

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：2020～2023

課題番号：20K09985

研究課題名(和文) P.gingivalis Mfa1線毛の歯周組織破壊における免疫調節機構について

研究課題名(英文) Immunomodulatory mechanism of P.gingivalis Mfa1 fimbriae in periodontal tissue destruction

研究代表者

菊池 毅 (Kikuchi, Takeshi)

愛知学院大学・歯学部・准教授

研究者番号：40421242

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)：歯周病原細菌であるP.gingivalis (P.g.)は、FimA線毛とMfa1線毛の2種類の線毛を有しているが、Mfa1線毛を用いた宿主免疫応答に関する研究報告はほとんどない。本研究では、P.g. Mfa1線毛刺激がマウス歯肉線維芽細胞の免疫・代謝機構に及ぼす影響を検討した。その結果、Mfa1線毛刺激によって好中球走化性因子であるCxcl1, Cxcl3および炎症性サイトカインであるIL-6細胞接着因子であるIcam1、SeleのmRNA発現上昇を認めた。このことからMfa1線毛は歯周組織を構成する歯肉線維芽細胞の免疫調節能に大きな影響を与えることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不明な点の多いP.gingivalisのMfa1線毛による歯周組織破壊の詳細な機序を解明することで、歯周病の発症機序の解明のみならず、歯周組織破壊の簡便で効果的な抑制方法の開発に繋がると考える。臨床と基礎分野の相補的な連携研究により、細菌感染を伴う炎症性疾患に対する免疫賦活剤や免疫調節剤および生物学的製剤の開発に繋げることで、超高齢社会における健康寿命の延伸、さらには国の医療費削減にもつなげていくことが重要である。

研究成果の概要(英文)：The periodontal pathogenic bacterium P.gingivalis (P.g.) has two types of fimbriae, FimA and Mfa1, but there are few reports on host immune responses using Mfa1. In this study, we examined the effects of P.g. Mfa1 stimulation on immune and metabolic mechanisms in mouse gingival fibroblasts. We found that Mfa1 stimulation increased mRNA expression of the neutrophil chemotaxis factors Cxcl1 and Cxcl3, the inflammatory cytokine IL-6 and cell adhesion factors Icam1 and Sele. These results indicate that Mfa1 has a significant effect on the immunomodulation of gingival fibroblasts, which constitute periodontal tissues.

研究分野：歯周病学

キーワード：P.gingivalis Mfa1線毛 歯肉線維芽細胞 Toll-like Receptors

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯周病は、口腔内細菌の増加による慢性炎症により歯を支える歯周組織が破壊され、咀嚼障害を誘発すると共に糖尿病、心臓血管疾患、がんといった様々な全身疾患に影響を与えることが知られている。ヒトの口腔内には、約 700 種類の細菌が生息し、腸管と同様に複雑な細菌叢を形成している。特に Red Complex と称されるグラム陰性偏性嫌気性桿菌群の増加は、歯周病の進行と深く関連しており、その中でも *Porphyromonas gingivalis* は、キーストーン病原体として自身の病原性のみならず歯周組織周囲のディスバイオシスを誘発している(Hajishengallis G et al. *Cell Host Microbe*. 2011)。

P. gingivalis の病原性、宿主への定着を考えるうえで、菌体表層に豊富に観察される線毛は、非常に重要な因子である。*P. gingivalis* は、FimA と Mfa1 の 2 種類の線毛を発現している。FimA 線毛に関する研究は、1984 年に精製されて以来、世界中で活発に行われ、その構造と生理的機能に対する研究は進んでいる。一方、Mfa1 線毛については、2007 年に精製されて以降、宿主応答に与える影響に関しては報告が少ないのが現状である。申請者らは、Mfa1 線毛を高度精製後にその構造と機能解析を進め、Mfa1 がシャフト部分を構成すること(Hasegawa Y et al. *Microbiology*. 2009)、Mfa3-5 が先端で複合体を形成していること(Hasegawa Y et al. *Mol Oral Microbiol*. 2013、Ikai R et al. *PLoS One*. 2014)、その線毛構造モデルを提唱した(Hasegawa Y et al. *J Dent Res*. 2016)。

歯周組織は、線維芽細胞、歯根膜細胞、骨芽細胞といったその構成細胞と主に感染時に増加する好中球、マクロファージ・樹状細胞、T・B リンパ球といった免疫細胞が存在し、それぞれの細胞による感染・炎症に対する反応性が細菌に対する多彩な免疫応答を調節している(菊池毅ら. 日本歯周病学会誌. 2017)。このように歯周組織は多彩な細胞によって構成されその抵抗性を維持しているため、歯周炎による歯周組織破壊は非常に複雑な機序で組織破壊が進行し、免疫学的に病態形成に決定的な因子が同定されているとは言い難い。申請者らは、過去 20 年間、歯周病原細菌とその構造物に対する生体反応(免疫応答ならびに骨代謝)について検討し続けている。例えば、歯周病原細菌と樹状細胞による Th1 型反応の亢進について(Kikuchi T. et al. *Infect Immun*. 2004、Kikuchi T. et al. *J Dent Res*. 2005)や、*P. gingivalis* と並んで代表的な歯周病原細菌である *Actinobacillus actinomycetemcomitans* による歯周組織破壊に関連した IL-1Ra の役割について報告してきた(Izawa A. et al. *Infect Immun*. 2014、Goto H. et al. *PLoS One*. 2015)。また、歯周病原細菌の細胞壁成分である内毒素(LPS)が歯周組織構成細胞の一つである骨芽細胞上に破骨細胞分化因子(RANKL{Receptor Activator of NF- κ B Ligand})を誘導することを明らかにした(Kikuchi T. et al. *J Immunol*. 2001、Kikuchi T. et al. *J Dent Res*. 2003)。それ以外にもこれまで多様な観点から歯周病原細菌による歯周組織破壊の機序に関して検討してきたが、*P. gingivalis* の代表的な病原因子である線毛、特に short fimbriae と呼ばれる Mfa1 の組織破壊に対する役割について詳細は不明のままである。

2. 研究の目的

本研究では、Mfa1 線毛の構造、特に先端因子に注目し、歯周炎における線毛の免疫調節機能を明らかにすることを目的とした。本研究により、*P. gingivalis* における Mfa1 線毛と宿主および細胞との相互作用が明らかになれば、歯周病の発症機序の解明のみならず、創薬開発にとって有用となる。本研究は、今まで見逃されてきた線毛、特に Mfa1 の先端因子に焦点を当て、*in vivo* ならびに *in vitro* での Mfa1 の機能解明を試みる極めて特色のある研究である。

3. 研究の方法

(1) Mfa1 線毛の精製

Mfa1 線毛は Hasegawa らの報告に従い精製し、JI-1 として以下の実験に使用した。また、Mfa5 が ermF-B によって破壊された Mfa5 変異体 (FMFA5) 株および遺伝子相補体 (FMFA5C) 株からも同様に線毛を精製し、それぞれ FMFA5 および FMFA5C として実験に使用した。

(2) 細胞培養、刺激方法

MGF 細胞は、マウスの口蓋歯肉組織から採取した。細胞がコンフルエントに達した時点で、*P. g.* の各種線毛 (JI-1、FMFA5、FMFA5C、FimA) および LPS の存在下(各刺激濃度 1 μ g/ml)または非存在下で 2 時間培養した後、各実験に用いた。

(3) PCR Array

回収した MGF 細胞より total RNA を抽出し、Antibacterial Response および Extracellular Matrix & Adhesion Molecules RT²Profile PCR Array を用いて遺伝子発現の網羅的解析を行った。

(4) Real-time quantitative PCR (qPCR)

回収した MGF 細胞より total RNA を抽出し、18S rRNA、Cxcl1、Cxcl3、IL-6、Icam1、Sele、TLR2、TLR4 のプライマー・プローブを用いた qPCR 分析による各種 mRNA 発現を検討した。

(5) RNA 干渉(SiRNA)

TLR2、TLR4 または control siRNA を MGF 細胞に作用させ、形質導入後、各種因子の発現を qPCR にて解析した。

(6) フローサイトメトリー

RNA 干渉によるノックダウンを確認するため、TLR2、TLR4 または control SiRNA を作用させた MGF 細胞に対して抗 CD282 phycoerythrin(PE)、抗 CD284 PE、および isotype control 抗体にて染色を施し、フローサイトメーターにて表面抗原の発現解析を行った。

(7) 統計学的解析

各群の有意差の検定には、one-way ANOVA と Bonferroni multiple comparison test を用い、危険率は $p < 0.05$ をもって有意とした。

4. 研究成果

(1) Mfa1 線毛に対する Antibacterial Response PCR Array を用いた網羅的解析 (図 1)

MGF 細胞を各種刺激因子にて 2 時間刺激を行い、PCR Array 解析を行ったところ、Cxc11 と Cxc13 の mRNA 発現は、無刺激に比べ JI-1 で 4 倍以上の上昇を認めた。さらに、FimA では、無刺激に比べて Cxc13 を含む多くの mRNA 発現上昇を認めた。一方、LPS では、無刺激と比較して顕著な変化は認められなかった。

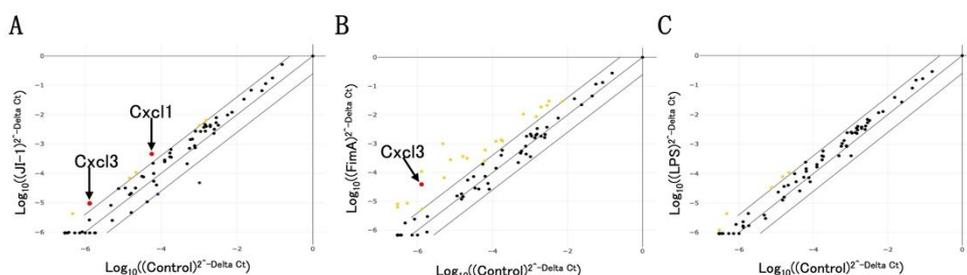


図1. Mfa1線毛に対するAntibacterial Response PCR Arrayの網羅的解析

A) JI-1 (Mfa1)線毛刺激 B) FimA線毛刺激 C) LPS刺激

A-B) 中央の対角線は遺伝子発現量が変動していないことを示し、上方および下方の線を超える遺伝子は、それぞれ4倍以上の遺伝子発現上昇および抑制を示す。

(2) 変異株由来 Mfa1 線毛刺激による CXCL1、CXCL3 および IL-6 遺伝子発現 (図 2)

MGF 細胞を各種刺激因子にて 2 時間刺激を行い、qPCR を用いて定量的解析を行ったところ、JI-1 は FimA に比べて、Cxc11 と IL-6 の mRNA 発現上昇が有意に高いことを認めた。さらに、FMFA5 では、Cxc11、Cxc13、IL-6 のいずれにおいても最も顕著な mRNA 発現上昇を認めた。

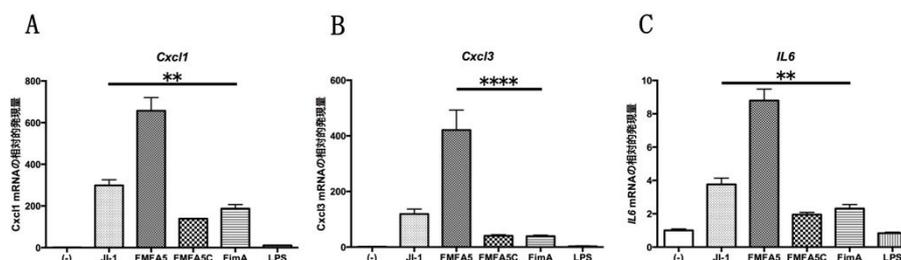


図2. 変異株由来Mfa1線毛刺激によるCXCL1、CXCL3およびIL-6 mRNA発現

A) *Cxc11* mRNAの発現 B) *Cxc13* mRNAの発現 C) *IL6* mRNAの発現

平均値±標準偏差、n=3、** $p < 0.01$ vs. FimA、*** $p < 0.0001$ vs. FimA

(3) Mfa1 線毛に対する Extracellular Matrix & Adhesion Molecules PCR Array を用いた網羅的解析 (図3)

MGF 細胞を各種刺激因子にて2時間刺激を行い、PCR Array 解析を行ったところ、Icam1 mRNA 発現は、無刺激に比べ FMFA5 で4倍以上の上昇を認めた。また、FMFA5C では ICAM-1 と Sele の顕著な遺伝子発現上昇を認めた。一方、JI-1、FimA、LPS では、無刺激と比較して顕著な変化は認められなかった。

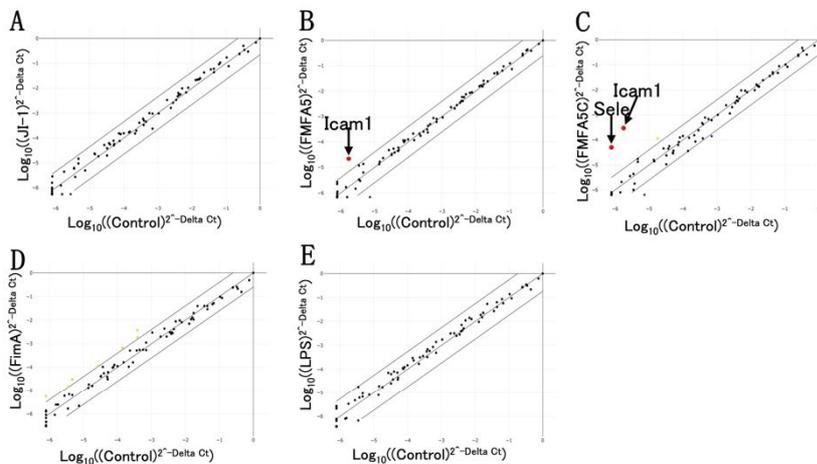


図.3 Mfa1線毛に対する細胞外マトリックスと接着分子の網羅的解析

- A) JI-1線毛刺激、 B) FMFA5線毛刺激、 C) FMFA5C線毛刺激、
D) FimA線毛刺激、 E) LPS刺激

A-B) 中央の対角線は遺伝子発現量が変動していないことを示し、上方および下方の線を越える遺伝子は、それぞれ4倍以上の遺伝子発現上昇および抑制を示す。

(4) 変異株由来 Mfa1 線毛刺激による ICAM-1、SELE 遺伝子発現 (図4)

MGF 細胞を各種刺激因子にて2時間刺激を行い、qPCR を用いて定量的解析を行ったところ、Icam1、Sele の遺伝子発現は、FimA よりも JI-1 の方が高い傾向であった。さらに、FMFA5 において Icam1 と Sele の遺伝子発現の最も顕著な上昇を認めた。

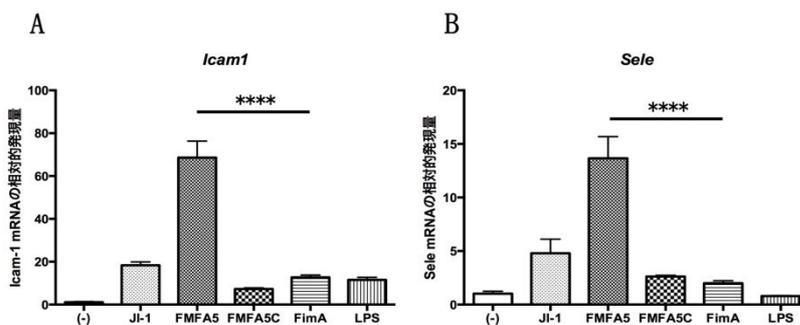


図4. 変異株由来Mfa1線毛刺激による細胞接着関連遺伝子発現

- A) *Icam1* mRNAの発現 B) *Sele* mRNAの発現
平均値±標準偏差、n=3、****p<0.0001 vs. FimA

(5) TLR2, TLR4 ノックダウンした MGF 細胞の Mfa1 線毛に対する反応性
 TLR2 または TLR4 siRNA を形質導入した MGF 細胞を各種刺激因子にて 2 時間刺激を行ったところ、各刺激において *Cxcl1*、*Cxcl3* および *Icam1*、*Sele* の遺伝子発現上昇は、TLR4 をノックダウンすることで著しく抑制されていた。一方、TLR2 のノックダウンは、各刺激による遺伝子発現上昇を部分的に抑制したのみであった。

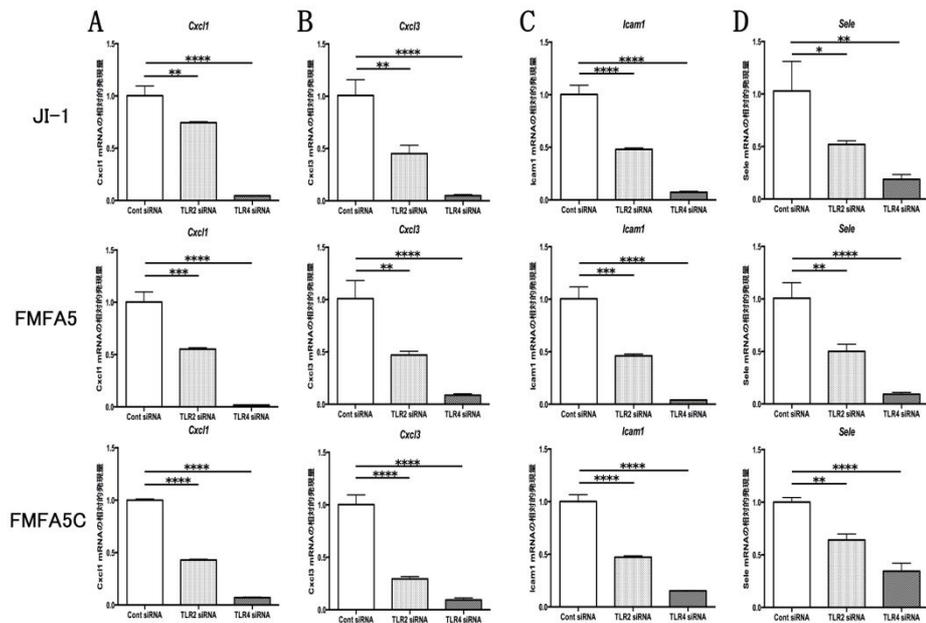


図5. TLR2, TLR4ノックダウンしたMGF細胞のMfa1線毛刺激による遺伝子発現

- A) *Cxcl1* mRNAの発現 B) *Cxcl3* mRNAの発現
 C) *Icam1* mRNAの発現 D) *Sele* mRNAの発現

A-D) 平均値±標準偏差、n=3、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$

(6) まとめ

Mfa1 線毛は歯周組織を構成する歯肉線維芽細胞の免疫調節能に大きな影響を与えることが明らかになった。さらに、Mfa1 線毛による好中球走化性因子や接着因子の遺伝子発現の誘導には、TLR4 による認識が必須であることが示唆された。歯周炎の進行における Mfa1 線毛の免疫調節能を解明するためには、今後、動物感染モデルを用いた解析など、より詳細な解析が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

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 Mitani Akio, Matsuura Takato, Aino Makoto, Hayashi Jun ichiro, Nishida Eisaku, Hori Miki, Kikuchi Takeshi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Effectiveness of novel oral hygiene instruction avoiding inattention blindness using an application for unique plaque control record calculation: A randomized clinical trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 in press
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 Ebi3 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 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 Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharides stimulated gingival fibroblasts and ligature induced experimental periodontitis	5. 発行年 2023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 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 in press
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 in press
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 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 <i>Porphyromonas gingivalis</i> 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 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 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, Wada Masahiro, Mameno Tomoaki, Hasegawa Daisuke, Serino Giovanni, Ikebe Kazunori	4. 巻 10
2. 論文標題 Longitudinal study on the effect of keratinized mucosal augmentation surrounding dental implants in preventing peri-implant bone loss	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e13598 ~ e13598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.13598	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 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 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 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 Ichiro, 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 Koji, Kikuchi Takeshi, Noguchi Toshihide, Mitani Akio, Naruse Keiko, Matsubara Tatsuaki, Kawanami Masamitsu, Negishi Jun, Furuichi Yasushi, Nemoto Eiji, Yamada Satoru, Yoshie Hiromasa, Tabeta Koichi, Tomita Sachiyo, Saito Atsushi, Katagiri Sayaka, Izumi Yuichi 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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木祐希、菊池毅、後藤久嗣、高柳結平、川村翔太郎、澤田憲孝、林潤一郎、長谷川義明、三谷章雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis Mfa1線毛はRAW264 細胞においてToII 様受容体を介して破骨細胞を誘導する
3. 学会等名 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
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 エビ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 第38回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2023年

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 第66回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 S Kondo, K Kojima, N Nakamura, M Miyabe, T Kikuchi, T Ohno, N Sawada, T Minato, T Saiki, M Ito, S Sasasima, T Matsubara, A Mitani, K Naruse
2. 発表標題 The Involvement of ANGPTL4 in Periodontitis and the Influence of High Glucose
3. 学会等名 American Diabetes Association 83th SCIENTIFIC SESSIONS
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤 駿、小島健人、中村信久、宮部 愛、菊池 毅、大野 祐、澤田憲孝、湊 智美、斉木智一、伊藤瑞穂、笹島沙知子、松原達昭、三谷章雄、成瀬桂子
2. 発表標題 歯周炎におけるANGPTL4の 関与と高グルコースの影響
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会 会年次学術集会
4. 発表年 2023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 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ANGPTL4はMMP13の発現を増加させる
3. 学会等名 第16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
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ANGPTL4はMMP13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術大会
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役割の検討
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 岡部徹平、神谷洋介、菊池毅、後藤久嗣、鈴木祐希、林潤一郎、川村翔太郎、澤田憲孝、高柳結平、藤村岳樹、三谷章雄
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalis成分/分泌物は Streptococcus pneumoniae 感染によるマウス肺炎を相乗的に促進する
3. 学会等名 日本臨床歯周病学会中部支部合同研究会
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 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 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 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 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 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
4. 発表年 2020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152回日本歯科保存学会2020年度春季学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

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 分担：菊池 毅	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 村上伸也、申基詰、齋藤淳、山田聡	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 416
3. 書名 臨床歯周病学 第3版	

〔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	三谷 章雄 (Mitani Akio) (50329611)	愛知学院大学・歯学部・教授 (33902)	

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	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	神谷 洋介 (Kamiya Yosuke) (70572808)	愛知学院大学・歯学部・招聘教員（講師級） (33902)	
研究分担者	後藤 久嗣 (Goto Hisashi) (10783037)	愛知学院大学・歯学部・講師 (33902)	

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