること、すなわち有用性を裏付ける基礎科学的知見の裏付けがないことが挙げられた。フコイダンの作用機序を基礎科学的な見地から解明することで口腔医療に多大な貢献が可能であることを筆者は確信し、本研究テーマに取り掛かるに至った。

2. 研究の目的：

フコイダンの多様な生理作用についての報告を読み進める過程で、フコイダンは特に高齢者の口腔内の健康維持や予防に最適な天然成分であるとの考えが確固たるものとなった。代替ステロイド活性の測定や、正常ヒト初代培養細胞を用いた基礎実験により、その有効性を歯科医学界に明示して口腔医療への新たな応用を推進するという形で社会に貢献することを目指している。口腔領域分野における機能性食品の活用に関する研究や知見は極めて乏しい現状であり、フコイダンに関しては皆無と言える。そのような状況下、有用生物材料であるフコイダンをあらたに口腔医療へ応用すること(口腔がん治療・抑制、病変部位の早期修復、口腔内衛生環境の改善)を強く後押しする、確かな細胞生物学的根拠を得ることを目的として、由来および分子量の異なるフコイダンを用いて詳細な検証を続けている。得られた結果はいずれもフコイダンの有用性を裏付けるものであり、今後の口腔応用を強く後押し可能なものと考えている。フコイダンの有用性に関する認知度を更に幅広く伝えていくためには、本研究に着手した。

3. 研究の方法：

本研究では由来する海藻、精製度、分子量の異なる3種類のフコイダンを使用して実験を行った。科学的根拠を明確に示して再現性を担保するためメーカー製の試薬を用いることにした。Fv-crude = ヒバマタ(*Fucus vesiculosus*)のcrude(粗精製 65%)試薬(F5631; Sigma-Aldrich, USA), および Fv-pure = ヒバマタ由来のpure(高精製 純度95%以上)試薬(F8190; Sigma-Aldrich)、そして LMF(Low Molecular weight Fucoidan = 低分子化フコイダン)=モズク(*Cladosiphon novae-caledoniae*)由来、低分子化フコイダン(純度85%、第一産業株式会社、大阪)の3種類のフコイダンを用いて実験を行った。エンドトキシン中和活性はLAL assay kit (Endospecy ES-50 M; 生化学工業、東京)を使用した。シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害活性の測定はCyclooxygenase (Human) Inhibitor Screening Assay Kit(Caman, USA)を使用した。コラゲナーゼ阻害活性は岩井化学工業(東京)のMMP-13 Inhibitor Assay Kitを用いてヒトMMP-13への阻害活性を、MMP-8 Collagenase Assay Kitを阻害活性測定用に応用して、MMP-8への阻害活性を合わせて調べた。市販の測定キットはメーカーの推奨するプロトコルに沿って準備・測定した。元素分析は日立化成テクノサービスへの委託解析とした。抗菌性試験からCOX阻害活性までの、使用した菌数、統計処理等材料と方法の詳細は既報(Oka *et al.* 2020)を参照されたい。

フコイダン3種の特性と結果概要

	Fv-crude ヒバマタ粗精製	Fv-pure ヒバマタ高精製	LMF モズク低分子化
メーカー	Sigma-Aldrich	Sigma-Aldrich	第一産業株式会社
由来	<i>Fucus vesiculosus</i>	<i>Fucus vesiculosus</i>	<i>Cladosiphon novae-caledoniae</i>
純度	65%	95%	85%
硫酸化度	23%	not released	14.5%
分子量	20-200 kDa	peak68.6kDa	72% < 500 Da 28% > 800 kDa
抗菌性	++	±	+
<i>S. mutans</i> 付着阻害	+++	+	++
エンドトキシン 中和活性	+++	++	+
COX-1阻害活性	++	±	+++
COX-2阻害活性	±	±	+++
MMP阻害活性	++	+	+++
ヨウ素	8 ppm	< 5	26 ppm

表1. 実験結果の概要を表す。使用した3種のフコイダン試薬とその特徴、それぞれの実験結果における反応・作用の強度を+++、++、+、±、-の5段階で再評価したものを示した。

4. 研究成果：

結果の概要を表1で示す。

エンドトキシン中和活性：フコイダンの示した抗菌作用の詳細な作用機構に近付き、さらなる有用性を明らかにするため、エンドトキシン(内毒素)の中和活性を調べた。グラム陰性菌の細胞壁の外層にあるリポ多糖(LPS)がエンドトキシンの本体である。菌体の破壊などにより血中に入ることによって、pg(ピコグラム、1兆分の1g)単位の超微量でも発熱から致死性ショックまで様々な生体反応を引き起こす。医薬品は内毒素による汚染が無いよう、厳しく管理される(ピロジェンフリー、pyrogen free)。エンドトキシンの検出・定量法としてカプトガニの血球成分を用いたリムルステストが精度の高い確立された手法の代表格である。リムルステストの名称はアメリカカプトガニの学名「*Limulus polyphemus*」に由来する。フコイダンによるエンドトキシン中和活性の検証実験は、フコイダンが示す抗菌性のメカニズムの詳細に近づくために実施した。硫酸化多糖類の多様な生理活性

はタンパク質などとの特異的な結合が元になっている。一方で、確立された抗菌物質ポリミキシンBはグラム陰性菌の細胞膜に結合することにより作用を発揮する。さらにポリミキシンBはグラム陰性菌の細胞壁の主成分であるエンドトキシンに特異的に結合して中和する作用を持っており、エンドトキシンの除去剤として医療分野で使用されている。筆者はフコイダンの抗菌作用にポリミキシンBと同様の作用機序を予測し、それならばフコイダンとエンドトキシンは特異的な結合を示すはずと考察してこれをリムルステストを用いて調べたのである。その結果、使用した3種のフコイダンで菌付着阻害活性に比べて遥かに低濃度(0.1 μg/μl)でエンドトキシンの中和を示す数値が得られた(表1)。この結果はフコイダンの示した抗菌性が病原体との特異的な結合に由来する可能性を示していると考えている。しかし、フコイダンの抗菌性はグラム陰性菌ではない*S. mutans*、*C. albicans*に対しても見られており、抗菌性の詳細な作用機構の解明にはさらなる研究が必要である。フコイダンがエンドトキシンに誘導された炎症に対して、NF-κB、MAPK、Aktなどの発現を阻害して抗炎症作用を示すという報告はすでになされている。一方でフコイダンが直接エンドトキシンを中和することを示すデータは我々が初めて報告した。また、口腔内ではバイオフィルムからもエンドトキシンが放出され、血流に侵入して全身症状をもたらすと考えられている。フコイダンが口腔内でエンドトキシンを中和することが出来るならば口腔医療応用により全身症状の改善にもつながる可能性が示された。

シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害活性：フコイダンによる直接的な抗炎症効果を検証する目的でシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害活性を調べた。非ステロイド性の消炎剤(NSAIDs：Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)は一般的な市販薬・処方薬ではアスピリン、ロキソニン、ボルタレン、パファリン等が知られており、これらはシクロオキシゲナーゼ(COX)という酵素の活性を阻害する。COXは非ステロイド性の消炎剤(NSAIDs)の標的酵素である。新規の抗炎症剤開発のスクリーニングではこのCOX阻害活性が一つの指標として用いられている。すなわち、フコイダンがCOX阻害活性を持つならば、フコイダンの抗炎症作用を裏付けることが可能というわけである。競合法ELISAを用いて、試料中のCOXおよび還元剤により産生されるProstaglandin F_{2α}(PGF_{2α})を比色法で定量することにより、ヒトCOX1、COX2に対する特異的な阻害物質をスクリーニングする手法が確立されており、筆者らは市販のキットを用いて測定した。その結果、Fv-crudeことヒバマタ粗精製フコイダンはCOX-1にのみに阻害を示した一方で、LMF(低分子化フコイダン)はCOX-1、COX-2の両者を阻害していることを示す結果を得た(表1)。フコイダンの抗炎症効果に関しては、COX-2の発現を抑制するという報告はあるもののフコイダン自体が酵素の

活性を阻害したという報告は無かった。COX-1、COX-2に関する阻害活性は*in silico*(コンピュータ上での仮想実験)により予測された候補物質の一つとしてフコイダンが挙げられていた。今回我々は競合法ELISAを用いてフコイダンによるCOX-1、COX-2に対する阻害活性を直接測定し、*in silico*の予想を裏付けることとなった(Oka *et al.* 2020)。Fv-crudeはCOX-1にのみ阻害を示した。NSAIDsに見られる鎮痛作用はCOX-2阻害よりもむしろCOX-1阻害に依存すること、COX-1とCOX-2の両方を阻害すると胃腸障害が生じるとされており、COX-1、もしくはCOX-2のいずれか一方を阻害する場合には胃腸障害を生じないとの報告がある。この観点からは、COX-1にのみ阻害を示したヒバマタフコイダンが鎮痛性に優れた非ステロイド性消炎剤となる特性を有することを示唆している。一方、LMFこと低分子化フコイダンはCOX-1、COX-2の両方に阻害活性を示した。COX-1、COX-2の両方に阻害活性を示すNSAIDsは胃腸障害を生じるはずが、フコイダンはヒトにおいても極めて高い安全性を持つという報告が多数あり、胃腸障害の報告は見当たらない。さらにはNSAIDs(アスピリン)に誘導された潰瘍に対して抗潰瘍作用を示したという正反対の報告までも存在する。低分子化フコイダンもまた、胃腸障害を起こさない新たなNSAIDsとして期待できる特性を持っている。炎症反応に直接関連していると言われていたCOX-2に対しても阻害活性を発揮したLMFで得られた実験結果は、螺良先生の症例(Tsubura and Suzuki 2017; Tsubura, Tsubura, and Waki 2012)を直接的に説明する根拠ともなり得ると考えている。いずれにしてもフコイダンによるCOX阻害の詳細な作用機構の解明は新たなNSAIDsの開発に向けた大きな可能性を持っている。

ここまでで述べた実験結果より、フコイダンは、デンタルプラークから放出されるエンドトキシンを中和することにより口腔内病原体からエンドトキシンを介した全身性の炎症を予防する、COX阻害活性により口腔内炎症を改善する、など全て口腔衛生環境の改善につながる画期的な結果が得られている。ここまですべて本申請研究成果である既報(Oka *et al.* 2020)で発表済みの結果であるが、これらは多様な生理活性を持つフコイダンの口腔医療応用を強く後押しするものと考えている。フコイダンは多数の有用な生理活性を示しながらも、その作用機序をはじめとして不明な点が多数残されている。更に新しいアイデアをもとに新たな知見を求めた研究を継続している。

コラーゲン分解酵素阻害活性：フコイダンの示す有用な生理活性検索の一つとして、コラーゲン分解酵素(コラーゲナーゼ；MMPs)阻害活性を調べることにした。コラーゲンはタンパク質の一種であり、ヒトではⅠ型コラーゲンを指すことが多い。皮膚に多く存在し、弾力や強度に関与しているだけでなく、歯周組織は主にコラーゲンから成り立っていることから非常に重要なタンパク質である。フコイダンに関して報告されている皮膚老化予防効果には皮膚コラーゲン量の低下抑制が関わるとされている。これらの作用はコラーゲナーゼ阻害活性により裏付けが可能と考えた。コラーゲナーゼ(MMPs)は、がんの転移と深い関わりを持つ物質と目され、各方面から注目・研究されている酵素である。その活性測定にはコラーゲナーゼ(MMPs)によって分解されたコラーゲン断片に蛍光を出させて検出する手法があり、岩井化学工業製のAssay Kitを用いてヒトコラーゲナーゼで代表的な2種類、MMP-13およびMMP-8への阻害活性を調べた。その結果、フコイダンは有意に2種類のコラーゲナーゼ、MMP-8、MMP-13の活性を阻害することを示唆する結果を得た(表1)。コラーゲナーゼ(MMPs)の阻害に関しては適切な制御が行われている等の前提条件が必要となるが、皮膚老化の予防に役立つという知見を裏付けるものと言える。また、将来的には歯周炎の付加的な治療のため研究されているコラーゲナーゼ活性のコントロール(抑制)にも貢献可能な特性を持つともいえる。さらにはコラーゲナーゼ(MMPs)の産生が過剰になる疾患：慢性関節リウマチ、変形性関節炎、悪性腫瘍の転移、炎症性腸疾患などの改善に役立つ可能性が出てきたと考えている。

元素分析：筆者らがフコイダン研究を進める過程で、実験に用いた3種類のフコイダンには作用の違いが存在している。LMFこと低分子化フコイダンが従来の高分子フコイダンとの比較で高い活性を示すことは多数の報告がある。その一方でSIGMA社製の試薬を用いた場合、Fv-crude(粗精製)フコイダンの活性が往々にしてFv-pure(高純度精製)フコイダンよりも高いという結果が得られた。通常は純度の上昇とともに活性が上がるからこそ特定の物質が生理活性を持っていることがより明らかであるはずが、純度の低い方のフコイダンで高い活性が示されたという大きな矛盾が存在している。酸性多糖類の機能の多くは分子内に結合する硫酸基に強く依存しているとされている。同様に酸性多糖類であるフコイダンの特性としては脱フコース化(defucosylation)もしくは脱硫酸化(desulfation)により、抗凝固活性が失われることが分かっている。Fv-pureの精製方法についてはメーカーからは非公表との回答(Sigma-Aldrich Customer/Technical Service)であったが、精製過程のどこかで分子内の硫酸基が影響を受けた可能性がある。多くの実験で最も高い活性を示したFv-crudeの硫酸化度は23%、2番目に活性が高かったLMFで14.5%のように硫酸化度と活性が一致したことから、一つの可能性として妥当な推測と思われた。もう一つの可能性としてフコイダン活性に関する未知の活性化因子が存在する可能性を考えている。Fv-crudeはBlackら

の方法に基づいて製造されたものである。長い年月が経過しているにも関わらず、この試薬の中から抗菌性を示すような新規の物質は見つかっていない。その一方でFv-crude (65%), LMF (85%), Fv-pure (95%) と精製度が上がるにつれ活性値が低下しているという実験結果が複数得られた事実に関して、共存する活性化因子の量が精製度の上昇とともに減少しているためと考えるならば活性化因子仮説との整合性がでてくる。活性化因子に関連する事項として、フコイダンと他の物質との併用による相乗効果に関する研究が行われており、糖鎖認識タンパク質であるナタマメレクチンとの併用により、がん細胞に対するアポトーシス誘導能が著しく向上するとの特許が九州大学より出願されている(Shirahata S *et al.* 2007)。本研究で示された結果が、由来原料や精製度、低分子化等によるものなのかどうかもさらなる検討課題として残された。特に著しい差が生じた抗菌性に関して、筆者らのグループ内では海藻類に多量に含まれるヨウ素の含有量が関係しているのではないかと推測が生じた。そこで3種類のフコイダンについて元素分析を行い、ヨウ素含有量の比較を行った。Fv-crude、Fv-pure、LMFのヨウ素含有量を定性分析してみたのである。最初に融合結合プラズマ発光分光分析(ICP-OES)を行った結果、ヨウ素はいずれも50 ppmの検出限界以下であった。そこで更に詳細な分析が可能となる誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)の結果、Fv-crude 8 ppm、Fv-pure 検出限界以下、LMF 26 ppmという結果が得られた(表1)。確かに差は見られたが、100万分の8~26というヨウ素含有量の差が大きな活性の差をもたらすものかどうかと考察すると我々の目論見は外れた可能性が高いのではないかと考えているところである。

現在筆者は口腔由来の正常細胞やがん細胞に対してフコイダンが及ぼす影響を調べている。毒性試験、増殖阻害、創傷治癒に関する実験では正常細胞との比較で、がん細胞に対しては増殖と創傷治癒を抑制する結果が得られており、続いて各種遺伝子解析を進めている。本研究結果の第一報は英文の国際誌で発表済みであり、オープンアクセスでは無いながらも850件を超えるダウンロードがあり引用件数も既に11件となるなど世界的な反響も非常に大きい(Oka *et al.* 2020)。また、一般向けの日本語総説の必要を感じこれまでのフコイダン研究を和文でまとめた紀要論文も好評を博している(岡俊哉 2022)。いずれにしてもフコイダンの口腔医療応用を目指した基礎研究は始まったばかりであるにもかかわらず、筆者の研究からはオーラルヘルスケアに有用なフコイダンの特性が次々と明らかとなっている。フコイダンという有用天然成分に注目し期待する人々が増えることが研究の進展にもさらなる追い風となると考えており、本研究もその一助となることを確信している。

< 引用文献 >

- Oka, Shunya, Miku Okabe, Shuichi Tsubura, Masato Mikami, and Akane Imai. 2020. 'Properties of fucoidans beneficial to oral healthcare', *Odontology*, 108: 34-42.
- Shirahata S, Katakura Y, Teruya K, Yamashita M, and Eto H. 2007. 'Kit for inducing changes in the sugar chain structure of a cancer cell surface.', *Japan patent.*, JP5201499B2.
- Takahashi, H., M. Kawaguchi, K. Kitamura, S. Narumiya, M. Kawamura, I. Tengan, S. Nishimoto, Y. Hanamura, Y. Majima, S. Tsubura, K. Teruya, and S. Shirahata. 2018. 'An exploratory study on the anti-inflammatory effects of fucoidan in relation to quality of life in advanced cancer patients', *Integr Cancer Ther*, 17: 282-91.
- Tsubura, Shuichi, Masahide Kanazawa, Shunya Oka, R HIRAMA, and Tsutomu Tsubura. 2021. 'Using PF-MOUTH GELTM for sore or painful tongue improved symptoms and stabilized dryness and trapping of food: A case report', *Dent Open J.*, 7: 7-11.
- Tsubura, Shuichi, and Ayano; Suzuki. 2017. 'Case report using 4% fucoidan cream for recurrent oral herpes labialis: Patient symptoms markedly improved in terms of time to healing and time to loss of discomfort', *Dent Open J*, 4: 19-23.
- Tsubura, Shuichi, Tsutomu Tsubura, and Yoshie Waki. 2012. 'Recurrent aphthous stomatitis treated with fucoidan', *Journal of Cranio-Maxillary Diseases*, 1: 105.
- Zhang, Zhongyuan, Kiichiro Teruya, Toshihiro Yoshida, Hiroshi Eto, and Sanetaka Shirahata. 2013. 'Fucoidan extract enhances the anti-cancer activity of chemotherapeutic agents in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells', *Marine Drugs*, 11: 81.
- 岡 俊哉, 海藻由来薬効成分フコイダンのオーラルヘルスケアへの新たな応用 2022, *Bulletin of The Nippon Dental University*, 51: 11-18.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Imai Akane, Oka Shunya, Susuga Mio, Tsutsui Noriko, Haga-Tsujimura Maiko, Saitoh Eiichi	4. 巻 109
2. 論文標題 Comprehensive analysis and comparison of proteins in salivary exosomes of climacteric and adolescent females	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 82-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-020-00538-4	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 今井あかね、岡 俊哉、塩田遥菜、岡部 未来、螺良 修一	4. 巻 107
2. 論文標題 口腔ケア応用に向けた海藻成分フコイダンの抗菌性を中心とした基礎的研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 歯学 (春季特集号)	6. 最初と最後の頁 108-113
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsubura S, Kanazawa M, Oka S, Hirama R, Tsubura T	4. 巻 6
2. 論文標題 Using PF-MOUTH GELTM for Sore or Painful Tongue Improved Symptoms and Stabilized Dryness and Trapping of Food: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Openventio	6. 最初と最後の頁 7-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17140/DOJ-6-143	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 平野 真澄、岡 俊哉、三上 正人、今井 あかね	4. 巻 9
2. 論文標題 乳酸菌による歯周病原性菌Porphyromonas gingivalisに対する殺菌作用について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口腔保健学雑誌	6. 最初と最後の頁 10~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32303/jnohs.9.1_10	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 Shunya Oka, Miku Okabe, Shuichi Tsubura, Masato Mikami, Akane Imai	4. 巻 108
2. 論文標題 Properties of fucoidans beneficial to oral healthcare	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 34～42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-019-00437-3	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 岡 俊哉	4. 巻 51
2. 論文標題 海藻由来薬効成分フコイダンのオーラルヘルスケアへの新たな応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本歯科大学紀要	6. 最初と最後の頁 11-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14983/00001118	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岡 俊哉
2. 発表標題 オーラルヘルスケアに役立つフコイダンの特性
3. 学会等名 第14回 LMF臨床研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡 俊哉、今井あかね
2. 発表標題 臨床的効能を裏付ける硫酸化多糖類フコイダンの特性
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀田 剛, 岡 俊哉, 井川淳一, 坂本 信, 寺田員人
2. 発表標題 次亜塩素酸水は消毒用アルコールの代替になるか? -殺菌能、生成方法や保管条件による経時的劣化について
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会 & 第5回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Imai A, Tsujimura M, Oka S, Saitoh E
2. 発表標題 Analysis of carbohydrate chains of N-glycoproteins in salivary exosomes
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡 俊哉
2. 発表標題 オーラルヘルスケアに役立つフコイダンの特性
3. 学会等名 第13回LMF研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井あかね, 煤賀美緒, 岡 俊哉, 斎藤英一
2. 発表標題 唾液エクソソームにおけるN-結合型糖鎖の解析と年齢層別のタンパク質の相違
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 俊哉、螺良修一、今井あかね
2. 発表標題 口腔医療応用に向けた硫酸化多糖類フコイダンの有用性
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹川一郎、岡 俊哉、三上正人、横須賀宏之、石山巳喜夫
2. 発表標題 歯のエナメル質様硬組織の硬骨魚類段階における分化
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井あかね、煤賀美緒、岡 俊哉、辻村麻衣子、斎藤英一
2. 発表標題 タンパク質の網羅的解析による若年層と熟年層女性の唾液エクソソームの比較
3. 学会等名 第64回 日本唾液腺学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 郁、三上正人、岡 俊哉、今井あかね
2. 発表標題 齲蝕病原菌および歯周病原菌の生育に対する糖アルコールの影響について
3. 学会等名 第51回 歯科衛生研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塩田遥菜、三上正人、岡 俊哉、今井あかね
2. 発表標題 ヒバマタ由来フコイダンの Streptococcus mutansおよび Porphyromonas gingivalisに対する増殖抑制効果について
3. 学会等名 第51回 歯科衛生研究会
4. 発表年 2020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	今井 あかね (Imai Akane) (60180080)	日本歯科大学新潟短期大学・その他部局等・教授 (43107)	

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