

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293383

研究課題名(和文) 歯周病細菌の宿主細胞内輸送に注目した全身疾患発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of systemic diseases by a periodontal pathogen in the intracellular transport

研究代表者

筑波 隆幸 (TSUKUBA, Takayuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：30264055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年、歯周病細菌は非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)への関与が指摘されている。しかし同菌の肝細胞内における細胞内動態は明らかとなっていない。本研究ではヒト肝細胞株HepG2細胞を用いて脂肪肝モデルを作製し、歯周病細菌の細胞内動態を解析した。同菌をHepG2細胞に感染させると、同菌は細胞内の脂肪滴に存在しなかった。脂肪滴が存在するHepG2細胞では、感染後初期で細胞内での歯周病細菌の生存数が有意に多いことが明らかとなった。以上より、肝細胞内で脂肪滴が蓄積すると、歯周病細菌のオートファジー-リソソームシステムによる排除を遅延させ、そのことがNAFLDの増悪因子となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have shown that infection with *Porphyromonas gingivalis*, a major periodontal pathogen, hastens the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, the intracellular fate of *P. gingivalis* in hepatocytes remains unknown. Here, using oleic-acid-induced HepG2 cells as an in vitro model for NAFLD, we found that lipid droplets increased the existence of *P. gingivalis* in the cells at an early phase of infection. Confocal microscopic analysis revealed that lipid droplets affected the formation of autolysosomes in infected cells. Thus, lipid droplets affect the elimination of *P. gingivalis* in HepG2 cells by altering the autophagy-lysosome system.

研究分野：歯科薬理学

キーワード：Porphyromonas gingivalis NAFLD lipid droplets

## 1. 研究開始当初の背景

*Porphyromonas gingivalis* (以下 *P. gingivalis*) は代表的な歯周病細菌であり、主として歯周ポケットに棲息する。ところが、同菌は歯肉上皮の血管を介して血流に乗った後、心循環系、肝臓などの遠隔臓器に定着し、様々な全身疾患を惹起することが明らかにされている。最近の疫学調査では、歯周病が高脂血症、糖尿病、動脈硬化症などの生活習慣病や心筋梗塞などの心循環系疾患、細菌性肺炎などの呼吸器系疾患、早産・低体重児出産など多くの疾患の危険因子となることが指摘されている。歯周病細菌の全身性伝播が、慢性炎症や生活習慣病を惹起する根本原因の1つであることは疑う余地がない。このような背景から、歯周病原性細菌の全身臓器へ伝播機構の解明は、歯科医療だけでなく全身医療の観点からも喫緊の課題の1つである。

これまで *P. gingivalis* と宿主細胞との相互作用に関する研究では、非貪食系細胞である歯肉上皮細胞が用いられ、細菌感染に対して口腔局所の最前線で働く細胞として最も詳しく解析されてきた。歯肉上皮細胞に対して *P. gingivalis* は細胞内へはごく一部しか取り込まれない。取り込まれたとしても、初期エンドソームには検出できるが、ほとんど細胞外へ放出されるため、リソソームへ送られることもない。*P. gingivalis* のこのような細胞内輸送は、すべての宿主細胞で同様であると信じられていた。しかしながら、*P. gingivalis* の挙動は、歯肉上皮細胞と血管内皮細胞では、全く異なるということ、我々は見出した。血管内皮細胞では、*P. gingivalis* は、感染後、大部分が細胞内に取り込まれる(上皮細胞の約10倍以上多い)ことが分かった。その後、*P. gingivalis* は細胞内で24時間以上も生存し続けることもわかった。さらに同菌の感染によってオートファジーが誘導されることを見出した(Yamatake K. *et al.* Infect. Immun. 2007)。

## 2. 研究の目的

最近の研究では *P. gingivalis* は非アルコール性脂肪肝疾患 (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease : NAFLD) との関与が示唆されている。事実、1) NAFLD 患者の *P. gingivalis* の感染検出率は正常者に比べて有意に高いこと、2) マウスを使った実験で *P. gingivalis* 感染させたマウスの方が非感染マウスに比べて肝細胞での NAFLD への病理学的進行度が有意に高いことなどが挙げられている。

一方、細胞内に寄生するマイコバクテリア属やクラミジア属には、マクロファージ内の脂肪滴を栄養源として利用したり、マクロファージの排除機構から逃れる手段にして寄生している細菌が知られている。

さらに上記で述べたように、細胞ごとに *P. gingivalis* の細胞内での動態が異なること

などから、本研究では NAFLD の *in vitro* の実験系を構築して解析した。すなわち、ヒト肝細胞株 HepG2 細胞を用いてオレイン酸添加による脂肪肝モデルを作製し、歯周病細菌 *P. gingivalis* の細胞内動態を解析した。

## 3. 研究の方法

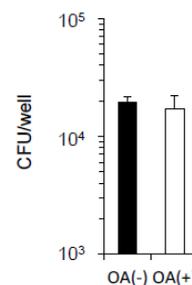
歯周病細菌 *P. gingivalis* の細胞内での生存は細胞を破砕した後に血液寒天培地上に HepG2 細胞抽出液を希釈して塗布して、嫌気環境下で培養後コロニーを数えることで細菌数を検出した。細胞内の解析は主として共焦点レーザー顕微鏡にて解析を行った。その際オートファジーのマーカータンパク質として LC3、リソソームのマーカータンパク質として LAMP2 を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 歯周病細菌は肝細胞内の脂肪滴に寄生しない

ヒト肝細胞株 HepG2 細胞にオレイン酸を 0~2.5mM 添加して脂肪滴を誘導し、24 時間後の細胞生存能を計測したところ、ほぼ 100% 生存していることが分かった。この条件下で *P. gingivalis* を MOI:10<sup>2</sup> (細胞1当たり細菌100) になるように播種してもほぼ 100% 生存していることが分かった。この条件下で歯周病細菌を HepG2 細胞に感染させると、同菌は細胞内の脂肪滴に存在せず、LAMP2 陽性リソソームに主に局在しており、一部、オートファゴソームに存在していた。

### (2) 肝細胞内に脂肪滴が存在すると、感染初期の排除が遅延する



オレイン酸誘導して脂肪滴が存在する HepG2 細胞 (OA+) と脂肪滴が無い細胞 (OA-) を比較した場合、細菌の取り込み能に差異は認められなかった。(図1)

図1：歯周病細菌の脂肪滴による肝細胞内の取り込み量

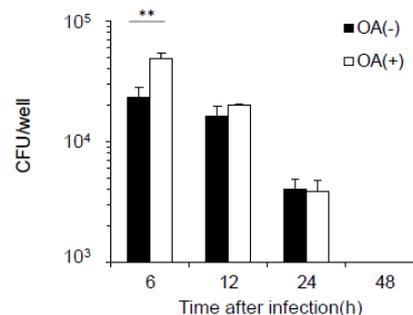
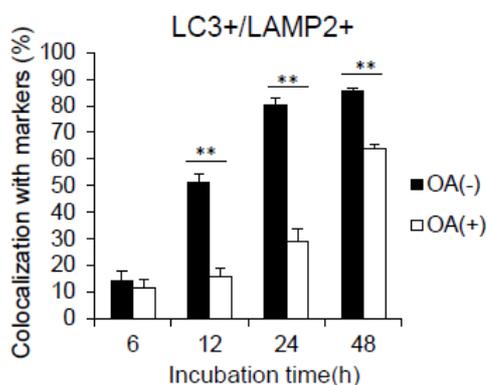


図2：歯周病細菌の脂肪滴による肝細胞内の細胞内生存率

しかしながら、脂肪滴が存在する HepG2 細胞では、感染後初期(6時間)(**図2**)で細胞内での歯周病細菌の生存数が有意に多いことが明らかとなった。しかし、感染後 12~24 時間後では細胞内に生存する歯周病細菌はほぼ同じ程度であった。( **図2** )

### (3) 肝細胞内に脂肪滴が存在すると、歯周病細菌はオートファジー・リソソーム内での排除が遅延する

オレイン酸誘導して脂肪滴が存在する HepG2 細胞と脂肪滴が無い細胞を比較した場合、脂肪滴が存在する細胞ではオートファジーのマーカータンパク質である LC3 とリソソームのマーカータンパク質である LAMP2 と歯周病細菌との共局在の割合を共焦点レーザー顕微鏡にて解析を行ったところ、オレイン酸誘導して脂肪滴が存在する HepG2 細胞の方が有意に共局在の割合が低いことが明らかとなった。( **図3** )



**図3 : 脂肪滴によるオートファジー・リソソームとの共局在率**

これらの結果は、肝細胞内で脂肪滴が蓄積すると、歯周病細菌のオートファジー・リソソームシステムによる排除を遅延させ、そのことが NAFLD の増悪因子となる可能性が示唆された。

## 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 26 件)

1. Tsukuba T, Yanagawa M, Kadowaki T, Takii R, Okamoto Y, Sakai E, Okamoto K, Yamamoto K: Cathepsin E deficiency impairs autophagic proteolysis in macrophages. PLoS One 8(12): e82415, 2013 査読有
2. Nishishita K, Sakai E, Okamoto K, Tsukuba T: Structural and phylogenetic comparison of napsin genes: The duplication, loss of function and human-specific pseudogenization of napsin B. Gene 517(2): 147-157, 2013 査読有

3. Sakai E, Shimada-Sugawara M, Yamaguchi Y, Sakamoto H, Fumimoto R, Fukuma Y, Nishishita K, Okamoto K, Tsukuba T: Fisetin Inhibits Osteoclastogenesis Through Prevention of RANKL-Induced ROS Production by Nrf2-Mediated Upregulation of Phase II Antioxidant Enzymes. J Pharmacol Sci. 121(4): 288-298, 2013 査読有
4. Sato K, Yukitake H, Narita Y, Shoji M, Naito M, Nakayama K. Identification of Porphyromonas gingivalis proteins secreted by the Por secretion system. FEMS Microbiol Lett. 338(1):68-76. 2013 査読有
5. Shoji M, Yukitake H, Sato K, Shibata Y, Naito M, Aduse-Opoku J, Abiko Y, Curtis MA, Nakayama K. Identification of an O-antigen chain length regulator, WzzP, in Porphyromonas gingivalis. Microbiologyopen. 2(3):383-401. 2013 査読有
6. Kadowaki T, Kido MA, Hatakeyama J, Okamoto K, Tsukuba T, Yamamoto K.: Defective adipose tissue development associated with hepatomegaly in cathepsin E-deficient mice fed a high-fat diet. Biochem Biophys Res Commun Mar; 446(1):212-217, 2014 査読有
7. Yamaguchi Y, Sakai E, Sakamoto H, Fumimoto R, Fukuma Y, Nishishita K, Okamoto K, Tsukuba T: Inhibitory effects of tert-butylhydroquinone on osteoclast differentiation via up-regulation of heme oxygenase-1 and down-regulation of HMGB1 release and NFATc1. J Appl Toxicol Jan; 34(1):49-56, 2014 査読有
8. Kawakubo T, Yasukochi A, Toyama T, Takahashi S, Okamoto K, Tsukuba T, Nakamura S, Ozaki Y, Nishigaki K, Yamashita H, Yamamoto K.: Repression of cathepsin E expression increases the risk of mammary carcinogenesis and links to poor prognosis in breast cancer. Carcinogenesis 35(3):714-726, 2014 査読有
9. Fujita Y, Nakayama M, Naito M, Yamachika E, Inoue T, Nakayama K, Iida S, Ohara N. Hemoglobin receptor protein from Porphyromonas gingivalis induces interleukin-8 production in human gingival epithelial cells through stimulation of the mitogen-activated protein kinase and NF-κB signal transduction pathways. Infect Immun. 82(1):202-11. 2014 査読有
10. Ohara-Nemoto Y, Rouf SM, Naito M, Yanase A, Tetsuo F, Ono T, Kobayakawa T, Shimoyama Y, Kimura S, Nakayama K, Saiki K, Konishi K, Nemoto TK. Identification and characterization of prokaryotic dipeptidyl-peptidase 5 from Porphyromonas gingivalis. J Biol Chem. 289(9):5436-5448, 2014 査読有
11. Nonaka M, Shoji M, Kadowaki T, Sato K, Yukitake H, Naito M, Nakayama K. Analysis of a Lys-specific serine endopeptidase secreted via

- the type IX secretion system in *Porphyromonas gingivalis*. FEMS Microbiol Lett. 354(1):60-68, 2014 査読有
12. Shoji M, Sato K, Yukitake H, Naito M, Nakayama K. Involvement of the Wbp pathway in the biosynthesis of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide with anionic polysaccharide. Sci Rep. 4:5056, 2014 査読有
  13. Tagawa J, Inoue T, Naito M, Sato K, Kuwahara T, Nakayama M, Nakayama K, Yamashiro T, Ohara N. Development of a novel plasmid vector pTIO-1 adapted for electrotransformation of *Porphyromonas gingivalis*. J Microbiol Methods. 105:174-179, 2014 査読有
  14. Iwatake M, Okamoto K, Tanaka T, Tsukuba T. Castalagin exerts inhibitory effects on osteoclastogenesis through blocking a broad range of signaling pathways with low cytotoxicity. Phytother Res. 29(6):917-924, 2015 査読有
  15. Shimada-Sugawara M, Sakai E, Okamoto K, Fukuda M, Izumi T, Yoshida N, Tsukuba T. Rab27A regulates transport of cell surface receptors modulating multinucleation and lysosome-related organelles in osteoclasts. Sci Rep. 5:9620, 2015 査読有
  16. Yashima Y, Okamoto K, Sakai E, Iwatake M, Fukuma Y, Nishishita K, Tsukuba T: Cobalt protoporphyrin represses osteoclastogenesis through blocking multiple signaling pathways. Biometals. 28(4):725-732, 2015 査読有
  17. Iwatake M, Okamoto K, Tanaka T, Tsukuba T: Punicalagin attenuates osteoclast differentiation by impairing NFATc1 expression and blocking Akt- and JNK-dependent pathways. Mol Cell Biochem. 407(1-2):161-172, 2015 査読有
  18. Fukuma Y, Sakai E, Nishishita K, Okamoto K, Tsukuba T: Cafestol has a weaker inhibitory effect on osteoclastogenesis than kahweol and promotes osteoblast differentiation. Biofactors. 41(4):222-231, 2015 査読有
  19. Uchino K, Okamoto K, Sakai E, Yoneshima E, Iwatake M, Fukuma Y, Nishishita K, Tsukuba T: Dual effects of liquiritigenin on the proliferation of bone cells: Promotion of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast differentiation. Phytother Res. 29(11):1714-1721, 2015 査読有
  20. Nakayama M, Inoue T, Naito M, Nakayama K, Ohara N.: Attenuation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway by *Porphyromonas gingivalis* gingipains RgpA, RgpB, and Kgp. J Biol Chem. 290(8):5190-202, 2015 査読有
  21. Onozawa S, Kikuchi Y, Shibayama K, Kokubu E, Nakayama M, Inoue T, Nakano K, Shibata Y, Ohara N, Nakayama K, Ishihara K, Kawakami T, Hasegawa H.: Role of extracytoplasmic function sigma factors in biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis*. BMC Oral Health. 15:4, 2015 査読有
  22. Shoji M, Nakayama K.: Glycobiology of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis* and related species. Microb Pathog. 94:35-41, 2015 査読有
  23. Taguchi Y, Sato K, Yukitake H, Inoue T, Nakayama M, Naito M, Kondo Y, Kano K, Hoshino T, Nakayama K, Takashiba S, Ohara N.: Involvement of an Skp-Like Protein, PGN\_0300, in the Type IX Secretion System of *Porphyromonas gingivalis*. Infect Immun. 84(1):230-40, 2015 査読有
  24. Kadowaki T, Yukitake H, Naito M, Sato K, Kikuchi Y, Kondo Y, Shoji M, Nakayama K.: A two-component system regulates gene expression of the type IX secretion component proteins via an ECF sigma factor. Sci Rep. 6:23288, 2016 査読有
  25. Yoneshima E, Okamoto K, Sakai E, Nishishita K, Yoshida N, Tsukuba T.: The transcription factor EB (TFEB) regulates osteoblast differentiation through ATF4/CHOP-dependent pathway. J Cell. Physiol. 231, 1321-1333, 2016 査読有
  26. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A,--Tsukuba T -- Zughhaier SM *et al.* :Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. Autophagy 12, 1-222, 2016 査読有
- [学会発表](計 33 件)
1. Sakai E, Iwatake M, Tanaka T, Tsukuba T: Chemical constituents from *sanguisorba officinalis* inhibits osteoclastogenesis. 2nd International Conference on Pharma-Nutrition 2013, Singapore, Singapore, Apr 15-17, 2013
  2. Iwatake M, Sakai E, Tanaka T, Tsukuba T: Inhibitory effects of a polyphenol from oak on bone diseases. 2nd International Conference on Pharma-Nutrition 2013, Singapore, Singapore, Apr 15-17, 2013
  3. Fukuma Y, Sakai E, Sugawara Megumi, Yoneshima E, Nishishita K, Okamoto K, and Tsukuba T: Cafestol prevents osteoclastogenesis via impairment of NFATc1 expression and blocking of Erk phosphorylation. 第 86 回日本薬理学会, 福岡国際会議場(福岡県、福岡市), 2013 年 3 月 21 ~ 23 日
  4. Yoneshima E, Okamoto K, Sakai E, Yoshida N, and Tsukuba T: Up-regulation mechanisms of endosomal/lysosomal proteins during osteoblast differentiation. 第 86 回日本薬理学会, 福岡国際会議場(福岡県、福

- 岡市), 2013年3月21~23日
5. Sakai E, Fukuma Y, Sugawara M, Nishishita K, Okamoto K, and Tsukuba T: Deficiency of Nrf2 accelerates osteoclastogenesis. 第86回日本生化学会大会合同大会, パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市), 2013年9月11~13日
  6. Iwatake M, Sakai E, Okamoto K, Yoneshima E, Zaito Y, Tanaka T, Tsukuba T: Suppressive effects of an oak extract on osteoclast formation and bone resorption. 第86回日本生化学会大会合同大会, パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市), 2013年9月11~13日
  7. 内野加穂, 岡元邦彰, 坂井詠子, 福間裕, 岩竹真弓, 西下一久, 筑波隆幸: リクイリチゲニンの破骨細胞形成への効果, 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山コンベンションセンター(岡山県、岡山市), 2013年9月20~22日
  8. 坂井詠子, 岩竹真弓, 西下一久, 福間裕, 岡元邦彰, 筑波隆幸: *Sanguisorba officinalis* 由来化学成分の破骨細胞分化に対する影響, 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山コンベンションセンター(岡山県、岡山市), 2013年9月20~22日
  9. 岩竹真弓, 坂井詠子, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸: 破骨細胞の分化抑制に関するザクロポリフェノールの作用メカニズムの解明, 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山コンベンションセンター(岡山県、岡山市), 2013年9月20~22日
  10. 米嶋枝里香, 岡元邦彰, 坂井詠子, 岩竹真弓, 筑波隆幸, 吉田教明: 骨芽細胞の分化成熟におけるリソソーム性タンパク質の役割, 第72回日本矯正歯科学会大会, キッセイ文化ホール(長野県、松本市), 2013年10月7~9日
  11. 福間裕, 坂井詠子, 菅原めぐみ, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸: カフェストールによる破骨細胞分化抑制作用, 第66回日本薬理学会西南部会, 福岡大学薬学部(福岡県、福岡市), 2013年11月16日
  12. 西下一久, 坂井詠子, 岡元邦彰, 筑波隆幸: アスパラギン酸プロテアーゼナプシンの系統樹解析と生化学的解析 - 遺伝子重複、偽遺伝子化と機能喪失, 第36回日本分子生物学会年会, 神戸ポートアイランド・神戸国際会議場(兵庫県、神戸市), 2013年12月11~14日
  13. Sakai E, Iwatake M, Fukuma Y, Nishishita K, Okamoto K, Tanaka T, Tsukuba T: Chemical constituents of *Sanguisorba officinalis* inhibits osteoclastogenesis. 第87回日本薬理学会, 東北大学百周年記念会館、(宮城県仙台市), 2014年3月19~21日
  14. Yashima Y, Okamoto K, Sakai E, Nishishita K, Tsukuba T: Cobalt protoporphyrin prevents osteoclastogenesis via blocking of I $\alpha$ B phosphorylation. 第87回日本薬理学会, 東北大学百周年記念会館、(宮城県仙台市), 2014年3月19~21日
  15. 岩竹真弓, 岡元邦彰, 筑波隆幸: 破骨細胞における細胞骨格を制御するタンパク質の同定と機能の解明, 第19回日本病態プロテアーゼ学会, 千里ライフサイエンスセンター(大阪府、豊中市), 2014年8月5~6日
  16. 財津有未, 岩竹真弓, 坂井詠子, 岡元邦彰, 佐藤啓子, 中山浩次, 筑波隆幸: 歯周病細菌によるヒト肝細胞株への細胞侵入と脂肪滴形成への影響, 第19回日本病態プロテアーゼ学会, 千里ライフサイエンスセンター(大阪府、豊中市), 2014年8月5~6日
  17. 八島由佳, 岡元邦彰, 坂井詠子, 西下一久, 筑波隆幸: コバルトプロトポルフィリンの破骨細胞分化および活性化に対する影響 Effects of cobalt protoporphyrin on osteoclastogenesis, 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡国際会議場(福岡県、福岡市), 2014年9月25~27日
  18. 坂井詠子, 福間裕, 菅原めぐみ, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸: Nrf2 遺伝子欠損マウスにおける酸化ストレスと破骨細胞分化 Oxidative stress and osteoclastogenesis in Nrf2-deficient mice, 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡国際会議場(福岡県、福岡市), 2014年9月25~27日
  19. 岩竹真弓, 坂井詠子, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸: 破骨細胞の分化抑制に関するエラジタンニン類の作用メカニズムの解明 Clarification of inhibitory mechanisms of ellagitannins in osteoclastogenesis, 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡国際会議場(福岡県、福岡市), 2014年9月25~27日
  20. 岩竹真弓, 岡元邦彰, 筑波隆幸: 破骨細胞におけるポドソームの形成に参与するタンパク質の同定とその機能解析 Identification and functional analysis of a protein regulating podosomal formation in osteoclasts, 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡国際会議場(福岡県、福岡市), 2014年9月25~27日
  21. 菅原めぐみ, 坂井詠子, 福間裕, 西下一久, 岡元邦彰, 吉田教明, 筑波隆幸: 破骨細胞の多核化とリソソーム機能を制御する rab タンパク質の同定 Identification of a rab protein regulating multinucleation and lysosomal function in osteoclasts, 第56回歯科基礎医学会学術大会, 福岡国際会議場(福岡県、福岡市), 2014年9月25~27日
  22. 菅原めぐみ, 坂井詠子, 福間裕, 西下一

- 久, 岡元邦彰, 福田光則, 泉哲郎, 吉田教明, 筑波隆幸: Rab27A は破骨細胞の多核化とリソソーム機能を制御する 第 87 回日本生化学会大会合同大会, 京都国際会館(京都府、京都市), 2014 年 10 月 15 ~ 18 日
23. 坂井詠子, 山口優, 福間裕, 菅原めぐみ, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸: Nrf2 遺伝子欠損マウスにおける酸化ストレスと骨代謝 Oxidative stress and bone metabolism in Nrf2-deficient mice 第 87 回日本生化学会大会合同大会, 京都国際会館(京都府、京都市), 2014 年 10 月 15 ~ 18 日
24. 岩竹真弓, 岡元邦彰, 筑波隆幸: 破骨細胞における膜動態と細胞骨格制御に関するタンパク質の解析 Functional analysis of a protein regulating membrane dynamics and cytoskeleton in osteoclasts 第 87 回日本生化学会大会合同大会, 京都国際会館(京都府、京都市), 2014 年 10 月 15 ~ 18 日
25. Yoneshima E, Okamoto K, Wang X, Sakai E, Nishishita K, Yoshida N, Tsukuba T: Role of transcription factor EB (TFEB) in BMP-induced osteoblastogenesis. 第 88 回日本薬理学会, 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市), 2015 年 3 月 18 ~ 20 日
26. Okamoto K, Uchino K, Yoneshima E, Sakai E, Nishishita K, Tsukuba T: Effects of liquiritigenin on differentiation of bone cells. 第 88 回日本薬理学会, 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市), 2015 年 3 月 18 ~ 20 日
27. 山下健太郎, 岩竹真弓, 岡元邦彰, 山田慎一, 梅田正博, 筑波隆幸: 口腔扁平上皮癌におけるカテプシン K の浸潤突起形成での役割 第 20 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, ANA クラウンプラザホテルグランコート名古屋(愛知県、名古屋市), 2015 年 8 月 21 ~ 22 日
28. 筑波隆幸: 骨系細胞におけるリソソームの新しい機能, サテライトシンポジウム「内膜系オルガネラの形成・輸送機構」, 第 57 回歯科基礎医学会, 朱鷺メッセ(新潟県、新潟市), 2015 年 9 月 11 日 ~ 13 日
29. 福間裕, 坂井詠子, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸: カフェストールは、カフェオールより破骨細胞分化阻害効果が弱く、骨芽細胞の成熟を促進する Cafestol has a weaker inhibitory effect on osteoclastogenesis than kahweol and promotes osteoblast maturation. 第 57 回歯科基礎医学会, 朱鷺メッセ(新潟県、新潟市), 2015 年 9 月 11 日 ~ 13 日
30. 坂井詠子, 福間裕, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸: Keap1/Nrf2 の破骨細胞分化における役割 The role of Keap1/Nrf2 axis in the differentiation of osteoclast. 第 57 回歯科基礎医学会, 朱鷺メッセ(新潟県、新潟市), 2015 年 9 月 11 日 ~ 13 日
31. 岩竹真弓, 岡元邦彰, 筑波隆幸: 骨吸収におけるリソソーム小胞輸送に関するタンパク質の同定とその機能解析 Identification and analysis of a protein regulating vesicle trafficking of lysosomes in osteoclasts. 第 57 回歯科基礎医学会, 朱鷺メッセ(新潟県、新潟市), 2015 年 9 月 11 日 ~ 13 日
32. 米嶋枝里香, 岡元邦彰, 坂井詠子, 西下一久, 筑波隆幸, 吉田教明: リソソーム促進転写因子 TFEB の骨芽細胞分化における影響 第 74 回日本矯正歯科学会大会, 福岡国際会議場(福岡県、福岡市), 2015 年 11 月 18 ~ 20 日
33. 坂井詠子, 福間裕, 山口優, 西下一久, 岡元邦彰, 筑波隆幸: Keap1/Nrf2 の破骨細胞と骨芽細胞分化における役割 The roles of Keap1/Nrf2 axis in the differentiation of osteoclasts and osteoblasts. 第 88 回日本生化学会大会, 神戸ポートアイランド・神戸国際会議場(兵庫県、神戸市), 2015 年 12 月 1 ~ 4 日

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/education/dept\\_op.html](http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/education/dept_op.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

筑波 隆幸 (TSUKUBA, Takayuki)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
教授、研究者番号: 30264055

### (2) 研究分担者

中山 浩次 (NAKAYAMA, Koji)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
教授、研究者番号: 80150473

岡元 邦彰 (OKAMOTO, Kuniaki)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
准教授、研究者番号: 10311846

西下 一久 (NISHISHITA, Kazushisa)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
助教、研究者番号: 20237697

坂井 詠子 (SAKAI, Eiko)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
助教、研究者番号: 10176612