

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09945

研究課題名(和文) 接合上皮発現タンパク質の発現制御による歯周病治療戦略

研究課題名(英文) Strategy of periodontal disease treatment by regulation of junctional epithelial protein expression

研究代表者

小方 頼昌 (OGATA, Yorimasa)

日本大学・松戸歯学部・教授

研究者番号：90204065

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)：アメロチン(AMTN)とオーダム(ODAM)は、接合上皮とエナメル質の接着と歯周組織の健康の維持に關与する。Ca9-22細胞を、TNF- α 刺激するとAMTNとODAMのmRNAとタンパク質量が増加した。両遺伝子のプロモーター配列を挿入したルシフェラーゼ(LUC)コンストラクトをCa9-22細胞に導入し、TNF- α で刺激すると、LUC活性が増加した。ゲルシフトアッセイの結果、TNF- α 刺激でYY1とC/EBP結合配列へのCa9-22細胞の核内タンパク質の結合が増加したことから、TNF- α 刺激で誘導された転写因子がYY1およびC/EBP配列に結合し、AMTNとODAMの転写を調節すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周ポケット底部で歯のエナメル質と接する接合上皮は歯周組織の健康維持に重要であり、接合上皮で発現するAmelotin (AMTN)とodontogenic ameloblast-associated protein (ODAM)の役割の解明が、歯周病の治療に役立つ可能性がある。そこで、Ca9-22歯肉上皮細胞を、炎症性サイトカイン(TNF- α)で刺激し、AMTNとODAM遺伝子およびタンパク質発現の変化とメカニズムを解析した。その結果、AMTNとODAM遺伝子の近位領域(遺伝子プロモーター)に結合するYY1およびC/EBP転写因子により転写が調節されており、将来の歯周病治療への応用が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Amelotin (AMTN) and odontogenic ameloblast-associated protein (ODAM) are enamel proteins expressed in the junctional epithelium which are involved in adhesion between junctional epithelium and enamel and maintenance of periodontal health. Their expressions were changed by the degree of inflammation. Stimulation of Ca9-22 gingival epithelial cells with TNF- α increased AMTN and ODAM mRNA and protein levels. Luciferase (LUC) activities of the constructs containing the promoter sequences of AMTN or ODAM genes were transfected into Ca9-22 cells, and LUC activities were increased by TNF- α (10 ng/ml). Gel shift assays using nuclear proteins from Ca9-22 cells showed that TNF- α stimulation increased nuclear protein binding to Yin Yang1 and the CCAAT/enhancer binding protein binding sequence, suggesting that TNF- α stimulation induced these transcription factors binding to the YY1 and C/EBP elements and regulated the transcription of AMTN and ODAM.

研究分野：歯周病

キーワード：歯周病 歯周組織 接合上皮 アメロチン ODAM 炎症 TNF- α 治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Amelotin (AMTN) は、10 日齢のマウス切歯のエナメル芽細胞、象牙芽細胞、歯髄および骨芽細胞をマイクロダイセクションで採取した組織から RNA を抽出し、ディファレンシャルディスプレイ PCR 解析で同定された新規のエナメルタンパク質である (Iwasaki et al., J Dent Res, 84, 2005)。ヒト AMTN 遺伝子は chromosome 4 に存在し、エナメルタンパク質の ameloblastin と enamelin 遺伝子の下流に位置し、さらに上流に Follicular dendritic cell secreted protein (FDC-SP)、Odontogenic ameloblast-associated protein (ODAM) および唾液タンパク質の statherin 遺伝子が存在する。AMTN 遺伝子の下流には象牙質や骨関連遺伝子の dentin sialophosphoprotein (DSPP)、dentin matrix protein 1 (DMP1)、bone sialoprotein (BSP)、matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) と osteopontin (OPN) 遺伝子が並んで存在し、secretory calcium-binding phosphoprotein (SCPP) 遺伝子ファミリーを形成する。AMTN タンパク質発現は、分泌期から成熟期へのエナメル芽細胞の分化に伴って急激に増加し、接合上皮では、エナメル質に接する内側基底板上のみ発現するが、その機能に関しては明らかでない。

ODAM は、calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor) におけるアミロイド様沈着物から抽出され Apin と命名されたが (Solomon et al., J Lab Clin Med, 142, 2003)、後に O DAM と改名された。ODAM は上皮由来腫瘍組織、エナメル芽細胞、接合上皮 (内側および外側基底板上) で発現するが、分泌期エナメル芽細胞で弱く発現し、成熟期エナメル芽細胞と接合上皮で強く発現する。歯肉切除後の接合上皮の再生を経日的に観察すると、ODAM が最初に接合上皮に発現し、その後 AMTN が発現することから、ODAM と AMTN は接合上皮の再生に関与すると考えられる (Nishio et al., Eur Cell Mater, 20, 2010)。

FDC-SP は、扁桃腺から分離された濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell; FDC) が分泌する低分子タンパク質として発見された (Marshall et al., J Immunol, 169, 2002)。FDC-SP は、唾液中の低分子カルシウム結合リンタンパク質である statherin と構造が類似し、唾液腺、歯根膜および接合上皮 (内側および外側基底板上) で発現する。大腸菌 lipopolysaccharide (LPS) をラットのポケット内に 1 時間投与して誘導した歯肉炎に伴い、FDC-SP の発現が 3 時間後に接合上皮から消失し、その後回復することから、FDC-SP が宿主防御機構に関与する可能性が示唆されている (Oshiro et al., J Perio Res, 47, 2012)。

申請者は、これまで石灰化結合組織特異的に発現する BSP の転写調節機構、骨芽細胞やセメント芽細胞の分化に関与する転写因子の働きとその発現変化に興味を持ち、共同研究者のトロント大学 Dr. Sodek と共に研究を続けてきた。もう 1 人の共同研究者であるトロント大学 Dr. Ganss は、2005 年に成熟期エナメル芽細胞で発現する新規のエナメルタンパク質である AMTN を発見した (Iwasaki et al., J Dent Res, 84, 2005)。AMTN 過剰発現マウス (Lacruz et al., PLoS One, 7, e35200, 2012) および AMTN 欠損マウス (Nakayama et al., J Dent Res, 94, 2015) を用いた研究から、AMTN は正常なエナメル質の結晶形成に必須であることが判明したが、AMTN 欠損マウスの歯周組織 (接合上皮) に対する検討は今後の課題である。ODAM 欠損マウスでは、老齢化すると正常マウスに比べ接合上皮に炎症性細胞浸潤の増加や上皮の深部増殖が認められた (Wazen et al., Eur Cell Mater, 30, 2015)。AMTN と O DAM はタンパク質同志で相互に結合するが (Holcroft and Ganss, Eur J Oral Sci, 119 (Suppl. 1), 2015)、それらの機能は不明点が多いことから、FDC-SP も含めた接合上皮内での局在、発現および相互作用を検討することで、歯周炎に際して接合上皮の防御機能の強化や口腔感染症の治療・予防に応用できる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

接合上皮は、ヘミデスモソームを介してエナメル質に付着する非角化の歯肉上皮であり、ポケット底部に接するため、細菌感染のバリアーとしての機能を有すると考えられる。しかし接合上皮に発現する

タンパク質やそれらの機能についてはほとんど解明されていない。我々は、接合上皮での AMTN、ODAM および FDC-SP の発現と局在が炎症に伴い変化することを免疫組織化学的に解析した (Nakayama et al., *Odontology*, 105, 2017)。本研究では、接合上皮発現タンパク質の機能を解析するために、炎症時の AMTN、ODAM、FDC-SP 遺伝子およびタンパク質の発現変化と転写調節機構を解析し、接合上皮内での発現制御による歯周病治療を目指す。

3 . 研究の方法

接合上皮で発現する3種類のタンパク質 (AMTN、ODAM、FDC-SP) の炎症部位での転写調節機構の解明と接合上皮での発現制御による歯周病治療を目指し、以下の方法で研究を行った。

- (1) ヒト歯肉上皮細胞 (歯根膜細胞) を炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α) で経時的に刺激し、リアルタイム PCR またはウエスタンブロットで AMTN、ODAM、FDC-SP 遺伝子およびタンパク質の発現量の変化を解析する。
- (2) AMTN、ODAM および FDC-SP の遺伝子プロモーターを PCR で種々の長さが増幅し、ルシフェラーゼプラスミドに挿入する。異なる長さの遺伝子プロモーターを含むルシフェラーゼコンストラクト (LUC コンストラクト) を歯肉上皮細胞 (歯根膜細胞) に導入し、ルシフェラーゼアッセイを行い、各遺伝子のプロモーター領域の炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α) に応答する配列を解析する。また、ゲルシフトアッセイ、クロマチン免疫沈降法 (ChIP アッセイ) も応用する。
- (3) ヒト歯肉上皮細胞 (歯根膜細胞) を IL-1 β または TNF- α で刺激後、どのような細胞内情報伝達系を介して転写が調節されているかを解析する。
- (4) 歯周炎誘発マウスまたは歯周外科手術時に得られた歯肉を使用し、AMTN、ODAM、FDC-SP タンパク質の局在および発現変化を、免疫組織化学、免疫沈降法で解析し、相互作用と機能を考察する。
- (5) 以上の研究成果を総合し、接合上皮内での AMTN、ODAM および FDC-SP 発現制御による歯周病治療の可能性を検討する。

4 . 研究成果

AMTN、FDC-SP および ODAM は接合上皮で発現するタンパク質である。AMTN、FDC-SP および ODAM の炎症歯肉中での転写調節機構を解明するために、Ca9-22 ヒト歯肉上皮細胞を TNF- α (10 ng/ml) で 12 時間刺激し、AMTN、FDC-SP および ODAM の mRNA とタンパク質の発現変化を解析した。ヒト AMTN、FDC-SP および ODAM 遺伝子プロモーターを挿入したルシフェラーゼ (LUC) コンストラクトを Ca9-22 細胞に導入し、TNF- α で 12 時間刺激すると、それぞれの遺伝子プロモーターを挿入したコンストラクトとも転写活性が上昇した。-353AMTN 遺伝子プロモーターコンストラクト中の C/EBP1、C/EBP2 および YY1 結合配列に 3 塩基の変異を導入すると、TNF- α 刺激による転写活性の上昇が部分的に抑制された。-345FDC-SP 遺伝子プロモーターコンストラクト中の Yin Yang1 (YY1) GATA、CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) 2 および C/EBP3 結合配列に 3 塩基の変異を導入すると、TNF- α 刺激による転写活性の上昇が部分的に抑制された。TNF- α 刺激による両ルシフェラーゼコンストラクトの転写活性の上昇は、チロシンキナーゼ、MEK1/2 および PI3 キナーゼ阻害剤で抑制されたことから、チロシンリン酸化、MEK1/2 および PI3 キナーゼ系で転写が制御されていると考えられた。

ODAM 遺伝子プロモーターを挿入したルシフェラーゼ (LUC) コンストラクトを Ca9-22 細胞に導入後、TNF- α で 12 時間刺激し、LUC 活性を測定した。TNF- α で Ca9-22 細胞を刺激し、核内タンパク質を使用してゲルシフトアッセイを行った。Ca9-22 細胞を TNF- α (10 ng/ml) で刺激すると、AMTN と ODAM の mRNA およびタンパク質量の増加が認められた。転写開始点から -480 塩基対上流までの ODAM 遺伝

子プロモーターを含む LUC コンストラクトの活性は TNF- α 刺激で上昇し, A キナーゼ, チロシンキナーゼ, MEK1/2, PI3 キナーゼ, IKK α , IKK β および NF- κ B 阻害剤により LUC 活性が抑制された。Ca9-22 細胞から抽出した核内タンパク質を使用したゲルシフトアッセイの結果、ODAM 遺伝子プロモーターに存在する YY1 および C/EBP 結合配列への核内タンパク質の結合が TNF- α 刺激で増加したことから、TNF- α 刺激により誘導された転写因子が YY1 および C/EBP 配列に結合し、ODAM の転写を調節していると考えられた。

<引用文献>

Nakayama Y, Inoue E, Kato A, Iwai Y, Takai-Yamazaki M, Tsuruya Y, Yamaguchi A, Noda K, Nomoto T, Ganss B, Ogata Y. Follicular dendritic cell-secreted protein gene expression is upregulated and spread in nifedipine-induced gingival overgrowth. *Odontology*, 108, 2020, 532-544

Yamazaki-Takai M, Takai H, Iwai Y, Noda K, Mezawa M, Tsuruya Y, Yamaguchi A, Nakayama Y, Ogata Y. MiR-200b suppresses TNF- α -induced AMTN production in human gingival epithelial cells. *Odontology*, 109, 2021, 403-410

Mezawa M, Tsuruya Y, Yamaguchi A, Yamazaki-Takai M, Kono T, Okada H, McCulloch CA, Ogata Y. TNF- α regulates the composition of the basal lamina and cell-matrix adhesions in gingival epithelial cells. *Cell Adhesion & Migration*, 16, 2022, 13-24

Tsuruya Y, Yamaguchi A, Yamazaki-Takai M, Mezawa M, Takai H, Nakayama Y, Ogata Y. Transcriptional regulation of human odontogenic ameloblast-associated protein gene by tumor necrosis factor- α . *Inflammation Research*, 71, 2022, 119-129

Tsuruya Y, Yamaguchi A, Yamazaki-Takai M, Zhenyu J, Takai H, Nakayama Y, Ogata Y. Interleukin-1 β regulates odontogenic ameloblast-associated protein gene transcription in human gingival epithelial cells. *Odontology*, 110, 2022, 557-568

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Takai H, van Wijnen AJ, Ogata Y	4. 巻 25
2. 論文標題 MicroRNA-141 and miR-200a induce the chondrogenic cell fate in human periodontal ligament cells by targeting TWIST2 and KLF12	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gene Reports	6. 最初と最後の頁 101414-101425
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.generep.2021.101414	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 該当する

1. 著者名 Tsuruya Y, Yamaguchi A, Yamazaki-Takai M, Zhenyu J, Takai H, Nakayama Y, Ogata Y	4. 巻 110
2. 論文標題 Interleukin-1 regulates odontogenic ameloblast-associated protein gene transcription in human gingival epithelial cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 557-568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10266-022-00689-6	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 Morozum T, Nakayama Y, Shirakawa S, Imamura K, Nohno K, Nagano T, Miyazawa H, Hokari T, Takuma R, Sugihara S, Gomi K, Saito A, Ogata Y, Komaki M	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of locally delivered minocycline on the profile of subgingival bacterial genera in patients with periodontitis: A prospective pilot study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 719-729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom12050719	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 M, Masubuchi Y, Ogata Y, Mitani A, Kikuchi T, Toriumi T, Montenegro Raudales JL, Mizuno H, Suzuki Y, Wakana K, Yoneda H, Kamijo R, Kino-Oka M, Morio T, Okada K, Murakami S, Honda M	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi A, Tsuruya Y, Zhenyu J, Yamazaki-Takai M, Takai H, Nakayama Y, Ogata Y	4. 巻 21
2. 論文標題 Inflammatory cytokines stimulate exosomal microRNA and protein expressions in osteoblast-like Saos2 cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oral-Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5466/ijoms.21.1	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 Yamaguchi A, Takai H, Nakayama Y, Ogata Y	4. 巻 21
2. 論文標題 Tumor necrosis factor- regulates exosomal miRNA and protein expressions in human gingival fibroblasts.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oral-Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 32-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5466/ijoms.21.32	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 Takai H, Kitazawa, T, Ogata	4. 巻 21
2. 論文標題 Suppression of bone-related transcription factors by TNF- and IL-6 reduced alkaline phosphatase activities in osteoblast-like Saos2 cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oral-Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 39-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5466/ijoms.21.39	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 Tabe S, Nakayama Y, Kobayashi R, Oyama K, Kitano D, Ogihara J, Senpuku H, Ogata Y	4. 巻 14
2. 論文標題 Association between dietary habit and clinical parameters in patients with chronic periodontitis undergoing supportive periodontal therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4993-5009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14234993	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 Nomura Y, Morozumi T, Numabe Y, Ogata Y, Nakayama Y, Sugaya T, Nakamura T, Sato S, Takashiba S, Sekino S, Yoshinari N, Hanada N, Sugano N, Fukuda M, Minabe M, Umeda M, Tabeta K, Takahashi K, Noguchi K, Kobayashi H, Takai H, Nishimura F, Suzuki F, Kakuta E, Yoshimura A, Saito A, Nakagawa T	4. 巻 10
2. 論文標題 Estimation of the periodontal inflamed surface area by simple oral examination.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 723-733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10040723	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 Mezawa M, Tsuruya Y, Yamaguchi A, Yamazaki-Takai M, Kono T, Okada H, McCulloch CA, Ogata Y	4. 巻 16
2. 論文標題 TNF- regulates the composition of the basal lamina and cell-matrix adhesions in gingival epithelial cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Adhesion & Migration	6. 最初と最後の頁 13-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336918.2022.2029237	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 該当する

1. 著者名 Tsuruya Y, Yamaguchi A, Yamazaki-Takai M, Mezawa M, Takai H, Nakayama Y, Ogata Y	4. 巻 71
2. 論文標題 Transcriptional regulation of human odontogenic ameloblast-associated protein gene by tumor necrosis factor-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 119-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-021-01523-5	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 Yokoe S, Hasuike A, Watanabe N, Tanaka H, Karahashi H, Wakuda S, Takeichi O, Kawato T, Takai H, Ogata Y, Sato S, Imai K	4. 巻 23
2. 論文標題 Epstein-Barr Virus Promotes the Production of Inflammatory Cytokines in Gingival Fibroblasts and RANKL-Induced Osteoclast Differentiation in RAW264.7 Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 809-820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23020809	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 Nomura Y, Morozumi T, Saito A, Yoshimura A, Kakuta E, Suzuki F, Nishimura F, Takai H, Kobayashi H, Noguchi K, Takahashi K, Tabeta K, Umeda M, Minabe M, Fukuda M, Sugano N, Hanada N, Yoshinari N, Sekino S, Takashiba S, Sato S, Nakamura T, Sugaya T, Nakayama Y, Ogata Y, Numabe Y, Nakagawa T	4. 巻 10
2. 論文標題 Prospective Longitudinal Changes in the Periodontal Inflamed Surface Area Following Active Periodontal Treatment for Chronic Periodontitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1165-1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10061165	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 Yamazaki-Takai M, Takai H, Iwai Y, Noda K, Mezawa M, Tsuruya Y, Yamaguchi A, Nakayama Y, Ogata Y	4. 巻 109
2. 論文標題 MiR-200b suppresses TNF- α -induced AMTN production in human gingival epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 403-410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-020-00555-3	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 Takai H, Furuse N, Ogata Y	4. 巻 62
2. 論文標題 Anti-heat shock protein 70 levels in gingival crevicular fluid of Japanese patients with chronic periodontitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 281-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.19-0159	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 Furuse N, Takai H, Ogata Y	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of Initial Periodontal Therapy on Heat Shock Protein 70 Levels in Gingival Crevicular Fluid from Periodontitis Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3072-3078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9103072	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 Watanabe N, Yokoe S, Ogata Y, Sato S, Imai K	4. 巻 9
2. 論文標題 Exposure to Porphyromonas gingivalis Induces Production of Proinflammatory Cytokine via TLR2 from Human Respiratory Epithelial Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3433-3445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9113433	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 Nomura Y, Morozumi T, Fukuda M, Hanada N, Kakuta E, Kobayashi H, Minabe M, Nakamura T, Nakayama Y, Nishimura F, Noguchi K, Numabe Y, Ogata Y, Saito A, Sato S, Sekino S, Sugano N, Sugaya T, Suzuki F, Takahashi K, Takai H, Takashiba S, Umeda M, Yoshie H, Yoshimura A, Yoshinari N, Nakagawa T	4. 巻 9
2. 論文標題 Applying the Item Response Theory Graded Response Model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3754-3770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9113754	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 Nakayama Y, Mizutani K, Tsumanuma Y, Yoshino H, Aoyama N, Inagaki K, Morita M, Izumi Y, Murakami S, Yoshimura H, Matsuura T, Murakami T, Yamamoto M, Yoshinari N, Mezawa M, Ogata Y, Yoshimura A, Kono K, Maruyama K, Sato S, Sakagami R, Ito H, Numabe Y, Nikaido M, Hanioka T, Seto K, Fukuda J, Warnakulasuriya S, Nagao T	4. 巻 63
2. 論文標題 A multicenter prospective cohort study on the effect of smoking cessation on periodontal therapies in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 114-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.20-0288	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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 北澤伊, 高井英樹, 小方頼昌
2. 発表標題 骨補填材の使用により獲得した新生骨中の骨関連転写因子の発現
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田部進市, 中山洋平, 小林良喜, 大山勝徳, 北野大輔, 荻原淳, 泉福英信, 小方頼昌
2. 発表標題 SPT慢性歯周炎患者臨床パラメーターに反映する栄養因子の検討
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口亜利彩, 五十嵐一馬, 金振宇, 鶴屋祐人, 高井瑞穂, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 歯周基本治療が唾液中のエクソソーム内の成分に及ぼす影響
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金振宇, 鶴屋祐人, 山口亜利彩, 五十嵐一馬, 高井瑞穂, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 IL-6によるヒトODAM遺伝子の転写調節機構の解析
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鶴屋祐人, 五十嵐一馬, 金振宇, 山口亜利彩, 高井瑞穂, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 C/EBPおよびYY1を介した炎症性サイトカインによるODAM遺伝子発現の転写調節
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ogata Y
2. 発表標題 Analysis of the involvement of BSP in periodontal tissue regeneration and the role of amelotin, ODAM and FDC-SP expressed in the junctional epithelium in the periodontal tissue.
3. 学会等名 The 62nd General Session of Korean Academy of Periodontology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北澤伊、高井英樹、小方頼昌
2. 発表標題 骨補填材の使用により獲得した新生骨中の骨関連転写因子の発現
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田部進市, 中山洋平, 小林良喜, 大山勝徳, 北野大輔, 荻原淳, 泉福英信, 小方頼昌
2. 発表標題 SPT期慢性歯周炎患者臨床パラメーターに反映する栄養因子の検討
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口亜利彩, 五十嵐一馬, 金振宇, 鶴屋祐人, 高井瑞穂, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 歯周基本治療が唾液中のエクソソーム内の成分に及ぼす影響
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金振宇, 鶴屋祐人, 山口亜利彩, 五十嵐一馬, 高井瑞穂, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 IL-6によるヒトODAM遺伝子の転写調節機構の解析
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鶴屋祐人, 五十嵐一馬, 金振宇, 山口亜利彩, 高井瑞穂, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 C/EBPおよびYY1を介した炎症性サイトカインによるODAM遺伝子発現の転写調節
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ogata Y
2. 発表標題 Analysis of the involvement of BSP in periodontal tissue regeneration and the role of amelotin, ODAM and FDC-SP expressed in the junctional epithelium in the periodontal tissue
3. 学会等名 The 62nd General Session of Korean Academy of Periodontology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口亜利彩, 鶴屋祐人, 高井瑞穂, 目澤優, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 歯周基本治療前後における唾液中のエクソソーム内の成分の変化
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴屋祐人，山口亜利彩，高井瑞穂，目澤優，高井英樹，中山洋平，小方頼昌
2. 発表標題 FDC-SP遺伝子発現に対するIL-6の影響
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小方頼昌
2. 発表標題 リグロスを用いた歯周組織再生療法
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口亜利彩，鶴屋祐人，金振宇，高井瑞穂，高井英樹，中山洋平，小方頼昌
2. 発表標題 歯周基本治療が歯周病患者の唾液中エクソソーム内の成分に与える影響
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 高井英樹，目澤優，中山洋平，小方頼昌，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 インプラント周囲炎に対する外科的処置時に経口抗菌療法は有効ですか？
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山洋平, 井上英子, 加藤彩子, 岩井泰伸, 高井瑞穂, 鶴屋祐人, 山口亜利彩, 能田佳祐, 小方頼昌
2. 発表標題 ニフェジピンによる薬物性歯肉増殖症歯肉における接合上皮特異的遺伝子の発現
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口亜利彩, 鶴屋祐人, 高井瑞穂, 目澤優, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 歯周炎が唾液中のエクソソーム内の成分に及ぼす影響
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鶴屋祐人, 山口亜利彩, 高井瑞穂, 目澤優, 高井英樹, 中山洋平, 小方頼昌
2. 発表標題 IL-1 と TNF- は歯肉上皮細胞におけるODAM遺伝子の転写を調節する
3. 学会等名 第63回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Ogata Y, Imai K, Editors	4. 発行年 2021年
2. 出版社 MDPI	5. 総ページ数 171
3. 書名 Prevention and Treatment of Periodontitis	

1. 著者名 Ogata Y Editor	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 120
3. 書名 Risk Factors for Peri-implant Diseases	

〔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	中山 洋平 (NAKAYAMA Yohei) (30434088)	日本大学・松戸歯学部・准教授 (32665)	
研究分担者	高井 英樹 (TAKAI Hideki) (30453898)	日本大学・松戸歯学部・准教授 (32665)	

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			
カナダ	University of Toronto			
米国	University of Vermont			