

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03828

研究課題名(和文) 内因性抗炎症Del-1分子の誘導による炎症性骨破壊の新規治療戦略

研究課題名(英文) Therapeutic strategies against inflammation and bone loss associated with Del-1 production

研究代表者

前川 知樹 (Maekawa, Tomoki)

新潟大学・医歯学系・研究教授

研究者番号：50625168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：マクロライド系抗菌薬は血管内皮細胞、歯周組織、肺組織、破骨細胞および骨芽細胞においてDEL-1の発現を上昇させることが明らかになった。さらに、野生型およびDEL-1ノックアウトマウスを使用した歯周炎モデルにおけるマクロライド系抗菌薬投与の結果から、マクロライド系抗菌薬はDEL-1 依存的に好中球の遊走抑制および破骨細胞への分化抑制能を発揮していることも明らかとなった。これらDEL-1発現上昇経路に、GHSRを介した新規経路を発見し、これまでの報告よりも数倍強いDEL-1誘導能を有していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DEL-1は、男性に比較的発現が多く、女性に少ないことや、加齢とともに発現減少がみとめられることから、加齢性炎症や加齢性疾患に強い関わりが予想される。このことから、将来的に、血液中のDEL-1濃度が、炎症性疾患マーカーや老化の指標になる可能性がある。本研究で見出したマクロライド系抗菌薬の全身投与とDEL-1の誘導は、歯周炎のみならず、炎症性骨破壊疾患であるリュウマチ関節炎や肺炎等にも応用可能である。今後は、抗菌作用の無いエリスロマイシン誘導体を開発し、DEL-1の誘導による炎症性骨破壊疾患の治療や骨再生への応用を目指す。

研究成果の概要(英文)：Macrolides upregulate DEL-1 expression in vascular endothelial cells, periodontal tissue, lung tissue, osteoclasts, and osteoblasts. Furthermore, the results of macrolide treatment in a mouse model (WT and DEL-1KO) of periodontitis revealed that macrolides inhibit neutrophil infiltration and osteoclast differentiation in a DEL-1-dependent manner. We found a novel pathway mediated by GHSR in the DEL-1 upregulation pathway and demonstrated that it has a several-fold stronger ability to induce DEL-1 than previously reported.

研究分野：歯周病治療学

キーワード：歯周病 骨代謝 骨免疫 DEL-1 抗炎症 免疫調節 マクロライド系抗菌薬 歯周病治療学

1. 研究開始当初の背景

歯周炎は慢性炎症に伴う歯周組織の破壊を特徴とし、心疾患や関節リウマチ、糖尿病など様々な全身疾患への憎悪的な波及が示唆されている。歯周病原細菌は、歯周組織への過度な好中球の浸潤を促し、サイトカインや骨吸収促進因子の産生を引き起こすことで破骨細胞を活性化し、骨破壊を誘導する。したがって、歯周炎の治療においては、好中球による炎症と破骨細胞による骨破壊を制御することが求められる。

好中球と破骨細胞は、それぞれが造血幹細胞と間葉系幹細胞に由来しており、複雑に絡み合いながら骨髄中で場の環境を形成している。しかしながら、両者がどのようなシグナルで制御されているかの詳細は不明であった。研究代表者は、血管内皮細胞から産生される Del-1 が、好中球と破骨細胞との相互シグナル伝達において必須な構成要素の一つであることを明らかにした (Mitroulis, Mackawa et al., *J Clin Invest*, 2017)。併せて、Del-1 が好中球と破骨細胞に対して制御機能を持っている可能性も示した。さらに、Del-1 は好中球の走化性を低下させ、組織への浸潤を抑制し、過度な炎症を制御していることを報告した (Mackawa et al., *Nat Commun*, 2015)。続いて、破骨細胞に対する Del-1 の作用解析を予備的に行った結果、Del-1 のノックアウト (KO) マウスの破骨前駆細胞は、野生型マウスと比較し、約半分の期間で破骨細胞へと分化することが明らかになった。一方、野生型マウスに炎症を惹起すると、破骨前駆細胞における Del-1 の産生が減少し、急速な破骨細胞分化が認められた。

これらの結果から、研究代表者は Del-1 が血管内皮細胞だけではなく、破骨前駆細胞においても産生され、破骨細胞分化に対し負のフィードバック機構をもつことの仮説を立てた。そして、本申請研究で2つの問いを設定した。1つ目の問いは、Del-1 による炎症性骨破壊の制御機構を解析し、骨免疫調節学の学問領域を展開できないかである。2つ目の問いは、薬学系研究分担者の有機合成化学ライブラリーから、Del-1 を生体にて誘導する化合物を選出し、臨床応用への展開ができないかである。

2. 研究の目的

骨破壊の制御において、破骨前駆細胞から破骨細胞への分化抑制、または破骨細胞の骨吸収活性の制御が重要な役割を果たしている。臨床応用が認められる薬剤はそれぞれが独立して機能する薬剤として確立されている。ところが近年、研究代表者は、Del-1 が破骨前駆細胞の表面に存在するインテグリン受容体と Mac-1 受容体への2つの受容体に作用し、破骨細胞への分化抑制作用および破骨細胞の骨吸収活性の抑制作用の2つを同時に持つことを示した (Mackawa et al., *Sci Transl Med*, 2015)。しかしながら、Del-1 の強力な破骨細胞分化制御を鑑みると、さらに他の骨破壊制御経路が存在する可能性が考えられる。そこで、本申請研究の第一目的として破骨細胞を対象とした Del-1 の新規骨破壊制御メカニズム解明を掲げる。

もう一つの目的には、Del-1 の産生を誘導する機構の解明と動物モデルにおける生体内での Del-1 の機能解析を掲げる。この機構解明研究は、Del-1 誘導法による骨破壊疾患治療への展開において重要となる。研究代表者は予備的なスクリーニングにおいて、マクロライド系抗菌薬であるエリスロマイシン投与により、マウス歯周組織の Del-1 の産生が増加するとの傍証を得た。さらにエリスロマイシン投与マウスの歯周組織では、ペニシリン投与と比較し好中球の浸潤と炎症性サイトカイン産生が低下し、破骨細胞数が減少した。

マクロライド系抗菌薬の投与は、歯周組織において Del-1 産生を誘導し、好中球の浸潤を抑制することを示唆している。さらに、破骨前駆細胞自身にも Del-1 を誘導し、破骨細胞への分化を制御することで、骨吸収を抑制する可能性がある。そこで研究代表者は、エリスロマイシンの構造を改変し、より強い Del-1 誘導能を持つ新規マクロライド改変体を見出せないかと考えた。研究分担者である北里大学の砂塚博士研究室では、エリスロマイシン改変体ライブラリーを構築している。同エリスロマイシン改変体群には、抗菌作用が無いため耐性菌を生じにくく、免疫調整作用 (過度な免疫応答を抑制する一方で、免疫低下時に同応答を回復させる) を有する改変体も含まれている (Iwanaga, Sunazuka (10 番目), Omura et al. *J Infect Dis*, 2015)。同研究室は砂塚博士を中心に、2015 年のノーベル医学生理学賞を受賞した大村 智 博士がスペシャルコーディネーターを務め、創薬・有機合成化学を専門とする研究室である。研究代表者の前川は、砂塚研究室が報告したエリスロマイシン改変体ライブラリー中に、エリスロマイシンと同様な Del-1 産生促進体が存在するとの仮説を立てた。In vitro にて、血管内皮細胞や破骨前駆細胞に Del-1 を誘導するマクロライド改変体を選出したのち、in vivo 疾患モデル動物に同改変体を投与し、歯周炎およびリウマチ関節炎等の炎症性骨破壊疾患の治療へ向けた解析を行う。中長期的に、炎症性骨破壊疾患に対する次世代型の宿主免疫調節による新しい研究分野を開拓する。

3. 研究の方法

(1) 歯牙結紮モデルの作成と解析

10-12 週齢の C57BL/6Ncr1 マウスを用いて、第2臼歯に 5-0 滅菌絹糸を結紮することで実験的な歯周

炎を引き起こした。*Del1*^{-/-}マウスはセツロテック社において GEEP 法を用いて作製した。エリスロマイシン (100 mg/Kg) およびペニシリン (10,000 unit/Kg) とジョサマイシン (100 mg/Kg) は結紮の当日から結紮最終日の 9 日目まで 1 日 1 回、腹腔内に投与した。抗生物質による結紮系への影響解析のため、サンプル回収時に結紮系を同時に回収し、好気性菌および嫌気性菌数を測定した。骨吸収はライカ社の実体顕微鏡にてセメントエナメル境から歯槽骨の頂上までを測定した。顎骨は O.C.T コンパウンドを使用し凍結組織切片を作成し、Wako 社の TRAP 染色キットにて染色をおこない、TRAP 陽性かつ多核の細胞を破骨細胞として算定した。

(2) 破骨細胞アッセイ

破骨細胞は、野生型マウスおよび *Del1*^{-/-}マウス大腿骨骨髓より採取した破骨細胞前駆細胞を用いた。M-CSF および RANKL と共培養し、エリスロマイシン (1, 10, and 20 μg/mL) および ペニシリン (5 unit/mL) を添加した。7 日後に TRAP 染色キット (シグマ社) を用いて破骨細胞を染色し算定した。またカルシウムプレート (岩井化学産業) を用いて破骨前駆細胞を播種し、エリスロマイシン等を添加したのち 7 日後に蛍光強度を測定した。

(3) DEL-1 誘導経路の探索

DEL-1 産生細胞として血管内皮細胞 (HMVEC) を用いた。HMVEC (ロンザジャパン) を 2%ゼラチンコーティングされたプレートで、微小血管内皮細胞増殖培地-2 (EGM-2MV; ロンザジャパン) にて培養した。DEL1 プロモーターへの C/EBPβ 結合の ChIP 解析は、SimpleChIP Plus Enzymatic Chromatin IP Kit を使用した。PCR には、2 つの C/EBPβ 結合部位を含む 5' CTTATAGCAGAAGGAGCTGAAAGAG3' および 5' TGGAGAACAATGAAGGCGTGAG 3' を使用した。WB の細胞溶解液は RIPA Lysis Buffer System (Santa Cruz Biotechnology) を用いて調製した。またタンパク質含有濃度は BCA 法にて測定した。SDS-page にて分離し (Thermo Fisher Scientific) PDGF 膜に転写した。その後、DEL-1 誘導経路のタンパク発現を各種抗体を使用して確認した。ルシフェラーゼアッセイには DEL-1 リポータープラスミド (hDEL1-promoter-Luc) を使用した。蛍光強度は Dual-Glo Luciferase Assay System と GloMax-Multi Detection System (プロメガ) を用いた。歯周組織中の好中球は、Ly6G および CD11b 抗体を用いて NovoCyte フローサイトメトリー (ACEA 社) を使用して測定した。

4. 研究成果

エリスロマイシンおよびジョサマイシン、ペニシリンと対照群は歯牙結紮当日からサンプル回収日 1 日前まで腹腔内投与した (図 1A)。歯牙結紮による骨吸収は、ジョサマイシンやペニシリンと比較しエリスロマイシン投与では有意に抑制されていることが示された (図 1B)。*Del1*^{-/-}マウスでは、エリスロマイシン投与による骨吸収抑制効果が認められなかったことから、エリスロマイシンの骨吸収抑制効果は DEL-1 依存的であることが明らかとなった (図 1C)。歯周炎では、初期段階の好中球遊走による重度な炎症が大きな役割を持っている。そこで、歯周組織に存在する好中球数をフローサイトメトリーで算定したところ、エリスロマイシン投与群にのみ強力な好中球抑制能をもつことが明らかになった (図 1D)。

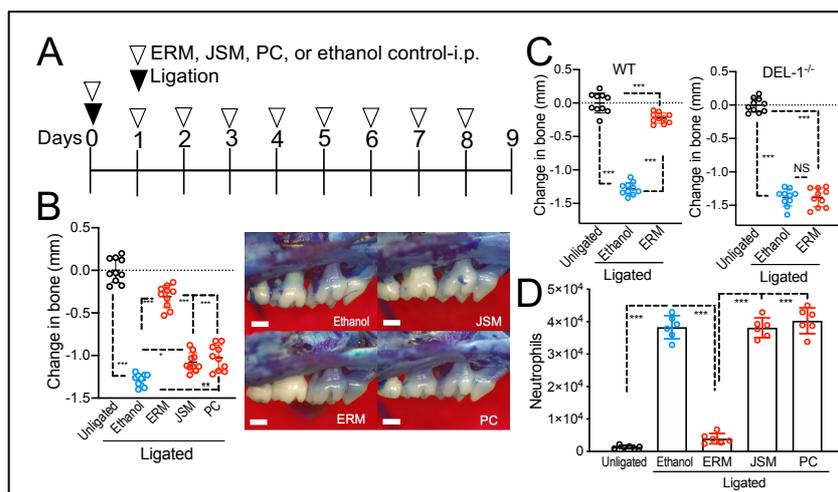


図1 エリスロマイシンは DEL-1 依存的に炎症性骨吸収を抑制する

つづいてエリスロマイシンがマウス骨髓由来破骨前駆細胞に与える影響を検索した。野生型マウス破骨前駆細胞を骨吸収活性評価キット (岩井化学薬品) に播種し、エリスロマイシンおよびペニシリンを添加した。7 日後の骨吸収度を蛍光強度で測定したところ、エリスロマイシン投与によりカルシウムの吸収が抑制されていた (図 2A)。続いて、骨髓前駆細胞にエリスロマイシンを添加すると、成熟破骨細胞に分化する細胞数を減少させることが明らかになった。またこれらエリスロマイシンによる破骨細胞分化抑制効果は、*Del1*^{-/-}マウス由来の破骨前駆細胞にはみとめられなかったことから、破骨細胞へ直接作用するエリスロマイシンの効果は、DEL-1 を介していることが示唆された (図 2B, C)。

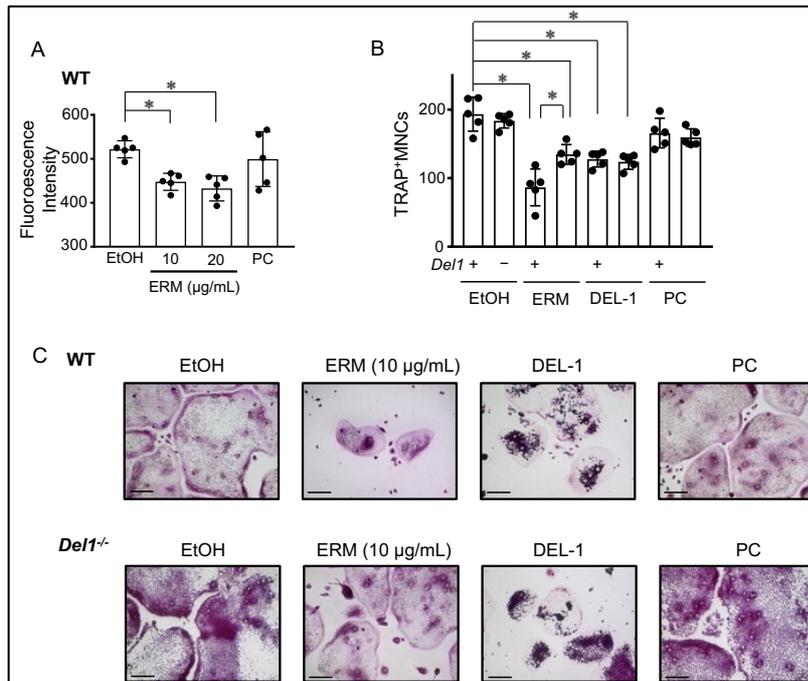


図2 エリスロマイシンによる破骨細胞分化および吸収活性の抑制

次に、エリスロマイシンによる DEL-1 誘導経路の同定を行うこととした。事前におこなった RNA-seq による解析から、エリスロマイシンは Growth hormone secretagogue receptor(GHSR)に作用し、JAK2-MAPKp38 経路を介して、DEL-1 の発現を誘導している知見が得られた。そこで、血管内皮細胞の細胞染色により GHSR を確認したところ、血管内皮細胞にて発現がみとめられた。続いて、GHSR を siRNA にてノックダウンすると、DEL-1 発現経路の阻害が認められた(図 3)。すなわち、エリスロマイシンは GHSR を介して DEL-1 の発現を調節していることが示唆された。

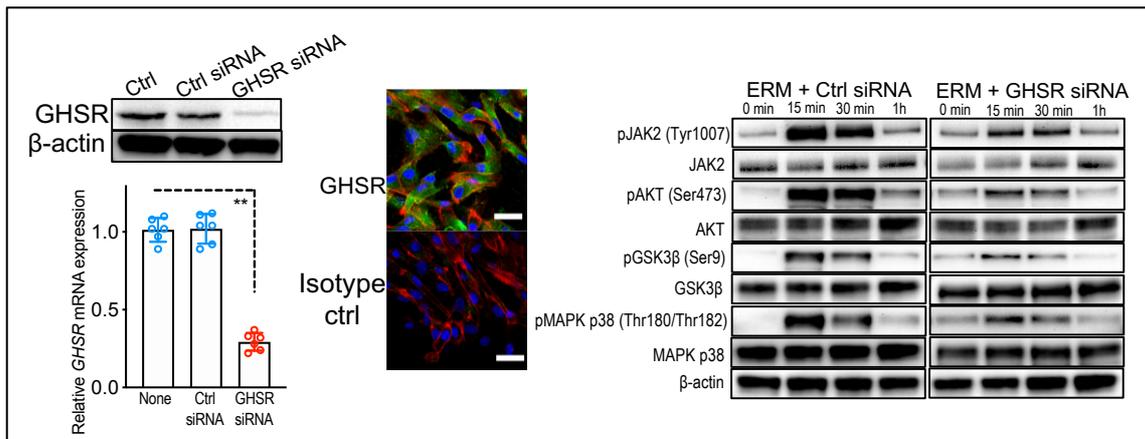


図3 エリスロマイシンは GHSR を介して DEL-1 発現を上昇させる

つづいて、エリスロマイシンとリゾルビン D1との DEL-1 誘導能の違いについてルシフェラーゼおよび ChIP アッセイを行い検討した。ルシフェラーゼアッセイの結果から、エリスロマイシンはリゾルビンに比較し、定常状態の約 2 倍まで DEL-1 の発現を増強していることが明らかとなった(図 4A)。IL-17 により DEL-1 のルシフェラーゼ発現は 1/5 まで抑制されるが、リゾルビンが定常状態までしか発現を戻せないのに比較し、エリスロマイシンでは IL-17 を添加しても定常状態の約 2 倍まで発現を増強可能であった。さらにこれらエリスロマイシンの効果は、AG490 (JAK 経路阻害薬) によって完全に抑制されることが明らかとなり、エリスロマイシンは JAK-MAPK 経路の他にリゾルビンがもつ JAK-Akt 経路を同時に促進していることを見出した。つまり、エリスロマイシンはリゾルビン D1 がもつ IL-17 による DEL-1 抑制効果を打ち消す能力をもつだけでなく、JAK-MAPK 経路を介した DEL-1 発現上昇効果を併せ持つことが明らかとなった。

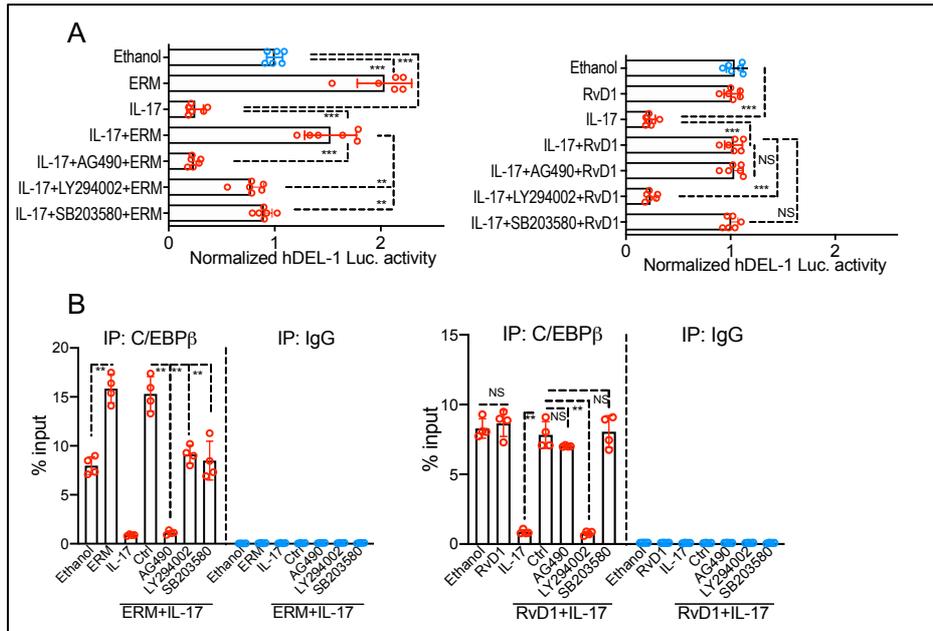


図4 エリスロマイシンは GHSR を介して JAK-MAPK 経路を活性する

DEL-1 には生体防御と再生を中心とした様々な作用があることが明らかになってきている。DEL-1 は、男性に比較的発現が多く、女性に少ないことや、加齢とともに発現減少がみとめられることから、加齢性炎症や加齢性疾患に強い関わりが予想される。このことから、将来的に、血液中の DEL-1 濃度が、炎症性疾患マーカーや老化の指標になる可能性がある。本研究で見出したエリスロマイシンの全身的な投与と DEL-1 の誘導は、歯周炎のみならず、炎症性骨破壊疾患であるリウマチ関節炎や肺炎等にも応用可能である。本研究から得られた成果から、エリスロマイシンによる加齢性黄斑症や肺の再生への研究へ着手している。しかしながら、我々は、マクロライド系抗菌薬の頻用による耐性菌の問題点も併せて明らかにしてきた。そこで現在、北里大学の砂塚博士研究室との共同研究において、抗菌作用の無いエリスロマイシン誘導体を開発し、DEL-1 の誘導による炎症性骨破壊疾患の治療や骨再生への応用を目指している。さらに、抗菌作用を持たないエリスロマイシン誘導体による DEL-1 誘導が可能となれば、加齢に伴う骨代謝等の生体恒常性の維持に大きな寄与が期待できる。

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 3件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Yoshida Nagako, Edanami Naoki, Ohkura Naoto, Maekawa Tomoki, Takahashi Naoki, Tsuzuno Takahiro, Maeda Takeyasu, Tabeta Koichi, Izumi Kenji, Noiri Yuichiro, Yoshida Kunihiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Laminin Isoforms in Human Dental Pulp: Lymphatic Vessels Express Laminin-332, and Schwann Cell Associated Laminin-211 Modulates CD163 Expression of M2-like Macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ImmunoHorizons	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/immunohorizons.2100110	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 Maekawa Tomoki	4. 巻 63
2. 論文標題 Basic research on the potential therapeutic effect of endogenous anti-inflammatory molecule DEL-1 on periodontal disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology)	6. 最初と最後の頁 97 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2329/perio.63.97	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 Hajishengallis George, Hasturk Hatice, Lambris John D., Contributing authors: Maekawa T et al.	4. 巻 42
2. 論文標題 C3-targeted therapy in periodontal disease: moving closer to the clinic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Immunology	6. 最初と最後の頁 856 ~ 864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.it.2021.08.001	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 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 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 online
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 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 e0240329
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 Tamura Hikaru, Maekawa Tomoki, Hiyoshi Takumi, Terao Yutaka	4. 巻 1
2. 論文標題 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) 10.1007/978-1-0716-0939-2_23	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 online
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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuh DY, Maekawa T, Li X, Kajikawa T, Bdeir K, Chavakis T, Hajishengallis G.	4. 巻 In press
2. 論文標題 The secreted protein DEL-1 activates a α 3 integrin-FAK-ERK1/2-RUNX2 pathway and promotes osteogenic differentiation and bone regeneration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013024	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 Hiyoshi Takumi, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Yonezawa Daisuke, Kunitomo Eiji, Tabeta Koichi, Terao Yutaka	4. 巻 112
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 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 104679 ~ 104679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2020.104679	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 Ziogas Athanasios, Maekawa Tomoki, Wiessner Johannes R., Le Thi Trang, Sprott David, Troullinaki Maria, Neuwirth Ales, Anastasopoulou Vasiliki, Grossklaus Sylvia, Chung Kyoung-Jin, Sperandio Markus, Chavakis Triantafyllos, Hajishengallis George, Alexaki Vasileia Ismini	4. 巻 204
2. 論文標題 DHEA Inhibits Leukocyte Recruitment through Regulation of the Integrin Antagonist DEL-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1214 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900746	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, Hiyoshi Takumi, Maekawa Tomoki, Yonezawa Daisuke, Tamura Hikaru, Kawabata Shigetada, Yanagihara Katsunori, Kimura Osamu, Kunitomo Eiji, Terao Yutaka	4. 巻 63
2. 論文標題 Antibacterial activity of hinokitiol against both antibiotic resistant and susceptible pathogenic bacteria that predominate in the oral cavity and upper airways	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	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) 10.1111/1348-0421.12688	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16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

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, 横須賀 (Web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川 知樹
2. 発表標題 内因性抗炎症分子DEL-1誘導による歯周病治療法の基盤研究
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会，盛岡（Web開催）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川 知樹
2. 発表標題 DEL-1を介したエリスロマイシンの抗炎症メカニズム解明
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会，横須賀（Web開催）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 シリセーリイパップ クリタパット，田村 光，前川 知樹，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解析
3. 学会等名 第64回秋季歯周病学会学術大会，名古屋
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，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 第155回日本歯科保存学会2021年度秋季学術大会，新
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 第155回日本歯科保存学会2021年度秋季学術大会, 新潟
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川 知樹
2. 発表標題 歯学研究の今昔と次世代研究 DEL-1分子誘導による抗炎症および骨形成メカニズムの解明
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会, 鹿児島 (Web開催)
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回春季日本歯周病学会学術大会, 郡山 (Web開催)
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, 鹿児島 (Web開催)
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, 鹿児島 (Web開催)
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, 鹿児島 (Web開催)
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, 磯野俊仁, 米澤大輔, 前田健康, 寺尾 豊, 多部田康一
2. 発表標題 エリスロマイシンによるDEL-1誘導を介した破骨細胞の制御
3. 学会等名 第63回秋季歯周病学会学術大会, 石川 (Web開催)
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回秋季歯周病学会学術大会, 石川 (Web開催)
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 宿主由来エラストラーゼは HLA クラス II 発現を抑制する
3. 学会等名 第63回秋季歯周病学会学術大会, 石川 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川 知樹
2. 発表標題 シンポジウム「オーラルエイジングを科学し全身の健康を目指す」歯周組織のアンチエイジングから歯周病を制御する
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会, 横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村 光, 前川知樹, 土門久哲, 日吉 巧, 米澤大輔, 永井康介, 前田健康, 寺尾 豊, 多部田康一
2. 発表標題 エリスロマイシンのDel-1再誘導による炎症性骨吸収抑制効果の検証
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会, 横浜
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 前川 知樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 5
3. 書名 BIO Clinica DEL-1分子誘導による炎症性骨破壊の新規治療戦略	

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学大学院医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センターホームページ
<https://www.caos-niigata-univ.net/>
 DEL-1を介したエリスロマイシンの抗炎症メカニズムを解明しました
<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2020/75897/>
 新潟大学大学院医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター
<http://www.caos-niigata-univ.net/>

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	土門 久哲 (Domon Hisanori) (00594350)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	砂塚 敏明 (Sunazuka Toshiaki) (30226592)	北里大学・感染制御科学府・教授 (32607)	
研究分担者	寺尾 豊 (Terao Yutaka) (50397717)	新潟大学・医歯学系・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			
ドイツ	ドレスデン工科大学			
米国	ペンシルベニア大学	フォーサイス研究所		
スイス	カロリンスカ研究所			