

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19592309  
 研究課題名（和文）自然免疫ネットワークを応用した口腔感染症と口腔癌における新しい治療の展開  
 研究課題名（英文）Development of new therapy of oral infection and cancer by applying innate immunity network.  
 研究代表者  
 奥村 一彦（OKUMURA KAZUHIKO）  
 北海道医療大学・歯学部・講師  
 研究者番号：60194510

研究成果の概要（和文）：自然免疫機構に関連する様々な宿主防御ペプチドを用いた、抗菌効果と抗腫瘍効果について検討した。また、カセリシジン・ファミリーで唯一ヒトに発現している塩基性抗菌蛋白質(hCAP18)ペプチドによる細胞内伝達経路の解析を行った。その結果、hCAP18 とデイフェンシン、乳酸菌由来ペプチドのラクタシンとの併用効果により抗菌及び抗腫瘍効果の増強作用が示された。また、hCAP18 をコードする CAMP 遺伝子が、腫瘍抑制遺伝子として働くことを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We studied the antimicrobial and antitumor effects of various host defense peptides (HDPs) associates with innate immunity. Additionally, we demonstrated the only member of the cathelicidin family identified in humans, as human cationic antimicrobial protein 18 (hCAP18) regulates signal transduction in epithelial cells and squamous cell carcinoma cells. Our results demonstrated that the bacterial killing of hCAP18 was synergistic with defensin and lactobacillus peptide, as lactacin. In addition, we show that hCAP18 encoded CAMP gene is tumor suppressive activity in human squamous cell carcinoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：自然免疫分子、カセリシジン・ファミリー、hCAP18/LL-37、口腔感染症、  
 口腔扁平上皮癌、アポトーシス、ネクローシス、樹状細胞

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) 国内・国外の研究動向及び位置づけ

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500以上にのぼり共通して陽電荷を保持し、細菌や真菌さらにウ

ウイルスに殺菌効果を有している。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貪食細胞や、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、defensinとcathelicidine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している。

一方、現在の感染症治療の主体をなしているのは、とりもなおさず合成抗菌薬であり、その使用に際して、大量長期に広範囲な抗菌効果を有するものを選択してきたことにより、MRSAやVREなどの耐性菌の出現と弱毒化した微生物による日和見感染の続出が後を絶たないのが現状である。そこで、抗菌ペプチドの非特異的な微生物の殺菌効果を期待して、感染症の治療薬として応用しようとする研究が続けられてきたが、最近MRSAやHIVに対して、殺菌効果が期待できるdefensinが見出されたが、その殺菌の作用機序の全貌については明らかにされていない(Castelli et al. 2002)。しかし、現在使用されている抗菌薬と大きく異なる作用は細菌内毒素の中和作用で、ヒトのcathelicidineとして唯一の存在であるhCAP18/LL-37におけるリポ多糖(LPS)の結合による、TLR-4受容体への結合阻止効果で代表される。このことは、現状の抗菌薬が細菌から産生された毒素に対して無効であることと対照的である。また、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。

次に、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 $\alpha$ -defensinに始まるが、2004年に我々が、ヒトで唯一に発現するcathelicidine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Lactoferricinで、我々と同様のヒト癌細胞による抗腫瘍効果が最近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。

## (2) 着想に至った経緯

先に示した様に、我々はhCAP18/LL-37合成ペプチドによる癌細胞特異的な殺細胞効果を見出し、本ペプチドが癌細胞のアポトーシスを誘導することを明らかにした。このアポ

トーシス誘導に対する細胞内伝達シグナル経路は、多くの細胞でみられるcaspase-3, -9を介するアポトーシスシグナルとは異なり、Baxを介したendonuclease Gの核内移行による直接的なDNA断片化によるものであることが明らかとなった。ペプチドが細胞に作用する機構は、殺菌作用で示されたような細胞膜の破壊を主とするものなのか、または、受容体を介するものなのかは不明であった。現在までに哺乳動物細胞におけるhCAP18/LL-37の受容体候補としては、Formyl peptide receptor-like 1 (FPR1), purine受容体であるP2X7や、EGFが報告されている。そこで、ペプチドの細胞内への作用の最初のステップがどのような経路によるものなのか、さらに、ペプチドによるIL-8等のサイトカイン産生やケモカイ受容体発現の誘導効果の有無、さらに抗腫瘍作用に及ぼす相乗的または相加的効果の発現の有無について検討した。その上で、現実的に治療薬として使用した際の生体内作用の全貌を把握するため、自然免疫ネットワークの詳細な経路を解明する必要性があることに至った。このことは、感染症治療薬として臨床応用する際にも、生体内での殺菌作用以外の影響を把握することが、副作用を含めた有害事象の予防につながる。

## (3) 研究成果を踏まえた発展内容

自然免疫に関わる抗菌ペプチドは、抗菌作用だけではなく細胞遊走作用や、サイトカイン産生分泌作用、さらには自然免疫から獲得免疫の橋渡しを行う樹状細胞の分化や樹状細胞を介したTリンパ球の誘導作用等の様々な免疫機構を調節する分子として重要な働きを有していることが明らかになりつつある。そこで、我々が明らかにした抗菌ペプチドによる直接的な癌細胞の殺細胞効果に関係して、生体内で用いた際のペプチドによる多様な作用を解明し、これらが抗腫瘍効果に相乗的または相加的に作用する可能性を考察する。さらに、樹状細胞を介した獲得免疫の増強、すなわち腫瘍免疫の新たな作用点としての自然免疫の重要性を明らかにすることが予想される。

## 2. 研究の目的

### (1) 自然免疫関連抗菌ペプチドによる口腔感染症の制御機構の解析

#### ①hCAP18/LL-37合成ペプチドと他の抗菌蛋白質およびペプチドの併用効果による口腔感染症の制御

生体内では、単独の抗菌ペプチドで殺菌効果を示すことはなく、多くは様々な抗菌ペプチドによる相互作用で、殺菌作用が有効にされるものと推測される。そこで、

hCAP18/LL-37 と defensin, lactacin, lactferrin の単独及び併用による歯周炎関連菌に対する殺菌効果を検討する。

### ②hCAP18/LL-37 発現誘導による健常上皮細胞と扁平上皮癌細胞の抗菌作用増強効果の検討

最近になり hCAP18/LL-37 をコードしているヒト CAMP 遺伝子配列中に活性型ビタミン D3 反応エレメントの存在が見出され、活性型ビタミン D3 により hCAP18/LL-37 の mRNA が上昇することが明らかとなった。そこで培養ヒト細胞において、活性型ビタミン D3 による hCAP18/LL-37 mRNA の誘導を試み、健常上皮と癌細胞の反応性の差を検討した。さらに、活性型ビタミン D3 で hCAP18/LL-37 の産生分泌が亢進した細胞における殺菌効果への影響について検討した。

### (2) 自然免疫関連抗菌ペプチドによる口腔扁平上皮癌の抗腫瘍効果の増強とシグナル制御機構

#### ①hCAP18/LL-37 による抗腫瘍効果増強の試み

すでに我々は、hCAP18/LL-37 から得られた 27 残基合成ペプチドを用いて、扁平上皮癌細胞特異的な殺細胞効果を報告した。そこで、この癌細胞に対する選択性を保持したまま殺細胞効果を増強する試みを検討する。具体的には hCAP18/LL-37 と defensin, lactacin, lactferrin の併用による殺細胞効果への相加および相乗作用の有無について検証する。

#### ②hCAP18/LL-37 ペプチドの健常上皮細胞と癌細胞における取り込み経路の解析とシグナル伝達への修飾

蛍光物質でラベルした hCAP18/LL-37 の 27 残基合成ペプチドを用いて、細胞のペプチド取り込み経路を共焦点レーザー顕微鏡で解析する。また、細胞表面のペプチド結合能を検討することで、hCAP18/LL-37 のレセプターの存在の有無を検討する。

つぎに、hCAP18/LL-37 による細胞情報伝達機構の解析のため、現在まで候補に挙げられている受容体の発現状況、受容体以降のシグナル分子の解析を阻害剤処理や特異抗体を用いたウエスタンブロット解析により検討する。

#### ③hCAP18/LL-37 による健常細胞と癌細胞の選択的効果の解析

肥満細胞によるヒスタミン分泌促進作用がある hCAP18/LL-37 は、その作用過程において細胞内 Ca<sup>2+</sup>反応を来すことが報告されている (Niyonsaba, et al. 2001)。そこで、健常上皮細胞と癌細胞におけるペプチドによる細胞内 Ca<sup>2+</sup>反応を検討し、両細胞間での差異を検討することにより細胞のペプチド効果の感受性がどのような機構で制御されているか明らかにすることができる。

### (3) hCAP18/LL-37 による自然免疫ネットワーク増強効果

#### ①抗菌ペプチドによる樹状細胞の分化誘導と T リンパ球誘導作用

我々はすでに hCAP18/LL-37 の 27 残基合成ペプチドが、ヒト単球から樹状細胞への分化を促進することを確認したことから、樹状細胞の表面抗原の HLA-DR や CD86 分子の発現の増強を検討する。このことは、一般的に癌細胞は免疫機構からの逃避がみられることから、樹状細胞に発現する HLA-DR や CD86 分子を発現増強することで、癌細胞をすみやかに認識させ生体内免疫機構による癌細胞の排除を促進する可能性がある。

#### ②抗菌ペプチドによる核内シグナル促進機構の解明

最近、樹状細胞や上皮細胞における hCAP18/LL-37 ペプチドの核内移行が示され、直接的な核内シグナルの可能性が示唆された (Bandholtz et al. 2006)。そこで癌細胞を含めた上皮細胞におけるペプチドの直接的作用による核内蛋白への結合や転写因子の制御について検討する。

### 3. 研究の方法

#### (1) hCAP18/LL-37 合成ペプチドと他の抗菌蛋白質およびペプチドの併用効果による口腔感染症の制御

抗菌ペプチドの合成は、抗菌ペプチドの合成はペプチド研究所などに委託し、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 97% 以上のものを用いた。さらに、合成ペプチドとして 27 残基のオリジナル (FRK SKEKIGKEFK RIVQRIKDFL RNLV) および 2 種類の置換体を用意する。置換体としては 2 個所をロイシンで置換したものおよび 2 個所をフェニルアラニンで置換したものを使用した。さらに本ペプチドと単独または併用して、ヒト乳汁中から得られた lactferrin, lysozyme, または、ヒト  $\beta$ -defensin, 合成ペプチド、乳酸菌 *Lactovacillus johnsonii* VPI11088 (ATCC 11506) から産生される Lactacin F から得られる LafA ペプチド配列から 3 種類の合成ペプチドを作製しこれを用いた (図 1)

図 1

Bacteriocin, Lactacin F consisting of two peptides, lafX and lafA

Peptide	Amino acid sequence of mature peptide
LafX	NRWGDVLSAASGAGTGKACKSF GP WGMAICGVGGAAIGGYFGYTHN
LafA	RNNWQTNVGGAVGSAMIGATVGGTC GP ACAVAGAHYLPILWTGVTAAATGGFGKIRK
LafA synthetic peptide	
AC-314	GGTIC GP ACAVAGA
AC-315	GGTIC GP ACAVAGAHYLPILWTGVTAAATGGFGKIRK
AC-316	HYLPILWTGVTAAATGGFGKIRK

GP which may have a hinge function

細菌としては、歯周炎関連菌である *Porphyromonas gingivalis* と *Streptococcus oralis* を使用し、殺菌効果を検討した。

#### (2) hCAP18/LL-37発現誘導による健常上皮細胞と扁平上皮癌細胞の抗菌作用増強効果の検討

hCAP18/LL-37の発現制御について、培養ヒト細胞において、活性型ビタミンD3処理によるhCAP18/LL-37mRNAの誘導を試み、健常上皮と癌細胞の反応性の差を検討した。そこで、活性型ビタミンD3でhCAP18/LL-37の産生分泌が亢進した細胞における歯周炎関連細菌を用いて、殺菌効果への影響を検討した。

#### (3) hCAP18/LL-37による抗腫瘍効果増強の検討

上記で使用した各種抗菌蛋白およびペプチドによる選択的な癌細胞の殺細胞効果について検討した。癌細胞は、口腔由来のヒト扁平上皮癌細胞12株 (SAS, SAS-H1, SAS-L1, SCC9, IT-GA, IS-FOM, HSC-2, HSC-3, HSC-4, OSC-19, OSC-20, Ca9-22) を用いる。ペプチドによる殺細胞効果がアポトーシスまたはネクローシスによるものかを Vybrant Apoptosis Assay Kit, および TNEL 検出法を用いて検討した。

#### (4) hCAP18/LL-37 ペプチドの健常上皮細胞と癌細胞における取り込み経路の解析とシグナル伝達への修飾

hCAP18/LL-37 合成 27 残基の C 末端にシステイン残基を付与してビオチン化したペプチドを合成した。この合成ペプチドを蛍光物質でラベルし、細胞のペプチド取り込み経路を共焦点レーザー顕微鏡で解析した。また、細胞表面のペプチド結合能を受容体結合アッセイで検討した。また、hCAP18/LL-37 による細胞情報伝達機構の解析を進めるために、現在まで候補に挙げられている受容体の発現状況、受容体以降のシグナル分子の解析を阻害剤処理や特異抗体を用いたウェスタンブロット解析により検討した。さらにサイトカインやケモカインおよび増殖因子の mRNA の促進の有無について検討した。

#### (5) hCAP18/LL-37 による健常細胞と癌細胞の選択的効果の解析

健常上皮細胞と癌細胞における hCAP18/LL-37 合成 27 残基ペプチドによる細胞内  $Ca^{2+}$  反応を検討した。すなわち、 $Ca^{2+}$  共存または非依存下でのペプチド処理を行った際の両細胞間での反応性の違いを Fura-2AM でラベルした細胞を用いて、細胞膜のポア形成能と比較して検討する。 $Ca^{2+}$  の検出は、Arugus HSCA 蛍光イメージング装置により観察した。

#### (6) 抗菌ペプチドによる樹状細胞の分化誘導と T リンパ球誘導作用

健常者のヒト末梢血中の単球を buffy coats により分離した。CD14+陽性細胞を特異抗体ラベルした銀粒子 (MACS microbead separation kit) により選択し高純度の単球を得た。hCAP18/LL-37 合成 27 残基ペプチドによる樹状細胞の分化誘導を行い、その細胞表面抗原の発現を HLD-R および CD86 の特異抗体を用いた免疫染色法、ウェスタンブロット解析により検討した。さらに、上記の2分子の mRNA 発現誘導について定量PCR法で検討した。また、ヒト抹消血から得られる T リンパ球を用いてリコンビナント IL-2 存在下で培養し、Leukoagglutinin で活性化したものに対する hCAP18/LL-37 合成ペプチドの細胞増殖性について検討した。さらに、ペプチドで誘導した樹状細胞の共培養処理による T リンパ球増殖性の誘導について検討した。

#### (7) 抗菌ペプチドによる核内シグナル促進機構の解明

樹状細胞および癌細胞を含めた上皮細胞における hCAP18/LL-37 合成 27 残基ペプチドの核内蛋白への結合性を細胞から得た核分画を用いて検討した。さらに、現在までに hCAP18/LL-37 による転写因子として NF $\kappa$ - $\beta$  等の制御について CAT レポーターアッセイ転写活性を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) hCAP18/LL-37 合成ペプチドと他の抗菌蛋白およびペプチドの併用効果による口腔感染症の制御

生体内では、単独の抗菌ペプチドで殺菌効果を示すことはなく、多くは様々な抗菌ペプチドによる相互作用で、殺菌作用が有効になされるものと推測される。そこで hCAP18/LL-37 と defensin, lactacin, lactoferrin の単独及び併用による歯周炎関連菌に対する殺菌効果を検討した。その結果、lactoferrin 以外は、殺菌効果の増強を認めた。hCAP18/LL-37 に lactacin を併用することにより、相加的な、または、defensin との併用により相乗的な殺菌効果を示した。

### (2) hCAP18/LL-37 発現誘導による健常上皮細胞と扁平上皮癌細胞の抗菌作用増強効果

hCAP18/LL-37 の発現制御について、培養ヒト細胞において、活性型ビタミン D3 処理による hCAP18/LL-37mRNA の誘導を試み、健常上皮と癌細胞の反応性の差を検討した。その結果ヒト2倍体健常上皮細胞 HaCaT では、活性型ビタミン D3 処理で hCAP18/LL-37mRNA が誘導されたが、ヒト培養口腔扁平上皮癌細胞株11種では、活性型ビタミン D3 処理で hCAP18/LL-37mRNA が誘導されなかった。そこ

で、活性型ビタミンD3でhCAP18/LL-37mRNAが誘導されたHaCaT細胞を鋳型にして、口腔扁平上皮癌細胞SAS-H1に遺伝子導入を行い、G418の選択培地でhCAP18/LL-37高発現癌細胞安定株を得た。本細胞を用いてhCAP18/LL-37の産生分泌をウェスタンブロット法で確認したところ、細胞質画分で約14kDaのhCAP18蛋白質とプロセッシング後の5kDaペプチドが確認され、培養上清でも同様の5kDaペプチドであるLL-37が検出された。そこで、この培養上清を用いて、*Streptococcus mutans* BHTおよび*Streptococcus mutans* Ingbrittに対する抗菌効果を検討し、殺菌効果が得られることを確認した。

### (3) hCAP18/LL-37による抗腫瘍効果増強作用

hCAP18/LL-37 27 残基合成ペプチドを用いて、癌細胞に対する選択性を保持したまま殺細胞効果を増強する試みを検討した。hCAP18/LL-37 と defensin, lactacin, lactferrin の併用による殺細胞効果への相加および相乗作用の有無について検証した。その結果、defensinは抗腫瘍効果の増強がみられなかったが、lactacinまたはlactferrinとの併用により、相加的に抗腫瘍効果が増強した。2つの抗菌物質を用いることで、単独に比べ、濃度を低く抑えられることが示唆された。

### (4) hCAP18/LL-37 ペプチドの健常上皮細胞と癌細胞における取り込み経路の解析とシグナル伝達への修飾

hCAP18/LL-37による細胞情報伝達機構の解析を進めるため、上記のhCAP18/LL-37 遺伝子導入癌細胞を用いて、hCAP18/LL-37 ペプチドによる反応性をみたところ、Mock細胞では、ペプチドによる殺細胞効果が得られたが、導入癌細胞では反応性が消失した。このことは、hCAP18/LL-37を自ら産生分泌をする細胞では、細胞の維持にhCAP18/LL-37が役割を担っており、また、癌細胞にhCAP18/LL-37を発現させることにより、細胞浸潤や基質分解酵素産生低下をみることからhCAP18/LL-37が癌抑制遺伝子と同様の機能を担う可能性が示唆された。

### (5) hCAP18/LL-37による健常細胞と癌細胞の選択的効果の解析

健常上皮細胞と癌細胞におけるhCAP18/LL-37合成ペプチドによる細胞効果の違いを、細胞内Ca<sup>2+</sup>反応を中心に検討した。Ca<sup>2+</sup>共存または非依存下でのペプチド処理を行った際の両細胞間での反応性の違いをFura-2AMでラベルした細胞を用い、Arugus HSCA蛍光イメージング装置により観察した。その結果、扁平上皮癌細胞SAS-H1とヒト2倍体上皮細胞HaCaTは

ともに細胞内Ca<sup>2+</sup>ストアである小胞体からCa<sup>2+</sup>放出がみられた。しかし、SAS-H1細胞ではペプチドによる細胞膜ポア形成がみられたが、HaCaT細胞ではポア形成をみる細胞は少数に過ぎなかった。SAS-H1細胞ではthapsigarginで小胞体Ca<sup>2+</sup>ストアを枯渇しても細胞膜ポア形成は抑制できなかった。従って、細胞膜ポア形成能と小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出は同時並行的に起きており、両者は関連しないことが示唆された。そこで、ペプチド処理によるネクロシスの可能性を検討したところ、Ca<sup>2+</sup>非依存化での処理で細胞膜ポアを形成して、ネクロシスを来すことが示された。このことから、hCAP18/LL-37合成27残基ペプチドがアポトーシスとともにネクロシスの誘導を行い、抗腫瘍効果の増強に寄与することが推測された。

### (6) 抗菌ペプチドによる樹状細胞の分化誘導とTリンパ球誘導作用

hCAP18/LL-37の27残基合成ペプチドが、樹状細胞の表面抗原のHLA-DRやCD86分子の発現の増強を検討した。その結果、hCAP18/LL-37濃度依存性に樹状細胞に発現するHLA-DRやCD86分子を発現増強することを確認した。このことから、癌細胞をすみやかに認識させ生体内免疫機構による癌細胞の排除を促進する可能性が推測された。また、hCAP18/LL-37は、T細胞の異常増殖による免疫異常をきたした際に、活性化T細胞に選択的に殺細胞効果を発揮することを明らかにした。この効果は、癌細胞で認められたアポトーシスの増強によることを示した。

### (7) 抗菌ペプチドによる核内シグナル促進機構

ヒト樹状細胞および扁平上皮癌細胞SAS-H1と2倍体上皮細胞HaCaTにおけるhCAP18/LL-37合成ペプチドの核内蛋白への移行を検討した。その結果、核分画で蛍光ラベルを行ったペプチドが移行することが樹状細胞で確認されたが、SAS-H1とHaCaT細胞では認めることができなかった。一方、hCAP18/LL-37による転写因子としてNFκBの制御についてCATレポーターアッセイによる転写活性を検討したが、転写活性の増強はみられなかった。このことから、本ペプチドによる未知の転写因子の可能性を含めて検討することが必要とされた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Isogai E, Isogai H, Takahashi K, Okumura K, Savage P B, Ceragenin CSA-13 exhibits antimicrobial activity

against cariogenic and periodontopathic bacteria, *Oral Microbiol Immunol*, 査読有, 24: 170-172, 2009.

- ② Isogai, E., Isogai, H., Takahashi, K., Kobayashi-Sakamoto, M., Okumura, K., Antimicrobial activity of three tick defensins and four mammalian cathelicidin-derived synthetic peptides against Lyme disease spirochetes and bacteria isolated from the midgut., *Exp. Appl. Acrol.* 査読有, 49: 221-228, 2009.
- ③ Okumura, K.. Cathelicidins-therapeutic antimicrobial and antitumor host defense peptides for oral diseases., *J. Dent. Res. Science.* 査読有, In press, 2010.

[学会発表] (計8件)

- ① 河東秀貴, 奥村一彦, 村岡勝美, 有末 眞, 炎症性サイトカイン, 増殖因子は, 癌細胞のケモカイン受容体発現を増強し浸潤性を促進する, 第61回NPO法人日本口腔科学会学術集会, 2007年4月19, 20日, 神戸国際会議場.
- ② 村岡勝美, 奥村一彦, 北所弘行, 河東秀貴, 永易裕樹. 有末 眞, 高浸潤性舌扁平上皮癌細胞のFractakineによる浸潤促進機構の解析, 第61回NPO法人日本口腔科学会学術集会, 2007年4月19, 20日, 神戸国際会議場.
- ③ Okumura, K. Sawada, N, Muraoka, K. Kato, H, Isogai, E, Hosokawa, Y, Shibata, T, Isogai, H. Expression of hCAP18 is resistant factor against hCAP18-induces apoptosis, 42<sup>nd</sup> Annual Meeting IADR/CED-ID, 2007年9月26-29日, Thessaloniki, Greece.
- ④ Isogai, H, Isogai, E. Takahashi, K, Kobayashi-Sakamoto, M, Okumura, K Antimicrobial activity of tick defensins against Lyme disease spirochetes and bacteria isolated from the midgut. 11<sup>th</sup> International conference Lyme borreliosis & other tick-borne diseases, 2008年10月19-22日, Irvine, California, USA
- ⑤ 奥村一彦, 村岡勝美, 河東秀貴, 細川洋一郎, 磯貝恵美子, 田中真樹, 有末 眞, 柴田考典, 癌細胞が発現するケモカイン受容体CX3CR1を介した局所浸潤機構の解析-癌原発巣周囲の血管内皮細胞の関与-, 第62回NPO法人日本口腔科学会学術集会, 2008年4月17, 18日, 福岡国際会議場.
- ⑥ 奥村一彦, 平 博彦, 磯貝恵美子, 磯貝浩,

ヒト由来抗菌蛋白質 hCAP18/LL-37 導入癌細胞の浸潤転移形質の低下、第82回日本細菌学会総会、2009年3月12-14日、名古屋国際会議場.

- ⑦ Okumura, K., Sawada, N., Taira, H. , Isogai, E. , Shibata, T. and Isogai, H., Tumor suppression by hCAP18 in oral squamous cell carcinoma cells., IADR-Continental European Division (CED), 2009年9月10-12日, Gasteig Convention Centre, Munich, Germany.
- ⑧ 奥村一彦, 平 博彦, 柴田考典, ヒト抗菌ペプチド hCAP18/LL-37 は、上皮間葉移行を介し細胞遊走を制御する、第54回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会、2009年10月9-11日, 札幌コンベンションセンター(札幌)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

磯貝 恵美子 (ISOGAI EMIKO)  
北海道医療大学・歯学部・講師  
研究者番号: 80113570