

令和 4 年 4 月 27 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21671

研究課題名(和文) MRSAを特異標的とするCRISPR-Cas型抗菌薬の開発研究

研究課題名(英文) Development of CRISPR-Cas-type antibacterial agents specifically targeting MRSA

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：国内のMRSA院内感染の死者推計は、年間1万人以上である。さらに、最新の院内感染対策サーベイランスでは、国内医療機関におけるMRSA検出率が約100%となった。それに関わらず、耐性菌の新薬開発研究は、国内外で不十分という現実に直面している。そこで本研究では、CRISPR-Casゲノム編集技術を応用し、MRSAの耐性因子PBP2'を特異的に削除するDNA製抗菌薬の開発に挑戦した。DNA(CRISPR-Cas発現プラスミド)を素材とすることで、副反応の可能性が低く、耐性進化に合わせガイドRNA配列を変更するだけで薬剤標的を変更できる簡便さに富み、安価で安定な新抗菌薬となり得るからであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、歯科臨床にも関連深いMRSA対策を足掛りとし、成果の波及を期すのは、WHOが予測する2050年における世界の耐性菌問題である。将来の耐性菌により推計される被害、すなわち“年間約1兆円の社会的・経済的損失と約1000万の人命(WHO試算)”を救う挑戦であり、そのための「芽生え期」の計画である。また、耐性菌を生まない万能抗菌薬を求める既存の研究から、新たな耐性菌の出現を前提とする着想に切り替え、その次の対策を事前想定したオンリーワンの研究でもある。

研究成果の概要(英文)：The estimated death by MRSA infections in Japan is more than 10,000 per year. Furthermore, in the latest infection control surveillance, the MRSA detection rate at domestic medical institutions was approximately 100%. Nevertheless, research and development of new drugs against drug-resistant bacteria is facing the reality of inadequacy. Therefore, in this present study, we applied CRISPR-Cas genome editing technology to develop a DNA antibacterial drug that specifically deletes the resistance factor PBP2' in MRSA. By using DNA (CRISPR-Cas expression plasmid) as a material, the possibility of side reactions will be low, and the drug target will be able to exchange simply by changing the guide RNA sequence according to the evolution of resistance. This was because it could be an antibacterial drug.

研究分野：病態系口腔科学関連

キーワード：MRSA

1. 研究開始当初の背景

(1) 直近の5カ年は、米国で「薬剤耐性 MRSA 等の対策」、日本で「薬剤耐性アクションプラン」、そしてサミットと国連総会で「MRSA 等の耐性菌対策」が提示され続けている。背景にあるのは、耐性菌の増加に伴い、治療困難となった感染者の死亡数が増加している現状である。一方で、国内外の医歯薬学領域では、腫瘍や再生等の分野に研究資源が集中し、耐性菌に対する新薬開発が停滞している。2019年10月時点で、本申請者が国内外の新規抗菌薬開発の特許出願ならびに論文検索を実施したところ、同開発は17のグループで進められていることが明らかとなった。しかし、それらは全てラクタマーゼを阻害する着想であり、MRSAの耐性進化を予見すると心許ない。

(2) そこで本研究では、CRISPR-Cas 発現のプラスミド DNA を素材とすることで、副反応の可能性が低く、耐性進化に合わせガイド RNA 配列を変更するだけで薬剤標的を変更できる簡便さに富み、安価で安定な、MRSA 用の新抗菌薬の開発に挑戦することとした。さらに、所属機関にビッグデータセンターを開設した利点を活用し、将来の発生が懸念される新たな耐性機構を持つ MRSA までを *in vitro* および *in silico* で推測し、それらに対する CRISPR-Cas 型の新規抗菌薬を予測開発するアルゴリズムを確立することに挑戦する。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、2カ年で計画する。研究初年度は、高齢者の肺炎/誤嚥性肺炎の主たる起因菌である MRSA を対象菌に選び、かつ MRSA の主要なペニシリン耐性因子 PBP2' に標的を絞る。PBP2' に相補なガイド RNA 配列を含む CRISPR-Cas プラスミドを作製し、*in vitro* と *in vivo* の両実験系で効果測定と副反応の検証を実施し、CRISPR-Cas 型抗菌薬の構築サイクルを確立させる。

(2) 計画2年目は、まず MRSA 生育に必須な GAPDH のガイド RNA 配列を設計し、次いで、その他の耐性因子および増菌因子についてもガイド RNA を設計し、*in vitro* と *in vivo* の MRSA 殺菌データを集積する。そして、集積データの解析により、将来の新型 MRSA を予測し、新しい抗菌薬を選出するシミュレートを試みる。

3. 研究の方法

(1) 2020年度

耐性因子 PBP2' の DNA 配列から、Cas 酵素が結合できる PAM 配列 (5' -NGG) を全て選出し、その上流から約 20 塩基 (15~25 塩基) の配列をそれぞれガイド RNA 候補とする。その後、ゲノム編集の成功率を高めるため、フリーウェアの "CRISPRdirect" および "CHOPCHOP" にて、最終的な塩基長を二重検証し確定する。次いで、3' 末端側に PAM 配列 (-NGG) を付加したうえで、人工合成する "PAM + ガイド RNA 配列" を決定する。

合成した PAM + ガイド RNA 配列が、MRSA 内で標的のみを切断するかを *in vitro* の確認キットにてスクリーニングする。

CRISPR/Cas9 Knockout Plasmid 等の専用プラスミドをメーカー別に複数購入し、上記手順にて *in vitro* 検証した PAM + ガイド RNA 配列を網羅的に組み込む。そして、PAM + ガイド RNA 配列を Cas タンパク質と共に同時発現するプラスミドを構築する。さらに前回の萌芽研究で同定した細胞膜透過 DNA 配列も組み込む。

これらを "CRISPR-Cas 型抗菌薬" 候補とし、ガイド RNA 配列および使用プラスミドの種類と共に並べたデータベースを構築する。

CRISPR-Cas 型抗菌薬の候補をペニシリンと共に MRSA へ添加し、最小発育阻止濃度 (MIC) の変化を二段階希釈法にて算出し、MIC 値を上記データベースへ入力する。

初年度のバックアッププラン: MRSA の別の抗菌因子であるラクタマーゼのタンパク質を標的とし、上記手順の①~④を進める。MRSA への透過性が低い場合は、グラム陽性菌の遺伝子取込み効率を高めるコンピテンスペプチドを添加する。

次に、CRISPR-Cas 型抗菌薬を MRSA 感染マウスに投与し、生存率を観察する。併せて血液を採取し、血中の残存 MRSA 数をコロニー培養法で計測する。同時に、抗 DNA 抗体価は ELISA 解析し、サイトカインの増減は Luminex 装置で多検体同時解析する。血液中の投与 DNA 残留については、プラスミド中の M13 シークエンスタグを利用して PCR 検出する。

(2) 2021年度

⑥初年度の手順①~④に従い、MRSA 生育に必須な GAPDH 等に結合する DNA 配列を選出する。その際には、ヒトおよび常在細菌の同名タンパク質へ副反応を起こさないよう、生物種別のタンパク立体構造解析を行う。そして、MRSA に特異的なドメインの配列を選出する。

⑦初年度の手順①~⑤に従い、CRISPR-Cas 型抗菌薬の効果判定を行い、データを蓄積する。

In vitro の MIC 試験を繰り返し、やがて耐性が生じる CRISPR-Cas 型抗菌薬のガイド RNA 配列を検索する。

4. 研究成果

MRSA に代表される薬剤耐性菌は、抗菌薬の開発と頻用によって出現してきた。しかも、耐性の出現サイクルは短縮化する傾向にあり、多剤耐性化も加速している。具体例を挙げると、新規抗菌薬の耐性菌出現期間は 1~数年となっており、スーパー耐性菌と称される超多剤耐性の NDM-1 細菌は実用化薬の全てに耐性を獲得している。そして、スーパー耐性菌は世界中に拡散し、日本でも複数名の感染死者が発生したにも関わらず、抜本的な治療法は皆無である。また、MRSA による国内の院内感染では、高齢者肺炎/誤嚥性肺炎を中心に毎年 1 万人以上が死亡する事態となっている。申請者は、薬剤耐性菌への対策薬が開発されない理由を以下の 2 点として考察した。

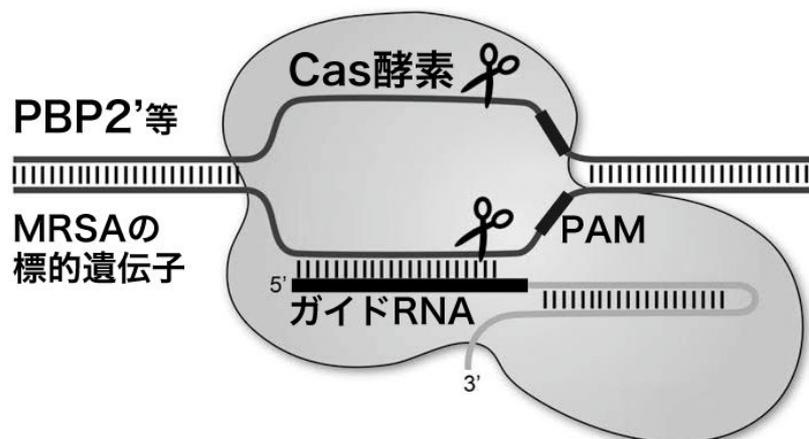
1 点目：細菌の耐性獲得スピード >> 旧来の新薬開発法のスピード。

2 点目：細菌の耐性獲得バリエーション >> 旧来の新薬開発法のバリエーションと拡張性。

そして、これら 2 点の抗菌薬開発の課題を解決するため、配列変更等の構築改変が容易でスピーディ、かつ多様性とバリエーション展開が幅広い DNA/RNA に新規抗菌薬の素材を求めることにした(=約 20 塩基のガイド RNA 配列を変更すれば、高精度に作用標的が変更できる CRISPR-Cas を応用)。さらに、1 世代が 50~100 年のヒトに対し、細菌の 1 世代は概ね 15~30 分である。このような細菌の世代交代と形質獲得の進化スピードに対抗する術として、ヒトの手と頭脳だけでは不十分と判断した。そこで、耐性の進化と変化は必ず生じるとの前提に立ち、人工知能 AI の自動化ディープラーニングによる予測開発も試みる。過去 100 年の細菌学研究では対応不可能な課題であるからこそ、過去に例がない新たな創薬素材 (DNA) で挑戦すべきであるという本着想に至った。

世界の先端研究の潮流として、多機関間や多領域間の融合研究が進んでいる。新型分析機器が高々度化し、専門領域が細々分化した現況の学术界では、新規性とインパクトに優れる研究は多様な専門家の協働が必須となりつつある。イノベーションや独創性を求める研究についても融合研究を起点にすべきだと考えた。本研究組織は、医歯学と理学の研究者から構成されており、異分野統合研究に挑戦する申請とした。標的とした分子は、MRSA や薬剤耐性肺炎球菌に共通的に認められる PBP2' である。この PBP2' を細菌遺伝子から排除することで、抗菌薬への抵抗性を減弱させることを目標とした。その遺伝子排除法として選んだのが、CRISPR-Cas システムである。高精度なゲノム編集に頻用される CRISPR-Cas システムは、細菌に感染するウイルス遺伝子を除去する細菌の免疫機構として発見された。この CRISPR-Cas を利用し、MRSA の特定遺伝子を除去するためには、“PAM + ガイド RNA 配列”と“Cas 酵素”の 2 要素が必要となる。そこで、PAM 配列 (MRSA では 5' -NGG) と隣接する標的遺伝子に相補的なガイド RNA 配列を設計し、Cas 発現プラスミドに組み込み MRSA へ導入した。導入された PAM + ガイド RNA は、ゲノム上の標的配列に相補結合する。次いで、PAM に結合できる Cas 酵素が、ガイド RNA に導かれ標的配列を切断する。切断部位には修復機構も働くが、Cas 酵素を過剰発現させるため、修復エラーが頻発し標的遺伝子のみが破壊される。

MRSA の PBP2' 遺伝子配列の内部に、CRISPR-Cas 用の PAM + ガイド RNA 配列を設計した(下図)。



実験の成功率を高めるために、合成した PAM + ガイド RNA が MRSA 内で標的のみを切断するかを in vitro の確認キット (Guide-it Complete sgRNA Kit, TaKaRa 社) にてスクリーニングした。事前に検証された配列は、Cas 酵素を同時発現するプラスミドに組み込み (CRISPR/Cas9 Knockout Plasmid, サンタクルズ社)、CRISPR-Cas 型抗菌薬候補とした。MRSA 菌体に同抗菌薬候補をペニシリンと組合せて添加し、細菌の最小発育阻止濃度 (MIC) の変化を二段階希釈法にて算出した。In vitro で MRSA 殺菌効果が高まれば、マウス MRSA 感染モデルにて CRISPR-Cas 型抗菌薬候補の効果を順次測定した。併せて副反応を調べるため、抗 DNA 抗体やサイトカインの異常増減を ELISA 法ならびに Luminex 装置で計測した。また、マウス生体内におけるプラスミド DNA の残存日数も、プラスミド中の M13 配列を PCR 検出して調べた。以降は同様の手法で、他の薬剤耐性タンパク質や代謝系分子に特異作用する抗菌薬候補を検索し、配列データを集積し解

析した。2 ヶ年の期間終了時までには、in vivo で安全かつ有効な配列の決定までには至っていない。しかしながら、挑戦的な実験系を確立させられたことから、期間終了後には基盤研究へと発展させ、マウスモデルで有効かつ生体為害性が低い配列の同定を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

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14件 (うち招待講演 2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, 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Del-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, 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7件

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 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 <small>の</small> 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 <small>の</small> 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	伊東 孝祐 (Ito Kosuke) (20502397)	新潟大学・自然科学系・准教授 (13101)	
研究分担者	土門 久哲 (Domon Hisanori) (00594350)	新潟大学・歯学系・准教授 (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