

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：27102  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2018～2020  
 課題番号：18K09797  
 研究課題名(和文) 骨代謝疾患治療のための糖鎖によるオートファジーを介した破骨細胞分化制御機構の解明

研究課題名(英文) Mechanisms involved in regulation of osteoclastogenesis by glucan through autophagy

研究代表者  
 有吉 渉 (Ariyoshi, Wataru)  
 九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：40405551  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： $\beta$ -glucanの破骨細胞分化修飾能とその分子メカニズムに関する解析を行った。数種類の $\beta$ -glucanが破骨細胞分化誘導因子(RANKL)により誘導される破骨細胞分化に対して抑制作用を示した。 $\beta$ -glucanの破骨細胞分化抑制作用には、分化のマスター因子であるNFATc1の発現抑制が関与することが示唆された。この $\beta$ -glucanによるNFATc1の負の制御には、1) NF- $\kappa$ Bの活性化の抑制、2) 破骨細胞分化抑制因子Irf-8発現の回復、3)  $\beta$ -glucan受容体であるdectin-1直下の破骨細胞分化必須因子であるSykタンパクの分解、以上3つの制御機構が関与していることが示唆された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

破骨細胞前駆細胞上に特異的に発現する $\beta$ -glucan認識受容体であるdectin-1に注目し、研究を展開した結果、dectin-1受容体に結合した $\beta$ -glucanが、オートファジーなどを介して破骨細胞分化を抑制することを見出した。このことから、 $\beta$ -glucanは、将来的に臨床応用可能な、選択性の高い骨代謝治療薬の開発に極めて有効であると考えられる。さらに、当該研究で得られた知見は、骨代謝疾患に対する新たな治療戦略確立に向けての展開にとどまらず、骨代謝制御機構の免疫学的アプローチによる解析を通じて、数多く存在する骨と免疫系とが関わる疾患の病態生理の解明にも寄与するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we evaluated the bioactivity of several  $\beta$ -glucans on receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) induced osteoclastogenesis and observed that some  $\beta$ -glucan inhibited this process in mouse bone marrow cells and dectin 1-overexpressing RAW264.7 cells.  $\beta$ -glucan binds to dectin 1 expressed on osteoclast precursors and attenuates RANKL induced osteoclast differentiation by down-regulating nuclear factor of activated T cell c1 (NFATc1) activation. Moreover, we found that the inhibition of NFATc1 activation by  $\beta$ -glucan is dependent on the (1) suppression of NF  $\kappa$ B cascade, (2) stimulation of interferon regulatory factor 8 (Irf 8), negative regulators of osteoclastogenesis by up-regulating their transcriptional repressor B lymphocyte-induced maturation protein 1 (Blimp 1), and (3) down-regulation of the Spleen tyrosine kinase (Syk) mediated signaling by degrading Syk protein via autophagy and the ubiquitin/proteasome system.

研究分野：分子生物学

キーワード：破骨細胞  $\beta$ -glucan dectin-1 オートファジー ユビキチン/プロテアソームシステム spleen tyrosine kinase nuclear factor- $\kappa$ B Irf-8

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

破骨細胞は、骨粗鬆症における骨量減少や、関節リウマチ、歯周病などの炎症反応に伴う骨吸収の中心的役割を果たしており、これらを制御する技術の開発が求められている。破骨細胞は、血液幹細胞から分化誘導される過程で、分化に必須の **receptor activator of nuclear kappa B ligand (RANKL)** を産生する骨芽細胞の支持が必要である。

骨と免疫系は骨髄の微小環境に加え、サイトカインやシグナル伝達分子など多くの制御タンパクを共有し、密接に関係している。こうした骨と免疫系との相互作用にフォーカスした融合領域は「骨免疫学」として発展してきた。

そこで、破骨細胞前駆細胞を含め、抗原提示細胞上に特異的に発現する  **$\beta$ -glucan** 認識受容体 **dectin-1** に注目した。我々は、 **$\beta$ -glucan** の 1 つ **curdlan** が、**dectin-1** を介して前駆細胞に作用して、破骨細胞分化や骨吸収活性を抑制することを見いだした。さらに、**curdlan** による破骨細胞分化抑制のメカニズムとして、非受容体型チロシンキナーゼ **syk** のタンパク発現抑制を介した破骨細胞分化のマスター因子 **nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 (NFATc1)** の負の制御が関与していることを証明した。

興味深いことに、**curdlan** による **syk** タンパクの負の制御には、遺伝子の発現抑制は関与せず、細胞成分の代謝に働いているオートファジーを介したタンパク分解機構が関与していることが証明された。そこで、オートファジーによる  **$\beta$ -glucan** の破骨細胞分化抑制メカニズムの分子レベルでの解析が、未だ明らかでない破骨細胞分化制御機構の解明や選択性の高い骨代謝疾患治療薬の創薬にきわめて有効であると考え、今回の研究に至った。

## 2. 研究の目的

**$\beta$ -glucan** は、真菌、細菌、藻類、植物などに広く存在し、狭義では  **$\beta$ -1,3-**ならびに  **$\beta$ -1,6-**結合を有する **glucan** を指す。 **$\beta$ -glucan** が、免疫調節能や抗腫瘍活性など様々な生物学的機能を持つことが報告されているが、骨代謝の調節機構については、ほとんど報告がない。そこで、**curdlan** 以外の種々の  **$\beta$ -glucan** についても破骨細胞分化の修飾能を確認し、その分子メカニズムを解析した。

一方、オートファジーでは、分解すべき細胞質成分を取り囲むように、オートファゴソームが形成され、リソソームと融合してオートリソソームとなり、加水分解酵素により内包物を分解する。オートファジーは、真核生物に高度に保存された大規模な分解系であり、飢餓応答、神経変性疾患、初期発生、感染、抗原提示、分化、癌など数多くの生命現象に関わっていることがわかってきた。しかしながら、骨代謝への関与についての報告は少ない。そこで、 **$\beta$ -glucan** と **dectin-1** の相互作用によるオートファジーを介した **syk** タンパク分解のメカニズムについて、オートファジー誘導に関わる分子機構、オートファジーとエンドサイトーシスの協調に注目し、研究を展開した。

## 3. 研究の方法

### (1) 種々の **$\beta$ -glucan** の破骨細胞分化修飾能の解析

#### 細胞培養

*in vitro* における破骨細胞分化誘導系として、マウス骨髄細胞 (**BMCs**) および破骨細胞前駆細胞株である **RAW264.7** 細胞 (**RAW** 細胞) を使用した。加えて、**RAW** 細胞の **dectin-1** 過剰発現株を樹立し (**d-RAW** 細胞)、研究に使用した。同培養系に対し、**RANKL** や各種  **$\beta$ -glucan** を添加して培養を行い、培養後の細胞よりサンプルを回収し、生化学的分析に用いた。

#### 生化学的解析

##### a. 酒石酸耐性酸ホスファターゼ (**TRAP**) 染色

培養後の細胞に対し、市販のキットを用いて、**TRAP** 染色を行った。顕微鏡視下に観察を行い、**TRAP** 陽性多核細胞を破骨細胞として計測した。

##### b. Western blotting 分析

培養後の細胞より、タンパクを抽出し、細胞内タンパクの発現レベルについて評価を行った。一部の研究では、細胞質画分と核画分を調製した。

##### c. Real-time RT-qPCR 分析

培養後の細胞より **RNA** を抽出、**cDNA** を合成後、各実験群の **mRNA** の発現量について評価を行った。

### (2) **syk** タンパク分解のメカニズムの解析

#### オートファジー誘導に関わる分子機構

哺乳細胞には、小胞体内腔に蓄積した異常タンパクを感知する小胞体ストレスセンサーが 3 種存在する。近年、オートファジーによる小胞体の選択的分解 (**ER** ファジー) が注目を集め、小胞体ストレス誘導性のオートファジーの制御機構の解明は急務とされている。そこで、**d-RAW** 細胞に、 **$\beta$ -glucan** を添加し、各種小胞体ストレスセンサー遺伝子の発現レベルを **real-**

time RT-qPCR 分析にて解析した。

オートファジーとエンドサイトーシスの協調

細胞内の代謝システムの統合的な制御には、細胞外物質を取り込み、リソソームに輸送するエンドサイトーシスも関わる。これまでの阻害剤を使用した研究結果より、クラスリン、カベオラおよび脂質ラフト依存性エンドサイトーシスが、 $\beta$ -glucan による **dectin-1** を介した **syk** タンパクの分解に関与することを見いだしている。そこで、**dectin-1** およびエンドサイトーシス関連タンパクを蛍光標識し、顕微鏡視下に  $\beta$ -glucan 認識後の **dectin-1** を介したエンドサイトーシスのプロセスを観察した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 種々の $\beta$ -glucan の破骨細胞分化修飾能の解析

各種  $\beta$ -glucan の RANKL 誘導下の BMCs の破骨細胞分化に対する修飾能について検証した。**laminarin**、**lichenan**、**glucan from baker's yeast**、 $\beta$ -1-3-glucan from *Euglena gracilis* の 4 種は、**curdlan** と同様、強い破骨細胞分化抑制能を示した。その一方で、**glucan from black yeast** と  $\beta$ -D-glucan from barley 添加群では、破骨細胞分化抑制能は軽度であり、破骨細胞分化修飾能に関して  $\beta$ -glucan の間で相違が存在することが示唆された (図 1)。使用した  $\beta$ -glucan の特性を表 1 に示す。現在、各種  $\beta$ -glucan の立体構造の特性と  $\beta$ -glucan への被認識能についての解析を継続中である。

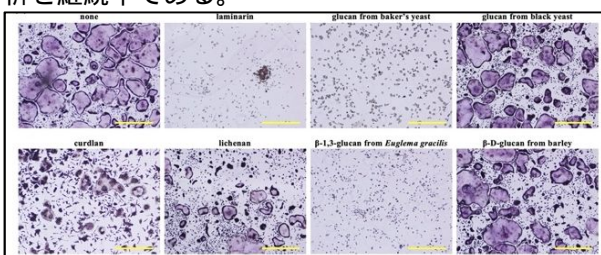


図 1 各種  $\beta$ -glucan の破骨細胞分化修飾能

$\beta$ -glucan	Source	Structure
Curdlan	<i>Alcaligenes faecalis</i> var. <i>myxogenes</i>	Linear chain of $\beta$ -D-(1-3)-glucopyranosyl units
Laminarin	<i>Laminaria</i> sp.	Linear chain of $\beta$ -D-(1-3)-glucopyranosyl units with some 6-O-branching in the main chain and some $\beta$ -(1,6)-intra-chain links
Lichenan	<i>Cetraria islandica</i>	Linear chains of $\beta$ -D-glucopyranosyl units linked via (1,3) and (1,4) linkage
Glucan from baker's yeast	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Linear chain of $\beta$ -D-(1-3)-glucopyranosyl units
$\beta$ -1,3-glucan from <i>Euglena gracilis</i>	<i>Euglena gracilis</i>	Linear chain of $\beta$ -D-(1-3)-glucopyranosyl units
Glucan from black yeast	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Backbone of $\beta$ -D-(1-3)-glucopyranosyl units with one $\beta$ -D-(1-6)-branching unit every three residues
$\beta$ -D-glucan from barley	<i>Hordeum vulgare</i> L.	Linear chains of $\beta$ -D-glucopyranosyl units linked via (1,5) and (1,4) linkage

表 1 各種  $\beta$ -glucan の特性

強い破骨細胞分化抑制効果が確認された **glucan from baker's yeast** について、検討を加えた。**glucan from baker's yeast** は、RAW 細胞の破骨細胞分化に対しても抑制能が観察され、この作用はコントロール細胞 (c-RAW 細胞) と比較して d-RAW 細胞において顕著であった (図 2)。このことから、**glucan from baker's yeast** の破骨細胞分化抑制能は、**dectin-1** との相互作用を介して誘導されていることが示唆された。

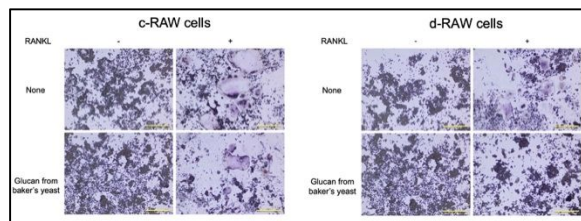


図 2 **glucan from baker's yeast** の破骨細胞分化抑制能  
glucan from baker's yeast による RANKL 誘導下の破骨細胞分化の抑制能は c-RAW 細胞と比較して d-RAW 細胞でより顕著であった。

また、**glucan from baker's yeast** による破骨細胞分化抑制の分子メカニズムとして、RANKL により誘導される NFATc1 の発現抑制が示された (図 3)。詳細な分子機構の解析結果から、この負の制御に、NFATc1 の初期の発現誘導に関与する NF- $\kappa$ B の活性化抑制 (図 4) に加え、NFATc1 の負の調節因子である **interferon regulatory factor (Irf-8)** の発現回復とその上流因子 **B lymphocyte-induced maturation protein 1 (Blimp1)** の発現抑制の関与が見いだされた (図 5)。

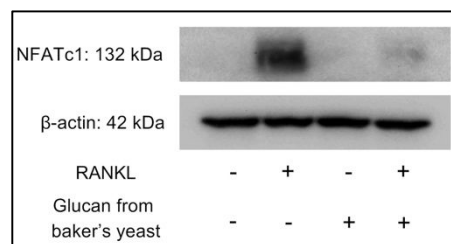


図 3 **glucan from baker's yeast** による NFATc1 の発現抑制

d-RAW 細胞における RANKL 誘導下の NFATc1 の発現誘導は **glucan from baker's yeast** の添加により著しく抑制された。

さらに、**glucan from baker's yeast** は、NFATc1 の発現誘導を介した破骨細胞形成に不可欠な因子である **syk** タンパクの発現が抑制された。この **syk** の発現抑制は、mRNA の発現量変化を介しておらず (データ未掲載) タンパク分解系の関与が強く示唆された。さらに **syk** タンパクの分解には、オートファジーシステムおよびユビキチンプロテアソームシステムの両者が関与していることが、阻害実験の結果から確認された (図 6)。一方、これまでの研究で **curdlan** の **syk** タンパク分解は、ユビキチンプロテアソームシステム非依存的であることを見出している。このことから **syk** のタンパク分解機構についても  $\beta$ -glucan の間で相違が存在すると考えており、糖鎖認識によるタンパク質の品質保持という観点からの研究が求められる。

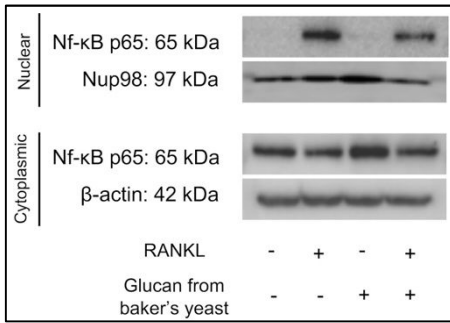
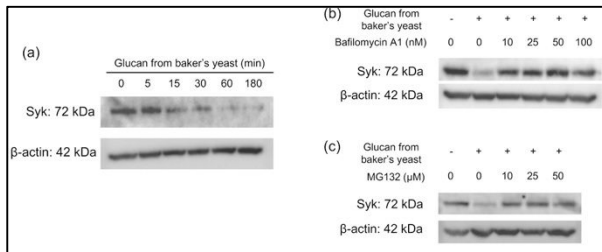


図4 **glucan from baker's yeast** による **NF-κB** 経路の活性化抑制

**d-RAW** 細胞に対する **RANKL** 刺激の結果、**NF-κB** 経路が活性化され、転写因子 **p65** タンパクの核内移行が誘導される。この活性化は **glucan from baker's yeast** の添加により抑制された。



## (2) **syk** タンパク分解のメカニズムの解析

オートファジー誘導に関する分子機構

**β-glucan** の添加により、**d-RAW** 細胞における小胞体センサーである **inositol requiring 1 (IRE-1)** の発現が増強することを見いだした(図7)。なお、他のセンサーである **PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)** および **activating transcription factor 6 (ATF6)** の発現について、**β-glucan** による影響は確認できなかった(データ未掲載)。

**IRE-1** は、破骨細胞の分化を制御することが報告されており、こうした観点からも **β-glucan** による破骨細胞の分化抑制に小胞体ストレス応答が関与していることが示唆された。**IRE-1** は、異常タンパクを感知後、立体構造が変化し、転写因子として機能する **XPB1** の産生を誘導する。現在、**β-glucan** による **IRE1** の発現増強に伴う **IRE1-XPB** 経路の活性化および、**syk** タンパク分解への影響を検証している。

オートファジーとエンドサイトーシスの協調

**β-glucan** の添加により、**d-RAW** 細胞表面に発現している **dectin-1** タンパクの内在化とクラスリンタンパクとの共局在化が確認された(図8)。このことから、**dectin-1** の内在化へのクラスリン依存性エンドサイトーシスの関与が示唆された。カベオリンおよび脂質ラフト依存性のエンドサイトーシスについても現在検討を行っている。

これらの結果を踏まえると、今後、**β-glucan** による免疫受容体を介した破骨細胞の分化抑制に関わるメンブレントラフィックの相互作用を明らかにすることが、免疫系と関わりの深い破骨細胞の分化誘導制御機構の解明と臨床応用可能な選択性の高い骨代謝治療薬の開発に極めて有効であると

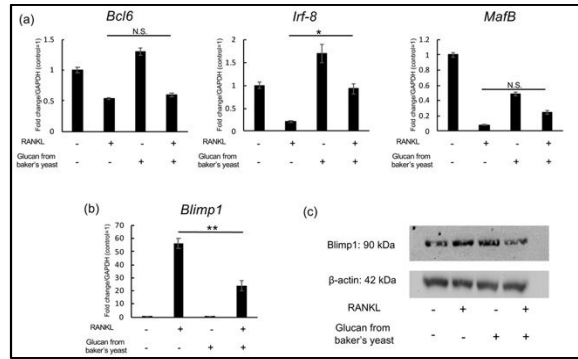


図5 **glucan from baker's yeast** による **Irf8** と **Blimp1** の発現制御

**d-RAW** 細胞に対する **RANKL** 刺激により、遺伝子発現が抑制される **NFATc1** の負の制御因子のなかで、**Irf-8** の発現が **glucan from baker's yeast** の添加により回復した (a)。また **Irf-8** の発現を負に調節する転写抑制因子 **Blimp1** の **RANKL** による発現誘導は **glucan from baker's yeast** の添加群では抑制された (b, c)

図6 **glucan from baker's yeast** による **syk** タンパクの分解

**d-RAW** 細胞に対する **glucan from baker's yeast** の添加により、**syk** タンパクの分解が確認された (a)。**syk** タンパクの分解は、オートファジー阻害薬 (**Bafilomycin A1**) およびプロテアソーム阻害薬 (**MG132**) の前処理により回復した (b, c)。

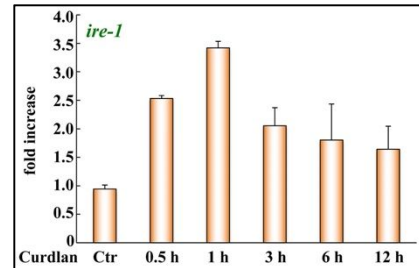


図7 **β-glucan** による小胞体ストレスセンサー **IRE1** の発現誘導

**d-RAW** 細胞への **β-glucan (curdlan)** の添加により、小胞体ストレスセンサーの1つである **IRE1** の遺伝子発現の一過性の亢進が観察された。

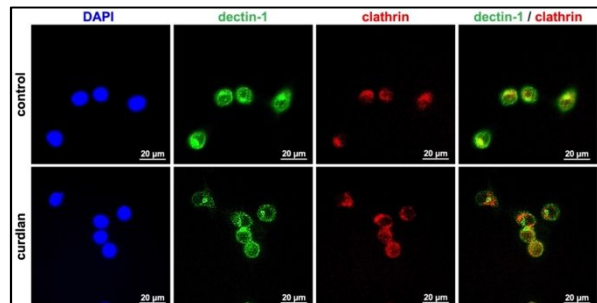


図8 **β-glucan** による **dectin-1** を介したエンドサイトーシスの動態

**d-RAW** 細胞への **β-glucan (curdlan)** の添加により、**dectin-1** (緑色) の内在化とクラスリン (赤色) との共局在化が観察された。

考えている。

生体の「第三の生命鎖」である糖鎖は、種々の疾患に関わることが明らかとなり、糖鎖生物学研究の医学や歯学への貢献が期待されている。しかしながら、核酸やタンパク質と比較して、複雑な立体構造や糖転移酵素の存在などのため、糖鎖の機能に関する知見は限定的である。そのため糖鎖研究の発展には、物理学、化学、生命科学などと糖鎖生物学との融合研究が求められている。今後、歯工学連携を基盤として、各分野の専門性を最大限に生かした研究活動を行い、骨代謝疾患に対する新たな治療戦略確立に向けての展開にとどまらず、糖鎖を介した骨代謝制御機構の免疫学的アプローチによる解析を通じて、関節リウマチ、炎症性骨折など数多く存在する骨と免疫系とが関わる疾患の病態生理の解明に寄与していきたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Inoue Maki, Okinaga Toshinori, Usui Michihiko, Kawano Aki, Thongsiri Chuencheewit, Nakashima Keisuke, Ariyoshi Wataru, Nishihara Tatsuji	4. 巻 366
2. 論文標題 -glucan suppresses cell death of ASC deficient macrophages invaded by periodontopathic bacteria through the caspase-11 pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEMS Microbiology Letters	6. 最初と最後の頁 pii: fnz09
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/femsle/fnz093	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 Shiotsugu Shohei, Okinaga Toshinori, Habu Manabu, Yoshiga Daigo, Yoshioka Izumi, Nishihara Tatsuji, Ariyoshi Wataru	4. 巻 39
2. 論文標題 The Biological Effects of Interleukin-17A on Adhesion Molecules Expression and Foam Cell Formation in Atherosclerotic Lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Interferon & Cytokine Research	6. 最初と最後の頁 694 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jir.2019.0034	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 Chaweewannakorn Wichida, Ariyoshi Wataru, Okinaga Toshinori, Fujita Yuko, Maki Kenshi, Nishihara Tatsuji	4. 巻 234
2. 論文標題 Ameloblastin attenuates RANKL-mediated osteoclastogenesis by suppressing activation of nuclear factor of activated T-cell cytoplasmic 1 (NFATc1)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 1745 ~ 1757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.27045	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 Nakao Yuko, Hikiji Hisako, Okinaga Toshinori, Takeuchi Jun, Habu Manabu, Yoshiga Daigo, Yoshioka Izumi, Nishihara Tatsuji, Ariyoshi Wataru	4. 巻 512
2. 論文標題 Accumulation of hyaluronic acid in stromal cells modulates osteoclast formation by regulation of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 537 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.137	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 Ariyoshi Wataru, Usui Michihiko, Sano Kotaro, Kawano Aki, Okinaga Toshinori, Nakashima Keisuke, Nakazawa Kohji, Nishihara Tatsuji	4. 巻 41
2. 論文標題 3D spheroid culture models for chondrocytes using polyethylene glycol-coated microfabricated chip	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 187 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.187	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 Thongsiri Chuencheewit, Nagai-Yoshioka Yoshie, Yamasaki Ryota, Adachi Yoshiyuki, Usui Michihiko, Nakashima Keisuke, Nishihara Tatsuji, Ariyoshi Wataru	4. 巻 253
2. 論文標題 Schizophyllum commune -glucan: Effect on interleukin-10 expression induced by lipopolysaccharide from periodontopathic bacteria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Carbohydrate Polymers	6. 最初と最後の頁 117285 ~ 117285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carbpol.2020.117285	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 Hara Shiika, Nagai-Yoshioka Yoshie, Yamasaki Ryota, Adachi Yoshiyuki, Fujita Yuko, Watanabe Kouji, Maki Kenshi, Nishihara Tatsuji, Ariyoshi Wataru	4. 巻 236
2. 論文標題 Dectin-1-mediated suppression of RANKL-induced osteoclastogenesis by glucan from baker's yeast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 5098-5107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30217	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 Ariyoshi Wataru, Hara Shiika, Koga Ayaka, Nagai-Yoshioka Yoshie, Yamasaki Ryota	4. 巻 26
2. 論文標題 Biological Effects of -Glucans on Osteoclastogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1982 ~ 1982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26071982	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15件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Wataru Ariyoshi, Michihiko Usui, Ryota Yamasaki, Yoshie Yoshioka, Sho Mitsugi, Aki Kawano, Keisuke Nakashima, Kohji Nakazawa, Tatsuji Nishihara
2. 発表標題 Evaluation of 3D spheroid culture models of ATDC5 cells in comparison to 2D monolayer cultures
3. 学会等名 Asia-Pacific Conference in Fukuoka 2019- International Symposium on Oral Education and Research in Kitakyushu (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有吉 渉
2. 発表標題 口腔感染症と全身疾患との関連
3. 学会等名 北九州インプラント研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 詩歌、有吉 渉、吉岡香絵、牧 憲司
2. 発表標題 パン酵母 - グルカンは破骨細胞分化を抑制する
3. 学会等名 第37回日本小児歯科学会大会 九州地方会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有吉 渉
2. 発表標題 口腔感染症における歯工学連携研究の応用
3. 学会等名 北九州小児歯科臨床研究会研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 沖田 楓、有吉 渉、吉岡香絵、山崎亮太、川野亜希、引地尚子
2. 発表標題 各培養条件下でのATDC5細胞株の軟骨細胞分化における細胞内シグナルの解析
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wichida Chaweewannakorn、有吉 渉、沖永敏則、牧 憲司、西原達次
2. 発表標題 Involvement of ameloblastin in the regulation of RANKL-induced osteoclast differentiation
3. 学会等名 第56回日本小児歯科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中尾優子、有吉 渉、沖永敏則、引地尚子、吉岡 泉、西原達次
2. 発表標題 破骨細胞支持能における内在性ヒアルロン酸の影響
3. 学会等名 第78回九州歯科学会総会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有吉 渉、沖永敏則、西原達次
2. 発表標題 Curd1anによるdectin-1の内在化とsykタンパクの分解を介した破骨細胞分化抑制機構
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 Wichida Chaweewannakorn、有吉 渉、沖永敏則、牧 憲司、西原達次
2. 発表標題 アモロラスチンの破骨細胞分化過程に及ぼす阻害効果
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 中尾優子、有吉 渉、引地尚子、沖永敏則、西原達次
2. 発表標題 内在性ヒアルロン酸が及ぼす破骨細胞支持能への影響について
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 原 詩歌、有吉 渉、京極絵美、牧 憲司
2. 発表標題 パン酵母 -グルカンによるRANKL誘導破骨細胞形成の抑制メカニズム
3. 学会等名 第58回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原 詩歌、有吉 渉、山崎亮太、吉岡香絵
2. 発表標題 Dectin-1 を介したパン酵母 -グルカンによる破骨細胞形成の抑制メカニズム
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沖田 楓、有吉 渉、吉岡香絵、山崎亮太、引地尚子
2. 発表標題 ATDC5 細胞株の軟骨細胞分化における細胞内シグナルの解析
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上桃子、川元龍夫、有吉 渉
2. 発表標題 タンパク分解系を介した TGF- $\beta$ 1 による破骨細胞分化支持能の負の制御機構の解明
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Thongsiri Chuencheewit、西原達次、有吉 渉
2. 発表標題 歯周病原性細菌由来 LPS に誘導される炎症応答に対する $\alpha$ -glucanの作用
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

[https://www.kyu-dent.ac.jp/research/lecture/infection\\_molecule](https://www.kyu-dent.ac.jp/research/lecture/infection_molecule)  
<https://imbkansen.wixsite.com/website>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------