

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：34601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08792

研究課題名(和文) MAC菌の糖ペプチド脂質抗原に制御される形態と宿主応答機序

研究課題名(英文) Morphology and host responses controlled by glycopeptidolipid in Mycobacterium avium-intracellulare complex

研究代表者

藤原 永年 (Fujiwara, Nagatoshi)

帝塚山大学・現代生活学部・教授

研究者番号：80326256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：非結核性抗酸菌症は、予後の悪い難治性の呼吸器感染症である。糖ペプチド脂質(Glycopeptidolipid, GPL)は非結核性抗酸菌に含まれる特徴的な脂質分子で、細胞表層に存在する。GPL欠損が菌体の形態に影響してrough型を呈すること、宿主内での長期生存を可能にすることを分子レベルで解明した。M. smegmatis J15cs株のGPL研究成果をMAC症に応用して、臨床分離株Ku11株のGPL生合成遺伝子を解析し、2種類の糖転移遺伝子を同定した。また、GPLがTLR2を介して宿主認識されることを見出した。感染性や病原性の解明に資する知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性の呼吸器感染症である非結核性抗酸菌症の感染性・病原性を細胞表層に存在する糖ペプチド脂質抗原を中心に検討した。脂質生化学的、脂質免疫学的な基礎研究から非結核性抗酸菌症における有益な知見を得た。今後、診断や治療、予防への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) is classified into 28 serotypes based on the serotype-specific glycopeptidolipid (GPL) antigen. M. intracellulare Ku11 strain was isolated from a patient in Kumamoto, and produced a novel GPL. The Ku11-GPL was composed of 6 pieces of non-acylated sugars. The gene cluster involved in GPL biosynthesis was isolated and sequenced. We checked the similarity of the deduced amino acid sequences in the open reading frames (ORFs). In this study, it was identified the two ORFs that are functionally responsible for the elongation of oligosaccharide, glycosyltransferase. In addition, it is clarified that GPL was recognized via TLR2 not TLR4. These results make a new avenue of the diagnosis and protection in non-tuberculous infection.

研究分野：細菌学

キーワード：非結核性抗酸菌症 glycopeptidolipid

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 非結核性抗酸菌症は、結核に類似した病変を示し、近年増加傾向にある。抗菌薬が効かず、多剤耐性菌の出現も多く、難治性の呼吸器感染症である。糖ペプチド脂質 (Glycopeptidolipid, GPL) は非結核性抗酸菌に含まれる特徴的な脂質分子で、細胞表層に存在し、その構造はコア部分に 6-deoxy-talose が付加した apolarGPL と、糖鎖が伸長した polarGPL に分かれる。GPL は、糖・テトラペプチド・脂質部分から構成され、生合成遺伝子群として糖転移酵素遺伝子 (*gttB*, *rttA*)、テトラペプチド合成遺伝子 (*mpsI-2*)、脂質合成遺伝子 (*mmpSL* family) 等がクローニングされている。

(2) *M. abscessus*, *M. smegmatis* 等には apolarGPL、*Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 菌には polarGPL が存在する。*M. abscessus* は病原性の異なる smooth, rough 型が分離され、smooth 型に比べ GPL を欠損した rough 型は強毒株で予後が悪い。形態と病原性の関連が指摘されている。非結核性抗酸菌症の約 8 割を占める MAC 症の起原菌である MAC 菌は polarGPL の糖鎖構造から 28 種類の血清型に分類される。MAC 菌も病原性の違いが報告され、細胞表層成分である GPL の関与が示唆される。

(3) 我々は *M. smegmatis* J15cs 株における GPL の研究成果として、GPL 欠損が菌体の形態に影響して rough 型を呈すること、宿主内での長期生存を可能にすることを報告した。細胞内寄生性細菌である MAC 菌は、polarGPL を細胞表層に有し、血清型により MAC 菌の感染性が異なることから、*M. smegmatis* J15cs 株における GPL の研究成果を MAC 症に応用することで、その感染性や病原性の解明に資する知見が得られると考えた。

### 2. 研究の目的

*M. smegmatis* J15cs 株における GPL の研究成果を難治性呼吸器感染症 MAC 症の主要起原菌 MAC 菌に応用し、MAC 症の治療・予防に資する脂質生化学的基礎研究を提案する。具体的には、MAC 菌由来 GPL の存否が宿主感染に及ぼす影響を証明するため、GPL 生合成におけるテトラペプチド合成遺伝子 *mpsI* を破壊させることで GPL 非産生 MAC 菌の構築を試みる。また、MAC 菌由来 GPL の生合成遺伝子を解明し、GPL 産生を制御する。これら変異株の形態、宿主応答、細胞内生存を評価し、感染性・病原性への関与を解明する。他方、GPL に対する宿主応答機序について TLR2 を介した自然免疫と抗体産生の詳細を分子レベルで解明する。

### 3. 研究の方法

#### (1) GPL 生合成遺伝子破壊株の作製とその表現型

GPL 欠損株の表現型(コロニー形態、紐状形態、菌体長、抗酸性等)を検討し、親株との相違点を明確にし、細胞表層脂質成分への影響について精査した。GPL 産生を欠損させることが可能かどうかを検討した。テトラペプチドの合成遺伝子群 (*mpsI*) をターゲット遺伝子に想定して、全ゲノム解析が実施されている *M. avium* 104 株を利用して検討した。Forch 法に準じて脂質画分を抽出し、アルカリ安定脂質を薄層クロマトグラフィー (TLC) で展開することで、GPL の欠損や変化を確認した。

#### (2) Ku11-GPL の生合成遺伝子解析

臨床分離株 *M. intracellulare* Ku11 株は、予備検討より糖鎖がアシル基修飾のない 6 個のヘキソースからなる GPL 産生を確認した。単純糖鎖からなる GPL は宿主応答機序の解析を容易化できるので最適である。Ku11 株から *rttA*, *gttB* 遺伝子を中心とした GPL 生合成遺伝子群のクローニングを実施した。*M. smegmatis* の open reading frame (*orf*) とデータベース上で相同性を比較して、Ku11 株の各 *orf* 機能を推定した。各 *orf* を pVV16 ベクターに挿入して、エレクトロポレーション法により *M. smegmatis* mc<sup>2</sup> 155 株或いは *M. intracellulare* NF113 株を形質転換して、産生される GPL の変化を検討した。

#### (3) GPL 生合成遺伝子の機能解析

変異株の産生 GPL の構造を同定することで、各 *orf* の機能を推定した。糖鎖構造は ESI/MS, ESI/MS/MS 解析により、糖毎に得られるフラグメントイオンと質量数から同定した。

#### (4) GPL の宿主応答機序

精製 GPL で TLR2, 4 を発現した HEK 細胞を刺激し、レポーター遺伝子アッセイ法により評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) GPL 生合成遺伝子 *mps1* 破壊株の取得

*M. smegmatis* J15cs 株で GPL 欠損に導いている GPL 生合成遺伝子 *mps1* を破壊して、GPL 欠損 MAC 菌の作製を試みた。まず、全ゲノム解析が実施されている *M. avium* 104 株の *mps1* 遺伝子に相当する部位をハイグロマイシン (Hyg)、カナマイシン (KM) 耐性遺伝子で置き換えることを試みた。*pTA2* ベクターに PCR で増幅させた *mps1* 遺伝子 10.2 kbp の一部 4.4 kbp を挿入した。*mps1* 遺伝子中の *PshA1*, *Sph1* サイトを利用して Hyg, KM 耐性遺伝子を連結し、*mps1* (KM-R/Hyg-R) -*pTA2* プラスミドを構築した。本プラスミドを用いて形質転換したところ、Hyg, KM に耐性をもつクローン株が得られた。*pTA2* ベクターは抗酸菌のレプリケーションオリジンが存在しないため、単独で増幅することはなく、プラスミドがゲノムに挿入され KM, Hyg 耐性を維持していると考えられた。

得られたクローン株 (Hyg, KM 耐性) の GPL 発現を評価したが、全て GPL 産生株であり、GPL 欠損株の取得は達成されなかった。*M. avium* 104 株は自然耐性を獲得し、抗菌剤による選択が困難であったこと、*mps1* 遺伝子欠損に対して代替遺伝子が働き GPL が産生されることが、原因として考えられた。薬剤濃度の変更など種々検討したが、GPL 欠損 *M. avium* 104 株は現段階では得られていない。

##### (2) *M. intracellulare* Ku11 株の GPL 生合成遺伝子解析

###### ① Ku11 株の GPL 生合成遺伝子群のクローニング

Ku11 株由来 GPL は糖鎖構造が 6 糖 (Rha-2-*O*-methyl Rha-Rha-Rha-Rha-6-deoxy Tal) からなり、既存の血清型 GPL28 種類に比べ糖鎖が 1 個伸張したユニークな新規 GPL であった。Ku11 株の GPL 生合成遺伝子群を解析した。GPL 生合成遺伝子群のシーケンスを完了し、糖鎖合成に関連すると考えられる候補 *orf* を抽出した(図1)。

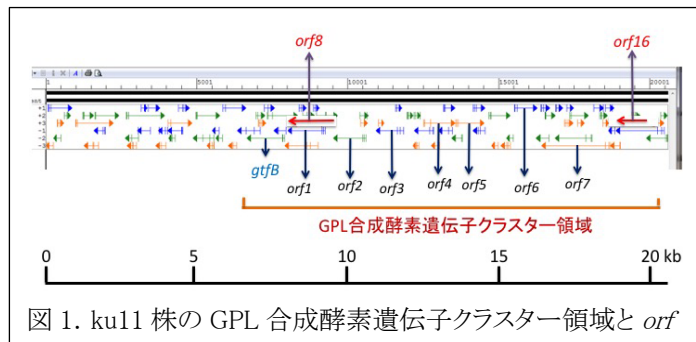


図1. ku11 株の GPL 合成酵素遺伝子クラスター領域と *orf*

###### ② 糖鎖転移遺伝子 *orf8*, *orf16* の同定

*orf* の機能を解析するため、各 *orf* を pVV16 シャトルベクターに導入した。まず、GPL core のみからなる *M. smegmatis* mc<sup>2</sup> 155 株の系で *orf8*, *orf8*+*orf16* を組み込んだ変異株を作製した。GPL 産生を薄層クロマトグラフィー (TLC) で確認したところ、野生株、*orf8* 挿入株、*orf8*+*orf16* 挿入株の順に Rf 値が減少した。*orf8* を発現した変異株は糖鎖が 3 個、*orf8*, *orf16* を共発現した変異株は糖鎖が 4 個であることが、Rf 値の減少度から示唆された(図2)。Rf 値の減少は糖付加により親水性が増加したためと考えられた。次に、糖鎖の最も少ない 2 糖からなる血清型 1 型 MAC 菌 (NF113 株) を用いて同様の組換え変異株を作製した。これらの表現型から糖転移遺伝子を同定した。*orf8* と *orf8*, *orf16* 共発現した 1 型 MAC 菌は TLC の結果から、*M. smegmatis* 変異株と同様の Rf 値の変化が確認された。また、*orf16* 単独の変異株でも *orf8*, *orf16* 共発現と同等の Rf 値が示された(図3)。*orf16* のみで糖鎖が 4 個まで付加していることが示唆され、正確な構造解析から各 *orf* の機能解析を行った。

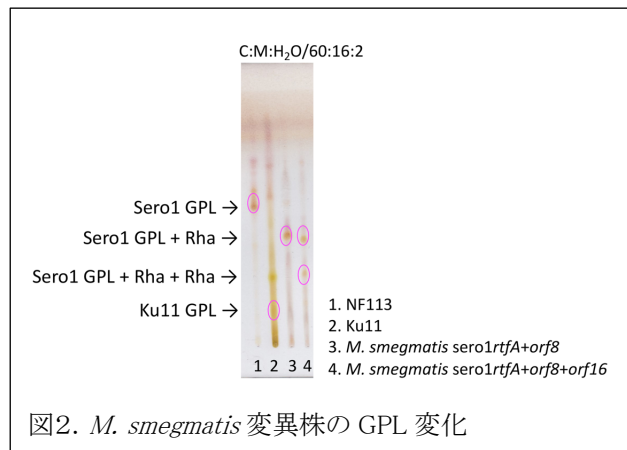


図2. *M. smegmatis* 変異株の GPL 変化

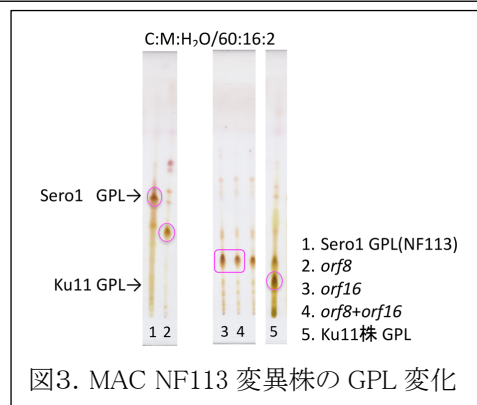


図3. MAC NF113 変異株の GPL 変化

### ③ 糖鎖転移遺伝子 *orf8*, *orf16* の機能解析

図3の変異株のGPLを含むアルカリ安定脂質画分を $\beta$ -elimination処理により、糖鎖、ペプチド脂質部分に分解した。2相分配により水層部分の糖鎖を得た。ESI/MS/MS (4000QTRAP, AB Sciex Inc.) による質量分析から糖鎖の解析を行った。6糖からなるKu11株の糖鎖は $[M+Na]^+$ が  $m/z$ ; 934を示し、各糖部分で切断されるフラグメントイオンとして  $m/z$ ; 788, 628, 482, 336 が得られた。同様に *orf16*, *orf8+orf16* 共発現した変異株のGPL糖鎖を解析すると最大ピークの  $m/z$ ; 628は糖が4個からなる糖鎖であることがわかった。さらに、最大質量数である  $m/z$ ; 774は、Ku11株の5番目の糖鎖の  $m/z$ ; 778からメチル基が付加していない14マス減少した質量数であった(図4)。

以上より、*orf8* 挿入株は糖鎖が3個、*orf8+orf16* 挿入株は糖鎖が4個、*orf16* 挿入株は糖鎖が4個伸張した構造であった。また、*orf8+orf16*, *orf16* 挿入株では、主産生GPLは糖鎖4個であったが一部糖鎖5個に伸張したGPLが産生されていた。Ku11株の完全GPL生合成のためには、末端の2-O-methyl-Rha, Rhaの糖転移遺伝子解明のみとなった(図5)。

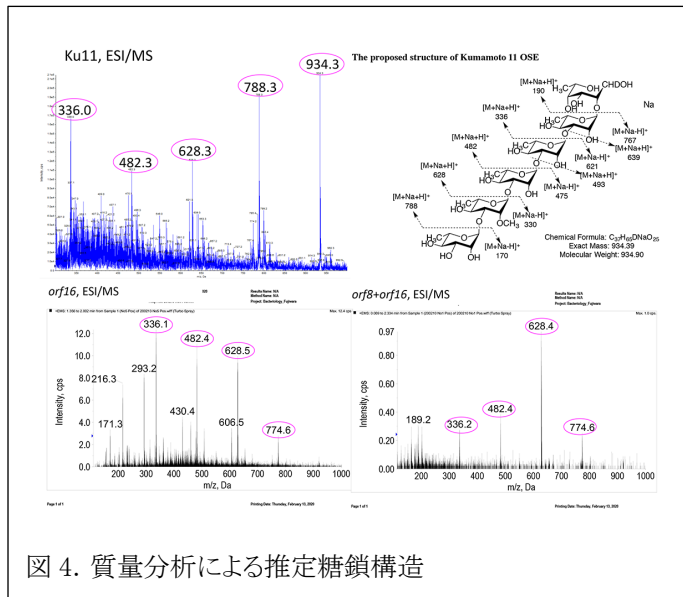


図4. 質量分析による推定糖鎖構造

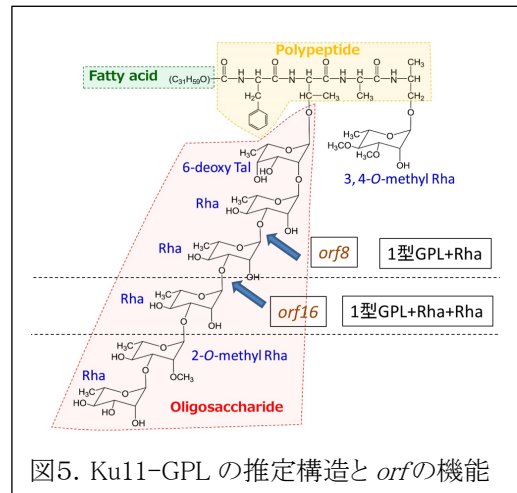


図5. Ku11-GPLの推定構造と *orf* の機能

### ④ Ku11株の天然型GPLと宿主認識機構

長期生存性、感染性・病原性の解析については、Ku11株の天然型GPLが各糖鎖にメチル基がランダムに付加していた。天然型GPLをTLR2, 4を発現させたHEK細胞での認識機構を検討した結果、TLR2を介した宿主認識機構が明らかになった(図6)。MAC菌のGPLはTLR2を介して宿主認識されること、MAC感染者からGPL抗体が検出されること、*M. smegmatis*のGPL非産生株が宿主内で長期に生存すること等から、GPL分子が宿主病原性に寄与していることが示唆された。

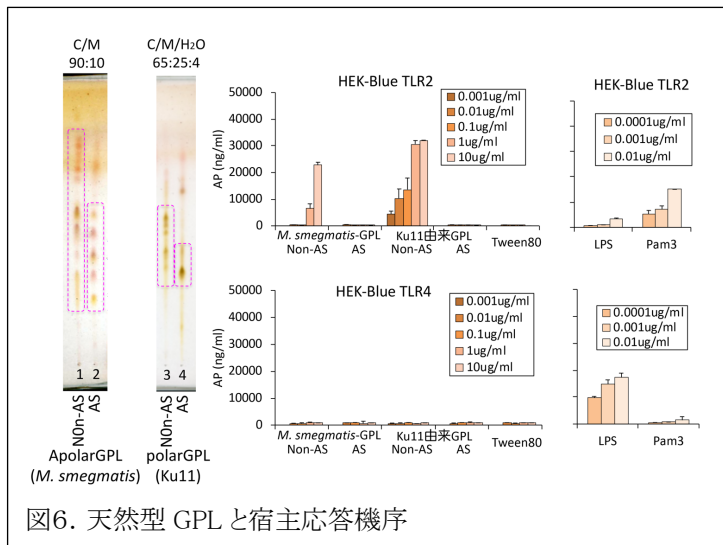


図6. 天然型GPLと宿主応答機構

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>J., Tomida, N. Fujiwara, T. Naka, Y. Morita, E. Sawabe, N. Tojo, K. Kikuchi, and Y. Kawamura  | 4. 巻<br>63(3-4)         |
| 2. 論文標題<br>Spodiobacter cordis gen. nov. sp. nov., a member of the family Flavobacteriaceae isolated from patients with infective endocarditis  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Microbiol Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>111-118   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/1348-0421.12673   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>K. Nakanaga, Y. Ogura, A. Toyoda, M. Yoshida, H. Fukano, N. Fujiwara, Y. Miyamoto, N. Nakata, Y. Kazumi, S. Maeda, T. Ooka, M. Goto, K. Tanigawa, S. Mitarai, K. Suzuki, N. Ishii, M. Ato, T. Hayashi, and Y. Hoshino | 4. 巻<br>29;8(1)         |
| 2. 論文標題<br>Naturally occurring a loss of a giant plasmid from Mycobacterium ulcerans subsp. shinshuense makes it non-pathogenic   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep   | 6. 最初と最後の頁<br>8218      |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-26425-1.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>前田伸司、藤原永年、山本三郎、瀧井猛将   | 4. 巻<br>92(5)           |
| 2. 論文標題<br>反復配列多型 (VNTR) 分析を利用した結核菌とBCG推定の可能性   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>日本感染症学会誌  | 6. 最初と最後の頁<br>705-709   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>H. Fukano, M. Yoshida, Y. Kazumi, N. Fujiwara, K. Katayama, Y. Ogura, T. Hayashi, Y. Miyamoto, N. Fujimoto, W. Hongsheng, C. Mizumoto, Y. Koizumi, H. Maeda, O. Hiranuma, S. Mitarai, N. Ishii, and Y. Hoshino        | 4. 巻<br>68(8)           |
| 2. 論文標題<br>Mycobacterium shigaense sp. nov., a slow-growing, scotochromogenic species, is a member of the Mycobacterium simiae complex  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Int J Syst Evol Microbiol   | 6. 最初と最後の頁<br>2437-2442 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1099/ijsem.0.002845.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>M. Hashimoto, M. Mizukami, K. Osuki, N. Fujiwara, Y. Suda, and T. Uchiumi   | 4. 巻<br>445         |
| 2. 論文標題<br>Characterization of O-antigen polysaccharide backbone derived from nitric oxide-inducing Mesorhizobium loti MAFF 303099 lipopolysaccharide | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Carbohydr. Res.   | 6. 最初と最後の頁<br>40-50 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.carres.2017.04.002.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>H. Fukano, S.Wada, O. Kurata, K. Katayama, N. Fujiwara and Y. Hoshino  | 4. 巻<br>67              |
| 2. 論文標題<br>Mycobacterium stephanolepidis sp. nov., a rapid-growing species related to Mycobacterium chelonae, isolated from marine teleost fish, Stephanolepis cirrhifer | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Int. J. Syst. Evol. Microbiol.   | 6. 最初と最後の頁<br>2811-2817 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1099/ijsem.0.002028.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>J. Whang,, Y.W. Back, K. I. Lee, N. Fujiwara, S. Paik, C. H. Choi, J. K. Park, H. J. Kim  | 4. 巻<br>24          |
| 2. 論文標題<br>Mycobacterium abscessus glycopeptidolipids inhibit macrophage apoptosis and bacterial spreading by targeting mitochondrial cyclophilin D | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Cell Death Dis.   | 6. 最初と最後の頁<br>e3012 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/cddis.2017.420.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>A. Singh, C Varela, K. Bhatt, N. Veerapen, O.Y. Lee, H.H. Wu, G.S. Besra, D.E. Minnikin, N. Fujiwara, K. Teramoto, A. Bhatt | 4. 巻<br>11(10)         |
| 2. 論文標題<br>Identification of a desaturase involved in mycolic acid biosynthesis in Mycobacterium smegmatis                            | 5. 発行年<br>2016年        |
| 3. 雑誌名<br>PLoS One  | 6. 最初と最後の頁<br>e0164253 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0164253.   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>H. Matsushima, Y. Kumagai, A. Vandenbon, H. Kataoka, M. Kadena, H. Fukamachi, T. Arimoto, H. Morisaki, N. Fujiwara, N. Okahashi, and H. Kuwata | 4. 巻<br>485(2)        |
| 2. 論文標題<br>Microarray analysis of macrophage response to infection with Streptococcus oralis reveals the immunosuppressive effect of hydrogen peroxide   | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Biochem. Biophys. Res. Commun.   | 6. 最初と最後の頁<br>461-467 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2017.02.048.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>N. Fujiwara, Y. Miyamoto, M. Ayata, T. Naka, H. Kuwata, H. Yamada, and S. Maeda   |
| 2. 発表標題<br>The structure and biosynthesis gene cluster of a novel glycopeptidolipid isolated from clinical nontuberculous mycobacteria |
| 3. 学会等名<br>FEMS 2019-The 8th Congress of European Microbiologists (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤原永年、宮本友司、綾田稔、中崇、桑田啓貴、前田伸司          |
| 2. 発表標題<br>非結核性抗酸菌臨床分離株の新規糖ペプチド脂質抗原と生合成遺伝子群の解析 |
| 3. 学会等名<br>第92回日本細菌学会総会                        |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>前田伸司、和田崇之、藤原永年               |
| 2. 発表標題<br>非同義置換一塩基多型を利用した結核菌M株の機能因子の探索 |
| 3. 学会等名<br>第92回日本細菌学会総会                 |
| 4. 発表年<br>2019年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小川翔大、大原直也、小川賢二、八木哲也、藤原永年、前田伸司、伊藤佐生、肥田重明、小野寄菊夫、瀧井猛将 |
| 2. 発表標題<br>トリ型結核菌Mycobacterium aviumの酸性環境下における適応機構の解析         |
| 3. 学会等名<br>第92回日本細菌学会総会                                       |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤原永年、中屋慎、山本三郎、水野浄子、深野華子、吉田光範、星野仁彦.    |
| 2. 発表標題<br>Mycobacterium pseudoshottsiiの脂質生化学的性質 |
| 3. 学会等名<br>第94回日本結核病学会総会                         |
| 4. 発表年<br>2019年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>藤原永年、宮本友司、綾田稔、中崇、桑田啓貴、前田伸司                               |
| 2. 発表標題<br>臨床分離株Mycobacterium intracellulare由来新規糖ペプチド脂質抗原の生合成遺伝子群解析 |
| 3. 学会等名<br>第93回日本細菌学会総会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>N. Fujiwara, M. Ayata, H. Yamada, T. Naka, H. Kuwata, S. Maeda |
| 2. 発表標題<br>The Morphology Affects Bacterial Virulence in Mycobacteria     |
| 3. 学会等名<br>SCANDEM 2018 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |



|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>H. Yamada, M. Yamaguchi, K. Chikamatsu, A. Aono, N. Fujiwara, Y. Igarashi, A. Takaki, S. Mitarai |
| 2 . 発表標題<br>Structome analysis and three-dimensional reconstitution of Mycobacterium smegmatis cells.        |
| 3 . 学会等名<br>SCANDEM 2018 ( 国際学会 )  |
| 4 . 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>N. Fujiwara, T. Naka, M. Ayata, S. Maeda, T. Takii, H. Ohno, S. Yamamoto            |
| 2 . 発表標題<br>The lipid phenotypes of Mycobacterium bovis BCG substrains and their host responses |
| 3 . 学会等名<br>BCG 110 years after its conception ( 国際学会 )   |
| 4 . 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>S. Maeda, N. Fujiwara, S. Yamamoto, T. Takii  |
| 2 . 発表標題<br>Retrospective study for estimation of Mycobacterium bovis BCG based on variable number tandem repeated location |
| 3 . 学会等名<br>BCG 110 years after its conception ( 国際学会 )   |
| 4 . 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>N. Fujiwara, S. Maeda, M. Ayata, T. Naka, H. Kuwata, H. Yamada              |
| 2 . 発表標題<br>The relationship between bacterial morphology and virulence in mycobacteria |
| 3 . 学会等名<br>The Microscience Microscopy Congress 2017 ( 国際学会 )                          |
| 4 . 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>H. Yamada, M. Yamaguchi, N. Fujiwara, K. Chikamatsu, A. Aono, Y. Lina, Y. Igarashi, S. Mitarai   |
| 2. 発表標題<br>omparison of structome data obtained from mycobacteria and Escherichia coli reveal species-specific ribosome density in the cytoplasm correlating with the growth rate |
| 3. 学会等名<br>The Microscience Microscopy Congress 2017 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>189. 藤原永年、綾田稔、中崇、桑田啓貴、前田伸司               |
| 2. 発表標題<br>非結核性抗酸菌・臨床分離株で産生される新規糖ペプチド脂質抗原の生合成遺伝子群解析 |
| 3. 学会等名<br>第91回日本細菌学会総会                             |
| 4. 発表年<br>2018年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>藤原永年、大原直也、小川みどり、山本三郎、前田伸司                            |
| 2. 発表標題<br>M. smegmatis J15cs株のglycopeptidolipid欠損による形態変化と宿主内生存 |
| 3. 学会等名<br>第91回日本結核病学会総会  |
| 4. 発表年<br>2016年   |

|                           |
|---------------------------|
| 1. 発表者名<br>前田伸司、和田崇之、藤原永年 |
| 2. 発表標題<br>結核菌の遺伝系統と型別法   |
| 3. 学会等名<br>第28回微生物シンポジウム  |
| 4. 発表年<br>2016年           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>田村庄平、中山真彰、藤原永年、和田崇之、山本三郎、小崎弘貴、大原直也 |
| 2. 発表標題<br>BCGの細胞壁糖脂質PDIM/PGLの胆汁酸に対する抵抗性への関与  |
| 3. 学会等名<br>第69回日本細菌学会中国・四国支部総会                |
| 4. 発表年<br>2016年                               |

〔図書〕 計2件

|                       |                 |
|-----------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>光山 正雄、鈴木 克洋 | 4. 発行年<br>2017年 |
| 2. 出版社<br>医薬ジャーナル社    | 5. 総ページ数<br>447 |
| 3. 書名<br>結核           |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>松岡 麻男、小田 隆弘、富田 雅弘、池田 光壺、玉記 雷太、藤原 永年、伊藤 裕才、津村 有紀 | 4. 発行年<br>2020年 |
| 2. 出版社<br>南江堂   | 5. 総ページ数<br>264 |
| 3. 書名<br>新 入門食品衛生学（改訂第4版）                                 |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                     | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                 | 備考 |
|-------|---|---------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 前田 伸司<br><br>(Maeda Shinji)<br><br>(50250212) | 北海道科学大学・薬学部・教授<br><br><br><br>(30108) |    |

## 6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(研究者番号)                                | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                      | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 綾田 稔<br><br>(Ayata Minoru)<br><br>(90222702) | 大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授<br><br><br><br>(24402) |    |
| 研究分担者 | 中 崇<br><br>(Naka Takashi)<br><br>(40426599)  | 帝塚山大学・現代生活学部・准教授<br><br><br><br>(34601)    |    |