

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25253104

研究課題名(和文) 歯周炎・糖尿病・リウマチの共通リスクサイトカイン遺伝子の解明

研究課題名(英文) An analysis of shared risk cytokine gene for periodontitis, diabetes mellitus, and rheumatoid arthritis

研究代表者

吉江 弘正 (YOSHIE, Hiromasa)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：20143787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、歯周炎、糖尿病(DM)、関節リウマチ(RA)の共通リスクサイトカイン遺伝子を特定することである。慢性歯周炎(CP)併発RA185名、CP併発2型DM 149名、CP 251名、健常130名を対象に17遺伝子多型を解析した結果、2つの多型(KCNQ1 rs2237892、PADI4\_104 rs174803)がCP・RA併発に有意に関連した。また、CP併発RA群ではCP非併発RA群と比べ環状シトルリン化ペプチドに対する血清抗体価が高い傾向にあることを認めた。以上から、KCNQ1とPADI4が日本人のRA・CPの共通リスク遺伝子となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify the shared risk cytokine gene for periodontitis, diabetes mellitus (DM), and rheumatoid arthritis (RA). A total of 17 candidate single nucleotide polymorphisms were assessed in 185 patients with RA and chronic periodontitis (CP), 149 patients with type 2 DM and CP, 251 patients with CP, and 130 systemically and periodontally healthy controls from a cohort of Japanese adults. The results indicated that the potassium voltage-gated channel KQT-like subfamily, member 1 (KCNQ1) rs2237892 and the peptidylarginine deiminase type 4 (PADI4)\_104 rs1748033 polymorphisms were significantly associated with the comorbidity of RA and CP. Additionally, a trend toward increase was shown in the serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide immunoglobulin G in the patients with RA and CP as compared to those with RA only. These results suggest that the KCNQ1 and possibly the PADI4\_104 may constitute a shared risk gene for RA and CP in Japanese adults.

研究分野：歯周病学

キーワード：サイトカイン遺伝子 歯周炎 糖尿病 関節リウマチ

## 1. 研究開始当初の背景

本研究では、歯周炎の併発が多い糖尿病 (DM)、関節リウマチ (RA) と歯周炎との共通発症機序を解明するため、以下の5つのアプローチを行い、3疾患のリスク診断体系の構築を試みた。

### (1) 共通リスク遺伝子

歯周炎とDM・RAは病態が類似しており、特に、共通したサイトカインの遺伝子多型、転写活性、ならびにコード蛋白の関与が示唆されている。これまでに各疾患のリスク候補因子として様々なサイトカインの遺伝子が検証されてきた。しかしながら、歯周炎併発DM患者および歯周炎併発RA患者を対象とした多施設のリスク遺伝子解析は未だ実施されていない。

### (2) リスク遺伝子メチル化

歯周炎併発RA患者ではインターロイキン-1B (IL-1B) 遺伝子多型が歯周炎・RAに関与することが示唆されているが、同遺伝子多型と遺伝子コード蛋白産生との不一致が認められた。この原因として遺伝子情報発現がエピジェネティクスの1つであるゲノムメチル化によって修飾されている可能性が示唆された。しかしながら、歯周炎患者のサイトカイン遺伝子エピジェネティクス解析はこれまで殆ど成されていない。

### (3) 最終糖化産物と歯周炎

DM患者では歯周炎の発症率が高く、病態も重篤な場合があり、現在、糖尿病関連歯周炎と診断され、歯周病はDMの合併症の1つと定義されている。最終糖化産物 (AGE) はDM合併症の原因因子で、AGE受容体 (RAGE) との結合により炎症や組織破壊を引き起こすことが知られている。歯周病と糖尿病との関連機構を解明するためには、歯肉線維芽細胞を用いてAGEによる炎症性サイトカインや炎症関連因子の発現への影響する必要があるが未だ検証は成されていない。

### (4) カテプシンと歯周炎・RA

リソソーム内の酵素の1つであるカテプシン (Cathepsin: Cat) は生体恒常性の維持に必須なプロテアーゼであるが、炎症等でCat恒常性が破綻すると宿主組織破壊につながる。歯周炎やRAの発症・進展に関わる炎症性サイトカインであるインターロイキン6 (IL-6) はヒト歯肉線維芽細胞 (HGFs) 内のCat-BおよびCat-Lの産生および活性を亢進し、歯周組織破壊に関与することが報告されている。一方、Catはこれまで細胞内の作用に着目されていたが、近年、細胞外にも分泌されることが報告され、癌の浸潤や転移に関与することが示唆されている。しかしながら、歯周炎やRAとの関連については未だ検証されていない。

### (5) IL-1Ra・IL-17/IL-35と歯周炎

歯周炎・DM・RAの3疾患の発症や進行においてインターロイキン1 (IL-1) およびTh17細胞の関与が示唆されている。また、制御性T細胞 (Treg) はTh17細胞を抑制する作用があり、抑制メカニズムの一つにTreg細胞由来のIL-35が関与する可能性が考えられる。しかしながら、歯周炎の病態におけるIL-1レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra) の役割ならびにTh17細胞/Treg細胞に関与するIL-17/IL-35の役割については未だ検証されていない。

## 2. 研究の目的

### (1) 共通リスク遺伝子

歯周炎とDM・RAとの共通リスク遺伝子を検索するため、各疾患との関連が報告されている遺伝子多型を解析して、その多型分布の疾患特異性について検討することである。

### (2) リスク遺伝子メチル化

歯周炎併発RA患者、歯周炎患者、および健常者の全身・歯周局所の単核細胞ゲノムを対象に、IL-6および腫瘍壊死因子-alpha (TNF-alpha) の遺伝子プロモーター領域のゲノムメチル化状態と転写活性・コード蛋白の発現を解析して、2疾患の共通発症機序を解明することである。

### (3) 最終糖化産物と歯周炎

歯周炎とDMの関連機構を解明するため、HGFsを用いてAGEによる炎症性サイトカインや炎症関連因子の発現への影響およびその作用機構について検討することである。

### (4) カテプシンと歯周炎・RA

細胞外に分泌されるCatが歯周炎やRAの病態に関与するという仮説を立て、IL-6に誘導される細胞外Catの動態について検討することである。

### (5) IL-1Ra・IL-17/IL-35と歯周炎

歯周炎の病態におけるIL-1RaおよびIL-17/IL-35の役割について検討することである。

## 3. 研究の方法

### (1) 共通リスク遺伝子

インフォームドコンセントが得られた歯周炎併発DM患者149名、歯周炎併発RA患者185名、歯周炎患者251名、健常者130名を対象に、問診、歯周検査、末梢血採取を行った。検査結果と検体を匿名・記号化した。末梢血ゲノムDNAを抽出、Nano-Invader法により、計17種の遺伝子多型 (PTPN22, PADI4, IL-1A, IL-1B, TNF-alpha, IL-6, KCNQ1, STAT3) の遺伝子型を決定し、分布の群間差の有意性を統計学的に検定した。

## (2) リスク遺伝子メチル化

インフォームドコンセントが得られた歯周炎併発 RA 患者 30 名、歯周炎患者 30 名、健常者 30 名を対象に歯周検査および末梢血採取を行った。歯周炎患者 25 名と健常者 20 名から歯肉組織も採取し、検体を匿名・記号化した。末梢血・歯肉組織からゲノム DNA を抽出、バイサルファイト処理を行い、IL-6・TNF-alpha 遺伝子プロモーター領域のプライマーを用いて PCR、ダイレクトシーケンスで塩基配列を解析して、各 CpG 部でのメチル化率を評価した。CpG 部の機能検証のため、メチル化有無の健常者の単核細胞を分離後、*Porphyromonas gingivalis* リポ多糖刺激後にサイトカイン産生を ELISA 法にて、IL-6 mRNA 発現を RT-PCR 法にて定量した。

## (3) 最終糖化産物と歯周炎

HGFs 培養系に AGE 添加後の細胞生存率と活性酸素 (ROS) 活性を調べるとともに、RNA および蛋白画分を回収した。採取したサンプルの IL-6、細胞接着分子 (ICAM-1) などの炎症関連因子の遺伝子発現を PCR 法にて測定し、これらの蛋白の発現に対する AGE の影響を ELISA 法を用いて検討した。マイトージェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) および NF-κB 阻害剤を用いて AGE シグナル伝達経路を調べるとともに、MAPK と NF-κB のリン酸化をウェスタンブロット分析で検討した。また、RAGE と IL-6 の siRNA を細胞導入し、IL-6 と ICAM-1 発現に及ぼす影響を PCR 法や ELISA 法にて評価した。

## (4) カテプシンと歯周炎・RA

インフォームドコンセントが得られた臨床的に健康なヒト歯肉から分離培養した HGFs をサブコンフルエントの状態まで培養した後、IL-6/sIL-6R (50 ng/ml) を添加し、添加 48 時間後の培養上清を回収した。培養上清中の Cat の同定はウェスタンブロット法を用いて解析した。また、培養上清中の Cat 活性の有無は通法に従い、Cat-B および Cat-(B+L) に特異的な基質を反応させ、遊離した蛍光性ペプチド基質を測定し、解析した。また、膜タンパクである Cav-1 の発現を siRNA にて抑制した HGFs を樹立し、Cat の細胞外分泌に及ぼす影響を検討した。

## (5) IL-1Ra・IL-17/IL-35 と歯周炎

IL-1Ra の役割の検討では、IL-1Ra ノックアウトマウスを用いて可溶性 IL-1 タイプ 2R、および IL-1R 補助タンパクの歯周炎の病態における役割について生化学的、分子生物学的、ならびに形態学的に解析した。IL-17/IL-35 の役割の検討においては、インフォームドコンセントが得られた患者を含むヒトを対象とした検討を行い、歯肉溝浸出液 (GCF) 中の IL-35/IL-17 タンパク量を ELISA 法にて、末梢血中の T 細胞サブセットをフローサイト

メーターにて、歯肉組織中の関連遺伝子発現の mRNA 発現を qPCR 法にて各々測定した。さらに、Th17 細胞に対する IL-35 の直接的な影響についても検討を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 共通リスク遺伝子

解析した 17 種の遺伝子多型はすべて Hardy-Weinberg 平衡状態にあった。また、PTPN22 の多型保有者は認められなかった。歯周炎併発 RA 群では健常群と比べて、KCNQ1 rs2237892 T アリルと PADI4\_104 rs1748033 TT 遺伝子型の頻度が有意に高い値を示した。また、年齢・性別・喫煙状態を調整した多重ロジスティック回帰分析の結果、KCNQ1 rs2237892 T アリルと歯周炎併発 RA との有意な関連を認めた。さらに、同回帰分析の結果、STAT3 rs8069645 AA 遺伝子型と rs744166 GG 遺伝子型が歯周炎と有意な関連を示した。以上の結果から、KCNQ1 rs2237892 と PADI4\_104 rs1748033 は日本人の歯周炎と RA の共通リスク遺伝子となる可能性が示唆された。

### (2) リスク遺伝子メチル化

TNF-alpha 遺伝子プロモーター領域では計 12 CpG 部を認めた。歯周炎併発 RA 患者および歯周炎患者のメチル化率は、健常者と比べて 7 CpG 部 (-302, -163, -119, -72, -49, -38, +10 bp) および 1 CpG 部位 (-72 bp) で各々有意に増加した。-163 bp 非メチル化の単核細胞はメチル化細胞と比べて TNF-alpha 産生量は有意に高い値を示した。以上の結果から、歯周炎併発 RA 患者末梢血のゲノム TNF-a 遺伝子プロモーター領域は高メチル化状態にある可能性が示唆された。さらに、歯周炎罹患歯肉組織の IL-6 遺伝子プロモーター計 19 CpG 部の総メチル化率は末梢血と比べて有意に減少したが、健常者の歯肉と末梢血は同等であった。歯周炎患者の末梢血に対する歯肉組織の IL-6 mRNA 発現率も健常者と比べて有意に高い値を示した。以上の結果から、歯周炎罹患局所では IL-6 遺伝子プロモーターが低メチル化状態で、IL-6 転写活性は高発現状態となり、炎症性の組織破壊を惹起する可能性が示唆された。

### (3) 最終糖化産物と歯周炎

DM 合併症に関連する AGE は HGFs の IL-6・ICAM-1 発現および ROS 活性を増加させた。AGE によるこれらの炎症関連因子の発現・活性の増加は p38・ERK の MAPK および NF-κB 経路を介していたことが判明した。また、rIL-6 も ICAM-1 発現を増加させる一方、RAGE・IL-6 遺伝子ノックダウンにより AGE 誘導による IL-6・ICAM-1 発現増加が抑制された。これらの結果から、AGE による ICAM-1 発現増加は IL-6 を介していることが示唆された。以上から、糖尿病関連歯周炎の歯周炎悪化には AGE による IL-6・

ICAM-1 発現への作用が関与していることが示唆された。

#### (4) カテプシンと歯周炎・RA

HGFs は恒常的に Cat-B・Cat-L を分泌しており、IL-6/sIL-6R の添加後、その分泌量は有意に増加した。また、分泌された Cat-B・Cat-L は炎症巣を想定した酸性条件下 (pH5.5) で活性を有していた。また、Cav-1 の発現を抑制すると、IL-6 誘導性の Cat-B・Cat-L の細胞外分泌も抑制された。さらに、恒常的に分泌されていた Cat-B の分泌量も併せて低下した。以上の結果から、炎症巣において細胞外に分泌された Cat-B・Cat-L は細胞外基質の破壊に関与することが示唆された。さらに、その分泌メカニズムの一端に膜タンパク質である Cav-1 の関与が示唆され、新たな歯周炎や RA の治療ターゲットになり得る可能性が考えられる。

#### (5) IL-1Ra・IL-17/IL-35 と歯周炎

IL-1Ra の役割の検討では、IL-1Ra が歯周炎病態において歯肉細胞外マトリックス破壊に関与している matrix metalloproteinase 13 の作用を抑制することで、歯周組織の保護に重要な役割を果たすことが認められた。IL-17/IL-35 の歯周炎での役割の検討では、GCF の IL-35、IL-17 レベルは健常者と比べ慢性歯周炎患者が高かった。また、末梢血の Th1/Th17/Treg ポピュレーションは健常者と慢性歯周炎患者の間に有意差を認めなかった。さらに、健常者より誘導した Th17 細胞に対する IL-35 の直接的影響に関しては、rIL-35 添加により Th17 細胞に関連する RORA、RORC および IL-17 mRNA は抑制し、同時に IL-17 タンパク産生も抑制した。以上の結果から、IL-35 が Th17 細胞に直接作用して IL-17 産生を抑制することが示唆された。

#### 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 27 件)

Kajiura Y, Lew JH, Ikuta T, Nishikawa Y, Kido J, Nagata T, Naruishi K. Clinical significance of GCF sIL-6R and calprotectin to evaluate the periodontal inflammation. *Annals of Clinical Biochemistry*, 査読有, 2017, in press. DOI:10.1177/0004563216680232.

Nishikawa Y, Kajiura Y, Lew JH, Kido J, Nagata T, Naruishi K. Calprotectin induces IL-6 and MCP-1 production via Toll-like receptor 4 signaling in human gingival fibroblasts. *Journal of Cellular Physiology*, 査読有, 2017, in press. DOI: 10.1002/jcp.25724.

Okada K, Fujimura T, Kikuchi T, Aino

M, Kamiya Y, Izawa A, Iwamura Y, Goto H, Okabe I, Miyake E, Hasegawa Y, Mogi M, Mitani A. Effect of interleukin (IL)-35 on IL-17 expression and production by human CD4<sup>+</sup> T cells. *Peer J*, 査読有, 2017, 5: e2999. DOI: 10.7717/peerj.2999.

Nishida E, Aino M, Kobayashi SI, Okada K, Ohno T, Kikuchi T, Hayashi JI, Yamamoto G, Hasegawa Y, Mitani A. Serum Amyloid A Promotes E-Selectin Expression via Toll-Like Receptor 2 in Human Aortic Endothelial Cells. *Mediators of Inflammation*, 査読有, 2016:7150509. DOI: 10.1155/2016/7150509.

Hongo S, Yamamoto T, Yamashiro K, Shimoe M, Tomikawa K, Ugawa Y, Kochi S, Ideguchi H, Maeda H, Takashiba S. Smad2 overexpression enhances adhesion of gingival epithelial cells. *Archives of Oral Biology*, 査読有, 2016, 71:46-53. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.06.025.

Kobayashi T, Ishida K, Yoshie H. Increased expression of interleukin-6 (IL-6) gene transcript in relation to IL-6 promoter hypomethylation in gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 査読有, 2016, 69:89-94. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.018.

Kobayashi T, Ito S, Kobayashi D, Shimada A, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Serum Immunoglobulin G Levels to *Porphyromonas gingivalis* Peptidyl-arginine Deiminase Affect Clinical Response to Biological Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug in Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE*, 査読有, 2016, 11(4):e0154182.

DOI:10.1371/journal.pone.0154182.

Suzuki Y, Nakamura N, Miyabe M, Nishikawa T, Miyajima S, Adachi K, Mizutani M, Kikuchi T, Miyazawa K, Goto S, Tsukiyama K, Yamada Y, Ohno N, Noguchi T, Mitani A, Matsubara T, Naruse K. Anti-inflammatory role of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in periodontitis. *Journal of Diabetes Investigation*. 査読有, 2016, 7(4):497-505. DOI: 10.1111/jdi.12450.

Kojima A, Kobayashi T, Ito S, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter methylation in Japanese adults with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontal Research*, 査読有, 2016,

51(3):350-358. DOI:10.1111/jre.12314. Takeuchi-Hatanaka K, Yasuda T, Naruishi K, Katsuragi-Fuke K, Inubushi J, Ootsuki H, Maeda H, Takashiba S. Effects of new over-the-counter periodontal ointment-containing applicator with single-tuft brush on cytokine levels in gingival crevicular fluid during supportive periodontal therapy phase: a randomized double-blind clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 査読有, 2016, 51(3):321-331. DOI: 10.1111/jre.12311.

Sakamoto E, Mihara C, Ikuta T, Inagaki Y, Kido J, Nagata T. Inhibitory effects of advanced glycation end-products and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on the expression of osteoblastic markers of rat bone marrow cells in culture. *Journal of Periodontal Research*, 査読有, 2016, 51(3):313-320. DOI:10.1111/jre.12310.

Kobayashi T, Ito S, Kobayashi D, Kojima A, Shimada A, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab ameliorates periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis as well as tumor necrosis factor inhibitors. *Clinical and Experimental Dental Research*. 査読有, 2016, 1(2): 63-73. DOI: 10.1002/cre2.11.

Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidyl-arginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 査読有, 2016, 51(2): 103-111. DOI:10.1111/jre.12288.

稲垣裕司、中島由紀子、堀部ますみ、生田貴久、梶浦由加里、成石浩司、木戸淳二、永田俊彦．肥満糖尿病ラット歯周炎の歯肉組織におけるオステオポンチンの局在．*日本歯周病学会会誌* 査読有, 2015, 57(4):149-158. DOI : 10.2329/perio.57.149.

Goto H, Ishihara Y, Kikuchi T, Izawa A, Ozeki N, Okabe E, Kamiya Y, Ozawa Y, Mizutani H, Yamamoto G, Mogi M, Nakata K, Maeda H, Noguchi T, Mitani A. Interleukin-1 receptor antagonist has a novel function in the regulation of matrix metalloproteinase-13 expression. *PLoS ONE*, 査読有, 2015, 10(10):e0140942. DOI:10.1371/journal.p

one.0140942.

Kido J, Bando Y, Bando M, Kajiura Y, Hiroshima Y, Inagaki Y, Murata H, Ikuta T, Kido R, Naruishi K, Funaki M, Nagata T. YKL-40 level in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis and type 2 diabetes. *Oral Diseases*. 査読有, 2015, 21(5):667-673. DOI: 10.1111/odi.12334.

Mitani A, Niedbala W, Fujimura T, Mogi M, Miyamae S, Higuchi N, Abe A, Hishikawa T, Mizutani M, Ishihara Y, Nakamura H, Kurita K, Ohno N, Tanaka Y, Hattori M, Noguchi T. Increased Expression of Interleukin-35 and -17, but not -27, in Gingival Tissues with Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 査読有, 2015, 86(2):301-309. DOI: 10.1902/jop.2014.140293.

Kobayashi T, Yoshie H. Host Responses in the Link between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Current Oral Health Reports*. 査読有, 2015, 2(1): 1-8. DOI: 10.1007/s40496-014-0039-2.

Kajiura Y, Bando M, Inagaki Y, Nagata T, Kido J. Glycated albumin and calprotectin levels in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of Periodontology*. 査読有, 2014, 85(12):1667-1675. DOI:10.1902/jop.2014.140241.

Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, Oofusa K, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Periodontal and Serum Protein Profiles in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitor Adalimumab. *Journal of Periodontology*. 査読有, 2014, 85(11): 1480-1488. DOI: 10.1902/jop.2014.140194.

②1 Miyajima S, Naruse K, Kobayashi Y, Nakamura N, Nishikawa T, Adachi K, Suzuki Y, Kikuchi T, Mitani A, Mizutani M, Ohno N, Noguchi T, Matsubara T. Periodontitis-activated monocytes/macro-phages cause aortic inflammation. *Scientific Reports*. 査読有, 2014, 4:5171. DOI: 10.1038/srep05171.

②2 Kato Y, Hagiwara M, Ishihara Y, Isoda R, Sugiura S, Komatsu T, Ishida N, Noguchi T, Matsushita K. TNF- $\alpha$  augmented *Porphyromonas gingivalis* invasion in human gingival epithelial cells through Rab5 and ICAM-1. *BMC Microbiology*, 査読有, 2014, 14:229. DOI: 10.1186/s12866-014-0229-z.

- ⑳ Kamei H, Ishihara Y, Fuma D, Niwa T, Kamiya Y, Yokoi T, Suzuki M, Izawa A, Mizutani H, Hayashi J, Sakaki Y, Noguchi T, Kojima T. Interleukin-1 receptor gene variants are associated with aggressive periodontitis in Japanese. Archives of Oral Biology, 査読有, 2014, 59(7):756-763. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.04.006.
- ㉑ Takeda H, Kikuchi T, Soboku K, Okabe I, Mizutani H, Mitani A, Ishihara Y, Noguchi T. Effect of IL-15 and Natural Killer Cells on Osteoclasts and Osteoblasts in a Mouse Coculture. Inflammation, 査読有, 2014, 37(3):657-669. DOI:10.1007/s10753-013-9782-0.
- ㉒ T Izawa A, Ishihara Y, Mizutani H, Kobayashi S, Goto H, Okabe E, Takeda H, Ozawa Y, Kamiya Y, Sugita Y, Kubo K, Kamei H, Kikuchi T, Mitani A, Hayashi J, Nishihara T, Maeda H, Noguchi T. Inflammatory bone loss in experimental periodontitis induced by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in IL-1Ra knockout mice. Infection and Immunity, 査読有, 2014, 82(5): 1904-1913. DOI:10.1128/IAI.01618-13.
- ㉓ Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshie H. Assessment of Interleukin-6 Receptor Inhibition Therapy on Periodontal Condition in Patients with Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. Journal of Periodontology. 査読有, 2014, 85(1):57-67. DOI:10.1902/jop.2013.120696.
- ㉔ Mizutani H, Ishihara Y, Izawa A, Fujihara Y, Kobayashi S, Gotou H, Okabe E, Takeda H, Ozawa Y, Kamiya Y, Kamei H, Kikuchi T, Yamamoto G, Mitani A, Nishihara T, Noguchi T. Lipopolysaccharide of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* upregulates inflammatory cytokines, PGE2 synthesis, and osteoclast formation in IL-1Ra deficient mice. Journal of Periodontal Research, 査読有, 2013, 48(6):748-756. DOI: 10.1111/jre.12065.

〔学会発表〕(計 55 件)

小林哲夫 . *Porphyromonas gingivalis* PAD IgG 抗体価と関節リウマチ治療応答性との関連 . 日本歯科保存学会 2016 年度秋季学術大会 (第 145 回), 2016 年 10 月 28 日, キッセイ文化ホール (長野県・松本市).

他 計 54 件学会発表

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

新潟大学大学院医歯学総合研究科歯周診断・再建学分野

[http://mds.niigata-u.ac.jp/organization/ols/obs/per/index\\_j.html](http://mds.niigata-u.ac.jp/organization/ols/obs/per/index_j.html)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉江 弘正 (YOSHIE, Hiromasa)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号 : 2 0 1 4 3 7 8 7

(2)研究分担者

高柴 正悟 (TAKASHIBA, Shogo)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号 : 5 0 2 2 6 7 6 8

永田 俊彦 (NAGATA, Toshihiko)

徳島大学・本部・理事

研究者番号 : 1 0 1 2 7 8 4 7

三谷 章雄 (MITANI, Akio)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号 : 5 0 3 2 9 6 1 1

石原 裕一 (ISHIHARA, Yuichi)

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号 : 5 0 2 6 1 0 1 1

小林 哲夫 (KOBAYASHI, Tetsuo)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号 : 0 0 2 1 5 3 4 4

木戸 淳一 (KIDO, Jun-ichi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部

(歯学系)・准教授

研究者番号 : 1 0 1 9 5 3 1 5

大森 一弘 (OMORI, Kazuhiro)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号 : 2 0 5 4 9 8 6 0