

令和 2 年 4 月 28 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19638

研究課題名(和文) MRSA特異的な3D転換性DNAアプタマー型抗菌薬の構築と開発技術の確立研究

研究課題名(英文) Construction of MRSA-specific 3D convertible DNA antibacterial drug

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) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：高齢社会を迎え、誤嚥性肺炎を含めた肺炎により毎年国内で10万人が死亡している。肺炎の原因細菌は、黄色ブドウ球菌と肺炎球菌であるが、ともにMRSAとPRSPと別称が付くほどに薬剤耐性が深刻化している。そこで本研究では、一価イオン存在下で立方体構造へと3D転換するDNA配列を選出した。また、DNA配列の中から、各種のタンパク質と特異的に結合する配列(=アプタマー)も検索した。そして、MRSAの薬剤耐性タンパク質PBP2'に特異結合し、かつ一価イオン依存的に立方体化するDNA配列と連結させ、MRSAの抗菌因子を立体阻害するDNA製抗菌薬の作製に挑戦した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国のMRSA院内感染は深刻な状況であり、現在でも年間1万人以上が死亡していると推計されている。さらに、2050年以降は世界で毎年1000万人の耐性菌による感染死者が出るとWHOが警告している。しかし、新規抗菌薬の開発は困難さから世界中で停止し、挑戦するグループは殆ど存在しない。本研究で新規のMRSA治療薬の開発研究アイデアを発信できれば、世界的な研究を誘発することもあり得る。また、MRSA治療薬の素材としてDNAを活用する着想も、国内外へ波及する可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：pneumonia cause 100,000 deaths among the elderly with weak immunity in Japan every year. The major causative bacteria of pneumonia are Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae. And both bacteria have advanced drug resistance. Therefore, in this study, we selected a DNA sequence that changes its shape into a cubic structure in the presence of monovalent ions. We also searched the DNA sequences for sequences that specifically bind to various proteins which express bacterial surfaces. We then attempted to construct a DNA antibacterial drug that sterically inhibits the methicillin resistant Staphylococcus aureus antibacterial factor by binding to the DNA sequence in a monovalent ion-dependent manner.

研究分野：口腔細菌学

キーワード：MRSA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) に代表される薬剤耐性菌は、抗菌薬の開発と頻用によって出現してきた。しかも、耐性の出現サイクルは短縮化する傾向にあり、多剤耐性化も加速している。具体例を挙げると、新規抗菌薬の耐性菌出現期間は既に数年となっており、研究開始当初の時点でもスーパー耐性菌と称される超多剤耐性の NDM-1 型細菌は実用化薬の全てに耐性を獲得していた。そして、スーパー耐性菌は世界中に拡散し、近年では日本でも複数名の感染死者が発生した。それにも関わらず、抜本的な治療法は皆無であった。また、MRSA による国内の院内感染では、高齢者を中心に毎年 1 万人以上が死亡する緊急事態が生じていた。

研究開始当初の前年に閣議決定された「薬剤耐性アクションプラン」で警鐘されたように、国内外で新規抗菌薬の開発は停滞していた。その理由として、天然物や化学化合物ライブラリのスクリーニングが概ね完了し、新たな抗菌物質の発見が困難なこと、薬剤耐性菌の進化が早く、創薬のライフサイクルが短く開発コストが回収できないこと、等が挙げられていた。一方で、本研究では抗菌薬開発の素材を既存ライブラリに求めるのではなく、全ての生物が保有する DNA に求めた。既報あるいは未知、さらには将来の耐性因子も構成素材はタンパク質である。生物のタンパク質は、全て DNA を鋳型に合成されることから、DNA と結合する領域を有する。言い換えると、薬剤耐性因子のタンパク質には、特異結合する DNA 配列が 1 つ以上存在するはずである。時を同じくして、分担研究者の 1 名は、一価陽イオン存在下で直鎖から立方体へ構造転換する DNA 配列が存在することを示唆していた。そこで本研究チームでは、MRSA の薬剤耐性因子のタンパク質へ特異結合させた DNA を一価陽イオンで立体化し、細菌の生存機能に構造障害を起こさせる新規抗菌薬を検索する目標を立てた。

2. 研究の目的

2014 年 9 月 アメリカ合衆国大統領府は、「薬剤耐性 MRSA 等の対策」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、MRSA 等の耐性菌対策を重要政策に据えた。その後、4 月には「薬剤耐性アクションプラン」が閣議決定され、6 月の伊勢志摩サミットでは MRSA 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 MRSA 等の耐性菌対策が採り上げられた。そして、これら一連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。背景にあるのは、耐性菌の増加に伴い、感染死亡者が年々増加している現状であった。一方で、わが国の医歯薬学分野では、腫瘍や再生医療等の特定分野に研究費と人材が集中し、海外でも耐性菌の新規治療薬の開発が停止しているという問題に直面していた。そこで、本研究では、DNA を素材とすることで、副反応の可能性が低く、配列の多様性と変更の簡便さに富み、作用の新メカニズムと更新性が期待でき、安価で安定な抗菌薬開発に挑戦することにした。

3. 研究の方法

本研究は、二カ年の計画にて遂行した。国内院内感染の約 9 割を占める薬剤耐性菌 MRSA を対象に選び、かつ MRSA の主要な耐性因子 PBP2' に治療標的を絞った。DNA 製の抗菌薬を作製し、*in vitro* と *in vivo* の両実験系で効果測定と副反応の検証を実施し、DNA 製抗菌薬の構築サイクルの確立を目指した。詳細方法を以下に記す。

(1) 約 40 塩基長の DNA 鎖を網羅的に人工合成した。その際に、後の配列決定実験を考慮し、M13 ユニバーサル配列から成るシークエンスプライマータグを DNA 鎖の両端に付加し、DNA アプタマーライブラリとした。具体的には、フォワードシークエンスプライマータグとしては 5' - GTAAAACGACGGCCAGT - 3' を付加し、リバースシークエンスプライマータグとして 5' - CAGGAAACAGCTATGAC - 3' を付加した。

(2) 薬剤感受性の通常型の黄色ブドウ球菌を基に、ノーマルな PBP の組換えタンパク質を His-Tag 型にて作製した。併せて MRSA を基に、薬剤耐性に変異した PBP2' の組換えタンパク質も His-Tag 型にて作製し、それぞれを His-Tag 精製用の Ni-NTA アフィニティーカラムに吸着させておいた。具体的なそれぞれのプライマー配列は、5' - CGCGGGATCCTATGCTTCCAAAGATAAAGA - 3' と 5' - CCCAAGCTTGCTTCACTGTTTTGTTATTC - 3' とした。PCR による増幅断片は、PBP2' コード遺伝子の 67~2007 bp (終止コドン TAA を含む) までの 1974 bp であった。結果として、PBP2' のシグナル配列無しのアミノ酸残基 23~668 番目までを組換え体として発現させた。

(3) DNA アプタマーライブラリをノーマルの PBP を結合させた Ni-NTA アフィニティーカラムに通した後、未反応画分を耐性因子 PBP2' を結合済みの Ni-NTA アフィニティーカラムと反応させた。吸着した DNA は、シークエンスタグを利用して塩基配列決定した。そして、この一連ステップを 20 以上回繰り返すことで、PBP2' へ特異結合する DNA 群を配列データと共にプールした。

(4) 一価陽イオン存在下で直鎖から立方体へ構造転換する DNA 配列 (規則的な G リッチ配列) を PBP2' 結合 DNA 群に順次付加し、DNA 製抗菌薬候補群としていった。得られた DNA 製抗菌薬候補群に対し、収集した MRSA 株および組換え PBP2' タンパク質を作用させ、Biacore 解析を行う

た。DNA 製抗菌薬候補群の中から、MRSA および組換え PBP2' と結合性の高い分子を選出し、順次、DNA 製抗菌薬候補の MRSA に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を二段階希釈法で測定した。そして、最小発育阻止濃度に優れた DNA 製抗菌薬候補を MRSA 感染マウスに投与し、生存率を観察した。併せて血液を採取し、血中の残存 MRSA 数をコロニー培養法で計測した。同時に、抗 DNA 抗体価は ELISA 解析し、サイトカインの増減は Luminex 装置で多検体同時解析した。血液中の投与 DNA 残留については、M13 ユニバーサルシーケンスタグを利用して PCR 検出した。

4. 研究成果

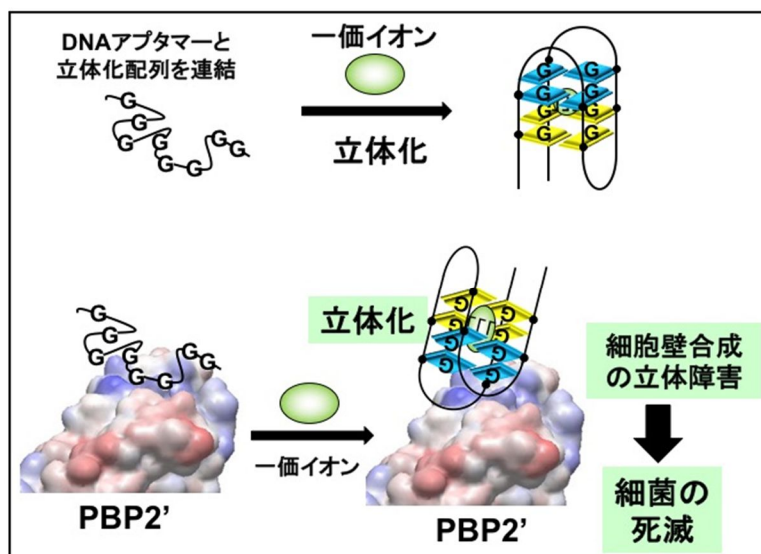
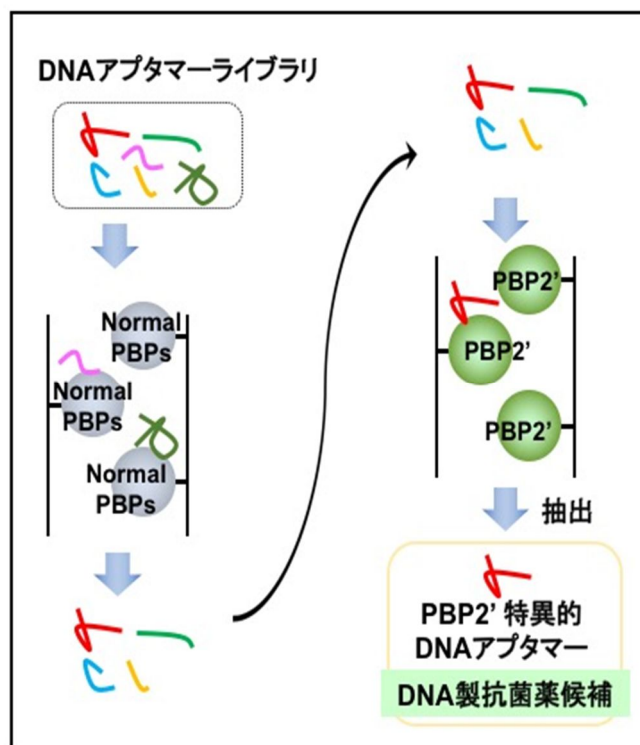
DNA は、タンパク質合成に関わる転写領域を有するほか、酵素タンパク質による DNA 複製および修復を受けるためのタンパク質結合配列を保有する。そして DNA の結合特異性は、標的タンパク質との相互配列により規定される。本計画では、MRSA のペニシリン耐性を担う PBP2' タンパク質 (変異型) と薬剤感受性の黄色ブドウ球菌の PBP タンパク質 (ノーマル型) をヒスチジンタグの組換え体として発現させ、同タグ精製のアフィニティーカラムにそれぞれ吸着させた (右上図)。

網羅的に人工合成した約 40 塩基の DNA 配列を PBP カラムで吸着し過ぎた後、未反応 DNA 液を PBP2' カラムに吸着させることで、「PBP2' 特異的な DNA アプタマー群」を得た。この DNA アプタマーには M13 ユニバーサルプライマーの配列を含ませることで、in vitro および in vivo 実験での高感度検出ができる工夫も凝らしているうえ、簡便に PCR 増幅ができるようにもしている。

続いて、一価の陽イオン依存的に立方体構造へと変化する DNA 配列群を検索後 (規則的な G リッチ配列)、PBP2' 特異的な DNA アプタマーと連結し、「DNA 素材の MRSA 抗菌薬候補群」とした (右下図)。MRSA 菌体に DNA 製抗菌薬候補群を添加し、Biacore を用いて相互親和性を解析し、最も強固に結合する DNA 製抗菌薬候補を決定した。次に、選出した DNA 製抗菌薬を MRSA に添加し、K⁺ならびに Ca²⁺イオン存在下での MRSA の最小発育阻止濃度 (MIC) を二段階希釈法にて算出した。In vitro で MRSA 殺菌効果が検証できた配列は、マウス MRSA 感染モデルにおいて DNA 製抗菌薬候補の MIC を測定した。併せて、抗 DNA 抗体やサイトカインの異常増減を ELISA 法ならびに Luminex 装置で計測した。また、生体内での DNA 残存日数も調べた。以降は同様の手法で、他の薬剤耐性タンパク質に特異作用する DNA 配列を検索し集積を行った。以上の研究成果の発表論文リストは、次々頁以降の「5. 主な発表論文等」に記載した。

本報告書を作成している 2020 年 4 月時点において、国内外の新規抗菌薬開発の特許出願ならびに論文検索を実施したところ、新規抗菌薬開発の研究は 17 のグループで進められていることが明らかとなった。しかし、それらは全てラクタマーゼを阻害する着想であり、MRSA の耐性進化を予見すると心許ない。

その一方で本研究では、DNA を素材とすることにより副反応の可能性が低く、耐性進化に合わせ DNA 配列を変更するだけで薬剤標的を変更できる簡便さに富み、安価で安定な MRSA 用の新抗菌薬の開発に挑戦することとした。それでも、1 世代が 50~100 年のヒトに対し、細菌の 1 世代は概ね 15~30 分であり、このような細菌の世代交代と形質獲得の進化スピードに対抗する術として、ヒトの手と頭脳だけで行った本研究では未だ不十分と予測される。そこで、耐性の進化と変



化は必ず生じるとの前提に立ち、人工知能 AI の自動化ディープラーニングによる予測開発も試みることが必要になると推察する。過去 100 年の細菌学研究では対応不可能な薬剤耐性菌問題であるからこそ、過去に例がない新たな創薬素材 (DNA) と新たな創薬ツール (AI) で挑戦すべきであるという将来研究への考察を行うに至っている。今後はさらに、AI 等を活用し、将来の発生が懸念される新たな耐性機構を持つ MRSA までを *in vitro* および *in silico* で推測し、それらに対する DNA 素材の新規抗菌薬を予測開発する AI アルゴリズムを確立する研究へと繋がることを期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0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 Amyl-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 2018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 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 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 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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2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 口腔および上気道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
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

〔図書〕 計5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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	中馬 吉郎 (Chuman Yoshiro) (40372263)	新潟大学・自然科学系・准教授 (13101)	
研究分担者	土門 久哲 (Domon Hisanori) (00594350)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	前川 知樹 (Maekawa Tomoki) (50625168)	新潟大学・医歯学系・研究教授 (13101)	
研究分担者	米澤 大輔 (Yonezawa Daisuke) (90711896)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	