

2016～2020年度のユニットにおける研究の進捗（インパクトがある研究テーマ）

【研究テーマ名】 口腔細菌が全身の健康に及ぼす影響

【実施した分野】 主分野：歯周病学分野、学内の共同研究分野：摂食嚥下リハビリテーション学分野（高齢者歯科学分野）、生殖機能協関学分野、難治疾患研究所エビジェネティクス分野、難治疾患研究所分子疫学分野、教養部生物学

【研究内容】 歯周病は全身の健康に影響を与えることが報告されているが、歯周病原細菌が非アルコール性脂肪性肝疾患や早産・低体重児出産、サルコペニア、肥満の病状悪化に関わる可能性をヒトサンプルおよびマウスによる実験モデルにより解析した。そのメカニズムとして、歯周病原細菌が腸内細菌叢の構成異常を引き起こしている可能性を示唆した。また「口から食べる（経口栄養）」行為が口腔・腸内細菌叢の変化や相互関連に影響していることを示した。

【発表した原著論文】

1. Komazaki R, #Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, Kitajima Y, Ohtsu A, Udagawa S, Sasaki N, Watanabe K, Sato N, Miyasaka N, Eguchi Y, Anzai K, Izumi Y. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. **Sci Rep** 2017, 7(1): 13950. IF: 4.122 プレスリリース: 無 Acknowledgement: 無
2. Sasaki N, #Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, Udagawa S, Takeuchi Y, Ohtsu A, Kohda T, Tohara H, Miyasaka N, Hirota T, Tamari M, Izumi Y. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* Injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice. **Front Microbiol** 2018, 9: 2470. IF: 4.259 プレスリリース: 無 Acknowledgement: 無
3. #Katagiri S, Shiba T, #Tohara H, Yamaguchi K, Hara K, Nakagawa K, Komatsu K, Watanabe K, Ohsugi Y, Maekawa S, Iwata T. Re-initiation of oral food intake following enteral nutrition alters oral and gut microbiota communities. **Front Cell Infect Microbiol** 2019, 9: 434. IF: 4.123 プレスリリース: 有 Acknowledgement: 無
4. Watanabe K, #Katagiri S, Takahashi H, Sasaki N, Maekawa S, Komazaki R, Hatasa M, Kitajima Y, Maruyama Y, Shiba T, Komatsu K, Ohsugi Y, Tanaka K, Matsuzawa A, Hirota T, Tohara H, Eguchi Y, Anzai K, Hattori A, Iwata T. *Porphyromonas gingivalis* impairs glucose

uptake in skeletal muscle associated with altering gut microbiota. **FASEB J** 2020, Online ahead of print. IF: 4.966 プレスリリース: 有 Acknowledgement: 無

5. Hatasa M, Ohsugi Y, #Katagiri S, Yoshida S, Niimi H, Morita K, Tsuchiya Y, Shimohira T, Sasaki N, Maekawa S, Shiba T, Hirota T, Tohara H, Takahashi H, #Nitta H, Iwata T. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* alters endocrine functions in brown adipose tissue. **Front Cell Infect Microbiol** (in press) IF: 4.123 プレスリリース: 無 Acknowledgement: 無

【研究テーマ名】 口腔粘膜における免疫寛容機構の解明と制御法開発

【実施した分野】 主分野：分子免疫学分野、副分野：小児歯科学分野、顎口腔外科学分野、学内共同研究分野：皮膚科学分野、免疫アレルギー学分野

【研究内容】

口腔粘膜は、日々の生活の中で、様々な微生物および食餌や環境抗原に晒されているが、これらの抗原に対する免疫応答と寛容の制御機構が存在するはずであるが、その詳細はわかっていない。同じく扁平上皮からなる被覆上皮である皮膚と比較しながら、口腔粘膜における免疫応答について一連の研究を実施した。口腔粘膜、特に咀嚼粘膜では、免疫チェックポイント分子 PD-L1 (B7-H1)の生理的な発現が認められ、この発現により粘膜リクルート CD4⁺T 細胞の制御が効率よく行われていることが示された (1)。また、接触過敏モデルで、口腔粘膜の局所炎症の急速な惹起と消退が、上皮細胞上の PD-L1 と粘膜リクルート CD8⁺ T 細胞間の相互作用によることが示された (2)。PD-1 の第2リガンド PD-L2 の発現を small interfering RNA (siRNA)で制御すると、惹起相の接触過敏応答が抑えられることから、PD-L2 経路の alternative な役割が示された (3)。アレルギー特異的な免疫寛容誘導の治療法として、舌下免疫療法が臨床応用されているが、舌下粘膜への抗原反復塗布で CD206 陽性マクロファージが局所に誘導され、この細胞が局所抗原提示細胞の機能を抑えて免疫寛容に関わっている可能性を示した (4)。これまでの一連の研究から、口腔粘膜局所での、PD-1/PD-L1/PD-L2 経路を介した粘膜 T 細胞の制御や舌下粘膜特有のフェノタイプをもつ CD206 陽性マクロファージによる寛容誘導を明らかにした。

【発表した原著論文】

1. Kang S, Zhang C, Ohno T, #Azuma M. Unique B7-H1 expression on masticatory mucosae in the oral cavity and trans-coinhibition by B7-H1-expressing keratinocytes regulating CD4⁺ T-cell-mediated mucosal tissue inflammation. *Mucosal Immunol* 10:650-660, 2017. (IF 6.726)
2. Hirunwidchayarat W, Furusawa E, Kang S, Ohno T, Takeuchi S, Rungsiyanont S, #Azuma M. Site-specific regulation of oral mucosa-recruiting CD8⁺ T cells in a mouse contact allergy model. *Biochem Biophys Res Commun* 490:1294-1300, 2017. (IF 2.985)
3. Furusawa E, Ohno T, Nagai S, Noda T, Komiyama T, Kobayashi K, Hamamoto H, Miyashin

M, Yokozeki H, #Azuma M. Silencing of PD-L2/B7-DC by topical application of small interfering RNA inhibits elicitation of contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.*

139(10):2164-2173.e1, 2019. (IF 7.143) プレスリリース有

4. Yang Y, Nagai S, Kang S, Xia Y, Kawano Y, Miyake K, Karasuyama H, #Azuma M.

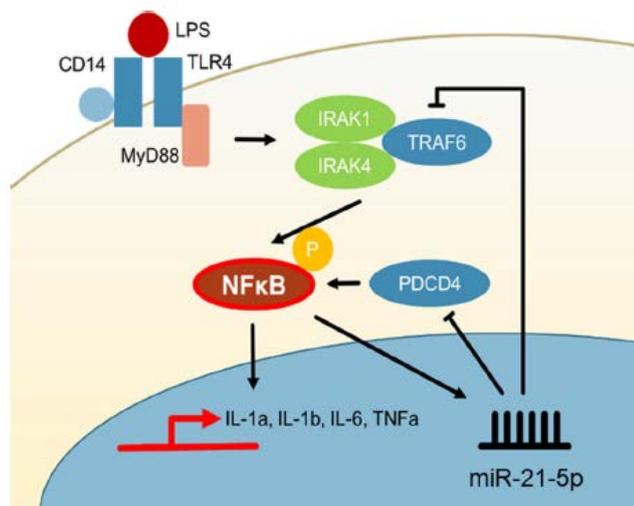
Tolerogenic properties of CD206⁺ macrophages appeared in the sublingual mucosa after repeated antigen-painting. *Int Immunol* 32(8):509-518, 2020. (IF 3.519) プレスリリース有

【研究テーマ名】 LPS 刺激ヒト歯髄細胞におけるマイクロ RNA21 の抗炎症作用

【実施した分野】 主分野：歯髄生物学分野

【研究内容】ヒト歯髄炎はう蝕病変などに由来する細菌感染に対する歯髄組織の免疫防御反応であるが、マイクロ RNA による歯髄炎の病態修飾の実態は十分には解明されていない。我々は Lipopolysaccharide (LPS) 刺激されたヒト歯髄細胞において発現が誘導されるマイクロ RNA21 (miR-21) に着目し、その発現動態および機能について検討した。

その結果、LPS 刺激により活性化された nuclear factor- κ B (NF κ B) シグナルにより miR-21 の発現は亢進するが、逆に miR-21 は TNF receptor associated factor 6 (TRAF6) および programmed cell death 4 (PDCD4) 発現の抑制を介して NF κ B シグナルを制御していることが明らかになった。歯髄炎における miR-21 は、NF κ B シグナルを制御し、歯髄炎の鎮静化に関与している可能性が示唆された。



【発表した原著論文】

Nara K, #Kawashima N, Noda S, Fujii M, Hashimoto K, Tazawa K, Okiji T. Anti-inflammatory roles of microRNA 21 in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *J Cell Physiol.* 2019, 234:21331-21341.

IF 5.546

Acknowledgement: 有

【研究テーマ名】 オゾンウルトラファインバブル水に関する研究

【実施した分野】 主分野：細菌感染制御学分野、副分野：生涯口腔保健衛生学分野

【研究内容】 オゾンウルトラファインバブル水（OUFBW）は歯科の分野において歯周治療に応用し著効が得られたことが報告されているが、歯周炎等によって失われた歯周支持組織の再生を促進するといった報告はない。OUFBWが歯周支持組織の再生に寄与するような機能を持つか調べるために、初代細胞の歯根膜細胞（hPDLFs）と歯肉上皮がん細胞（Ca9-22）に対してOUFBWを作用させ、その効果を詳細に解析した。

【発表した原著論文】

Leewananthatwet A, Arakawa S, Okano T, Daitoku-Kinoshita R, Ashida H, Izumi Y, #[Suzuki T](#). Ozone ultrafine bubble water induces the cellular signaling involved in oxidative stress responses in human periodontal ligament fibroblasts. **Sci Technol Adv Mater** 2019, 20: 589-598.

IF: 4.787

Acknowledgement: 有