

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月 1日現在

機関番号：32665
 研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22390398
 研究課題名（和文）歯周炎で誘導される動脈硬化の自己免疫疾患様病態の解明と経口免疫寛容による制御
 研究課題名（英文）Elucidation of autoimmune condition in periodontitis-accelerated atherosclerosis and control by oral tolerance

 研究代表者
 落合 智子（栗田 智子）(OCHIAI TOMOKO)
 日本大学・松戸歯学部・准教授
 研究者番号：20130594

研究成果の概要（和文）：歯周病原細菌による動脈硬化の進展には、生菌のみならず、LPS等の菌体成分の影響も関与し、TLRやNLR、酸化ストレスやHSPの発現に影響を与えていた。歯周病原菌感染に伴う自己抗原の増加はTLR依存性で、これらの結果は臨床データにおける自己抗体の増加からも裏付けられた。更に歯周病原菌によるLDLの酸化変性機構により自己免疫病態の促進が示唆された。一方、HSP60と相同性をもつGroELを用いての経口免疫寛容誘導により炎症性マーカーや自己免疫性マーカーの減少を伴う動脈硬化の抑制が認められ、動脈硬化進展制御に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Not only live bacteria but also the cellular components, such as LPS have been participated in acceleration of the atherosclerosis by periodontopathic bacteria, and affected expression of TLR, NLR and oxidant stress, or HSP. The increase in autoantigens by periodontal infection was TLR dependent and correlated with the increase in autoantibody in clinical samples. Furthermore, it was suggested that oxidative modification of LDL by periodontopathic bacteria induced autoimmune disorder. In contrast, immunization with *P. gingivalis* GroEL suppressed atherosclerosis with the reduction of inflammatory markers and autoimmune markers. These results suggest that oral tolerance induction is effective in reducing arteriosclerosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2011年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2012年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

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：感染、歯周病、歯周病原細菌、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

申請者らはこれまでに自然発症 ApoE 欠損

高脂血症(SHL)マウスを用い、歯周病主要病原性細菌である *Porphyromonas*

gingivalis(*P. g.*) や *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*(*A. a.*) と動脈硬化の関連性について検討してきた。その結果、動脈硬化進展度は、いずれの菌感染群も非感染群に比較して高値を示し、血中には菌特異的 IgG 抗体や炎症性サイトカイン、ケモカイン、高感度 CRP が誘導された。一方、大動脈起始部の切片から抽出した RNA の定量 PCR や免疫染色結果から酸化 LDL の受容体である LOX-1 や酸化ストレス、熱ショック蛋白(HSP)の増強や酸化 LDL の血中での増加が認められた。更に感染群の血液中には IL-6 や TGF β の増加が、抹消血細胞には IL-17 の内在が認められた。血液中の LDL/HDL 比に変動は認められなかったことから、これらの結果は歯周病原菌感染により酸化ストレスが生じ、自己抗原である酸化 LDL や HSP が増強、その結果自己抗体が増加している可能性を示唆する。更に抹消血中に Th17 が増加している可能性を示唆している。また、感染前に大量の歯周病原菌をマウスに経口投与すると動脈硬化の進展が低下する現象を認めた。これは歯周病原菌の大量投与により経口免疫寛容が誘導されている可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究では歯周病原菌感染により進展する動脈硬化の発症に、自己抗原の増加及び対応する自己抗体が T 細胞制御を介してどのように関わっているかを検討することを目的とする。すなわち、マウス及び歯周病(+)動脈硬化指標(+)患者における 1、血液、組織中の自己抗原・自己抗体並びに関連物質の検出 2、T 細胞サブセット及びサイトカイン解析 3、歯周病原菌と相同性を有する自己抗原に対するペプチド抗体投与実験により検証する。更に感染により増強する自己抗原を用いての経口免疫寛容の導入により動脈硬化進展制御の可能性を探る。

3. 研究の方法

(1) マウスへの歯周病原菌感染実験での自己抗原・自己抗体関与の検証

- ① 歯周病原菌の培養と感染 代表的歯周病原菌 *P. g.* FDC381, ATCC33277, TDC60 株及び *A. a.* ATCC29523, 700685, 43719 株、対照として *S. mutans* GS-5 株を培養する。培養液を遠心後、ペレット化し動脈硬化誘発モデル動物である自然発症 ApoE 欠損高脂血症(SHL)マウスに継時的に経口又は尾静脈感染する。

- ② Apo E 欠損高脂血症マウスの処理 一定期間後に、マウスを麻酔する。眼から採血後心臓にヘパリンを注射し、生理食塩水の還流により脱血する。胸骨を開き心臓を取り出し、心臓弁を摘出する。続いて大動脈を摘出する。各臓器を凍結後、 -80°C に保存する。

- ③ 動脈硬化の発症・進展状況の判定 血液検査(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、高感度CRP)や組織学的解析を行う(HE染色やOil-red O 染色後の動脈硬化面積を画像解析装置を用いて計測し、各群間で病理学的、統計学的に検討する)。

- ④ 大動脈組織の免疫組織染色及び定量 PCR マウス心臓を 4%パラホルムアルデヒドに侵漬し常法に従いパラフィン切片を作成する。HSP60, 酸化 LDL, 酸化ホスホリルコリン、酸化ストレスの指標として 4HNE に対する蛋白発現を抗体を用いた免疫染色により解析する。また酸化 LDL 関連因子である LOX-1, NADPH オキシダーゼ関連酵素(NOX-1, NOX-2, NOX-4, p47phox, p22phox)や HSP60 に対する遺伝子発現を定量 PCR により解析する。TLR(TLR2, TLR4, TLR9) や NLR(NOD-1, NOD-2)に対する遺伝子並びに蛋白発現を検討する。

- ⑤ 血中の自己抗原、自己抗体、動脈硬化マーカーの検出

HSP60, 酸化 LDL, HSP60 抗体、酸化 LDL 抗体、 β 2GPI 抗体、カルジオリピン抗体の検出は ELISA 法により検討する。動脈硬化マーカーの検出はプロテインアレイまたは Gene chip を用いて検討する。

- ⑥ T 細胞サブセット解析(脾臓)

Th17 細胞の検出-マウス脾臓細胞から分離したリンパ球を ionomycin と PMA で刺激後、APC 標識 CD4 及び PE 標識 IL-17 で 2 重染色を行う。Treg 細胞の検出-マウス脾臓細胞又は抹消血リンパ球を FITC 標識抗 CD4 及び PE 標識抗 CD25 で二重染色を行う。細胞の固定と膜透過を行い、Foxp3 で細胞内染色を行う。更に Foxp3⁺IFN- γ ⁺CD4⁺T 細胞や Foxp3⁺IL-10⁺CD4⁺T 細胞の局在を解析する。また、Th17 の転写因子である ROR γ t, Treg の転写因子である Foxp3 の遺伝子発現を定量 PCR にて解析する。血中のサイトカイン(IL-17, IL-6, IL-21, IL-23, IL-10, TGF- β) レベルを ELISA により吸光度計を用いて定量する。

- ⑦ 歯周病(+)動脈硬化指標(+)患者での自己抗原、自己抗体の検証

本学部付属病院歯周科を来院する患者(40-69 歳、中等症以上の歯周病保有)を対象にインフォームドコンセントを行った後に付属病院検査室にて採血及び歯肉溝

滲出液(GCF)の採取を行う。動脈硬化の指標は血圧脈波検査装置を用いて脈波伝播速度により判定する。血液は通常の血液検査(総コレステロール、HDL、LDL、トリグリセリド、グルコース、インスリン等)の他に酸化LDL、高感度CRP、炎症性サイトカイン(IL-1, IL-6, TNF- α), 接着因子(ICAM-1, VCAM-1, E-selectin), LOX-1, 酸化ストレスマーカー(8-OHdG)や自己抗体(HSP60, 酸化LDL, β 2GPIペプチド, カルジオリン)の検出を試みる。GCFからも同様の検出を試みる。更に歯周治療後の血液及びGCF中の自己抗原、自己抗体、動脈硬化マーカーの検出も合わせて測定し、歯周治療前と治療後における自己抗原、自己抗体、動脈硬化マーカーの推移を検討する。

(3) マウスへの自己抗体投与実験による

動脈硬化確認

ヒト HSP60 ペプチド(VQDVANNTNE 及び PGFGDNRKNNQ) と 相 同 性 を 有 す る *P. g.* HSP60 ペプチド(VKEVASKTND 及び PGFGDRRKAM)や、ヒト β 2GPI ペプチド(TLRVYK)と 相 同 性 を 有 す る *P. g.* ペプチド(TLRIYT)をアジュバントと共にマウスに免疫して得られた血清をアフィニティーカラムにて分離精製し、抗ペプチド抗体を作成する。抗ペプチド抗体をApoE欠損マウスに単独又は混合投与し、①動脈硬化の発症・進展状況の判定、②大動脈組織の免疫組織染色及び定量PCR、③血中の自己抗原、自己抗体、動脈硬化マーカーの検出、④T細胞サブセット解析(血液、脾臓)を行う。

(4) 経口免疫寛容実験

ヒト HSP60 ペプチドと 相 同 性 を 有 す る *P. g.* HSP60 ペプチドをマウスに経粘膜下に投与する。自然発症又は感染誘導動脈硬化が抑制されているか否かを①動脈硬化の発症・進展状況の判定、②大動脈組織の免疫組織染色及び定量PCR、③血中の自己抗原、自己抗体、動脈硬化マーカーの検出、④T細胞サブセット解析(血液、脾臓)で判定する。

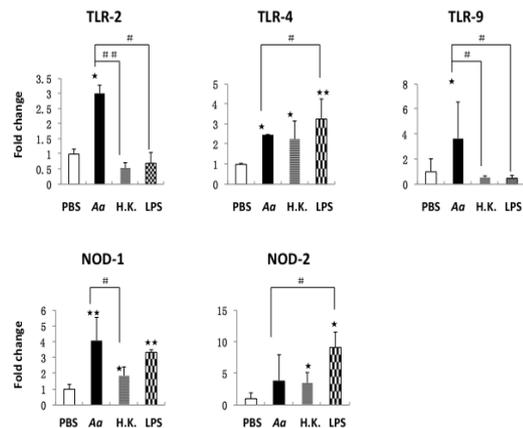
4. 研究成果

(1) 動脈硬化発症に対する歯周病原菌および病原因子の効果

動脈硬化病変部面積の分析結果から、*A. a.* 感染群、*A. a.*死菌体感染群および *A. a.* LPS感染群いずれにおいてもPBS投与群に比較して有意な動脈硬化の早期発症、促進が認められた。その程度は *A. a.* 感染群、*A. a.*死菌体感染群 *A. a.* LPS感染群の順であった。更に *A. a.* 生菌やLPSの投与により大動脈でのTLR-2, -4, -9およびNOD-1, -2の発現増加が認められた(図1)。これらの結果から、*A. a.*生菌が

直接病巣に到達しなくとも、その病原因子であるLPS単独で動脈硬化促進が起こりうる可能性が示唆された。しかしながら、*A. a.*生菌の方がより著しい動脈硬化病巣を示したことから、LPS以外のプロテアーゼや外膜タンパク質も病巣進展に関与している可能性が示唆された。

(図1) 大動脈におけるTLRおよびNLR発現



(2) TLR4KOマウスでの影響

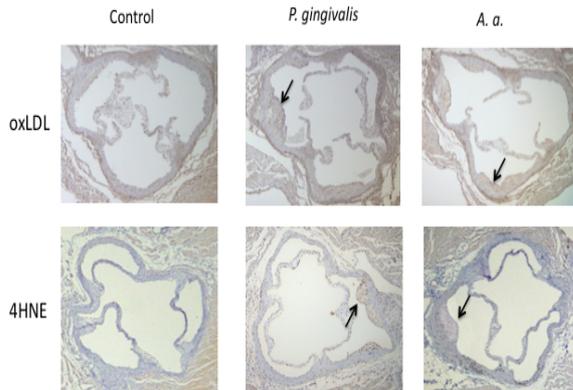
これまでのマウス実験結果から、*ApoE*^{sh1}マウスにおいては、歯周病原菌感染により大動脈でのTLR4発現増加が認められた。TLR4 KOマウスは動脈硬化モデルマウスではないことから、同マウスの使用に先立ち、C57BL/6マウスを用いて長期に渡る高脂肪食飼育下での*P. g.*感染の影響を調べた。その結果、長期にわたる*P. g.*感染は、高脂肪食で飼育した正常マウスにおいても炎症性サイトカインやCRPの増加を伴う動脈硬化を惹起することが判明した。そこで高脂肪食で飼育したTLR4 KOマウスを用いて、*P. g.*感染や感染に伴うHSP60の影響を調べたところ、TLR4 KOマウスでは対照群と比較して*P. gingivalis*感染やHSP60による動脈硬化の憎悪は認められなかった。

(3) 感染による血液、組織中の自己抗原・自己抗体、酸化LDLの検出

A. a. および *P. g.* 感染群においては、血中におけるHSP60、抗HSP60抗体、酸化LDL、酸化LDL抗体の増加が認められ、病変組織においてはLOX-1, HSP60, NOX-1, NOX-2, NOX-4及びp47^{phox}遺伝子の発現増加が認められた。更に組織染色では *A. a.* および *P. g.* 感染群共に4HNE, HSP60, Myeloperoxidase, Phospholipase A2, 酸化LDLおよびCD36陽性が顕著であった(図2)。これらの結果から、*A. a.* および *P. g.* 感染により自己抗原や酸化LDLの増加、炎症部位でのマクロファージの

増加が示唆された。

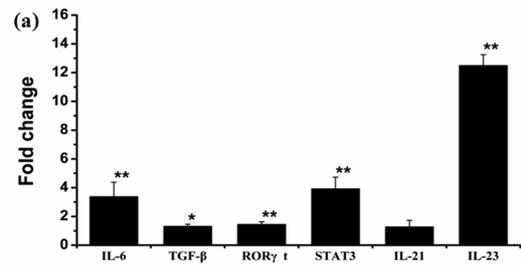
(図 2) 大動脈における酸化 LDL, 4HNE 発現



- (4) *P. g.* 感染による LDL 酸化作用
歯周病原菌との共培養によりマクロファージ様株 THP-1 株からの著しい活性酸素産生が認められた。一方、LDL 存在下においては *P. g.* との共培養のみに LDL の酸化が認められ、これらは Gingipain 阻害剤や Gingipain 欠損株で完全に抑制された。
- (5) 歯周病 (+) 動脈硬化指標 (+) 患者での自己抗原、自己抗体の検証
本学部付属病院心臓血管ドック受診者における冠動脈 MRI 検査スコアと歯周病検査値の間に正の相関が認められた。また、本学部付属病院歯周科来院患者 20 名を積極的治療群とコントロール群に分け自己抗体、歯周病原菌並びに動脈硬化マーカーの推移を検討したところ、自己抗体 (HSP70, oxLDL)、歯周病マーカー (LPS)、動脈硬化マーカー (グルコース、IL-6、ICAM-1) の減少が積極的治療群で認められた。

- (6) 脾臓における T 細胞サブセットおよび T 細胞関連サイトカインの分布の検討
P. g. 感染群においては IL-17, RoR γ t, IL-6, STAT3, IL-23 の増加に伴う Th17 の増加が認められた (図 3) が、Treg 関連因子 (FoxP3 発現、IL-10 及び TGF β 産生) や Th1 (IFN- γ 産生や T-bet 発現) の増加は対照群と比較してほとんど認められなかった。一方、*A. a.* 感染においても IL-17, IL-17A, IL-6, IL-21, 及び IL-23 の増加に伴う Th17 の増加が認められたが一方で IFN- γ 発現・分泌の増加も認められた。これらの結果から、*P. g.*, *A. a.* 感染により Th17 細胞への分化が選択的に誘導されていることが示唆された。

(図 3) *P. g.* 感染によるマウス大動脈での Th17 細胞関連因子の増強



- (7) マウスへの自己抗体投与実験による動脈硬化確認

ヒト HSP60 ペプチド (VQDVANNTNE) と相同性を有する *P. g.* HSP60 ペプチド (VKEVASKTND) や、ヒト β 2GPI ペプチド (TLRVYK) と相同性を有する *P. g.* β 2GPI ペプチド (TLRIYT) をアジュバントと共にマウスに免疫して得られた血清をペプチド結合アフィニティークラムにて分離精製し、抗ペプチド抗体を作成した。抗ペプチド抗体を ApoE 欠損マウスに単独投与し、動脈硬化の進展度を測定したところ初期の動脈硬化病変は *P. g.* 感染マウスと比較してほとんど認められなかった。

- (8) In vitro 実験

マウスマクロファージ様株 (J774A. 1) を用い、酸化 LDL/ β 2GPI 複合体のスカベンジャーレセプター又は TLR を介した取り込みが、歯周病原菌ペプチドに対する抗ペプチド抗体存在下で促進されるか否かを、蛍光標識複合体を作成し検討したところ、いずれにおいても顕著な取り込み促進は認められなかった。

- (9) GroEL 抗体の分子相同性による動脈硬化促進作用の検討

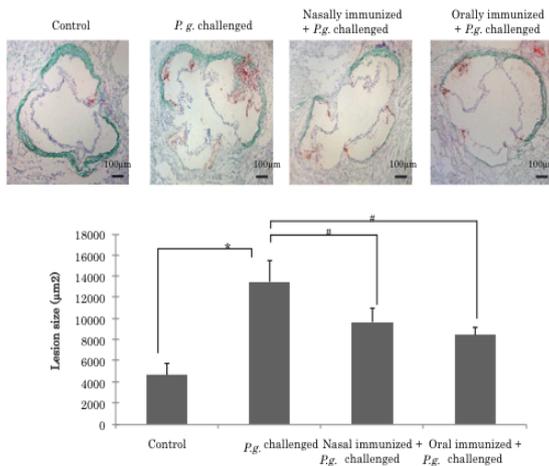
P. g. HSP60 発現ベクターを大腸菌に形質転換し、発現量を確認後、大量培養し、得られた菌体からアフィニティークロマトにより HSP60 を精製した。高脂肪食で長期飼育した C57/BL6 マウスに *P. g.* GroEL (HSP60) 精製タンパクを完全フロイントアジュバントと共に筋注投与し、抗体価、動脈硬化進展度、血中の CRP 及び MCP-1 レベル並びに大動脈中の炎症性因子発現を測定した。また対照として、*P. g.* 感染モデルを使用した。その結果、GroEL 免疫マウスにおいては抗 GroEL 抗体価や HSP60 抗体価の上昇、高脂肪食投与による HSP60 発現増加は見られたが、初期の動脈硬化病変はコントロールと比較して有意差はあるものの、*P. g.* 感染マウスと比較して著しく低下していた。GroEL 免疫マウスは血清 MCP-1 の増加と共に大動脈病変部での CD40/40L や LOX-1 発現増加を認めたが血清 CRP レベルには影響しなかった。これらの結果から、歯周病原菌感染により進展する動脈硬化

は、抗体で惹起される自己免疫とは異なり、自己抗原やGroELの増加による病態悪化により発症するものと示唆された。さらに自己抗原やGroELに対する免疫寛容が動脈硬化進展抑制に有用な手段であることが示唆された。

(10) 経粘膜免疫寛容実験

ヒトHSP60ペプチドと相同性を有する*P. g.* HSP60ペプチドをマウスに経口、経鼻又は舌下投与した後、*P. g.* 感染を行い経粘膜免疫寛容が誘導されているかを確認した。その結果、①動脈硬化進展度は免疫マウスで著しい低下が認められ(図4)、更にoxLDL, CRP, MCP-1の顕著な低下が認められた。②舌下に比較して経口、経鼻免疫では抗体価の上昇は顕著ではなかったが、*P. g.* 感染によるブースター効果により抗体価の上昇が認められた。舌下免疫においては血中IL-10及びIFN- γ の増加が認められたが、T細胞サブセット解析においてはFoxp3⁺T細胞の増加は認められず、IL-10⁺Foxp3⁻T細胞やIFN- γ ⁺Foxp3⁻T細胞の増加が認められた。

(図4) 経粘膜免疫寛容による動脈硬化の抑制



以上の結果から、歯周病原細菌感染による動脈硬化の進展には、菌の動脈硬化巣への直接効果のみならず、LPS等の菌体成分の影響も関与し、TLRやNLR、酸化ストレスやHSPの発現に影響を与えていることが示唆された。歯周病原細菌感染による動脈硬化の進展には*P. g.* 感染に伴う自己抗原の増加がTLRを介して起こっており、これらの結果は臨床データにおける自己抗体の増加からも裏付けられた。更に、*P. g.* 感染によるLDLの酸化機構が示唆された。一方、GroEL抗体価の増加と動脈硬化との間には因果関係が認められなかったが、GroELや自己抗原の増加が動脈硬化憎悪に影響している可能性が示唆された。経粘膜ワクチンに

より免疫寛容が誘導され、サイトカインやT細胞サブセットの解析から、Tr1型制御性T細胞の関与が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (総計数 24 件)

- ① Jia, R., Kurita-Ochiai, T., Oguchi, S., Yamamoto, M. Periodontal pathogen accelerates lipid peroxidation and atherosclerosis. *J. Dent. Res.* 査読有 92(3):247-252, 2013.
- ② Cai, Y., Kurita-Ochiai, T., Hashizume-Takizawa, T., Yamamoto, M. Green tea epigallocatechin-3-gallate attenuates *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis. *Pathogens and Disease.* 査読有 67: 76-83, 2013.
- ③ Hagiwara, M., Kurita-Ochiai, T. (9名中2番目), Hashizume-Takizawa, T., Yamamoto, M. Serum antibodies against *Porphyromonas gingivalis* GroEL are insufficient to induce *P. gingivalis*-accelerated atherosclerosis. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有(in press).
- ④ Fukasawa, A., Kurita-Ochiai, T., Hashizume, T., Kobayashi, R., Akimoto, Y., Yamamoto, M. *Porphyromonas gingivalis* accelerates atherosclerosis in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 査読有 34(3):481-487, 2012.
- ⑤ Yuzawa, S., Kurita-Ochiai, T., Hashizume, T., Kobayashi, R., Abiko, Y., Yamamoto, M. Sublingual vaccination with fusion protein consisting of the functional domain of hemagglutinin A of *Porphyromonas gingivalis* and Escherichia coli maltose-binding protein elicits protective immunity in the oral cavity. *FEMS Immunol. Med. Microbio.* 査読有 64:265-272, 2012.
- ⑥ Fukasawa, A., Kurita-Ochiai, T., Hashizume, T., Kobayashi, R., Akimoto, Y., Yamamoto, M. Intranasal immunization with *Porphyromonas gingivalis* outer membrane protein inhibits *P. gingivalis*-induced atherosclerosis in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 10(4):362-371, 2012.
- ⑦ Du, Y., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Yuzawa, S., Abiko, Y., and Yamamoto, M. Nasal immunization with a fusion protein consisting of the hemagglutinin antigenic region and the maltose-binding protein elicits CD11c⁺ CD8⁺ dendritic cells for induced long-term protective immunity. *Infect. Immun.* 査読有 79(2):895-904, 2011.

- ⑧ Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. *Porphyromonas gingivalis* stimulates monocyte adhesion to human umbilical vein endothelial cells. *FEMS Immunol. Med. Microbio.* 査読有 62(1):57-65, 2011.
- ⑨ Du, Y., Hashizume, T., Kurita-Ochia, T., Yuzawa, S., Abiko, Y. and Yamamoto, M. A fusion protein of the hemagglutinin A antigenic region of *Porphyromonas gingivalis* and maltose-binding protein induces antibody responses in the oral cavity. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 9(3):182-189, 2011.
- ⑩ Zhang, T., Kurita-Ochiai, T., Hashizume, T., Du, Y., Oguchi, S., Yamamoto, M. *Aggregatibacter Actinomycescomitans* accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. *FEMS Microbiol. Immunol.* 査読有 59:143-151, 2010.
- ⑪ Liu, C. L., Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Fujihashi, K., Yamamoto, M. Oral immunization with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* and CpG oligodeoxynucleotides elicits both T helper 1 and 2 cytokines for enhanced protective immunity. *Mol. Oral. Microbiol.* 査読有 25(3):178-189, 2010.
- ⑫ Zhang, T., Kurita-Ochiai, T., Hashizume, T., Oguchi, S., Abiko, Y., Yamamoto, M. *Aggregatibacter Actinomycescomitans* leads to endothelial apoptosis and atherosclerosis development in spontaneously hyperlipidemic mice. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 8(3):132-141, 2010.
- ⑬ Hashizume, T., Tanaka, S., Kaminogawa, S., Hosono, A., Kataoka, K., Shinozaki-Kuwahara, N., Kweon, M. N., Kurita-Ochiai, T., Yamamoto, M. Mucosal Immunity in CD4-Deficient mice: Direct evidence for mucosal IgA antibody responses. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 8(3):151-156, 2010.
- ⑭ Hashizume, T., Kurita-Ochiai, T., Mikuni, D., Kawanabe, K., Kanamaru, S., Yamamoto, M. Effect of *Porphyromonas gingivalis* on human umbilical vein endothelial cells. *Int. J. Oral-Med. Sci.* 査読有 8(3):157-161, 2010.
- ⑮ Watanabe K., Hashizume T., Kurita-Ochiai T., Akimoto Y. and Yamamoto M. Nasal administration of glucosyltransferase-I of

streptococcus sobrinus without adjuvant induces protective immunity. *Journal of Vaccines & Vaccination* 査読有 1:doi:10.4172/2157-7560.1000109, 2010.

- ⑯ Kurita-Ochiai T., Ochiai K. Butyric acid induces apoptosis via oxidative stress in Jurkat T-cells. *J. Dent. Res.* 査読有 89(7):689-694, 2010.

[学会発表] (総件数 14 件)

- ① Kurita-ochiai, T., Hashizume, T., Yamamoto, M. *Porphyromonas gingivalis* による低比重リポタンパクの酸化変性. 日本免疫学会総会 40 : 222 (A # 3-H-W-60-12-P), 2011. 11. 29. 幕張メッセ (千葉)
- ② Oguchi, S., Sakamaki, T., Kurita-Ochiai, T., Inoue, F., Nagao, K. Nasal vaccine against outer membrane protein of periodontal bacteria-induced atherosclerosis. 日本循環器学会 76 (シンポジウム), 2012. 3. 16. 福岡国際会議場 (福岡)
- ③ 落合智子. 歯周病と動脈硬化. 日本生理学会 (シンポジウム), 2013. 3. 28. タワーホール船堀 (東京)

[図書] (計 1 件)

落合智子 他. 口腔微生物学-感染と免疫-, 第 4 版 224-278, 学健書院, 東京, 2013.

[産業財産権]

- 出願状況 (0 件)
- 取得状況 (0 件)

[その他]

ホームページ:

www2.mascat.nihon-u.ac.jp/micro/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

落合 智子 (栗田 智子) (OCHIAI TOMOKO)
 日本大学・松戸歯学部・准教授
 研究者番号 : 2 0 1 3 0 5 9 4

(2) 研究分担者

山本 正文 (YAMAMOTO MASAFUMI)
 日本大学・松戸歯学部・教授
 研究者番号 : 8 0 2 1 0 5 5 8

大口 純人 (OGUCHI SUMITO)
 日本大学・松戸歯学部・准教授
 研究者番号 : 3 0 3 6 6 6 1 1

小方 頼昌 (OGATA YORIMASA)
 日本大学・松戸歯学部・教授
 研究者番号 : 9 0 2 0 4 0 6 5

橋爪 智美 (HASHIZUME TOMOMI)
日本大学・松戸歯学部・助手
研究者番号：50419785