

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03471

研究課題名(和文)細菌種特異的ゼノファジーを誘導するRab制御系ネットワークの解明

研究課題名(英文)Elucidation of the Rab regulatory network that induces bacterial species-specific xenophagy

研究代表者

中川 一路(Nakagawa, Ichiro)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：70294113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：ゼノファジーは、細胞内に侵入した細菌を異物として認識してオートファジーによって分解される現象である。細胞内に侵入した菌は、細胞質へと脱出すると同時に宿主側のオートファジーによって認識され分解される。A群レンサ球菌の菌体の最表層に存在する糖鎖合成系の変異体を作製して、ゼノファジーによる認識・排除に対して解析を行った。レンサ球菌の群多糖抗原を認識してゼノファジーを誘導しており、その認識にはこれまで細菌感染での機能が未知であった細胞内のユビキチンリガーゼ複合体の構成因子であるFBX02タンパクが関わっていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、細胞内に侵入した菌の認識と排除に、菌体表層の糖を認識してユビキチン化を誘導する新たなメカニズムを明らかとした。実際に、ゼノファジー誘導においては感染する菌の種類によって動員される細胞内のメンブレントラフィッキングに関わる分子が大きく異なっていることから、以前からどのように菌種を見分けているのかという点が不明であったが、今回の研究で、その一端を明らかにできたと考えている。宿主細胞内には、まだまだ機能が明らかとなっていないユビキチンリガーゼが存在しており、我々が想像している以上に、細胞内の異物を細かくかつ正確に認識している可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Xenophagy is a phenomenon in which bacteria invading the cell are recognized as foreign and degraded by autophagy. We have analyzed the recognition and elimination by xenophagy of bacteria invading the cell by producing mutants of the carbohydrate synthesis system at the topmost surface of group A Streptococcus bacteria. The mutant was found to recognize group A streptococcal polysaccharide antigens and induce xenophagy, and the recognition was found to involve the FBX02 protein, a component of the intracellular ubiquitin ligase complex, whose function in bacterial infection was previously unknown.

研究分野：細菌学

キーワード：ゼノファジー A群レンサ球菌 ユビキチン化 Fboxプロテイン 菌体表層糖鎖 GAC ガレクチン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細菌の生体組織への定着に対して、生体を広く覆う上皮や粘膜といった組織は病原性菌の侵入を感知する最前線のシステムであると同時に最大の防御システムである。しかし、一部の病原性細菌は、これら粘膜・上皮組織を突破し、宿主細胞内へ侵入する。申請者は、非食系の細胞内の A 群レンサ球菌が、オートファジーによって効率的に分解されることを明らかにした (Nakagawa et al, Science, 2004)。その後、赤痢菌、サルモネラ、リステリアなどの様々な細胞侵入性細菌に対する防御機構であることが報告され、従来型とは異なる選択性オートファジーの 1 つとして機能していることから、ゼノファジーと呼ばれている。

これまで申請者らのグループは、細胞内に侵入する A 群レンサ球菌をモデルとして、ゼノファジーを誘導する機構について、A 群レンサ球菌感染時に特有の(1)宿主細胞内での小胞輸送に関わる宿主因子 (2)菌体表層構造物を認識する宿主因子の 2 点について、その実体を明らかにすべく解析を進めてきた。A 群レンサ球菌は、例年「溶連菌感染症」として紙面を賑わせるだけでなく、近年は劇症型感染症の増加が世界的にも注目されている細菌である。A 群レンサ球菌の感染によって誘導されるオートファゴソームは、形態的に通常の飢餓状態で誘導されるオートファゴソームとは異なり直径で 10 倍以上の巨大な膜を生成することから、独自の膜誘導制御システムが存在することが示唆された。そこで、小胞輸送のキーとなる Rab タンパク質(ヒトでは 66 種が同定)に着目し、A 群レンサ球菌感染時に特異的に誘導される Rab タンパク質のうち、Rab9A、Rab17、Rab23、Rab30、Rab35 の機能解析を行い、これらがゼノファジーの誘導に必須であることを明らかにした。興味深いことに、これらの Rab タンパク質群の局在は A 群レンサ球菌感染細胞に特異的であり、同じレンサ球菌に属する肺炎球菌感染細胞では Rab41 が、またグラム陰性菌の *Salmonella enterica* Typhimurium 感染細胞では Rab1A や Rab11A が利用されている。しかし、なぜ菌種によって異なる Rab タンパク質が利用されているか、その理由は全く明らかとされていない。比較的詳細な解析が進んでいる A 群レンサ球菌に対するゼノファジーの誘導に関わる細菌側の因子についての報告は、①ストレプトリジン O によるエンドソーム膜の傷害が必須である②同じ分泌タンパクである Nga もその誘導に関わっていることを我々が報告した以外は③SpeB によって Atg タンパクが分解されてオートファゴソーム形成が阻害されることが他グループで報告されたのみであり、小胞輸送系での制御については全く解析が進んでいない。すなわち、「細胞質の中に侵入する様々な種類の菌を、どのように細胞は見分けて特徴的な Rab ネットワークを利用してゼノファジーを誘導できるのか？」という最も重要な点を明らかにすることで菌種特異的なゼノファジー誘導の制御系を明らかにすることができれば、宿主細胞内での細菌感染の制御法を明らかにできるだけでなく、細菌側の特定の因子をターゲットとした抗菌剤とは全く異なる菌種特異的な薬剤開発の基盤情報となることが考えられる。

これまで申請者らのグループは、細胞内に侵入する A 群レンサ球菌をモデルとして、ゼノファジーを誘導する機構について、A 群レンサ球菌感染時に特有の(1)宿主細胞内での小胞輸送に関わる宿主因子 (2)菌体表層構造物を認識する宿主因子の 2 点について、その実体を明らかにすべく解析を進めてきた。A 群レンサ球菌は、例年「溶連菌感染症」として紙面を賑わせるだけでなく、近年は劇症型感染症の増加が世界的にも注目されている細菌である。A 群レンサ球菌の感染によって誘導されるオートファゴソームは、形態的に通常の飢餓状態で誘導されるオートファゴソームとは異なり直径で 10 倍以上の巨大な膜を生成することから、独自の膜誘導制御システムが存在することが示唆された。そこで、小胞輸送のキーとなる Rab タンパク質(ヒトでは 66 種が同定)に着目し、A 群レンサ球菌感染時に特異的に誘導される Rab タンパク質のうち、Rab9A、Rab17、Rab23、Rab30、Rab35 の機能解析を行い、これらがゼノファジーの誘導に必須であることを明らかにした。興味深いことに、これらの Rab タンパク質群の局在は A 群レンサ球菌感染細胞に特異的であり、同じレンサ球菌に属する肺炎球菌感染細胞では Rab41 が、またグラム陰性菌の *Salmonella enterica* Typhimurium 感染細胞では Rab1A や Rab11A が利用されている。しかし、なぜ菌種によって異なる Rab タンパク質が利用されているか、その理由は全く明らかとされていない。比較的詳細な解析が進んでいる A 群レンサ球菌に対するゼノファジーの誘導に関わる細菌側の因子についての報告は、①ストレプトリジン O によるエンドソーム膜の傷害が必須である②同じ分泌タンパクである Nga もその誘導に関わっていることを我々が報告した以外は③SpeB によって Atg タンパクが分解されてオートファゴソーム形成が阻害されることが他グループで報告されたのみであり、小胞輸送系での制御については全く解析が進んでいない。すなわち、「細胞質の中に侵入する様々な種類の菌を、どのように細胞は見分けて特徴的な Rab ネットワークを利用してゼノファジーを誘導できるのか？」という最も重要な点を明らかにすることで菌種特異的なゼノファジー誘導の制御系を明らかにすることができれば、宿主細胞内での細菌感染の制御法を明らかにできるだけでなく、細菌側の特定の因子をターゲットとした抗菌剤とは全く異なる菌種特異的な薬剤開発の基盤情報となることが考えられる。

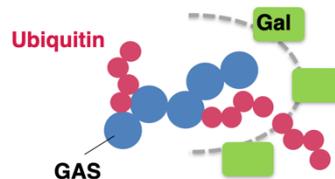
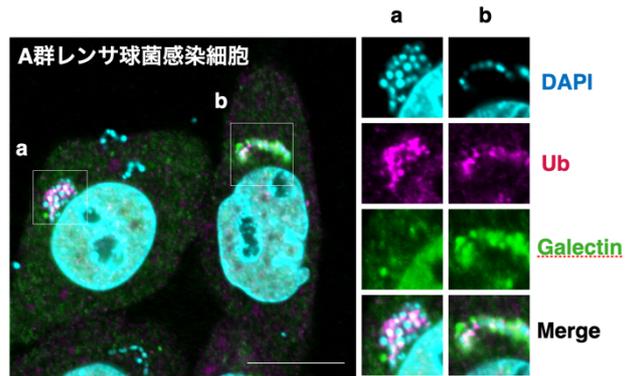


図 1. 宿主細胞内での A 群レンサ球菌のユビキチン化とガレクチンの局在。HeLa 細胞に感染した A 群レンサ球菌は、ユビキチン化 (マゼンタ) とガレクチン (緑) の双方で染色されるが、ユビキチン化シグナルは、そのほとんどはガレクチンよりも菌体に近いところで局在する。

2. 研究の目的

本研究では、様々な細菌感染に適応したゼノファジー誘導の分子メカニズムを解明することを目的として、A 群レンサ球菌だけでなく、薬剤耐性化が蔓延する黄色ブドウ球菌といったグラム陽性菌の 2 菌種を対象にしてゼノファジーに誘導に関わる RabGAP、RabGEF の制御系の全貌を明らかにし、特に細菌側の因子 (細菌表層構造物や菌が産生するエフェクターなど) がこの Rab

制御系にどのように影響を与えるのかを解析する。宿主側の小胞輸送という観点から見ると、感染時における Rab の局在や Rab と直接会合する細菌性因子の知見はあるものの、Rab ネットワーク制御システムを解析した例は他になく、この活性化システムを網羅的に解析することは、小胞輸送を介した感染防御の制御、という重要な基盤知見となる。機能的な側面では、Rab タンパク質は神経系での軸索輸送やエンドソーム形成に関わる Rab5 などは非常に細かい研究が行われているが、ヒトに存在する 66 種のうち生理的な機能が明らかなものですらごく一部に過ぎない。また、Rab タンパク質の活性化に関わる RabGEF、不活性化に関わる RabGAP については、Rab タンパク質と RabGEF, RabGAP が必ずしも 1 対 1 に関係にないことから、さらに混迷している状況である。その中で、我々は最近、RabGAP のうち TBC1D10A が Rab35 の活性化を負に制御することで A 群レンサ球菌によるゼノファジー誘導を抑制することを報告したが、このシグナルは NF κ B 活性化キナーゼとして知られる TBK1 により活性化するという全く未知の制御系が機能していることを明らかとした。さらに、A 群レンサ球菌感染では、TBC1D10A 以外にもゼノファジー誘導を制御している RabGAP が多数存在していることも明らかとしている。この結果から、感染制御という観点だけでなく細胞生物学的にも全く新しい未知の制御系が存在していることを意味している。すなわち、細菌感染という状況での宿主の新たな機能を解明できる極めて独創性が高い研究である。また、A 群レンサ球菌や黄色ブドウ球菌のような社会的な問題になっている菌の特定の因子がゼノファジー誘導の制御に関わっていることが解明できれば、その制御系を活性化することで細胞内に侵入する細菌を効果的に排除できるような新規薬剤開発の可能性も考えられる。

3. 研究の方法

細菌種の違いによる Rab ネットワーク制御機構の解析

本研究では、これまで行ってきた A 群レンサ球菌だけでなく、黄色ブドウ球菌をターゲットとして、各菌に特徴的なゼノファジーの誘導に関わる小胞輸送系の解析を行う。RabGAP (Rab タンパク質の負の制御因子) である各 TBC タンパク質の蛍光タンパク質融合体の強発現系を用いて、共焦点レーザー顕微鏡と電子顕微鏡を用いてその変化を追い、オートファゴソーム形成の各時期、すなわち隔離膜形成、オートファゴソーム形成、オートリソソーム形成の各ステージでの局在について解析する。RabGAP は強発現体を用いることで、図 2 に示したように極めて強力にゼノファジーの抑制が起きるものが候補となるため、その局在をさらにオートファゴソーム形成の時期別に詳細に解析する。

Rab と RabGAP については、各ステージでの対応性を確認するため、局在の観察だけでなく、免疫沈降法と GAP アッセイ (Rab タンパク質の活性化型から不活性化型への変化) を用いて、その特異性を確認する。これらの因子については、Cas9 を用いたノックアウト系あるいは変異置換体をノックインした細胞も作成してその局在の変化や免疫沈降、ウェスタンブロットを用いての変化を追うことで、その機能を確定する。前述したように、RabGAP については Rab タンパク質と 1 対 1 の関係になっていないため、その点を留意して解析を進める。

Rab ネットワーク制御に関わる細菌因子の解明

上記項目で同定した各細菌種での Rab/RabGAP および RabGEF の各因子に影響を与える細菌因子を探索するため、A 群レンサ球菌、黄色ブドウ球菌は、ゲノム情報を用いて分泌タンパク質、表層タンパク質、表層構造物 (特に細胞壁にアンカーする糖鎖) の各遺伝子の欠損株を作成する。上記の RabGAP/RabGEF と直接会合する可能性のある分子については、リコンビナント体を作製し、プルダウンアッセイを用いて、網羅的に結合する因子を検索する。菌体表層の糖鎖が候補となった場合は、各糖鎖変異菌株を作製して、下記の感染モデルを用いて解析する。

in vitro, in vivo 感染モデルでの各変異細胞、変異菌株を用いた解析

上記項目で作成した各変異菌種、Rab/RabGAP および RabGEF の各細胞のノックアウト細胞、再発現細胞を用いた in vitro での感染実験を行う。皮膚感染モデルとして HaCat 細胞、口腔由来粘膜細胞モデルとして Ca9-22 細胞の各種変異細胞を用いて、細胞内での菌の増殖能、上皮細胞層の破壊をモデルとした transwell を用いた透過性などで解析する。炎症反応の惹起については、各炎症性サイトカイン産生能を ELISA で、また NF- κ B の活性化についてはレポーターアッセイを用いて評価する。さらに、上記で細菌因子を特定できた場合には、その変異株を用いて in vivo での感染実験を行う。宿主因子についてはレトロウイルスベクターを用いて局所での各変異遺伝子の強発現体を用いた解析を実施する。これらの実験により Rab 制御系に影響を与える細菌因子を同定する。

4. 研究成果

(1) 細胞質内で、菌はどのようにゼノファジーに認識されるのか？

オートファジーは、宿主細胞内でオートファゴソームと呼ばれる二重膜構造による細胞質内のオルガネラや巨大タンパク質等をリソソームに輸送して分解するメカニズムである。本来は、宿主細胞内で産生された自己成分を分解するメカニズムであるが、宿主細胞質に侵入した細菌の分解にも関わっており、結核菌、サルモネラ菌、レンサ球菌といった病原性細菌がターゲットとなる。これらの菌の分解には、ユビキチン化とオートファゴソーム膜とユビキチン双方に結合するアダプター分子 (p62, NDP52 など) が必須である。ところが、このアダプタータンパク質も複数存在し、かつ菌の種類によって使用されるアダプター分子も異なっている。さらに、菌体表層にあるタンパク質そのものには、ユビキチン化される部位というも存在しないため、どのように菌種を判別しているのかについては明らかとされていなかった。そのため、菌体そのものがユビキチン化されるというよりも、エンドソーム膜やファゴソーム膜といった菌が侵入するとき用いられる細胞膜成分が、細胞質内でダメージを受けることによってユビキチン化されることでオートファゴソーム膜が誘導されるのではないかという説が支配的であった。そのため、多くの論文では、エンドソーム膜の内腔に位置する分子構造を認識する Galectinなどを介してどのようなユビキチンリガーゼが機能するのかという研究がなされてきた。筆者らのグループは、A群レンサ球菌によるゼノファジー誘導のメカニズムを解明する目的で、菌が細胞内に侵入している過程において、どのような菌種特異性を見分けるメカニズムが働いているのかについて、解析を行っている。その過程で、このユビキチン化が、単にダメージを受けた膜ではなくて、菌体そのものにユビキチンが集積するような像を観察することができた (図1)。すなわち、これまで言われてきた「ダメージを受けた膜」のユビキチン化だけではない、ということである。

(2) グラム陽性菌の最表層の構造はどのようにゼノファジーに認識されるのか？

そこで、今一度菌体表層の構造から、どのような分子がゼノファジーのターゲットになりえるのかについて、A群レンサ球菌について再度検討を加えた。先に述べたように、菌体の表層に露出しているタンパク質にはユビキチン化配列は存在していない。そこで、菌体の最表層にある糖鎖分子に着目した。教科書的には、グラム陽性菌は、「菌体の表層が分厚くペプチドグリカン層に覆われ・・・」と記載されているが、実際には最表層は、菌種特異的な糖で覆われていることが多い。A群レンサ球菌の場合は、いわゆるランスフィールド抗原と呼ばれている多糖体で覆われており、その量は菌体全体の30%にも達する。そこで、このA群レンサ球菌の群特異的糖鎖合成酵素群の遺伝子の網羅的な遺伝子破壊株の作製を試みた。A群特異的表層糖鎖は *gac* (group A carbohydrate) オペロンと呼ばれており *gacA-L* の遺伝子が順次機能することで、菌体表層に多糖体を形成する。このうち *gacA-C* はラムノースの基本骨格を形成する酵素であり、必須遺伝子であった。そこで *gacD-K* の遺伝子破壊株を作製したところ、*gacI-gacL* の遺伝子破壊株では、オートファジーによって認識される菌体が激減していることが明らかとなった。この *gacI-gacL* 遺伝子は、*gacA-C* によって合成されたポリラムノース骨格に GlcNAc の側鎖合成に関わっている遺伝子群である。GlcNAc 特異的に結合する Wheat Germ Agglutinin を用いて菌体表層の GlcNAc をブロックした菌体を用いて感染実験を行ったところ、菌の細胞内へ侵入した菌体のユビキチン化が著しく減少した。これらの結果から、菌体の最表層にある群特異的多糖体の GlcNAc 側鎖を認識している何らかのシステムが菌体のゼノファジー誘導に関わっていることが示唆された。

(3) 菌体表層の糖鎖はどのように見分けられているのか？

A群レンサ球菌の最表層に存在しているラムノースを基本骨格とする糖鎖に GlcNAc が附加されたものが、宿主細胞内の何に認識されているのであろうか？細胞内に侵入した菌は、何らかの形でユビキチン化されている。E3ユビキチンリガーゼは、ユビキチンが結合したE2ユビキチン結合酵素を呼び寄せタンパク質の基質を認識し、E2から基質へのユビキチンの転移を触媒する酵素である。宿主細胞内には数百種に及ぶE3リガーゼが存在すると言われており、それによってE1とE2に対する基質特異性が付与されている。それでは、宿主細胞内には細菌の糖鎖を認識するようなE3リガーゼが存在するのであろうか？このE3リガーゼの基質特異性という点から、糖を認識するE3リガーゼとして F-Boxタンパク質に着目した。このF-boxプロテインは、SKP1-CUL1-Fboxプロテインからなる SCF E3 ubiquitin ligase complex を構成している。そこで、この糖鎖認識に関わるFboxタンパク質との局在を網羅的に解析することで、いくつかの候補分子とし

てFBXO2, 6, 27にターゲットを絞って解析を行った。その結果、FBXO2タンパク質が、菌体表層に極めて近接して存在し、オートファゴソーム膜マーカーであるLC3よりも、菌への局在率が高いことが共焦点レーザー顕微鏡による観察から明らかとなった。そこで、今度は菌体表層の糖鎖合成遺伝子破壊株を用いて同様の解析を行ったところ、*galI*遺伝子破壊株ではFBXO2による認識が著しく現弱し、結果としてゼノファジー誘導が阻害されていた。

(4) FBXO2 タンパクはどのように菌体を認識して排除しているのか？

A 群レンサ球菌の菌体内での認識に FBXO2 タンパク質が関与していたが、その機能部位については完全には解明されていない。FBXO2、FBXO6、および FBXO27 は、F ボックスタンパク質の F ボックス関連 (FBA) ファミリーであり、糖鎖との基質結合を仲介するドメインを含んでおり、このドメインは哺乳類レクチンであるガレクチンおよび PNGase F のグリカン結合ドメインと相同な構造を有している。FBXO2、FBXO6、および FBXO27 は、高マンノース型 N 結合型糖タンパク質に結合し、小胞体関連分解のユビキチンリガーゼサブユニットとして機能していることが報告されているが、病原体認識に関わるという報告はない。そこで、FBXO2 の機能部位を明らかとするため、予測された F-box 部位と糖の認識に必須である 279 番目と 280 番目のチロシン、トリプトファンの変異体を作製して、菌の認識が変化するかどうかについて解析を行った。この結果、F-box 部位は菌体の認識そのものには関与せず、糖鎖認識部位である Y279A 変異体、W280A 変異体および YA/WA の二重変異体で、FBXO2 による菌体の認識が著しく減弱していることが明らかとなった。非常に興味深いことに、FBXO2 は FBXO6 と非常に高い相同性を示し、機能的にも FBXO2 を補完すると考えられてきた。しかし FBXO6 では糖鎖認識部位がわずかに短く、FBXO2 の糖への結合に必要な疎水性ポケットが不完全である可能性が示唆された。また、FBXO27 は、リソソームの糖タンパクを介してリソファジーのためにユビキチン化することが示唆されているが、FBXO27 は生体内では脳内で発現しており発現組織が限定されている。FBXO2 は全身細胞で広く発現していることから、A 群レンサ球菌のように細胞内に侵入する菌の認識からゼノファジーを誘導することで積極的に異物としての細菌の排除に関与していることが明らかとなった (図 2)。

本研究では、細胞内に侵入した菌の認識と排除に、菌体表層の糖を認識してユビキチン化を誘導する新たなメカニズムを明らかとした。実際に、ゼノファジー誘導においては感染する菌の種類によって動員される細胞内のメンブレントラフィックに関わる分子が大きく異なっていることから、以前からどのように菌種を見分けているのかという点が不明であったが、今回の研究で、その一端を明らかにできたと考えている。

グラム陰性菌であるサルモネラ菌については、英国の F. Randow のグループが、グラム陰性菌の表層にある LPS を認識するユビキチンリガーゼとして RNF213 を同定したが、この RNF213 は、もやもや病のリスク遺伝子として認識されていた分子である。宿主細胞内には、まだまだ機能が明らかとなっていないユビキチンリガーゼが存在しており、我々が想像している以上に、細胞内の異物を細かくかつ正確に認識している可能性がある。

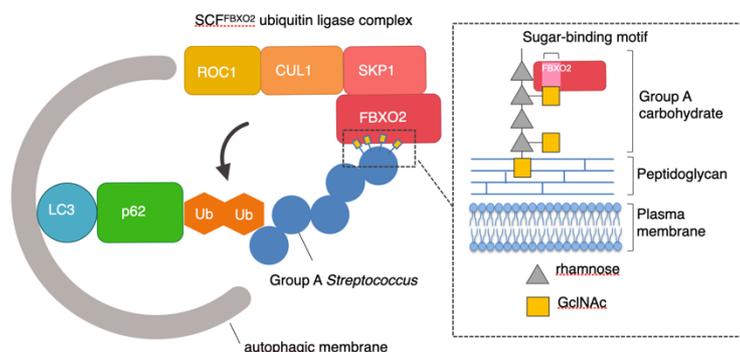


図2 糖鎖認識 E3 ユビキチンリガーゼである SCF^{FBXO2} による A 群レンサ球菌の認識の模式図

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nozawa Takashi, Iibushi Junpei, Toh Hiroataka, Minowa-Nozawa Atsuko, Murase Kazunori, Aikawa Chihiro, Nakagawa Ichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Intracellular Group A Streptococcus Induces Golgi Fragmentation To Impair Host Defenses through Streptolysin O and NAD-Glycohydrolase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e01974-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mBio.01974-20	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 -

1. 著者名 Lin Ching-Yu, Nozawa Takashi, Minowa-Nozawa Atsuko, Toh Hiroataka, Hikichi Miyako, Iibushi Junpei, Nakagawa Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Autophagy Receptor Tollip Facilitates Bacterial Autophagy by Recruiting Galectin-7 in Response to Group A Streptococcus Infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 583137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2020.583137	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 -

1. 著者名 Nozawa Takashi, Nakagawa Ichiro	4. 巻 2136
2. 論文標題 Identification of Group A Streptococcus-Containing Autophagosome-Like Vacuoles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Group A Streptococcus	6. 最初と最後の頁 223 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0467-0_16	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 -

1. 著者名 Nozawa Takashi, Iibushi Junpei, Toh Hiroataka, Minowa-Nozawa Atsuko, Murase Kazunori, Aikawa Chihiro, Nakagawa Ichiro	4. 巻 0
2. 論文標題 Intracellular Group A Streptococcus induces Golgi fragmentation to impair host defenses through Streptolysin O and NAD-glycohydrolase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 207894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.07.16.207894	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 -

1. 著者名 Murase Kazunori, Nozawa Takashi, Aikawa Chihiro, Nagao Miki, Ikebe Tadayoshi, Yoshida Akemi, Kikuchi Taisei, Nakagawa Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Complete Genome Sequences of Streptococcus pyogenes Serotype M3, M28, and M89 Strains Isolated from Human Patients in Japan, 1994 to 2009	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e01047-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.01047-20	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 -

1. 著者名 Fujiwara-Takahashi Kaori, Watanabe Takayasu, Shimogishi Masahiro, Shibasaki Masaki, Umeda Makoto, Izumi Yuichi, Nakagawa Ichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Phylogenetic diversity in fim and mfa gene clusters between Porphyromonas gingivalis and Porphyromonas gulae, as a potential cause of host specificity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Microbiology	6. 最初と最後の頁 1775333 ~ 1775333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20002297.2020.1775333	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 -

1. 著者名 Minowa-Nozawa Atsuko, Nozawa Takashi, Takamatsu Daisuke, Yoshida Akemi, Murase Kazunori, Kikuchi Taisei, Ishida-Kuroki Kasumi, Nitta Yoshihiro, Sekizaki Tsutomu, Nakagawa Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Complete Genome Sequences of Two Streptococcus suis Strains Isolated from Asymptomatic Pigs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e01142-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.01142-20	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 -

1. 著者名 Tanaka Mototsugu, Kinoshita-Daitoku Ryo, Kiga Kotaro, Sanada Takahito, Zhu Bo, Okano Tokuju, Aikawa Chihiro, Iida Tamako, Ogura Yoshitoshi, Hayashi Tetsuya, Okubo Koshu, Kurosawa Miho, Hirahashi Junichi, Suzuki Toshihiko, Nakagawa Ichiro, Nangaku Masaomi, Mimuro Hitomi	4. 巻 10
2. 論文標題 Group A Streptococcus establishes pharynx infection by degrading the deoxyribonucleic acid of neutrophil extracellular traps	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60306-w	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 -

1. 著者名 Toh Hirotaka, Nozawa Takashi, Minowa-Nozawa Atsuko, Hikichi Miyako, Nakajima Shintaro, Aikawa Chihiro, Nakagawa Ichiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Group A Streptococcus modulates RAB1- and PIK3C3 complex-dependent autophagy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 334 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2019.1628539	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 Nagaoka Kentaro, Konno Satoshi, Murase Kazunori, Kikuchi Taisei, Morinaga Yoshitomo, Yanagihara Katsunori, Nakagawa Ichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Complete Genome Sequences of Streptococcus pneumoniae Strains HU-OH (Serotype 3, Sequence Type 183 [ST183]), NU83127 (Serotype 4, ST246), and ATCC 49619 (Serotype 19F, ST1203)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e01504-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.01504-18	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 Lin Ching Yu, Nozawa Takashi, Minowa Nozawa Atsuko, Toh Hirotaka, Aikawa Chihiro, Nakagawa Ichiro	4. 巻 21
2. 論文標題 LAMTOR2/LAMTOR1 complex is required for TAX1BP1 mediated xenophagy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular Microbiology	6. 最初と最後の頁 e12981 ~ e12981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cmi.12981	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 Toh Hirotaka, Lin Ching-Yu, Nakajima Shintaro, Aikawa Chihiro, Nozawa Takashi, Nakagawa Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Group A Streptococcus NAD-Glycohydrolase Inhibits Caveolin 1-Mediated Internalization Into Human Epithelial Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2019.00398	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 Takahashi Ichiro, Hosomi Koji, Nagatake Takahiro, Tobou Hirokazu, Yamamoto Daiki, Hayashi Ikue, Kurashima Yosuke, Sato Shintaro, Shibata Naoko, Goto Yoshiyuki, Maruyama Fumito, Nakagawa Ichiro, Kuwae Asaomi, Abe Akio, Kunisawa Jun, Kiyono Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Persistent colonization of non-lymphoid tissue-resident macrophages by Stenotrophomonas maltophilia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 133-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz071	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 -

1. 著者名 Funahashi Kenta, Shiba Takahiko, Watanabe Takayasu, Muramoto Keiko, Takeuchi Yasuo, Ogawa Takuya, Izumi Yuichi, Sekizaki Tsutomu, Nakagawa Ichiro, Moriyama Keiji	4. 巻 20
2. 論文標題 Functional dysbiosis within dental plaque microbiota in cleft lip and palate patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Progress in Orthodontics	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40510-019-0265-1	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 -

1. 著者名 Tanaka Mototsugu, Kinoshita-Daitoku Ryo, Kiga Kotaro, Sanada Takahito, Zhu Bo, Okano Tokuju, Aikawa Chihiro, Iida Tamako, Ogura Yoshitoshi, Hayashi Tetsuya, Okubo Koshu, Kurosawa Miho, Hirahashi Junichi, Suzuki Toshihiko, Nakagawa Ichiro, Nangaku Masaomi, Mimuro Hitomi	4. 巻 10
2. 論文標題 Group A Streptococcus establishes pharynx infection by degrading the deoxyribonucleic acid of neutrophil extracellular traps	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60306-w	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 -

1. 著者名 Hikichi Miyako, Nagao Miki, Murase Kazunori, Aikawa Chihiro, Nozawa Takashi, Yoshida Akemi, Kikuchi Taisei, Nakagawa Ichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Complete Genome Sequences of Eight Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains Isolated from Patients in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 01212-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.01212-19	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 -

1. 著者名 Nozawa Takashi, Sano Shunsuke, Minowa-Nozawa Atsuko, Toh Hiroataka, Nakajima Shintaro, Murase Kazunori, Aikawa Chihiro, Nakagawa Ichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 TBC1D9 regulates TBK1 activation through Ca ²⁺ signaling in selective autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14533-4	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 -

[学会発表] 計19件(うち招待講演 8件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中川一路
2. 発表標題 TBC1D9を介したカルシウムシグナリングはTBK1依存性ゼノファジーを制御する
3. 学会等名 第32回日本生体防御学会(招待講演)
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 中木戸 誠, 竹内 美結, 長門石 暁, 相川 知宏, 中川 一路, 津本 浩平
2. 発表標題 化膿連鎖球菌由来金属獲得蛋白質 MtsA に対する機能阻害剤の探索
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会(招待講演)
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 相川 知宏, 長門石 暁, 中木戸 誠, 妹尾 暁暢, 星野 将人, 野澤 孝志, 村瀬 一典, 津本 浩平, 中川 一路
2. 発表標題 A 群レンサ球菌の増殖に必要な鉄獲得機構に対する阻害剤の探索
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会(招待講演)
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 野澤 孝志, 中川 一路
2. 発表標題 ESCRT 機構による A 群レンサ球菌感染制御
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 曳地 京, 野澤 孝志, 中川 一路
2. 発表標題 GBP1 は TBK1 のリン酸化を介して A 群レンサ球菌に対する選択 的オートファジーを制御する
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 飯伏 純平, 藤 博貴, 野澤 孝志, 中川 一路
2. 発表標題 オートファジー関連因子 ATG9 は A 群レンサ球菌の細胞内への侵 入を制御する
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 藤博貴、中島慎太郎、 相川知宏、 野澤敦子、 野澤孝志、 中川一路
2. 発表標題 A群レンサ球菌の分泌毒素NAD-glycohydrolaseはATG14-PIK3C3複合体および RAB1依存的なオートファゴソーム形成を阻害する
3. 学会等名 第51回レンサ球菌研究会
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 A群レンサ球菌に対するゼノファジー誘導の分子機構
2. 発表標題 曳地京、野澤孝志、中川一路
3. 学会等名 第51回レンサ球菌研究会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 中川一路
2. 発表標題 A群レンサ球菌感染に対するゼノファジーの制御
3. 学会等名 第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 中川一路
2. 発表標題 分子間相互作用阻害に基づく菌種特異的な増殖阻害剤の開発
3. 学会等名 第92回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 中川一路
2. 発表標題 Regulation of xenophagy in group A Streptococcus infection
3. 学会等名 第18回淡路国際面系と感染フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 野澤 孝志, 中川 一路
2. 発表標題 Xenophagy induction mechanism during Group A Streptococcus infection
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 中川 一路
2. 発表標題 A 群レンサ球菌感染に対するゼノファジーの制御
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 中木戸誠 , 相川知宏, 長門石暁, 妹尾暁暢, 竹内美 結 , 星野 将人 , 下村 拓矢 , Jose M. M. Caaveiro , 中川 一路, 津本浩平
2. 発表標題 物理化学的アプローチによる低分子阻害剤の探索および抗体阻害 剤の開発
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 飯伏 純平, 藤 博貴, 野澤 孝志, 中川 一路
2. 発表標題 A 群レンサ球菌は宿主細胞内膜輸送経路を破綻させることで上皮 バリアシステムの恒常性を低下させる
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 下岸将博 , 渡辺孝康 , 柴崎真樹 , 中野善夫 , 春日井昇 平 , 中川 一路
2. 発表標題 デンタルインプラントの口腔内露出後に生じる周囲細菌叢の経時 変化
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤 博貴 , 野澤 孝志 , 中川 一路
2. 発表標題 A 群レンサ球菌の毒素 NAD-glycohydrolase は宿主リン脂質ホス ホイノシタイドへの結合能を有する
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 曳地 京, 野澤 孝志, 中川 一路
2. 発表標題 インターフェロン誘導性の抗病原体因子 GBP1 は TBK1 と複合体 を形成してゼノファジーを制御する
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 相川知宏、星野将人、中木戸誠、長門石暁、村瀬一典、津本浩平、中川一路
2. 発表標題 化合物 H1 の A 群レンサ球菌増殖抑制メカニズムおよび抗菌薬と の併用効果の検証
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://www.bac.med.kyoto-u.ac.jp>

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	野澤 孝志 (Nozawa Takashi) (10598858)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	相川 知宏 (Aikawa Chihiro) (70725499)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

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