

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11666

研究課題名(和文)肺炎球菌とグリコサミノグリカンの相互作用が炎症応答と感染成立に果たす役割の解析

研究課題名(英文) Analysis of the role of pneumococcal interactions with glycosaminoglycans in the inflammatory response and establishment of infection

研究代表者

広瀬 雄二郎 (Yujiro, Hirose)

大阪大学・歯学研究科・特任助教

研究者番号：90788407

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)：肺炎球菌の形質転換誘導性タンパク質Ccs4は、髄膜炎起因菌の一つであるNeisseria meningitidisがヒト血清中での菌体生存に利用するタンパク質と相同性を有していた。そこで、肺炎球菌のccs4欠失株を作製し、ヒト脳微小血管内皮細胞に対する付着・侵入能を評価したところ、ccs4の欠失により付着・侵入率が有意に低下した。一方で、マウス血液中での生存には、影響が認められなかった。また、マウス髄膜炎モデルでは、ccs4の欠失により病原性が低下することが示された。以上より、肺炎球菌のCcs4は、宿主細胞への付着および侵入に関与することで、本菌の病原性に影響を与えている可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺炎球菌は口や喉から分離される病原菌である。全身に伝播した場合、髄膜炎や敗血症などの致死性が高い疾患を引き起こす。高齢者人口の増加や薬剤耐性菌の出現に伴い、肺炎球菌による感染症は社会的問題になっている。同菌に対しては、莢膜多糖を抗原とする多価ワクチンが使用されているが、免疫の持続時間や血清型のカバーなどの問題があり、新規治療法の開発が望まれている。本研究では、肺炎球菌が髄膜炎発症に際して血液脳関門を突破するときに利用する新規分子として、形質転換誘導性タンパク質Ccs4を発見した。発症機構に関与する菌分子の同定は、予防効果の高い治療法の確立に道を開く可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Streptococcus pneumoniae is a major pathogen that causes pneumonia and meningitis. Neisseria meningitidis, another pathogen causing meningitis, promotes the survival in human serum through an Arginine-rich region of its lipoprotein. S. pneumoniae competence-induced protein Ccs4 showed similarities with the Arginine-rich region. We constructed ccs4 mutant strain of S. pneumoniae wild-type strain. The deletion of ccs4 decreased the adhesion and invasion against human brain microvascular endothelial cells. There were no significant differences between the survival rate of the ccs4 mutant and wild-type strains in mouse blood. In a mouse sepsis model, ccs4 mutant strain-infected mice showed a significantly prolonged survival time as compared to wild-type strain-infected mice. These results indicated that Ccs4 is involved in pneumococcal adhesion to and invasion of host endothelial cells and contributed to the virulence of S. pneumoniae.

研究分野：感染症学

キーワード：肺炎球菌 髄膜炎 脳微小血管内皮細胞 付着 侵入 Ccs4

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は肺炎や中耳炎の主たる起炎菌であり、口腔・咽頭・上気道などから分離される。全身に伝播した場合、髄膜炎や敗血症などの致死性が高い疾患を引き起こす。高齢者人口の増加や薬剤耐性菌の出現に伴い、肺炎球菌による感染症は社会的問題になっている。

肺炎球菌が髄膜炎をヒトに惹起させるためには、血液中に侵入した菌体が免疫を回避するとともに、血液脳関門を突破し中枢神経系へ侵入する必要がある。病原細菌が中枢神経に侵入する経路として3種類が報告されている。すなわち、脳血管内皮細胞への侵入を伴う経路、脳血管内皮細胞間の細胞間隙を通過する経路、もしくはマクロファージに細胞内寄生し侵入する経路である。肺炎球菌はマクロファージ内では効率よく殺菌されることから、前者の2経路が関与すると考えられる。肺炎球菌による血液脳関門突破機構の解明は、細菌性髄膜炎をコントロールする礎になると考えられる。

グリコサミノグリカン (GAG) は宿主細胞の最表層を覆うように発現しており、病原菌と相互作用することや、宿主から分泌されるケモカインと結合することが知られている。

### 2. 研究の目的

肺炎球菌が髄膜炎を発症する過程において、血液脳関門の突破に関与する、または炎症応答に影響を与える肺炎球菌の GAG 結合性分子を同定する

### 3. 研究の方法

#### (1) 肺炎球菌 GAG 結合タンパク質の候補選出

本研究では、侵襲性肺炎球菌感染症患者からの分離株であり、全ゲノムが解読されている TIGR4 株を用いた。ウイルスやその他の病原菌で GAG 結合性が報告されている分子中のモチーフを *in silico* で検索し、肺炎球菌のゲノム上から相同性の高いモチーフが含まれる分子を抽出した。

#### (2) 肺炎球菌 GAG 結合タンパク質欠失株の作製

TIGR4 株をコンピテンス刺激ペプチドで刺激し、欠失させたい遺伝子をスペクチノマイシン耐性遺伝子配列と置き換えることで欠失株を作製した。

#### (3) ヒト脳血管内皮細胞への付着・侵入試験

野生株と項目 2 で作製した欠失株について、ヒト脳微小血管内皮細胞株への付着能と侵入能を比較した。内皮細胞に菌を感染させ、培養後、洗浄により未付着の菌を除き、付着数を算出した。また、細胞外の菌を抗生物質にて殺菌した後の菌数を侵入菌数として算出した。

#### (4) ヒト脳血管内皮細胞の GAG と肺炎球菌における相互作用の阻害実験

肺炎球菌の野生株または項目 3 の実験で差が確認された欠失株を、ヒト脳微小血管内皮細胞への付着・侵入試験へ用いた。内皮細胞表面のヘパラン硫酸を heparinase にて分解した状態で実験を行い、付着・侵入率に差がなくなるかを検討した。

#### (5) マウス髄膜炎モデルによる感染試験

肺炎球菌の野生株または項目 3 の実験で差が確認された欠失株をマウスに経尾静脈感染させ、生存率を比較した。また、感染 24 時間後の血液中の炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- $\alpha$ , および IL-1 $\beta$ ) を定量した。さらに、経時的に採取した血液と脳組織のホモジネートを寒天培地に播種し、培養により生育したコロニー数から血中の菌数と脳内に侵入した菌数を算出した。

### 4. 研究成果

肺炎球菌が有する competence induced protein Ccs4 は、髄膜炎起炎菌の一つである *Neisseria meningitidis* がヒト血清中での菌体生存に利用する GNA2132 タンパク質の arginine-rich region におけるアミノ酸配列に、相同性の高い配列を有していた。そこで、Ccs4 が肺炎球菌の病原性に果たす役割を解析した。

肺炎球菌 TIGR4 株を親株として、ccs4 欠失変異株を作製し、病原性への関与を検討した。ヒト脳微小血管内皮細胞への付着・侵入試験では ccs4 欠失変異株の付着率と侵入率は、野生株と比較して有意に低下した (図 1)。そこで、肺炎球菌 Ccs4 と宿主 GAG の相互作用を評価するために、ヒト脳微小血管内皮細胞を Heparinase I で処理したのちに、各株の付着率と侵入率を評価した。しかし、Heparinase I 非処理の実験結果と比較して、差は認められなかった。次に、Ccs4 の生体内での機能を検討するため、マウス髄膜炎モデルへ各菌株を供試し、感染後の生存時間 (図 2)、感染 24 時間後の血液及び脳組織内の菌数 (図 3) および血液中の炎症性サイトカイン量を比較した。結果として、血中での野生株と ccs4 欠失変異株の生存菌数に差は認められなかったが、脳内の菌数は ccs4 の欠失により有意に減少することが示された。また、肺炎球菌 Ccs4 は血液中への炎症性サイトカイン誘導には寄与していなかった。さらに、ccs4 欠失変異株感染マウスの生存時間は、野生株感染マウスと比較して有意に延長した。

以上の結果から肺炎球菌 Ccs4 はグリコサミノグリカン (GAG) へ結合する以外の方法で、肺炎球菌の脳微小血管内皮細胞への付着および侵入を促進することにより、髄膜炎発症に寄与する可能性が示された。

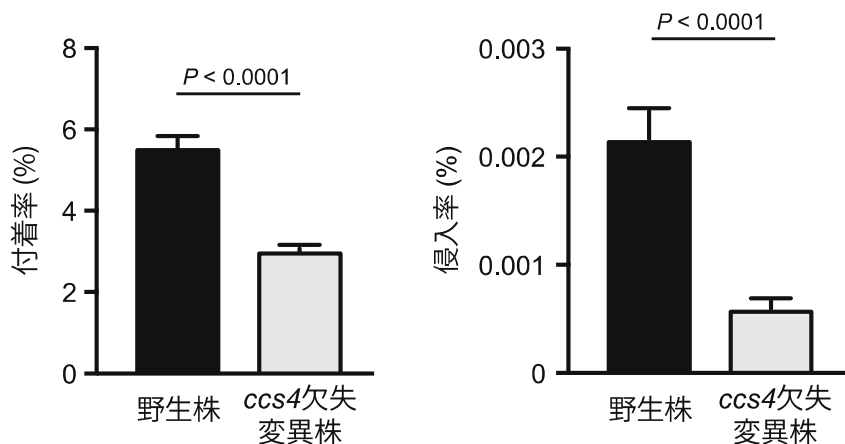


図1. 脳微小血管内皮細胞への付着・侵入試験

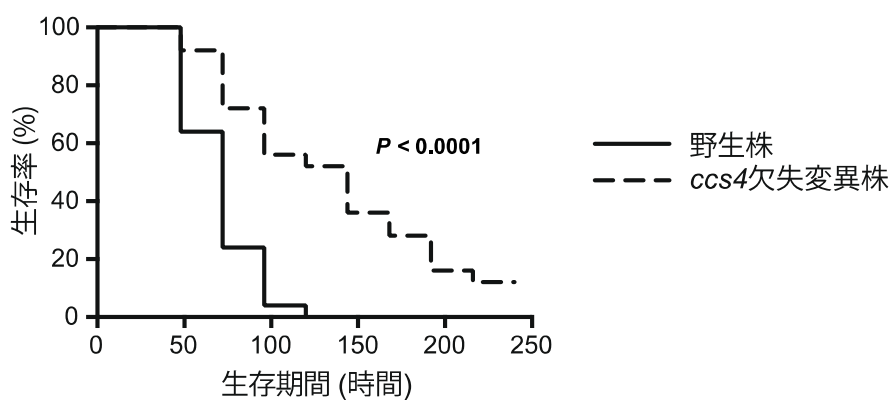


図2. マウス髄膜炎モデルでの病原性

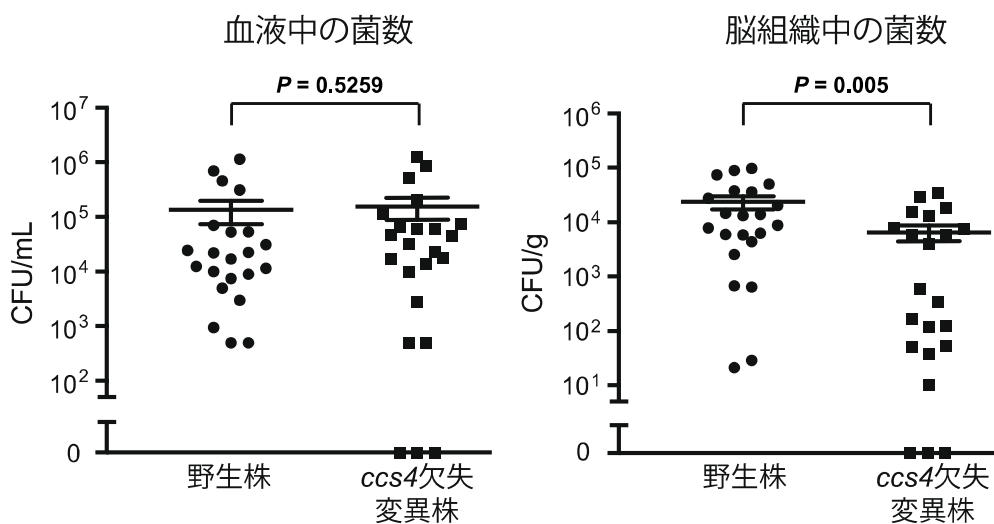


図3. 脳微小血管内皮細胞への付着・侵入試験

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16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 12件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Domon H, Hiyoshi T, Maekawa T, Yonezawa D, Tamura H, Kawabata S, Yanagihara K, Kimura O, Kunitomo E, Terao Y.  | 4. 巻<br>63              |
| 2. 論文標題<br>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<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Microbiol. Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>213-222   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1111/1348-0421.12688   | 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>Yamaguchi M, Hirose Y, Takemura M, Ono M, Sumitomo T, Nakata M, Terao Y, Kawabata S.   | 4. 巻<br>9               |
| 2. 論文標題<br>Streptococcus pneumoniae evades host cell phagocytosis and limits host mortality through its cell wall anchoring protein PfbA.                                    | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Front. Cell. Infect. Microbiol.  | 6. 最初と最後の頁<br>301       |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fcimb.2019.00301  | 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>Okamoto M, Ali M, Komichi S, Watanabe M, Huang H, Ito Y, Miura J, Hirose Y, Mizuhira M, Takahashi Y, Okuzaki D, Kawabata S, Imazato S, Hayashi M.                  | 4. 巻<br>8               |
| 2. 論文標題<br>Surface pre-reacted glass filler contributes to tertiary dentin formation through a mechanism different than that of hydraulic calcium-silicate cement.           | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J. Clin. Med.  | 6. 最初と最後の頁<br>E1440     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/jcm8091440  | 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>Hirose Y, Yamaguchi M, Okuzaki D, Motooka D, Hamamoto H, Hanada T, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S.   | 4. 巻<br>85              |
| 2. 論文標題<br>Streptococcus pyogenes transcriptome changes in inflammatory environment of necrotizing fasciitis.  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Appl. Environ. Microbiol.  | 6. 最初と最後の頁<br>e01428-19 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1128/AEM.01428-19  | 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>Nakata M, Sumitomo T, Patenge N, Kreikemeyer B, Kawabata S.  | 4. 巻<br>113           |
| 2. 論文標題<br>Thermosensitive pilus production by FCT type 3 <i>Streptococcus pyogenes</i> controlled by <i>Nra</i> regulator translational efficiency. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Mol. Microbiol.  | 6. 最初と最後の頁<br>173-189 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/mmi.14408  | 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>Sankar S, Yamaguchi M, Kawabata S, Ponnuraj K.   | 4. 巻<br>39        |
| 2. 論文標題<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> surface adhesin PfbA exhibits host specificity by binding to human serum albumin but not bovine, rabbit and porcine serum albumins. | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Protein J.   | 6. 最初と最後の頁<br>1-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10930-019-09875-y   | 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>該当する      |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Yamaguchi M, Goto K, Hirose Y, Yamaguchi Y, Sumitomo T, Nakata M, Nakano K, Y Kawabata S.  | 4. 巻<br>2        |
| 2. 論文標題<br>Identification of evolutionarily conserved virulence factor by selective pressure analysis of <i>Streptococcus pneumoniae</i> . | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>Commun Biol.   | 6. 最初と最後の頁<br>96 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1038/s42003-019-0340-7   | 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>Hirose Y, Yamaguchi M, Goto K, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S.  | 4. 巻<br>9               |
| 2. 論文標題<br>Competence-induced protein Ccs4 facilitates pneumococcal invasion into brain tissue and virulence in meningitis. | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Virulence.  | 6. 最初と最後の頁<br>1576-1587 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1111/1348-0421.12647  | 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>Radhakrishnan D, Yamaguchi M, Kawabata S, Ponnuraj K.  | 4. 巻<br>120           |
| 2. 論文標題<br>Streptococcus pneumoniae surface adhesin PfbA and its interaction with erythrocytes and hemoglobin. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Int Biol Macromol.   | 6. 最初と最後の頁<br>135-143 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.08.080  | 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>Domon H, Nagai K, Maekawa T, Oda M, Yonezawa D, Takeda W, Hiyoshi T, Tamura H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y.           | 4. 巻<br>9         |
| 2. 論文標題<br>Neutrophil elastase subverts the immune response by cleaving Toll-like receptors and cytokines in pneumococcal pneumonia. | 5. 発行年<br>2018年   |
| 3. 雑誌名<br>Front. Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>732 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.3389/fimmu.2018.00732  | 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>Kurosawa M, Oda M, Domon H, Isono T, Nakamura Y, Saitoh I, Hayasaki H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y. | 4. 巻<br>62            |
| 2. 論文標題<br>Streptococcus pyogenes CAMP factor promotes calcium ion uptake in RAW264.7 cells.                       | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Microbiol Immuno.  | 6. 最初と最後の頁<br>617-623 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1111/1348-0421.12647   | 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>Nagai K, Domon H, Maekawa T, Oda M, Hiyoshi T, Tamura H, Yonezawa D, Arai Y, Yokoji M, Tabeta K, Habuka R, Saitoh A, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y. | 4. 巻<br>325         |
| 2. 論文標題<br>Pneumococcal DNA-binding proteins released through autolysis induce the production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor 4.             | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Cell Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>14-22 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi:10.1016/j.cellimm.2018.01.006  | 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>Hirose Yujiro, Funahashi Yasuhito, Matsukawa Yoshihisa, Majima Tsuyoshi, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Gotoh Momokazu, Yamamoto Tokunori                        | 4. 巻<br>20            |
| 2. 論文標題<br>Comparison of trophic factors secreted from human adipose-derived stromal vascular fraction with those from adipose-derived stromal/stem cells in the same individuals | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Cytotherapy   | 6. 最初と最後の頁<br>582-584 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jcyt.2018.02.001  | 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>Ogawa Taiji, Hirose Yujiro, Honda-Ogawa Mariko, Sugimoto Minami, Sasaki Satoshi, Kibi Masahito, Kawabata Shigetada, Ikebe Kazunori, Maeda Yoshinobu | 4. 巻<br>8         |
| 2. 論文標題<br>Composition of salivary microbiota in elderly subjects   | 5. 発行年<br>2018年   |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep   | 6. 最初と最後の頁<br>414 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-017-18677-0  | 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>Yamaguchi Masaya, Nakata Masanobu, Sumioka Ryuichi, Hirose Yujiro, Wada Satoshi, Akeda Yukihiko, Sumitomo Tomoko, Kawabata Shigetada     | 4. 巻<br>8                 |
| 2. 論文標題<br>Zinc metalloproteinase ZmpC suppresses experimental pneumococcal meningitis by inhibiting bacterial invasion of central nervous systems | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Virulence  | 6. 最初と最後の頁<br>1516 ~ 1524 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/21505594.2017.1328333  | 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>小川 泰治, 広瀬 雄二郎, 本多 真理子        | 4. 巻<br>43            |
| 2. 論文標題<br>口腔細菌叢から健康を考える               | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Medical Science Digest       | 6. 最初と最後の頁<br>561-563 |
| 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>無            |
| 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52件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>広瀬雄二郎, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠.           |
| 2. 発表標題<br>化膿レンサ球菌のアルギニン代謝系は皮膚上で病原性発揮機構に寄与する. |
| 3. 学会等名<br>第93回日本感染症学会総会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠.   |
| 2. 発表標題<br>化膿レンサ球菌による温度依存性の線毛産生(Temperature-dependent pilus production of Streptococcus pyogenes). |
| 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>住友倫子.   |
| 2. 発表標題<br>Influenza virus-induced dysfunction of pulmonary epithelial barrier promotes secondary bacterial infection. |
| 3. 学会等名<br>第92回日本細菌学会総会（招待講演）  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>広瀬雄二郎, 山口雅也, 毛利泰士, 後藤花奈, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠.      |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pyogenes のアルギニン代謝系が病変形成に果たす役割の解析. |
| 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>李怡萱, 中田匡宣, 岡橋暢夫, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠.  |
| 2. 発表標題<br>Component analysis of cell-wall anchored pili in <i>Streptococcus sanguinis</i> . |
| 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>本多-小川真理子, 住友倫子, Dalia Hamd, 毛利泰士, 山口雅也, 中田匡宣, 川端重忠.  |
| 2. 発表標題<br>Involvement of two-component regulatory system TCS08 in pneumococcal pneumonia pathogenesis. |
| 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>竹村萌, 山口雅也, 後藤花奈, 広瀬雄二郎, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠.  |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌の -ガラクトシダーゼ BgaA の進化的な保存性と病態に果たす役割の解析. |
| 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>山口雅也, 後藤花奈, 竹村萌, 広瀬雄二郎, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠. |
| 2. 発表標題<br>進化的な保存性の評価に基づく肺炎球菌の病原因子の探索.               |
| 3. 学会等名<br>第92回日本細菌学会総会 (招待講演)                       |
| 4. 発表年<br>2019年                                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>広瀬雄二郎, 山口雅也, 奥野ルミ, 秋山徹, 菅原庸, 浜田茂幸, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠. |
| 2. 発表標題<br>日本における劇症型感染症由来Streptococcus pyogenes emm 89型の解析.     |
| 3. 学会等名<br>第51回レンサ球菌研究会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Sumitomo T, Hamd DT, Honda-Ogawa M, Mori Y, Yamaguchi M, Nakata M, Kawabata S.               |
| 2. 発表標題<br>Two-component regulatory system TCS08 contributes to pathogenesis in pneumococcal pneumonia. |
| 3. 学会等名<br>ASM Microbe 2019 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>竹村萌, 山口雅也, 住友倫子, 中田匡宣, 鶴澤成一, 川端重忠.  |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌の -ガラクトシダーゼBgaAIは敗血症の病原因子として働く. |
| 3. 学会等名<br>大阪大学歯学会第128回例会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>後藤花奈, 山口雅也, 川端重忠.                                     |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pneumoniae のコリン結合タンパク質CbpJおよびCbpLの機能解析. |
| 3. 学会等名<br>大阪大学歯学会第128回例会 (招待講演)                                 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>土門久哲, 永井康介, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾豊. |
| 2. 発表標題<br>宿主 細菌相互作用による肺炎重症化メカニズム解析.    |
| 3. 学会等名<br>第13回細菌学若手コロッセウム in みやぎ蔵王     |
| 4. 発表年<br>2019年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山口雅也, 広瀬雄二郎, 竹村萌, 大野誠之, 住友倫子, 中田匡宣, 寺尾豊, 川端重忠. |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌の菌体表層タンパク質PfbAが自然免疫系に対して果たす役割の解明.          |
| 3. 学会等名<br>第13回細菌学若手コロッセウム in みやぎ蔵王                       |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>川端重忠.                    |
| 2. 発表標題<br>インフルエンザに続発する細菌性肺炎の重症化機構. |
| 3. 学会等名<br>第73回日本細菌学会東北支部総会 (招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2019年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>花田知己, 広瀬雄二郎, 山口雅也, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠.                 |
| 2. 発表標題<br>マウス壊死性筋膜炎モデルの感染局所におけるStreptococcus pyogenesの遺伝子発現解析. |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会                                      |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>住友倫子, 中田匡宣, 山口雅也, 川端重忠.                          |
| 2. 発表標題<br>インフルエンザ感染によるGP96シャペロンの活性化は肺炎球菌の肺胞上皮細胞への付着を亢進させる. |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会                                  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Li Y, Nakata M, Sumitomo T, Hirose Y, Takemura M, Yamaguchi M, Okahashi N, Kawabata S.                        |
| 2. 発表標題<br>Restoration of intact nra into serotype M18 Streptococcus pyogenes restored thermosensitive pilus production. |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>広瀬雄二郎, 山口雅也, 花田知己, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠.                       |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pyogenesは低グルコース環境においてアルギニン代謝依存的に遺伝子発現を変動させる. |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山口雅也, 広瀬雄二郎, 竹村萌, 大野誠之, 住友倫子, 中田匡宣, 寺尾豊, 川端重忠.                  |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pneumoniaeは種特異的なタンパク質PfbAにより過剰な免疫応答を伴う宿主の死亡を抑制する. |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠.                |
| 2. 発表標題<br>温度感受性転写因子の翻訳効率に依存する化膿レンサ球菌の線毛発現. |
| 3. 学会等名<br>第61回歯科基礎医学会学術大会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Li Y, Nakata M, Sumitomo T, Hirose Y, Takemura M, Yamaguchi M, Kawabata S.                                      |
| 2. 発表標題<br>Restoration of transcriptional regulator nra in serotype M18 Streptococcus pyogenes leads to phenotypic change. |
| 3. 学会等名<br>第7回口腔微生物研究会   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山口雅也.  |
| 2. 発表標題<br>Identification of pneumococcal virulence factors based on selective pressure analysis. |
| 3. 学会等名<br>2019年「先進ゲノム支援」拡大班会議  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山口雅也.                          |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌の菌体表層タンパク質群に着目した病態形成機構の解明. |
| 3. 学会等名<br>第93回日本細菌学会総会(招待講演)             |
| 4. 発表年<br>2020年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>竹村萌, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠. |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌の菌体表層タンパク質BgaAが病態形成に果たす役割.      |
| 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>広瀬雄二郎, 山口雅也, 秋山徹, 竹本訓彦, 奥野ルミ, 山口貴弘, 大塚仁, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠. |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pyogenes emm 89型の侵襲性に寄与する因子の検索.              |
| 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>住友倫子, 中田匡宣, 長瀬賢史, 高原悠樹, 山口雅也, 岡本成史, 川端重忠. |
| 2. 発表標題<br>インフルエンザに続発する細菌性肺炎の発症におけるGP96の機能解析.        |
| 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>中田匡宣.                                 |
| 2. 発表標題<br>mRNAサーモセンサーにより制御される化膿レンサ球菌の温度感受性線毛産生. |
| 3. 学会等名<br>第93回日本細菌学会総会 (招待講演)                   |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>岡本基岐, 小道俊吾, 渡邊昌克, 黄海玲, 伊藤勇紀, 三浦治郎, 広瀬雄二郎, 水平学, 高橋雄介, 川端重忠, 今里聡, 林美加子 |
| 2. 発表標題<br>S-PRGセメントによる第三象牙質形成機序の解明   |
| 3. 学会等名<br>第18回日本再生医療学会総会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山口雅也, 後藤花奈, 広瀬雄二郎, 竹村萌, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠               |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pneumoniaeのコリン結合タンパク質群の系統関係と種内における選択圧の解析 |
| 3. 学会等名<br>第6回口腔微生物研究会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>李怡萱, 中田匡宣, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠  |
| 2. 発表標題<br>PilX is a pilus subunit of Streptococcus sanguinis that contributes to biofilm formation |
| 3. 学会等名<br>第6回口腔微生物研究会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>岡橋暢夫, 中田匡宣, 広瀬雄二郎, 桑田啓貴, 川端重忠                |
| 2. 発表標題<br>ミテイス群レンサ球菌が産生する過酸化水素はマスト細胞の細胞死を誘導し, 脱顆粒を抑制する |
| 3. 学会等名<br>第60回歯科基礎医学会学術大会                              |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>李怡萱, 中田匡宣, 岡橋暢夫, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠  |
| 2. 発表標題<br>Component analysis of cell-wall anchored pili of Streptococcus sanguinis |
| 3. 学会等名<br>第60回歯科基礎医学会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>土門久哲, 永井康介, 前川知樹, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾 豊 |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌性の重症化メカニズム解析 - 新規肺炎制御法への展開 -   |
| 3. 学会等名<br>第6回口腔微生物研究会                        |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>東孝太郎, 武部克己, 山口雅也, 住友倫子, 中田匡宣, 鈴木守, 川端重忠. |
| 2. 発表標題<br>化膿レンサ球菌におけるヒアルロン酸分解酵素の分子系統解析およびタンパク質構造解析 |
| 3. 学会等名<br>第60回歯科基礎医学会学術大会                          |
| 4. 発表年<br>2018年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山口雅也, 後藤花奈, 広瀬雄二郎, 竹村萌, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠 |
| 2. 発表標題<br>分子進化解析に基づく肺炎球菌のコリン結合タンパク質群の選択圧の評価        |
| 3. 学会等名<br>第60回歯科基礎医学会学術大会                          |
| 4. 発表年<br>2018年                                     |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>広瀬雄二郎, 山口雅也, 毛利泰士, 後藤花奈, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠      |
| 2. 発表標題<br>化膿レンサ球菌のアルギニンデイミナーゼArcAは低グルコース環境下で病原因子の発現に寄与する |
| 3. 学会等名<br>第60回歯科基礎医学会学術大会                                |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamaguchi M, Goto K, Hirose Y, Yamaguchi Y, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S.                 |
| 2. 発表標題<br>Identification of novel pneumococcal virulence factor CbpJ by molecular evolutionary analysis |
| 3. 学会等名<br>Gordon Research Conference. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>後藤花奈, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠                 |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pneumoniaeのCbpJは肺炎において好中球からの殺菌回避に寄与する |
| 3. 学会等名<br>第50回レンサ球菌研究会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>長瀬賢史, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠, 岡本成史                            |
| 2. 発表標題<br>インフルエンザウイルスとStreptococcus sanguinis の共感染による肺炎発症メカニズムの解析 |
| 3. 学会等名<br>第50回レンサ球菌研究会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hirose Y, Yamaguchi M, Goto K, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S                      |
| 2. 発表標題<br>Pneumococcal Ccs4 facilitates its invasion into brain tissue and develops meningitis |
| 3. 学会等名<br>American Society for Microbiology (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山口雅也, 中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠               |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌のジンクメタロプロテアーゼZmpCが髄膜炎発症に果たす役割の解明 |
| 3. 学会等名<br>第38回近畿腸管微生物研究会                       |
| 4. 発表年<br>2018年                                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山口雅也, 広瀬雄二郎, 後藤花奈, 住友倫子, 川端重忠 |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌はPfbAを介して好中球による殺菌を回避する    |
| 3. 学会等名<br>第92回日本感染症学会総会.                |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>後藤花奈, 山口雅也, 川端重忠, 仲野和彦             |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌のコリン結合タンパク質CbpJは好中球による殺菌の回避に働く |
| 3. 学会等名<br>第56回小児歯科学会                         |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>広瀬 雄二郎, 山口 雅也, 毛利 泰士, 後藤 花奈, 住友 倫子, 中田 匡宣, 川端 重忠 |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pyogenesが産生するArcAは皮膚病変形成に寄与する      |
| 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>後藤 花奈, 山口 雅也, 広瀬 雄二郎, 住友 倫子, 中田 匡宣, 川端 重忠   |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌のコリン結合タンパク質 CbpJ および CbpLの肺炎発症における役割の解析 |
| 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>山口 雅也, 広瀬 雄二郎, 後藤 花奈, 竹村 萌, 住友 倫子, 中田 匡宣, 川端 重忠 |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌の $\alpha$ -ヘリックス構造タンパク質 PfbA を介した貪食回避機構の解析 |
| 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>広瀬 雄二郎, 山口 雅也, 後藤 花奈, 住友 倫子, 中田 匡宣, 川端 重忠                |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pneumoniae Ccs4は脳血管内皮細胞への付着・侵入を促進する病原因子である |
| 3. 学会等名<br>第40回日本分子生物学会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>後藤花奈, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠                       |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pneumoniaeのコリン結合タンパク質CbpJは肺炎発症における病原因子として働く |
| 3. 学会等名<br>第59回歯科基礎医学会学術大会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山口 雅也, 広瀬 雄二郎, 後藤 花奈, 竹村 萌, 住友 倫子, 中田 匡宣, 川端 重忠 |
| 2. 発表標題<br>肺炎球菌のメタロプロテアーゼZmpCは中枢系への菌の侵人を抑制する               |
| 3. 学会等名<br>第91回日本感染症学会総会                                   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yamaguchi M, Hirose Y, Goto K, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S                                    |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pneumoniae evades host innate immunity through parallel $\alpha$ -helix protein PfbA |
| 3. 学会等名<br>20th Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (国際学会)          |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hirose Y, Yamaguchi M, Goto K, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S  |
| 2. 発表標題<br>Streptococcus pneumoniae Ccs4 involved in penetration across blood-brain barrier and virulence in meningitis |
| 3. 学会等名<br>20th Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (国際学会)                    |
| 4. 発表年<br>2017年   |

〔図書〕 計0件

〔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<br>分担者 | 山口 雅也<br><br>(Yamaguchi Masaya)<br><br>(00714536)   | 大阪大学・歯学研究科・助教<br><br><br>(14401) |    |
| 研究<br>分担者 | 川端 重忠<br><br>(Kawabata Shigetada)<br><br>(50273694) | 大阪大学・歯学研究科・教授<br><br><br>(14401) |    |