

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09903

研究課題名（和文）肺炎重症化因子のプロテオーム解析を基盤とする創薬研究への展開

研究課題名（英文）Drug discovery research based on proteome analysis of factors causing severe pneumonia

研究代表者

土門 久哲（Domon, Hisanori）

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：00594350

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本申請研究では「肺炎重症化機序の統合的な解明」を目標に掲げ、肺炎球菌を気管支に感染させたマウスおよび未感染マウスより肺胞洗浄液を採取し、iTRAQ試薬を用いてタンパク質発現・相対定量解析を行った。その結果、複数の肺炎球菌由来タンパク質および1,000種類以上の宿主タンパク質を同定した。同定した肺炎球菌由来タンパク質のうち、TpiAは、プラスミノゲンと結合して活性化を促進し、細胞外マトリックスを分解することを発見した。続いて、同定した宿主タンパク質のうち、MHCクラスIと上皮成長因子受容体が好中球エラスターゼにより分解され、肺炎の増悪化に関連することを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、肺炎の重症化に関わる分子機構を解明し、肺炎（Pneumonia）をヒトと細菌の両側面から統合的に検索する“Pneumonia-omics”研究領域を開拓した。本研究成果を基盤とし、薬剤耐性の有無に関わらない新規の肺炎制御法を開発する予定である。肺炎球菌感染症を軽症化・治療補助する薬剤開発の提案ができれば、わが国において5,000億円以上の医療費が削減されると推計される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this research project is to comprehensively elucidate the mechanisms underlying the progression of severe pneumonia. To achieve this, bronchoalveolar lavage fluid was collected from mice intratracheally infected with *Streptococcus pneumoniae*, as well as from uninfected mice, and proteome analyses were performed using iTRAQ. As a result, we identified multiple pneumococcal proteins and over 1,000 different host proteins. Among these pneumococcal proteins, we found that TpiA binds to plasminogen and promotes its activation, leading to the degradation of the extracellular matrix. Among host proteins, we reported that MHC class I and epidermal growth factor receptor were degraded by neutrophil elastase, which may be associated with the exacerbation of pneumococcal pneumonia.

研究分野：細菌学

キーワード：誤嚥性肺炎 肺炎球菌 Pneumoniae-omics解析 プロテアーゼ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国の肺炎による死亡数は年間約 13 万であり、特に高齢者で増加し続けている。高齢者における肺炎の発症原因のうち、約 8 割に誤嚥の関与があると報告されており、歯科における肺炎研究も重要であると期待されている。主たる肺炎の起原菌は肺炎球菌であるが、薬剤耐性化が進行し、治療において大きな障害となっている。

細菌感染症において、好中球は細菌を最初に貪食排除することで感染の最前線で働く。しかしながら、肺炎球菌性肺炎の場合、好中球が肺組織に大量に浸潤するにもかかわらず、肺炎球菌を排除できずに重症化することが臨床現場から報告されている。申請者は、肺炎球菌が自己溶菌により膜傷害毒素を放出し、好中球から内在性プロテアーゼの一種であるエラスターゼを漏出させ、肺傷害を誘導するカスケードモデルを報告した。続いて、漏出したエラスターゼは、Toll 様受容体や炎症性サイトカイン等の宿主免疫関連分子を分解し、肺における自然免疫機構を崩壊させ、感染拡大を引き起こすことを示した。さらに、エラスターゼ以外にも肺組織を傷害する未知のヒト由来プロテアーゼや肺炎球菌由来分子が存在するとの傍証も得た。

2. 研究の目的

本申請研究では、肺炎球菌性肺炎の制御に向け、以下 2 つの目標を設定した。一つ目は、新規の肺傷害を誘導するヒトもしくは肺炎球菌由来タンパク質を同定し、分子レベルで解析を行うことである。二つ目は、薬学系の連携研究者が合成する有機合成化学ライブラリーを用い、肺炎球菌の膜傷害毒素の放出を抑制する化合物、および肺におけるヒト免疫を調節する化合物を選出することである。

3. 研究の方法

上述の目標設定に基づき、3 ヶ年の研究期間で以下の解析を行った。

(1) iTRAQ 試薬を用いた網羅的 Pneumonia-omics 解析

肺炎球菌 (1.0×10^9 cells/50 μ L) を気管支に感染させた C57BL/6J マウスおよび未感染マウスより肺胞洗浄液を採取し、遠心分離にて細胞成分の除去を行った。続いて、分離した上清部分を用いて ShotGun-MS/MS 法と iTRAQ 試薬を用いたタンパク質発現・相対定量解析を行った。

(2) Pneumonia-omics 解析にて同定した病原因子を欠失した肺炎球菌株の作製と病原性解析

(1) にて同定した病原因子を欠失した肺炎球菌株を作製し、肺胞上皮細胞株 A549 培養培地に添加した。一定時間経過後、A549 細胞に付着・侵入した肺炎球菌数について、コロニーカウントを行った。

(3) Pneumonia-omics 解析にて同定した肺炎球菌の病原因子の作用解析

(1) にて同定した病原因子のうち、triosephosphate isomerase (TpiA) および excinuclease ABC subunit C (UvrC) の遺伝子組換えタンパク質を大腸菌発現系にて作製し、ヒトプラスミノーゲンとの結合性・活性化能について解析した。

(4) Pneumonia-omics 解析にて同定した宿主因子の解析

(1) で同定した宿主タンパク質のうち、免疫細胞等の細胞膜に発現し、通常、肺胞洗浄液上清から検出されない 2 種類の分子 (MHC クラス I および上皮成長因子受容体) を選別し、解析対象とした。それぞれの分子の組換えタンパク質に好中球エラスターゼを混合し、直接分解されるか SDS-PAGE にて解析した。

(5) 肺炎球菌の膜傷害毒素の漏出を抑制するマクロライド誘導体の選定

マクロライド耐性肺炎球菌株にマクロライド誘導体を作用させ、増殖定常期まで培養した。ヒツジ赤血球に対する溶血能を指標とし、培養上清中の膜傷害毒素量を減少させる誘導体を検索した。

(6) 好中球の活性化を抑制するマクロライド誘導体の選定

ヒト好中球を単離した後、マクロライド誘導体を作用させ、細胞内エラスターゼ活性を抑制するものを検索した。

(7) 炎症性サイトカインの産生を抑制するマクロライド誘導体の選定

ヒト単球系細胞株 THP-1 にマクロライド誘導体 (各 10 μ g/mL) とともに LPS (5 ng/mL) を添加し、12 時間培養後、TNF や IL-8 等の炎症性サイトカイン産生を抑制する誘導体を検索した。

4. 研究成果

(1) iTRAQ 試薬を用いた網羅的 Pneumonia-omics 解析

肺炎球菌感染マウスの肺胞洗浄液中で変動するタンパク質をハイスループットに同定するため、iTRAQ 試薬を用いたタンパク質発現・相対定量解析を行った。その結果、複数の肺炎球菌由来タンパク質 (表 1) を同定した。続いて、1,000 種類以上の宿主タンパク質を同定した (表 2)。

Description	MW [kDa]
Triosephosphate Isomerase	26.8
分子 A	47.1
分子 B	50.9
excinuclease ABC subunit UvrC	70.4

表 1. 肺胞洗浄液中から検出された肺炎球菌由来タンパク質の一部

Description	MW [kDa]	Fold change (Pneumonia/healthy)
H-2 histocompatibility antigen	37.2	93.2
Epidermal growth factor receptor	134.8	46.0
分子 C	61.6	8.4
分子 D	24.9	6.0
分子 E	79.8	4.7

表 2. 肺胞洗浄液中から検出された宿主由来タンパク質 (約 1,300 種類) の一部
(右側列の数字は未感染群と比較した肺炎群における検出倍率を示す)

(2) Pneumonia-omics 解析にて同定した病原因子を欠失した肺炎球菌株の作製と病原性解析

同定した肺炎球菌タンパク質をコードする遺伝子を欠失した肺炎球菌株を複数作製し、肺胞上皮細胞に感染させたが、顕著な病原性の変化を示さなかった。

(3) Pneumonia-omics 解析にて同定した肺炎球菌の病原因子の作用解析

表 1 のタンパク質のうち、TpiA の組換えタンパク質を作製し、解析を行った結果、プラスミノゲンと結合して活性化を促進し、細胞外マトリックスを分解することを発見した (Hirayama, Domon et al., FEBS Open Bio, 12(6):1206-1219, 2022)。同様に、excinuclease ABC subunit C (UvrC) もプラスミノゲンと結合して活性化を促進することを明らかにした (Hirayama, Yasui, Sasagawa, Domon et al., Microbiol Immunol, 67(2):99-104, 2023.)。

(4) Pneumonia-omics 解析にて同定した宿主因子の解析

MHC クラス I および上皮成長因子受容体の組換えタンパク質に好中球エラスターゼを混合し、SDS-PAGE にて解析した結果、いずれのタンパク質もエラスターゼにより分解されることが明らかとなった。MHC クラス I の分解により、肺炎において宿主免疫機能が抑制される可能性が示唆された (Domon et al., Sci Rep. 28;11(1):2432, 2021.)。また、上皮成長因子受容体の分解により、肺胞上皮細胞の増殖が阻害され、肺炎からの治癒に遅延が生じる可能性を示した (Isono, Hirayama, Domon et al., J Biol Chem, in press)。

(5) 肺炎球菌の膜傷害毒素の漏出を抑制するマクロライド誘導体の選定

50 種類程度のマクロライド誘導体についてスクリーニングを行ったが、有意に膜傷害毒素の漏出量に影響を与える誘導体は発見できなかった。

(6) 好中球の活性化を抑制するマクロライド誘導体の選定

50 種類程度のマクロライド誘導体についてスクリーニングを行ったが、有意に好中球の活性化を抑制する誘導体は発見できなかった。

(7) 炎症性サイトカインの産生を抑制するマクロライド誘導体の選定

50 種類程度のマクロライド誘導体についてスクリーニングを行い、LPS 誘導性のサイトカイン産生を抑制する 2 種の誘導体を発見した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Hirayama Satoru, Domon Hisanori, Hiyoshi Takumi, Isono Toshihito, Tamura Hikaru, Sasagawa Karin, Takizawa Fumio, Terao Yutaka	4. 巻 -
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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13396	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 Sasagawa Karin, Domon Hisanori, Sakagami Rina, Hirayama Satoru, Maekawa Tomoki, Isono Toshihito, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Takizawa Fumio, Fukushima Yoichi, Tabeta Koichi, Terao Yutaka	4. 巻 10
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 ~ 1550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics10121550	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 Domon Hisanori, Isono Toshihito, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Sasagawa Karin, Maekawa Tomoki, Hirayama Satoru, Yanagihara Katsunori, Terao Yutaka	4. 巻 9
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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/Spectrum.00318-21	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 Oda Masataka, Kurosawa Mie, Yamamoto Hirofumi, Domon Hisanori, Takenaka Shoji, Ohsumi Tatsuya, Maekawa Tomoki, Yamasaki Naoto, Furue Yui, Terao Yutaka	4. 巻 64
2. 論文標題 Sulfated vizantin inhibits biofilm maturation by Streptococcus mutans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	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) 10.1111/1348-0421.12797	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 Rie, Aizawa Yuta, Izumita Ryohei, Domon Hisanori, Terao Yutaka, Takihara Hayato, Okuda Shujiro, Saitoh Akihiko	4. 巻 222
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 The Journal of Infectious Diseases	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) 10.1093/infdis/jiaa131	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 -
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 Isono Toshihito, Domon Hisanori, Nagai Kosuke, Maekawa Tomoki, Tamura Hikaru, Hiyoshi Takumi, Yanagihara Katsunori, Kunitomo Eiji, Takenaka Shoji, Noiri Yuichiro, Terao Yutaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Treatment of severe pneumonia by hinokitiol in a murine antimicrobial-resistant pneumococcal pneumonia model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0240329	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 Hasegawa Taisuke, Takenaka Shoji, Oda Masataka, Domon Hisanori, Hiyoshi Takumi, Sasagawa Karin, Ohsumi Tatsuya, Hayashi Naoki, Okamoto Yasuko, Yamamoto Hirofumi, Ohshima Hayato, Terao Yutaka, Noiri Yuichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Sulfated vizantin causes detachment of biofilms composed mainly of the genus Streptococcus without affecting bacterial growth and viability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Microbiology	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) 10.1186/s12866-020-02033-w	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 Matsugishi Aoi, Aoki-Nonaka Yukari, Yokoji-Takeuchi Mai, Yamada-Hara Miki, Mikami Yoshikazu, Hayatsu Manabu, Terao Yutaka, Domon Hisanori, Taniguchi Masayuki, Takahashi Naoki, Yamazaki Kazuhisa, Tabeta Koichi	4. 巻 121
2. 論文標題 Rice peptide with amino acid substitution inhibits biofilm formation by <i>Porphyromonas gingivalis</i> and <i>Fusobacterium nucleatum</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 104956 ~ 104956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2020.104956	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, Maekawa Tomoki, Isono Toshihito, Furuta Kazuyuki, Kaito Chikara, Terao Yutaka	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 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/s41598-021-82212-5	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 Domon Hisanori, Terao Yutaka	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 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	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/fcimb.2021.615959	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, 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 Hiyoshi Takumi, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Tamura Hikaru, Isono Toshihito, Hirayama Satoru, Sasagawa Karin, Takizawa Fumio, Tabeta Koichi, Terao Yutaka	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) 10.1038/s41598-022-12358-3	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 Sirisereepap Kridtapat, Maekawa Tomoki, Tamura Hikaru, Hiyoshi Takumi, Domon Hisanori, Isono Toshihito, Terao Yutaka, Maeda Takeyasu, Tabeta Koichi	4. 巻 23
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 ~ 5540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105540	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 Satoru, Yasui Yoshihito, Sasagawa Karin, Domon Hisanori, Terao Yutaka	4. 巻 67
2. 論文標題 Pneumococcal proteins ClpC and UvrC as novel host plasminogen binding factors	5. 発行年 2022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) 10.1111/1348-0421.13040	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 Takizawa Fumio, Domon Hisanori, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Shimizu Kana, Maekawa Tomoki, Tabeta Koichi, Ushida Akiomi, Terao Yutaka	4. 巻 18
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) 10.1371/journal.pone.0284115	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, Domon Hisanori, Sirisereepap Kridtapat, Isono Toshihito, Hirayama Satoru, Hiyoshi Takumi, Sasagawa Karin, Takizawa Fumio, Maeda Takeyasu, Terao Yutaka, Tabeta Koichi	4. 巻 16
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 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph16020303	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 Toshihito, Hirayama Satoru, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Tamura Hikaru, Hiyoshi Takumi, Sirisereepap Kridtapat, Takenaka Shoji, Noiri Yuichiro, Terao Yutaka	4. 巻 -
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	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) 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 Hisanori, Hirayama Satoru, Isono Toshihito, Sasagawa Karin, Takizawa Fumio, Maekawa Tomoki, Yanagihara Katsunori, Terao Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Macrolides decrease the pro-inflammatory activity of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	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) 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 Hirai Takato, Ushida Akiomi, Domon Hisanori, Terao Yutaka	4. 巻 37
2. 論文標題 芽胞形成細菌に対するオゾンウルトラファインバブル混合液の殺菌効果	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JAPANESE JOURNAL OF MULTIPHASE FLOW	6. 最初と最後の頁 65 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3811/jjmf.2023.006	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 0件）

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, 柳原克紀, 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ー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 日吉 巧, 土門久哲, 前川知樹, 田村 光, 笹川花梨, 多部田康一
2. 発表標題 エラスターゼの歯肉上皮バリア傷害作用を介した歯周組織破壊機序の解析
3. 学会等名 日本歯科保存学会2021年度秋季学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 光, 前川知樹, 土門久哲, 日吉 巧, 多部田康一
2. 発表標題 老齡マウスにおける DEL-1 を介した骨代謝機構の制御
3. 学会等名 日本歯科保存学会2021年度秋季学術大会
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 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 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, 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
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Del-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, 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回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hikaru Tamura, Tomoki Maekawa, Hisanori Domon, Takumi Hiyoshi, Toshihito Isono, Daisuke Yonezawa, Takeyasu Maeda, Yutaka Terao, Koichi Tabeta
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 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 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Domon et al	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Frontiers e-book	5. 総ページ数 159
3. 書名 Host-pathogen Interaction During Pneumococcal Infections	

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 微生物感染症学分野 https://www.dent.niigata-u.ac.jp/microbio/microbio.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	寺尾 豊 (Terao Yutaka) (50397717)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	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