

## 研究

### 主な研究テーマ

- 1. グルコサミンによる炎症抑制作用の分子メカニズム
- 2. 敗血症の病態を制御する好中球由来の細胞外小胞の機能
- 3. 抗菌性 $\alpha$ ヘリックス型ペプチドLL-37と動脈硬化症

## スタッフ

教授	
先任准教授	
准教授	染谷明正
講師	
助教	鈴木香、熊谷由美

2020年9月1日現在

## 主な研究内容

### 1. グルコサミンによる炎症抑制作用の分子メカニズム

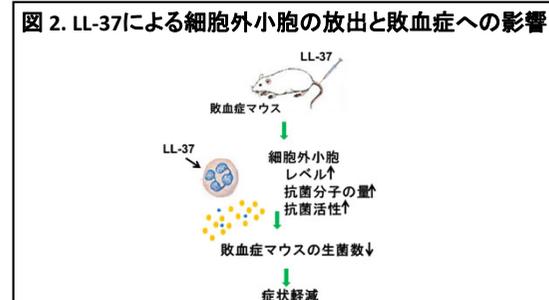
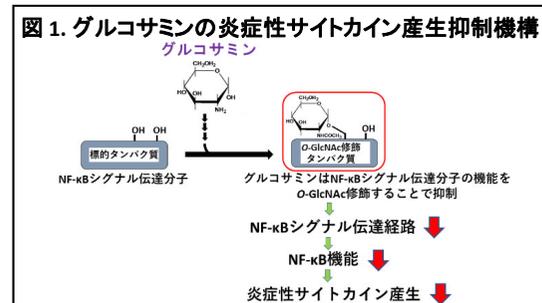
グルコサミンは膝関節の動きをスムーズにする機能性成分として知られ、それには抗炎症作用が関与していると考えられています。染谷准教授らは、グルコサミンが炎症抑制作用を発揮するメカニズムとして、炎症惹起に関わる転写因子NF- $\kappa$ Bを活性化するシグナル伝達分子を、糖化修飾(O-N-アセチルグルコサミン修飾)することで抑制し、NF- $\kappa$ Bの機能を制御していることを見出しました(図1)。

### 2. 敗血症の病態を制御する好中球由来の細胞外小胞の機能

熊谷助教らは、ヒトの生体防御ペプチドLL-37が、好中球を刺激して、細胞外小胞 (EV)の放出を促進することを明らかにし、さらに、このEVは好中球由来の抗菌物質を含み、抗菌活性があること、また、このEVを敗血症マウスに投与すると、生菌数を減少させて生存率を改善することを見出しました(図2)。

### 3. 抗菌性 $\alpha$ ヘリックス型ペプチドLL-37と動脈硬化症

LL-37は好中球等によって産生される $\alpha$ ヘリックス型の抗菌ペプチドですが、近年、アミロイドタンパク質との相互作用や自身の凝集体形成、またそれによる疾患への関与が報告されています。LL-37は動脈硬化巣に蓄積することから、鈴木助教らは動脈硬化症の発症、進行におけるLL-37の関与を明らかにしたいと考えています。



## Research

### Main Research Subjects

- 1. Molecular mechanisms for the anti-inflammatory actions of glucosamine
- 2. Functions of neutrophil-derived extracellular vesicles in amelioration of sepsis pathophysiology
- 3. Involvement of antimicrobial  $\alpha$ -helical peptide LL-37 in atherosclerosis

## Staff

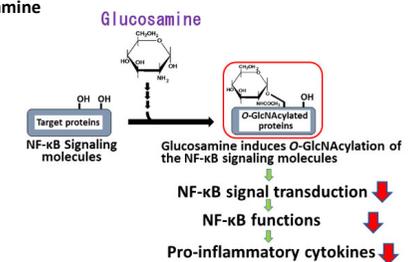
Professor	
Senior Associate Professor	
Associate Professor	Akimasa Someya
Lecturer	
Assistant Professor	Kaori Suzuki, Yumi Kumagai

## Research Highlights

### 1. Molecular mechanisms for the anti-inflammatory actions of glucosamine

Glucosamine has the anti-inflammatory action, which is thought to be involved in the joint health. Associate Professor Someya *et al.* investigate the mechanisms by which glucosamine exerts its anti-inflammatory effect. His group revealed that glucosamine inhibits a transcription factor NF- $\kappa$ B which is involved a pivotal role in the expression of inflammatory molecules, via O-linked-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification of proteins, and thereby reducing the production of pro-inflammatory cytokines (Fig. 1).

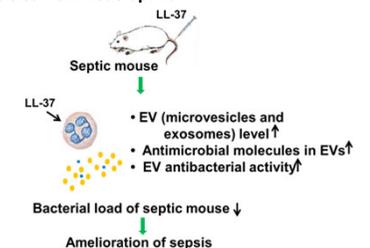
Fig. 1. Molecular mechanisms for the anti-inflammatory action of glucosamine



### 2. Functions of neutrophil-derived extracellular vesicles in amelioration of sepsis pathophysiology

Assistant Professor Kumagai *et al.* revealed that LL-37, a human host-defense peptide, stimulates neutrophils to release extracellular vesicles (EV) containing antimicrobial molecules and that the neutrophil-derived EVs possess antibacterial activity. Her group also showed that administration of LL-37-induced EVs reduced the bacterial load and improved the survival of septic mice (Fig. 2).

Fig. 2. LL-37 ameliorates sepsis through inducing antimicrobial extracellular vesicles from neutrophils



### 3. Involvement of antimicrobial $\alpha$ -helical peptide LL-37 in atherosclerosis

LL-37 is an  $\alpha$ -helical antimicrobial peptide produced by neutrophils etc. In recent years, it has been reported that LL-37 interacts with amyloid proteins or forms self-aggregates, which is involved in diseases. Since LL-37 is found to accumulate in atherosclerotic lesions, Assistant Professor Suzuki *et al.* plan to elucidate the involvement of LL-37 in the onset and progression of atherosclerosis.

2020年（令和2年） 研究業績

講座名：生化学・生体防御学（現・生化学・生体システム医科学）

所属長名：染谷 明正（2020年教授事務取扱）

区分	番号	学位論文	全著者名,論文名,掲載誌名, 掲載年 ; 巻 (号) : ページ番号	国際共同
英文原著	1		K Yamaguchi, S Yamazaki, S Kumakura, A Someya, M Iseki, E Inada, I Nagaoka. Yokukansan, a Japanese herbal medicine, suppresses substance P-induced production of interleukin-6 and interleukin-8 by human U373 MG glioblastoma astrocytoma cells. <i>Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug Targets</i> , 2020 ; 20: 1073-1080	
英文原著	2		Y Kumagai, T Murakami, K Kuwahara-Arai, T Iba, T Reich, I Nagaoka. Antimicrobial peptide LL-37 ameliorates a murine sepsis model via the induction of microvesicle release from neutrophils. <i>Innate. Immun.</i> , 2020 ; 26: 565-579	○
英文原著	3	*	Y Yamagishi, A Someya, I Nagaoka. Citrulline cooperatively exerts an anti-inflammatory effect on synovial cells with glucosamine and N-acetylglucosamine. <i>Biomed. Rep.</i> , 2020 ; 13: 37-42	
区分	番号		全著者名,論文名,掲載誌名, 掲載年 ; 巻 (号) : ページ番号	国際共同
英文総説	1		I Nagaoka, H Tamura, J Reich, Therapeutic potential of cathelicidin peptide LL-37, an antimicrobial agent, in a murine sepsis model. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2020 ; 21: 5973	○
英文総説	2		I Nagaoka, Z Hu, H Hosoda, Y Kumagai , Therapeutic action of antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 on a murine sepsis model. <i>Juntendo Med. J.</i> , 2020 ; 66: 297-311	
区分	番号		発表者名,発表タイトル (題目・演題・課題等) ,学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国際学会発表	1		I Nagaoka. Recent findings of chondroprotective and antiinflammatory actions of glucosamine, a chitosan monomer. The 30th Annual Meeting and International Symposium, The Korean Society of Chitin and Chitosan, Abstract PL-10, Suncheon, Korea, Dec 4, 2020.	
国際学会発表	2		Y Kumagai, T Murakami, K Kuwahara, I Nagaoka. Antimicrobial peptide LL-37 induces neutrophil-derived extracellular vesicles with antibacterial potential and protects murine sepsis. ISEV (International Society of Extracellular Vesicles) 2020 Virtual Annual Meeting, PS01.02, July 20-22, 2020.	
区分	番号		全著者名,論文名,掲載誌名, 掲載年 ; 巻 (号) : ページ番号	国際共同
和文総説	1		長岡 功, 機能的食品の血管と血流に対する効果. <i>FOOD STYLE</i> , 2020 ; 21 24 (12): 29-33	
和文総説	2		長岡 功, 染谷明正, 五十嵐庸, 機能的食品素材であるグルコサミンの軟骨保護作用－抗炎症作用とオートファジー誘導作用－. <i>FOOD STYLE</i> , 2020 ; 21 24 (8): 35-39	

和文総説	3	長岡 功, II型およびI型コラーゲンの分解・合成マーカーを用いた運動競技選手における軟骨・骨代謝の評価. 順天堂大学保健医療学雑誌, 2020 ; 1: 2-8	
和文総説	4	長岡 功, 鶴田暁史, 堀池 巧, 吉村雅文: サッカー競技選手の軟骨・骨代謝に及ぼすグルコサミン含有食品摂取の効果. 日本未病学会雑誌, 2020 ; 26: 62-66	
和文総説	5	田村弘志, バイオ医薬品、とくに抗体医薬におけるエンドトキシン試験. PHARM STAGE, 2020 ; 19: 32-39	
区分	番号	全著者名,書籍名,出版社名, 出版年, ページ番号等	国際共同
和文著書	1	鈴木 香, 長岡 功, グラム陰性菌LPSおよび抗菌ペプチドLL-37による老化血管内皮細胞の炎症性応答の増強. エンドトキシン・自然免疫研究23 -エンドトキシン研究の基礎から臨床へ、新しい時代へのアプローチ. 木下 学, 長岡 功 編集, 医学図書出版株式会社, 2020 ; 47-53	
和文著書	2	田村弘志, Johannes Reich, 長岡 功, LAL凝固因子を利用する敗血症の補助診断マーカーの特徴と展望. エンドトキシン・自然免疫研究23 -エンドトキシン研究の基礎から臨床へ、新しい時代へのアプローチ. 木下 学, 長岡 功 編集, 医学図書出版株式会社, 2020 ; 64-72	○
和文著書	3	長岡 功, グルコサミンと健康 - グルコサミンの軟骨保護作用と抗炎症作用 - Functional Food Research 16 機能性食品とスクラム形成. 稲田全規, 石原賢司, 岡本芳晴, 奥村正裕, 重村泰毅, 長岡 功, 中村 洋, 野村義宏, 和田政裕 編集, インフォノーツパブリッシング, 2020 ; 112-118	
区分	番号	発表者名,発表タイトル(題目・演題・課題等),学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国内学会発表	1	五十嵐庸, 和田政裕, 長岡 功, 軟骨細胞におけるp53を介したオートファジー誘導に関する機能解析. 機能性食品と薬理栄養 14: 177, 第18回日本機能性食品医用学会総会, 福岡県福岡市, Dec 20, 2020.	
国内学会発表	2	鈴木 香, 大熊真理, 長岡 功, ヒト抗菌ペプチドLL-37 が血管内皮細胞のオートファジーおよび細胞死に及ぼす影響. 日本細菌学雑誌 75: 96, 第93回日本細菌学会総会, 愛知県名古屋, Feb 19-21, 2020.	
国内学会発表	3	ヌルビヤ ミジティ, 染谷明正, 長岡 功, 滑膜細胞におけるイソフラボン誘導体の炎症抑制メカニズムの解析. 第16回ファンクショナルフード学会学術集会抄録集, 7, 第16回ファンクショナルフード学会学術集会, 東京都千代田区, Jan 11, 2020.	
国内学会発表	4	長岡 功, 吉村雅文, バイオマーカーをいた、各種運動競技選における軟・代謝の評価. 第27回日本未病システム学会学術総会 抄録集 98, D-02, 東京都文京区, Oct 31~Nov 1, 2020.	
国内学会発表	5	五十嵐庸, 和田政裕, 長岡 功, 軟骨細胞におけるグルコサミンによるp53を介したオートファジー誘導に関する機能解析. 第27回日本未病システム学会学術総会 抄録集 113, J-04, 東京都文京区, Oct 31~Nov 1, 2020.	
国内学会発表	6	熊谷由美, 射場敏明, 長岡 功, 生体防御ペプチドLL-37による抗菌活性を有する細胞外小胞の放出を介したマウス敗血症の病態改善. 第7回日本細胞外小胞学会抄録集38, 東京都千代田区, Oct 26, 2020.	
国内学会発表	7	出張優士, 長岡 功, 松原洋一, 順天堂大学医学部夏山診療所. 山岳診療所紹介パネル (e-ポスター形式). 第40回日本登山医学会学術集会, 東京都品川区, Oct 3-4, 2020.	
国内学会発表	8	染谷明正, 坂本廣司, 長岡 功, グルコサミンによるNF-κBシグナリングの抑制メカニズム. 第20回日本抗加齢医学会総会プログラム・抄録集, 231 (P58), 第20回日本抗加齢医学会総会, 東京都港区, Sep 25-27, 2020.	

国内学会発表	9	長岡 功, 鶴田暁史, 堀池 巧, 吉村雅文, グルコサミンのサッカー競技選手の軟骨代謝に及ぼす影響. キチン・キトサン研究 26: 120, 第34回キチン・キトサン学会大会, 福井県福井市, Aug 27-28, 2020.	
国内学会発表	10	染谷明正, 坂本廣司, 長岡 功, グルコサミンによるO-N-アセチルグルコサミン修飾を介したNF-κB阻害タンパク質IκBaの制御機構. キチン・キトサン研究 26: 123, 第34回キチン・キトサン学会大会, 福井県福井市, Aug 27-28, 2020.	
国内学会発表	11	熊谷由美, 村上泰介, 栗原京子, 長岡 功, Antimicrobial peptide LL-37 induces antibacterial ectosomes from neutrophils. 日本細菌学雑誌 75: 57, 第93回日本細菌学会総会, 愛知県名古屋市, Feb 19-21, 2020.	
区分	番号	講演者名, 講演タイトル, 学会名, 場所, 発表年月日等	国際共同
国際 特別講演・招待講演	1	I Nagaoka, Recent findings of chondroprotective and antiinflammatory actions of glucosamine, a chitosan monomer. The 30th Annual Meeting and International Symposium, The Korean Society of Chitin and Chitosan, Abstract PL-10, Suncheon, Korea, Dec 4, 2020.	
区分	番号	講演者名, 講演タイトル, 学会名, 場所, 発表年月日等	国際共同
国内 特別講演・招待講演	2	長岡 功, キチン・キトサンからグルコサミンまで. 食のミライ技術フェア2020, 東京都北区, Nov 25, 2020.	
国内 特別講演・招待講演	3	長岡 功, グルコサミンの抗炎症作用. 食品開発展2020, 東京都江東区, Nov 16, 2020.	
国内 特別講演・招待講演	4	長岡 功, 熊谷由美, 細田浩司, 村上泰介, 鈴木 香, 生体防御ペプチドLL-37 の敗血症モデルに対する保護効果. 日本細菌学雑誌 75: 34, 第93回日本細菌学会総会, 愛知県名古屋市, Feb 19-21, 2020.	
国内 特別講演・招待講演	5	熊谷由美, 村上泰介, 栗原京子, 長岡 功, Antimicrobial peptide LL-37 induces antibacterial ectosomes from neutrophils. 日本細菌学雑誌 75: 57, 第93回日本細菌学会総会, 愛知県名古屋市, Feb 19-21, 2020.	
区分	番号	研究者名, 活動の名称 (執筆、出演、受賞等) , 執筆や出演の媒体 (賞の主催者等) , 年月日等	国際共同
その他 (広報活動を含む)	1	K Nakamura, M Igarashi , I Nagaoka, Molecular mechanism for the autophagy-inducing action of glucosamine, a food with functional claim, in chondrocytes. Juntendo Med J 66: 478-479, 2020.	
その他 (広報活動を含む)	2	長岡 功, 細菌由来のリポ多糖と抗菌ペプチドLL-37は老化した血管内皮細胞においてNF-κB p65のリン酸化とICAM-Iの発現を増強する. 未病と抗老化 平成30年度研究者ラウンジ 29: 90, 2020.	
その他 (広報活動を含む)	3	村上泰介, 長岡 功, 射場敏明, 環境汚染物質LPSによる好中球NETs放出に及ぼす抗菌ペプチドLL-37の作用機序解明. 2019年度環境医学研究所紀要 35-36, 2020.	
その他 (広報活動を含む)	4	長岡 功, 第29回韓国キチン・キトサン学会学術集会・国際シンポジウムに参加して. キチン・キトサン研究 26: 59, 2020.	
その他 (広報活動を含む)	5	長岡 功, 城山泰彦, 学術メディアセンターの現状と今後の展望 : PassiveからActiveに! 順天堂だより2020年3月号 No. 309, 7, 2020.	

<b>その他</b> (広報活動を含む)	6	熊谷由美, 日本細胞外小胞学会 奨励賞「生体防御ペプチドLL-37による抗菌活性を有する細胞外小胞の放出を介したマウス敗血症の病態改善」第7回日本細胞外小胞学会, 東京都千代田区, Oct 27, 2020.	
<b>その他</b> (広報活動を含む)	7	ヌルビヤ ミジティ, 第16回ファンクショナルフード学会学術集会 優秀演題賞「滑膜細胞におけるイソフラボン誘導体の炎症抑制メカニズムの解析」第16回ファンクショナルフード学会学術集会, 東京都千代田区, Jan 11, 2020.	
<b>その他</b> (広報活動を含む)	8	Suzuki K, Certificate of Peer Review for the Important Contribution to the Quality of Publication Experimental and Therapeutic Medicine, Spandidos Publications, Jan 30, 2020.	
<b>その他</b> (広報活動を含む)	9	Nagaoka I, Certificate of Peer Review for the Important Contribution to the Quality of Publication Experimental and Therapeutic Medicine, Spandidos Publications, Dec 8, 2020.	