

歯肉線維芽細胞におけるインスリン抵抗性が歯周炎増悪に寄与する役割の解明

新城 尊徳

申請時：九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野

現在：九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野

要旨

肥満・糖尿病は歯周病の罹患率を上昇させるとともに、病態（歯周炎）の進行に寄与することが広く知られている¹⁾。多くの糖尿病合併症・併存疾患において局所的なインスリン抵抗性がそれらの病態形成・進行に関与することが明らかとなりつつある²⁾が、糖尿病併存疾患である歯周病については、歯肉局所におけるインスリン抵抗性が歯周炎の進行にどのような影響をもたらすかは不明であった。本研究では、歯肉構成細胞におけるインスリン抵抗性が歯周炎病態進行に果たす役割を検討することを目的に、歯肉線維芽細胞でのインスリン受容体の欠損が確認された SM22α 陽性細胞特異的インスリン受容体欠損(SMIRKO)マウスに実験的歯周炎を惹起した。野生型（WT）と比較して、SMIRKO マウスでは実験的歯周炎を惹起して 14 日後の歯槽骨吸収が有意に増大した。その原因として、好中球浸潤と炎症誘導の遅延が特徴として見られた。各マウスから外部培養した歯肉線維芽細胞における感染・炎症刺激に応答した好中球遊走因子 CXCL1 の産生量は、WT マウス由来の細胞と比較して、SMIRKO マウス由来の細胞では NF-κB 経路の活性化低下に伴い、有意に低下していた。一方、CXCL1 を歯肉局所へのアデノウイルス投与により強制発現すると、実験的歯周炎を惹起した SMIRKO マウスの歯槽骨吸収は有意に抑制され野生型並みに抑えられたことから、SMIRKO マウスで観察された歯周炎の増悪は、歯肉線維芽細胞の CXCL1 産生低下に伴う好中球の呼び込みが不十分であるために炎症が遷延化し、歯周組織の破壊が増大したと考えられた。SMIRKO マウスでの所見の多くが、高脂肪食負荷マウスでの歯周炎病態での変化と近似していた。一連の結果より、歯肉局所のインスリン抵抗性は肥満・糖尿病下において、糖・脂質代謝異常とは独立した歯周炎の病態進行に寄与する因子であることが明らかとなった。

内容

本研究の背景：

肥満・糖尿病では歯周炎の罹患率が高く、また病態が進行しやすいことが、多くの疫学研究や基礎研究から明らかとなっている^{1,3)}。この機序としては、高血糖に長期間曝露することによる免疫機能異常や、酸化ストレスの増大、骨質の低下など、あるいは脂質異常症に伴う慢性炎症といった要因が、病態進行に寄与すると認識されている⁴⁾。また、肥満や糖尿病ではインスリン作用が減弱し、いわゆるインス

リン抵抗性状態にあるが、基本的にインスリン抵抗性は、上述の糖・脂質異常やそれに伴う慢性炎症の結果誘発される二次的な病態であるとの認識が主であった。ところが、近年のインスリン作用に関する精力的な研究により、糖尿病合併症や併存疾患の病態形成に、臓器や組織における「局所的な」インスリン抵抗性が重要な役割を果たすことが明らかとなった²⁾。

肥満や糖尿病患者だけでなく、非肥満・非糖尿病であっても、インスリン抵抗性状態にある人は、歯周炎の有意な進行が見られることが示されている⁵⁾。また、筆者が留学していた King 研究室の先行研究より、肥満に伴って歯肉でもインスリン抵抗性が惹起することが示され、肥満や糖尿病で歯周炎が増悪する機序の一端としてインスリン抵抗性の関与が示唆された⁶⁾。

しかしながら、歯肉は歯肉上皮細胞、歯肉線維芽細胞をはじめ、血管内皮細胞や免疫細胞などの多数の細胞種から構成されており、具体的にどの歯肉構成細胞におけるインスリン抵抗性が歯周炎の病態にどのように寄与するかは不明であった。そこで、ちょうど King 研究室で血管平滑筋をターゲットに動脈硬化研究に用いられていた SM22a 陽性細胞特異的インスリン(IR)受容体欠損(SMIRKO)マウスに着目し、歯肉線維芽細胞では SM22a が発現していることから、SMIRKO マウスの歯肉線維芽細胞では IR が欠損していることを見出し、このマウスと同腹仔野生型 (WT)、そして高脂肪食負荷マウスを用いて検討を行った。

目的：

歯肉線維芽細胞におけるインスリン抵抗性が、肥満・糖尿病に関連した歯周炎の進行にどのような役割を果たすかを明らかにする。

研究方法：

《マウス実験》

14 週齢の雄性 SM22a-Cre^{+/+}-IR^{fl/fl} (SMIRKO) マウスと同腹仔 WT マウス (図.1A)、さらに 8 週間の 60%高脂肪食負荷をした WT (HFD) マウスに、通法に従い上顎第 2 臼歯に 7-0 絹糸を結紮して実験的歯周炎を惹起した。結紮から 4, 7, 14 日後に歯肉を採取あるいは組織切片を作成するなどして各種解析を行った。

《細胞実験》

WT、SMIRKO、HFD マウスから歯肉線維芽細胞を外部培養した。

本研究の成果：

① SMIRKO マウスの歯肉では IR 発現が低下してインスリン抵抗性が見られ、かつ歯周炎が増悪する

SMIRKO マウスの歯肉では、WT マウスと比較して、IR 発現が約 70%低下していたが、IGF-1R 発現は変化がなかった (図.1B)。次に、WT、SMIRKO マウスの歯肉を採取して、ex vivo でインスリン刺激 (1,10,100 nM) を行い、10 分後のインスリンシグナルを確認したところ、WT マウスと比較

して、SMIRKO マウスの歯肉では、インスリン刺激による Akt リン酸化が約 50%強ほど有意に低下していたが、Erk リン酸化には有意差は見られなかった（図.1C）。

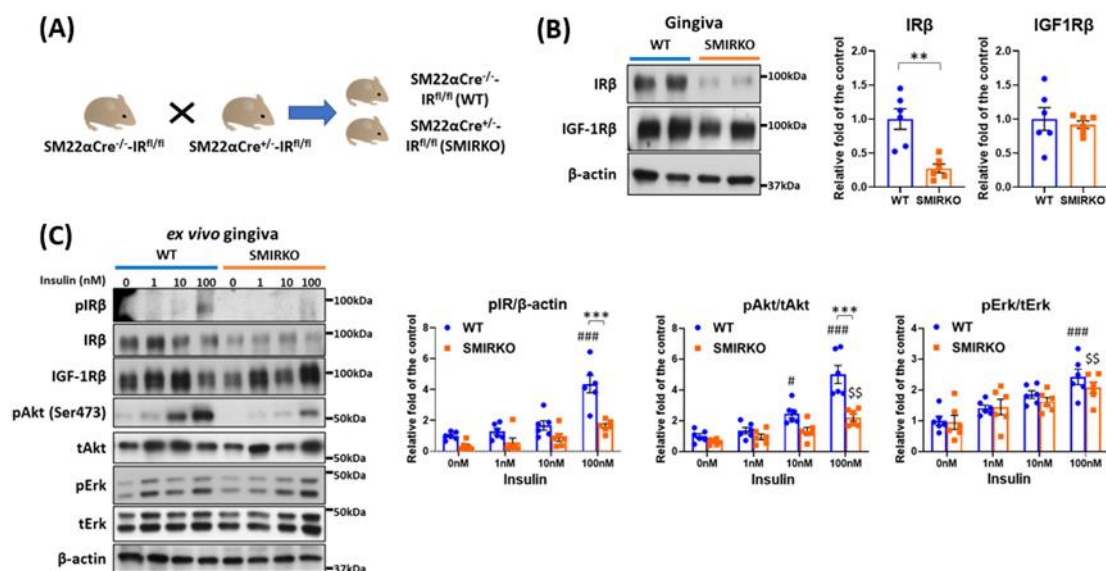


図 1. WT・SMIRKO マウスにおける歯肉 IRβ 発現とインスリンシグナルの比較解析

(A) WT・SMIRKO マウスの作成。

WT・SMIRKO マウス歯肉における (B) IRβ および IGF1Rβ 発現と、(C) インスリンシグナル。

次に、WT・SMIRKO マウスに実験的歯周炎を誘発し、歯槽骨吸収の推移を確認した。WT マウスでは 7 日後までは歯槽骨が急速に吸収され、その後 14 日目までは緩やかに進行するのに対して、SMIRKO マウスでは、4 日後の歯槽骨吸収は WT マウスよりもむしろ緩やかに起きる一方で、その後急激な歯槽骨吸収の進行が見られ、14 日後には約 2 倍の歯槽骨吸収量を呈することが分かった（図.2A）。実験的歯周炎惹起から 14 日後の時点では、歯槽骨周囲の TRAP 染色で検出した破骨細胞数は WT マウスと比して SMIRKO マウスで有意に高値であった（図.2B）。一方で、WT マウスと SMIRKO マウスの骨髓由来破骨前駆細胞の破骨細胞分化能には差は見られず、炎症反応などの外部要因によって歯槽骨吸収が促進された可能性が示唆された。また、興味深いことに、HFD マウスの歯槽骨吸収パターンや破骨細胞検出結果は、SMIRKO マウスのそれらと類似したものであることが確認された（図.2C,D）。

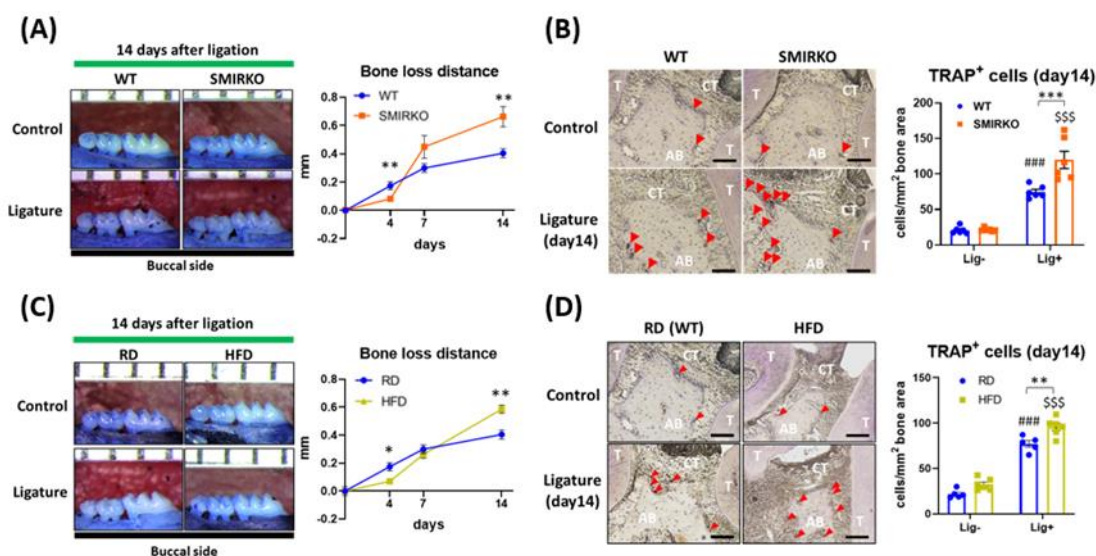


図 2. WT・SMIRKO マウスおよび HFD マウスの実験的歯周炎に伴う歯槽骨吸収

WT・SMIRKO マウスにおける(A)結紮 14 日後までの歯槽骨吸収量の推移、

(B)結紮 14 日後の歯槽骨周囲の破骨細胞の検出。

通常食(RD)および高脂肪食(HFD)負荷 WT マウスにおける(C)結紮 14 日後までの歯槽骨吸収の推移、

(D)結紮 14 日後の歯槽骨周囲の破骨細胞の検出。

② SMIRKO マウスでは、歯周炎初期における好中球の遊走が遅延する

歯肉組織中の細菌由来遺伝子の検出レベルは、4 日目で SMIRKO マウスの方が WT マウスよりも高く、感染がより起きていることが示唆された (図.3A)。また、歯周炎部位へ浸潤してきた免疫細胞をフローサイトメトリー法で検出したところ、WT マウスでは、歯周炎誘発後 4 日目で好中球数がピークを迎え、それから 14 日に至るまで低下したが、SMIRKO マウスでは、歯周炎誘発 4 日目の好中球数の増加の立ち上がりが遅く、14 日目によやく WT マウスでの 4 日目 (ピーク) の値近くまで増加するパターンを示し、好中球浸潤の遅延が起きていることが示された (図.3B)。また、単球に関しては、WT マウスでは歯周炎誘発後 7 日目でピークを示し、14 日目では低下するパターンを示したが、SMIRKO マウスでは 14 日目でも低下は見られず、炎症反応が遅延していることが示唆された (図.3B)。

歯周炎に関連した好中球遊走因子として、CXCL1 が知られているが、WT マウスでは結紮から 4 日後で CXCL1 発現はピークを迎え、7, 14 日と経るにしたがって発現は低下したが、SMIRKO では 4 日後での CXCL1 発現は減弱しており、以後 14 日目まで緩やかに低下をするパターンを示した (図.3C)。TNF α や IL-1 β , IL-17a などの主要な炎症性伝子発現については、いずれも WT マウスと比べて、SMIRKO マウスでは発現パターンが全体的に遅延して起こることが示された (図.3C)。

HFD マウスでは、おおむね歯肉中の細菌 DNA が通常食負荷 WT (RD) よりも高値を示し、歯周炎惹起後の十分な細菌のクリアランスが見られない結果が得られた (図.3D)。また、HFD マウスの歯周炎に伴う好中球浸潤パターンは、SMIRKO マウスと類似した形を示した (図.3E)。さらに、HFD マウスの歯周炎惹起前の CXCL1 発現は、WT マウスよりもすでに有意に高かったが、実験的歯周炎に

応答した CXCL1 発現は十分に誘導されず、TNF α 、IL-1 β 、IL-17a の発現パターンについても、SMIRKO マウスと同様に遅延して誘導されていた (図.3F)。

これらの結果より、SMIRKO・HFD マウスでは、実験的歯周炎に応答した好中球浸潤が遅延することが示された。

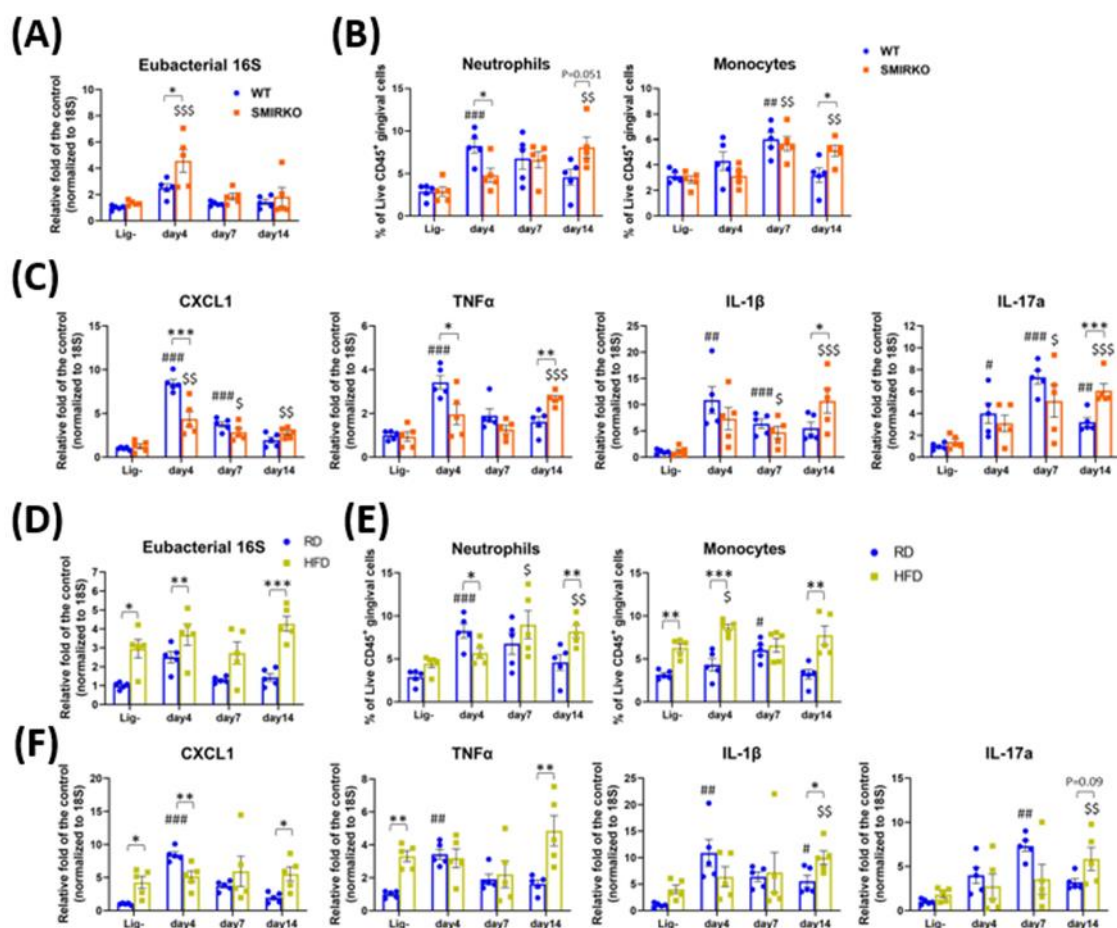


図 3. WT・SMIRKO・HFD マウスにおける歯周炎病態の解析

WT・SMIRKO マウスにおける(A)歯肉中の細菌関連遺伝子、(B)好中球・単球、(C)各種炎症関連遺伝子発現。
RD・HFD マウスにおける(D)歯肉中の細菌関連遺伝子、(E)好中球・単球、(F)各種炎症関連遺伝子発現。

③ SMIRKO マウスの歯肉線維芽細胞では、感染・炎症刺激による CXCL1 産生が減弱する

次に、実際に WT・SMIRKO・HFD マウスから歯肉線維芽細胞を外部培養し、インスリン抵抗性が同細胞からの CXCL1 産生減弱に寄与するかを確かめた。既報通り、歯肉線維芽細胞は SM22 α を発現し、SMIRKO マウスの細胞では IR が完全に欠損していた (図.4A,B)。SMIRKO マウスの歯肉線維芽細胞では、Akt 選択的なインスリン抵抗性が見られた (図.4C)。また、HFD マウスの歯肉線維芽細胞では、インスリン受容体発現が半減しており、インスリン刺激による Akt と Erk の両方にシグナル阻害が見られた (図.4D)。WT マウスの細胞では、LPS 刺激に応答して CXCL1 発現と産生が一過性に起こり、インスリンを共刺激することでその発現・産生が有意に亢進したが、SMIRKO マウス

の細胞では、LPS 刺激にตอบสนองした CXCL1 発現・産生は有意に低く、インスリンによる発現・産生増強効果は見られなかった（図.4E）。HFD マウスの細胞でも同様に、LPS 応答性の CXCL1 発現・産生は低下しており、インスリンによる増強効果は見られなかった（図.4F）。

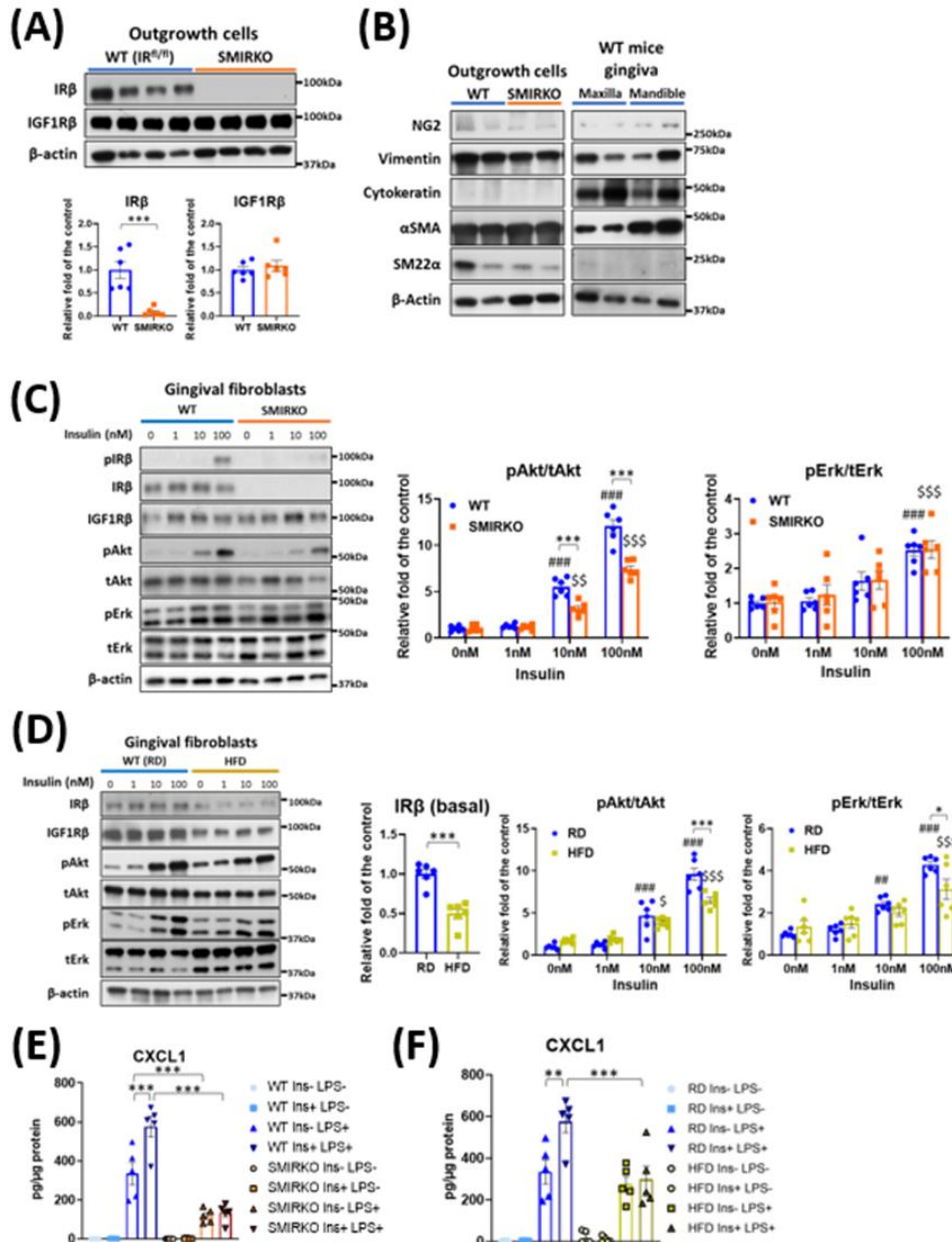


図 4. 各マウス由来歯肉線維芽細胞の IRβ 発現とインスリンシグナル
 各マウス由来歯肉線維芽細胞における(A)IRβ・IGF-1Rβ 発現、(B)SM22α 発現、
 (C,D)インスリンシグナルおよび(E,F)インスリン共刺激の有無による LPS 誘導性 CXCL1 産生。

CXCL1 発現は NF-κB 経路によって制御されていることから、各マウスの歯肉線維芽細胞に LPS 刺激した際の NF-κB 活性化を検討したところ、WT マウスの細胞では LPS 刺激にตอบสนองして TAK1 リン

酸化、I κ B α の分解、そして p65 リン酸化が見られ、インスリン共刺激によりそれらの増強効果が見られた (図.5A,B)。一方で、SMIRKO マウスの細胞では、LPS 刺激によるこれらの NF- κ B 経路の活性化が有意に低下しており、インスリンによる増強効果も限定的であった。さらに、HFD マウスの細胞については、LPS 刺激への応答が著しく阻害されており、インスリンによる効果見られなかった (図.5A,B)。

これらの結果より、インスリン刺激は歯肉線維芽細胞の LPS 刺激に応答した NF- κ B 経路の活性化を正に制御して、CXCL1 産生を増大させるが、同細胞におけるインスリン抵抗性あるいはインスリン受容体の発現低下は、LPS 応答性の減弱に寄与することが示唆された。

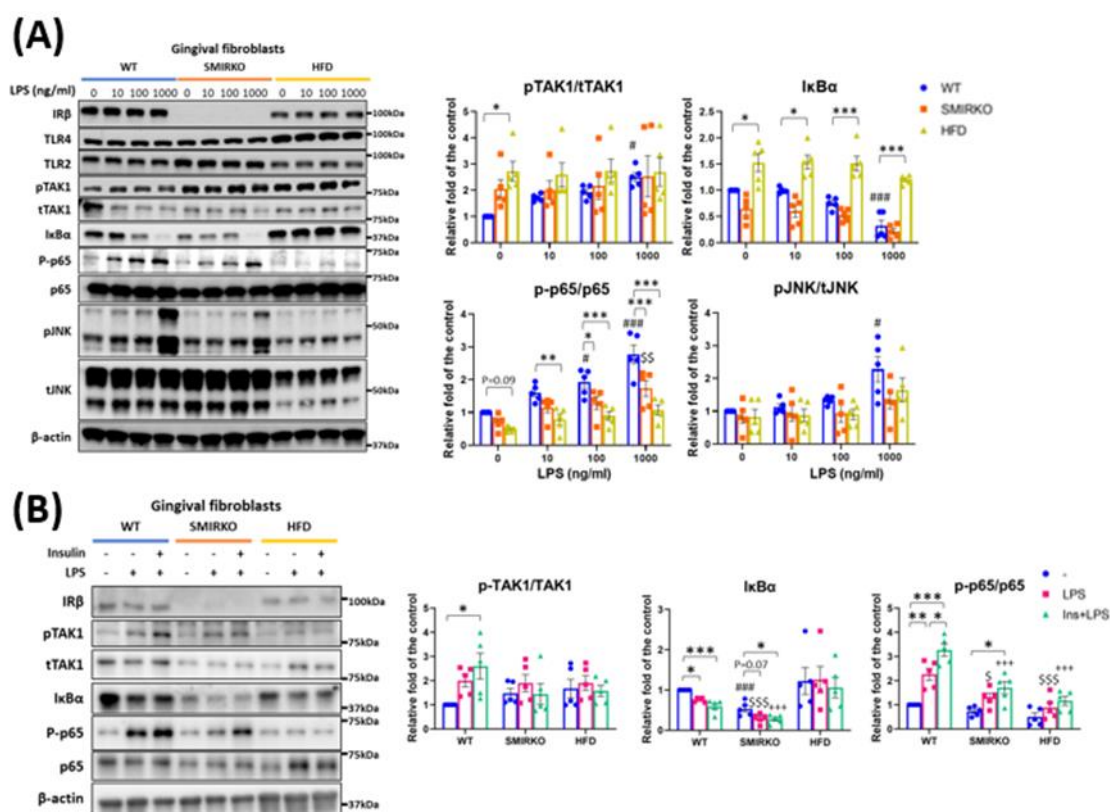
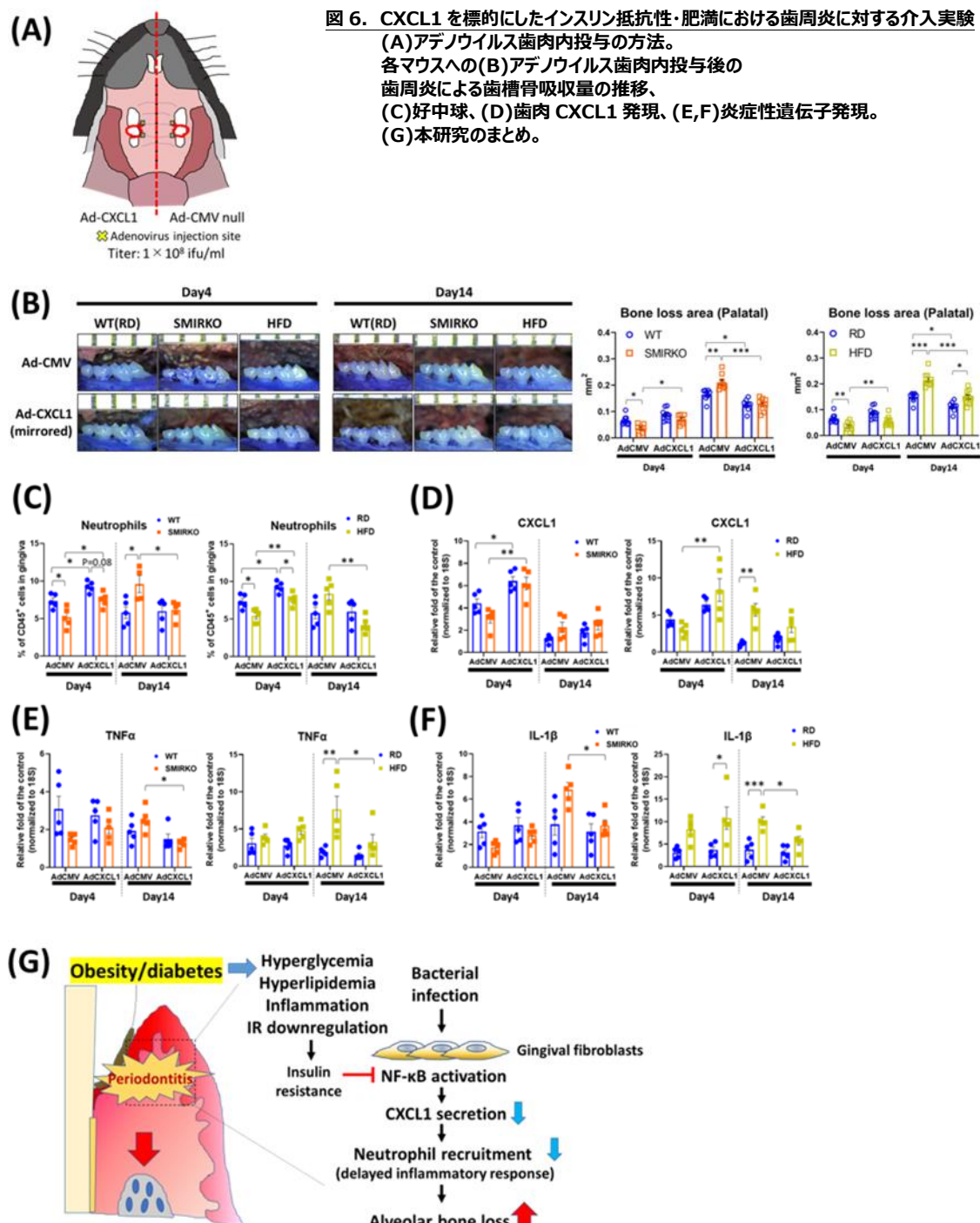


図 5. 各マウス由来歯肉線維芽細胞における LPS 誘導性 NF- κ B 活性化とインスリンによる影響
各マウス歯肉線維芽細胞における (A) LPS 刺激時、(B)インスリン共刺激の有無による NF- κ B 経路活性化。

④ SMIRKO・高脂肪食負荷 WT マウスの歯肉に CXCL1 を歯周炎初期に強発現すると、歯周炎の増悪が回避される

これまでの結果より、CXCL1 産生低下による好中球浸潤の遅延が SMIRKO・HFD マウスの歯周炎の増悪に寄与することが示唆されたことから、CXCL1 産生を増強することでこれらのマウスでの歯周炎増悪が回避されるかを確かめることとした。マウス Cxcl1 をコードするアデノウイルスを歯肉内投与すると、4 日後に Cxcl1 の有意な発現亢進が確認できたことから、絹糸結紮と同時に、片方の第二臼歯口蓋側歯肉には Cxcl1 をコードするアデノウイルスを、もう片方には空ベクターを発現するアデノウイルスをそれぞれ歯肉内投与し、歯槽骨吸収量などを評価した (図.6A)。

Cxcl1 発現アデノウイルスを投与した WT・SMIRKO・HFD マウスでは、いずれも絹糸結紮後 14 日目の歯槽骨吸収量が空ベクターを投与した場合よりも有意に低下し、特に SMIRKO・HFD マウスで見られた歯周炎の増悪が回避されることが確認できた（図.6B）。この条件では、歯肉中の好中球数、TNF α 、IL-1 β 発現がいずれも結紮 14 日後で有意に低下しており、SMIRKO・HFD マウスで観察された歯周炎症の遷延化（収束不全）が緩和されることが示された（図.6C-F）。



⑤ まとめ

以上の結果より、肥満・糖尿病で誘発された糖・脂質代謝異常や慢性炎症、また IR 発現低下に伴う歯肉線維芽細胞のインスリン抵抗性は、細菌感染に応答した NF- κ B 経路の活性化を阻害することで CXCL1 発現・産生が低下し、それによって好中球の遊走・浸潤が低下して炎症反応が遷延化するために、結果的に歯槽骨吸収の増悪を招き、歯周炎の進行に寄与することが示唆された（図.6G）。この研究成果は、肥満・糖尿病患者の歯肉局所のインスリン抵抗性を改善することで歯周炎の増悪を回避する可能性を示唆するとともに、糖尿病患者における歯周炎の進行予防のための新たな方法の開発に寄与することが期待される。

引用文献：

1. Polak D, Sanui T, Nishimura F, Shapira L. Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms. *Periodontol* 2000, 83:46–58, 2020.
2. Fu J, Yu MG, Li Q, Park K, King GL. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. *Mol Metab*, 52:101236, 2021.
3. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*, 20(1):59-68, 2006.
4. Shinjo T, Nishimura F. The bidirectional association between diabetes and periodontitis, from basic to clinical. *Jpn Dent Sci Rev*, 60:15-21, 2024.
5. Song IS, Han K, Park YM, Ji S, Jun SH, Ryu JJ, Park JB. Severe Periodontitis Is Associated with Insulin Resistance in Non-abdominal Obese Adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(11):4251-4259, 2016.
6. Mizutani K, Park K, Mima A, Katagiri S, King GL. Obesity-associated Gingival Vascular Inflammation and Insulin Resistance. *J Dent Res*, 93(6):596-601, 2014.

発表業績一覧

■論文

1. Shinjo T, Onizuka S, Zaito Y, Ishikado A, Park K, Li Q, Yokomizo H, Zeze T, Sato K, St-Louis R, Fu J, I-Hsien W, Mizutani K, Hasturk H, Van Dyke TE, Nishimura F, King GL. Dysregulation of CXCL1 Expression and Neutrophil

- Recruitment in Insulin Resistance and Diabetes-Related Periodontitis in Male Mice. *Diabetes*, 72(7):986-998, 2023.
2. Zeze T, Shinjo T, Sato K, Nishimura Y, Imagawa M, Chen S, Ahmed AK, Iwashita M, Yamashita A, Fukuda T, Sanui T, Park K, King GL, Nishimura F. Endothelial Insulin Resistance Exacerbates Experimental Periodontitis. *J Dent Res*. 102(10):1152-1161, 2023.
 3. Park K, Li Q, Lynes MD, Yokomizo H, Maddaloni E, Shinjo T, St-Louis R, Li Q, Katagiri S, Fu J, Clermont A, Park H, Wu IH, Yu MG, Shah H, Tseng YH, King GL. Endothelial Cells Induced Progenitors Into Brown Fat to Reduce Atherosclerosis. *Circ Res*. 131(2):168-183, 2022.
 4. Fu J*, Shinjo T*, Li Q, St-Louis R, Park K, Yu MG, Yokomizo H, Simao F, Huang Q, Wu IH, King GL. Regeneration of glomerular metabolism and function by podocyte pyruvate kinase M2 in diabetic nephropathy. *JCI insight*, 7(5):e155260, 2022. (*: co-first)
 5. Gordin D, Shah H, Shinjo T, St-Louis R, Qi W, Park K, Paniagua SM, Pober DM, Wu IH, Bahnam V, Brissett MJ, Tinsley LJ, Dreyfuss JM, Pan H, Dong Y, Niewczas MA, Amenta P, Sadowski T, Kannt A, Keenan HA, King GL. Characterization of Glycolytic Enzymes and Pyruvate Kinase M2 in Type 1 and 2 Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 42(7):1263-1273, 2019.
 6. Shinjo T, Ishikado A, Hasturk H, Pober DM, Paniagua SM, Shah H, Wu IH, Tinsley LJ, Matsumoto M, Keenan HA, Van Dyke TE, Genco RJ, King GL. Characterization of periodontitis in people with type 1 diabetes of 50 years or longer duration. *J Periodontol*. 90(6):565-575, 2019.
 7. Park K, Li Q, Evcimen ND, Rask-Madsen C, Maeda Y, Maddaloni E, Yokomizo H, Shinjo T, St-Louis R, Fu J, Gordin D, Khamaisi M, Pober D, Keenan H, King GL. Exogenous Insulin Infusion Can Decrease Atherosclerosis in Diabetic Rodents by Improving Lipids, Inflammation, and Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 38(1):92-101, 2018.

■学会発表

1. 1. 新城 尊徳, 佐藤 晃平, 瀬々起朗, 岩下 未咲, 横溝久, 西村 英紀. 歯周炎による糖尿病性腎症増悪における糸球体内の分子メカニズム. 第 66 回歯科基礎医学会学術大会 アップデートシンポジウム 9「Update on Periodontal Medicine -基礎研究と臨床 研究における歯周医学アップデート-」2024 年 11 月 4 日

2. 新城 尊徳, 瀬々 起朗, 西村 英紀. 糖尿病関連歯周炎の新たな病態形成因子-インスリン抵抗性. 第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 21 糖尿病と歯周病～最新データから考える新時代の医科歯科連携～ 2024 年 5 月 18 日
3. 新城 尊徳, 佐藤晃平, 瀬々起朗, Ahmed Al-kafee, 大塚穂佳, 岩下未咲, 西村英紀. 歯周病による糖尿病性腎症の増悪に関する新たな分子メカニズム. 第 14 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会 ジョイントシンポジウム 14 多職種コラボレーションで支える腎疾患患者の健口とは 2024 年 3 月 17 日
4. Takanori Shinjo. An emerging mechanism in diabetes-related periodontitis: the pathogenic role of insulin resistance in periodontal tissue. 第 71 回国際歯科学研究学会日本部会(JADR)総会・学術大会 Rising Scientist Session 2023 年 11 月 26 日
5. 新城 尊徳. 糖尿病関連歯周炎の新たな病態基盤～インスリン抵抗性の観点から. 第 38 回日本糖尿病合併症学会 シンポジウム 6.歯周病を取り巻く最新の話題と医科歯科連携 2023 年 10 月 21 日
6. 新城 尊徳, 佐藤晃平, 横溝久, 瀬々起朗, 今川滯, 岩下未咲, 山下明子, 西村英紀. 実験的歯周炎によって 2 型糖尿病モデル KK-Ay マウスにおける腎症は増悪する. 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会 2023 年 5 月 12 日
7. Takanori Shinjo. Insulin Resistance and Obesity-Related Periodontitis: a Novel Molecular Basis and Potential Therapeutic Targets. 2022 IADR/APR General Session & Exhibition PRG Symposium 2022 年 6 月 23 日
8. 新城 尊徳, 佐藤晃平, 瀬々起朗, 西村英紀. 糖尿病性腎症モデルマウスを用いた歯周病による腎症増悪機構の解明. 第 76 回日本口腔科学会学術集会 シンポジウム 3「Periodontal Medicine の SDGs と未来」 2022 年 4 月 22 日
9. Takanori Shinjo. The pathogenic role of insulin resistance in obesity/diabetes-related periodontitis. The 105th American Academy of Periodontology annual meeting 2019 年 11 月 5 日
10. 新城 尊徳, 西村英紀. 歯肉におけるインスリン抵抗性は歯周炎を増悪する. 第 62 回秋季日本歯周病学会学術大会 2019 年 10 月 25 日
11. Takanori Shinjo. The pathogenic role of insulin resistance in obesity/diabetes-related periodontitis. The 9th Japan-Thailand-Korea Joint Symposium 2019 年 10 月 17 日
12. Takanori Shinjo. Insulin-regulation of CXCL1 expression is important for neutrophil recruitments, periodontitis, and poor wound healing in diabetes. The 79th Scientific session, American Diabetes Association 2019 年 6 月 7 日

13. Takanori Shinjo. Pyruvate kinase M2 overexpression in podocytes ameliorates nephropathy in diabetic mice. The 79th Scientific session, American Diabetes Association 2019 年 6 月 7 日
14. Takanori Shinjo. Protection from periodontal disease among insulin-dependent type 1 diabetic patients with disease duration of 50 years or longer-The Joslin 50-Year Medalist Study. The 78th Scientific session, American Diabetes Association 2018 年 6 月 22 日
15. Takanori Shinjo. Depletion of Insulin receptor beta in gingiva exacerbates alveolar bone loss in mice model of experimental periodontitis. The 103rd American Academy of Periodontology Annual Meeting 2017 年 9 月 11 日

受賞

- 2024 年 2024 年度国際歯科学研究学会・日本部会(JADR) Lotte 学術賞
- 2023 年 令和 5 年度九大歯学優秀研究者賞(FWCI 部門)
- 2022 年 令和 4 年度九大歯学優秀研究者賞(臨床教員・IF 部門)
- 2022 年 第 37 回「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」優秀発表賞
- 2019 年 Young Investigator Travel Grant Award, 79th Scientific sessions, American Diabetes Association
- 2019 年 ADA Presidents' Select Abstract: Pyruvate Kinase M2 Overexpression in Podocytes Ameliorates Nephropathy in Diabetic Mice. 79th Scientific sessions, American Diabetes Association
- 2018 年 日本歯周病学会 若手研究者育成ファンド奨学金
- 2017 年 Research Forum Poster Session Award (Basic Science), American Academy of Periodontology, 103rd Annual Meeting