

研究要旨

2年間全体について

我々はAD発症における歯周病の関与に着目し、脳外に病態の首座を持つ歯周病がいかにして脳内AD分子病態に関与するかの分子機構を解明し、ADの早期診断・予防・治療法の開発に役立てることを目指す。まず我々は、マウスに歯周病を発症させるための予備実験を遂行し、歯周病関連細菌の一種である *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*)をマウス口腔内に接種することによって同マウスの歯槽骨に骨吸収を惹起することに成功した。この成果をもとに、我々は歯周病がADの病態に及ぼす影響を検討するため、アルツハイマー病モデルマウスに *P.g.*を感染させた実験的歯周炎モデルを作製し、*P.g.*投与群と非投与群における行動変化および脳内の病態を比較した。その結果、*P.g.*投与群では、非投与群に比べてより高度な歯槽骨吸収を認め、歯周病の発症を確認した。*P.g.*投与群では、行動試験においても認知機能の低下を認めた。また、脳内におけるA β の沈着面積は *P.g.*投与群で有意に広く、A β 量も有意に高かった。次に我々は、歯周病あるいは *P.g.*菌がAD病態の増悪する機序の一端を明らかにするために、同マウスから採取した、血液および脳組織について詳細な解析を行なった。その結果、*P.g.*投与群マウスの血液中には、非投与群のそれに比べ有意に高い *P.g.*抗体価の上昇が認められるとともに、血中リポ多糖 (LPS)の上昇も認められた。さらに、*P.g.*投与群の脳内では、非投与群と比較して有意に高くIL-1 β およびTNF- α の増加が認められた。また、*P.g.*投与群の脳内には、LPSの存在も確認された。以上の結果より、歯周病はアルツハイマー病の病態増悪に関与している可能性が示唆された。さらに、*P.g.*菌あるいはその他の菌が血行性に脳内に到達し、脳内に炎症反応を惹起することでADの病態を増悪している可能性が示唆された。

平成25年度について

歯周病あるいは *P.g.*菌がAD病態の増悪する機序の一端を明らかにするために、同マウスから採取した、血液および脳組織について詳細な解析を行なった。その結果、*P.g.*投与群マウスの血液中には、非投与群のそれに比べ有意に高い *P.g.*抗体価の上昇が認められるとともに、血中リポ多糖 (LPS)の上昇も認められた。さらに、*P.g.*投与群の脳内では、非投与群と比較して有意に高くIL-1 β およびTNF- α の増加が認められた。また、*P.g.*投与

群の脳内には、LPS の存在も確認された。以上の結果より、*P.g.*菌の投与は、マウスにエンドトキシン血症を誘発し、そのエンドトキシンが脳に到達して脳内に炎症反応を惹起する可能性が示唆された。

主任研究者

松下 健二 国立長寿医療研究センター 部長

分担研究者

道川 誠 名古屋市立大学 教授

野口 英俊 愛知学院大学 教授

研究期間 平成24年4月1日～平成26年3月31日

A. 研究目的

超高齢社会に突入した我が国では認知症患者数は300万人を越え、その解決は急務であるが、その半数以上を占めるアルツハイマー病(AD)の根本的な予防・治療法はない。病因分子Aβ沈着は認知機能の正常な高齢者にも認められること、最近のアミロイド・イメージング研究から、認知機能障害発症前に脳内Aβ蓄積が出現することが明らかになり、ADをAβ蓄積の慢性疾患として捉えることが可能である。こうした考え方に一致して、近年孤発性ADの後天的危険因子として糖尿病・脂質異常症や歯周病といった生活習慣病との関連性が指摘されている。我々はAD発症における歯周病の関与に着目し、脳外に病態の首座を持つ歯周病がいかんにして脳内AD分子病態に関与するかの分子機構を解明し、ADの早期診断・予防・治療法の開発に役立てることを目指す。

B. 研究方法

2年間全体について

1) APP-Tg マウスに歯周病を起こさせる実験系の確立

歯周病群は *P.g.* 菌(*Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 株)を 2.5% CMC(Carboxy methylcellulose)に懸濁して *P.g.* 菌懸濁液 (1×10^{10} CFU) を 1 日おきに計 5 回、58 および 62 週齢マウスの口腔内に直接投与した。その後、5 週間飼育することにより実験的歯周炎を惹起した。なお、細菌懸濁液の代わりに PBS で同様の処置を施したものを対照群とした。口腔内プラークに対し qPCR を行うことにより *P.g.* 菌の感染の確立を確認した。また、歯周病の評価は、CT および歯周組織の形態学的解析により評価した。

2) 歯周病を発症させた 63 週齢 APP-Tg マウスの学習行動試験実施

歯周病群 12 匹、対照群 10 匹に対し、Novel objection test と Passive avoidance test を実施した。

3) APP-Tg マウス脳の AD 病態の評価

APP-Tg マウス (58 週齢) に歯周病を惹起させ、63 週齢時に認知機能検査を行い、69 週齢でと殺し、脳内 Ab 沈着ならびに Ab 量を免疫組織化学的方法と ELISA 法により定量した。

4) APP-Tg マウスの血液および脳組織の解析

P.g.菌を投与し歯周病を惹起した APP-Tg マウス 12 匹および対照群マウス 10 匹から血液および脳組織をそれぞれ採取し、血清成分および脳組織抽出液を得た。次に同サンプル中のエンドトキシン濃度をエンドスペシーES-50M セット (生化学工業) を用いて比色法により定量した。また、脳内の炎症炎症性サイトカイン IL-1 β および TNF- α 濃度を ELISA 法で評価した。さらに、P.g.に対する血清 IgG 抗体価は *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) ATCC33277 株を抗原とし ELISA 法にて測定し、OD 値 0.2 の時の希釈倍率を抗体価とした。

平成 25 年度について

P.g.菌を投与し歯周病を惹起した APP-Tg マウス 12 匹および対照群マウス 10 匹から血液および脳組織をそれぞれ採取し、血清成分および脳組織抽出液を得た。次に同サンプル中のエンドトキシン濃度をエンドスペシーES-50M セット (生化学工業) を用いて比色法により定量した。また、脳内の炎症炎症性サイトカイン IL-1 β および TNF- α 濃度を ELISA 法で評価した。さらに、P.g.に対する血清 IgG 抗体価は *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) ATCC33277 株を抗原とし ELISA 法にて測定し、OD 値 0.2 の時の希釈倍率を抗体価とした。

(倫理面への配慮)

2 年間全体について

全ての動物実験は、愛知学院大学歯学部動物指針に従って行われた。また、本実験は同大学動物実験委員会での動物実験倫理審査規定により承認された (動物実験計画承認番号 : AGUD159 号、229 号)。

平成 25 年度について

同上

C. 研究結果

2年間全体について

1) APP-Tg マウスに歯周病を起こさせる実験系の確立

歯周病群は *P.g* 菌(*Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 株)を 2.5% CMC(Carboxy methylcellulose)に懸濁して *P.g* 菌懸濁液 (1×10^{10} CFU) を 1 日おきに計 5 回、58 および 62 週齢マウスの口腔内に直接投与した。その後、5 週間飼育することにより実験的歯周炎を惹起した。なお、細菌懸濁液の代わりに PBS で同様の処置を施したものを対照群とした。また、口腔内プラークに対し qPCR を行うことにより *P.g* 菌の感染の確立を確認した。

2) 歯周病の評価

歯周病群、対照群ともに 69 週齢で屠殺し、摘出した下顎での歯槽骨吸収はマイクロ CT により評価した。合わせて、歯周組織での炎症性細胞浸潤を病理組織学的に評価した。歯周病群では対照群に比べ有意に高い歯槽骨の吸収が認められた。

(図 1)

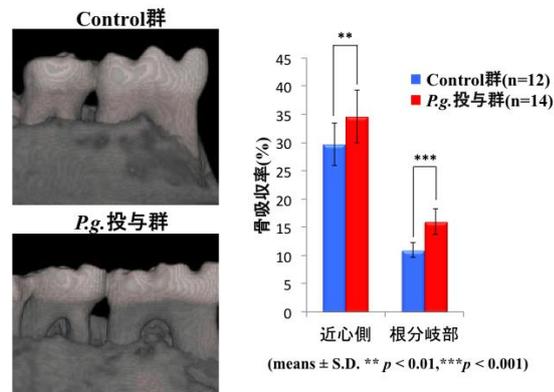


図1. *P.g* 菌投与による歯槽骨吸収

3) 歯周病を発症させた 63 週齢 APP-Tg マウスの学習行動試験実施

歯周病群 14 匹、対照群 11 匹に対し、Novel objection test と Passive avoidance test を実施した。対照群の APP-Tg マウスに比べて、歯周病群では認知機能障害の増悪が認められた。

(図 2)

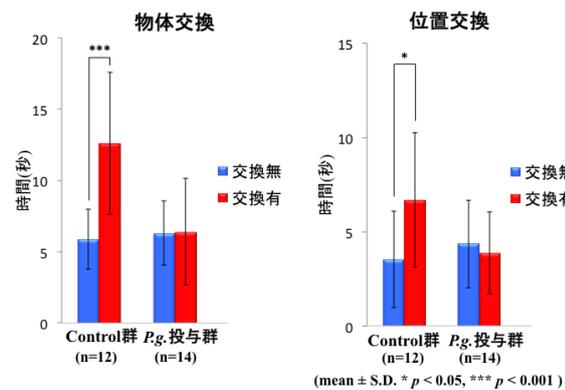


図2. Novel objection test

4) A β 沈着の定量 (病理学的解析、生化学的解析 : ELISA 法)

歯周病群、対照群それぞれのマウスから、屠殺時に脳を摘出した。その後、脳組織切片を作成し、皮質および海馬における A β 沈着の程度を免疫組織化学的に解析した。また、ELISA によって A β の定量を行なった。その結果、歯周病群のマウスの海馬および皮質において、対照群のそれに比べ有意に高い A β 沈着の沈着がみられた。(図 3、4)

5) 脳内の炎症性サイトカイン
定量 (生化学的、病理組織学的解析)

マウスの脳抽出液中の IL-1 β および TNF- α の濃度を ELISA によって定量した。その結果、歯周病群のマウスの脳抽出液中には、対象群のそれに比べ有意に高い IL-1 β および TNF- α の産生が認められた。また、歯周病群の脳組織中には IL- β 産生細胞が有意の増加していた。(図5)

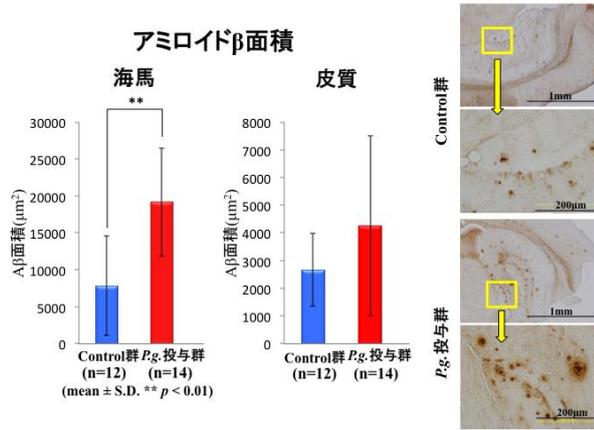


図3. 脳内のアミロイド β 染色

6) 血清および脳抽出液の解析
(生化学的解析)

マウス血清中および脳内のエンドトキシン濃度を測定した。その結果、P.g.投与群では非投与群に比べ血中エンドトキシン濃度が高い傾向を示した (4.15 \pm 1.17 EU/ml vs. 3.72 \pm 0.89 EU/ml, n = 7~11)。また、脳内のエンドトキシン濃度に関しても、P.g.投与群では非投与群に比べ血中エンドトキシン濃度が高い傾向を示した (0.11 \pm 0.06 EU/ml vs. 0.07 \pm 0.05 EU/ml, n = 7~11)。さらに、P.g.投与群では非投与群に比べ同菌に対する血清抗体価が有意に上昇していた (OD 値=0.2時 2050.73 \pm 1623.13 vs. 0 \pm 0, n = 8~10, P = 0.0027)。現在、マウス脳組織における P.g. 菌の存在有無を現在検討中である。また、P.g. 菌が脳内へ移行する機序について *in vitro* の実験系で検討中である。

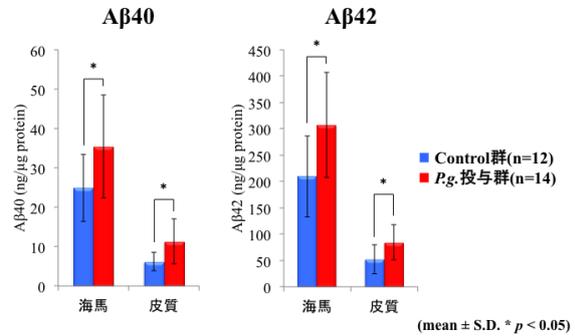


図4. 脳内アミロイド β の濃度

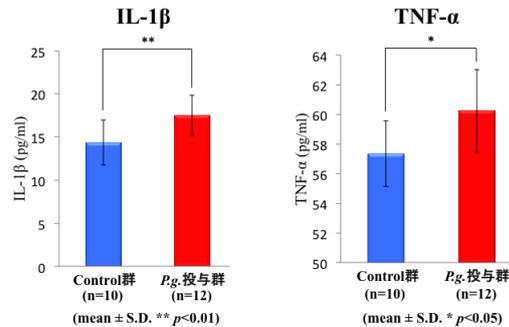


図5. 脳内の炎症性サイトカイン濃度

平成25年度について

血清および脳抽出液の解析 (生化学的解析)

マウス血清中および脳内のエンドトキシン濃度を測定した。その結果、P.g.投与群では非投与群に比べ血中エンドトキシン濃度が高い傾向を示した (4.15 \pm 1.17 EU/ml vs. 3.72 \pm

0.89 EU/ml, n = 7~11)。また、脳内のエンドトキシン濃度に関しても、*P.g.*投与群では非投与群に比べ血中エンドトキシン濃度が高い傾向を示した (0.11 ± 0.06 EU/ml vs. 0.07 ± 0.05 EU/ml, n = 7~11)。さらに、*P.g.*投与群では非投与群に比べ同菌に対する血清抗体価が有意に上昇していた (OD 値=0.2 時 2050.73 ± 1623.13 vs. 0 ± 0 , n = 8~10, P = 0.0027)。現在、マウス脳組織における *P.g.* 菌の存在有無を現在検討中である。また、*P.g.* 菌が脳内へ移行する機序について *in vitro* の実験系で検討中である。

D. 考察と結論

2年間全体について

平成24年度から2年間にわたり、歯周病を発症したアルツハイマー病モデルマウスにおける詳細な病態解析をなした。その結果、以下のことが明らかになった。

- 1) 歯周病原細菌 *P.g.* を感染させた 63~67 週齢の APP-Tg マウスにおける学習行動試験では、歯周病を発症していないマウスに比して明らかに認知機能障害が増悪していた。
- 2) 歯周病原細菌 *P.g.* を感染させた 63~69 週齢の APP-Tg マウス脳における抗 Ab 抗体染色では、沈着する老人斑の数と断面積が、非歯周病グループに比較して有意に増加していた。
- 3) 歯周病原細菌 *P.g.* を感染させた 63~69 週齢の APP-Tg マウス脳を ELISA 解析したところ、皮質、海馬ともに A β 1-40, A β 1-42 とも非歯周病グループに比較して有意に増加していた。
- 4) 歯周病原細菌 *P.g.* を感染させた 63~69 週齢の APP-Tg マウス脳内の炎症を ELISA で解析したところ、IL-1 β 、TNF- α とも非歯周病グループに比較して有意に増加していた。
- 5) 歯周病原細菌 *P.g.* を感染させた 63~69 週齢の APP-Tg マウス血中および脳組織中には、細菌の菌体成分である LPS が増加していた。

以上の結果は、歯周病の慢性感染が脳内アルツハイマー病分子病態の増悪を誘導することを示している。また、そのメカニズムとして血管内に侵入した細菌やその毒素が血行性に脳内に波及し、脳内に炎症を惹起した可能性がある。

脳内に発症した炎症がアルツハイマー病の病態を増悪させることとは別に、軽度の全身性の炎症が認知機能や海馬の容量を減少させることや全身性炎症がアルツハイマー病のリスクを増大させることも報告されている。血液循環系や中枢神経系を介して炎症が波及した可能性が考えられる。血液中に上昇した炎症メディエーターが何らかの形で脳内に波及し、脳内のミクログリアを活性化するかもしれない。アルツハイマー病患者において、血液中の TNF- α レベルが上昇しており、認知機能の低下とも相関しているとの報告もある。

一方、歯周病は、炎症反応がその病態増悪に関わる疾患、たとえば動脈硬化性疾患、糖尿病、肥満、早産・低体重児出産などの病態形成に関わることが知られている。歯周病関連細菌は、血管や気道を介して全身に伝搬され、直接臓器に影響を及ぼす可能性がある。また、歯周局所で産生されるサイトカインなどの炎症メディエーターが血行性に標的臓器に運ばれ、炎症反応を増悪する可能性も考えられる。最近、アルツハイマー病と歯周病との関連性を示す興味深い報告がなされた。アルツハイマー病で死亡した患者の剖検脳組織において、歯周病関連細菌の一種である *Porphyromonas gingivalis* が高頻度に検出された。一方、正常な人の脳組織には検出されなかった。この結果は、同菌が血行性に脳内に伝搬された可能性を示している。同菌は、グラム陰性嫌気性の桿菌でありリポ多糖をはじめとする様々な毒素を有しており、そのため炎症反応を強力に惹起することが知られている。さらに、興味深いことに、歯周病関連細菌の一種である *Treponema* 属の菌が三叉神経節、脳幹、大脳皮質等で検出されており、特にアルツハイマー病の患者ではその頻度が高いという。このように、歯周病関連細菌が脳内に直接伝搬され、炎症を惹起する可能性が考えられる。今後、さらにモデルマウスにおける病態解析を継続するとともに、口腔内の炎症や歯周病源細菌の影響が脳内に波及する機序を明らかにして行きたいと考えている。

平成25年度について

昨年度に引き続き、歯周病を発症したアルツハイマー病モデルマウスにおける詳細な病態解析をなした。その結果、

- 1) 歯周病原細菌 *P.g* を感染させた 63~69 週齢の APP-Tg マウス脳内の炎症を ELISA で解析したところ、IL-1 β 、TNF- α とも非歯周病グループに比較して有意に増加していた。
- 2) 歯周病原細菌 *P.g* を感染させた 63~69 週齢の APP-Tg マウス血中および脳組織中には、細菌の菌体成分である LPS が増加していた。

本研究の結果は、歯周病の慢性感染が脳内アルツハイマー病分子病態の増悪するメカニズムとして、血管内に侵入した細菌やその毒素が血行性に脳内に波及し、脳内に炎症を惹起した可能性を示唆している。肥満や糖尿病は、心血管病のリスクを高めること、またそれに慢性的な炎症が関連していることが知られている。また糖尿病や肥満による全身性炎症の発症機序として”metabolic endotoxemia” という概念が提唱されている。食事の変化が、腸内細菌叢の変移をもたらし、腸管上皮の透過性に変化が生じる。これにより、腸管内の細菌に由来する LPS が血管内に浸透し、これが全身性に炎症反応を惹起するというものである。口腔内の歯周病関連細菌は、常に唾液や食物とともに消化管内に移行して、消化管内の細菌叢に影響を及ぼしている可能性がある。歯周病患者の口腔内では、LPS を菌体成分とするグラム陰性菌が有意となっている。これらの菌は、炎症を惹起するような病原性の高い菌種である。これらの菌が、食物や唾液とともに消化管内に

入ることで消化管における炎症惹起や腸管細菌叢の変化を引き起こし、その結果 metabolic endotoxemia が惹起されるかもしれない。今後、さらにモデルマウスにおける病態解析を継続するとともに、口腔内の炎症や歯周病源細菌の影響が脳内に波及する機序を明らかにすることによって、その因果関係を明らかにしようと考えている。この関係が明らかになれば、歯周病の予防・治療を積極的に行う科学的根拠を提供することになり、歯周病の予防・治療が真に有効なアルツハイマー病予防法として確立され、国民の福祉に大きく貢献できると考えている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成25年度

- 1) Hagiwara M and Matsushita K:「Epigallocatechin gallate suppresses LPS endocytosis and nitric oxide production by reducing Rab5-caveolin-1 interaction.」 Biomed Res. in press, 2014.
- 2) Hagiwara M, Kokubu E, Sugiura S, Komatsu T, Tada H, Isoda R, Tanigawa N, Kato Y, Ishida N, Kobayashi K, Nakashima M, Ishihara K, Matsushita K:「Vinculin and Rab5 Complex is Required for Uptake of Staphyrococcus aureus and Interleukin-6 Expression.」 PLOS ONE in press
- 3) Hagiwara M, Komatsu T, Sugiura S, Isoda R, Tada H, Tanigawa N, Kato Y, Ishida N, Kobayashi K, and Matsushita K: 「POT1b regulates phagocytosis and NO production by modulating activity of the small GTPase Rab5.」 Biochem Biophys Res Commun 439:413-417, 2013.
- 4) Iohara K, Murakami M, Takeuchi N, Osako Y, Ito M, Ishizaka R, Utunomiya S, Nakamura H, Matsushita K, Nakashima M: 「A novel combinatorial therapy with pulp stem cells and granulocyte colony-stimulating factor for total pulp regeneration.」 Stem Cells Transl Med.2(7) 521-533 2013.
- 5) Tanigawa N, Hagiwara M, Tada H, Komatsu T, Sugiura S, Kobayashi K, Kato Y, Ishida N, Nishida K, Ninomiya M, Koketsu M and Matsushita K: 「Acacetin inhibits expression of E-selectin on endothelial cells through regulation of the MAP kinase signaling pathway and activation of NF-kB.」 Immunopharm Immunot 35:471-477,2013.

平成24年度

- 1) Miyamoto Y, Noguchi H, Yukawa H, Oishi K, Matsushita K, Iwata H, Hayashi S: Cryopreservation of Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Med* 3:89-95, 2012.
- 2) Komatsu T, Nagano K, Sugiura S, Hagiwara M, Tanigawa N, Abiko Y, Yoshimura F, Furuichi Y, and Matsushita K: E-selectin Mediates Porphyromonas gingivalis Adherence to Human Endothelial Cells. *Infect Immun* 80:2570-2576 2012.

2. 学会発表

平成25年度

- 1) Hagiwara M, Isoda R, Kato Y, Ishida N, Wang J, Matsushita K: 「Effect of Nitric Oxide on phagocytosis」 名古屋グローバルリトリート、2014/2/14 大府
- 2) Tada H, Shimauchi H, and Matsushita K: 「Increasing expression of interleukin-33 by Porphyromonas gingivalis gingipains in human gingival epithelial cells.」 The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science. January 21, 2014. Sendai.
- 3) Hagiwara M, Kokubu E, Sugiura S, Komatsu T, Tada H, Isoda R, Tanigawa N, Kato Y, Ishida N, Kobayashi K, Jingshu W, Nakashima M, Ishihara K, and Matsushita K: 「Vinculin: a Novel Rab5-binding Protein Required for Internalization of Staphyrococcus aureus to Nonphagocytic Cells.」 The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science. January 21, 2014. Sendai.
- 4) Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Kato Y, Isoda R, Hagiwara M, Michikawa M, Noguchi T, Matsushita K: 「Periodontitis Induced by Bacterial Infection Exacerbates Features of Alzheimer's disease in Transgenic Mice.」 The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science. January 21, 2014. Sendai.
- 5) 萩原真、磯田竜太郎、加藤佳子、石田直之、小林かおる、松下健二: 「ファゴサイトーシスにおける一酸化窒素の役割」 第36回日本分生生物学会大会、2013/12/3 神戸
- 6) 松下健二、石田直之、石田裕一、石田和人、野口俊英、道川誠: 「アルツハイマー病増悪因子としての歯周病の可能性」 第32階日本認知症学会学術集会 2013/11/9 松本
- 7) Noguchi T, Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Kato Y, Michikawa M, and Matsushita K: 「Effects of periodontitis on Alzheimer's disease development in transgenic mice.」 IADR's 10th World Congress on Preventive Dentistry (WCPD). October 9, 2013, Budapest, Hungary

- 8) 萩原真、磯田竜太郎、加藤佳子、石田直之、小林かおる、松下健二：「一酸化窒素による Rab5 依存性エンドサイトーシス制御機構の解明」第 86 回日本生化学会大会 2013/9/11 横浜
- 9) Ishihara Y, Ishida N, Ishida K, Kato Y, Noguchi T, Michikawa M, Matsushita K: 「Alzheimer's disease progress is induced by experimental periodontitis in transgenic mice.」 10th Asian pacific Society of Periodontology Meeting, September 3, Nara
- 1 0) 多田浩之、松山孝司、清浦有祐、島内英俊、松下健二：「Porphyromonas gingivalis はヒト歯肉上皮細胞における IL-33 発現を誘導する」第 67 回 日本細菌学会東北支部総会 2013/8/30 仙台
- 1 1) Kato Y, Hagiwara M, Ishihara Y, Isoda R, Sugiura S, Ishida N, Noguchi T and Matsushita K: 「Rab5 and ICAM-1 mediate TNF- α augmented Porphyromonas gingivalis invasion in cells.」 The 2nd Meeting of the International Association for Dental Research-Asia Pacific Region. August 21, Bangkok, Thailand.
- 1 2) Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Kato Y, Isoda R, Hagiwara M, Michikawa M, Noguchi N, Matsushita K: 「Periodontitis Induced by Bacterial Infection Exacerbates Features of Alzheimer's disease in Transgenic Mice.」 Alzheimer's Association International Conference 2013. July 17, Boston, USA.
- 1 3) Makoto Hagiwara, Eitoyo Kokubu, Shinsuke Sugiura, Toshinori Komatsu, Hiroyuki Tada, Ryutaro Isoda, Naomi Tanigawa, Yoshiko Kato, Naoyuki Ishida, Kaoru Kobayashi, Kazuyuki Ishihara and Kenji Matsushita: 「Interaction of vinculin and Rab5 in uptake of Staphylococcus aureus」第 65 回日本細胞生物学会 June 2013. Nagoya
- 1 4) 萩原真、国分栄仁、杉浦進介、小松寿明、多田浩之、磯田竜太郎、谷川順美、加藤佳子、石田直之、小林かおる、石原和幸、松下健二：「vinculin と Rab5 による Staphylococcus aureus の細胞内移行メカニズムの解析」第 8 回トランスポーター研究会年会、2013/6 熊本
- 1 5) 多田浩之、石田直之、松下健二、鈴木理紗子、島内英俊、玉井利代子、清浦有祐：「Porphyromonas gingivalis 由来 fimbriae およびリポペプチドによる樹状細胞からの IL-33 発現誘導」第 55 回春季日本歯周病学会学術大会 2013/5/31, 東京
- 1 6) 石田直之、加藤佳子、磯田竜太郎、多田浩之、石田和人、石原裕一、道川 誠、野口俊英、松下健二：「アルツハイマー病と歯周病との関連性に関する研究」第 55 回春季日本歯周病学会学術大会 2013/5/31, 東京
- 1 7) 萩原真、磯田竜太郎、加藤佳子、石田直之、小林かおる、松下健二：「細菌が細胞内へ侵入する時の一酸化窒素の役割とそれを制御する食品由来因子の探索」第 67 回日本栄養食糧学会大会 2013/5 名古屋

- 1 8) Yamada K and Matsushita K: 「High concentration of glucose activates migration and proliferation of human skin keratinocytes through inducing active release of HMGB1.」 International Investigative Dermatology 2013. May 10, Edinburgh, Scotland.

平成24年度

- 1) 川井絢矢、磯田竜太郎、大内謙二、稲富 聡、松下健二: 「ヤマブシタケ抽出物の口腔領域応用に向けた基礎研究」日本薬学会大 133 年会 2013/3/28, 横浜
- 2) 萩原真、国分栄仁、杉浦進介、小松寿明、多田浩之、磯田竜太郎、谷川順美、加藤佳子、石田直之、小林かおる、石原和幸、松下健二: 「Vinculin と Rab5 か? 関与するエント? サイトーシス機構の解明」日本農芸化学会 2013/3/26, 仙台
- 3) 多田浩之、松下健二、松山孝司、野口和行、島内英俊、清浦有祐: 「ジンジパインによるアレルギー性サイトカイン誘導をターゲットとしたアレルギー疾患の制御」第 29 回歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い 2013/1/12, 東京
- 4) 萩原真、国分栄仁、杉浦進介、小松寿明、多田浩之、磯田竜太郎、谷川順美、加藤佳子、小林かおる、石原和幸、松下健二: 「vinculin は宿主細胞において Rab5 の活性を調節し、Staphylococcus aureus の細胞内移行に関与する」第 35 回日本分子生物学会 2012/12/14 福岡
- 5) Yamada K and Matsushita K: 「High concentration of glucose activates migration and proliferation of human skin keratinocytes through inducing active release of HMGB1.」 The Clinical Symposium on Advances in Skin & Wound Care. Oct 23, 2012, Las Vegas, USA.
- 6) 萩原真、磯田竜太郎、加藤佳子、石田直之、小林かおる、松下健二: 「一酸化窒素を制御する食品由来因子の探索」第 45 回日本食生活学会大会 2012/10/13 北九州
- 7) 多田浩之、島内英俊、松下健二: 「Porphyromonas gingivalis ジンジパインはヒト歯肉上皮細胞から IL-33 を誘導する」第 55 回秋季日本歯周病学会学術大会 2012/9/23 つくば
- 8) 多田浩之、島内英俊、松下健二: 「Porphyromonas gingivalis ジンジパインによるヒト歯肉上皮細胞の interleukin-33 発現誘導」第 54 回歯科基礎医学会学術大会・総会 2012/9/16 郡山
- 9) Tada H, Shimauchi H, Matsushita K: 「Expression of interleukin-33 induced by gingipains from Porphyromonas gingivalis in human gingival epithelial cells.」 First International Conference on Porphyromonas gingivalis and Related Bacterial Species. Aug 28, 2012, Nagasaki.

- 1 0) 多田浩之, 島内英俊, 松下健二: 「Porphyromonas gingivalis によるヒト歯肉上皮細胞からの interleukin-33 発現誘導」 第 136 回日本歯科保存学会春季学術大会 2012/6/29, 沖縄
- 1 1) Yamada K and Matsushita K: 「High glucose concentration induces active release of HMGB1 in human skin keratinocytes」 9th International Conference on Innate Immunity, June 23, Rhodes, Greece.
- 1 2) Nakatsuka Y, Nagasawa T, Yumoto Y, Nakazawa F, Matsushita K, Furuichi Y: 「Effects of sword bean extract on the oral bacteria and progression of rat experimental periodontitis by Porphyromonas gingivalis.」 7th Conference of the European Federation of Periodontology June 6, 2012, Vienna, Austria.
- 1 3) 加藤佳子, 杉浦進介, 石田直之, 石原裕一, 野口俊英, 松下健二: 「歯肉上皮細胞への Porphyromonas gingivalis 侵入機構における ICAM-1 及び Rab5 の関与」 第 55 回日本歯周病学会春季学術大会 2012/5/18, 札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし