

機関番号：34519
研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2008 ~ 2010
課題番号：20592443
研究課題名 (和文) H L A 分子から刺激を受けた非血球系細胞は歯周病巣における体液性免疫優位に関与する
研究課題名 (英文) A study on the effects of products from non-hemocyte cells activated by crosslinking HLA-II molecules on Th-cell differentiation in periodontal diseases
研究代表者 大山 秀樹 (OHYAMA HIDEKI) 兵庫医科大学・医学部・准教授 研究者番号：90280685

研究成果の概要 (和文) : HLA-II分子を介した刺激を受けたヒト歯肉線維芽細胞 (HGF) が産生する液性因子が, Th細胞の分化に対してどのような影響を及ぼすかについて調べた結果, HLA-DQ分子を介した刺激を受けた時のHGFの培養上清は, Th2 サイトカインを優位に産生するTh細胞に分化誘導することが明らかとなった。この応答には, HGFがHLA-DQ分子を介した刺激を受けることによって産生するPGE₂が関与することが示された。

研究成果の概要 (英文) : In the study to examine the effects of products from human gingival fibroblasts (HGF) activated by cross-linking HLA-II molecules on Th-cell response and differentiation, we found that Th cells exhibited a Th2-shifted phenotype after mixed lymphocyte reaction culture between naïve T cells and allogeneic DCs in the presence of culture supernatant from HGF stimulated via HLA-DQ molecules. The regulation of Th2 polarization in Th-cells could be partially attributed to the activation of DCs being affected by PGE₂ produced from HGF stimulated via HLA-DQ.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：歯肉線維芽細胞, 樹状細胞, ヘルパーT細胞, クラスII HLA分子, サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

外来抗原に対して特異的な免疫が誘導された場合, その防御に関わる抗原提示細胞 (APC) およびT細胞などから種々のサイトカインが産生され, 抗原提示環境が整えられる。このサイトカインのプロファイルは, 抗原の質および宿主環境に応じて異なり, 細胞性免疫優位あるいは体液性免疫優位など

の感染に対する防御形態を方向付ける。多くの感染性疾患は, このバランスが損なわれたときに発症すると考えられている。歯周病においては, 病巣局所に発現するサイトカイン・プロファイルの解析から, Th2 タイプのサイトカイン群がTh1 タイプのサイトカインに対して優性であることが報告されている (Gemmell E *et al.*, *Crit*

Rev Oral Biol Med, 2002)。一方、我々の研究グループおよび他の研究者は、歯周病細菌抗原に対して特異的なT細胞株の応答性を観察した結果、Th1, Th2 両タイプのサイトカイン産生が誘導されるとことを報告している (Kato N et al., *Oral Microbiol Immunol*, 2005)。in vitroの系においてT細胞は両タイプのサイトカインを産生するにもかかわらず歯周病巣局所ではTh2 応答に傾くという現象には、歯周組織を構成する種々の細胞が産生する様々な液性因子が関与することが考えられる。

近年我々の研究グループは、歯根膜線維芽細胞 (PDL) および歯肉線維芽細胞 (GF) が、IFN- γ 存在下において抗原提示分子である HLA-II 分子を発現するものの APC としてT細胞に対する増殖誘導能は概して低い細胞 (ノンプロフェッショナル APC) であること、また逆に、HLA-II 分子を介した刺激を受けて種々のケモカイン・サイトカインを産生することを明らかにした (Ohyama H et al., *Cytokine*, 2002)。

その後、歯周病巣局所におけるT細胞の分化誘導の観点から、これら産生されるサイトカイン・ケモカインのプロファイルに目を向けた時、Th2 誘導性サイトカインが多く含まれることに気が付くに至った。すなわち、HLA-II 分子を介した刺激を受けた PDL, GF は、種々の液性因子を産生することによって、歯周病巣局所における Th2 誘導に関与することが考えられる。しかし、その産生物のプロファイルは、未だ網羅的に解析されておらず、サイトカイン以外のタンパク、さらには未知の物質まで含まれる可能性があり、それらが相互的に抗原提示環境の形成に影響を及ぼしている可能性がある。さらに、歯周病巣局所におけるT細胞を中心とする炎症性細胞が浸潤する領域には、GF, PDL をはじめとして、上皮細胞、血管内皮細胞さらには骨芽細胞など様々な種類の非血球系ノンプロフェッショナル APC が存在する。それら細胞についても同様に、HLA 分子を介して刺激を受けることによ

て種々の液性因子を産生し、抗原提示環境の形成に影響を与えていることが想定される。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、以下の2点に絞られる。

(1) 歯周組織に存在し、HLA-II 分子を発現する非血球系ノンプロフェッショナル APC として位置づけられる細胞群が、同分子を介した刺激を受けることによってどのような細胞活性を示すかを網羅的に調べる。

(2) HLA-II 分子を介した刺激を受けたそれらの細胞から産生される液性因子が、Th1/Th2 分化誘導において最大の regulator でありかつ強力な抗原提示能を有する樹状細胞 (DC) (間接的) およびT細胞 (直接的) の分化に対してどのように影響するかを明らかにする。さらに、その影響を明らかにすることができれば、それらの分化誘導に大きく関わる液性因子の特定を行なう。

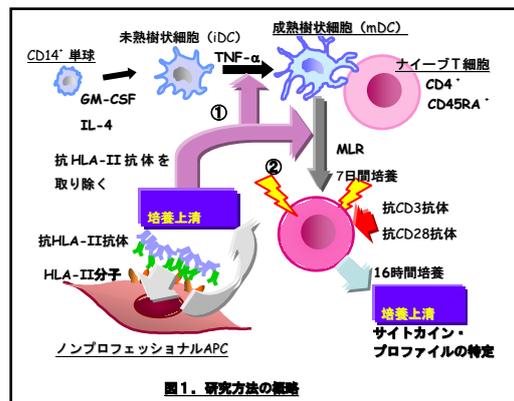
3. 研究の方法

(1) GF 株の樹立および HLA-II 分子を介した刺激存在下における培養上清の回収：
研究目的、使用方法を説明し了承を得た上で健常者から歯肉を採取し、Nishimura らの方法 (*J. Dent. Res*, 1996) に従って、3株の GF 細胞株の分離・培養を行った。なお、研究には5~8回継代培養した細胞を用いた。それら細胞株を、抗 HLA-II 抗体 (抗 HLA-DR, -DQ 抗体) および陰性対照抗体の存在下で培養することによって液性因子の産生を誘導した後に、それぞれの培養上清を回収し、
2) 以下に示す混合培養系に加えた。培養上清に含まれる既知の液性因子 (IL-6, MCP-1, RANTES) については、その濃度を ELISA 法で定量を行った。なお、回収した上清に含まれる GF 刺激のため添加した抗 HLA-II 抗体が、混合培養系において種々の弊害を起こすことが予想されるため、同抗体を磁気ビーズ (DynaBeads) を用いて除去した後に実験に供した。

(2) HLA-II 分子を介した刺激を受けた GF が産生する液性因子が、DC および T 細胞分化に及ぼす影響の評価およびそのアッセイ系の確立： 被験者末梢血単核球から分離調

整したナイーブT細胞と非自己由来の成熟樹状細胞 (mDC) とを、HLA-IIを介した刺激を受けたGFの培養上清存在下で混合培養 (MLR) した後に、T細胞が産生するサイトカイン・プロファイル調べることによって、GFから産生された液性因子がDCおよびT細胞分化に与える影響を評価した。すなわち、HLA-II分子を介した刺激の有無それぞれの条件で培養したGFの培養上清を、未熟樹状細胞 (iDC) からmDCに分化誘導する際 (図1 - ①)、およびナイーブT細胞と非自己由来のmDCとのMLRを行なう際 (図1 - ②) のそれぞれのステップで添加し、一定期間培養することによってT細胞分化誘導を行なった後に、T細胞のみを回収し、抗CD3抗体および抗CD28抗体で非特異的に刺激した。一定時間培養後に産生される各種サイトカインをELISAで定量し、刺激の有無によって産生されるサイトカイン・プロファイルと比較することによって、HLA-II分子を介した刺激によってGFが産生する液性因子が、ナイーブT細胞のTh1/Th2細胞への分化に及ぼす影響を調べた。DCは、末梢血単核球から磁気ビーズ (MACS system) を用いてCD14⁺細胞のみを分離し、IL-4およびGM-CSF存在下で5日間培養することによってiDCへの分化を誘導した。その後、TNF- α および培養上清存在下で1日間培養し、mDCへの分化を誘導した。また、ナイーブT細胞は、末梢血単核球から磁気ビーズ (StemSep) を用いたnegative selection法によって、CD4⁺、CD45RA⁺、CD45RO⁻のフェノタイプを示す細胞を分離することによって採取した。

(3) HLA-II 分子を介した刺激がノンプロ



フェッショナル APC に誘導する細胞活性の特定： 歯周組織に存在し、HLA-II 分子を発現する非血球系ノンプロフェッショナル APC として位置づけられる、GF, PDL, ヒト

角化上皮細胞および毛細血管内皮細胞および骨芽細胞を対象とした。それらの細胞において、HLA-II 分子を介した刺激が細胞活性を誘導する可能性を、サイトカインを含む液性因子の産生性を調べることによって評価した。それぞれの正常細胞株を民間業者から購入し、そのマニュアルに従い培養を行った。4~7回継代培養した細胞に対して、Ohyama らの方法 (Cytokine, 2002) に従い、HLA-II 分子を介した刺激を加えた。すなわち、培養フラスコに細胞を播種し、IFN- γ 添加および非添加のそれぞれの細胞株に適した培地で一定期間培養した後に、抗 HLA-II 抗体 (抗 HLA-DR, -DQ 抗体) およびそのコントロール抗体を含む培地に置き換え、架橋反応を起こすことによって各細胞に HLA-II 分子を介した刺激を加えた。一定時間培養後にそれぞれの上清を回収し、各種サイトカインなどの液性因子の濃度を ELISA で定量することによって、HLA-II 分子を介した刺激がそれぞれの細胞活性を誘導するかどうか評価した。

(4) DC およびT細胞の分化に影響を及ぼす液性因子の特定： HLA-II 分子から刺激を受けた非血球系ノンプロフェッショナル APC が産生する液性因子において、Th1/Th2細胞の分化誘導に関わる物質を特定することを試みた。上述1) の網羅的解析によって知り得たプロファイルから、Th1/Th2細胞の分化誘導に関わる物質として考えられるものを対象としてその中和抗体および阻害剤の存在下における前述のアッセイ系を行ない、最終的に Th細胞が産生するサイトカイン・プロファイルの変化を観察することによって対象物質が関与する可能性を評価することを行った。

4. 研究成果

健康者3名から歯肉線維芽細胞 (GF) を採取し、細胞株を樹立した。それら細胞株の HLA-II 分子の DR 分子および DQ 分子の発現をフローサイトメトリーを用いて確認した。また、皮膚線維芽細胞、血管内皮細胞および骨芽細胞の正常細胞株についても、同様にそれら HLA 分子の発現を確認した。その結果、概して、DR 分子の発現に比べて、DQ 分子の発現量は低く、DR 分子は IFN- γ 刺激時において発現量が大きく促進されることに比べて、DQ 分子は、IFN- γ 刺激の有無にかかわらず、

恒常的に発現することが分かった。これら細胞株を抗 HLA-DR, -DQ 抗体で刺激した時の培養上清が上記 2) のアッセイを行う際の試料として回収された。

次に HLA-II 分子を介した刺激を受けた歯肉線維芽細胞 (GF) によって産生される液性因子が, Th 細胞の分化に対してどのような影響を及ぼすかについて調べられた。その結果, 1) HLA-DQ 分子を介した刺激を受けた時の GF の培養上清 (DQ-sup), HLA-DR 分子を介した刺激を受けた時の GF の培養上清 (DR-sup) および擬似刺激を加えた Fb の培養上清 (Cont-sup) のそれぞれが存在する条件下において樹状細胞とナイーブ T 細胞との間でアロリンパ球混合培養試験を行った結果, DQ-sup 存在下で活性化したナイーブ T 細胞は, 他の培養上清存在下で活性化したナイーブ T 細胞に比べて, IL-13 および IL-5 などの Th2 サイトカイン優位に産生する傾向を示すことが明らかとなった。また, DQ-sup, DR-sup および Cont-sup のそれぞれが存在する条件下において成熟させた樹状細胞を用いて同様のアロリンパ球混合培養試験を行った時も, 同様にナイーブ T 細胞は Th2 サイトカイン優位に産生する T 細胞へと分化誘導された。これらの結果から, DQ-sup は樹状細胞を DC2 様細胞へと分化誘導することによって, またナイーブ T 細胞に直接作用することによって Th2 ヘシフトした応答を誘導することが示された。

さらに, DQ-sup に含まれ, DC および T 細胞の分化誘導に関与する因子の特定を行った。DQ-sup, DR-sup および Cont-sup のそれぞれに含まれる DC および T 細胞の分化誘導に関わる因子のプロファイルの違いから, その因子を特定することを試みたが, DQ-sup と DR-sup との間にサイトカインおよび成長因子について大きなプロファイルの違いが観察されなかった。その後, 様々な解析を行った結果, DQ-sup においてのみ, 多くの PGE₂ が含まれていることが明らかとなった。そこで, indomethacin 処理によって PGE₂ 産生を抑制した GF に HLA-DQ 分子および HLA-DR 分子を介した刺激を加えたときの培養上清 (Indo-DQ-sup および Indo-DR-sup) を用いて同様の実験を行った。その結果, Indo-DQ-sup 存在下において培養を行った T 細胞は, DQ-sup 存在下において観察された Th2 優位へ

シフトした応答性を示さず, 他の培養上清存在下の培養系と同様の分化傾向を示した。

以上の結果から, GF が発現する HLA-DQ 分子を介した刺激によって産生される PGE₂ が, 歯周病の病巣局所における Th2 細胞優位の T 細胞応答性に関与する可能性が示された。

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 17 件)

① Nakarai, H., Yamashita, A., Nagayasu, S., Iwashita, M., Kumamoto, S., Ohyama, H., Hata, M., Soga, Y., Kushiyama, A., Asano, T., Abiko, Y., Nishimura, F. Adipocyte-macrophage interaction may mediate LPS-induced low-grade inflammation: potential link with metabolic complications. *Innate Immunity*, 査読有, 2011, *in press*.

② Kato-Kogoe, N. *, Ohyama, H. *, Nishimura, F., Meguro, M., Yoshizawa, S., Okada, Y., Nakasho, K., Yamanegi, K., Yamada, N., Hata, M., Higashi, T., Terada, N., Matsushita, S. Fibroblasts stimulated via HLA-II molecules produce prostaglandin E₂ and regulate cytokine production from helper T cells. *Lab. Invest.*, 査読有, 90, 2010, 1747-1756. (*These authors equally contributed to this work.)

③ 大山秀樹, T細胞応答性から捉えた歯周病に対する疾患感受性の個体差に関する免疫遺伝学的研究. *日本歯周病学会会誌*, 査読無, 52, 2010, 14-23. (日本歯周病学会学術賞受賞記念 総説)

④ Ohyama, H., Hongyo, H., Shimizu, N., Shimizu, Y., Nishimura, F., Nakagawa, M., Arai, H., Kato-Kogoe, N., Terada, N., Nagai, A., Takashiba, S., Kurihara, H., Nomura, Y., Murayama, Y. Clinical and Immunological Assessment of Periodontal Disease in Japanese Leprosy Patients. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 査読有, 63, 2010, 427-432.

⑤ Yamanegi, K., Yamane, J., Kobayashi, K., Kato-Kogoe, N., Ohyama, H., Nakasho, K., Yamada, N., Hata, M., Nishioka, T., Fukunaga, S., Futani, H., Okamura, H., Terada, N. *Oncology Reports*, 査読有,

24, 2010, 1621-1627.

- ⑥ Okada, Y., Meguro, M., Ohyama, H., Yoshizawa, S., Takeuchi-Hatanaka, K., Kato, N., Matsushita, S., Takashiba, S., Nishimura, F. HLA-II-induced cytokines from human gingival fibroblasts promotes proliferation of human umbilical vein endothelial (HUVEC) cells: potential association with enhanced angiogenesis in chronic periodontal inflammation. *J. Periodont. Res.*, 査読有, 44, 2009, 103-109.
- ⑦ Ohyama, H., Kato-Kogoe, N., Kuhara, A., Nishimura, F., Nakasho, K., Yamanegi, K., Yamada, N., Hata, M., Yamane, J., Terada, N. The involvement of IL-23 and Th17 pathway in periodontitis. *J. Dent. Res.*, 査読有, 88, 2009, 633-638.
- ⑧ Kobayashi, T., Nagata, T., Murakami, S., Takashiba, S., Kurihara, H., Izumi, Y., Numabe, Y., Watanabe, H., Kataoka, M., Nagai, A., Hayashi, J., Ohyama, H., Okamatsu, Y., Inagaki, Y., Tai, H., Yoshie, H. Genetic Risk Factor for Periodontitis in a Japanese Population. *J. Dent. Res.* 査読有, 88, 2009, 1137-1141.
- ⑨ Ohyama, H., Nakasho, K., Yamanegi, K., Noiri, Y., Kuhara, A., Kato-Kogoe, K., Yamada, N., Hata, M., Nishimura, F., Ebisu, S., Terada, N. An unusual autopsy case of pyogenic liver abscess caused by periodontal bacteria. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 査読有, 62, 2009, 381-383.
- ⑩ Nishio, S., Yamada, N., Ohyama, H., Yamanegi, K., Nakasho, K., Hata, M., Nakamura, Y., Fukunaga, S., Futani, H., Yoshiya, S., Ueda, H., Taniguchi, M., Okamura, H. and Terada, N. Enhanced suppression of pulmonary metastasis of malignant melanoma cells by combined administration of alpha-galactosylceramide and interleukin-18. *Cancer Sci.*, 査読有, 99, 2008, 113-120.
- ⑪ Takeuchi-Hatanaka, K., Ohyama, H., Nishimura, F., Kato-Kogoe, N., Soga, Y., Matsushita, S., Nakasho, K., Yamanegi, K., Yamada, N., Terada, N., Takashiba, S. Polymorphisms in the 5' flanking region of *IL12RB2* are associated with

- susceptibility to periodontal diseases in the Japanese population. *J. Clin. Periodontol.*, 査読有, 2008, 35, 317-323.
- ⑫ Watanabe, H., Hata, M., Terada, N., Ueda, H., Yamada, N., Yamanegi, K., Ohyama, H., Kakihana, M., Okamura, H. and Nakasho, K. Transdifferentiation into biliary ductular cells of hepatocytes transplanted into the spleen. *Pathology*, 査読有, 40, 2008, 272-276.
- ⑬ Ohyama, H., Kato-Kogoe, N., Nishimura, F., Takeuchi-Hatanaka, K., Matsushita, S., Yamanegi, K., Yamada, N., Hata, M., Nakasho, K. and Terada, N. Differential effect of polymorphisms in the 5' flanking region of *IL12RB2* on NK- and T-cell activity. *J. Interferon Cytokine Res.*, 査読有, 28, 2008, 563-569.
- ⑭ Ohtsuki, Y., Yamanaka, A., Ohyama, H., Yamada, E., Terada, N., Fujita, J., Lee, G.H., Furihata, M. Histochemical demonstration of aluminum and iron deposition in pulmonary bony tissues in three cases of diffuse pulmonary ossification. *Histol. Histopathol.*, 査読有, 23, 2008, 137-141.
- ⑮ Uemura, Y., Suzuki, M., Liu, T.Y., Narita, Y., Hirata, S., Ohyama, H., Ishihara, O. and Matsushita, S. Role of human non-invariant NKT lymphocytes in the maintenance of type 2 T helper environment during pregnancy. *Int. Immunol.*, 査読有, 20, 2008, 405-412.
- ⑯ Liu, T.Y., Uemura, Y., Suzuki, M., Narita, Y., Hirata, S., Ohyama, H., Ishihara, O. and Matsushita, S. Distinct subsets of human invariant NKT cells differentially regulate T helper responses via dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, 査読有, 38, 2008, 1012-1023.
- ⑰ Majerciak, V., Yamanegi, K., Allemand, E., Kruhlak, M., Krainer, A.R. and Zheng, Z.M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF57 functions as a viral splicing factor and promotes the expression of intron-containing viral lytic genes in spliceosome-mediated RNA splicing. *J. Virol.*, 査読有, 82, 2008, 2792-2801.

〔学会発表〕(計 15 件)

- ① 蔵下舞, 大山秀樹, 木崎久美子, 橋谷進. 短期集中的な口腔衛生管理により重度白血病性歯肉炎の軽快を見た急性骨髄性白血病患者の 1 症例. 第 53 回春季日本歯周病学会学術大会, 2010 年 5 月 15 日, 盛岡.
- ② 大山秀樹, T細胞応答性から捉えた歯周病に対する疾患感受性の個体差に関する免疫遺伝学的研究(学会学術賞受賞記念講演), 第 53 回春季日本歯周病学会学術大会, 2010 年 5 月 14 日, 盛岡.
- ③ 橋谷進, 木崎久美子, 蔵下舞, 大山秀樹. 造血幹細胞移植の予後に関連する歯周疾患因子について. 第 53 回春季日本歯周病学会学術大会, 2010 年 5 月 14 日, 盛岡.
- ④ 大山秀樹, 小越菜保子, 西岡稔浩, 山根木康嗣, 山田直子, 秦正樹, 中正恵二, 寺田信行. IL-22 がヒト歯根膜細胞の石灰化ノジュール形成に及ぼす影響. 第 99 回日本病理学会総会, 2010 年 4 月 29 日, 東京.
- ⑤ 大山秀樹, 野杵由一郎, 小越菜保子, 西村英紀, 恵比須繁之. 歯周病細菌感染に起因したと考えられる化膿性肝膿瘍の 1 剖検例. 第 130 回日本歯科保存学会 2009 年度春季学術大会, 2009 年 6 月 12 日, 札幌.
- ⑥ 大山秀樹, 小越菜保子, 西村英紀, 山根木康嗣, 橋谷進, 木崎久美子. 歯周病病態形成における IL-23/IL-17 産生系の関与. 第 52 回春季日本歯周病学会学術大会, 2009 年 5 月 15 日, 岡山.
- ⑦ 橋谷進, 木崎久美子, 大山秀樹. 当院妊婦母親教室参加者における歯周病に対する意識調査. 第 52 回春季日本歯周病学会学術大会. 2009 年 5 月 15 日, 岡山.
- ⑧ 大山秀樹, 小越菜保子, 西岡稔浩, 中正恵二, 山根木康嗣, 山田直子, 秦正樹, 山根純子, 寺田信行. *IL12RB2* 転写制御領域の多型は T細胞と NK細胞との間で異なった影響を及ぼす. 第 96 回日本病理学会総会, 2009 年 5 月 3 日. 京都.
- ⑨ 大山秀樹, 小越菜保子, 目黒道生, 吉澤さゆり, 岡田祐佳, 西村英紀. クラス II HLA 分子を介した刺激を受けた歯肉線維芽細胞による Th細胞応答性の制御. 第 129 回日本歯科保存学会秋季学術大会, 2008 年 11 月 7 日, 富山.
- ⑩ 大山秀樹. 全身病理における歯周病医学の位置づけ. 東北大学歯学部同窓会サマーセミ

ナー, 2008 年 9 月 7 日, 大阪.

- ⑪ 大山秀樹. 歯周病-感染性疾患として全身に及ぼす影響- . 第 42 回日本病理学会近畿支部学術集会, 2008 年 9 月 6 日, 西宮.
- ⑫ 秦正樹, 渡邊博文, 大山秀樹, 山田直子, 山根木康嗣, 小越菜保子, 山根純子, 中正恵二, 寺田信行. 脾臓に移植された肝細胞の胆管上皮細胞への分化. 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 17 日, 金沢.
- ⑬ 鷲尾輝明, 大山秀樹, 中正恵二, 山根木康嗣, 久原彩子, 小越菜保子, 山田直子, 秦正樹, 山根純子, 野杵由一郎, 恵比須繁之, 寺田信行. 歯周病細菌感染に起因したと考えられる化膿性肝膿瘍の 1 剖検例. 第 97 回日本病理学会総会. 金沢. 2008 年 5 月 17 日.
- ⑭ 山根木康嗣, 山根純子, 秦正樹, 大山秀樹, 山田直子, 小越菜保子, 中正恵二, 寺田信行. ヒト骨肉腫細胞の免疫療法抵抗性に対する histone deacetylase inhibitor の効果. 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 16 日, 金沢.
- ⑮ 大山秀樹, 畑中加珠, 小越菜保子, 西村英紀, 曾我賢彦, 中正恵二, 山根木康嗣, 山田直子, 秦正樹, 山根純子, 高柴正悟, 寺田信行. *IL12RB2* 転写制御領域の遺伝子多型が侵襲性歯周炎に対する疾患感受性の個体差に及ぼす影響. 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 15 日, 金沢.

〔図書〕(計 2 件)

- ① Ohyama H, Chapter 8. Immunogenetics. Leprosy-Science working towards dignity. (Ed: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K), Tokai University Press, Kanagawa, 97-107, 2011.
- ② 大山秀樹, 小越菜保子, Chapter 5 エンド治療に関連するトピック 歯内疾患と全身の健康, 「エンド難症例・メカニズムと臨床応用」: 恵比須繁之 編, 医歯薬出版, 168-173, 2009.

○取得状況(計 1 件)

名称: IFN- γ 低産生関連 IL-12R β 2 遺伝子プロモーター領域の多型とその検出方法
発明者: 緒方是嗣, 山本卓志, 松下祥, 大山秀樹
権利者: 株式会社島津製作所, 松下祥, 大山秀樹.
種類: 特許
番号: 特許 第 4653434 号

取得年月日：平成 22 年 12 月 24 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大山 秀樹 (OHYAMA HIDEKI)
兵庫医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90280685

(2) 研究分担者

寺田 信行 (TERADA NOBUYUKI)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：50150339

中正 恵二 (NAKASHO KEIJI)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：00217712

山田 直子 (YAMADA NAOKO)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：10319858

山根木 康嗣 (YAMANEGI KOJI)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：00434944

浦出 雅裕 (URADE MASAHIRO)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：70104883

(3) 連携研究者

該当なし