

長寿医療研究開発費 平成28年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

歯周病がアルツハイマー病の分子病態ならびに
認知機能障害を増悪させる機序の解明（26-21）

主任研究者 松下 健二 国立長寿医療研究センター 口腔疾患研究部長

研究要旨

3年間全体について

本研究では 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的として、研究を行なった。

まず、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。*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。*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。*P.g* LPS は、神経細胞から A β の産生を誘導すること、さらにミクログリア培養系において、A β と共同して炎症サイトカインの産生を増強することが明らかとなった。一方、*P.g* 菌を感染させ歯周病を発症させた野生型マウスでも認知機能の低下がみられたが、脳内の A β 40 および 42 の濃度の上昇はみられなかった。血清中の TNF- α も歯周病群において上昇傾向にあったが、非感染群と比べて有意な差は認められなかった。咀嚼機能低下モデルマウスにおいても、認知機能低下がみられたが、AD モデルマウスで認められた脳内 A β 沈着の増悪は認めなかった。6 歳以上の高齢者を対象に、歯周病の病態と AD の発症との関係を検討した結果、歯周炎性が強く認められた被験者では、AD の発症割合が高い傾向が認められた。以上の結果から、歯周病あるいは歯周病現細菌感染によって誘発される炎症反応が、AD の病態形成に関与している可能性が示唆された。

平成28年度について

野生型マウスに *P.g* 菌を感染させ歯周病を発症させた後、同マウスの認知機能を Nobel objection test を行なった結果、同マウスでも認知機能の低下がみられた。一方、脳内の A β 40 および 42 の濃度の上昇はみられなかった。また、ADAM10、BACE1、PS1 等の変化も認められなかった。血清中の TNF- α も歯周病群において上昇傾向にあったが、非感染群と比べ

て有意な差は認められなかった。

咀嚼機能低下モデルマウスを用いて解析をした結果、①臼歯を抜歯したマウスでは、行動試験により明らかな認知機能低下がみられた。しかし、②歯周病罹患マウスで認められた脳内 A β 沈着の増悪は認めなかった。また、③海馬の CA1, CA3 領域の神経細胞脱落を認めた。一方、④液状食で飼育したマウスでは、認知機能障害が認められた。また、⑤海馬における BDNF の増加とその受容体である TrkB のレベルの低下が見られ、⑥そのシグナルカスケードの下流にある活性化 Erk1/2 レベルの低下が見られた。

無歯顎者や糖尿病の既往歴を持つ者を除いた 729 名を解析の対象に、歯周病の病態評価項目である PD・AL・BOP と AD の発症有無の関係をカイ二乗検定にて検討を行った。全体の 4.9%にあたる 38 名に AD の発症を認めた。平均 PD が 4mm 以上の者は 383 名 (49.2%)、平均 AL が 4mm 以上の者は 518 名 (66.5%)、BOP が 10%以上の者は 370 名 (47.5%) であった。平均 PD が 4mm 以上群と 4mm 以下群の間で AD の発症割合は有意差を認めなかった ($P=0.220$)。同様に、平均 AL が 4mm 以上群と 4mm 以下群の間でも AD の発症割合は有意差を認めなかった ($P=0.249$)。一方で、有意な関連こそ認めなかったものの、BOP が 10%以上の者は 10%以下の者に比べて AD の発症割合が高い傾向が認められた ($P=0.099$)。

主任研究者

松下 健二 国立長寿医療研究センター 口腔疾患研究部長

分担研究者

道川 誠 名古屋市立大学 教授

石原 裕一 松本歯科大学 教授

田沼 順一 朝日大学 教授 (平成 26 年度のみ)

山下 喜久 九州大学 教授 (平成 28 年度のみ)

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 29 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 460 万人を越え、MCI を含めると 800 万人を超えると推計されている。認知症の発症予防・治療法開発は急務であるが、その半数以上を占める AD の根本的な予防・治療法はない。病因分子 A β 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 A β 蓄積が出現することが明らかになり、AD を A β 蓄積の慢性疾患として捉えることが可能となっている。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、これまで AD 病態形成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脳内 AD 分子病態に関与する可能性についてマウスモデルで検討してきた。その結果、歯周病原細菌

*Porphyromonas gingivalis*の接種によって歯周病を発症したAPP-Tgマウスにおいて、認知機能が低下するとともに、脳内A β 沈着の増加および炎症性サイトカインの増加が認められることを明らかにし、歯周病がアルツハイマー病を増悪する可能性を確認した。本研究は、これまでの成果を踏まえ歯周病がアルツハイマー病を増悪する機序を *in vitro* および *in vivo* の実験系で明らかにするものである。本年度は、歯周病発症J20マウスについて、病理組織学的、細菌学的、生化学的な解析をさらに進めた。

また、咀嚼機能低下モデルマウスや野生型マウスにおける解析を踏まえて、マウスモデルにおけるアルツハイマー病病態の増悪機序について詳細に検討した。加えて、福岡県久山町の長期縦断疫学研究のデータから、ヒトにおける歯周病とAD発症との関連性についても検証した。

B. 研究方法

3年間全体について

62週齢アルツハイマー病モデルマウス（APP-Tgマウス）に *P.g* ATCC 33277株を口腔内投与し、実験的歯周炎を惹起した。認知機能を評価するため行動試験を行った。海馬および皮質のアミロイド β （A β ）量をELISA法で、またA β 沈着を免疫染色でそれぞれ解析した。マウス脳抽出物中のエンドトキシン、TNF- α とIL-1 β 濃度をリムルス法およびELISAでそれぞれ検討した。さらに、ミクログリア培養系において *P.g* LPS およびA β によるサイトカイン誘導をELISAで検討した。APP-Tgマウス、野生型マウスを用いて、臼歯の抜歯や三叉神経切断により咀嚼機能が低下したマウスを作製して、同マウスにおけるアルツハイマー病病態への影響を検討した。平成24年に実施された認知症の有病率調査と医科・歯科健診の両方に参加した60歳以上の久山町住民990名の歯周病の病態との関連性を統計学的に解析した。

平成28年度について

1) 野生型マウスにおける歯周病の惹起

歯周病群は *P.g* 菌 (*Porphyromonas gingivalis* ATCC33277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コントロール群とした。

2) 認知機能の評価

同マウスの認知機能の評価をNobel objectionテストによって行なった。

3) マウス脳組織の評価

屠殺したマウスから採取した脳組織を中性ホルマリンで固定後、病理組織切片を作成した。その後、抗アミロイド β モノクローナル抗体で染色を行なった。また、脳内のアミロイド β 濃度をELISAで測定した。

4) マウス血清の解析

歯周病群、対照群それぞれのマウスから採取した血液から血清を分離した。その後、同血清中の *P. g* 菌抗体価、炎症性サイトカイン濃度 (IL-1 β 、TNF- α) を ELISA 法でそれぞれ測定した。また、血清中のエンドトキシン濃度をリムルス法で測定した。

5) 脳内の *P. g* 菌およびその毒素の測定

マウス脳抽出液中の *P. g* 菌の有無を qPCR 法で検討した。また、同抽出液中のエンドトキシン濃度をリムルス法で定量した。

6) 咀嚼機能低下モデルマウスにおける解析

APP-Tg マウス、野生型マウスを用いて、(1) 臼歯を抜歯し咬合接触がない状態を起こさせる、(2) 三叉神経切断実験により口腔からの刺激を遮断したマウスを作製する、(3) リキッドダイエット食で飼育する、という条件下で飼育し、アミロイドカスケードを経由、あるいは経由せずにシナプス障害や神経細胞の脱落を惹起させるメカニズムを、アルツハイマー病の分子病態 (A β 沈着、シナプス脱落、細胞脱落、タウ蛋白質のリン酸化) および認知機能の解析を行なった。また、抜歯やリキッドダイエットにより誘導される認知機能障害のメカニズム解明においては昨年度までの結果から、アルツハイマー病の病態に関与せずに、海馬神経細胞脱落、あるいは神経細胞の新生を抑制する可能性があることから、BDNF レベルや Trk B 受容体レベル、あるいは神経細胞への分化への影響を解析した。

7) 歯周病と認知機能低下との関連性 (久山町データ)

●対象者

平成 24 年に実施された認知症の有病率調査と内科・歯科健診の両方に参加した 60 歳以上の久山町住民 990 名。

●歯周病の病態

歯周組織検査により、歯周ポケット深さ (PD) やアタッチメントロス (AL)、歯周検査時出血率 (BOP) の測定を行った。歯周病の病態として、PD は平均 PD が 4mm 以上か否か、AL も同様に平均 AL が 4mm 以上か否か、BOP については検査部位中の出血割合が 10% か否かで評価を行った。

●AD の診断

第 1 段階のスクリーニング調査では各対象者を面接し、長谷川式簡易知能評価スケールや Mini-Mental State Examination (MMSE) など神経心理テストで知的レベルを評価した。また、認知症が疑われる者に対して 2 次調査を行い、家族・主治医からの病歴聴取と神経・理学的所見より、DSM-III-R (DSM-III revision) によって認知症の有無、重症度、病型を判定した。AD の診断は、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の診断基準を用いた。

●統計解析

無歯顎者や糖尿病の既往歴を持つ者を除いた 729 名を解析の対象に、歯周病の病態評価項目である PD・AL・BOP と AD の発症有無の関係をカイ二乗検定にて検討を行

った。

(倫理面への配慮)

3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）。

C. 研究結果

3年間全体について

P.g 投与により歯周病を発症したマウスでは、行動試験において認知機能の低下を認めた。また、A β の沈着面積は *P.g* 投与群で有意に広く ($p < 0.01$)、A β 量も有意に高かった ($p < 0.05$)。さらに、*P.g* 投与群の脳内において、エンドトキシン濃度の上昇とともに TNF- α と IL-1 β 濃度の増加が認められた。さらに、ミクログリア培養系において *P.g* LPS は A β と協働して TNF- α と IL-1 β の産生を増強した。咀嚼機能低下モデルマウスにおいても認知機能の低下は認められたが、脳内 A β 沈着の増悪はみられなかった。福岡県久山町において、無歯顎者や糖尿病の既往歴を持つ者を除いた 729 名を解析の対象に、歯周病の病態評価項目と AD の発症との関連を検討した結果、平均ポケット深さ (PD) が 4mm 以上の群と 4mm 以下の群の間で AD の発症割合は有意差を認めなかった ($P = 0.220$)。一方、プロービング時の出血 (BOP) が 10% 以上の者は 10% 以下の者に比べて AD の発症割合が高い傾向が認められた ($P = 0.099$)。

平成 28 年度について

野生型マウスに *P.g* 菌を感染させ歯周病を発症させた後、同マウスの認知機能を Nobel objection test を行なった結果、同マウスでも認知機能の低下がみられた。一方、脳内の A β 40 および 42 の濃度の上昇はみられなかった。また、ADAM10、BACE1、PS1 等の変化も認められなかった。血清中の TNF- α も歯周病群において上昇傾向にあったが、非感染群と比べて有意な差は認められなかった。

咀嚼機能低下モデルマウスを用いて解析をした結果、①臼歯を抜歯したマウスでは、行動試験により明らかな認知機能低下がみられた。しかし、②歯周病罹患マウスで認められた脳内 A β 沈着の増悪は認めなかった。また、③海馬の CA1、CA3 領域の神経細胞脱落を認めた。一方、④液状食で飼育したマウスでは、認知機能障害が認められた。また、⑤海馬における BDNF の増加とその受容体である TrkB のレベルの低下が見られ、⑥そのシグナルカスケードの下流にある活性化 Erk1/2 レベルの低下が見られた。

無歯顎者や糖尿病の既往歴を持つ者を除いた 729 名を解析の対象に、歯周病の病態評価項目である PD・AL・BOP と AD の発症有無の関係をカイ二乗検定にて検討を行った。全体

の4.9%にあたる38名にADの発症を認めた。平均PDが4mm以上の者は383名(49.2%)、平均ALが4mm以上の者は518名(66.5%)、BOPが10%以上の者は370名(47.5%)であった。平均PDが4mm以上群と4mm以下群の間でADの発症割合は有意差を認めなかった($P=0.220$)。同様に、平均ALが4mm以上群と4mm以下群の間でもADの発症割合は有意差を認めなかった($P=0.249$)。一方で、有意な関連こそ認めなかったものの、BOPが10%以上の者は10%以下の者に比べてADの発症割合が高い傾向が認められた($P=0.099$)。

D. 考察と結論

3年間全体について

本研究の結果、AD病態形成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脳内AD分子病態に関与する可能性についてマウスモデルで検討した結果、歯周病原細菌*P.g*菌の接種によって歯周病を発症したAPP-Tgマウスにおいて、認知機能が低下するとともに、脳内A β 沈着の増加および炎症性サイトカインの増加が認められることを明らかにし、歯周病がアルツハイマー病を増悪する可能性を確認した。加えて、歯周病によって惹起される炎症や歯周病原細菌の毒素(PPS)が腸管から、あるいは血行性に脳内へ波及しA β と共同して神経炎症を惹起する可能性を明らかにした。一方、*P.g*菌感染野生型マウスおよび咀嚼機能低下マウスにおいては、認知機能の低下はみられるものの、A β の沈着の増加などAD特有の病態には影響しなかったことから、*P.g*菌感染や歯周病の炎症はADの発症に影響を及ぼすのではなく、ADの増悪に影響している可能性が考えられた。また、久山町研究データの解析からも、唯一歯周炎症の重症度とADとの間に関連性が認められたことから、歯周病の炎症がAD発症に関係することも示唆されたが、明確な相関関係は得ることができなかった。一方、糖尿病がADの重要なリスクとなり得ることが知られているが、歯周病は糖尿病の重要な増悪因子である。従って、歯周病をケアすることで糖尿病をコントロールすることができるので、間接的にADのリスクを低減することに貢献できるとも考えられる。以上のことから、歯周病ケアは安価で有効な生活習慣病および認知症の予防法であり、国民の福祉とともに医療費の削減に大いに貢献できると考えている。

平成28年度について

今回の野生型マウスにおける研究結果から、*P.g*菌感染による歯周病の発症は、脳内や血中の炎症性サイトカインやエンドトキシンの上昇を引き起こし、認知機能の低下を引き起こすが、A β の発現や新着は誘発しないことが明らかとなった。歯牙欠損や液体食摂取による咀嚼機能低下は、AD分子病態には影響せず、何らかのメカニズムによりBDNFカスケードを障害し、その結果、海馬神経細胞数の低下を誘発して認知機能障害を来す可能性があると考えられる。すなわち、「歯の喪失」「咀嚼機能低下」はアミロイドカスケード仮説とは異なるメカニズムでADの分子病態に影響を及ぼすことが明らかとなり、「歯の喪失」とAD発症との関連を解明するうえで有益な所見を集積することができた。ただし、この場合でも

AD の発症閾値を低下させるため、AD のリスクになる可能性が考えられた。

歯周病の病態の中では、現在や過去の歯周病の進行をそれぞれ反映する PD や AL よりも、歯周病による炎症状況を反映する BOP の方が AD と関連する可能性が示唆された。しかし、本研究では交絡因子の調整として糖尿病の既往を調整したのみであるため、今後他の交絡因子を考慮した多変量解析においてさらなる検討が必要である。また、本研究は横断研究であるために因果関係についてまでは言及ができない。そのため、今後は縦断研究もしくは介入研究等を行って、歯周組織の継続的な炎症状況が AD の発症に関与するかどうか検討することが必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 28 年度

- 1) Takada A, Matsushita K, Horioka S, Furuichi Y, Sumi Y
Bactericidal effects of 310 nm ultraviolet light-emitting diode irradiation on oral bacteria.
BMC Oral Health, in press
- 2) Tada H, Shimizu T, Matsushita K, Takada H
Gingipains from Porphyromonas gingivalis-induced IL-33 down-regulate hCAP-18/LL-37 production in human gingival epithelial cells.
Biomed Res, in press
- 3) Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Arijji Y, Matsushita K
Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study.
Stem Cell Res Ther, 8 (1) :61, 2017.
- 4) Yoshitake J, Soeda Y, Ida T, Sumioka A, Yoshikawa M, Matsushita K, Akaike T, Takashima A
Modification of Tau by 8-Nitroguanosine 3',5'-Cyclic Monophosphate (8-Nitro-cGMP) : Effects of Nitric Oxide Linked Chemical Modification on Tau Aggregation.
J Biol Chem, 291:22714-22720, 2016.
- 5) Tada H, Matsuyama T, Nishioka T, Hagiwara M, Kiyoura Y, Shimauchi H, Matsushita K
Porphyromonas gingivalis Gingipain-Dependently Enhances IL-33 Production in Human Gingival Epithelial Cells.
PLOS ONE, 11:e0152794, 2016.

- 6) 松下健二、石田直之、石原裕一、多田浩之、王静舒、高田鮎子、石田和人、道川誠
 歯周病がアルツハイマー病の分子病態ならびに認知機能障害を増悪させる機序の解明.
 エンドトキシン・自然免疫研究 19, p33-37, 2016.
- 7) 多田浩之、高瀬 彩、松下健二、高田春比古
Porphyromonas gingivalis ジンジパインによるヒトマスト細胞からの IL-31 の誘導.
 エンドトキシン・自然免疫研究 19, p38-41, 2016. 1

平成27年度

- 1) 松下健二
 歯周病と全身の健康. 第2部 8) アルツハイマー病.
 特定非営利活動法人日本歯周病学会 (編), 特定非営利活動法人日本歯周病学会,
 114-116, 2016
- 2) Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Kato Y, Isoda R, Hagiwara M, Michikawa M,
 Noguchi T, and Matsushita K
 Periodontal disease as a possible risk factor for Alzheimer's disease.
 In Innovative Research on Biosis-Abiosis Intelligent Interface 2014 (Sasaki K, Suzuki O,
 and Takahashi N eds) . Springer Japan, Chapter 26:237-243, 2015
- 3) Tada H, Shimauchi H, Takada H, and Matsushita K
 Possible roles of IL-33 in periodontal diseases: *Porphyromonas gingivalis* induced IL-33 in
 human gingival epithelial cells.
 In Innovative Research on Biosis-Abiosis Intelligent Interface 2014 (Sasaki K, Suzuki O,
 and Takahashi N eds) . Springer Japan, Chapter 31:293-304, 2015
- 4) 松下健二
 腸内細菌・口腔細菌と全身疾患. 第11章 認知症.
 シーエムシー出版, p176-182, 2015
- 5) 松下健二
 質疑応答 (歯科・口腔外科) ー加齢による歯と血管の変化ー.
 週刊日本医事新報, 4754:61, 2015
- 6) 松下健二
 機能的口腔ケアのすすめ.
 へるすあつぷ 21, 1:40, 2015
- 7) Matsushita K
 Periodontal Disease as a Possible Risk Factor for Alzheimer's Disease.
 Proceedings of 6th Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry, Hiroshima
 University, p25-27, 2015

平成 26 年度

- 1) Kato Y, Hagiwara M, Ishihara Y, Isoda R, Sugiura S, Komatsu T, Ishida N, Noguchi T and Matsushita K
TNF- α augmented *Porphyromonas gingivalis* invasion in human gingival epithelial cells through Rab5 and ICAM-1.
BMC Microbiology, 14:229, 2014.
- 2) Hagiwara M and Matsushita K
Epigallocatechin gallate suppresses LPS endocytosis and nitric oxide production by reducing Rab5-caveolin-1 interaction.
Biomed Res. 35:145-151, 2014.

2. 学会発表

平成 28 年度

- 1) Ayuko T, Kenji M, Satoru H, Yasushi F, Yasunori S
Bactericidal effects of 310 nm ultraviolet light-emitting-diode Irradiation on oral bacteria.
Annual Meeting of American Academy of Periodontology. Sep 12, 2016, San Diego, USA.
- 2) 多田浩之、沼崎研人、西岡貴志、松下健二、高田春比古
歯周病関連細菌による好中球の neutrophil extracellular traps 産生を介した炎症反応の誘導。
第 22 回 日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2016 年 12 月 2 日, 鹿児島。
- 3) 王 静舒、山田きよ子、指宿敦子、金蔵拓郎、松下健二
高濃度グルコース局所塗布による皮膚損傷改善の分子メカニズム：皮膚バリア分子 Filaggrin および Claudin-1 発現誘導。
第 39 回日本分子生物学会年会, 2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日, 横浜。
- 4) 山田きよ子、王 静舒、指宿敦子、松下健二、金蔵拓郎
高濃度グルコース局所塗布による Claudin-1 および Filaggrin の発現誘導：皮膚バリア修復による炎症改善の可能性。
The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Dermatoallergology and Contact Dermatitis, 2016 年 11 月 5 日-6 日, 東京。
- 5) 沼崎研人、西岡貴志、松下健二、多田浩之
Fusobacterium nucleatum によるヒト好中球からの neutrophil extracellular traps 誘導。
第 58 回 歯科基礎医学会学術大会, 2016 年 8 月 25 日, 札幌。
- 6) 須磨紫乃、渡邊 裕、松下健二、森下志穂、小原由紀、白部麻樹、本川佳子、枝広あや子、平野浩彦
アルツハイマー型認知症 (AD) と軽度認知機能障害 (MCI) の特性の比較検討。
日本老年歯科医学会 第 27 回総会・学術大会, 2016 年 6 月 18 日, 徳島。

平成27年度

- 1) J.Wang, M.Hagiwara, A.Takada, K.Matsushita
Dynamics of Nitric Oxide and Ca²⁺ Induced by Short Exposure to Mechanical Stresses in Human Endothelial Cell Cultures.
第8回 NAGOYA グローバルリトリート, Feb 12, 2016, Obu, Japan.
- 2) J.Wang, M.Hagiwara, A.Takada, K.Matsushita
Correlation between Dynamics of Nitric Oxide and Ca²⁺ Induced by Short Exposure to Mechanical Stresses in Human Endothelial Cell Cultures.
ASCB2015, Dec 15, 2015, San Diego, USA.
- 3) TOKUDA MASAYUKI, KAWAI JUNYA, SAKUTA TETSUYA, OYAMA TORU, MIYASHITA KEIKO, EMOTO MAKIKO, MORIMOTO YOKO, TORII MITSUO, MATSUSHITA KENJI
Antimicrobial effects of Hericium erinaceus extracts. -In vitro and in vivo studies.
4th International Conference on Probiotics, Functional and Baby Foods, Nov 5, 2015, Valencia, Spain.
- 4) Matsushita K
Periodontal Disease as a Possible Risk Factor for Alzheimer's Disease.
6th Hiroshima conference, Oct 23, 2015, Hiroshima.
- 5) Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Hagiwara M, Michikawa M, Matsushita K
Porphyromonas gingivalis infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice.
Europerio 8, Jun 4, 2015, London, UK.
- 6) 松下健二、石田直之、石原裕一、多田浩之、王 静舒、高田鮎子、石田和人、道川 誠
歯周病がアルツハイマー病の分子病態ならびに認知機能障害を増悪させる機序の解明。
第21回日本エンドトキシン・自然免疫研究会総会, 2015年12月5日, 東京
- 7) 多田浩之、高瀬 彩、松下健二、高田春比古
Porphyromonas gingivalis ジンジパインによるヒトマスト細胞からの IL-31 産生誘導。
第21回日本エンドトキシン・自然免疫研究会総会, 2015年12月5日, 東京
- 8) 王 静舒、萩原 真、高田鮎子、松下健二
短時間の機械的ストレスによるヒト血管内皮細胞内一酸化窒素とカルシウムイオンの動態。
第38回日本分子生物学会年会, 2015年12月1日, 神戸

- 9) 萩原 真、多田浩之、石田直之、王 静舒、高田鮎子、松下健二
NOによるニトロシル化修飾を介したファゴサイトーシス促進機構。
第38回日本分子生物学会年会, 2015年12月1日, 神戸
- 10) 山田きよ子、王 静舒、指宿敦子、松下健二、金蔵拓郎
高濃度グルコースの局所塗布はアトピー性皮膚炎モデルマウスにおける上皮障害を修復する：HMGB1関与の可能性。
第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2015年11月21日, 松江
- 11) 高田鮎子、松下健二、萩原真、堀岡悟、古市保志、角屋保徳
310nm紫外線LEDの口腔内細菌に対する殺菌作用の検討。
第58回秋季日本歯周病学会学術大会, 2015年9月12日, 浜松
- 12) 多田浩之、松下健二、高田春比古
*Porphyromonas gingivalis fimbriae*による樹状細胞のクロスプレゼンテーション誘導。
第57回歯科基礎医学会学術大会, 2015年9月12日, 新潟
- 13) 高瀬 彩、多田浩之、西岡貴志、松下健二、高田春比古
*Porphyromonas gingivalis*はヒトマスト細胞からIL-31産生を誘導する。
第57回歯科基礎医学会学術大会, 2015年9月12日, 新潟
- 14) 萩原真、多田浩之、石田直之、王静舒、高田鮎子、松下健二
ファゴサイトーシスはNO修飾によって調節される。
第67回日本細胞生物学会大会, 2015年7月2日, 東京
- 15) 多田浩之、高田春比古、松下健二
*Porphyromonas gingivalis*によるヒトマスト細胞からのinterleukin-31産生誘導。
第142回日本歯科保存学会春季大会, 2015年6月26日, 北九州
- 16) 萩原真、多田浩之、石田直之、王静舒、高田鮎子、松下健二
貪食細胞におけるNO産生による食作用促進機構。
第10回トランスポーター研究会年会, 2015年6月21日, 東京
- 17) 多田浩之、松下健二、高田春比古
Porphyromonas gingivalis ジンジバインによるIL33誘導はヒト歯肉上皮細胞のLL37/CAP-18の産生を抑制する。
第58回春季日本歯周病学会学術大会, 2015年5月14日, 幕張
- 平成26年度
- 1) Wang J, Kobayashi K, Hagiwara M, Ishida N, Matsushita K
Analysis of the Regulatory Mechanism by which Shear Stress and Stretch Force Induce Nitric Oxide Production in Endothelial Cells.
ASCB/IFCB meeting. Dec 9, 2014, Philadelphia, USA

- 2) Hagiwara M, Ishida N, Wang J, Matsushita K
Nitric oxide regulates phagocytosis by S-nitrosylation of Rab5.
ASCB/IFCB meeting. Dec 8, 2014, Philadelphia, USA
- 3) 多田浩之、松下健二、長岡 功、高田春比古
Porphyromonas gingivalis ジンジパインは IL-33 誘導を介してヒト歯肉上皮細胞の CAP18/LL-37 産生をダウンレギュレーションする
第 20 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会 2014/12/6 東京
- 4) 萩原真、石田直之、王静舒、松下健二
NO 修飾のファゴサイトーシスへの関与
第 37 回日本分子生物学会年会 2014/11/27 横浜
- 5) 王静舒、小林かおる、萩原真、石田直之、松下健二
ずり応力と引張応力による血管内皮細胞のシグナル伝達機構の解析
第 37 回日本分子生物学会年会 2014/11/26 横浜
- 6) 徳田雅行、川井絢矢、作田哲也、小山徹、宮下桂子、藤澤真理、江本真規子、森元陽子、鳥居光男、松下健二
ヤマブシタケ抽出物の抗菌活性ー試験管内およびヒト口腔内における検討
日本歯科保存学会 2014 年度秋季学術大会 2014/10/30 山形市
- 7) Wang J, Kobayashi K, Hagiwara M, Ishida N, Matsushita K
Analysis of Intracellular Signal Transduction Induced by Shear Stress and Stretch Force in Endothelial Cell Cultures.
15th IUBMB -24th FAOBMB-TSBMB. Oct 23-24, 2014, Taipei, Taiwan.
- 8) Hagiwara M, Ishida N, Wang J, Matsushita K
Nitric oxide regulates phagocytosis.
15th IUBMB -24th FAOBMB-TSBMB. Oct 21-22, 2014, Taipei, Taiwan.
- 9) 多田浩之、松下健二、高田春比古
Porphyromonas gingivalis によるヒト歯肉上皮細胞の LL-37 発現誘導は IL-33 により下方制御される
第 56 回歯科基礎医学会学術大会・総会 9/27/2014 福岡
- 1 0) Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Kato Y, Hagiwara M, Michikawa M, Noguchi T, Matsushita K
Periodontitis Induced by *Porphyromonas gingivalis* Infection Exacerbates Features of Alzheimer's Disease in Transgenic Mice.
100th Annual Meeting of American Academy of Periodontology.
Sep 20, 2014, San Francisco, USA.
- 1 1) 萩原真、石田直之、王静舒、松下健二
NO は化学修飾を介してファゴサイトーシスを調節する

光イメージングに興味のある若手研究者の会 2014/9/6-7 明石

- 1 2) Yamada K, Kanekura T, and Matsushita K
High concentration glucose ameliorates atopic dermatitis through active HMGB1 release.
The 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis.
June 27, 2014, Barcelona, Spain.
- 1 3) 萩原真、石田直之、王静舒、松下健二
細菌感染防御機構における一酸化窒素の新規な作用機構
第9回トランスポーター研究会 2014/6/14-15 名古屋
- 1 4) Makoto Hagiwara, Ryutaro Isoda, Yoshiko Kato, Naoyuki Ishida, Jingshu Wang and Kenji Matsushita
How is phagocytosis regulated by NO?
The 66th Annual Meeting of Japan Society for Cell biology.
June 11, 2014. Nara

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