

〔原著〕

タモギタケ由来エルゴチオネインの短期及び長期作用による歯肉上皮細胞における遺伝子発現変化のバイオインフォマティクス解析

佐藤 惇¹⁾, 森川 哲郎¹⁾, Durga PAUDEL¹⁾, Puja NEOPANE¹⁾, 平木 大地¹⁾, 大西 綾¹⁾, 宇津宮 雅史²⁾, 高井 理衣³⁾, 植原 治⁴⁾, 吉田 光希¹⁾, 安彦 善裕¹⁾

1) 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野

2) 北海道医療大学病院

3) 北海道医療大学健康科学研究所

4) 北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系保健衛生学分野

A bioinformatics analysis of gene expression changes in gingival epithelial cells by short- and longer-term activity of ergothioneine extracted from Tamogitake.

Jun SATO¹⁾, Tetsuro MORIKAWA¹⁾, Durga PAUDEL¹⁾, Puja NEOPANE¹⁾, Daichi HIRAKI¹⁾, Aya ONISHI¹⁾, Masafumi UTSUNOMIYA²⁾, Rie TAKAI³⁾, Osamu UEHARA⁴⁾, Koki YOSHIDA¹⁾, Yoshihiro ABIKO¹⁾

1) Division of Oral Medicine and Pathology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

2) Health Sciences University of Hokkaido Hospital

3) The Research Institute of Health Sciences, Health Sciences University of Hokkaido

4) Division of Disease control and Molecular Epidemiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Key words : Ergothioneine, Gingival epithelial cells, Bioinformatics

Abstract

Objectives : Tamogitake is a mushroom containing compounds with antitumor and anti-atopic effects. The amount of ergothioneine (EGT) with antioxidant properties contained in Tamogitake is the highest among mushrooms. However the antioxidant and anti-inflammatory effects induced by EGT may suppress the onset and progress of inflammatory oral mucosal diseases, and the effect of EGT on gingival epithelium has not been reported. In the present study, we performed genome-wide and bioinformatics analyses of gingival epithelial cells by stimulation with EGT extracted from Tamogitake for short and longer periods.

Method : The gingival epithelial cells were cultured with 1 mM EGT for 24 hours or one month. Cells cultured without EGT were used as the controls. After total RNA was extracted the expression level of each of the genes was analyzed by a DNA microarray. The pathway analyses were

performed with the Ingenuity Pathway Analysis package to predict the various functions.

Results and Discussion : The pathway analyses of the gene expressions showed that elevated expressions of genes were involved in blood coagulation, infection protection, and wound healing in the cells stimulated with EGT for the short period. In the cells stimulated with EGT for the longer period, elevated expression of the genes was related to an immune response and antimicrobial peptides. The results indicate that the EGT stimulation mainly increases the protective effects of gingival epithelium.

Conclusions : In addition to its antioxidant activity, the EGT may act to protect gingival epithelium against inflammatory oral mucosal diseases. However, EGT also increased the express of chemokines that may be involved in the progression of periodontitis in the gingival epithelium. Further investigation is needed to determine clinical applications.

緒 言

タモギタケ (*Pleurotus cornucopiae*) は、主に北海道や東北地方に天然分布し、初夏から秋にかけてニレ類を主とする広葉樹の倒木や立ち枯れ木から発生する食用の茸である。近年、タモギタケは食材としてのみならず、乾燥粉末や抽出物が健康補助食品や機能性食品としても利用されており、抗腫瘍作用を持つエルゴステロールパーオキサイド、保湿効果や抗アトピー効果を持つグルコシルセラミド、血圧調節物であるアンギオテンシン変換酵素阻害物質、そして抗酸化作用を持つエルゴチオネイン (EGT) が含まれていることが報告されている (Takei et al., 2005 ; 富山ら., 2008 ; 山岸ら., 2011 ; Hagiwara et al., 2005 ; 福田ら., 2013)。EGTは多くの茸類に含まれているが、タモギタケでの含有量は他のどの茸に比べても多く、一般的な各種食用キノコの10倍以上という報告がある (貫名, 2009)。

口腔粘膜は、外来物質や感染により様々な酸化ストレスに晒されるリスクが高く、高齢者の口腔乾燥や歯周炎の発症に酸化ストレスが関与していることが示唆されている (Halliwell, 1991 ; Droge, 2003 ; Valko et al., 2007)。EGTの抗酸化作用や抗炎症作用はこれらの疾患の発症や進行に抑制的に働くことが期待されるが、その詳細は不明であり、EGTの口腔粘膜への直接的な影響についても明らかとなっていない。そこで本研究では、タモギタケ由来EGTを培養歯肉上皮細胞へ短期及び長期作用させた際の遺伝子発現の変化について網羅的に観察し、そのパスウェイについてバイオインフォマティクス解析を行った。

材料および方法

1. タモギタケ由来EGTの調整

人工栽培されたタモギタケ子実体を5倍量の沸騰水に10分間浸漬し、得られた抽出液を減圧濃縮して固形分2.5%の濃縮液を得た。濃縮液を120℃、2気圧、15分間加熱殺菌処理し、タモギタケ熱水抽出物とした。EGTはタモギタケ熱水抽出物より、活性炭カラムを用いて精製され、エタノールにて溶出後に減圧下で低温蒸留し、乾燥粉末とした。EGT粉末を滅菌蒸留水に溶解した後 Minisart Single use filterunit (Sartrius, Göttingen, Germany) にて濾過滅菌し、EGT溶液 (100mM) とした。

2. 細胞培養

ヒト歯肉上皮前駆細胞HGEP (CELLnTEC, Bern, Switzerland) を 4×10^3 cell/cm² 濃度で IWAKI 60mm Tissue

Culture Dish (旭テクノグラス, 静岡) に播種し、ヒト上皮細胞用培地 CnT-Prime (CELLnTEC) を用いて 37℃, 5% CO₂ 下で培養, 継代三代目に80%コンフルエントに達した後, タモギタケ由来EGTを最終濃度 1 mM となるよう培養液に添加し24時間後のものを短期作用として用いた。また長期作用として, EGTを最終濃度 1 mM濃度で添加した培養液を3日おきに交換し, 1ヶ月間培養したものを用いた。24時間, 1ヶ月間どちらにおいても溶媒である滅菌蒸留水を, 試薬添加量と同量添加したものをcontrolサンプルとした。(それぞれn = 3)

3. マイクロアレイ法およびパスウェイ解析

培養細胞よりRNA抽出用薬剤 (Trizol Reagent : Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) を用いたAGPC法により, total RNAを抽出した。得られたtotalRNAよりLow Input Quick Amp Labeling Kit (Agilent, Santa Clara, CA, USA) を用いてラベル化cDNAを作成した。ラベル化cDNAはGene Expression Hybridization Kit (Agilent) によりSurePrint G3 Human Gene Expression 8x60K V2 (Agilent) にハイブリダイズした後, Agilent DNA Microarray Scanner G2539A (Agilent) でスキャンし, Feature Extraction (Agilent) にて画像の数値化を行った。得られたデータの解析にはGene Spring GX (Agilent) を使用し, 遺伝子発現量をcontrolサンプルと比較した。マイクロアレイ法にてcontrolサンプルと比較して2倍以上の遺伝子発現変化がみられる遺伝子群について, Ingenuity Pathway Analysis (IPA Ver9.0およびVer24390178 : Ingenuity Systems, Redwood City, CA, USA) を用いてパスウェイ解析を行い, その機能予測を行った。

4. mRNA発現解析

発現変化の認められた遺伝子のうち, IPA解析において機能の関連性が高かったグループについて, 定量的RT-PCRを用いてその発現変化の詳細な検討を行った。total RNAより, Oligo (dT) 12-18プライマーおよびSuperscript reverse transcriptase (Invitrogen) を用いた逆転写を行いcDNAを作成した。得られたcDNAは, SYBR Green (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を使用した定量的real-timePCRにより, LightCycler[®] Nano (Roche, Basel, Swiss Confederation) にてmRNAの発現変化を定量した。内在性controlにはヒトGAPDHをcontrolとし, 解析には $\Delta\Delta$ Ct法を用いた。

5. 統計学的手法

定量的real-timePCRで得られた結果は, IBM SPSS

Statistics 20 (IBM, Armonk, NY, USA) を用いたMann-WhitneyのU検定にて比較・検討した。(P<0.05)

結 果

1. マイクロアレイ法

マイクロアレイの結果から、EGTの培養液への添加によりcontrolサンプルと比較して2倍以上の遺伝子発現変化がみられる遺伝子群について調査した結果、24時間の短期作用においては発現上昇が2倍～5倍未満が178プローブ、5倍から10倍未満が55プローブ、10倍から50倍は15プローブであった(表1)。また1ヶ月の長期作用においては発現上昇が2倍～5倍未満が1580プローブ、

表1 マイクロアレイ法にて解析されたEGTの短期刺激により発現上昇が認められた遺伝子数

24h	Fold change	プローブ数
	10倍～50倍	15
	5倍～10倍未満	55
	2倍～5倍未満	178

表2 マイクロアレイ法にて解析されたEGTの長期刺激により発現上昇が認められた遺伝子数

1 month	Fold change	プローブ数
	10倍～15倍	4
	5倍～10倍未満	114
	2倍～5倍未満	1580

5倍から10倍未満が114プローブ、10倍から15倍は4プローブであった(表2)。

2. 遺伝子群のパスウェイ解析

発現の増加がみられた遺伝子群の機能予測を行うために、マイクロアレイ結果をIngenuity Pathway Analysis (IPA)により分析し、発現上昇がみられた遺伝子群の機能分類と、既知のパスウェイとの照合を行った。

機能分類では、短期作用において「Hematological System Development and Function」「Cellular Movement」「Inflammatory Response」などが上位にランキングされた。長期作用においては「Dermatological Diseases and Conditions」「Cell-To-Cell Signaling and Interaction」「Cellular Movement」などが上位にランキングされた。(表3, 4)

既知のパスウェイとの照合においては、有意性の高いパスウェイとして、短期作用においては「Extrinsic Prothrombin Activation Pathway」「Coagulation System」などの血液凝固に関連したパスウェイが認められ、関連する発現上昇遺伝子の内訳として血液凝固第13因子、6型コラーゲン、フィブリノーゲン遺伝子、BMP6、FGF22などであった(表5, 図1, 2)。長期作用においては「IL-17A Signaling in Gastric Cells」「Role of Cytokines in Mediating Communication between Immune Cells」などの免疫応答に関連したパスウェイが有意性が高く、内訳と

表3 短期作用において発現上昇がみられた遺伝子群の機能予測カテゴリー上位5位

24h	Function Rank	p値	関連プローブ数(平均)
	Hematological System Development and Function	$8.43 \times 10^{-5} \sim 3.33 \times 10^{-2}$	3.1
	Cellular Movement	$8.43 \times 10^{-5} \sim 3.33 \times 10^{-2}$	4.4
	Inflammatory Response	$8.43 \times 10^{-5} \sim 3.09 \times 10^{-2}$	3.3
	Immune Cell Trafficking	$8.43 \times 10^{-5} \sim 3.33 \times 10^{-2}$	3.3
	Antigen Presentation	$8.43 \times 10^{-5} \sim 3.09 \times 10^{-2}$	4.2

表4 長期作用において発現上昇がみられた遺伝子群の機能予測カテゴリー上位5位

1 month	Function Rank	p値	関連プローブ数(平均)
	Dermatological Diseases and Conditions	$9.62 \times 10^{-8} \sim 6.21 \times 10^{-3}$	27.7
	Cell-To-Cell Signaling and Interaction	$1.79 \times 10^{-7} \sim 6.67 \times 10^{-3}$	10.6
	Cellular Movement	$1.79 \times 10^{-7} \sim 6.67 \times 10^{-3}$	17.7
	Hematological System Development and Function	$1.79 \times 10^{-7} \sim 6.67 \times 10^{-3}$	13.4
	Immune Cell Trafficking	$1.79 \times 10^{-7} \sim 6.67 \times 10^{-3}$	20.5

表5 短期作用において発現上昇がみられた遺伝子群と有意性が高い既知のパスウェイ上位5位

24h	Pathway	-log(p-value)	関連プローブ数
	Extrinsic Prothrombin Activation Pathway	4.56	4
	Coagulation System	3.17	4
	Intrinsic Prothrombin Activation Pathway	2.44	3
	Acute Phase Response Signaling	1.90	6
	Axonal Guidance Signaling	1.46	9

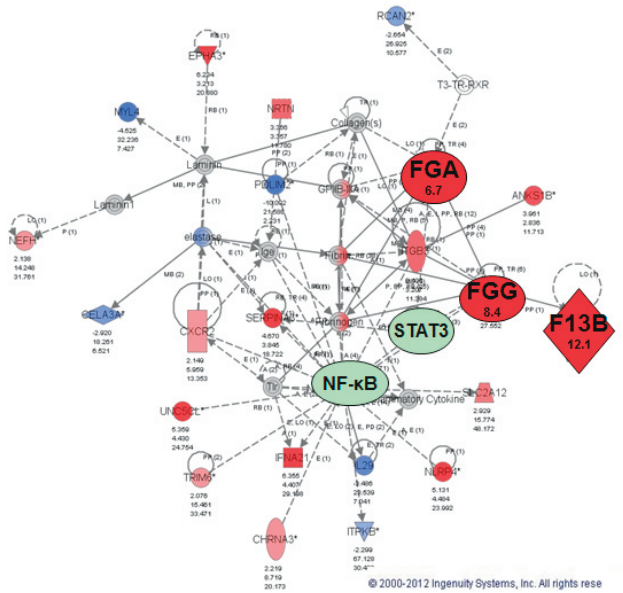


図1 発現上昇がみられた遺伝子（ピンク～赤）との有意性ランキングが第1位であった既知のパスウェイ図。遺伝子名下部の数値はcontrolと比較した発現量（Fold change）を示す。

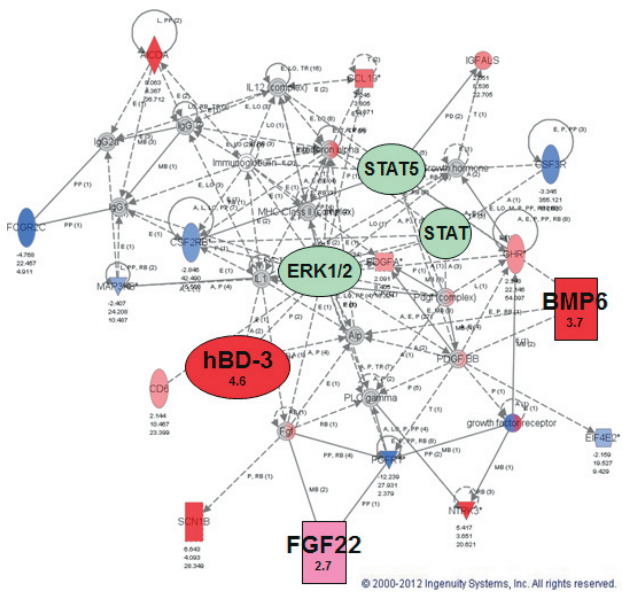


図2 発現上昇がみられた遺伝子（ピンク～赤）との有意性ランキングが第2位であった既知のパスウェイ図。遺伝子名下部の数値はcontrolと比較した発現量（Fold change）を示す。

してコロニー刺激因子、IL-17A, CCL20, CXCL1, ヒトβディフェンシン3などの発現上昇遺伝子が含まれていた（表6, 図3, 4）。

3. マイクロアレイ法結果の定量的RT-PCR法による確認

EGTを長期的に作用させた場合と違い、EGTを短期のみ作用させた場合の遺伝子発現変化の再現性を確認するため、また短期作用のIPA解析において、機能の関連性が高かった創傷治癒やフィブリンの安定性にかかわる遺伝子をより詳細に検討するためにすべてのサブタイプについて各プライマーを用いて（表7）、定量的RT-PCR法によりそれぞれの発現変化について検討を行った。その結果、Fibrinogen alpha chain (FGA), Fibrinogen gamma chain (FGG), Coagulation factor X III B (F13B)においていずれも遺伝子発現の有意な上昇が確認された。

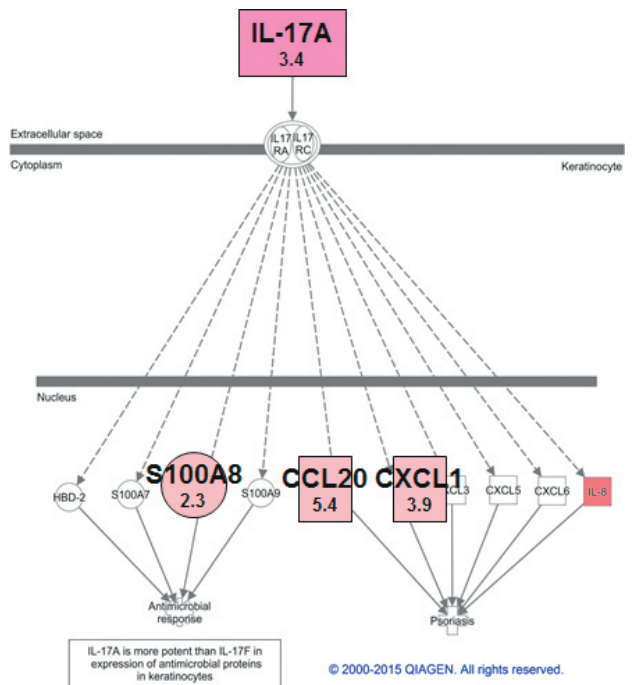


図3 発現上昇がみられた遺伝子（ピンク～赤）との有意性ランキングが第1位であった既知のパスウェイ図。遺伝子名下部の数値はcontrolと比較した発現量（Fold change）を示す。

表6 長期作用において発現上昇がみられた遺伝子群と有意性が高い既知のパスウェイ上位5位

1 month	Pathway	-log (p-value)	関連プローブ数
	IL-17A Signaling in Gastric Cells	3.20×10^{-1}	8
	Role of Cytokines in Mediating Communication between Immune Cells	2.04×10^{-1}	10
	Differential Regulation of Cytokine Production in Macrophages and T Helper Cells by IL-17A, IL-17F	3.33×10^{-1}	6
	Role of IL-17A in Psoriasis	3.85×10^{-1}	5
	Differential Regulation of Cytokine Production in Intestinal Epithelial Cells by IL-17A and IL-17F	2.61×10^{-1}	6

表7 定量的RT-PCR法に用いたプライマー配列

プライマー	シークエンス	RefSeq
Fibrinogen alpha chain (FGA)	F 5'-TAGCTGAATTCCTTCCCGTG-3' R 5'-GGATACCTCTGACAGGGCGA-3'	NM_021871.2
Fibrinogen beta chain (FGB)	F 5'-TCCCAAGGTGTCAACGACAA-3' R 5'-CCAGCATCAGGGGCTTTTCT-3'	NM_005141.4
Fibrinogen gamma chain (FGG)	F 5'-TGGCATTATTGGGCCACTTG-3' R 5'-GGTCTTTTAAACGTCTCCAGCC-3'	NM_000509.4
Coagulation factor XIII A (F13A)	F 5'-AGATGGCACTCATGTGGTGG-3' R 5'-GGGCAGTTTCTAGGGCCAAT-3'	NM_000129.3
Coagulation factor XIII B (F13B)	F 5'-GTAGCCTGTGAGGAACCACC-3' R 5'-CATGGAGAAGGTAGCCGCTT-3'	NM_001994.2

Primer design : NCBI Primer-BLAST

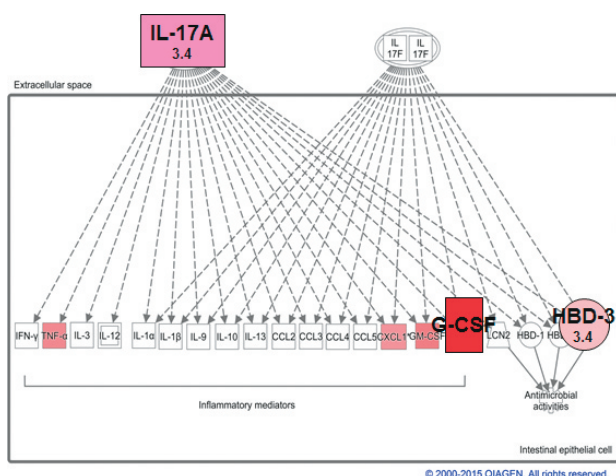


図4 発現上昇がみられた遺伝子（ピンク～赤）との有意性ランキングが第2位であった既知のパスウェイ図。遺伝子名下部の数値はcontrolと比較した発現量（Fold change）を示す。

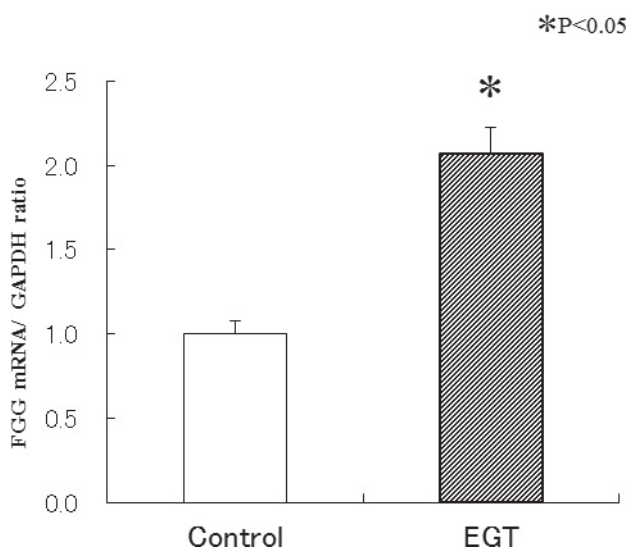


図6 定量的real time RT-PCR法による血液凝固関連遺伝子のmRNA発現解析（Fibrinogen gamma chain）

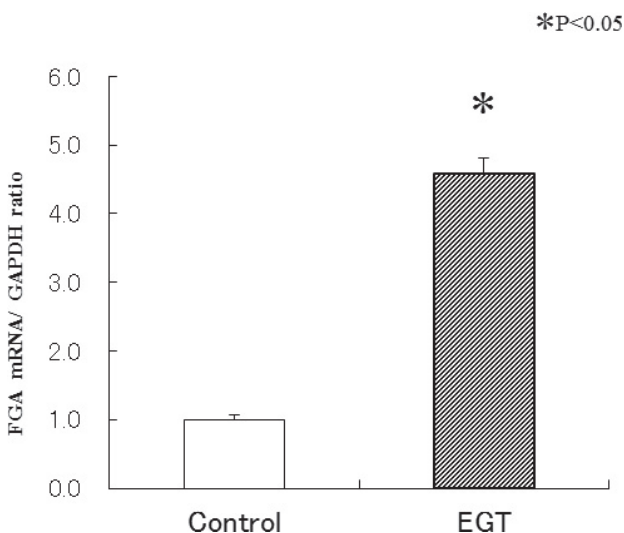


図5 定量的real time RT-PCR法による血液凝固関連遺伝子のmRNA発現解析（Fibrinogen alpha chain）

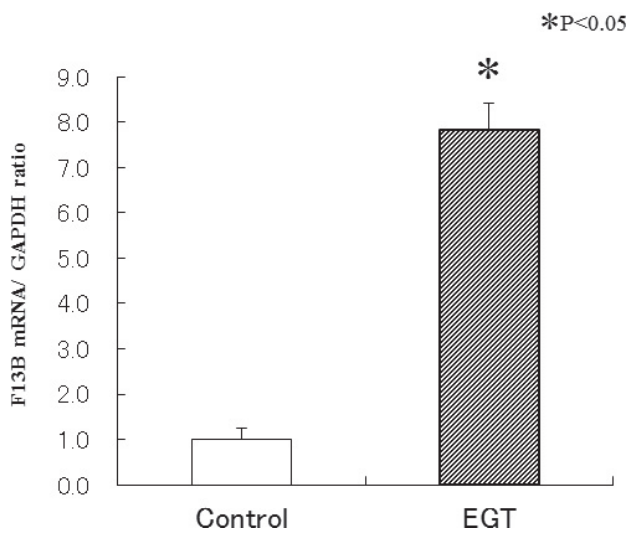


図7 定量的real time RT-PCR法による血液凝固関連遺伝子のmRNA発現解析（Coagulation factor XIII B）

（図5，6，7）なお，他のサブタイプであるFibrinogen beta chain（FGB）およびCoagulation factor XIII A（F13A）については，マイクロアレイによる解析と同様，そ

の有意な発現変化は認められなかった。（図8，9）

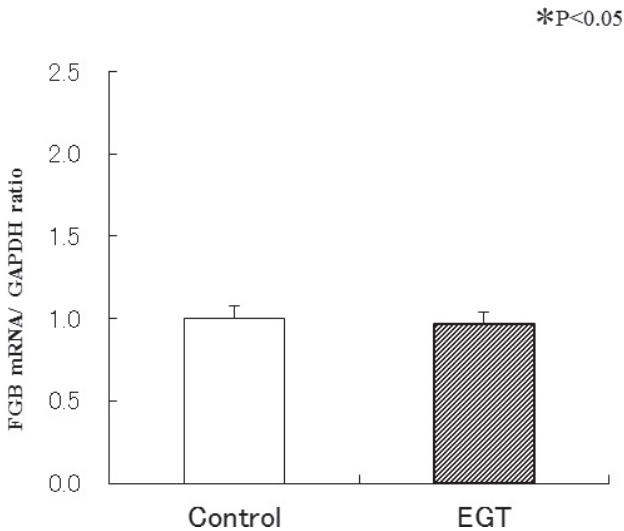


図8 定量的real time RT-PCR法による血液凝固関連遺伝子のmRNA発現解析 (Fibrinogen beta chain)

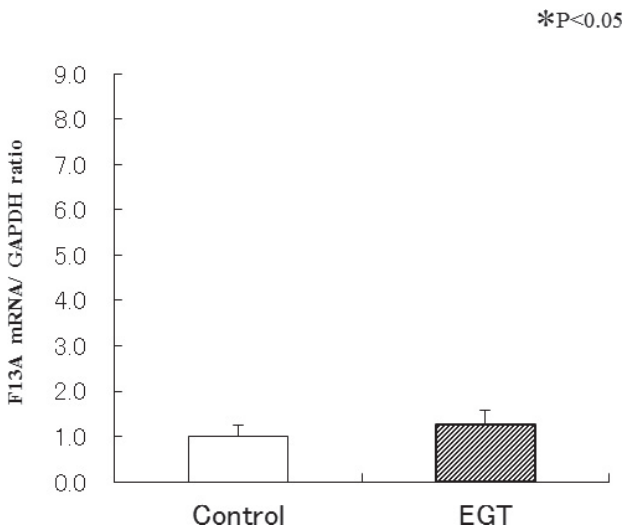


図9 定量的real time RT-PCR法による血液凝固関連遺伝子のmRNA発現解析 (Coagulation factor XIII A)

考 察

本研究では、タモギタケ由来EGTの口腔粘膜由来上皮細胞への影響を網羅的に観察した。その結果、短期作用させたものでは、血液凝固系に関連した遺伝子パスウェイの有意性が高く、長期作用させたものでは、免疫応答に関連したパスウェイの有意性が高い結果となっていた。EGTは、水溶性で正電荷に帯電したアミノ酸の一種（分子量229.3）であり、抗酸化作用をはじめとするさまざまな機能を有することが知られている（Chear et al, 2012）。ヒトはEGTを体内では生合成できず、菌類やマイコバクテリアにより生合成されたEGTを吸収した植物や菌糸類を直接摂食することにより体内にEGTを取りこんでいる（Drothy, 1970）。われわれが口にする食品においては、キノコ類にEGTが多く含まれ、キノコの種類

の中でも特にタモギタケに多く含まれている（貫名, 2009）。経口摂取されたEGTは胃酸による分解も受けず血管内に吸収され、肝臓、腎臓、肺、心臓などの各臓器、筋肉、骨髄、赤血球、および皮膚にも0.3~3 mg/g tissueの濃度で分布する（Hartman, 1990）。また健常なヒトの血液中には1~4 mg/100ml（43~173μM）が保持されているとの分析結果がある（Melville, 1958）。組織液中のEGT濃度は不明であり、条件による濃度差もあることから、まず本研究では健常なヒトの血液中濃度のおよそ10倍台となる6~23倍のEGT濃度として1 mMの培養液による作用を検討した。

短期作用において発現上昇が認められた血液凝固系の中で、特にFibrinogen alpha chain (FGA), Fibrinogen gamma chain (FGG)は、止血作用のみならず、血管外にプールされて細菌やウイルスをフィブリン内に閉じ込め、生体内に散布されるのを防ぐ感染防御として働くことも知られている（松下, 2006）。また血液凝固第13因子は同様の凝固因子として感染防御の働きのみではなく、止血後の周囲組織の創傷治癒に関与することが知られており（福武, 2010）。EGTの歯肉上皮への短期作用は歯周炎に対して防御的に働き、創傷治癒の促進へも関わることを示唆された。EGTの長期作用においてみられた免疫応答ではIL-17に関連した遺伝子の発現上昇が特徴的であったが、同時に発現上昇が認められたS100A8やβデフェンシン（hBD3）は抗菌ペプチドであり、いずれも歯周病原菌のみならず、う蝕原因菌、カンジダ菌、ウイルスの増殖を抑制することが知られており（Joly et al., 2004; Vylkova et al., 2007; Scudiero et al., 2010）。歯周炎やう蝕、カンジダ性口内炎やウイルス性口内炎の発症に対して防御的に働くものと考えられた。しかしながら、一方ではIL-17の発現に伴い、歯周炎の進行に促進的に関与する可能性のあるCCL20の発現上昇も認められている。CCL20は歯周炎における炎症細胞浸潤を促進する一方、歯肉線維芽細胞からの血管内皮増殖因子の産生を促進することがわかっており（Hosokawa et al.）この発現上昇が歯周組織において炎症を促進させるものか創傷治癒を促進するものか考えるかは今回の実験においては検討できず、この点に関しては今後in vivoにおいての検討が必要と思われる。EGTによる口腔粘膜上皮の遺伝子の発現変化の中には、歯周炎予防に対して必ずしもポジティブに働くもののみならず、ネガティブに作用する可能性があるものもあることが示唆された。

本研究から、EGTは歯肉上皮細胞に対する短期及び長期作用においてそのものの抗酸化作用以外に、口腔粘膜

上皮への反応を介して歯周炎をはじめとした炎症性の口腔粘膜疾患を防御する作用があることが示唆された。しかしながら、その作用の中にはネガティブに作用すると考えられるものもあることから、EGTを口腔内に応用するには、更なる研究が必要であるものと思われた。

利益相反

本研究において申告すべきCOI状態はない

謝 辞

エルゴチオネインを供与していただきました(株)スリービーさまに心から感謝申し上げます。

本研究には、北海道医療大学歯学会奨励研究金により遂行された。

文 献

- Cheah IK, Halliwell B. Ergothioneine ; antioxidant potential, physiological function and role in disease. *Biochim Biophys Acta* 1822(5) : 784–793, 2012.
- Dorothy S, Genghof. Biosynthesis of Ergothioneine and Hercynine by Fungi and Actinomycetales. *J Bacteriol* 103 (2) : 475–478, 1970.
- Droge W. Oxidative stress and aging. *Adv Exp Med Biol* 543 : 191–200, 2003.
- 福田絵里, 山岸和敏, 知地英征. タモギタケから単離したエルゴチオネインの生体内抗酸化性に関する研究. *藤女子大学人間生活学部紀要* 50 : 59–63, 2013.
- 福武勝幸. 第XIII因子. *日本臨牀* 68 (増刊号1) : 725–728, 2010.
- Hagiwara S, Takahashi M, Shen Y, Kaihou S, Tomiyama T, Yazawa M, Tamai Y, Sin Y, Kazusaka A, Terazawa M. A phytochemical in the edible tamogi-take mushroom (*Pleurotus cornucopiae*), D-mannitol, inhibits ACE activity and lowers the blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 69(8) : 1603–1605, 2005.
- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems : source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91(3C) : 14S–22S, 1991.
- Hartman PE. Ergothioneine as antioxidant. *Methods Enzymol* 186 : 310–318, 1990.
- Hosokawa Y, Nakanishi T, Yamaguchi D, Takahashi K, Yumoto H, Ozaki K, Matsuo T. Macrophage inflammatory protein 3 α -CC chemokine receptor 6 interactions play an important role in CD4+ T-cell accumulation in periodontal diseased tissue. *Clin Exp Immunol* 128(3) : 548–554, 2002.
- Joly S, Maze C, McCray PB Jr, Guthmiller JM. Human beta-defensins 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms. *J Clin Microbiol* 42(3) : 1024–1029, 2004.
- 松下健二. 歯周病病因論の新しいパラダイムを求めて. *医療* 60 (12) : 764–772, 2006.
- Melville DB. L-Ergothioneine. *Vitam & Horm* 17 : 155–204, 1958.
- 貫名 学. 天然抗酸化物質エルゴチオネインの量産化と用途展開の可能性. *今月の農業* : 39–43, 2009.
- Scudiero O, Galdiero S, Cantisani M, Di Noto R, Vitiello M, Galdiero M, Naclerio G, Cassiman JJ, Pedone C, Castaldo G, Salvatore F. Novel synthetic, salt-resistant analogs of human beta-defensins 1 and 3 endowed with enhanced antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 54(6) : 2312–2322, 2010.
- Takei T, Yoshida M, Ohnishi-Kameyama M, Kobori M. Ergosterol peroxide, an apoptosis-inducing component isolated from *Sarcodon aspratus* (Berk.) S. Ito. *Biosci Biotechnol Biochem* 69(1) : 212–215, 2005.
- 富山隆広, 海方忍, 石田真己, 西川英俊, 山崎則之, 辻潔美, 光武進, 五十嵐靖之. タモギタケエタノール抽出物のアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いた保湿作用およびアトピー様症状に対する作用. *日本栄養・食糧学会誌* 61 : 21–26, 2008.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39(1) : 44–84, 2007.
- Vylkova S, Nayyar N, Li W, Edgerton M. Human beta-defensins kill *Candida albicans* in an energy-dependent and salt-sensitive manner without causing membrane disruption. *Antimicrob Agents Chemother* 51(1) : 154–161, 2007.
- 山岸和敏, 萩原千也, 富山隆広, 賀佐伸省, 山下利春. アトピー性皮膚炎患者の皮膚保湿性に対するタモギタケ由来グルコシルセラミド含有製剤の外用効果. *新薬と臨牀* 60 (3) : 630–638, 2011.



佐藤 惇

北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野

略歴

平成18年3月 北海道医療大学歯学部卒業
平成19年4月 北海道医療大学大学院歯学研究科入学
平成23年3月 北海道医療大学大学院歯学研究科博士課程修了・学位取得
平成23年4月 北海道医療大学 特別研究員
平成23年10月 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野 助教
平成25年7月 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分 講師
平成28年9月 ストラスブール大学（フランス）客員研究員（～平成29年6月）

現在に至る