

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2020

課題番号：17KK0165

研究課題名（和文）内因性Del-1分子による骨代謝と炎症制御の統合的理解

研究課題名（英文）Integrated understanding of Del-1 functions on osteobiology and Inflammation

研究代表者

前川 知樹（Maekawa, Tomoki）

新潟大学・医歯学系・研究教授

研究者番号：50625168

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,100,000円

渡航期間： 18ヶ月

研究成果の概要（和文）：DEL-1は破骨細胞および血管内皮細胞から恒常的に産生が認められる分子であり，破骨細胞の抑制効果のみならず，骨代謝や間葉系幹細胞に対する作用や制御性T細胞の誘導等，多彩な機能が筆者らのグループによって見出された．DEL-1は炎症や老化に伴い減少傾向を認めることから老化に関係している可能性も高い．歯周炎と肺炎の2つの粘膜疾患を対象とした研究により，DEL-1による破骨細胞および骨芽細胞への作用機序およびDEL-1の発現制御機構が明らかになった．さらにDEL-1誘導による肺炎への応用の可能性が高まった．DEL-1の様々な疾患モデルを持つ海外研究者との共同研究によって飛躍的な研究の発展があった．

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果によって，歯周炎および肺炎に対する新しい治療戦略を提示することができた．歯周炎においては，歯の周りの組織の炎症により重度な骨吸収が起き，最終的には歯が抜けてしまう．本研究で着目したDEL-1を歯周炎組織に誘導することが可能となれば，歯周炎を抑制するだけでなく，歯周炎によって失われた骨も再生可能である．さらにDEL-1による抗炎症および再生効果は，歯周炎と同様な粘膜疾患である肺炎にも応用することが可能となり，ポスト新型コロナウイルス肺炎での破壊された肺組織の再生にDEL-1が寄与しているデータを得ることができた．今後は，DEL-1による組織再生の詳細なメカニズム解析を行い，臨床への展開を図る．

研究成果の概要（英文）：DEL-1 is constitutively produced by osteoclasts and vascular endothelial cells, and has been found to have a variety of functions, including inhibition of osteoclasts, effects on bone metabolism and mesenchymal stem cells, and induction of regulatory T cells. It is highly possible that DEL-1 is related to the aging process, as it decreases with inflammation and aging. Studies on two mucosal diseases, periodontitis and pneumonia, have revealed the mechanism of action of DEL-1 on osteoclasts and osteoblasts and the regulation of DEL-1 expression. Collaborative research with overseas researchers who have various disease models for DEL-1 has led to a dramatic development of our research.

研究分野：保存治療系歯学

キーワード：DEL-1 骨吸収 骨再生 歯周炎 粘膜疾患 骨免疫 抗炎症作用 肺炎

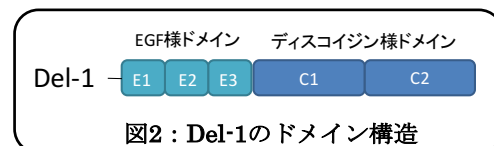
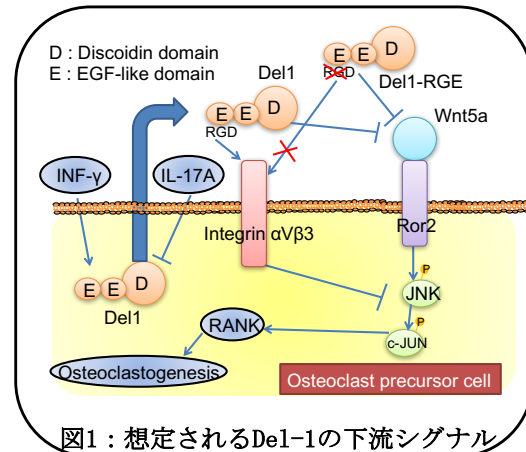
様式 F-19-2

1. 研究開始当初の背景

DEL-1 は内因性の抗炎症分子であり、血管内皮細胞および破骨細胞から産生される。近年の申請者グループの研究（国際共同研究先の海外研究協力者も含む）で、好中球の過度な遊走抑制、破骨細胞への分化と活性の抑制、および常在細菌フローラの構成バランス変化を引き起こすことが明らかとなっている。これまでに申請者は、DEL-1 が構成ドメイン依存的な炎症抑制ならびに破骨細胞分化と活性抑制を示すことを、マウス・サルを用いた歯周病をターゲットとした実験で明らかにしてきた（Maekawa T. et al., *Sci Transl Med.* 2015, Maekawa T. et al., *Cell Host Microbe.* 2014）。歯周病は細菌感染による炎症と付随する骨吸収が引き起こされる疾患であり、歯の喪失の大きな原因である。近年 DEL-1 が、発生段階における骨形成に Wnt タンパク質と関連すること、特に β カテニンを介さない非古典経路で重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。そこで、申請者は骨芽細胞系細胞と破骨細胞前駆細胞との間の Wnt5a-Ror2 シグナル伝達系が、非古典経路の活性化と破骨細胞の分化において重要な因子の一つであることに着目し、DEL-1 が骨吸収制御にどのように関わっているかを分子レベルで検索している。なお本申請書作成段階で、Wnt5a がヒトの歯肉にて発現しており、骨の吸収を促進している所見を基礎的基礎的なデータとして国際英文雑誌に報告した（Maekawa T. et al., *J Dent Res.* 2017）。予備データからマウス破骨前駆細胞において、DEL-1 は Wnt5a-Ror2 伝達経路を阻害することが示された。またプルダウンアッセイによる解析から、DEL-1 は、Wnt5a と競合的に Ror2 に結合することが認められたため、DEL-1 は Wnt5a の競合的拮抗剤として働くことが推察された。さらに、歯周病モデルマウスへの Ror2 デコイ受容体と DEL-1 の局所接種では、歯牙結紮による炎症と骨吸収が抑制されていた。以上より、DEL-1 は、既知のインテグリンを介する破骨細胞分化抑制能と、白血球の遊走抑制による局所炎症の抑制能に加え、新たに Wnt5a 競合的かつ β カテニン非依存的な非古典経路の阻害能を有することが示唆された。

2. 研究の目的

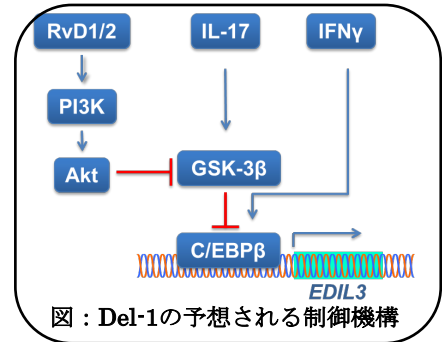
本研究課題で得られた新しい知見を継承発展させ、昇華させるために解決が必要な課題は、DEL-1 による Ror2 からの下流シグナルの同定と、骨吸収と炎症抑制効果をより強くもつ DEL-1 ドメインの開発である。すなわち、これまでの基課題における研究の遂行で、DEL-1 が Wnt5a との競合的な拮抗剤として作用することが明らかになった（図 1: 未発表）。しかしながら、DEL-1 を構成するドメインごとの働きは不明である。あるドメインのみで DEL-1 を構成すると、DEL-1 の機能が変化し、骨髄系間葉細胞への誘導機能を持つことも明らかになってきている（Mitroulis I, Maekawa T. et al., *J Clin Invest.* 2017）。そこで共同研究者である John D Lambris 博士と、安価で安定した DEL-1 タンパク質の同定と作成をおこなう。欠損ドメインは、DEL-1 を構成する 3 つの EGF 様ドメインと 2 つのディスコイジン様ドメインの変異体を作成する（図 2）。1 年の渡航機関において可能な限りの変異体 DEL-1 を作成し、また構造解析も同時におこなうことで、生体に安全なタンパク質の創出を目指す。渡航終了後は、構築した候補 DEL-1 を日本に持ち帰り研究を継続する。続いて、体の内部から自律的に DEL-1 を誘導する方法をマウス、サルを用いて検討し、ヒトへの応用を図る。申請者は、DEL-1 の発現が加齢とともに減少していくことを明らかにしている。重度の歯周炎は、高齢者に多い。そのため、加齢により DEL-1 発現が低下し、多数の好中球浸潤により炎症が悪化することにより、重篤化する仮説を考えている。仮説を検証する方法論として、まず DEL-1 減少が認められる老齢モデル動物に口腔内細菌を感染させ、歯周病を引き起こす。その後、DEL-1 接種および自律的誘導による歯周組織の回復評価を行う。DEL-1 の自律的誘導法については、申請者が先行研究でアイデアを得ている。抗炎症性代謝産物であるレゾルビンが DEL-1 誘導に効果的であった（Maekawa T. et al., *Nature Commun.* 2015）。またその際には、レゾルビンの効果が炎症性サイトカイン IL-17 によって抑制された DEL-1 の発現を補填する限定的な働きであり、誘導効率が悪いという課題も確認している。



3. 研究の方法

DEL-1 刺激による Ror2 からの下流シグナルを解明する必要がある。そのためには、多種類の DEL-1 のドメイン依存的なノックアウト (KO) マウスが必要であるが、日本国内でのノックアウトマウスの作成は高価であり、年単位の時間がかかる。そこで、すでに Hajishengallis 研究室において確立されている KO マウス (特に DEL-1 ドメイン欠損をもつ多種類の KO マウス) を使用できることは大幅な時間短縮となる。

次に、それぞれのドメインを欠損させた DEL-1 を作成し、炎症抑制と骨吸収抑制効果の評価をすることができれば、より効率的な DEL-1 の作成が可能になる。また、加齢によって減少していく DEL-1 の発現を自立的に回復させることができれば、生体の炎症をコントロールすることも可能になり、生体恒常性維持に大きな寄与が期待できる。しかしながら DEL-1 の誘導能が低い課題がこれまでの基課題で明らかになってきている。本申請では、課題解決法として、ステロイドホルモンのひとつであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)を用い、DEL-1 の誘導効率を高める改変も試行する。本研究に対する基礎的なデータの構築はすでに Hajishengallis 研究室にて進行中である。DHEA は、ヒトの成長とともに DEL-1 と同様に、生体内から発現量が減少することが分かっている。つまり、DHEA と DEL-1 には、正の相関関係があることが予測される。最終的には、歯周炎だけでなく誤嚥性肺炎や、難治性の炎症性疾患 (多発性硬化症等) に繋げることで、新たな抗炎症領域の研究展開が可能となると推察される。構築された DEL-1 を誘導する方法は、ペンシルベニア大学に附置されているセンターにてサルを用いてヒトへの臨床応用を目指すトランスレーショナルリサーチをおこなうことで実証する。サルを用いた研究に関しては、同ラボが世界的にリードしている。そこで期間内には、マウスおよびサルの歯周炎モデルを用いて、DHEA による強制的な DEL-1 の誘導を引き起こし、DEL-1 単独投与との治療効果の比較検討も行う。

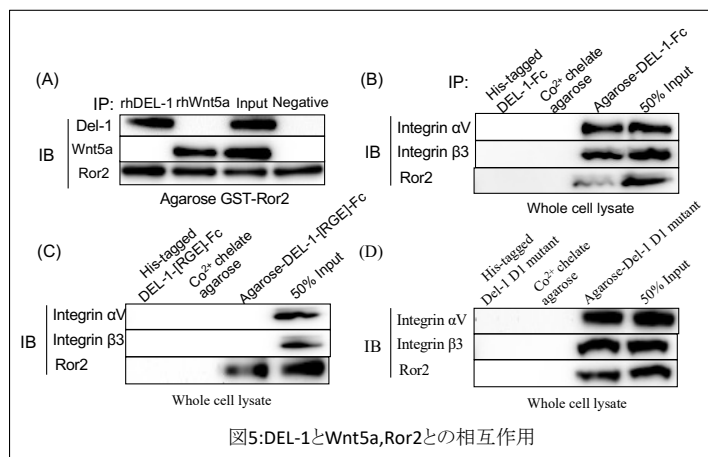
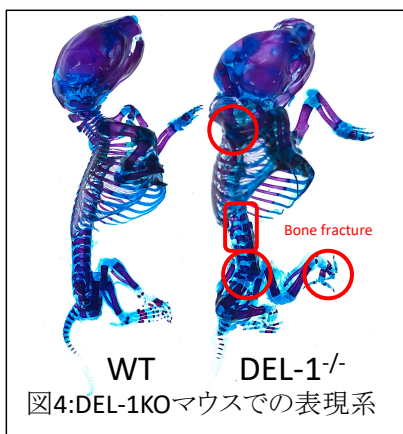
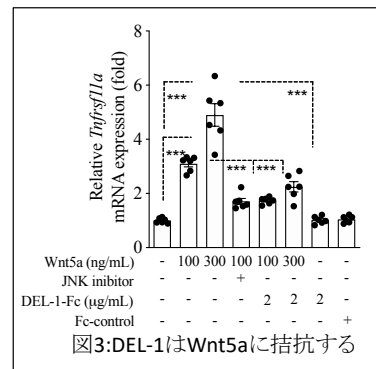


4. 研究成果

事前に予想されていたように、DEL-1 は Wnt5a と拮抗する作用を示すことが明らかになった(図 3)。そこで、DEL-1 が破骨細胞に対して直接作用するこれまでの報告のほかにも Wnt5a を介した抑制経路があることが考えられた。右下図に示すように、DEL-1 欠損マウスでは、自然な骨折が認められた(図 4)。

また、DEL-1 は Wnt5a と拮抗して Ror2 に作用することが分子間相互作用解析を使用した実験によって明らかとなった (図 5)

続いて、DHEA を用いた実験により、DEL-1 に対する誘導効果と好中球の過度な遊走による炎症の寛解を肺炎に対して行った。



DHEAにてDEL-1が誘導されることを明らかにした後、共同研究グループで肺炎を用いた実験を行った。肺炎には鼻腔より E. coli LPS を滴下する軽度肺炎モデルを用いた。DHEAは、肺での DEL-1 活性と発現を上昇させることが明らかとなり (qPCR およびルシフェラーゼアッセイにて解析)、肺炎での DHEA による治療の可能性を示した。さらに DHEA よりも強い作用をもつマクロライド系抗菌薬のエリスロマイシンを用いた実験も行った。エリスロマイシンでは、DHEA に比較し約 2 倍以上の DEL-1 誘導作用を持つことが明らかとなり、さらにエリスロマイシンの作用機序も特定することができた。

同共同研究先では、同様に DEL-1 ノックアウトマウスを使用した実験から、DEL-1 に対する破骨細胞抑制機構のみならず、骨の再生および間葉系幹細胞の分化と増殖に関連する知見が得られた。DEL-1 の解析においてこれまでは骨吸収に対する作用を中心に解析を行ってきた。その際に使用していたモデルでは、10 日間の絹糸の結紮のみであったが、本研究では 5 日間の寛解期と組織修復期を加えた。つまり、DEL-1 が炎症と再生に与える影響について解析を可能とするモデルを作成した。当該モデルを使用した実験において、DEL-1 欠損マウスでは野生型と比較し、十分な組織修復や再生が認められず、DEL-1 が正常な組織修復に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

これら DEL-1 がもつ役割をいくつかの国際英文雑誌に投稿した。

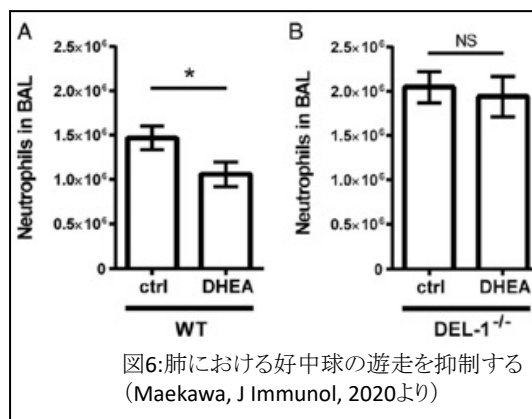


図6:肺における好中球の遊走を抑制する (Maekawa, J Immunol, 2020より)

10日間の炎症と5日間の組織修復期

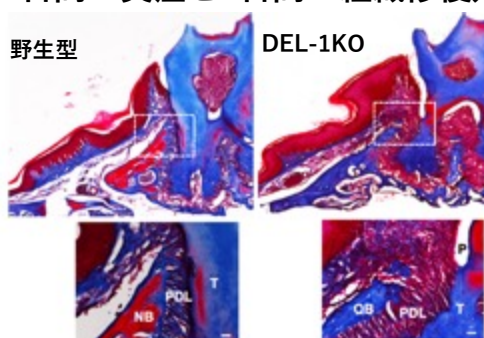


図7: DEL-1KOでは、組織修復機構が破綻しているマウスの歯に絹糸を10日間結紮し、その後絹糸を除去し5日の炎症寛解期間を経た。左:野生型マウス、右:DEL-1KOマウス NB:新生骨、OB:古い骨、PDL:歯根膜、T:歯

参考文献:

- 1) Miroulis I, Chen LS, Singh RP, et al. J Clin Invest, 2017; 127(10):3624-3639.
- 2) Shin J, Maekawa T, Abe T, et al. Sci Transl Med, 2015; 30:7(307).
- 3) Maekawa T, Hosur K, Abe T, et al. Nat Commun, 2015; 6:8272.
- 4) Kourtzelis I, Li X, Mitroulis I, et al. Nat Immunol, 2019; 20(1):40-49.
- 5) Ziogas A, Maekawa T, Wiessner JR, et al. J Immunol, 2020; 204(5):1214-1224.
- 6) Maekawa T, Kulwattanaporn P, Hosur K, et al. J Dent Res, 2017; 96(5):571-577.
- 7) Yuh DY, Maekawa T, Li X, et al. J Bio Chem, 2020; 295(21):7261-7273

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tamura Hikaru, Maekawa Tomoki, Domon Hisanori, Hiyoshi Takumi, Hirayama Satoru, Isono Toshihito, Sasagawa Karin, Yonezawa Daisuke, Takahashi Naoki, Oda Masataka, Maeda Takeyasu, Tabeta Koichi, Terao Yutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of Erythromycin on Osteoclasts and Bone Resorption via DEL-1 Induction in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 312～312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antibiotics10030312	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Hikaru, Maekawa Tomoki, Hiyoshi Takumi, Terao Yutaka	4. 巻 1
2. 論文標題 Analysis of Experimental Ligature-Induced Periodontitis Model in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 237～250
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-0939-2_23	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 Tomoki, Tamura Hikaru, Domon Hisanori, Hiyoshi Takumi, Isono Toshihito, Yonezawa Daisuke, Hayashi Naoki, Takahashi Naoki, Tabeta Koichi, Maeda Takeyasu, Oda Masataka, Ziogas Athanasios, Alexaki Vasileia Ismini, Chavakis Triantafyllos, Terao Yutaka, Hajishengallis George	4. 巻 5
2. 論文標題 Erythromycin inhibits neutrophilic inflammation and mucosal disease by upregulating DEL-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 Online journal
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.136706	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Yuh DY, Maekawa T, Li X, Kajikawa T, Bdeir K, Chavakis T, Hajishengallis G.	4. 巻 In press
2. 論文標題 The secreted protein DEL-1 activates a α 3 integrin-FAK-ERK1/2-RUNX2 pathway and promotes osteogenic differentiation and bone regeneration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Bio Chem	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.RA120.013024	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 Ziogas Athanasios, Maekawa Tomoki, Wiessner Johannes R., Le Thi Trang, Sprott David, Troullinaki Maria, Neuwirth Ales, Anastasopoulou Vasiliki, Grossklaus Sylvia, Chung Kyoung-Jin, Sperandio Markus, Chavakis Triantafyllos, Hajishengallis George, Alexaki Vasileia Ismini	4. 巻 204
2. 論文標題 DHEA Inhibits Leukocyte Recruitment through Regulation of the Integrin Antagonist DEL-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1214 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900746	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 Hiyoshi Takumi, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Yonezawa Daisuke, Kunitomo Eiji, Tabeta Koichi, Terao Yutaka	4. 巻 112
2. 論文標題 Protective effect of hinokitiol against periodontal bone loss in ligature-induced experimental periodontitis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 104679 ~ 104679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2020.104679	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 Hisanori, Hiyoshi Takumi, Maekawa Tomoki, Yonezawa Daisuke, Tamura Hikaru, Kawabata Shigetada, Yanagihara Katsunori, Kimura Osamu, Kunitomo Eiji, Terao Yutaka	4. 巻 63
2. 論文標題 Antibacterial activity of hinokitiol against both antibiotic resistant and susceptible pathogenic bacteria that predominate in the oral cavity and upper airways	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12688	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 Hajishengallis G, Kajikawa T, Hajishengallis E, Maekawa T, Reis ES, Mastellos DC, Yancopoulou D, Hasturk H, Lambris JD.	4. 巻 10
2. 論文標題 Complement-Dependent Mechanisms and Interventions in Periodontal Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hiyoshi T, Domon H, Maekawa T, Nagai K, Tamura H, Takahashi N, Yonezawa D, Miyoshi T, Yoshida A, Tabeta K, 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 Microbiology and Immunology	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) 10.1111/1348-0421.12672	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, 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 Archives of Oral Biology	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) 10.1016/j.archoralbio.2018.11.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagai K, Domon H, Maekawa T, Hiyoshi T, Tamura H, Yonezawa D, Habuka R, Saitoh A, 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) 10.1016/j.vaccine.2018.11.015	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, Terao Y	4. 巻 25
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 Journal of Infection and Chemotherapy	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) 10.1016/j.jiac.2018.08.018	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, Terao Y	4. 巻 62
2. 論文標題 Mechanism of Macrolide-Induced Inhibition of Pneumolysin Release Involves Impairment of Autolysin Release in Macrolide-Resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00161-18	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 Bostanci N, Bao K, Li X, Maekawa T, Grossmann J, Panse C, Briones RA, Resuello RRG, Tuplano JV, Garcia CAG, Reis ES, Lambris JD, Hajishengallis G	4. 巻 17
2. 論文標題 Gingival Exudate Dynamics Implicate Inhibition of the Alternative Complement Pathway in the Protective Action of the C3 Inhibitor Cp40 in Nonhuman Primate Periodontitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Proteome Research	6. 最初と最後の頁 3153 ~ 3175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jproteome.8b00263	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 Domon H, Nagai K, Maekawa T, Oda M, Yonezawa D, Takeda W, Hiyoshi T, Tamura H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y	4. 巻 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 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.00732	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada M, Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, Yokoji M, Sulijaya B, Maekawa T, Ushiki T, Mikami Y, Hayatsu M, Mizutani Y, Kishino S, Ogawa J, Arita M, Tabeta K, Maeda T, Yamazaki K	4. 巻 8
2. 論文標題 A bacterial metabolite ameliorates periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier disruption via GPR40 signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27408-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 前川 知樹
2. 発表標題 歯学研究の今昔と次世代研究 DEL-1分子誘導による抗炎症および骨形成メカニズムの解明
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会，鹿児島（Web開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日吉 巧，土門久哲，前川知樹，田村 光，米澤大輔，國友栄治，寺尾 豊，多部田康一
2. 発表標題 マウス歯牙結紮歯周炎モデルにおけるヒノキチオールの骨吸収抑制作用の解析
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会，郡山（Web開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土門久哲，前川知樹，寺尾 豊
2. 発表標題 宿主由来エラスターゼはHLAクラスII発現を抑制する
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会，鹿児島（Web開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日吉 巧，土門久哲，前川知樹，田村 光，國友栄治，寺尾 豊
2. 発表標題 ヒノキチオールの抗菌活性および抗炎症作用によるマウス歯牙結紮歯周炎モデル骨吸収抑制作用の解析
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会，鹿児島（Web開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村 光, 前川知樹, 土門久哲, 日吉 巧, 前田健康, 寺尾 豊
2. 発表標題 エリスロマイシンによるDeI-1誘導を介した骨代謝の制御
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会, 鹿児島 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村 光, 前川知樹, 土門久哲, 日吉 巧, 磯野俊仁, 米澤大輔, 前田健康, 寺尾 豊, 多部田康一
2. 発表標題 エリスロマイシンによるDEL-1誘導を介した破骨細胞の制御
3. 学会等名 第63回秋季歯周病学会学術大会, 石川 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日吉 巧, 土門久哲, 前川知樹, 田村 光, 磯野俊仁, 寺尾 豊, 多部田康一
2. 発表標題 好中球エラスターゼによる歯周炎重症化メカニズム解析
3. 学会等名 第63回秋季歯周病学会学術大会, 石川 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土門 久哲, 前川 知樹, 寺尾 豊
2. 発表標題 宿主由来エラスターゼは HLA クラス II 発現を抑制する
3. 学会等名 第63回秋季歯周病学会学術大会, 石川 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川 知樹
2. 発表標題 シンポジウム「オーラルエイジングを科学し全身の健康を目指す」歯周組織のアンチエイジングから歯周病を制御する
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会，横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maekawa T
2. 発表標題 Genetic and Intervention Studies Implicating Keystone Pathogens and Del-1 as Major Targets for the Treatment of Periodontitis.
3. 学会等名 International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maekawa T
2. 発表標題 Del-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits inflammatory bone loss in periodontitis, rheumatoid arthritis and pneumonia of non-human primates
3. 学会等名 6th Symposium of the Smart-Aging Research Center, Tohoku University (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川知樹
2. 発表標題 内因性抗炎症Del-1分子による炎症性骨破壊 歯周病とリウマチ の治療戦略
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会，福岡
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maekawa T
2. 発表標題 Del-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits inflammatory bone loss in periodontitis
3. 学会等名 Niigata U-CU Seminar in Periodontal Research. Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maekawa T, Domon H, Kobayashi Y, 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
3. 学会等名 96th General Session & Exhibition of the IADR, London, England (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maekawa T, Kobayashi Y, Domon H, Tamura H, Hiyoshi T, Maeda T, Terao Y, 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 ASBMR 2018 Annual Meeting, Montreal, Canada (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 内因性抗炎症分子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, 沖縄
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川知樹
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 秋季日本歯周病学会学術大会, 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川知樹
2. 発表標題 内因性炎症分子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4回日本骨免疫学会ウインターセミナー, 軽井沢
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川知樹
2. 発表標題 Keystone細菌と炎症性骨破壊制御による歯周病治療への展開
3. 学会等名 21世紀を明るく科学する会, 静岡
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, 東京
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 前川 知樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 5
3. 書名 BIO Clinica DEL-1分子誘導による炎症性骨破壊の新規治療戦略	

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター http://www.caos-niiigata-univ.net/
--

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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ハジシェンガリス ジョージ (Hajishengallis George)	ペンシルベニア大学・Department of Basic and Translational Sciences, Penn Dental Medicine・Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

ドイツ	ドレスデン工科大学			
米国	ペンシルベニア大学			