

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10254

研究課題名(和文)新規抗菌ペプチドであるAMP-IBP5による創傷治癒促進効果の検討

研究課題名(英文)Effects of a novel antimicrobial peptide, AMP-IBP5, on wound healing

研究代表者

ニヨンサバ フランソワ(Niyonsaba, Francois)

順天堂大学・国際教養学部・教授

研究者番号：60365640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚由来抗菌ペプチドであるAMP-IBP5の抗菌作用以外の免疫調節機能は詳細な検討はなされていない。本研究では、AMP-IBP5の役割を解明するため、血管新生、創傷治癒などの機能を調べた。その結果、AMP-IBP5による表皮角化細胞とマスト細胞の活性化は、MrgX1～X4受容体が媒介していることが分かった。その下流メカニズムを明らかにした。さらに、AMP-IBP5がLRP1受容体を介して線維芽細胞を活性化し創傷治癒を促進させた。また、AMP-IBP5が糖尿病性潰瘍モデルマウスの創傷治癒を促進することがわかった。そのメカニズムを調べたところ、EGFRとSTAT分子類に参与することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

厚生労働省の調査によれば、2016年時点で糖尿病が疑われる成人の推計100万人を突破した。糖尿病にかかる年間医療費は1兆239億円であり、経済にも大きな負担となる。本研究の意義は、創傷治癒の難治化の主な要因は感染や血流低下であることから、AMP-IBP5の作用により、感染の抑制および血管新生の促進による血流の回復が達成され、極めて有効な慢性皮膚創傷の治癒促進薬の開発に貢献できると考える。AMP-IBP5が糖尿病性潰瘍の血管新生と創傷治癒を促進することによって、皮膚再生および恒常性に参与する新たな可能性を示す点であり、さらに感染症や創傷などの疾患の治療法へ用できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：AMP-IBP5 is a novel skin-derived antimicrobial peptide. Although the antimicrobial activities of AMP-IBP5 have been reported, its immunomodulatory functions remain unclear. To identify the wound healing properties AMP-IBP5, we evaluated its effect on angiogenesis and wound healing using human keratinocytes, fibroblasts and mast cells. We found AMP-IBP5 activated keratinocytes and mast cells via the MrgX1 to X4 receptors, while this peptide accelerated wound healing by promoting fibroblast activation through the LRP1 receptor. In addition, AMP-IBP5 promoted wound healing in both normal and diabetic mice, and this effect involved EGFR receptor and STAT pathways as evidenced by the inhibition of these pathways and the ability of AMP-IBP5 to induce phosphorylation of EGFR and STATs.

研究分野：医歯薬学

キーワード：抗菌ペプチド 糖尿病性潰瘍 創傷治癒 皮膚再生 ケラチノサイト 線維芽細胞 皮膚感染症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

皮膚由来抗菌ペプチドである -ディフェンシン、LL-37とソラヤシンなどが創傷や乾癬などの皮膚疾患に過剰に発現し、皮膚の感染防御と免疫機能の調節における上記抗菌物質の働きが注目されている。抗菌ペプチドは、申請者その他の国内研究者によって世界をリードした研究が精力的に行われている。その結果、抗菌ペプチドが抗菌作用のほかに、皮膚のバリア機能、痒み、創傷治癒、血管新生、細胞遊走能、細胞増殖、炎症とアポトーシスなどの機能の調節に関与していることを明らかにした。また、抗菌ペプチドがエンドトキシンショックにおいて防御的に作用することを証明した(J Immunol 167:3329-38,2001)。最近、インスリン様成長因子結合タンパク質 5 (IGFBP5)由来抗菌ペプチド (AMP-IBP5)が発見された。AMP-IBP5 は、IGFBP5 からプロセシング酵素によって切断を受け、よく知られている皮膚由来抗菌ペプチドである -ディフェンシン - 2より強い抗菌活性を示す (J Proteome Res 10:1870-80,2011)。

皮膚由来抗菌ペプチドは乾癬皮膚での産生が亢進しており、アトピー性皮膚炎では減少していることが明らかにされ、そのことが乾癬で皮膚感染症の少ない一つの要因とされている (N Engl J Med 347:1151-60,2002; J Immunol 171:3262-9, 2003)。また、抗菌ペプチド欠損マウスは皮膚などの感染を起こしやすくなるから、これらのペプチドは感染に対する防衛機構として重要な役割を果たしていることが証明された (Nature 414:454-7, 2001)。抗菌ペプチドが抗菌作用のほかに、創傷治癒の促進、ケラチノサイトのアポトーシスの抑制、免疫担当細胞の遊走能、増殖と分化を促進することで、免疫調節に重要な働きをしていることが明らかにされた (Crit Rev Immunol 26:545-76,2006)。さらに、AMP-IBP5の親タンパク質である IGFBP-5 が皮膚などの組織に発現し、炎症調節、血管新生と遊走能を促進することが知られている (J Invest Dermatol 122:1198-206,2004)。

2. 研究の目的

本研究では、AMP-IBP5がケラチノサイト、繊維芽細胞、マスト細胞や好中球に作用し、血管新生、創傷治癒と皮膚の恒常性に対する効果を詳細に解析するために、3課題を設定した。課題 AMP-IBP5 の血管新生促進因子の産生、細胞遊走能と増殖能、血管新生機能と創傷治癒過程における直接的関与の証明。課題 ケラチノサイト、繊維芽細胞、マスト細胞と好中球における AMP-IBP5 の発現パターン、作用メカニズムと特異的な受容体の有無とその同定。課題 IGFBP5 欠損マウスを用いて、AMP-IBP5 による血管新生や創傷治癒効果の証明。

3課題の達成により、AMP-IBP5 が血管新生や創傷治癒を促進すれば、皮膚再生、感染症と創傷などの疾患の治療法へ応用できることが期待される。

1. 研究の方法

- (1) **AMP-IBP5 刺激による血管新生因子の発現・産生:** 正常ヒトケラチノサイト及び繊維芽細胞を培養し、AMP-IBP5 で刺激した後、血管新生を誘導する()サイトカイン(IL-1、IL-4、IL-6、IL-27、GM-CSF、TNF など)()ケモカイン(GRO 、GRO 、IL-8、IP-10、MCP1、SDF1など)と(III)成長因子(amphiregulin、angiopoietin、EGF、FGF、HGF、HB-EGF、TGF 、TGF 、PDGF、VEGFなど)の発現をリアルタイムPCR法、ウェスタンブロット法或いは免疫染色法で検討し、産生量を特異的なELISAキットを用いて調べる。さらに、これらのサイトカイン、ケモカインと成長因子の産生経路(MAPキナーゼ、PI3キナーゼ、Akt、NF- Bなど)を阻害剤、中和抗体及びsiRNAを用いて解析する。
- (2) **AMP-IBP5 のケラチノサイト及び繊維芽細胞に対する遊走作用:** ()ケラチノサイト及び繊維芽細胞の遊走能は chemotaxis micro-chamber を用いて、AMP-IBP5 に対する遊走活性として測定す

る。()AMP-IBP5 の特異的抗体を用いて、このペプチドがケラチノサイト及び繊維芽細胞に直接作用するかどうかの解析を行う。()AMP-IBP5 による遊走能メカニズムを、ケラチノサイト及び繊維芽細胞を G 蛋白、ホスホリパーゼ C と STAT1 ~ STAT5 などのそれぞれ阻害剤、中和抗体及び siRNA で処理することにより、明らかにする。

- (3) **AMP-IBP5 のケラチノサイト及び繊維芽細胞に対する増殖に及ぼす影響:** ()細胞増殖は、BrdU 取込みで解析する。培養したケラチノサイト及び繊維芽細胞を AMP-IBP5 で刺激した後、BrdU とインキュベーションし、BrdU を取込んだ細胞を抗 BrdU 抗体で検出し、その陽性細胞数を顕微鏡で計測する。さらに、()AMP-IBP5 で刺激したケラチノサイト及び繊維芽細胞の増殖は XTT アッセイ及び細胞数を測定するキットである CCK-8 キットを用いる。
- (4) **ケラチノサイト及び繊維芽細胞における AMP-IBP5 の発現:** ケラチノサイト及び繊維芽細胞を炎症性サイトカイン (TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-17 など) 及び Toll 様受容体のリガンド (LPS、peptidoglycan、poly (I:C)、flagellin、Malp-2、CpG DNA など) で刺激し、AMP-IBP5 の発現パターンをリアルタイム PCR 法、ウェスタンブロット或いは免疫染色法で解析する。
- (5) **AMP-IBP5 に対する特異的レセプター検索と同定:** ()AMP-IBP5 を、Na¹²⁵I を用いて標識する。()¹²⁵I-AMP-IBP5 のケラチノサイト及び繊維芽細胞への結合。Scatchard 解析を用いて、受容体数や結合部位を同定する。()AMP-IBP5 結合蛋白質の同定:AMP-IBP5 を固定したアフィニティカラムを用いて、細胞膜結合蛋白質を分離する。得られた蛋白質をアミノ酸配列分析などで解析することにより、AMP-IBP5 に対する受容体を同定する。
- (6) **AMP-IBP5 の in vitro 創傷治癒に及ぼす影響:** In vitro 創傷治癒アッセイ (スクラッチアッセイ): ケラチノサイト及び繊維芽細胞を細胞培養ディッシュで confluent になるまで培養し、ピペットチップを用いて、直径 1.0 ~ 2.5 mm の円形創傷を調製する。AMP-IBP5 を培地中に加えた後、顕微鏡下で経時的に観察し、その創傷面の変化を画像解析装置で計測する。さらに、AMP-IBP5 による創傷治癒の促進効果のメカニズムを検討するために、MAP キナーゼ、PI3 キナーゼ、Akt、NF- κ B などの経路の関与を調べる。
- (7) **AMP-IBP5 の in vivo 発現及び創傷治癒効果の評価:** ()創傷治癒部位で AMP-IBP5 の発現: マウス背部に直径 8mm 大の皮下組織に達する創傷を作成後 6hr ~ 5 日に創部を生検、半切して、ホルマリン固定と凍結固定する。標本薄切後、AMP-IBP5 の発現を免疫組織法で分析する。()AMP-IBP5 の in vivo における切創治癒効果の評価: マウスの背部に切創を作製し、AMP-IBP5 を 25 μ L 滴下する。1 日 ~ 5 日間飼育し、創傷部位の創耐張力 (切創が開裂するのに要する荷重) を創傷治癒測定用引張試験機 (TK-251) にて測定する。
- (8) **AMP-IBP5 の in vivo 血管新生機能に対する作用:** AMP-IBP5 の in vivo 血管新生の誘導は DIVAA キットを用いて測定する。AMP-IBP5 を基底膜抽出物 (BME) に加え、マイクロチューブにセットした angioreactor にゲルローディングチップを用いて充填する。ゲル化後、angioreactor を取り出し、マウスの背側の皮下に移植する。マウスを 9 日 ~ 15 日間飼育し、angioreactor を回収し、BME と新生した血管の複合体をマイクロチューブに移す。遠心後に、血管新生因子の濃度の蛍光を測定する。
- (9) **IGFBP5 欠損マウスの血管新生と創傷治癒機能:** ()IGFBP5 欠損マウスの血管新生と創傷治癒機能障害の有無を確認するために、IGFBP5 欠損マウスと野生型マウスを用いて、血管新生と創傷治癒を上記 ((3) と (4) の計画) 同様に測定する。また、()IGFBP5 欠損マウスと野生型マウスの皮膚由来ケラチノサイトや繊維芽細胞の遊走能、増殖能と血管新生を誘導する因子 (サイトカイン、ケモカインと成長因子) の産生を計測する。
- (10) **AMP-IBP5 のヒトマスト細胞や好中球などの細胞に対する作用:** ()ヒトマスト細胞 (LAD2 cell line

や末梢血由来マスト細胞)及び好中球を用いて、AMP-IBP5 の発現をリアルタイム PCR 法或いはウェスタンブロットで解析する。また、()AMP-IBP5 がマスト細胞や好中球の活性化、血管新生を誘導する因子(サイトカイン、ケモカインと成長因子)の産生、活性酸素種の産生、一酸化窒素の産生と遊走能を調べる。さらに、そのメカニズムを解析する。

(11)AMP-IBP5 と他の皮膚由来抗菌物質との相乗効果：ケラチノサイト、繊維芽細胞、マスト細胞及び好中球を AMP-IBP5、ディフェンシン、LL-37、S100A7 と AG-30/5C で刺激し、これらの抗菌物質のサイトカイン、ケモカインと成長因子の産生、遊走能と増殖等の機能に対する効果は相乗的或いは相加的であるかどうかを調べる。

4.研究成果

2017 年度は、調べた多種多様なサイトカインおよび成長因子のうち、AMP-IBP5 は創傷治癒過程に関わる IL-8 および VEGF の産生を増加させた。さらに、AMP-IBP5 はケラチノサイトの遊走能および増殖能を著しく増大させた。AMP-IBP5 によるケラチノサイトの活性化は、MrgX1 ~ X4 受容体が媒介していることが分かった。その下流では MAP キナーゼ経路および NF- κ B 経路が働いていることが、MrgX の siRNA および MAP キナーゼ、NF- κ B の特異的阻害剤の阻害効果により明らかになった。

2018 年度と 2019 年度は、マスト細胞を用いて AMP-IBP5 の作用を調べたところ、AMP-IBP5 はマスト細胞の脱顆粒、遊走能、サイトカインの産生を誘導することがわかった。AMP-IBP5 によるマスト細胞の活性化は、MrgX2 受容体が媒介していることが分かった。また、AMP-IBP5 がマスト細胞を活性化することによって、創傷治癒に貢献することを見出した。

令和 1 年では、AMP-IBP5 が LRP1 受容体を介して、線維芽細胞の遊走能と増殖能を強させ、さらに創傷治癒を促進させた。2020 年度では、AMP-IBP5 が正常なマウスおよび糖尿病性潰瘍モデルマウスの創傷治癒を促進することがわかった(図1)。そのメカニズムを調べたところ、EGFR(上皮成長因子受容体)と STAT(シグナル伝達兼転写活性化因子)分子類に関与することがわかった。

以上の結果は、AMP-IBP5 は抗菌作用に加えて、創傷治癒に関わる細胞の活性化を通して創傷治癒の過程に貢献している可能性があることが示唆された。AMP-IBP5 が難治性潰瘍の創傷治癒を促進することによって、皮膚再生、感染症や創傷などの疾患の治療法へ用いることが期待される。

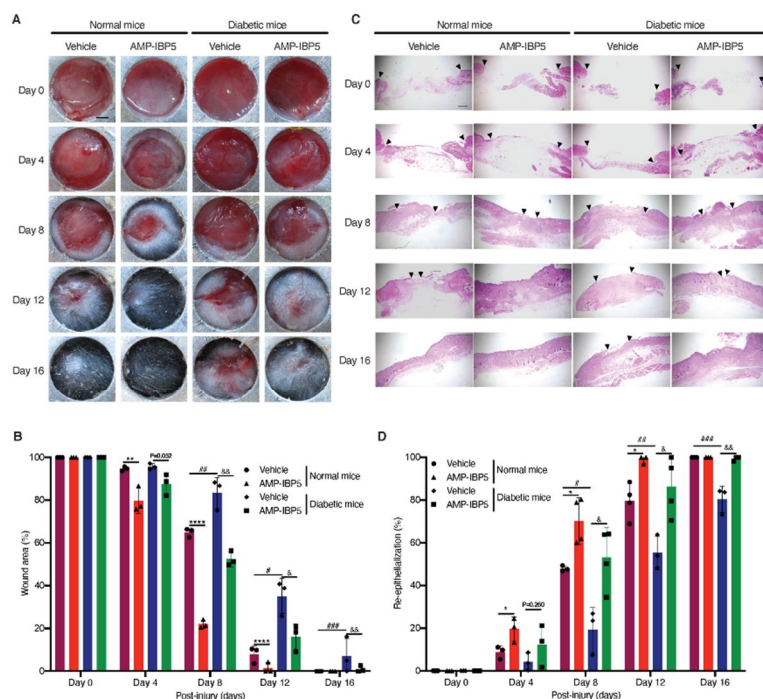


図1 AMP-IBP5が正常なマウスおよび糖尿病性潰瘍モデルマウスの創傷治癒を促進する

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 16件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Chieosilapatham Panjit, Yue Hainan, Ikeda Shigaku, Ogawa Hideoki, Niyonsaba Francois	4. 巻 99
2. 論文標題 Involvement of the lipoprotein receptor LRP1 in AMP-IBP5-mediated migration and proliferation of human keratinocytes and fibroblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 158 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.07.003	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 Nguyen Hai Le Thanh, Trujillo-Paez Juan Valentin, Umehara Yoshie, Yue Hainan, Peng Ge, Kiatsurayanon Chanisa, Chieosilapatham Panjit, Song Pu, Okumura Ko, Ogawa Hideoki, Ikeda Shigaku, Niyonsaba Francois	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Antimicrobial Peptides in Skin Barrier Repair in Individuals with Atopic Dermatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7607 ~ 7607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21207607	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 Yue Hainan, Umehara Yoshie, Trujillo Paez Juan Valentin, Peng Ge, Nguyen Hai Le Thanh, Chieosilapatham Panjit, Kiatsurayanon Chanisa, Song Pu, Okumura Ko, Ogawa Hideoki, Ikeda Shigaku, Niyonsaba Francois	4. 巻 51
2. 論文標題 Exogenous factors in the pathogenesis of atopic dermatitis: Irritants and cutaneous infections	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Allergy	6. 最初と最後の頁 382 ~ 392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.13820	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 Chieosilapatham P, Kiatsurayanon C, Umehara Y, Trujillo-Paez J V, Peng G, Yue H, Nguyen L T H, Niyonsaba F	4. 巻 204
2. 論文標題 Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Immunology	6. 最初と最後の頁 296 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13575	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 Umehara Yoshie, Kiatsurayanon Chanisa, Trujillo-Paez Juan Valentin, Chieosilapatham Panjit, Peng Ge, Yue Hainan, Nguyen Hai Le Thanh, Song Pu, Okumura Ko, Ogawa Hideoki, Niyonsaba Francois	4. 巻 9
2. 論文標題 Intractable Itch in Atopic Dermatitis: Causes and Treatments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 229 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9030229	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 Umehara Yoshie, Toyama Sumika, Tominaga Mitsutoshi, Matsuda Hironori, Takahashi Nobuaki, Kamata Yayoi, Niyonsaba Francois, Ogawa Hideoki, Takamori Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 Robust induction of neural crest cells to derive peripheral sensory neurons from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60036-z	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 Niyonsaba Francois, Song Pu, Yue Hainan, Sutthammikorn Nutda, Umehara Yoshie, Okumura Ko, Ogawa Hideoki	4. 巻 75
2. 論文標題 Antimicrobial peptide derived from insulin like growth factor binding protein 5 activates mast cells via Mas related G protein coupled receptor X2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 203 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13975	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 Niyonsaba F, Song P, Yue H, Sutthammikorn N, Umehara Y, Okumura K, ,Ogawa H	4. 巻 -
2. 論文標題 Antimicrobial peptide derived from insulin-like growth factor-binding protein 5 activates mast cells via Mas-related G protein-coupled receptor X2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	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 該当する

1. 著者名 Sekihara Kazumasa, Saitoh Kaori, Yang Haeun, Kawashima Haruki, Kazuno Saiko, Kikkawa Mika, Arai Hajime, Miida Takashi, Hayashi Nobuhiro, Niyonsaba Francois, Sasai Keisuke, Tabe Yoko	4. 巻 13
2. 論文標題 Correction: Low-dose ionizing radiation exposure represses the cell cycle and protein synthesis pathways in in vitro human primary keratinocytes and U937 cell lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205581	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 Murakami Taisuke, Suzuki Kaori, Niyonsaba Francois, Tada Hiroyuki, Reich Johannes, Tamura Hiroshi, Nagaoka Isao	4. 巻 18
2. 論文標題 MrgX2-mediated internalization of LL37 and degranulation of human LAD2 mast cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 4951-4959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2018.9532	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 Chieosilapatham Panjit, Ikeda Shigaku, Ogawa Hideoki, Niyonsaba Francois	4. 巻 24
2. 論文標題 Tissue-specific Regulation of Innate Immune Responses by Human Cathelicidin LL-37	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612824666180327113418	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 Kiatsurayanon Chanisa, Ogawa Hideoki, Niyonsaba Francois	4. 巻 24
2. 論文標題 The Role of Host Defense Peptide Human α -defensins in the Maintenance of Skin Barriers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 1092 ~ 1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612824666180327164445	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 Chieosilapatham Panjit, Niyonsaba Francois, Kiatsurayanon Chanisa, Okumura Ko, Ikeda Shigaku, Ogawa Hideoki	4. 巻 88
2. 論文標題 The antimicrobial peptide derived from insulin-like growth factor-binding protein 5, AMP-IBP5, regulates keratinocyte functions through Mas-related gene X receptors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 117 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.05.008	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 Niyonsaba Francois, Kiatsurayanon Chanisa, Chieosilapatham Panjit, Ogawa Hideoki	4. 巻 26
2. 論文標題 Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 989 ~ 998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.13314	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 Yanashima Kensuke, Chieosilapatham Panjit, Yoshimoto Eri, Okumura Ko, Ogawa Hideoki, Niyonsaba Francois	4. 巻 65
2. 論文標題 Innate defense regulator IDR-1018 activates human mast cells through G protein-, phospholipase C-, MAPK- and NF- κ B-sensitive pathways	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunologic Research	6. 最初と最後の頁 920 ~ 931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12026-017-8932-0	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 Chieosilapatham P., Ogawa H., Niyonsaba F.	4. 巻 190
2. 論文標題 Current insights into the role of human δ -defensins in atopic dermatitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Immunology	6. 最初と最後の頁 155 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13013	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 Umehara Yoshie, Kamata Yayoi, Tominaga Mitsutoshi, Niyonsaba Francois, Ogawa Hideoki, Takamori Kenji	4. 巻 88
2. 論文標題 Antimicrobial peptides human LL-37 and -defensin-3 modulate the expression of nerve elongation factors in human epidermal keratinocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 365 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.07.010	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 ニヨンサバ フランソワ	4. 巻 34
2. 論文標題 抗菌ペプチドと皮膚疾患	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bio Industry	6. 最初と最後の頁 44 ~ 52
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 無
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36件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Peng G, Kageyama S, Ikutama R, Umehara Y, Trujillo Paez JV, Nguyen HL, Takahashi M, Yue H, Komatsu M, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F.
2. 発表標題 The antimicrobial peptide human beta-defensin-3 activates autophagy in human keratinocytes.
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西 晴久, ニヨンサバ フランソワ
2. 発表標題 マスト細胞のメラトニン生合成酵素の上昇第
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Trujillo V, Umehara Y, Okumura K, Ogawa H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Tight junction barrier regulation by calcitriol and LL-37 in diabetes
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yue H, Umehara Y, Trujillo V, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Acceleration of diabetic wound healing by an antimicrobial peptide AMP-IBP5
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen LTH, Trujillo V, Peng G, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, Umehara Y, Ikeda S, Ogawa H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Effect of the antimicrobial peptide AMP-IBP5 on skin barrier regulation
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi M, Umehara Y, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F
2. 発表標題 Effect of human beta-defensin-3 on in vivo wound healing
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Peng G, Kageyama S, Ikutama R, Umehara Y, Trujillo Paez JV, Nguyen HL, Yue H, Komatsu M, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F
2. 発表標題 Human beta-defensin-3 activates autophagy linked to tight junction barrier in keratinocytes
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 生玉梨紗, 彭 戈, 梅原芳恵, 奥村 康, 小川 秀興, 池田 志孝, ニヨンサバ フランソワ
2. 発表標題 表皮角化細胞におけるLL-37とオートファジーの関係
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Niyonsaba F, Chieosilapatham P, Yue H, Umehara Y, Trujillo-Paez JV, Peng G, Nguyen HLT, Takahashi M, Ikutama R, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H
2. 発表標題 The lipoprotein receptor LRP1 is required for AMP-IBP5-induced migration and proliferation of keratinocytes and fibroblasts
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Umehara Y, Trujillo-Paez JV, Peng G, Tominaga M, Yue H, Nguyen HLT, Ikutama R, Takahashi M, Takamori K, Okumura K, Ogawa H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Calcitriol improves the symptoms of atopic dermatitis mice
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Peng G, Ikutama R, Umehara Y, Trujillo V, Yue H, Nguyen HL, Takahashi M, Kageyama S, Komatsu M, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F
2. 発表標題 Effect of hBD-3 on Th2 cytokine-mediated modulation of autophagy in human keratinocytes
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikutama R, Peng G, Umehara Y, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F
2. 発表標題 Relationship of human cathelicidin LL-37 and autophagy in human keratinocytes
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen HLT, Trujillo-Paez JV, Peng G, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, Umehara Y, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F
2. 発表標題 The effect of antimicrobial peptide AMP-IBP5 on skin barrier regulation.
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yue H, Umehara Y, Trujillo V, Nguyen HL, Peng G, Takahashi M, Ikutama R, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Antimicrobial peptide derived from insulin-like growth factor-binding protein 5 improves diabetic wound healing via MAPK pathways.
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi M, Umehara Y, Yue H, Trujillo Paez JV, Peng G, Nguyen HLT, Ikutama R, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Effect of human b-defensins-3 on wound healing
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Trujillo V, Nguyen HL, Umehara Y, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, Peng G, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F
2. 発表標題 Regulation of skin-tight junction barrier function by calcitriol in diabetic milieu
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Peng G, Ikutama R, Komatsu M, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F
2. 発表標題 Both human α -defensin-3 and autophagy are needed for maintenance of the skin barrier.
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen HL, Trujillo V, Peng G, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, Umehara Y, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F
2. 発表標題 The effect of antimicrobial peptide AMP-IBP5 on skin barrier regulation
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ニヨンサバ フランソワ, 岳 海楠, 梅原 芳恵, 生玉 梨紗, 高橋 美帆, 奥村 康, 池田 志孝, 小川 秀興
2. 発表標題 抗菌ペプチドAMP-IBP5がMrgprX2受容体を媒介してマスト細胞を活性化させる
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sutthammikorn N, Supajatura V, Nakano N, Niyonsaba F, Ogawa H
2. 発表標題 Gynura procumbens directly stimulated fibroblast, keratinocyte, endothelial cell and mast cell, the predominant cells in wound healing mechanism.
3. 学会等名 4th International Conference on One Medicine One Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sutthammikorn N, Supajatura V, Niyonsaba F, Ogawa H
2. 発表標題 Effect of Gynura procumbens on proliferation and migration of fibroblast and keratinocyte, and production of cytokine associated with wound healing
3. 学会等名 Phayao Research Conference 8 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yue H, Niyonsaba F, Umehara Y, Trujillo V, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H.
2. 発表標題 Effects of AMP-IBP5, an antimicrobial peptide derived from insulin-like growth factor-binding protein 5 on diabetic wound healing
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Song P, Niyonsaba F, Umehara Y, Ogawa T, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H.
2 . 発表標題 Candidalysin, a virulence factor of <i>Candida albicans</i> , is involved in exacerbation of the imiquimod-induced psoriasis.
3 . 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Niyonsaba F, Song P, Umehara Y, Ogawa T, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H.
2 . 発表標題 Candidalysin mediates human mast cell activation through dectin-1 and MAPK pathways.
3 . 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Trujillo V, Umehara Y, Okumura K, Niyonsaba F.
2 . 発表標題 Regulation of tight junctions and differentiation markers in keratinocytes by calcitriol in diabetes.
3 . 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Umehara Y, Sutthammikorn N, Song P, Yue H, Okumura K, Ogawa H, Niyonsaba F.
2 . 発表標題 Effects of antimicrobial peptide human α -defensin-3 on wound healing.
3 . 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 西 晴久, ニヨンサバ フランソワ
2. 発表標題 マスト細胞のメラトニン生成酵素の上昇第
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 築島健介, 奥村 康, 池田志孝, 小川秀興, ニヨンサバ フランソワ
2. 発表標題 宿主防御ペプチドであるIDR-1018 がマスト細胞に与える影響
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Song P, Niyonsaba F, Ogawa T, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H
2. 発表標題 Candidalysin, a virulence factor of Candida albicans, activates human keratinocytes
3. 学会等名 第32回表皮細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Song P, Niyonsaba F, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H.
2. 発表標題 Candidalysin, a virulence factor of Candida albicans, activates human keratinocytes through MAPK and NF-κB pathways
3. 学会等名 International Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Niyonsaba F, Chieosilapatham P, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H
2. 発表標題 AMP-IBP5, an antimicrobial peptide derived from insulin-like growth factor-binding protein 5, triggers human keratinocyte activation.
3. 学会等名 International Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Niyonsaba F, Chieosilapatham P, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H
2. 発表標題 A novel antimicrobial (host defense) peptide AMP-IBP5 activates human keratinocytes
3. 学会等名 5th Eastern Asia Dermatology Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Song P, Niyonsaba F, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H
2. 発表標題 A virulence factor of Candida albicans, Candidalysin, modulates human keratinocyte functions.
3. 学会等名 5th Eastern Asia Dermatology Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yanashima K, Chieosilapatham P, Okumura K, Ogawa H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Innate defense regulator IDR-1018 activates human mast cells through G protein-, phospholipase C-, MAPK- and NF-kB-sensitive pathways
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yanashima K, Chieosilapatham P, Okumura K, Ogawa H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Synthetic host defense peptide IDR-1018 activates various functions of human mast cells
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishi H, Niyonsaba F
2. 発表標題 Enhancement of allergic degranulation via the P2Y receptor in mast cells
3. 学会等名 The 90th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Kiatsurayanon C, Niyonsaba F	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Nova Science Publishers, New York	5. 総ページ数 265
3. 書名 Comorbidities in atopic dermatitis. In Andreas Maur (Ed). Atopic dermatitis: from diagnosis to treatment	

1. 著者名 Peng G, Niyonsaba F	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Nova Science Publishers, New York	5. 総ページ数 265
3. 書名 Emerging therapies for atopic dermatitis. In Andreas Maur (Ed). Atopic dermatitis: from diagnosis to treatment	

1. 著者名 ニヨンサバ フランソワ (長岡 功 監修)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 176 ~ 183
3. 書名 抗菌ペプチドの機能解明と技術利用	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------