

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07568

研究課題名(和文) 侵襲性肺炎球菌感染症に対する創薬基盤となるオートファジー誘導機構解明とその展開

研究課題名(英文) Analysis of pneumococci-induced autophagy aiming at the development of drug discovery for IPD-treatment

研究代表者

小川 道永(Ogawa, Michinaga)

国立感染症研究所・細菌第一部・室長

研究者番号：80361624

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞侵入性細菌に対して殺菌的に働くオートファジーはゼノファジーと呼ばれている。肺炎球菌がゼノファジーを抑制するかについては不明であり、細胞外を主戦場とする肺炎球菌が細胞内で機能を発揮する病原因子を持つ可能性についてもほとんど議論されてこなかった。そこで、オートファジーを制御する肺炎球菌の病原因子の探索を行った結果、細胞内で菌から放出されたコリン結合タンパク質CbpCが、Atg14-CbpC-p62複合体を形成し、Atg14を標的とした選択的オートファジーを誘導することで、PcAV誘導に必要なAtg14を選択的に分解・枯渇させ、肺炎球菌の細胞内生存性を顕著に改善させることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、細胞内に侵入した肺炎球菌は宿主の殺菌機構から逃れるために病原因子CbpCをおとりにしてAtg14を分解することによりゼノファジーを抑制していることが明らかになった。肺炎球菌感染細胞において、菌体から放出された病原因子が宿主因子との相互作用を介して病原性を発揮することを解明したのは本研究が世界で初めてである。本研究の成果は次世代肺炎球菌ワクチン開発および新規予防法・治療法開発に必要な肺炎球菌が保有する病原因子に関する分子基盤構築に寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported that intracellular pneumococci are detected by hierarchical autophagic processes that ultimately lead to bacterial elimination. However, it remains unclear whether intracellular pneumococci can evade autophagy by deploying their own virulence factors. In this study, we investigated the biological functions of Cbpc and found that CbpC-activated autophagy occurs via its interactions with autophagy-related (ATG)14 and sequestosome (SQSTM)1/p62. In pneumococcal-infected cells, ATG14 levels were dramatically reduced in a CbpC-dependent manner, resulting in suppression of autophagy-mediated degradation and enhanced bacterial survival. These results reveal a novel mechanism by which pneumococci can manipulate host autophagy responses, in this case by using CbpC as a decoy to promote ATG14 degradation.

研究分野：細菌学

キーワード：肺炎球菌 病原性 オートファジー

1. 研究開始当初の背景

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は小児の中耳炎や咽頭炎などからしばしば分離され、健常者では鼻腔、咽頭など上気道部に常在する日和見感染菌である。小児や免疫力が低下した高齢者では敗血症、髄膜炎など侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を引き起こす。日本では高齢者・小児ともにワクチンが定期接種化され、一定の予防効果を上げている。その一方で、ワクチン定期接種化により、血清型交代が加速し既存のワクチンが効かない血清型の肺炎球菌が増加している。さらに、臨床分離される肺炎球菌の 50% 以上がペニシリン耐性であることと、多剤耐性肺炎球菌の出現が報告されていることから、血清型に依存しない次世代肺炎球菌ワクチン、および新規予防法・治療法の開発が急務である。

オートファジーは真核細胞が栄養飢餓状態やストレスに曝された場合に、オルガネラを「隔離膜」で細胞質から隔離することでオートファゴソーム内に捕捉し分解する機構である。近年の研究から新たにオートファジーが細胞質内に侵入した病原体を特異的に認識し、分解することが明らかになってきている。我々は、細胞内に侵入した肺炎球菌がオートファジーにより捕捉殺菌され、さらに、肺炎球菌の感染初期と後期では全く異なるタイプの選択的オートファジーが発動される。すなわち、感染 30 分から 1 時間という初期には FIP200 に依存しないノンカノニカルなオートファジー (Pneumococcus-containing LAP-like Vacuoles (PcLV)) が一過性に誘導され、さらに感染 2 時間後には FIP200 や Atg14L に依存するにカノニカルなオートファジー (Pneumococcus-containing Autophagic Vesicles (PcAV)) が誘導され、菌は殺菌される。

一方、リステリアや赤痢菌はゼノファジーを抑制する病原因子をもつことが知られているが、細胞内に侵入した肺炎球菌がゼノファジーを抑制するかは不明であった。さらに、肺炎球菌は細胞表面への付着や血液中での増殖が主な病原性発揮の場とされていたため、細胞内で機能を発揮する病原因子を持つ可能性についてはほとんど報告がない。

2. 研究の目的

細胞侵入性細菌に対して殺菌的に働くオートファジーはゼノファジーと呼ばれている。そして、肺炎球菌感染 2 時間後に誘導されるカノニカルなオートファジーである PcAV がゼノファジーであることを我々は報告している。一方で、我々は、リステリアや赤痢菌が自身の病原因子でゼノファジーを抑制するという細胞内生存戦略を持つことを報告しているが、細胞内に侵入した肺炎球菌がゼノファジーを抑制する能力を持つかについては不明であった。さらに、それ以前に、細胞外を主戦場とする肺炎球菌が細胞内で機能を発揮する病原因子を持つ可能性についても議論はほとんどなされてこなかった。

そこで本研究では、細胞内に侵入した肺炎球菌がゼノファジーを抑制する可能性を検討するため、菌体表層に局在する病原因子「コリン結合性タンパク質 (Choline binding protein : Cbp)」

に着目し解析を行うこととした。

3. 研究の方法

(1) 宿主細胞内に侵入した肺炎球菌と宿主因子との共局在性解析

宿主因子発現用ベクターまたはノックダウン用 siRNA をトランスフェクションした MEF 細胞 (マウス胎児繊維芽細胞) に肺炎球菌を moi=100 で感染させ、1,000 rpm、5 min、室温で遠心後、5% CO₂ 存在下、37 °C で 60 分間培養した。PBS で 2 回洗浄後、200 μg/ml のゲンタマイシンを添加した DMEM/10% FCS 培地を加え 30 分間処理し細胞外の菌を殺菌した後、100 μg/ml のゲンタマイシンを添加した DMEM/10% FCS 培地に交換後、5% CO₂ 存在下、37 °C でさらに 1 または 2 時間培養した。培養後、4% パラホルムアルデヒド/リン酸緩衝液を用いて室温で 30 分間固定後に PBS で 3 回洗浄し、蛍光免疫染色を行った後に、蛍光顕微鏡下での観察・定量化、共焦点レーザー顕微鏡による観察に供した。

(2) 肺炎球菌の各病原因子欠失変異株の細胞内生残性の検討

上述の方法で MEF 細胞に肺炎球菌を感染させ、一定時間培養後 PBS で 3 回洗浄し抗生物質を除去した後に 1% サポニン/PBS で細胞を可溶化し、段階希釈した細胞抽出液を THY プレートに塗布し、cfu (colony forming unit) により侵入菌数を求めた。菌の生残性は侵入菌数に対する各タイムポイントでの生菌数の相対値で算出した。

(3) 肺炎球菌病原因子と宿主因子との相互作用解析

細胞抽出液とのプルダウンアッセイ

293T 細胞に GFP 融合タンパク質発現ベクターを導入し、18 時間培養後、氷冷した lysis buffer (TBS/ 0.5% Triton X-100/ EDTA-free Protease Inhibitor Cocktail) で溶解後 14,000 rpm で 10 分間、4 °C で遠心し、上清を回収した。得られた上清を GST 融合タンパク質結合ビーズ 10 μl と混合し、4 °C で 2 時間、低速で転倒混和を行った。混和後、5,000 rpm のフラッシュによりビーズを沈殿させた後に上清を除去し、500 μl の wash buffer (TBS/ 0.5% Triton X-100) で 3 回洗浄し、20 μl の 2× sample buffer を加え、100 °C で 10 分間ボイルした。5,000 rpm のフラッシュによりビーズを沈殿させた後に上清を SDS-PAGE で分離し、ウェスタンブロッティングにより結合タンパク質の検出を行った。

GFP-Trap ビーズを用いた免疫沈降実験

293T 細胞に目的のタグを融合させたタンパク質発現ベクターをコトランスフェクションし、18 時間培養後、細胞に氷冷した lysis buffer (TBS/ 0.5 mM EDTA/ 0.5% NP-40/ EDTA-free Protease Inhibitor Cocktail) を 500 μl 加え細胞を溶解後、14,000 rpm で 10 分間、4 °C で遠心し、上清を回収した。得られた上清を、GFP-Trap ビーズ 5 μl と混合し、4 °C で 1 時間、低速で転倒混和を行った。混和後、2,500 × g で 2 分間、4 °C で遠心し、500 μl の wash buffer (TBS/ 0.5 mM

EDTA/ 0.5% NP-40) で3回洗浄後、30 µl の 2 × sample buffer を加え、100 で10分間ボイルした。5,000 rpm のフラッシュによりビーズを沈殿させた後に上清を SDS-PAGE で分離し、ウェスタンブロッティングにより結合タンパク質の検出を行った。

4. 研究成果

CbpC がオートファジーをハイジャックすることによる肺炎球菌の新たな細胞内生存戦略

細胞内に侵入した肺炎球菌がゼノファジーを抑制する可能性を検討するため菌体表層に局在する病原因子「コリン結合性タンパク質 (Choline binding protein : Cbp)」に着目し解析を行った。GFP を融合させた 10 種類の Cbp ファミリーを 293T 細胞および Hela 細胞に一過性に発現させ、局在を指標にオートファジーへの関与を検討した結果、CbpC がオートファジー誘導能を持つ可能性が示唆された。そこで、オートファジー活性を詳細に解析するため GFP-CbpC 発現細胞を用いてフラックスアッセイを行った結果、CbpC がオートファジーを活性化することが明らかになった。

一方、オートファジーは菌の排除機構であるため、CbpC によるオートファジーの誘導は菌の生存に対して不利に働くことが予想された。そこで、肺炎球菌の細胞内生残菌数を解析した結果、予想外なことに、野生株と比較して CbpC 欠失変異株 (*cbpC* 株) では生残菌数が低下しており CbpC は菌の生存を正に制御するという結果となった。このジレンマを解明するため、すなわち CbpC 誘導性オートファジーの菌に対するベネフィットを解明するため、CbpC によるオートファジー誘導の分子メカニズムを解明することにした。

CbpC と結合するオートファジー関連因子の探索を行った結果、オートファジー誘導に必須の因子である Atg14 が CbpC と特異的に結合することが明らかになった。そこで、肺炎球菌感染細胞における Atg14 量を解析した結果、CbpC 依存的かつ経時的に Atg14 量が低下することが明らかになった。さらに、CbpC 依存的な Atg14 の分解はオートファジー阻害剤を用いると抑制されたことから、Atg14 量の低下は CbpC 誘導性オートファジーによる可能性が高いことが示唆された。そこで、Atg14 と CbpC の結合に関与するそれぞれの結合ドメイン解析を行った結果、CbpC 上の Atg14 結合ドメインは dp 3 loop 内のチロシンであり、実際に、Atg14 との結合性を消失させた CbpC はオートファジー誘導能と Atg14 分解能を喪失した。

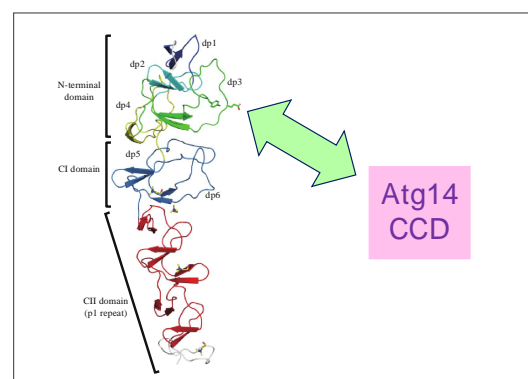


図1 CbpC-Atg14結合のドメイン解析

次に、CbpC が菌の生存を正に制御するメカニズムは CbpC による Atg14 分解とそれに続くゼノファジー抑制であると仮説を立て、それを立証するため、ゼノファジー不全細胞である Atg5 KO 細胞に野生株と *cbpC* 株を感染させ細胞内生残菌数の解析を行った。その結果、*cbpC* 株での生残菌数が野生株と同程度に回復したことから、肺炎球菌は CbpC を用いてゼノファジーを抑制していたことが強く示唆された。

次に、CbpC が誘導するオートファジーは Atg14 を標的とした選択的オートファジーである

ことから、選択的オートファジーに必須であるアダプタータンパク質 p62 と Atg14-CbpC 結合体との結合を解析した。その結果、p62 は CbpC を介して結合して Atg14-CbpC-p62 複合体を形成することが明らかになった。

さらに、p62 に対する CbpC の結合ドメイン解析を行った結果、p62 との結合には dp5 loop 内の連続したアスパラギン酸が必要であることが明らかになった。実際に、p62 との結合性を消失させた CbpC を発現する肺炎球菌は Atg14 分解能が顕著に減少していた。

最後に、報告されている 2 種類の CbpC オーソログに関してホモロジーモデリングによる構造比較を行った結果、それらは Atg14 との結合ドメインである dp3 に類似したループ構造を有していたがチロシンは保存されておらず、実際に Atg14 との結合性およびオートファジー誘導能は認められなかった。以上の結果から、

Atg14 に対する選択的なオートファジー誘導は CbpC 特異的な機能であることが明らかになった。

本研究により、細胞内に侵入した肺炎球菌は宿主の殺菌機構から逃れるために病原因子 CbpC をおとりにして Atg14 を分解することによりゼノファジーを抑制していることが明らかになった。

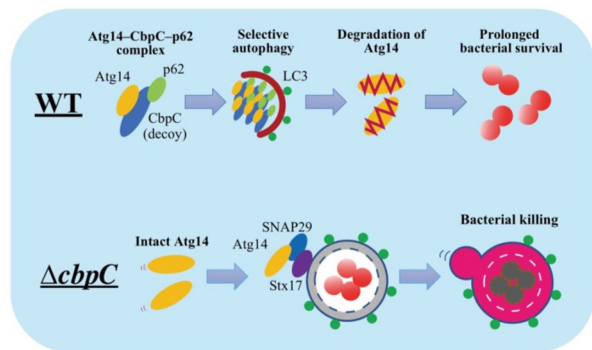


図2 CbpCによる肺炎球菌の新たな細胞内生存戦略
肺炎球菌はCbpCをおとりにして選択的オートファジーをハイジャックし、Atg14分解を誘導することで、菌に対する選択的オートファジーを減弱させるという狡猾な細胞内生存戦略を有していた

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Miyakawa Kei, Nishi Mayuko, Ogawa Michinaga, Matsunaga Satoko, Sugiyama Masaya, Nishitsuji Hironori, Kimura Hirokazu, Ohnishi Makoto, Watashi Koichi, Shimotohno Kunitada, Wakita Takaji, Ryo Akihide	4. 巻 13
2. 論文標題 Galectin-9 restricts hepatitis B virus replication via p62/SQSTM1-mediated selective autophagy of viral core proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	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） 10.1038/s41467-022-28171-5	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 Klionsky Daniel J et al	4. 巻 17
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)¹	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1～382
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15548627.2020.1797280	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 Shizukuishi Sayaka, Ogawa Michinaga, Matsunaga Satoko, Tomokiyo Mikado, Ikebe Tadayoshi, Fushinobu Shinya, Ryo Akihide, Ohnishi Makoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Streptococcus pneumoniae hijacks host autophagy by deploying CbpC as a decoy for Atg14 depletion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e49232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embr.201949232	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 Shizukuishi Sayaka, Ogawa Michinaga, Ryo Akihide, Ohnishi Makoto	4. 巻 16
2. 論文標題 Streptococcus pneumoniae promotes its own survival via choline-binding protein CbpC-mediated degradation of ATG14	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1529～1531
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15548627.2020.1776475	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 Klionsky Daniel J, et al	4. 巻 17
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1797280	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 Shizukuishi Sayaka, Ogawa Michinaga, Ryo Akihide, Ohnishi Makoto	4. 巻 16
2. 論文標題 The multi-step mechanism and biological role of noncanonical autophagy targeting Streptococcus pneumoniae during the early stages of infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1152 ~ 1153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1743937	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 Ogawa Michinaga, Shizukuishi Sayaka, Akeda Yukihiko, Ohnishi Makoto	4. 巻 67
2. 論文標題 Molecular mechanism of <i>Streptococcus pneumoniae</i> targeting xenophagy recognition and evasion: Reinterpretation of pneumococci as intracellular bacteria	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 224 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.13060	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 Chang Bin, Morita Masatomo, Nariai Akiyoshi, Kasahara Kei, Kakutani Akira, Ogawa Michinaga, Ohnishi Makoto, Oishi Kazunori	4. 巻 28
2. 論文標題 Invasive <i>Streptococcus oralis</i> Expressing Serotype 3 Pneumococcal Capsule, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1720 ~ 1722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2808.212176	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 Miyakawa Kei, Jeremiah Sundararaj Stanleyraj, Ogawa Michinaga, Nishi Mayuko, Ohnishi Makoto, Ryo Akihide	4. 巻 18
2. 論文標題 Crosstalk between the innate immune system and selective autophagy in hepatitis B virus infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2006 ~ 2007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2022.2059747	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31件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 小川 道永、雫石 早矢佳、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 化学発光を用いた肺炎球菌の細胞付着・侵入効率を定量化する方法の開発とその応用
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 雫石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 ルシフェラーゼ二分子技術を応用して肺炎球菌の細胞付着・侵入菌数を定量化する方法の開発
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 雫石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 NanoBITシステムを応用した肺炎球菌の細胞付着からエンドソーム膜損傷までに関与する病原因子の探索
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本庄 優子、小川 道永、古屋 瑠菜、齋藤 良一、明田 幸宏、竹山 春子、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌が産生する過酸化水素に対する宿主細胞のストレス応答解析
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Michinaga Ogawa, Sayaka Shizukuishi, Yukihiro Akeda, Akihide Ryo, Makoto Ohnishi
2. 発表標題 Evasion of autophagy by intracellular Streptococcus pneumoniae
3. 学会等名 The 3rd Asian Pneumococcal Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuko Yamamoto, Shuhei Ideguchi, Nobuyuki Ashizawa, Kazuak Takeda, Naoki Iwanaga, Takahiro Takazono, Koichi Izumikawa, Katsunori Yanagihara, Yuichi Fukuda, Kazuhiro Yatera, Bin Chang, Michinaga Ogawa, Hiroshi Mukae
2. 発表標題 Relationship between the Opacity Variance of Streptococcus pneumoniae Colonies and the Clinical Features of Adult Pneumococcal Pneumonia
3. 学会等名 The 3rd Asian Pneumococcal Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 粟石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 宿主細胞への細菌の付着・侵入効率を化学発光で定量的に評価する方法の開発
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本庄 優子、小川 道永、明田 幸宏、竹山 春子、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌が産生するH2O2が宿主オートファジー誘導に与える影響の解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雲石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 ルシフェラーゼ二分子技術を応用した肺炎球菌の細胞付着・侵入菌数モニタリングアッセイの構築
3. 学会等名 第104回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本庄 優子、小川 道永、明田 幸宏、竹山 春子、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌が産生するH2O2と宿主との相互作用に関する解析
3. 学会等名 第104回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雲石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌の細胞付着・侵入菌数を簡便に測定する方法の開発
3. 学会等名 第15回細菌学若手コロッセウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雲石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌感染時にp62-CbpC-Atg14が誘導する選択的オートファジーの分子メカニズム解析
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川道永、大西真
2. 発表標題 肺炎球菌に対する宿主オートファジー認識機構と菌によるその制御機構
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雲石 早矢佳、小川 道永、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 オートファジーハイジャックによる肺炎球菌の新規生存戦略の分子機構解析
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川 道永
2. 発表標題 感染症分野のためのオートファジー入門 新たにわかってきた肺炎球菌のしなやかな生存戦略
3. 学会等名 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第67回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川 道永、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌感染におけるマルチステップオートファジー
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 雫石 早矢佳、小川 道永、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌は病原因子をおとりにしてAtg14を分解し宿主オートファジーを負に制御する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川 道永、雫石 早矢佳、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌感染初期に誘導されるノンカノニカルオートファジジーの意義とその誘導機構
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 雫石 早矢佳、小川 道永、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌は病原因子をおとりにしてAtg14を分解し宿主オートファジーを負に制御する
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 粟石早矢佳、小川道永、松永智子、梁明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌の保有する病原因子によるオートファジー制御機構の解析
3. 学会等名 第51回 レンサ球菌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川道永、高田直輝、竹山春子、大西真
2. 発表標題 肺炎球菌感染細胞におけるPcLAPの誘導メカニズム解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 粟石早矢佳、小川道永、松永 智子、梁 明秀、大西真
2. 発表標題 肺炎球菌の保有する病原因子によるオートファジー制御機構の解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川 道永、粟石 早矢佳、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 宿主細胞に侵入した肺炎球菌に対するLAP誘導機構の解析
3. 学会等名 第102回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中井 友博、小川 道永、岡田 信彦、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌感染により惹起される炎症応答を制御する病原因子の探索
3. 学会等名 第102回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雫石 早矢佳、小川 道永、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌感染細胞におけるLAPosome様小胞の誘導機構解析
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会 第1回新学術領域研究「マルチモードオートファジー」班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雫石 早矢佳、小川 道永、高田直輝、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌感染細胞における LAPosome 様小胞の誘導機構解析
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川 道永、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌感染における hierarchical なオートファジー誘導
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 雲石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 宿主細胞内に侵入した肺炎球菌によるエンドソーム膜損傷の制御メカニズムに関する解析
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古屋瑠菜、小川道永、齋藤良一、明田幸宏
2. 発表標題 肺炎球菌感染における糖鎖結合タンパクの機能解析
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 雲石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 エンドソーム損傷を制御する肺炎球菌の新規生存戦略
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 雲石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏、梁 明秀、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌の病原性解析へのルシフェラーゼ二分子技術の応用
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

肺炎球菌は「おとり」を使ってオートファジーを燃料切れにして生き延びる
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/bacteriology/9531-bac-2020-002.html>
肺炎球菌感染に対するマルチステップオートファジーによる波状攻撃
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/bacteriology/9306-bac-2020-001.html>

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