

令和 2 年 4 月 28 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04367

研究課題名(和文)好中球免疫を利用した肺炎球菌の肺炎重症化メカニズムと制御法の分子検索

研究課題名(英文)Molecular analyses of the mechanisms of severe pneumococcal pneumonia and search for control method using neutrophil immunity

研究代表者

寺尾 豊(Terao, Yutaka)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50397717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺炎球菌が自己溶菌することは、古くから知られていた。また、近年の病理診断から、ヒトの肺炎球菌感染部位には、好中球が多量に浸潤することも明らかになっていた。さらに、国内外の感染症の専門臨床医が、好中球に内在するプロテアーゼの阻害剤を投与すると、肺炎重症化を軽減できると報告されていた。しかし、これらを総合的に捉え、分子解明した研究論文は国内外に存在していなかった。そこで、肺炎が重症化する分子機序について、肺炎球菌側とヒト好中球側の2方向から網羅的な質量分析解析を実施した。ついで、肺炎球菌側とヒト側の解明データを統合し、肺炎重症化に関与する分子候補群を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

誤嚥性肺炎を含めた肺炎は、耐性菌の出現と高齢社会を迎え増加・重症化している。2016年以降、日本政府および国連が、具体名を挙げて肺炎を人類の最脅威のひとつに定義している。WHOならびに国連の最新試算では、抗菌薬以外の対策を考案できなければ、2050年以降は毎年1000万人の死者が出ると予測されている。本研究の結果、肺炎球菌だけが好中球を敢えて周囲に集積させて好中球を傷害し、同細胞の内容物を利用して感染拡大を行うユニークな知見を掴んだ。今後は本研究成果に加え、好中球を利用する肺炎球菌の病原機構を詳細解析し、その制御法へと繋げることができる。

研究成果の概要(英文)：It has long been known that pneumococci perform autolysis. In addition, recent pathological diagnosis has revealed that a large amount of neutrophils infiltrate human pneumococcal infection sites. Furthermore, it has been reported that the infectious disease specialists in Japan and overseas can reduce the severity of pneumonia by administering an inhibitor of neutrophil endogenous protease. However, there was no research paper that integrated and elucidated them. Therefore, we carried out the mass spectrometric analysis on the molecular mechanism by which pneumonia becomes severe from two directions: the pneumococcal side and the human neutrophil side. Then, we integrated the elucidation data of the pneumococcal side and the human side, and identified a group of molecular candidates involved in the severity of pneumonia

研究分野：口腔細菌学

キーワード：好中球

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2014年9月、アメリカ合衆国大統領府は、「薬剤耐性の肺炎球菌やMRSAの対策」を国家政策として世界に発信した。続いて、日本政府は2016年2月に「感染症基本計画」を策定し、肺炎球菌等の耐性菌対策を重要政策に据えた。その後、4月には「耐性菌アクションプラン」が閣議決定され、6月の伊勢志摩サミットでは肺炎球菌等の耐性菌対策が国際社会に重要議題として提示された。9月には国連総会の場で、世界規模の緊急課題として肺炎球菌等の耐性菌対策が採り上げられた。そして、これら一連の肺炎球菌等の耐性菌対策について、日本政府は世界でリーダーシップを発揮すると国際的に公約した。その政策第一弾が、今年度に厚生労働省が策定した「抗菌薬の乱用防止ガイドライン」である。3年半後に、抗菌薬の使用量を3分の2に制限する数値目標が明記されていた。背景にあるのは、耐性菌の増加に伴い、肺炎死亡者が国内で毎年10万人以上も発生し、かつ年々増加している現状であった。さらには、「薬剤耐性の肺炎球菌等に抜本対策が採られなければ、2050年には世界で毎年1000万人以上の死者が生じる」とWHO・国連、厚生労働省から試算が出されたことであった。それにも関わらず、抗菌薬に頼り切っていたわが国の医歯薬学分野では、腫瘍や再生医療等の特定領域に研究費と人材が集中し、耐性菌の治療法の確立はおろか治療に結びつく基礎的な研究成果の蓄積も不十分であるという現実であった。

本研究において申請者は、感染免疫の基礎的解析に基づく新規の感染制御の研究こそが現在の第一課題であると考えた。申請者が約20年間、一貫して研究テーマとするレンサ球菌属は、ヒトの口腔や鼻腔から感染し、う蝕・咽頭炎・肺炎を引き起こす。その中でも、肺炎球菌は高齢者肺炎・誤嚥性肺炎の主要な起因細菌である。しかし、国内外の医学領域では、肺炎球菌は疫学研究の対象となっているにすぎず、基礎領域で分子解析を行う医学研究者はほとんどいなかった。臨床現場では、経験則に基づく抗菌薬を用いた対処療法が100年続き、結果として現在の国際社会が途方に暮れる耐性菌の出現に繋がった。一方で、その病原細菌に抗するヒトの防御システムが免疫系である。免疫で最初に作動する好中球については、他の免疫研究テーマの後塵を拝し、詳細な解析がされてこなかった。そのため申請者は、好中球と細菌感染の相互作用を分子イメージング解析する領域を開拓し、続いて好中球免疫の機序を深化解明してきた。肺炎球菌感染症では、患者病理組織像において好中球の浸潤が多数認められていた。しかし、好中球による細菌排除が行われず、むしろ病態は悪化することが各国の臨床データで示されていた。

2. 研究の目的

申請者は、『肺炎球菌は戦略的に免疫細胞の好中球を自己周囲に集積させ、その後好中球を傷害し、漏出した好中球内容物を感染拡大や肺炎球菌の増殖と免疫回避に役立てるのではないか』と仮説を立てた。この仮説は、肺炎球菌が自己溶菌するユニークな細菌であること、その溶菌漏出物に細胞傷害毒素が含まれていたことを根拠にしている。そして本研究において、肺炎が重症化する分子機序に関し、肺炎球菌側とヒト好中球側の双方向から明らかにする。次いで、肺炎球菌側とヒト側の双方向の解明データを統合し、肺炎重症化の制御法を検索し、提案することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 自己溶菌した肺炎球菌から漏出する病原分子の同定

病原因子の *in silico* 同定を可能にするため、使用する肺炎球菌は全ゲノム公開株のD39株、R6株およびTIGR4株を使用した。肺炎球菌を細胞培地に血清を添加した条件で培養し、自己溶菌が生じる24時間まで37℃で静置した。続いて、培養液を遠心とフィルター濾過し、未溶菌の細菌を除去してサンプルとした。SDS-PAGE電気泳動でサンプルを分離後に、質量分析を外部受託にて行った。PC上で肺炎球菌のゲノムデータと対合し、漏出タンパク質群を *in silico* 同定した。

MS/MSを用いた *in silico* 解析から得られた遺伝子情報を基に、順次、組換えタンパク質を作製した。この際、グラム陽性菌である肺炎球菌の組換えタンパク質は、グラム陰性菌である大腸菌で発現させることは困難であった。そこで、一部については、グラム陽性菌の枯草菌発現系を用いて作製を試みた。

続いて、上記で作製した組換えタンパク質をヒト好中球に添加し、37℃で1時間反応させた後、顕微鏡下で形態観察を行ったほか、LDH遊離実験等で病原性を調べた。

(2) 自己溶菌した肺炎球菌由来の漏出分子による好中球の細胞傷害解析

上記(1)までにスクリーニングした肺炎球菌の病原因子を96ウェルプレートに分注し、それぞれに好中球を添加した。続いて、Luminex多分子同時解析装置で1ウェルごとの好中球が産生するサイトカインを同時定量した。

(3) 傷害を受けた好中球から漏出する分子のヒト組織為害性の検索

上記(2)に加え、好中球内部から肺炎球菌により漏出したサイトカインや傷害マーカー(ミトコンドリア断片やゲノム断片等を想定)、あるいはプロテアーゼ類の同定を試みた。

ヒト肺胞上皮細胞株およびヒトのマクロファージ様細胞株に、上記で調整した好中球内部のプロテアーゼ等を添加し、ヒト組織への傷害性ならびに機能抑制能を分析した。細胞傷害は

LDH 遊離量から算出し、マクロファージ細胞の機能抑制は蛍光ラベル細菌を貪食させて定量した。

(4) 好中球内部の分子と肺炎球菌由来の病原因子の相互作用解析

肺炎球菌の内部から自己溶菌により漏出した病原因子が、好中球に傷害を及ぼして細胞内部のヒト分子を漏出した後、細菌とヒトの分子同士が結合し、新たな組織傷害能を有する可能性を検索した。具体的には、肺炎球菌の内部に局在するシャペロン分子、および DNA 結合タンパク質を組換え体で作製し(一部は製品を購入)好中球から抽出したゲノム DNA と反応させた Biacore 装置を用いて、複合体形成が確認できれば、複合体をヒト肺胞上皮細胞株およびヒトのマクロファージ様細胞株に添加し、組織傷害性や細胞増殖の阻害能等を検索した。

肺炎球菌の内在性タンパク質を作用させ好中球を破壊し、その内部から得られた画分を肺炎球菌の培養時に添加した。次いで、ヒト由来の成分の有無で、肺炎球菌の増殖速度を比較した。

上記の際、肺炎球菌が菌体表層にヒト分子を結合させることができれば、ヒト免疫系からの認識を逃れる「分子擬態」を果たす可能性が考えられた。そこで、上記のサンプルの一部をマクロファージ様細胞と混和し、未処理の肺炎球菌との貪食回避率の有意差をプレート培養法で比較した。

(5) In vitro 解析を基にした肺炎球菌感染の制御法の検索

上記(4)までの解析で、好中球内部のプロテアーゼ漏出が肺胞やマクロファージへの傷害を起こすことが示された場合は、プロテアーゼ阻害剤を LDH 測定の反応系に添加し、組織傷害の軽減割合を観察・測定した。

上記(4)までの解析で、好中球内部の傷害マーカー(ミトコンドリア断片やゲノム断片等を想定)が肺胞やマクロファージへの傷害を起こすことが示された場合は、ミトコンドリアの分裂阻害剤 Mdivi-1 を添加し、ヒト肺胞上皮細胞株およびヒトのマクロファージ様細胞株からの LDH 遊離を測定し、組織傷害性の軽減効果を定量した。

上記(4)までの解析で、好中球内部のサイトカイン漏出が肺胞やマクロファージへの傷害を起こすことが示された場合は、抗サイトカイン抗体を Luminex 解析系に添加し、炎症性サイトカインの軽減等を同時多分子解析した。

(6) 重症肺炎モデルマウスを用いた肺炎制御実験

致死量の肺炎球菌を調整し、現有機器の気道噴霧装置でマウスへ感染させる。続いて、in vitro の上記(5)で決定した細胞レベルでの肺組織ダメージ軽減薬剤をマウスへ尾静脈から接種した。経日的にマウスの採血と生死をモニターし、感染防御もしくは肺炎重症化に働く薬剤を決定した。

4. 研究成果

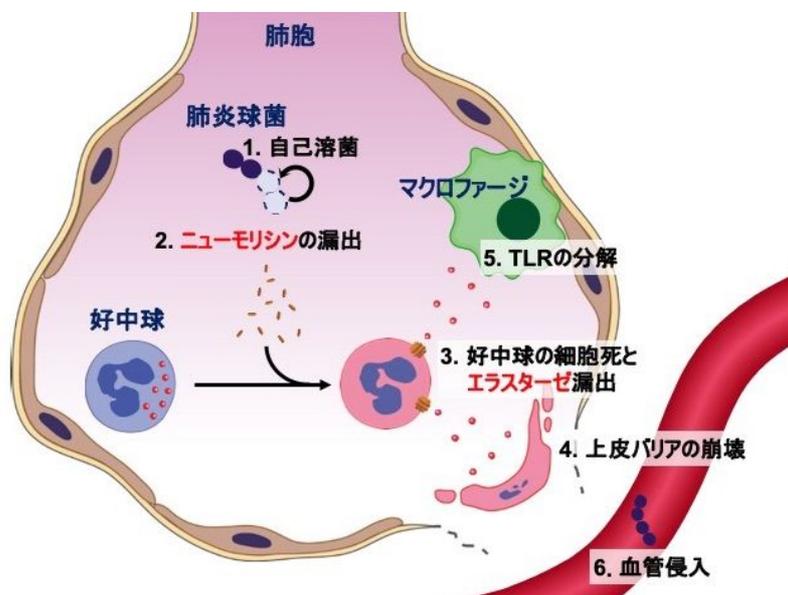
肺炎球菌が自己溶菌することは、古くから知られていた。また、ヒトの肺炎球菌感染部位には、好中球が類縁レンサ球菌属と比較して多量に浸潤することも近年の病理診断から明らかになっていた。さらに、国内外の感染症の専門臨床医が、好中球に内在するプロテアーゼの阻害剤を投与すると、肺炎重症化を軽減できると報告していた。しかしながら、これらを総合的に捉え分子解明した研究論文は国内外に存在していなかった。そこで本研究において、肺炎が重症化する分子機序を解明した。ついで肺炎重症化の制御法を検索した。具体的な生化学を以下に列挙する。

(1) 肺炎球菌が自己溶菌することで、内部から漏出する病原因子群を同定した。それら成果の詳細は、次々頁以降の「5. 主な発表論文等」に記載した。

(2) 好中球に作用する肺炎球菌の漏出分子を細胞傷害/免疫攪乱/貪食阻害能に分けて調べた。それら成果および一部継続解析中の概要は右図に、そして詳細は次々頁以降の「5. 主な発表論文等」に記載した。

(3) 傷害を受けた好中球から漏出する分子群をサイトカイン/プロテアーゼ/傷害マーカーに分け、肺胞上皮細胞およびマクロファージ等への為害性を調べた。それら成果の詳細は、次々頁以降の「5. 主な発表論文等」に記載した。

(4) 好中球および肺炎球菌由来の分子同士が複合体を形成し、病原性を発揮する



可能性を調べた。それら成果の詳細は、次頁以降の「5. 主な発表論文等」に記載した。

(5) 肺炎球菌がヒト細胞を損傷する分子解析結果を基にし、阻害剤による治療法を検索した。それら成果の詳細は、次頁以降の「5. 主な発表論文等」に記載した。

厚生労働省の公表データによると、薬剤耐性肺炎球菌を主とした重症の高齢者肺炎は 600 万人以上である。そのうち新規患者は年間 100 万人以上であり、薬剤耐性が進む肺炎球菌の対策が遅れれば、数倍の新規発症患者が生じ続けると予測されている。本研究では、肺炎が重症化する分子機構が解明し、薬剤耐性の有無に関わらない新規の分子制御法の一案を報告できた。さらなる臨床研究により、数割の肺炎重症化患者を軽症化できれば、各種の社会的損失および医療費が削減できると推察される。また、世界規模で考えれば、非常に大きな波及効果が数値上で明確に予見できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Domon, H., Hiyoshi, T., Maekawa, T., Yonezawa, D., Tamura, H., Kawabata, S., Yanagihara, K., Kimura, O., Kunitomo, E., and Terao, Y.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Antibacterial activity of hinokitiol against both antibiotic-resistant and -susceptible pathogenic bacteria predominant in the oral cavity and upper airways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiol. Immunol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiyoshi, T., Domon, H., Maekawa, T., Nagai, K., Tamura, H., Takahashi, N., Yonezawa, D., Miyoshi, T., Yoshida, A., Tabeta, K., and Terao, Y.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces detachment and death of human gingival epithelial cells and fibroblasts via elastase release following leukotoxin-dependent neutrophil lysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiol. Immunol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki-Nonaka, Y., Tabeta, K., Yokoji, M., Matsugishi, A., Matsuda, Y., Takahashi, N., Sulijaya, B., Domon, H., Terao, Y., Taniguchi, M., and Yamazaki, K.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 The Amy1-1-18 peptide derived from rice inhibits alveolar bone resorption via suppression of inflammatory cytokine production induced by lipopolysaccharide and interleukin-1beta.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Periodontol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai, K., Kimura, O., Domon, H., Maekawa, T., Yonezawa, D., and Terao, Y.	4. 巻 25(3)
2. 論文標題 Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis clinical isolates from children with acute otitis media in Japan from 2014 to 2017.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Infect. Chemother.	6. 最初と最後の頁 229-232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura, H., Maekawa, T., Domon, H., Hiyoshi, T., Yonezawa, D., Nagai, K., Ochiai, A., Taniguchi, M., Tabeta, K., Maeda, T., and Terao, Y.	4. 巻 98
2. 論文標題 Peptides from rice endosperm protein restrain periodontal bone loss in mouse model of periodontitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch. Oral Biol.	6. 最初と最後の頁 132-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soda, M., Saitoh, I., Murakami, T., Inada, E., Iwase, Y., Noguchi, H., Shibasaki, S., Kurosawa, M., Sawami, T., Terunuma, M., Kubota, N., Terao, Y., Ohshima, H., Hayasaki, H., and Sato, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Repeated human deciduous tooth-derived dental pulp cell reprogramming factor transfection yields multipotent intermediate cells with enhanced iPS cell formation capability.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai, K., Domon, H., Maekawa, T., Hiyoshi, T., Tamura, H., Yonezawa, D., Habuka, R., Saitoh, A., and Terao, Y.	4. 巻 37
2. 論文標題 Immunization with pneumococcal elongation factor Tu enhances serotype-independent protection against Streptococcus pneumoniae infection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 160-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Domon, H., Maekawa, T., Yonezawa, D., Nagai, K., Oda, M., Yanagihara, K., and Terao, Y.	4. 巻 62(11)
2. 論文標題 Mechanism of macrolide-induced inhibition of pneumolysin release involves impairment of autolysin release in macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antimicrob. Agents Chemother.	6. 最初と最後の頁 e00161-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurosawa, M., Oda, M., Domon, H., Isono, T., Nakamura, Y., Saitoh, I., Hayasaki, H., Yamaguchi, M., Kawabata, S., and Terao, Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes CAMP factor promotes calcium ion uptake in RAW264.7 cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiol. Immunol.	6. 最初と最後の頁 617-623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Domon, H., Nagai, K., Maekawa, T., Oda, M., Yonezawa, D., Takeda, W., Hiyoshi, T., Tamura, H., Yamaguchi, M., Kawabata, S., and Terao, Y.	4. 巻 Vol. 9
2. 論文標題 Neutrophil elastase subverts the immune response by cleaving toll-like receptors and cytokines in pneumococcal pneumonia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 Article 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda, M., Kurosawa, M., Yamamoto, H., Domon, H., Kimura, T., Isono, T., Maekawa, T., Hayashi, N., Yamada, N., Furue, Y., Kai, D., and Terao, Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Sulfated vizantin induces the formation of macrophage extracellular traps.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiol. Immunol.	6. 最初と最後の頁 310-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakaue, Y., Takenaka, S., Ohsumi, T., Domon, H., Terao, Y., and Noiri, Y.	4. 巻 18
2. 論文標題 The effect of chlorhexidine on dental calculus formation: an in vitro study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumitomo, T., Mori, Y., Nakamura, Y., Honda-Ogawa, M., Nakagawa, S., Yamaguchi, M., Matsue, H., Terao, Y., Nakata, M., and Kawabata, S.	4. 巻 Vol. 8
2. 論文標題 treptococcal cysteine protease-mediated cleavage of desmogleins is involved in the pathogenesis of cutaneous infection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Cell. Infect. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 Article 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai, K., Domon, H., Maekawa, T., Oda, M., Hiyoshi, T., Tamura, H., Yonezawa, D., Arai, Y., Yokoji, M., Tabeta, K., Habuka, R., Saitoh, A., Yamaguchi, M., Kawabata, S., and Terao, Y.	4. 巻 325
2. 論文標題 Pneumococcal DNA-binding proteins released through autolysis induce the production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor 4.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell. Immunol.	6. 最初と最後の頁 14-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurosawa, M., Oda, M., Domon, H., Isono, T., Nakamura, Y., Saitoh, I., Hayasaki, H., Yamaguchi, M., Kawabata, S., and Terao, Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 treptococcus pyogenes CAMP factor promotes bacterial adhesion and invasion in pharyngeal epithelial cells without serum via PI3K/Akt signaling pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microb. Infect.	6. 最初と最後の頁 9-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Domon H, Nagai K, Maekawa T, Oda M, Yonezawa D, Takeda W, Hiyoshi T, Tamura H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Neutrophil Elastase Subverts the Immune Response by Cleaving Toll-like Receptors and Cytokines in Pneumococcal Pneumonia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda M, Kurosawa M, Yamamoto H, Domon H, Kimura T, Isono T, Maekawa T, Hayashi N, Yamada N, Furue Y, Kai D, Terao Y	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Sulfated vizantin induces the formation of macrophage extracellular traps.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakaue Y, Takenaka S, Ohsumi T, Domon H, Terao Y, Noiri Y	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 The effect of chlorhexidine on dental calculus formation: an in vitro study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumitomo T, Mori Y, Nakamura Y, Honda-Ogawa M, Nakagawa S, Yamaguchi M, Matsue H, Terao Y, Nakata M, Kawabata S	4. 巻 8
2. 論文標題 Streptococcal cysteine protease-mediated cleavage of desmogleins is involved in the pathogenesis of cutaneous infection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai K, Domon H., Maekawa T, Oda M, Hiyoshi T, Tamura H, Yonezawa D, Arai Y, Yokoji M, Tabeta K, Habuka R, Saitoh A, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y	4. 巻 325
2. 論文標題 Pneumococcal DNA-binding proteins released through autolysis induce the production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor 4.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Immunol	6. 最初と最後の頁 14-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurosawa M, Oda M, Domon H, Isono T, Nakamura Y, Saitoh I, Hayasaki H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y	4. 巻 20
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes CAMP factor promotes bacterial adhesion and invasion in pharyngeal epithelial cells without serum via PI3K/Akt signaling pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microb Infect	6. 最初と最後の頁 9-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda M, Domon H, Kurosawa M, Isono T, Maekawa T, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y	4. 巻 7
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes phospholipase A2 induces the expression of adhesion molecules on human umbilical vein endothelial cells and aorta of mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol	6. 最初と最後の頁 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maekawa T, Kulwattanaporn P, Hosur K, Domon H, Oda M, Terao Y, Maeda T, Hajishengallis G	4. 巻 96
2. 論文標題 Differential expression and roles of secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) and the wingless homolog Wnt5a in periodontitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dent Res	6. 最初と最後の頁 571-577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Murakami T, Saitoh I, Sato M, Inada E, Soda M, Oda M, Domon H, Iwase Y, Sawami T, Matsueda K, Terao Y, Ohshima H, Noguchi H, Hayasaki H	4. 巻 81
2. 論文標題 Isolation and characterization of lymphoid enhancer factor-1-positive deciduous dental pulp stem-like cells after transfection with a piggyBac vector containing LEF1 promoter-driven selection markers.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 110-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Maekawa T, Domon H, Kobayashi K, Nagai K, Yonezawa D, Maeda T, Hajishengallis G, Terao Y.
2. 発表標題 Local regulator Del1 inhibits bone-resorption via suppression of Wnt5a-Ror2 signaling axis.
3. 学会等名 The ASBMR 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川知樹, 土門久哲, 田村 光, 日吉 巧, 寺尾 豊, 前田健康
2. 発表標題 内因性抗炎症Del-1分子誘導による炎症性骨破壊の新規治療戦略
3. 学会等名 第61回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土門久哲, 國友栄治, 寺尾 豊
2. 発表標題 腔および上気道の病原細菌に対するヒノキチオール抗菌作用解析
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村 光, 前川知樹, 土門久哲, 永井康介, 日吉 巧, 前田健康, 寺尾 豊
2. 発表標題 炎症および骨吸収の制御作用を有する新規食物由来ペプチドの検索
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maekawa T, Domon H, Kobayashi K, Nagai K, Yonezawa D, Terao Y, Maeda T, Hajishengallis G.
2. 発表標題 Local regulator Del1 inhibits bone-resorption via suppression of Wnt5a-Ror2 signaling axis.
3. 学会等名 96th General Session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川知樹, 小林泰浩, 土門久哲, 田村 光, 日吉 巧, 永井康介, 寺尾 豊, 前田健康
2. 発表標題 内因性炎症分子Del-1分子誘導による炎症性骨破壊の新規治療戦略
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村 光, 前川知樹, 米沢大輔, 土門久哲, 永井康介, 日吉 巧, 多部田康一, 前田健康, 寺尾 豊, 吉江弘正
2. 発表標題 食物由来ペプチドを用いた炎症と骨吸収の制御法の検索
3. 学会等名 第61回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日吉 巧, 土門久哲, 永井康介, 前川知樹, 高橋直紀, 米沢大輔, 田村 光, 吉田明弘, 寺尾 豊, 吉江弘正
2. 発表標題 Aggregatibacter actinomycetemcomitansによる歯周組織破壊メカニズムの解析
3. 学会等名 第61回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土門久哲, 永井康介, 前川知樹, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎球菌性肺炎の重症化メカニズムの解析 - 新規肺炎制御法への展開 -
3. 学会等名 第6回五大学・口腔微生物研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日吉巧, 土門久哲, 永井康介, 前川知樹, 高橋直紀, 米澤大輔, 田村光, 吉田明弘, 寺尾 豊
2. 発表標題 Aggregatibacter actinomycetemcomitansが産生するロイコトキシンによる歯周組織破壊メカニズムの解析
3. 学会等名 第6回五大学・口腔微生物研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土門久哲, 前川知樹, 永井康介, 柳原克紀, 木村 征, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎球菌とマクロライド：新潟市内の耐性菌分離率と病原性抑制作用の解析
3. 学会等名 第57回新潟化学療法研究会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土門久哲, 前川知樹, 永井康介, 柳原克紀, 木村 征, 寺尾 豊
2. 発表標題 マクロライド耐性肺炎球菌に対するマクロライド系抗菌薬の作用解析
3. 学会等名 第25回マクロライド新作用研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川知樹, 土門久哲, 寺尾 豊
2. 発表標題 内因性抗炎症分子Del-1を介したマクロライド系抗菌薬の新作用機序
3. 学会等名 第25回マクロライド新作用研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土門久哲, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎球菌性肺炎の重症化カスケード 細菌由来病原因子と好中球由来防御因子のせめぎ合い
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sumitomo T, Mori Y, Nakamura Y, Honda-Ogawa M, Yamaguchi M, Terao Y, Nakata M, Kawabata S
2. 発表標題 Streptococcal cysteine protease-mediated cleavage of desmogleins contributes to development of cutaneous infections.
3. 学会等名 IUMS 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Maekawa T, Kulwattanaporn P, Hosur K, Domon H, Terao Y, Maeda T, Hajishengallis G
2. 発表標題 Differential Expression and Roles of Sfrp5 and Wnt5a in Periodontitis.
3. 学会等名 95th General Session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井康介, 土門久哲, 前川知樹, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾 豊
2. 発表標題 Pneumococcal DNA-binding proteins released by autolysis induce inflammatory cytokine production
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土門久哲, 國友栄治, 寺尾 豊
2. 発表標題 口腔領域の病原細菌に対するヒノキチオールの抗菌作用解析
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川知樹, 小林泰浩, 土門久哲, 永井康介, 寺尾 豊, 前田健康
2. 発表標題 抗炎症性分子 Del-1 は Wnt5a-Ror2 伝達経路を阻害し骨吸収を抑制する
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井康介, 土門久哲, 前川知樹, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾 豊
2. 発表標題 自己溶菌に伴い放出される肺炎球菌の菌体内病原因子の同定と分子解析
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土門久哲, 前川知樹, 永井康介, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎の重症化に伴い誘導される宿主由来エラストラーゼの病原性解析
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土門久哲, 前川知樹, 永井康介, 寺尾 豊
2. 発表標題 ヒト好中球を利用する肺炎球菌の感染メカニズム解析
3. 学会等名 第1回 オーラルサイエンス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 光, 前川知樹, 米澤大輔, 土門久哲, 永井康介, 日吉 巧, 前田健康, 寺尾 豊
2. 発表標題 食物由来ペプチドを用いた炎症と骨吸収制御機構の検索
3. 学会等名 第5回五大学・口腔微生物研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日吉 巧, 土門久哲, 永井康介, 前川知樹, 米澤大輔, 田村 光, 吉田明弘, 寺尾 豊
2. 発表標題 Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin およびcytolethal distending toxin 組換え体の宿主細胞に対する作用解析
3. 学会等名 第5回五大学・口腔微生物研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井康介, 土門久哲, 前川知樹, 横地麻衣, 多部田康一, 寺尾 豊
2. 発表標題 自己溶菌で漏出する肺炎球菌の菌体内病原因子の検索
3. 学会等名 第49回レンサ球菌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土門久哲, 前川知樹, 永井康介, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎球菌が誘導する宿主由来エラスターゼによる自然免疫抑制メカニズム
3. 学会等名 第49回レンサ球菌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黒澤美絵, 小田真隆, 土門久哲, 斎藤一誠, 早崎治明, 寺尾 豊
2. 発表標題 Streptococcus pyogenesの咽頭上皮細胞株への付着・侵入におけるCAMP factorとPI3K/Akt経路との関係
3. 学会等名 第49回レンサ球菌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 磯野俊仁, 小田真隆, 土門久哲, 前川知樹, 黒澤美絵, 寺尾 豊
2. 発表標題 Streptococcus pyogenes PLA2による血管内皮細胞への単球付着メカニズム
3. 学会等名 第49回レンサ球菌研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 93
3. 書名 パーフェクトマスター口腔微生物学・免疫学	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 298
3. 書名 微生物学, 歯科衛生士 歯科衛生士書き込み式学習ノート	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ヒョーロン・パブリッシャーズ社	5. 総ページ数 190
3. 書名 日本歯科評論: 米ペプチドを用いた歯槽骨吸収の抑制	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ヒョーロン・パブリッシャーズ社	5. 総ページ数 182
3. 書名 日本歯科評論: 誤嚥性肺炎の分子制御に向けて	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ヒョーロン・パブリッシャーズ社	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 日本歯科評論：歯周病における歯肉細胞損傷メカニズムとその制御研究	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 294
3. 書名 微生物学，歯科衛生士書き込み式学習ノート 専門基礎科目編 人体の構造と機能 / 歯・口腔の構造と機能 / 疾病の成り立ち及び回復過程の促進	

1. 著者名 川端重忠，小松澤 均，大原直也，寺尾 豊，浜田茂幸	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 303
3. 書名 口腔微生物学・免疫学 第4版第3刷改訂版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

肺炎球菌の病原因子および細菌性肺炎重症化機構の解析 https://nu-mid.net/study/index4.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	土門 久哲 (Domon Hisanori) (00594350)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
研究分担者	前川 知樹 (Maekawa Tomoki) (50625168)	新潟大学・医歯学系・研究准教授 (13101)	