

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25292178

研究課題名(和文) 抗菌ペプチドを軸とした分子標的探索と疾病制御

研究課題名(英文) Target molecule of antimicrobial peptides and disease control

研究代表者

磯貝 恵美子 (Isogai, Emiko)

東北大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80113570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,100,000円

研究成果の概要(和文)： 抗菌ペプチド(AMP)は複数の標的を持ち、多彩な機能を有する鍵束と考えられる。申請者らは脊椎動物および無脊椎動物の抗菌ペプチドの構造予測を行い、構造と抗菌活性の連関を明らかにした。特に無脊椎動物の由来のAMPはユニークな立体構造を持ち、哺乳類細胞にほとんど毒性を示さず、効果的にメチシリン耐性あるいはバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌を殺菌した。分子改変を行い、強力な抗癌活性を有するAMPは大腸癌細胞に対してアポトーシスを誘導した。ミトコンドリアはAMPの標的となっていると考えられた。さらに、メタボローム解析によってAMPは癌細胞の代謝に影響を与えることが分かった。

研究成果の概要(英文)： Antimicrobial peptides (AMPs) are host defense molecules of the innate immune system of all life forms. Recently, they have been characterized as multifunctional peptides. In this study, we predicted the structure of persulcatusin (IP), which is an AMP derived from the tick. The structural integrity of IP is maintained by the S-S bond. IP showed strong antimicrobial activity against drug-resistant *S. aureus* but not toxic against mammalian and human cells such as fibroblasts, colon epithelial cells and erythrocytes. In particular against MRSA and VRSA, we found that IP had similar or stronger antimicrobial activity than VCM. We revealed that human cathelicidin antimicrobial peptide and its analogue, suppress the proliferation of colon cancer cells via apoptotic cell death. Large-scale metabolic profiling demonstrated remarkable differences between colon cancer cell lines treated with functional AMP and controls.

研究分野：動物微生物学

キーワード：抗菌ペプチド 薬剤耐性菌 腫瘍 メタボローム解析 アポトーシス

**1. 研究開始当初の背景**

昆虫からヒトに至る多くの生物には、生体内に微生物が侵入した際に、最初のバリアーとして皮膚、粘膜上で微生物を排除する非特異的免疫機構、すなわち先天性免疫と称される自然免疫(innate immunity)を有していることが知られている。この自然免疫に関与する抗菌ペプチドは現在2700以上にのぼり、その多くは陽電荷を保持し、細菌や真菌さらにウイルスに殺微生物効果を有している(図1)。哺乳類では、これら抗菌ペプチドが好中球やマクロファージ等の免疫細胞や、表皮、粘膜組織から豊富に産生分泌されている。抗菌ペプチドは、カテリシジンとデフェンシンの2つのファミリーに大別され、微生物の細胞膜を破壊することにより効果を発揮する。我々はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に牛由来抗菌ペプチドBMAP-28は活性を示すことを明らかにした(Takagi *et al.* 2012)。人由来hCAP18/LL-37の病原性微生物に対する選択的殺菌効果により、耐性菌を作らせず、日和見感染を誘導しない、生体に優しい抗菌ペプチドを応用した新しい感染症治療薬として期待されている。

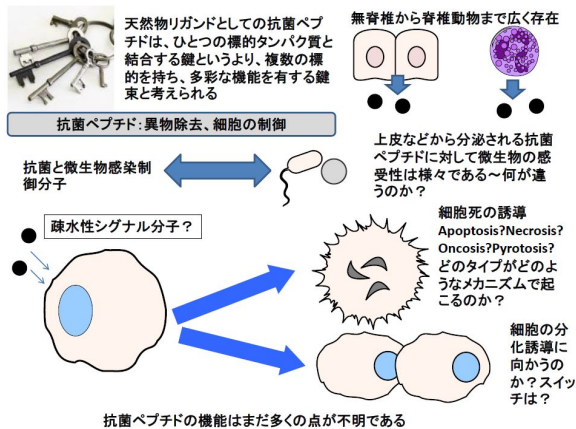


図1. 自然免疫系における抗菌ペプチド

抗菌ペプチドを応用した癌治療薬としての有効性については、古くは $\alpha$ -デフェンシンに始まるが、2004年に我々が、ヒトで唯一発現するカテリシジンのhCAP18/LL-37のC末端に存在する抗菌活性領域から合成した27残基ペプチドによるヒト癌細胞に対する抗腫瘍効果の報告が最初である。その後、牛の乳汁中に存在するラクトフェリンの合成誘導体ペプチドLactferricinで我々と同様のヒト癌細胞による抗腫瘍効果が報告されるに至っている。(Eliassen *et al.* 2006)。しかし、抗菌ペプチドの癌細胞を含めた哺乳動物細胞に対する作用機序や、癌細胞特異的な殺細胞効果の詳細なメカニズムについては不明な点が多く残っている。

ヒトカテリシジン抗菌ペプチドが健常細胞に影響を及ぼさずに、癌細胞特異的にアポトーシスを誘導する機構を解明するために、本

抗菌ペプチドをコードする遺伝子を癌細胞に強制発現させると健常細胞と同様に抗菌ペプチドによる殺細胞効果が消失し、hCAP18/LL-37発現癌細胞がhCAP18抗菌ペプチドに抵抗性を示す結果を得た。このことから、hCAP18/LL-37は癌抑制遺伝子様の機能を有していることが示された。また、同時に本細胞が恒常的に産生分泌するhCAP18/LL-37は微生物に対する殺微生物効果を有しており、その生物学的活性が維持され自ら産生した抗菌ペプチドによる感染予防への応用が期待されている。

**2. 研究の目的**

抗菌ペプチドは共生細菌を決定するのに大きな役割を演じていると考えられている。膜破壊メカニズムについても複数の仮説が提示されているが、必ずしもそのメカニズムは明らかになっていない。殺菌活性を有さなくとも、バイオフィーム形成阻害能が抗菌ペプチドには認められることから、菌体コンポーネントとの分子間相互作用を検討し、抗生物質耐性菌対策のための微生物制御への足がかりとする。

抗菌ペプチドはアポトーシスに関与する細胞内シグナル分子を複数にわたり標的としている可能性が示唆されてきた。本研究ではメタボローム解析を行い、抗菌ペプチドによる癌細胞の代謝変化を明らかにすることを目的の一つとした。さらに、細胞内の低分子RNA(miRNA)の制御によって細胞内のシグナリングプロセスが複雑に動いていることを知るための第一歩として、アレイ解析によって予測を行う。アポトーシス関連分子とこれらを制御因子の解明を行う。miRNAのプロファイリングを行い、miRNA分子の挙動を、RNA干渉法を用いて機能の検証を行う。このことにより、自然免疫制御分子による抗菌ペプチドの選択的殺細胞効果のメカニズムを解明し、自然免疫分子を応用した癌の治療基盤の確立を目指している。

**3. 研究の方法**  
**ペプチド合成**

抗菌ペプチドは固相法で合成する。最終標品は高速液体クロマトグラフィー(逆相液体クロマトグラフィー)で精製し、溶出パターンで単一のピークから、純度95%以上のものを用いる。合成ペプチドとしては、

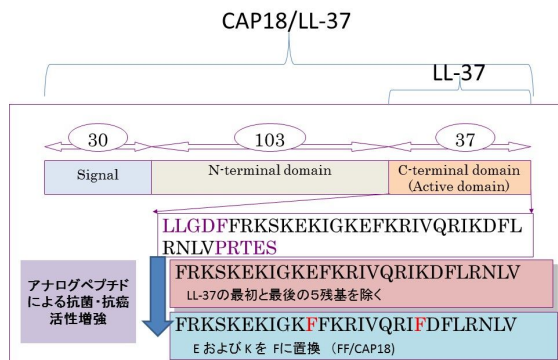


図2. CAP18/LL-37とアミノ酸置換体

CAP18/LL-37 の C 末端部分の全配列である 37 残基ペプチド(活性ドメイン)ほぼ同等の活性を確認している 27 残基のオリジナル (FRK SKEKIGKEFK RIVQRIKDFL RNLV) および 2 種類の置換体を抗癌活性に用いた(図 2)。さらに、牛、犬、マウス、ラット由来の抗菌ペプチドをはじめ、無脊椎動物由来の抗菌ペプチドも合成した。これらのうち、特に抗菌活性が強いウシ由来抗菌ペプチド BMAP-28 を細菌に対して用いた。

#### 分子シミュレーション

抗菌ペプチドの分子動態シミュレーションとしてモチーフの状態などから生体内において機能発現するときの動態シミュレーションを行う。モチーフの情報からホモロジーモデルで初期構造を作成し、10nsec のシミュレーションを実行する。シミュレーション後に構造サンプリングを行い、得られた構造を、交差 RMSD を計算してクラスタリングし、代表的な構造を数個(個数はクラスタリング結果に依存)取得して計算を行った。本研究では立体構造に特有の構造が推定できるマダニ抗菌ペプチド(Persulcatusin)について記載した。

#### 細菌に対する作用

細菌細胞に対しては抗生物質耐性菌を標的として検討した。さらにバイオフィーム形成阻害およびバイオフィームへの浸透性を検討する。バイオフィームに対する作用を検討のために MBECTM High-throughput (HTP) Assay を確立し、また、タイコ酸などの主要菌体コンポーネントとの相互作用を QCM 分子間相互作用測定装置で明らかにする。主としてブドウ球菌を指標菌として検討する。

#### 細菌の種類による感受性の違い

菌体膜構造の違いに注目し、高度感受性株と低度感受性株の膜性状の違いをガスクロマトグラフィーにおける脂質分析で決定する。

#### 癌細胞に対する作用の検討

癌細胞による応答性の違いを明らかにするため、特に大腸癌細胞を標的とした。遺伝子導入による抵抗性細胞 SAS-H1(CAMP/SAS-H1 癌細胞)の作成には成功しているため、本研究では大腸癌細胞について検討した。細胞増殖およびアポトーシスについての検討を行った。

#### 癌抑制効果の解析

抗菌ペプチド刺激による変化をメタボロームおよびマイクロアレイによって解析する。実際に何らかの変化(たとえば apoptosis)に動くシグナル伝達系分子をマイクロアレイによって mRNA を Real time-PCR 法で検討する。

#### 抗菌ペプチド刺激および遺伝子強制発現癌

#### 細胞による自然免疫制御 miRNA の網羅的解析

抗菌ペプチドの刺激前後の癌細胞および遺伝子強制発現癌細胞から miRNA isolation kit (Ambion) を用いて total RNA

を抽出し、miRCUR-Y Hy3/Hy5 によりラベリングし、miRCURY LNA Array (Exiqon)にハイブリダイズして miRNA microarray 解析を行う。本解析により抗菌ペプチドで誘導される miRNA 分子種を同定する。次に同定された miRNA が既存細胞内シグナル分子をどの様に制御しているかを定量 PCR で検討する。以上のことから、抗菌ペプチドによって発現が亢進する、また発現が低下する miRNA のプロファイリングを行う。

#### 4. 研究成果

(1) MRSA は家畜に感染し、市場に出回る食肉からも検出されている。抗生物質を投与された仔牛は MRSA の保菌個体になりやすいだけでなく、ヒトとウシの間での MRSA の伝播が確認されている。カセリシジンファミリーの中でも BMAP-28 は強い活性を示す。MSSA と MRSA に対する BMAP-28 に対する感受性の比較したとき、MRSA が濃度依存的に殺菌されるのに対して、MSSA は Cumulative Curve から感受性と抵抗性のグループがあると考えられた(図 3A)。そこで、MSSA を 2 グループに分け、抗菌活性を調べた。その結果、BMAP-28 に対して *S.aureus* はグループ間で感受性の違いがあることが分かった(図 3B)。膜破壊の様子を観察すると、MSSA では菌体が球菌の形状を保てないまでに破壊されたが、MRSA では内容物が漏出し菌体のサイズが変化していた。さらに、感受性の違いを知るために、Net Charge あるいは疎水性を変化させたアミノ酸置換体による抗菌活性を調べたが、BMAP-28 とアミノ酸置換体の間では有意な差が見られなかった。

(2) 抗菌ペプチドの標的となる細胞膜の組成に着目し、極性脂質の分析を行った。検出された脂肪酸すべてに対する各脂肪酸の割合を算出して比較したところ、C20:1 の割合が、MRSA において MSSA より有意に高かった(図 3C)。リガンドとして Cys-BMAP-28 を、アナライトとしてリポタイコ酸を用い、QCM (Quartz Crystal Microbalance) 法によって分子間相互作用の検討を行った。BMAP-28 は MRSA や MSSA の標的分子としてリポタイコ酸に結合した。カセリシジンファミリーの抗菌ペプチドはグラム陰性菌のリポ多糖に結合するが、グラム陽性菌に対してはリポタイコ酸に結合する。BMAP-28 は *S.aureus* に対し

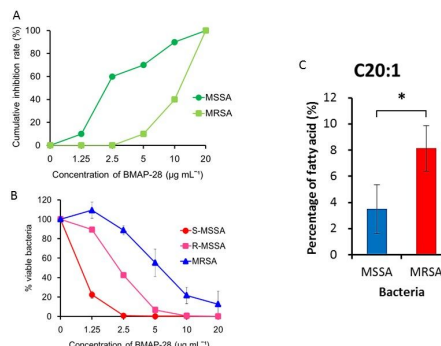


図3. BMAP-28に対するMSSAおよびMRSAの感受性の比較  
A: Cumulative Curve、B: 濃度依存的殺菌活性と感受性の違い、  
C: 菌体脂肪酸組成の違い

て殺菌活性を示したが、*Streptococcus mutans* に対しては殺菌活性を示さなかった。逆に、バイオフィーム形成阻害作用は *S. aureus* に対しては見られず、*S. mutans* に対して見られた。

(3) マダニ抗菌ペプチド IP の構造を予測解析し、アミノ酸配列のみで S-S 結合を持たない構造ではサンプリングされた構造はいずれも 1-1 モチーフを取っておらず、ペプチド鎖はランダムな構造を取っていることがわかった。ヘリックス構造の一部分はシミュレーション過程で比較的構造が保持されているが、シート構造はシミュレーション過程ではほぼ観察できず、ランダムコンフォメーションをとることがわかった。S-S 結合を持った構造では全体の形状としてはやや折れ曲がったラグビーボール状の構造を取っていた。S-S 結合をもつ構造体ともたない構造体で抗菌活性を比較したところ、有意に抗菌活性は S-S 結合をもつ構造体のほうが高かった。このことから、IP の活性発現に立体構造は重要な役割を演じていることが分かった。予測された構造に基づいて合成した IP を用いて、薬剤耐性黄色ブドウ球菌に対する活性や哺乳類細胞に対する毒性試験を行い、薬剤耐性黄色ブドウ球菌に対する新規抗菌薬としての可能性を調べた。MRSA に対する IP の MIC 値は 2 µg/ml、バンコマイシン (VCM) は 1 µg/ml であった。他のマダニ抗菌ペプチドではこのような強い活性は見られなかった。また VCM の MIC が 32 µg/ml 以上である VRSA に対し IP の MIC 値は 2 µg/ml と最も強い抗菌活性を示した。ヒトや動物由来の細胞に対して IP は高濃度条件でも細胞数や DNA に影響を与えなかった。カルセイン漏出アッセイでは MRSA と VRSA の両者で IP 処理によりカルセイン漏出率の増加が見られた。また SEM による菌体膜の観察によって IP 処理による細菌膜の障害が確認できた。

(4) 分子改変によって作成したアナログペプチド FF/CAP18 の大腸癌細胞 HCT116 への効果を調べた。抗菌ペプチド添加培地で培養し、細胞の成長を観察したところ、有意な細胞数の減少を認めた。一方、LL-37 を用いたときには細胞数は対照と比較して有意な減少を示さなかった。このことから、LL-37 で見られなかった癌細胞の増殖抑制はアミノ酸置換体を用いることによって見られることがわかった。ミトコンドリアの膜電位の消失は早期アポトーシスのマーカーを用いて観察では、正常細胞においては MitoCapture™ 試薬が蓄積、集合し赤色蛍光を示した。一方、アポトーシス細胞ではミトコンドリアの膜貫通のポテンシャルが変化してしまうために、細胞質において単量体型の試薬が緑色蛍光を示した。アポトーシスの最終段階である DNA の断片化を観測では FF/CAP18 処理細胞に部分的な赤色蛍光の消失が見られ、緑色蛍光が強く見られる箇所が存在した。以上から、FF/CAP18 はミトコンドリアの膜の脱分極を

部分的に起こしていると考えられた。AnnexinV-7AAD アッセイでアポトーシスが証明できるものの、SAS-H1 に比べると HCT116 に対して FF/CAP18 は強力なアポトーシスを引き起こしてはいないと考えられた。癌細胞は、ワールブルグ効果と呼ばれる働きによって、嫌気呼吸から代謝エネルギーを得ることが知られており、ミトコンドリアに脱分極が見られても、今回の様に多くの細胞 DNA にダメージをあたえられず、細胞死を引き起こすことができなかったために、ある程度の成長が可能だったのではと考えた。そこで、メタボローム解析を試みたところ、FF/CAP18 処理後の HCT116 細胞内および培養液中のメタボライトに大きな変化を認めた。癌細胞は活発な分裂と増殖を支えるため、生体内に存在する解糖系を介してグルコースに含まれる高い結合エネルギーを使いやすい形に変換していくための代謝過程を活発に働かせている。抗菌ペプチド処理はこの代謝を乱し、低濃度ではサイクルを回そうとする動きがあるものの、高濃度では ATP 産生が著しく抑制され、代謝の過程-酸化リン酸化のプロセスでプリン代謝、糖代謝などに異常をもたらすことがわかった。

抗菌ペプチド処理後に発現量が増減する miRNA を網羅的にアレイ解析したところ、濃度依存的に発現が上昇する miRNA が見いだされた。この miRNA は、大腸癌細胞に強制発現させると、細胞が老化様形態を示し、増殖が抑制されることがわかった。細胞周期を確認したところ、miRNA を強制発現させた大腸癌細胞では、G2/M 期で停止している細胞が多く存在していた。以上のことから、抗菌ペプチドは癌細胞に対して miRNA を介した制御を行っていることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

- (1) Kuroda K, Fukuda T, Kristic-Demonakos M, Demonakos C, Okumura K, Isogai H, Hayashi M, Saito K, Isogai E, miR-663a regulates growth of colon cancer cells, after administration of antimicrobial peptides, by targeting CXCR4-p21 pathway, BMC Cancer, 2017 Jan 7;17(1):33. doi: 10.1186/s12885-016-3003-9. (査読あり)
- (2) Singh S, Rajendran R, Kuroda K, Isogai E, Kuristic-Demonakos M, Demonakos CD, Oxidative stress and breast cancer biomarkers: the case of the cytochrome P450 2E1, J Cancer Metastasis Treatment, 2 : July 29, 268-276, 2016. (査読あり)
- (3) 磯貝恵美子、抗菌ペプチドを軸とした分子標的探索と疾病制御へのアプローチ、東北のコロナー、36: 6-17、2016 (査読なし、総説)
- (4) Miyoshi N, Isogai E, Hiramatsu K,

- Sasaki T, Activity of tick antimicrobial peptide from *Ixodes persulcatus* (persulcatusin) against cell membranes of drug-resistant *Staphylococcus aureus*, J Antibiotics, 2016, August 17, 1-5 doi: 10.1038/ja.2016.101. (査読あり)
- (5) Miyoshi N, Saito T, Ohmura T, Kuroda K, Suita K, Ihara K, Isogai E. Functional structure and antimicrobial activity of persulcatusin, an antimicrobial peptide from the hard tick *Ixodes persulcatus*, Parasites & Vectors, 2016, 9: 85. doi: 10.1186/s13071. (査読あり)
- (6) Kuroda K, Fukuda T, Isogai H, Okumura K, Krstic-Demonacos M, Isogai E. Antimicrobial peptide FF/CAP18 induces apoptotic cell death in HCT116 colon cancer cells via changes in the metabolic profile. Int J Oncol. 46(4)1516-1526, doi: 10.3892/ijo.2015.2887, 2015. (査読あり)
- (7) Kuroda K, Okumura K, Isogai H, Isogai E. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL37 and mimics as potential anti-cancer drugs, Frontiers in Oncology, 2015 (Review) <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2015.00144> (査読あり)
- (8) Bai L, Takagi S, Guo Y, Kuroda K, Ando T, Yoneyama H, Ito K, Isogai E. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm by LL-37, Int J Med Sci Biotech, 1: 56-64, 2013. (査読あり)
- (9) Takagi S, Bai L, Ozeki T, Miyagi H, Kuroda K, Hayashi S, Yoneyama H, Ando T, Isogai E. A bovine myeloid antimicrobial peptide (BMAP-28) kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* but promotes adherence of the bacteria, Animal Science Journal, 85 (3): 321-346, doi: 10.1111/asj.12109, 2013. (査読あり)
- (10) Takagi S, Nishimura J, Bai L, Miyagi H, Kuroda K, Hayashi S, Yoneyama H, Ando T, Isogai H, Isogai E. Susceptibility difference between methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to a bovine myeloid antimicrobial peptide (BMAP-28), Animal Science Journal, 85(2): 174-179, doi: 10.1111/asj.12098, 2013
- (11) Kuroda K, Fukuda T, Okumura K, Yoneyama H, Isogai H, Savage PB, Isogai E. Ceragenin CSA-13 induces cell cycle arrest and anti-proliferative effects in wild-type and p53 null mutant HCT116 colon cancer cells, Anti-Cancer Drugs, 24 (8) 826-834, 2013, doi: 10.1097/CAD.0b013e328362edc5 (査読あり)
- [学会発表](計 26 件)
- (1) Kuroda K, Fukuda T, Isogai H, Okumura K, Krstic-Demonacos M, Isogai E. The analogue human cathelicidin antimicrobial peptide is a potential anticancer drug. 21th World Congress on Advances in Oncology and 18th International Symposium on Molecular Medicine, Metropolitan Hotel, Athens, Greece, 2016.10.6-9
- (2) Isogai E, Miyoshi N, Morozumi I, Kuroda K, Ihara K, Narita M, Isogai H, Hiramatsu K, Sasaki T, Effective activity of synthetic antimicrobial peptides to antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*. 21th World Congress on Advances in Oncology and 18th International Symposium on Molecular Medicine, Metropolitan Hotel, Athens, Greece, 2016.10.6-9
- (3) 両角一輝、磯貝恵美子、マダニ抗菌ペプチド Persulcatusin の機能的構造と薬剤耐性菌に対する抗菌活性の探索 第 159 回日本獣医学会学術集会、日本大学、神奈川県藤沢市 2016.9.6-8
- (4) 両角一輝、三好就英、佐々木崇、平松啓一、小林宣道、磯貝恵美子、バンコマイシン耐性菌に対する抗菌ペプチド Persulcatusin の効果とその抗菌メカニズム 第 70 回日本細菌学会東北支部総会、北里大学、青森県十和田市 2016.8.18-19
- (5) Okuno K, Suita K, Nakamura S, Xu J, Isogai E. Preventive effects of ovotransferrin in association with environmental factors against *Salmonella*. EMBO/EMBL Symposium: Innate Immunity in Host-Pathogen Interactions, EBML, Heidelberg, Germany, 2016. 6.26-29
- (6) 三好 就英、磯貝 恵美子、マダニ由来抗菌ペプチド persulcatusin のバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性、日本農芸化学会 2016 年度札幌大会、札幌コンベンションセンター、札幌、2016.3.27-30
- (7) Narita M, Miyoshi N, Mishima K, Suita K, Tomioka R, Ando T, Isogai E. Antimicrobial activity of a bovine myeloid antimicrobial peptide (BMAP-28) against enterococci, MEEGID, Pastuer Institute, aris, France, 2015. 10.21-23
- (8) 三好就英、黒田健吾、米山 裕、磯貝恵美子、persulcatusin を中心としたマダニ由来抗菌ペプチドの抗菌作用、第 69 回日本細菌学会東北支部総会、郡山ビッグアイ、2015.8.21-22
- (9) 成田 萌、三好就英、三嶋玄隆、安藤太助、磯貝恵美子、Bovine myeloid antimicrobial peptide(BMAP-28) の腸球菌への作用、日本畜産学会 第 119 回大会、宇都宮大学、2015.3.27-30
- (10) Miyoshi N, Kuroda K, Mizuki M, Suita K, Yoneyama H, Ando T, Isogai E. Antimicrobial activity of synthetic

- antimicrobial peptide from taiga tick, *Ixodes persulcatus* (persulcatusin) against *Staphylococcus aureus*. 12<sup>th</sup> International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, Royal River Hotel, Bangkok, Thai, 2014. 12. 11-13,
- (11) Kuroda K, Fukuda T, Isogai H, Okumura K, Isogai E, Metabolites variation in colon cancer cell line HCT116 treated with antimicrobial peptide FF/CAP18, 19th World Congress on Advances in Oncology and 17th International Symposium on Molecular Medicine, Metropolitan Hotel, Athens, Greece, 2014.10.9-11
- (12) 三好就英、齊藤 丈、大村忠弘、黒田健吾、増田みづ紀、吹田一将、米山 裕、安藤太助、磯貝 浩、磯貝恵美子、マダニ由来抗菌ペプチドpersulcatusinの構造と活性、日本細菌学会東北支部会、片平さくらホール、仙台、2014. 8.20-21
- (13) Kuroda K, Fukuda T, Isogai H, Okumura K, Isogai E. Elucidation of metabolic pathways for the colon cancer cell line HCT116 treated with antimicrobial peptide FF/CAP18. 14<sup>th</sup> International Symposium on Antimicrobial Peptides, Université de Bretagne-Sud, Lorient, France, 2014. 6. 4-6
- (14) 奥村一彦、磯貝恵美子、柴田考典、磯貝 浩、カセリジンは口腔扁平上皮癌細胞の Matrix Metalloprotease-9 発現の陰性制御を行う、第 87 回日本細菌学会、タワーホール船堀、東京、2014. 3.26-28
- (15) 磯貝 恵美子、西村 順子、Lanlan Bai、黒田 健吾、米山 裕、磯貝 浩、林 俊治、牛抗菌ペプチド BMAP-28 に対するメチシリン抵抗性 *Staphylococcus aureus* の感受性、第 87 回日本細菌学会、タワーホール船堀、東京、2014. 3.26-28
- (16) Isogai H, Isogai E, Kuroda K. Bactericidal ability of recombinant peptide of cationic antimicrobial peptides, 18th World Congress on Advances in Oncology and 16th International Symposium on Molecular Medicine. The Conference Center in Creta Maris Hotel, Hersonissos, Crete, Greece, 2013. 10.10-12
- (17) Takagi S, Isogai E, Nishimura J, Bai L, Kuroda K, Suzuki R, Yoneyama H, Hayashi S, Isogai H. Characteristics of bovine myeloid antimicrobial peptide (BMAP-28) as active antimicrobials, 18th World Congress on Advances in Oncology and 16th International Symposium on Molecular Medicine. The Conference Center in Creta Maris Hotel, Hersonissos, Crete, Greece, 2013. 10.10-12
- (18) Okumura K, Sawada N, Isogai E, Shibata T, Isogai H. Cathelicidin is a regulator of invasion in oral squamous-cell carcinoma. IADR Asia/Pacific Region (SRP) Regional Meeting and Co-Annual Scientific Meeting of IADR Divisions. Plaza Athenee, Bangkok, Thailand, 2013. 8. 21-23
- (19) Kuroda K, Fukuda T, Okumura K, Yoneyama H, Isogai H, Savage PB, Isogai E. Antimicrobial cationic steroid and a cathelicidin-derived peptide have anti-proliferative effects to colon cancer cell line, ASM 2013 General Meeting, Colorado Convention Center, Denver, Colorado, US, 2013.5.18-21.
- (20) Kuroda K, Takagi S, Fukuda T, Yoneyama H, Isogai E. Structural and functional analysis of bovine derived antimicrobial peptide, BMAP-28. NIH-Tohoku University –JSPS Symposium, Tohoku University, Sendai, 2013. 5. 9-11
- (21) 磯貝恵美子、マダニデフェンシンの生物活性と構造 共生決定のためのふるい分け機構、21th Seminar on Acari-Diseases Interface 2013 in Periglacial Wakkanai (第21回SADI 周氷河大会) 稚内市自然少年の家、稚内、2013.6.21-23

#### その他 5 発表を含む

〔その他〕

- (1) 学生の受賞 AWARDS OF THE BEST PRESENTATION 受賞 (20<sup>th</sup> World Congress on Advances in Oncology and 18th International Symposium on Molecular Medicine)、2015 年 10 月 9 日
- (2) 学生の受賞 石田名香雄記念「北斗医学賞」受賞、2014 年 10 月 18 日
- (3) 磯貝恵美子、AWARDS OF THE BEST PRESENTATION 受賞 (19<sup>th</sup> World Congress on Advances in Oncology and 17th International Symposium on Molecular Medicine)、2014 年 10 月 10 日

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯貝 恵美子 (ISOGAI, EMIKO)  
東北大学・大学院農学研究科・教授  
研究者番号：80113570

(2) 研究分担者

福田智一 (FUKUDA, TOMOKAZU)  
岩手大学・理工学部・教授  
研究者番号：40321640

(3) 研究分担者

奥村一彦 (OKUMURA, KAZUHIKO)  
北海道医療大学・歯学部・准教授  
研究者番号：60194510