

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03858

研究課題名（和文）薬剤耐性肺炎球菌のin vivo MS解析とキューブ型DNA抗菌薬の開発研究

研究課題名（英文）In vivo MS analysis of drug-resistant pneumococci and research on the development of new antibacterial drugs

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） 11,800,000円

研究成果の概要（和文）：誤嚥性肺炎に代表される肺炎は、薬剤耐性菌の増加により重症化している。申請者は、好中球と病原細菌のせめぎ合いを独自に解析してきた。本研究では、未だ詳細不明なin vivoにおける耐性肺炎球菌による肺炎の重症化機構を解析し、耐性菌による肺炎の治療基盤構築を目指した。具体的には、耐性肺炎球菌の肺感染マウス系を確立後、肺胞中の耐性菌とマウスの両分子群をiTRAQ-MS/MS法で網羅同定した後、耐性菌とマウスの両分子群の動態を多分子同時解析装置で詳細分析した。そして、肺炎の重症化に関与する分子を治療標的として選出し、耐性肺炎球菌の病原因子のみを特異的に制御する等の抗菌薬を選出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢社会の到来および薬剤耐性菌の増加により、誤嚥性肺炎や肺炎の患者数・死亡者数が急増している。そして、現行の肺炎球菌ワクチンには30%未満の防御効果しかないことが、最新知見で明らかとなっている。さらには、切札の抗菌薬も奏効しないことが世界的に報告されつつある。そこで、数年前から厚生労働省は、周術期患者の口腔清掃に保険点数を新設し、誤嚥性肺炎の予防を図る取組を推進している。しかしながら、歯ブラシ等による口腔清掃以外の誤嚥性肺炎や薬剤耐性肺炎球菌への対応は国内外で進んでおらず、国民健康の観点から、薬剤耐性肺炎球菌を制御する新たな基礎研究や創薬研究が必須と考えた。

研究成果の概要（英文）：Pneumonia and aspiration pneumonia are becoming more severe due to the increase in drug-resistant bacteria. The applicant has independently analyzed the conflict between neutrophils and pathogenic bacteria. In this study, we aimed to analyze the mechanism of aggravation of pneumonia caused by resistant pneumococci in vivo, which is still unclear in detail, and to establish a basis for the treatment of pneumonia caused by resistant bacteria. Specifically, after establishing a lung-infected mouse strain with resistant pneumococci, we comprehensively identified both the resistant bacteria and mouse molecular groups in the alveoli using the iTRAQ-MS/MS method. The dynamics of the reaction were analyzed in detail using a multi-molecule simultaneous analysis device. We then selected molecules involved in the aggravation of pneumonia as therapeutic targets, and selected antibacterial agents that specifically control only the pathogenic factors of resistant pneumococci.

研究分野：口腔細菌学

キーワード：Streptococcus pneumoniae

1. 研究開始当初の背景

近年、国内の肺炎死亡者は毎年1万人ずつ増加し、昨年度は13万人以上の死者が報告された。中でも、歯科領域と密接に関連する誤嚥性肺炎の死者数増加が特に著しく、昨年度から厚生労働省の統計データにおいて、誤嚥性肺炎の死者統計が新設されることになった。集計初年度にも関わらず、誤嚥性肺炎の死亡者が3.5万を超え、死因7位となったことは、国民健康の観点から看過できない事態といえる(「日本人の死因順位」, 厚生労働省人口動態統計, 2018)。その理由を解明するため、肺炎および誤嚥性肺炎の主たる起因菌である肺炎球菌に着目し、最新の薬剤耐性動態を調査した。市中患者から分離した約2600株の肺炎球菌について解析したところ、国内外の既報通りペニシリン耐性菌は約40%であった。さらに、マクロライド耐性菌が80%を超えること、およびキノロン耐性を含む多剤耐性菌も散見されることが新たに明らかとなった(J. Infect. Chemother., 2019; 責任著者 寺尾)。つまり、誤嚥性肺炎に代表される市中肺炎は、既に現行の抗菌薬では治療困難となっていることを示唆している。このような薬剤耐性菌による感染症の難治化に伴う重症化は、世界規模で多発しており、WHO ならびに国連の最新試算では、現行の抗菌薬以外の対策が考案できなければ、2050年以降は毎年1000万人の死者が出ると予測されている。そこで本申請研究では、未だ詳細不明な *in vivo* における耐性肺炎球菌による肺炎の重症化機構を分子解析し、耐性菌肺炎の治療基盤を構築することとした。

2. 研究の目的

誤嚥性肺炎に代表される肺炎は、薬剤耐性菌の増加により重症化している。日本政府・WHO 等は、耐性菌による肺炎の制御を人類の最重要課題と定めている。申請者は、好中球と病原細菌のせめぎ合いを独自に解析してきた。その結果、肺炎球菌だけが自己溶菌する細菌であり、溶菌で漏出する細菌分子を活用して免疫系を無力化し、組織傷害を果たすという *in vitro* での知見を得た。本研究では、未だ詳細不明な *in vivo* における耐性肺炎球菌による肺炎の重症化機構を解析し、耐性菌による肺炎の治療基盤を構築する。具体的には、耐性肺炎球菌の肺感染マウス系を確立後、肺胞中の耐性菌とマウスの両分子群を iTRAQ-MS/MS 法で網羅同定した後、耐性菌とマウスの両分子群の動態を多分子同時解析装置で詳細分析する。そして、肺炎の重症化に関与する分子を治療標的として選出し、萌芽研究の *in vitro* 系で確立し、*in vivo* 系において耐性肺炎球菌の病原因子のみを特異的に制御する抗菌薬の開発あるいは選出を行う。

3. 研究の方法

国内外のマウス肺炎モデルでは、腹腔内に病原菌を接種しており、ヒト肺炎の臨床病態を再現しているとは言い難い。そこで本研究では、マウス専用のマイクロスプレイヤーに加え、LED 付きファイバースコープを準備し、明視下にて再現性高く肺炎球菌をマウスに経気道感染させる系を確立させた。次いで、肺炎モデル高齢マウスの肺胞洗浄液を採取し、iTRAQ-MS/MS 解析を実施した。iTRAQ-MS/MS 法では、実験グループ間の MS 同定分子群をそれぞれ定量比較することができる。この特性を活かし、耐性菌のマウス感染により、有意に増減する耐性菌側とマウス側の分子をそれぞれ網羅選出した。同定した耐性菌の組換えタンパクは、大腸菌発現系およびブレビバチルス系にて作製を行った。続いて、現有設備の Biacore にて分子間相互作用解析および Western blot および ELISA にて、詳細解析を実施した。

上述の通り、肺炎の主な原因菌である肺炎球菌は、抗菌薬に対する抵抗力を獲得し、肺炎治療において大きな障害となっている。しかしながら、臨床現場においては、マクロライド系薬は依然として肺炎球菌感染症に対して有効であることも報告されている。本研究では、この相反する理由について分子レベルで解析を試みた。

4. 研究成果

iTRAQ-MS/MS 法で網羅同定した後、耐性菌とマウスの両分子群の動態を多分子同時解析装置で詳細分析した結果、*in vitro* 培養系とは異なり、図1の様な肺炎球菌分子群が検出された。

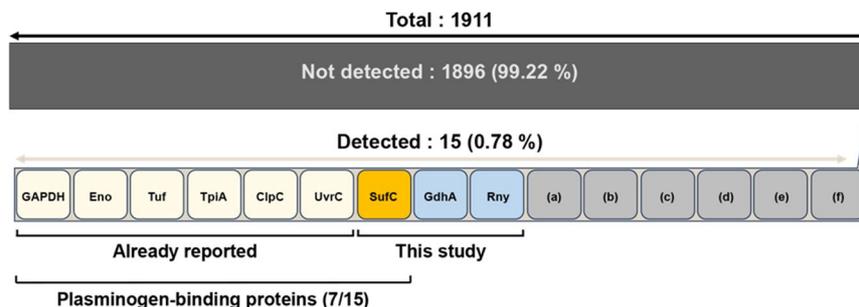


図1 マウス肺炎モデルの肺胞洗浄液 iTRAQ-MS/MS 解析結果

すなわち、肺炎球菌は、ゲノム解析において 1,911 の分子をコードすると推察されるが、in vivo 感染系の iTRAQ-MS/MS 解析では、宿主肺胞では 15 の分子しか検出されなかった。図 1 の結果から、検出された 15 の肺炎球菌分子は、宿主の肺感染時に病原因子として機能する可能性が推察された。

ここで臨床で、マクロライド耐性肺炎球菌にマクロライド系薬を使用しても治療効果を得られる理由として、マクロライド系薬が肺炎球菌を殺菌できなくとも、その病原因子を低下させるという仮説を立てた。図 1 で得られた肺炎球菌の病原因子を含めた対象分子群について、この仮説を検証する実験を進めた。まず、マクロライド耐性肺炎球菌にマクロライド系薬を添加して培養し、その培養液をヒト免疫細胞に作用させ、誘導される炎症の程度を比較した。マクロライド系薬を添加培養した菌液により誘導される炎症の程度は、比較群と比べ低いことが示された。

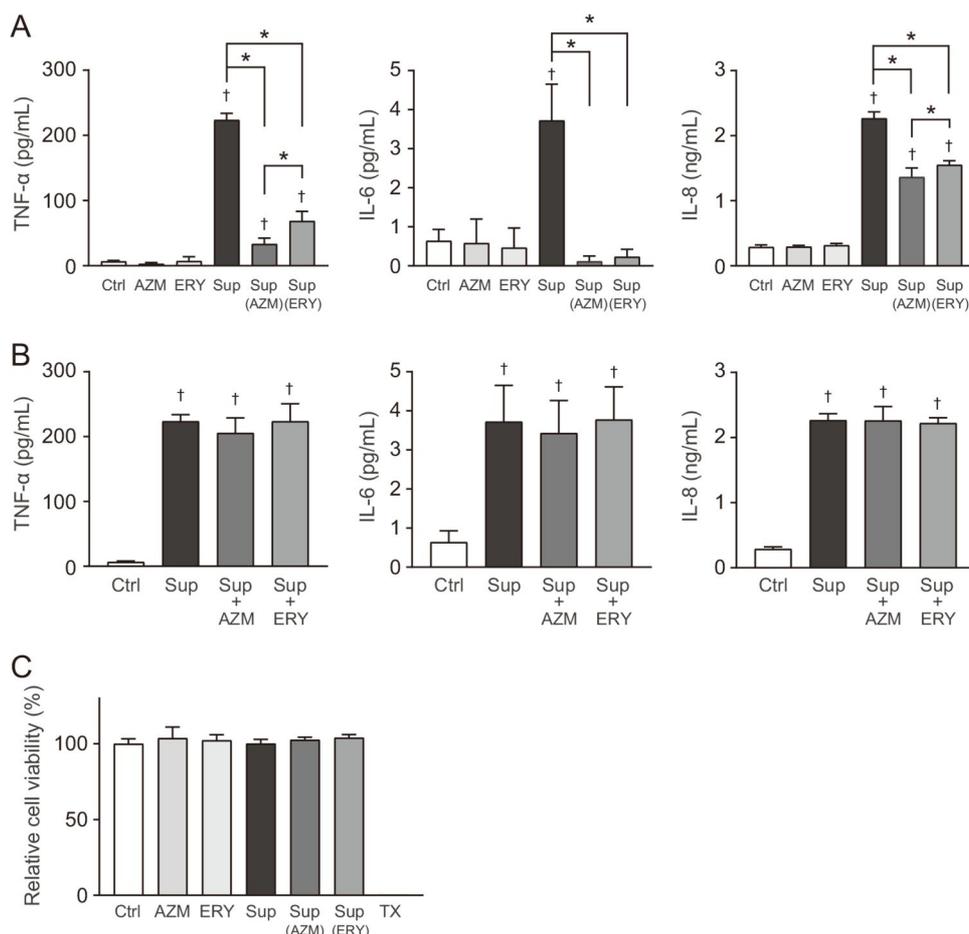


図 2 マクロライド系薬を添加したマクロライド耐性肺炎球菌の炎症惹起作用

肺炎球菌は、ペプチドグリカンやリポタンパク質を放出することで、TLR シグナルを介し免疫細胞に炎症を引き起こすことが報告されている。そこで、マクロライド系薬を添加培養した菌液に、これら炎症誘導物質がどの程度含まれるかを解析した。その結果、マクロライド系薬はペプチドグリカンおよびリポタンパク質のどちらの産生量も低下させることが示された(図 3, 図 4)。

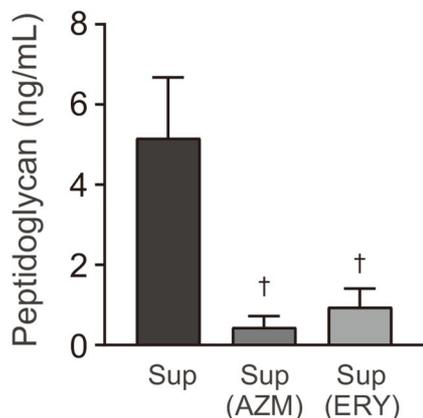


図 3 マクロライド系薬を添加したマクロライド耐性肺炎球菌のペプチドグリカン産生量

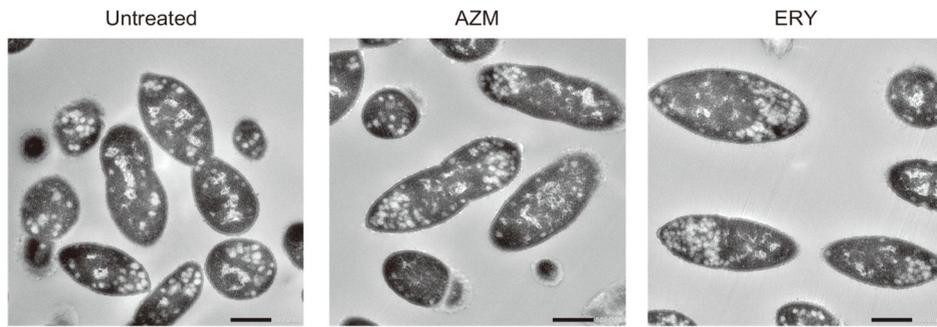


図4 マクロライド系薬を添加したマクロライド耐性肺炎球菌の形質変化

本研究では、マクロライド系薬が肺炎球菌のペプチドグリカンおよびリポタンパク質等の炎症誘導物質産生を抑制することを明らかにした(図5)。

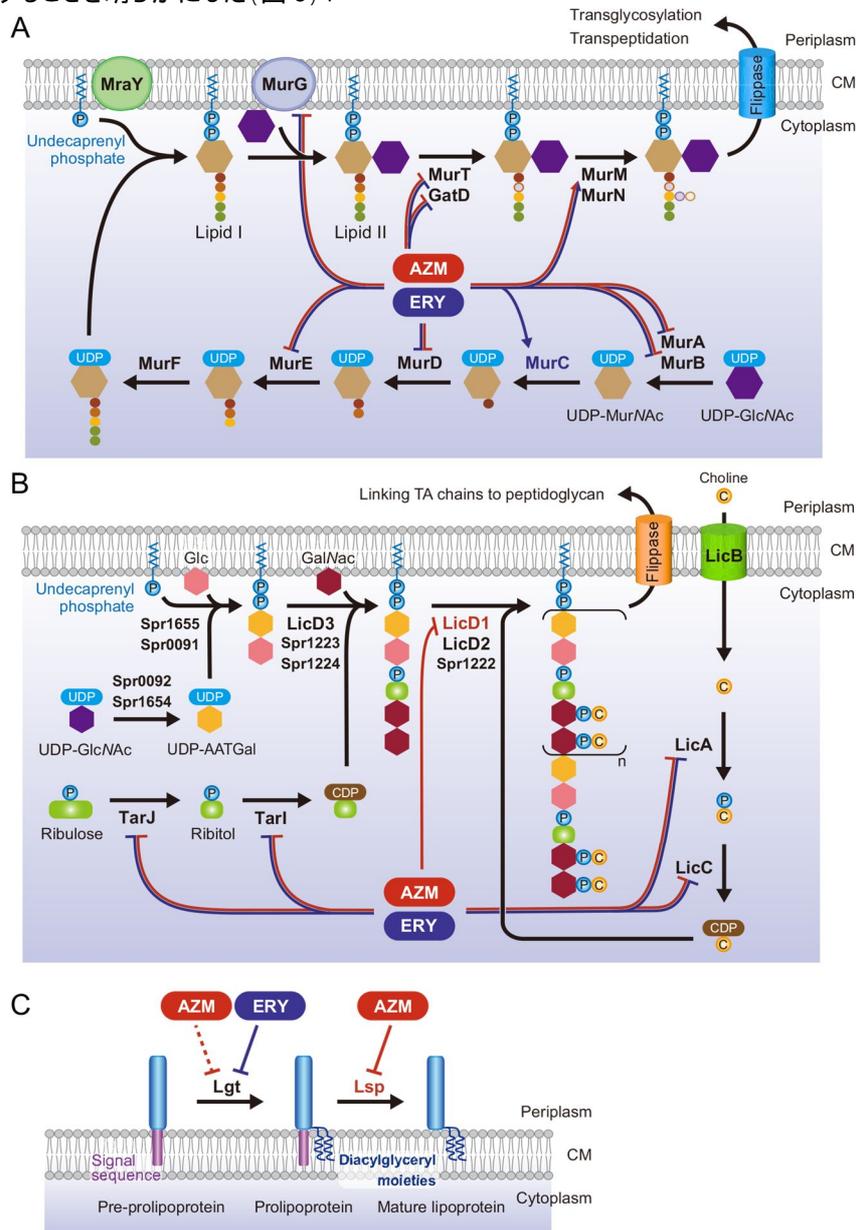


図5 マクロライド系薬は肺炎球菌ペプチドグリカンやリポタンパク質等の産生を抑制する

一方、薬剤耐性化の観点から、肺炎に対して積極的にマクロライド系薬を投与していくのは現実的ではないと考えられる。そこで、萌芽研究において、抗菌作用を除去し、耐性菌を生み出しにくいマクロライド誘導体を分子設計し、新たな肺炎治療薬の開発を行った。その成果については、科研費課題番号22K19614の報告書にて全容を報告している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Takizawa F, Domon H, Hiyoshi T, Tamura H, Shimizu K, Maekawa T, Tabeta K, Ushida A, Terao Y	4. 巻 18(4)
2. 論文標題 Ozone ultrafine bubble water exhibits bactericidal activity against pathogenic bacteria in the oral cavity and upper airway and disinfects contaminated healthcare equipment.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0284115
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama S, Yasui Y, Sasagawa K, Domon H, Terao Y	4. 巻 67(2)
2. 論文標題 Pneumococcal proteins ClpC and UvrC as novel host plasminogen binding factors.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 99-104
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, Sirisereephap K, Isono T, Hirayama S, Hiyoshi T, Sasagawa K, Takizawa F, Maeda T, Terao Y, Tabeta K	4. 巻 16(2)
2. 論文標題 Erythromycin restores osteoblast differentiation and osteogenesis suppressed by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 303
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiyoshi T, Domon H, Maekawa T, Tamura H, Isono T, Hirayama S, Sasagawa K, Takizawa F, Tabeta K, Terao Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Neutrophil elastase aggravates periodontitis by disrupting gingival epithelial barrier via cleaving cell adhesion molecules.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8159
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama S, Domon H, Hiyoshi T, Isono T, Tamura H, Sasagawa K, Takizawa F, Terao Y	4. 巻 12(6)
2. 論文標題 Triosephosphate isomerase of Streptococcus pneumoniae is released extracellularly by autolysis and binds to host plasminogen to promote its activation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1206-1219
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sirisereephap K, Maekawa T, Tamura H, Hiyoshi T, Domon H, Isono T, Terao Y, Maeda T, Tabeta K	4. 巻 23(10)
2. 論文標題 Osteoimmunology in periodontitis: Local proteins and compounds to alleviate periodontitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5540
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ibano N, Inada E, Otake S, Kiyokawa Y, Sakata K, Sato M, Kubota N, Noguchi H, Iwase Y, Murakami T, Sawami T, Kakiyama Y, Maeda T, Terunuma M, Terao Y, Saitoh S	4. 巻 11(20)
2. 論文標題 The role of genetically modified human feeder cells in maintaining the integrity of primary cultured human deciduous dental pulp cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6087
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Isono T, Hirayama S, Domon H, Maekawa T, Tamura H, Hiyoshi T, Sirisereephap K, Takenaka S, Noiri Y, Terao Y	4. 巻 0
2. 論文標題 Degradation of EGFR on lung epithelial cells by neutrophil elastase contributes to the aggravation of pneumococcal pneumonia.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry, in press	6. 最初と最後の頁 0
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama S, Domon H, Hiyoshi T, Isono T, Tamura H, Sasagawa K, Takizawa F, Terao Y	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Triosephosphate isomerase of Streptococcus pneumoniae is released extracellularly by autolysis and binds to host plasminogen to promote its activation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	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 Sasagawa K, Domon H, Sakagami R, Hirayama S, Maekawa T, Isono T, Hiyoshi T, Tamura H, Takizawa F, Fukushima Y, Tabeta K, Terao Y	4. 巻 10(12)
2. 論文標題 Matcha green tea exhibits bactericidal activity against Streptococcus pneumoniae and inhibits functional pneumolysin.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 1550
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, Isono T, Hiyoshi T, Tamura H, Sasagawa K, Maekawa T, Hirayama S, Yanagihara K, Terao Y	4. 巻 9(2)
2. 論文標題 Clarithromycin inhibits pneumolysin production via downregulation of ply gene transcription despite autolysis activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e00318-21
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, Hirayama S, Isono T, Sasagawa K, Yonezawa D, Takahashi N, Oda M, Maeda T, Tabeta K, Terao Y	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
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, Terao Y	4. 巻 11
2. 論文標題 The role of neutrophils and neutrophil elastase in pneumococcal pneumonia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol.	6. 最初と最後の頁 615959
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, Isono T, Furuta K, Kaito C, Terao Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Proteolytic cleavage of HLA class II by human neutrophil elastase in pneumococcal pneumonia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2432
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 Matsugishi A, Aoki-Nonaka Y, Yokoji-Takeuchi M, Yamada-Hara M, Mikami M, Hayatsu M, Terao Y, Domon H, Taniguchi M, Takahashi N, Yamazaki K, Tabeta K	4. 巻 121(1)
2. 論文標題 Rice peptide with amino acid substitution inhibits biofilm formation by Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 104956
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 MacLeod T, Ainscough JS, Hesse C, Konzok S, Braun A, Buhl A, Wenzel J, Bowyer P, Terao Y, Herrick S, Wittmann M, Stacey M	4. 巻 33(11)
2. 論文標題 The proinflammatory cytokine IL-36 is a global discriminator of harmless microbes and invasive pathogens within epithelial tissues.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 108515
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 Isono T, Domon H, Nagai K, Maekawa T, Tamura H, Hiyoshi T, Yanagihara K, Kunitomo E, Takenaka S, Noiri Y, Terao Y	4. 巻 15(10)
2. 論文標題 Treatment of severe pneumonia by hinokitiol in a murine antibiotic-resistant pneumococcal pneumonia model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 240329
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, Tamura H, Domon H, Hiyoshi T, Isono T, Yonezawa D, Hayashi N, Takahashi N, Tabeta K, Maeda T, Oda M, Ziogas A, Alexaki VI, Chavakis T, Terao Y, Hajishengallis G	4. 巻 5(15)
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 136706
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 Oda M, Kurosawa M, Yamamoto H, Domon H, Takenaka S, Osumi T, Maekawa T, Yamasaki N, Terao Y	4. 巻 64(7)
2. 論文標題 Sulfated vizantin inhibits biofilm maturation by Streptococcus mutans.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 493-501
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 Habuka R, Aizawa Y, Izumita R, Domon H, Terao Y, Takihara H, Okuda S, Saitoh A	4. 巻 222(4)
2. 論文標題 Innate immune responses in serum and cerebrospinal fluid from neonates and infants infected with parechovirus-A3 or enteroviruses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 681-689
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 Suzuki Y, Ohsumi T, Isono T, Nagata R, Hasegawa T, Takenaka S, Terao Y, Noiri Y	4. 巻 336(2)
2. 論文標題 Effects of sub-minimum inhibitory concentration of chlorhexidine gluconate on development of in vitro multi-species biofilms. Biofouling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biofouling	6. 最初と最後の頁 146-158
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, Hiyoshi T, Terao Y:	4. 巻 2210
2. 論文標題 Animal model of periodontitis 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) 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, Yonezawa D, Kunitomo E, Tabeta K, Terao Y	4. 巻 112(4)
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 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 104679
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 Hasegawa T, Takenaka S, Ohsumi T, Ida T, Ohshima H, Terao Y, Traithawit N, Maeda T, Noiri Y	4. 巻 24(2)
2. 論文標題 Effect of a novel glass ionomer cement containing flour-zinc-silicate fillers on biofilm formation and dentin ion incorporation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Oral Investig	6. 最初と最後の頁 963-970
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, Hiyoshi T, Maekawa T, Yonezawa D, Tamura H, Kawabata S, Yanagihara K, Kimura O, Kunitomo E, Terao Y	4. 巻 63
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 2020年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	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) 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 Ohsumi T, Takenaka S, Sakaue Y, Suzuki Y, Nagata R, Hasegawa T, Ohshima H, Terao Y, Noiri Y	4. 巻 20
2. 論文標題 Adjunct use of mouth rinses with a sonic toothbrush accelerates the detachment of a Streptococcus mutans biofilm: an in vitro study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 161
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15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 滝澤史雄, 土門久哲, 前川知樹, 牛田晃臣, 平山 悟, 日吉 巧, 田村 光, 磯野俊仁, 笹川花梨, 樋渡 忠, 瀬戸光一, 寺尾 豊, 多部田康一
2. 発表標題 オゾンウルトラファインバブル水による口腔細菌に対する殺菌作用
3. 学会等名 第65回春季歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土門久哲, 磯野俊仁, 日吉 巧, 田村 光, 笹川花梨, 前川知樹, 平山 悟, 原克紀, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎球菌ニューモリシンの発現に対するマクロライドの作用解析.
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平山 悟, 土門久哲, 日吉 巧, 磯野俊仁, 田村 光, 笹川花梨, 滝澤史雄, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎球菌トリオースリン酸イソメラーゼは宿主プラスミノゲンに結合し活性化を促進する.
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺尾 豊
2. 発表標題 身の回りのウイルスや細菌について.
3. 学会等名 特別支援学校総合学習, 茨城県立霞ヶ浦聾学校 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹川花梨, 土門久哲, 平山 悟, 前川知樹, 磯野俊仁, 日吉 巧, 田村 光, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎球菌に対する抹茶成分の作用解析.
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 光, 土門久哲, 日吉 巧, 前田健康, 多部田康一, 寺尾 豊, 前川知樹
2. 発表標題 エリスロマイシンのDeI-1誘導による骨免疫制御作用の解析.
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯野俊仁, 土門久哲, 前川知樹, 田村 光, 日吉 巧, 柳原克紀, 國友栄治, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎球菌性肺炎モデルマウスにおけるヒノキチオール気管内投与の治療効果.
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日吉 巧, 土門久哲, 前川知樹, 田村 光, 米澤大輔, 多部田 康一, 寺尾 豊
2. 発表標題 中球エラストラーゼによる歯周病重症化メカニズム解析と新規治療法への応用.
3. 学会等名 令和2年度新潟歯学会第2回例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tamura H, Maekawa T, Domon H, Hiyoshi T, Isono T, Yonezawa D, Maeda T, Terao Y, Tabeta K
2. 発表標題 Erythromycin regulates bone metabolism through induction of Del-1.
3. 学会等名 第63回秋季日本歯周病学会学術大会
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 好中球エラストラ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回秋季日本歯周病学会学術大会
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De1-1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
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
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
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回春季歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺尾 豊, 笹川花梨, 坂上莉奈, 磯野俊仁, 土門久哲
2. 発表標題 抹茶を用いた肺炎の予防・治療研究.
3. 学会等名 抹茶と健康研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計13件

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 103
3. 書名 パーフェクトマスター 口腔微生物学・免疫学 第2版	

1. 著者名 寺尾 豊 (編集・分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 315
3. 書名 口腔微生物学・免疫学 第5版第2刷	

1. 著者名 寺尾 豊 (分担執筆)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 354
3. 書名 微生物学・歯科衛生士書き込み式学習ノート1 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 2023年版	

1. 著者名 寺尾 豊 (編集・分担執筆)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 0
3. 書名 歯科衛生学シリーズ 微生物学 第2版	

1. 著者名 寺尾 豊 (分担執筆)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 0
3. 書名 標準微生物学 第15版	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2021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 改訂第3刷	

1. 著者名 寺尾 豊 (分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 315
3. 書名 口腔微生物学・免疫学 第5版	

1. 著者名 寺尾 豊 (分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 302
3. 書名 微生物学・歯科衛生士書き込み式学習ノート1 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 第2版 改訂第3刷	

1. 著者名 寺尾 豊 (分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 302
3. 書名 微生物学・歯科衛生士書き込み式学習ノート2 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 第2版 改訂第3刷	

1. 著者名 寺尾 豊 (分担執筆)	4. 発行年 2020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 改訂第6刷	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2020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 改訂第2刷	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Fragrance Journal	5. 総ページ数 70
3. 書名 Aroma Research : ヒノキチオール の 肺炎および歯周病 に対する 効果	

1. 著者名 寺尾 豊	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本産天然精油連絡協議会	5. 総ページ数 30
3. 書名 和香通信 : 薬剤耐性 (AMR) 肺炎球菌による肺炎 に対する ヒノキチオール の 治療効果	

〔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・研究教授 (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)	

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