

お知らせ

この度、日本大学松戸歯学部生化学教室 安孫子宜光 教授より研究員募集のお知らせをいただきました。資料にあるように臨床に即した最先端の生命科学の分野ですばらしい業績を上げられております。歯周内科学研究会東北地区インストラクターの津島克正先生も現在在籍しており、歯周病についての研究を進めております。詳しい内容につきましては津島克正先生もしくは我孫子先生にご連絡ください。

会長 生田図南

歯周内科学研究会 各位殿

1997年、ノースカロライナ大学で行われた Chapell-Hill Symposium に参加致しました。このシンポジウムのテーマは、「全身疾患は歯周病を悪化させる」、「歯周病は全身疾患のリスク因子である」、というものであります。小生は、歯周組織の細胞老化が、歯周病を進展させてしまうメカニズムについて細胞工学的に研究した成果を発表しました。そして、具体的な実証科学に立脚した根拠に基づき、「歯周病は全身疾患のリスク因子である」、研究の動向を示したこのシンポジウムは、小生にとつてまさにカルチャーショックであったとともに、将来の歯科医学の進むべき道に光を見出しました。

齶蝕や歯周病の口腔感染症が全身疾患の重要なリスク因子であり、心不全、肺炎、糖尿病、低体重出産、肥満、骨粗鬆症などの原因になること。そして、時としてヒトの生命を奪うこともあることが議論されました。米国では、「Floss or Die?」のキャンペーンが大々的に行われています。それから早7年が経過し、メカニズムの解明が進み、今や、歯科界が生き残れるかどうかを左右する重大な研究テーマになっております。このシンポジウムへの参加を契機に、改めて歯科領域の生化学研究を真摯に捉え、自然科学分野の一分野としての研究目標は、どうあるべきかを改めて考えるきっかけになり、小生の研究の方向性を大きく変えたしまった感があります。基礎医学研究であれど、いつか将来、歯科医学、歯科医療に役立てるような研究を推進しております。

研究内容につきましては、(1) 齶蝕歯周病関連菌の病原因子の生化学的分子遺伝学的研究、(2) 齶蝕・歯周病の受動免疫療法・遺伝子治療の開発、(3) 歯周組織細胞代謝の分子生物学的研究、(4) 口腔組織の老化に伴う代謝変化の分子生物学研究、(5) 歯科医学への低出力レーザー応用の研究、(6) 機能的インプラント体の開発、(7) 咬合異常の脳機能への影響、(8) 歯周病による全身疾患滑翔機序の解明、などバイオサイエンス技術を応用した歯科医学研究を進めております。また、国内外の多くの研究室と共同研究を行っております。

文部科学省、厚生省などの外部からの研究補助金も何とか取得しておりますが、現在、進めますゲノムサイエンス技術研究は高額の研究費を必要とし、研究費の確保が研究を続行できる鍵となります。先生には、是非とも当教室の研究テーマにご理解戴き、歯学博士取得を目的に研究員としてご支援、ご鞭撻を頂戴できますれば幸いに存じます。松戸歯学部までお立ちよりの機会がありましたら、説明の機会を与えて下さいますようお願い申し上げます。学位申請のテーマは個々の先生の希望にできるだけ沿って研究を行なっています。研究成果資料を同封致しました。そのなかで研究員の学位論文となったものをアンダーラインで示しました。現在、規定にあります5年間の研究員期間後、いずれも著名な国際雑誌で学位申請し、卒業年度内で学位取得しています。

季節柄、気候の変動の多き中、くれぐれも健康にご留意下さいますよう。

早々

日本大学松戸歯学部生化学教室  
安孫子 宜光

TEL : 047-360-9332; FAX: 047-360-9329;

E.mail: yabiko@mascats.nihon-u.ac.jp

従来、歯科の二大疾患である齲蝕と歯周病は、直接的に人命を奪うことはないと思われてきましたが、近年、口腔感染症は、全身疾患の重要なリスク因子であることが明らかとなっています。口腔感染症によって、心筋梗塞、肺炎、糖尿病、出産児の体重減少、骨粗鬆症、肥満などが引き起こされ、時として人命を奪う事例も報告されています。たとえば、歯槽膿瘍患者が来院し、切開・排膿処置、抗生剤投与した3日後、心疾患で死亡した例では、剖検の嫌気性細菌検査で心臓血液と歯周病巣膿から同じ歯周病原菌が同定されています。また、寝たきり老人の死亡例では肺炎がもっとも多く、剖検で肺炎球菌は見つからず、歯周病原菌が肺の病巣部から同定されています。

20世紀の歯科医療は、歯科材料と歯科技術の飛躍的な進歩発展により高度な歯科医療が支えられてきました。これからもさらなる改善が必要であり重要な課題であることはいうまでもありません。しかしながら21世紀を迎え、歯科疾患の病因論的研究が進展しているなか、生命科学的なアプローチを応用した歯科医療体系の構築も必要であり、その実践が急務であることも指摘されています。そして、高齢者社会を迎え、歯を治すだけではなく口腔感染症を制御することで、また低下した口腔機能を回復することで身体の健康を守り QOL を高めることを歯科の業務にすることが歯科界が生き残る重要な条件だと思います。

遺伝子工学、バイオテクノロジー、生命科学などの先進技術を応用した研究は、科学者だけでなく一般の人々にとっても、身近でまた必要な学問になっています。またどの業界でも、優れた人材なしでは発展しません。現在の社会環境、経済環境の中で、歯科界の明日の担い手を数多く確保できるでしょうか？今の青年達に歯科界はこんなに魅力的なんだと示すことができるでしょうか？できれば、デンタルサイエンスの未来を次世代に示し、夢を与えることも必要であると思います。

## 1. 歯周病による全身疾患発症機序の解明

歯周病による心不全や糖尿病の発症については、歯周病原菌の血管への侵入や脂肪細胞などによる TNF- $\alpha$  産生などの機序が明らかにされているものの未だ詳細なメカニズムは解明されていない。低体重出産児は、低開発国を除く栄養環境のよい国々では遜色なく発育が健常児に追いついて一件大きな問題は発生しないと思われる。しかしながら、成人してから加齢が進んでいく過程で健常児に比べて多くの成人性疾患を発症し、また生活習慣病の病態も悪化の度合いが高くなるといわれている。米国では低体重出産を防ぐことが医療費軽減の大きな目標として掲げられている。当教室では、肥満を伴う糖尿病疾患マウス (II 型糖尿病) に高コレステロール食で飼育することで成人病ラットを作成し、病原性の高い *P. gingivalis* 分離株を歯肉組織からの感染モデルで発症するかの動物実験に着手しています。また、低体重出産児の原因と目されているカフェイン接種と歯周病についてもゲノムサイエンス研究を進めています。胎盤の栄養素の胎児への運搬に関与する細胞および妊娠ラットにカフェイン、歯周病病原細菌内毒素を投与し、発現が変動する遺伝子を Gene chip を利用して解析を試みています。これらの研究を通じて歯周病による全身疾患発症機序の解明につながり、具体的な予防戦略の実現が期待できると考えています。

## 2. 齲蝕予防の戦略 ―リプレースメント療法―

歯垢は、齲蝕の原因となりますが、もし、口腔常在菌を味方につけて歯垢形成を抑制できれば、そして、この業務が歯科医師の仕事になればどうでしょうか？

齲蝕は、*Streptococcus mutans* が砂糖から粘着性不溶性グルカンを合成することで歯垢の形成を促進します。農林水産省食総研の小林研は、グルコース 7~9 個の環状ポリマー(サイクロデキストラ

ン)が、*S. mutans* 菌のグルコシルトランスフェラーゼ活性を強力に阻害する事を見つけました。その後、野田産業研はこのサイクロデキストラン合成酵素を産生している土壌細菌 *Bacillus circulans* を発見し、その遺伝子を単離することに成功しました。そこでサイクロデキストラン合成酵素遺伝子を口腔内常在菌に導入し、細胞外に分泌させる共同研究を進めてきました。その結果、サイクロデキストラン合成酵素を細胞外に分泌する口腔内常在菌 *Streptococcus gordonii* の遺伝子組換え菌をつくることに成功しました。従って、歯垢清掃後、齲蝕好発部にこの遺伝子組換え菌株を塗布して、菌叢を入れ換え定着させることで、齲蝕予防できる可能性があります。将来、この遺伝子組換え菌株の塗布、定着しているかの検査、そして再投与といった歯科業務が考えられます。

### 3. 齲蝕・歯周病の受動免疫療法

全身疾患のリスク因子になる口腔感染症を、歯科医師が免疫療法で予防できれば？このような医学的予防・治療法が歯科医師の日常臨床になればどうでしょうか？

齲蝕・歯周病の病原菌が明らかになっているにも関わらず能動免疫によるワクチン療法をヒトを対象に実用化することは難しいと思います。ヒトの命を奪う感染症のワクチン療法の副作用で稀に死の転帰をとることが知られており、ワクチン接種の拒否などが話題になっています。命を直接奪わないと思われている歯科疾患にすぐに実用化できるでしょうか？実現困難であり実用化には永い年月が必要と思われます。これに対して受動免疫療法は、抗血清や精製抗体を利用して病原因子を中和する方法で、毒蛇に噛まれた際の抗血清療法などで実際に応用されています。受動免疫療法に使う動物抗体はヒトにとって“異物”であり、人体への反復投与は抗動物抗体産生を誘導してしまいます。その結果、アレルギー反応を惹起し、いわゆる血清病を引き起こしてしまう危険があります。従って、ヒトへの実用化を考慮したとき、絶対的な安全性を保証する必要があるかと思えます。

当研究室では、*S. mutans* のグルコシルトランスフェラーゼや歯周病原菌の *Porphyromonas gingivalis* の歯周組織への付着や生育を抑制する安全な遺伝子組換え抗体やヒト型抗体の開発を進めています。イギリスの研究グループでは、*S. mutans* 菌の歯面への付着を抑制できる抗体遺伝子をタバコ植物に入れて、10株のタバコからとりだした抗体で6人のヒトを4ヶ月以上、*S. mutans* の歯面への再付着を抑制できたと報告しています。将来、患者の口腔内に定期的に受動免疫療法を実施することが歯科医師の業務になるかもしれません。

### 4. 歯周組織細胞の老化と歯周病

高齢者における歯牙喪失の最大の原因は歯周病であり、その発症率、進行度は、加齢により増大することが知られています。そのメカニズムが解明できたら高齢者の歯周病の予防・治療に役立つでしょう。

老化に伴って歯周病の悪化が急速に起こる要因として、免疫応答性の低下や歯周組織の老化が指摘されていますが、歯周組織の特性に注目した機能的な研究は立ち遅れています。とくに歯周組織を構成している歯肉、歯根膜、歯槽骨の細胞老化の実態をそれぞれの生理的機能を考慮したうえでの研究が求められています。そこで、(1)歯肉では歯周病原菌の感染(歯周病原菌内毒素の刺激)(2)歯根膜では咀嚼の咬合圧(周期的伸展力、機械的ストレスの付加)(3)歯槽骨は骨芽細胞の細胞基質成分の変化による骨形成能(老化原因物質活性酸素の処理)、とそれぞれの歯周組織の特性を考慮した実験系を設定し、老化による機能変化を調べました。歯周組織細胞の老化モデルについては、(1)細胞の継代培養による *in vitro* 老化細胞 (2) 老齢ラットから初代培養した *in vivo* 老化細胞、を調製しました。

歯肉細胞に歯周病原菌の内毒素を作用させ、歯根膜細胞には周期的伸展力を加えてみました。その結果、炎症のメディエーターや骨吸収促進因子を老化細胞では若い細胞に比べて著明に多く産

生されてしまうことが明らかになりました。一方、種々の組織の機能発現に細胞外基質が重要な役割を果たしていることが明らかになっています。重要な細胞外基質であるフィブロネクチンを活性酸素処理して老化環境をつくり、骨芽細胞を培養したところ、骨形成能が著明に低下しました。

これらの研究結果から、歯周組織細胞の老化によるそれぞれの歯周組織構成細胞の機能変化は歯周病のリスク因子を増大させることが判明しました。興味深いことに、老化に伴って増大するリスク因子の産生度、増大度は、採取した患者のドナーによって個人差が認められました。in vitro 老化細胞の提供者は 10 代でありながら、継代培養によって若い細胞と老化細胞を同時に同条件で実験に使えることから、高齢者になったときの歯周組織の細胞老化度を未来予想し、その個人の歯周病に対するリスク度を若年時に診断できるかもしれません。

これらの研究結果から、個々の患者の歯周組織老化リスク度を診断したり、歯周組織細胞の老化を軽減する医療の実現が期待されます。

#### 5. レーザーの歯科医療への応用

低出力レーザー照射は創傷、難治性潰瘍に治癒効果があると報告されて以来、炎症、疼痛に対する抑制作用、骨折の治癒促進作用も証明されています。このような背景からレーザー照射は歯科医学にも積極的な応用が期待されていますが、その作用機序には未だ不明な点が多く、レーザー治療をさらに推進するためには、レーザーの生理作用、機序の解明を実証科学的に発展させる必要があると考えています。

歯肉細胞への歯周病原菌内毒素刺激、歯根膜細胞への周期的伸展力の付加により、炎症・疼痛促進物質の産生が増大する実験系を応用して、レーザー照射を試みました。その結果、レーザー照射は、増大した炎症・疼痛促進物質の産生を遺伝子発現レベルで抑制することが判明しました。

つぎにレーザー照射が骨芽細胞に与える影響を生化学的、分子生物学的手法を用いて解明することを目的として、レーザー照射によって骨芽細胞で発現変化する遺伝子の単離を試みました。まず、低出力レーザーを照射したマウス骨芽細胞様細胞から遺伝子ライブラリーを作製し、レーザー非照射遺伝子と共通する遺伝子と結合させて取り除きました。従ってこの実験によりレーザー照射によって発現促進した遺伝子を持つクローンが単離されたこととなります。つぎにこれらクローン遺伝子の塩基配列を解読した後、その結果を DNA データベースで検索しました。その結果、いくつかの遺伝子クローンが同定されました。その中には高エネルギー化合物の ATP を合成する酵素や細胞分裂に必要なライセンス因子の遺伝子が含まれていました。この両遺伝子は細胞増殖や細胞活性を促進することに関与しうることから、レーザー照射の生物学的効果をよく説明できます。なかには、まだ報告されていない新規遺伝子の可能性があり、今後のさらなる研究によって、レーザー照射に関する新発見の発見が期待できると考えています。

これらの基礎研究によってレーザーを応用した歯科医療のさらなる進展が期待されます。

#### 6. バイオサイエンスと歯科医学

口腔環境を健常に維持したり、カスタムメイド的な歯科医療を行うことができれば？近い将来、バイオサイエンス技術によって可能になる？

ご存じのように、ヒトゲノム計画が終了し、予想より少ない 3000 発現遺伝子程度であることが分かりました。ゲノムからトランスクリプトーム、そしてプロテオーム情報のデータベースが完成すればこれらバイオインフォマティクスを応用した生命科学研究がさらに飛躍的に進展するのは疑いありません。近年、遺伝子の発現から生命現象を解明するゲノムサイエンス技術が開発され、一度に数千から数万の遺伝子の発現を解析できる DNA マイクロアレイ法が開発されています。医科領域では、抗ガン剤の選択などにも応用されつつあり、遺伝子治療も話題になっていますが、歯科領域では残

念ながら立ち遅れています。今、歯科医学分野でも立ち遅れないよう、これらの新技術を応用して新たな歯科医療の開発に役立てることが重要です。

高齢化に伴って、口腔組織の創傷治癒や口腔感染症が増大するのではといわれています。唾液は、アミラーゼなどの酵素の存在はよく知られていますが、想像以上に多様な物質を分泌しており、多彩な機能を果たしています。子供が傷を負うと親は傷口を舐めて癒そうという本能があります。実は、唾液中には細胞・組織を増殖させる因子や殺菌作用をもつ成分が他種類含まれています。しかも、これらの物質は、血液由来でなく、なんと唾液腺自身が生合成しています。しかしながら有効だろうからといろいろな遺伝子をやみくもに増強させるために遺伝子治療を行うのは危険だと考えています。たとえば老化によって減少した遺伝子だけを遺伝子治療することで口腔の健康が回復できれば安全性が高いと思います。そこで DNA マイクロアレイを応用して老齢マウスで、発現が低下する遺伝子を探索しました。

一方、あらゆる疾患の発症には環境因子と遺伝性因子が共に関与しています。歯科の二大疾患である齲蝕・歯周病も口腔細菌の感染という環境因子が発症に大きく関与するのは事実ですが、個体の遺伝的素因も何らかの形で関わっています。したがって予防・治療に役立つ診断には、感染細菌の同定のみならず各患者の遺伝的なリスク因子を診断することも重要でありましょう。

短時間に遺伝子発現、遺伝子変異を解析できる DNA マイクロアレイ法の開発によって近い将来、胎児絨毛組織や出産児のリンパ球から染色体 DNA を抽出して、ベータサラセミア、高血圧血症、糖尿病、腫瘍などなどヒトの生死に関わる遺伝子疾患を 10 枚程度の DNA チップを用いて解析し、その結果から成長に応じてオーダーメイド的に生活習慣の指導、化学療法、遺伝子治療など予防・治療をしていくことで、ほとんどのヒトが天寿をまっとうできるであろうと予想されています。

将来、DNA マイクロアレイ法を応用して、とくに歯科疾患に関係する遺伝子について個々の遺伝的なリスク因子の遺伝子診断が可能になり、遺伝子治療も含めたオーダーメイド的な予防・治療も夢ではなくりなりそうな気配がしています。

## 7. 機能的インプラントの開発

喪失歯の機能回復にチタンを応用したインプラントが開発され臨床応用されているが積極的な歯周組織機能を誘導できる生物学的な代替材料としてはまだ充分とはいえないと思っています。機能的インプラントの臨床的実用化を推進させることを考えたとき、チタン表面に有機物質をコーティングする技術が進歩しつつあるなか、インプラント体を組織に挿入後、できるだけ短時間に組織に適合させ、かつ有機的、生理的な定着、オッセオインテグレーションを実現することが望まれる。そこで機能的インプラントに有用な人工細胞マトリックス代替材の開発を試みています。とくに歯肉上皮細胞、歯肉線維芽細胞、歯根膜細胞、セメント芽細胞、歯槽骨細胞それぞれに適合する特徴ある細胞マトリックス付加インプラント体の開発を目指しています。

## 8. 咬合咀嚼能と脳機能

俗に、よく咬まないヒトは、早く呆けるとか、よく咬む老人は元気であるとか、いわれていますが、本当なのでしょうか？ラットの臼歯を切削して咬合できないようにすると記憶・学習を司る脳の海馬の錐体細胞数が減少し、迷路実験で記憶学習能力の低下が起こること、ラットやマウスを粉末食で飼育し咬む必要がなくなった個体は迷路実験で記憶学習能力の低下が証明されていること、咀嚼は脳血液流量を促進することなどが報告されています。しかし、これらの興味ある報告は、いずれも現象を提示しているもので生体の代謝、物質変化レベルでの証明はされていません。果たして、歯科医学にとって、この重大なテーマを実証科学にできるのでしょうか？そこで、固形食と粉末食で長期飼育して老化させたマウスの海馬をとりだして 12000 におよぶ遺伝子の発現を DNA チップ解析装置を応

用して解析してみました。その結果、多くの遺伝子の発現が両群であらわれました。なかでも脳溢血などの虚血で起こる神経細胞死や記憶学習能力の低下に対して抑制する物質の遺伝子発現量が固形食群で高く、また、狂牛病になると発現する遺伝子が粉末食群で高い結果は興味深いものがあります。現在、この実験結果をさらに確認しております。この研究をさらに進展させることによって、咬合学、補綴学領域に新しい視野がひらけるものと期待しています。

#### 研究業績論文(最近5年間)

Kasamatsu A, Uzawa K, Shimada K, Shiiba M, Tanaka Y, Seki N, Abiko Y, Hideki Tanzawa H: Elevation of galectin-9 as an inflammatory response in the periodontal ligament cells exposed to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in vitro and in vivo, *Int. J Biochem Cell Biol.* 37(2):397-408, 2005

Abe N, Baba A, Takii R, Nakayama K, Kamaguchi A, Shibata Y, Abiko Y, Okamoto K, Kadowaki T, Yamamoto K: Roles of Arg- and Lys-gingipains in coaggregation of *Porphyromonas gingivalis*: identification of its responsible molecules in translation products of *rgpA*, *kgp*, and *hagA* genes. *J Biol Chem.* 385(11):1041-1077, 2004.

Kobayashi T, Takauchi A, van Spruiel AB, Vilé HA, Hayakawa M, Shibata Y, Abiko Y, Jan G J. van de Winkel, Yoshie H: Targeting of *Porphyromonas gingivalis* with a bispecific antibody directed to FcγRI (CD89) improves in vitro clearance by gingival crevicular neutrophils, *Vaccine*, 23(5):585-594, 2004.

Ogura N, Tobe M, Sakamaki H, Nagura H, Hosaka H, Akiba M, Abiko Y, Kondoh Y: Interleukin-1b increases RANTES gene expression and production in synovial fibroblasts from human temporomandibular joint, *J Oral Pathol Med*, 33(10):629-633, 2004.

Araki M, Hiratsuka K, Kiyama-Kishikawa M, Abiko Y: Monitoring of *dnaK* gene expression in *Porphyromonas gingivalis* by oxygen stress using DNA microarray. *J Oral Sci*, 46(2):93-100, 2004.

Kobayashi S, Kamino Y, Hiratsuka K, Kiyama-Kishikawa M, Abiko Y: Age-related changes in IGF-1 expression in submandibular glands of senescence-accelerated mice. *J Oral Sci*, 46(2): 119-125, 2004.

Tagawa H, Kiyama-Kishikawa M, Lee SY, Abiko Y: Inhibition of Hemagglutinating Activity by Monoclonal Antibody against *Porphyromonas gingivalis* 40-kDa Outer Membrane Protein. *Hybridoma and Hybridomics*, 23(3):183-186, 2004.

Abiko Y, Hiratsuka K, Kiyama-Kishikawa M, Hayakawa M, Tagawa H, Lin MC, Chang WJ, Lee SY: Induction of Hemagglutination by recombinant *Porphyromonas gingivalis* 40-kDa Outer Membrane Protein, *Int J Oral-Med Sci*, 2: 54-56, 2004.

Nomura K, Saito S, Ide I, Kamino Y, Sasahara H, Yazdani M, Gottschalk S, Nakamoto T, Abiko Y: Caffeine suppresses the expression of the Bcl-2 mRNA in BeWo cell culture and rat placenta. *J. Nutr Biochem*, 15(6):342-349, 2004

- Abiko Y, Hiratsuka K, Kiyama-Kishikawa M, Tsushima K, Ohta M, Sasahara H: Profiling of differentially expressed genes in human gingival epithelial cells and fibroblasts by DNA microarray, *J Oral Sci.*, 46(1): 19-24, 2004.
- Hayakawa M, Indo J, Ueno M, Abiko Y: Large-scale preparative disk gel electrophoresis with electroosmotic medium pump system, *J Electrophoresis*, 2003.
- Abiko Y, Tagawa H, Matsumoto K, Shibata Y: Analysis of functional domains of *Streptococcus sobrinus* glucosyltransferase U, *Int J Oral-Med Sci*, 1(2):152-156, 2003
- Namikoshi J, Otake S, Maeba S, Hayakawa M, Abiko Y, Yamamoto M: Specific antibodies induced by nasally administered 40-kDa outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* inhibits coaggregation activity of *P. gingivalis*. *Vaccine*, 22(2):250-256, 2003.
- Ena E, Hayakawa M, Abiko Y: Characterization of a gene encoding 200-kDa  $\nu$  Protein Recognized by Sera from Periodontitis Patients, *J Oral Sci*, 45: 145-152, 2003.
- Mizuguchi T, Abiko Y: Effect of TNF- $\alpha$  on uPA and uPA receptor expression in human gingival fibroblasts, *Int J Oral-Med Sci*, 1:110-, 2003.
- Namikoshi J, Maeba S, Yamamoto M, Hayakawa M, Abiko Y, Otake S: Nasal immunization with *Porphyromonas gingivalis* surface protein antigen and cholera toxin adjuvant induces T helper 2 responses in both mucosal and systemic compartments. *Int J Oral-Med Sci*, 1:90-96, 2003
- Hamajima S, Hiratsuka K, Kiyama-Kishikawa M, Tagawa T, Kawahara M, Ohta M, Sasahara H, Abiko Y. Effect of low-level laser irradiation on osteoglycin gene expression in osteoblasts. *Lasers Med Sci*. 18(2):78-82, 2003;
- Tsurumi Y, Hayakawa M, Shibata Yasuko, Abiko Y: Production of antibody against a synthetic peptide of *Porphyromonas gingivalis* 40-kDa outer membrane protein, *J Oral Sci*, 45: 111-116, 2003.
- Yamada K, Shibata Y, Kishikawa MK, Abiko Y: Identification of the functional domain in a coaggregation factor from *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Oral-Med Sci*, 1:90-96, 2003
- Teshirogi K, Hayakawa M, Ikemi T, Abiko Y: Production of monoclonal antibody inhibiting dipeptidyl-aminopeptidase IV activity of *Porphyromonas gingivalis*. *Hybridoma and Hybridomics*, 22(3) 147-151, 2003.
- Tanuma A, Saito S, Ide I, Sasahara H, Yazdani M, Gottschalk S, Nakamoto T, Abiko Y: Caffeine enhances the expression of the angiotensin II type 2 receptor mRNA in BeWo cell culture and in the rat placenta. *Placenta*, 24:638-647, 2003.
- Ohta M, Ogura N, Tobe M, Sakamaki H, Ide K, Sasahara, Abiko Y: Effect of polarized light near-infrared irradiation on chemokines production in synovial cells from human temporomandibular joint, *International Congress Series*, 1248: 409-412, 2003.
- Abiko Y, Hiratsuka K, Hamajima S, Ohta M, Ide K, Sasahara H: Genome science-based gene expression monitoring in osteoblasts altered by low-level laser irradiation, *Lasers in Dentistry, Revolution of Dental Treatment in the new millennium; International Congress Series*, 1248: 433-436, 2003.
- Shiroza T, Kuwabara NS, Hayakawa M, Shibata Y, Hashizume T, Fukushima K, Udaka S, Abiko Y: Production of single variable fraction capable of inhibiting *Streptococcus mutans* glucosyltransferase activity in *Bacillus brevis*: construction of a chimeric shuttle plasmid secreting its gene product. *Biochim Biophys Acta*, 1626:57-64, 2003.
- Shibata Y, Hiratsuka K, Hayakawa M, T. Shiroza, Takiguchi H, Nagatsuka Y, Abiko Y: A 35-kDa co-aggregation factor as a hemin binding protein in *Porphyromonas gingivalis*, *Biochem Biophys Res*

*Commun*, 300:351-356, 2003

Kaizuka K, Hosogi Y, Hayakawa M, Shibata Y, Abiko Y: Human Monoclonal Antibody Inhibit *Porphyromonas gingivalis* Hemagglutinin Activity. *J Periodontol*, 74(1):38-43, 2003.

Hayakawa M, Hosogi Y, Takiguchi H, Shiroza T, Shibata Y, Hiratsuka K, Kiyama-Kishikawa M, Hamajima S, Abiko Y: Further development of an electroosmotic medium pump system for preparative disc gel electrophoresis *Anal Biochem*, 313(1):60-67, 2003.

Hayakawa M, Suyama T, Ema M, Abiko Y: Determination of Short Peptide of a *Porphyromonas gingivalis* Protein Antigen Recognized by Sera from Periodontitis Patients, *J Oral-Med Sci*, 1:80-82, 2002.

Kurosawa S, Ohta M, Hayakawa M, Kamino Y, Abiko Y, Sasahara H: Characterization of Rat Monoclonal Antibodies against Human  $\alpha$ -Defensin-2, *Hybrid Hybridomics*, 21:359-363, 2002.

Hiratsuka K, Kamino Y, Nagata T, Takahashi Y, Asai S, Ishikawa K, Abiko Y: GeneMicroarray Analysis of Gene Expression Change in Aging in Mouse Submandibular Gland, *J Dent Res*, 81(10):678-682, 2002.

Tobe M, Ogura N, Abiko Y, Nagura H: Interleukin-1 $\beta$  stimulates interleukin-8 production and gene expression in synovial cells from human temporomandibular joint.

*J Oral Maxillofac Surgery*, 60(7):741-747, 2002.

Ogura N, Tobe M, Sakamaki H, Kujiraoka H, Akiba M, Abiko Y, Nagura H: Interleukin-1 $\beta$  induces interleukin-6 mRNA and protein expression in synovial cells from human temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med*. 31:353-360, 2002.

Hanada N, Fukushima K, Nomura Y, Senpuku H, Hayakawa M, Mukasa H, Shiroza T, Abiko Y.: Cloning and nucleotide sequence analysis of the *Streptococcus sobrinus* gtfU gene that produces a highly branched water-soluble glucan. *Biochim Biophys Acta* 1570(1):75-79, 2002.

Ogura N, Tobe M, Sakamaki H, Tamaki H, Nagura H, Abiko Y: IL-1 $\beta$  increases uPA and uPA receptor expression in human gingival fibroblasts. *IUBMB Life*, 51(6):381-385, 2001.

Otsuka Y, Ito M, Yamaguchi M, Uesu K, Uehara S, Kasai K, Abiko Y, Mega J: Enhancement of plasminogen activator activity stimulated by LPS in gingival fibroblasts of individuals with down syndrome. *J Oral Sci*, 43(3): 207-212, 2001.

Abiko Y, Kaizuka K, Hosogi Y: Inhibition of hemolysis by antibody against the *Porphyromonas gingivalis* 130-kDa hemagglutinin domain. *J Oral Sci*, 43(3):159-164, 2001.

Nozaki T, Kusumoto Y, Kitamura M, Hirano H, Kohyama A, Hayakawa M, Takiguchi H, Abiko Y, Murakami S, Okada H.: A sensitive method for detecting *Porphyromonas gingivalis* by polymerase chain reaction and its possible clinical application. *J Periodontol*, 72(9):1228-1235, 2001 .

Shinozaki-Kuwahara N, Hayakawa M, Shiroza T, Abiko Y, Fukushima K. Purification and characterization of an oligo-isomaltosaccharide synthase from a *Streptococcus sobrinus* glucosyltransferase-I deficient mutant.

*Biosci Biotechnol Biochem*, 65(6):1290-1295, 2001.

Sakamaki H, Ogura N, Kujiraoka H, Akiba M, Abiko Y, Nagura H : Activities of plasminogen activator, plasmin, and kallikrein in synovial fluid from patients with temporomandibular joint disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 30: 323-328, 2001.

Yamamoto M, Tamura K, Hiratsuka K, Abiko Y: Stimulation of MCM3 gene expression in osteoblast by low level laser irradiation. *Lasers Med Sci*, 16: 213-217, 2001.

Nomura K, Yamaguchi M, Abiko Y: Inhibition of interleukin 1 $\beta$  production expression in gingival



fibroblasts by low-energy laser irradiation. *Lasers Med Sci*,16: 218-223. 2001.

Koreeda Y, Hayakawa M, Ikemi T, Abiko Y: Isolation and characterization of dipeptidyl peptidase IV from *Prevotella loescheii* ATCC 15930, *Arch Oral Biol*, 46(8):759-66, 2001.

Hosogi Y, Hayakawa M, Abiko Y: Monoclonal antibody against *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinin inhibits hemolytic activity. *Eur J Oral Science*, 109(2):109-113, 2001.

Shiroza T, Shibata Y, Hayakawa M, Shinozaki N, Fukushima K, Udaka S, Abiko Y: Construction of a chimeric shuttle plasmid via heterodimer system: secretion of an scFv protein from *Bacillus brevis* cells capable of inhibiting hemagglutination *Biosci Biotechnol Biochem*, 65: 389-395, 2001.

Hayakawa M, Hosogi Y, Takiguchi H, Saito S, Shiroza T, Shibata Y, Hiratsuka K, Kiyama-Kishikawa M, Abiko Y: Further development of an electro-osmotic medium pump system for preparative disc gel electrophoresis: Application with a non-denaturing gram protein preparation. *Anal Biochem*, 288:168-175, 2001.

Shiroza T, Shibata Y, Hayakawa M, Shinozaki N, Fukushima K, Udaka S, Abiko Y: Construction of a chimeric shuttle plasmid via a heterodimer system: secretion of an scFv protein from *Bacillus brevis* cells capable of inhibiting hemagglutination. *Biosci Biotechnol Biochem* 65(2):389-395, 2001.

Shimizu N, Yamaguchi M, Uesu K, Goseki T, Abiko Y: Stimulation of prostaglandin E2 and interleukin-1b production from old rat periodontal ligament cells subjected to mechanical stress. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* ,55(10):B489-95, 2000.

Abiko Y: Passive Immunization against dental caries and periodontal disease: Development of recombinant and human monoclonal antibodies, *Crit Rev Oral Biol & Med*, 11(2) :140-153, 2000.

Katoh M, Saito S, Takiguchi H, Abiko Y: Bactericidal activity of a monoclonal antibody against a recombinant 40-kDa outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol*, 71(3):368-75.2000.

Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y: Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci*,108:29-34, 2000.

Miura S, Yamaguchi M, Abiko Y: Mechanical stress enhances expression and production of plasminogen activator in aging human periodontal ligament cells. *Mech Ageing Dev*, 112(3):217-231, 2000.

Takema T, Yamaguchi M, Abiko Y: Reduction of plasminogen activator activity stimulated by LPS from periodontal pathogen in human gingival fibroblast by low-energy laser irradiation, *Laser Med Sci*,15: 35-42 1999.

Å@Shibata Y, Takiguchi H, Abiko Y: Antisense oligonucleotide of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 induces the plasminogen activator activity in periodontal ligament cells. *J Periodontol*, 70(10):1158-1165, 1999.

Mochizuki K, Yamaguchi M, Abiko Y: Enhancement of LPS-stimulated plasminogen activator production in aged gingival fibroblasts. *J Periodont Res*, 33:1-10, 1999.

Ohzeki K, Yamaguchi M, Shimizu N, Abiko Y: Effect of cellular aging on the induction of COX-2 by mechanical stress in human periodontal ligament cells. *Mech Ageing Dev*, 108:151-163, 1999.