

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21675

研究課題名（和文）一細胞解析による肺炎球菌感染時の宿主転写応答の解明

研究課題名（英文）Single-cell analysis of the host transcriptional response during pneumococcal infection

研究代表者

川端 重忠（Kawabata, Shigetada）

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：50273694

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：口腔レンサ球菌の一種である肺炎球菌は、肺炎の主たる起因菌である。肺炎球菌性肺炎では、宿主の過剰な炎症応答が組織を破壊し、菌が深部へ伝播すると考えられている。一方で、感染によりどのような細胞集団が遊走されるか、また細胞集団が感染にそれぞれどのように応答しているのか、詳細な情報は今まで明らかとなっていない。本研究では、マウス感染モデルにて免疫学的解析及び組織学的解析を行うとともに、感染検体を用いたシングルセルRNA-seqのプロトコルを確立し、解析を行った。その結果、本来感染防御に働く好中球が、状態により病態の重症化に寄与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果によって、肺炎球菌性肺炎の重症化メカニズムの一端が明らかになった。さらに、マウス感染肺を用いたシングルセル単離のプロトコルならびにシングルセルRNA-seqの情報解析プロトコルが確立された。シングルセルレベルの解析は加速度的に需要が増加しており、感染検体を用いたこれらの解析手法の確立は、今後の感染症研究において重要性が増すと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Streptococcus pneumoniae, one of oral Streptococcus species, is the most common cause of pneumonia. In pneumococcal pneumonia, the exaggerated host inflammatory response is thought to cause tissue destruction and deep dissemination of the organism. However, detailed information on which cell populations are migrated by infection and how each cell population responds to infection has not been elucidated. In this study, we performed immunological and histological analyses in a murine infection model and established a protocol for single-cell RNA-seq using infected samples. The results suggest that neutrophils, originally involved in infection defense, may contribute to disease severity depending on the state of infection.

研究分野：細菌学

キーワード：肺炎球菌 シングルセル解析 肺感染

1. 研究開始当初の背景

口腔レンサ球菌の一種である肺炎球菌は、肺炎の主たる起因菌である。肺炎球菌性肺炎では、宿主の過剰な炎症応答が組織を破壊し、菌が深部へ伝播すると考えられている。一方で、感染によりどのような細胞集団が遊走されるか、また細胞集団が感染にそれぞれどのように応答しているのか、詳細な情報は今まで明らかとなっていない。感染によって引き起こされる宿主の RNA 転写およびゲノムワイドのオープンクロマチン領域の変化を細胞集団ごとに解析することで、これまでにない精度での宿主応答の解明手段の確立を試みる。

本研究では、近年急速に発展しているシングルセル解析技術を応用し、これまでの細胞集団の平均的なプロファイルを測定する技術では検出できなかった、感染局所における宿主細胞群の応答を明らかにする。さらに、世界に先駆けて、シングルセル ATAC-seq によって感染時におけるエピジェネティックな応答を解析する。シングルセル ATAC-seq は、効率的にオープンクロマチン領域を決定する手法として近年報告された手法である (Buenrostro J. *et al. Nature* 523: 486-490. 2015)。感染モデルにおけるこれらの手法の確立は、感染現象を解明する手段として、本分野に大きく貢献すると考える。

我々はこれまでに、新規病原因子やその立体構造を明らかにし、生体内における細菌と宿主細胞との複数の相互作用を解明した。また、分子系統関係に基づいて、病原因子が菌の進化に果たす役割を報告した。さらに、同じサンプルから宿主組織由来の RNA と細菌由来 RNA を分画し、効率的に dual RNA-seq を行う手法を確立した。しかし、感染局所における各細胞集団の構成や応答の違いについては未だ不明である。各細胞群に対応した細菌の遺伝子応答の違いが測定できるならば、これまで観察不可能であった、感染時に起こっている現象のより高解像度での理解が可能となる。さらに、マウスからの検体量レベルでの解析技術が確立されれば、実際のヒトの余剰臨床検体を用いた解析につながる技術となることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究計画では、既存の手法による解析の問題点を改善する、新たな手法を確立する。従来の感染症における研究においては、炎症性サイトカインやケモカインなど、特定の分子に着目した解析が多く行われてきた。しかし、病原細菌による急性の感染が、宿主にどのような応答を引き起こすのか、いまだ解析されていない部分が多く存在する。本計画では、シングルセル解析の手法をマウス感染モデルに適用し、肺炎球菌感染に対する宿主応答を細胞集団ごとに網羅的に明らかにすることで、これまでに明らかとなっていない免疫応答に重要な役割を果たす細胞や分子の存在を検索する。

シングルセル解析においては、微量な DNA または RNA を増幅して解析するという手法が用いられる。質の高いデータを得るには、得られた新鮮な生体サンプルに対して適切な細胞単離処理を行い、物理的なダメージを最小に抑えつつ、高品質な RNA または核を抽出する必要がある。具体的には細胞を分散させるために機械的な分散または酵素を用いた分散を試みる。赤血球の存在は後のシーケンス解析の障害となるため、他の細胞へのダメージを最小限抑える溶血処理が必要となる。また、デブリや死細胞の除去についても検討が必要である。シングルセル解析の手法について多数の報告がなされているが、病原細菌を感染させた生体組織に対する解析手法は確立されていない。さらに、クラウドコンピューティングサービスを利用することで、大規模計算機が容易に使える環境でなくとも、迅速に生命科学のビッグデータを用いた解析が可能となることを証明する。信頼性のあるプロトコルの確立は世界的に求められている技術であり、感染症研究における宿主応答の解析精度の更新に大きく貢献するものであると考える。

感染症の実態の解明には、ヒト臨床サンプルの解析が重要な役割を果たす。本計画によって、*in vivo* サンプルのシングルセル解析手法を確立することで、近い将来に臨床検査の余剰検体などを用いたヒト臨床サンプルを解析する礎とする。

3. 研究の方法

(1) マウス肺炎モデルを用いた肺組織の経時的な状態観察

マウス肺炎モデルにおいて、半数致死量の菌を感染させた場合、感染 48 時間以降に死に至る。感染 48 時間までの感染肺組織について、経時的に組織像観察を行うとともに、肺胞洗浄液中、肺組織全体ならびに血中に移行した菌数の推移を測定する。

(2) マウス肺炎モデルを用いた一細胞遺伝子発現解析

マウス肺炎モデルにおける一細胞解析手法の最適化を行う。まず、感染モデルにおける細胞の単離手法の確立と精製する RNA 品質確保のための条件検討を行う。酵素と機械的分散の併用によって肺から上皮細胞と内皮細胞、血球系細胞を分離する。分離した細胞の単離と全ゲノム増幅に関して、核酸へのバーコード配列の付与とマイクロウェルプレートを用いた Nx1-seq 法 (Hashimoto S. *Single Molecule and Single Cell Sequencing*. pp 51-61) をベースとして改変を行う。

検出感度に問題がある場合は、微小液滴技術を用いた自動化プラットフォームなど、異なる細胞単離手法を試みる。解析する RNA の品質を確保した上で、RNA sequencing (RNA-seq) を行い、遺伝子応答から細胞集団のクラスタリングを行う。さらに、細胞集団ごとの転写応答の違いを決定する。項目 1 で特に顕著な応答変化が認められたタイムポイントを中心として、解析を行い、細胞集団ごとの転写応答を明らかにする。

(3) 大規模データの解析環境の構築

本計画では細胞集団ごとのゲノムワイドな解析を行うため、大量のデータが生成される。現在、我々は国立遺伝学研究所のスーパーコンピューターシステムのアカウントを獲得し、利用している。さらに、データ規模に応じた計算資源を確保するため、クラウドコンピューティングサービスならびに OS レベルの仮想化環境システムを利用し、迅速かつコストを抑えた解析環境を構築する。なお、当研究室におけるクラウドを利用した大規模計算環境について、現在、国立情報学研究所の支援のもと、利用システムおよび回線環境の整備を行っている。

(4) 一細胞解析で同定した細胞集団に対応する細胞株または初代培養細胞を用いた感染試験

項目 2, 3 で得られる結果から、過剰な炎症応答につながる細胞集団を同定する。その細胞集団に対応する細胞株または初代培養細胞に対して肺炎球菌を感染させ、宿主細胞の応答を RNA-seq にて解析し、マウスモデルでの応答が再現される細胞を決定する。宿主応答に強く影響を与える分子は、マウス感染モデルにおける病原性に寄与する分子であると考えられる。決定された細胞に対して、肺炎球菌野生株ならびに当研究室で構築した肺炎球菌の代表的な病原因子の遺伝子欠失株ライブラリーを用いて、宿主細胞の応答に寄与する細菌側の分子を同定する。細菌側の候補分子は、宿主応答から対応する分子を推定可能な場合は、それらの分子の欠失株を優先的に実験に供する。

4. 研究成果

若齢および老齢マウスを用いて、肺炎球菌 TIGR4 株の経鼻感染を行った。感染後の生死を比較するとともに、感染 24 時間後の肺胞洗浄液について、菌数ならびに各種サイトカインの測定を行った。また、肺組織について組織染色を行い、病理組織解析を行った。さらに、マウスより好中球を分離して肺炎球菌に対する殺菌能を比較した。

感染実験の結果、老齢マウスでは若齢マウスと比較して有意に生存率が低下したことから、マウスの加齢が肺炎球菌感染症のリスクファクターとなることが示された。次に若齢群と高齢群のマウスについて、感染 24 時間後の鼻腔洗浄液、肺胞洗浄液および血液中の菌数を比較したところ、高齢群の肺胞洗浄液中の菌数が有意に高いことが示された。さらに、肺胞洗浄液のサイトカイン量の測定から、老齢マウスでは慢性的に軽度の炎症が生じていることが示唆された。感染後の肺組織について病理組織学的評価を行ったところ、高齢群における好中球エラスターゼ陽性細胞の割合が有意に高いことが示された。さらに高齢群の肺胞洗浄液では、慢性的に IL-1 α や IL-22 などが高発現している一方で、若齢群では感染時に MMP-8 が高発現することが示された。腹腔好中球を分離して殺菌試験を行ったところ、高齢由来群と混和した肺炎球菌の生存率が有意に高いことが示された。

マウス肺炎モデルから得た肺胞洗浄液について、細胞デブリを密度勾配遠心により除き、死細胞を磁気標識してマグネットを用いて除去することを試みた。しかし、シングルセル解析を実施するのに十分な数と品質の細胞を確保することができなかった。そこで、感染マウスより肺を摘出し、自動組織分散装置を用いたシングルセル化処理を行うこととした。感染肺の解析条件について、10X Genomics 社、ミルテニーバイオテック社とともにこれまでに検討を行い、専用のプロトコルを確立することに成功した。シングルセル単離した肺の細胞について、10X Chromium ならびに次世代シーケンサーを用いたシングルセル RNA-seq を実施した。

得られたシングルセル RNA-seq データについて、まず 10X 社の Cell Ranger 解析パイプラインを用いて処理を行った。Cell Ranger 後の解析について、R プラットフォームの Seurat、あるいは Python プラットフォームの Scanpy が主要な 2 つの解析手法である。両者を比較した場合に、R ベースの解析が主流である一方で、Python ベースの解析プログラムの発表数が増加している現状があることから、本研究では Scanpy を用いることとした。Cell Ranger より出力されたファイルを用いて、解析プログラム Scanpy により、複数のライブラリーをインポートして前処理、正規化、特徴量選択、次元削減、クラスタリング、深層生成モデルを用いたバッチ効果の補正、発現変動遺伝子解析を行った。

これらの結果から、高週齢マウスの肺において、好中球が若齢と異なる応答をすることで宿主の致死率を増加させている可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Takemura M, Yamaguchi M, Kobayashi M, Sumitomo T, Hirose Y, Okuzaki D, Ono M, Motooka D, Goto K, Nakata M, Uzawa N, Kawabata S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Pneumococcal BgaA promotes host organ bleeding and coagulation in a mouse sepsis model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FRONTIERS IN CELLULAR AND INFECTION MICROBIOLOGY	6. 最初と最後の頁 844000
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcimb.2022.844000	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 Hirose Y, Kolesinski P, Hiraoka M, Uchiyama S, Zurich R.H, Kumaraswamy M, Bjanes E, Ghosh P, Kawabata S, Nizet V.	4. 巻 169
2. 論文標題 Contribution of Streptococcus pyogenes M87 protein to innate immune resistance and virulence.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 MICROBIAL PATHOGENESIS	6. 最初と最後の頁 105636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.micpath.2022.105636	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 Bergmann R, Gulotta G, Andreoni F, Sumitomo T, Kawabata S, Zinkernagel A.S, Chhatwal G.S, Nizet V, Rohde M, Uchiyama S.	4. 巻 4
2. 論文標題 The group A Streptococcus interleukin-8 protease SpyCEP promotes bacterial intracellular survival by evasion of autophagy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 INFECTIOUS MICROBES & DISEASES	6. 最初と最後の頁 116-123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/IM9.0000000000000098	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 Okahashi N, Sumitomo T, Nakata M, Kuwata H, Kawabata S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Oral mitis group streptococci reduce infectivity of influenza A virus via acidification and H2O2 production.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0276293
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0276293	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 Akamatsu Y, Akagi T, Sumitomo T, Takahara Y, Akiyama S, Kawabata S, Akashi M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Construction of human three-dimensional lung model using layer-by-layer method.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part C methods.	6. 最初と最後の頁 95-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.tec.2022.0184	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 Okahashi N, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S.	4. 巻 66
2. 論文標題 Secondary streptococcal infection following influenza.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY	6. 最初と最後の頁 253-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12965	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 Okahashi N, Nakata M, Kuwata H, Kawabata S.	4. 巻 66
2. 論文標題 Oral mitis group streptococci: A silent majority in our oral cavity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY	6. 最初と最後の頁 539-551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.13028	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 山口雅也, 川端重忠.	4. 巻 75
2. 論文標題 肺炎球菌の種の壁を超える進化機構 ~肺炎球菌は口腔レンサ球菌の遺伝子を取り込んで耐性化する~.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本歯科医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 185-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sumitomo T, Nakata M, Nagase S, Takahara Y, Honda-Ogawa M, Mori Y, Akamatsu Y, Yamaguchi M, Okamoto S, Kawabata S.	4. 巻 12
2. 論文標題 GP96 drives exacerbation of secondary bacterial pneumonia following influenza A virus infection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e0326920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mBio.03269-20	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 Wu Z.Y, Campeau A, Liu C.H, Gonzalez D.J, Yamaguchi M, Kawabata S, Lu C.H, Lai C.Y, Chiu H.C, Chang Y.C.	4. 巻 12
2. 論文標題 Unique virulence role of post-translocational chaperone PrsA in shaping Streptococcus pyogenes secretome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virulence	6. 最初と最後の頁 2633-2647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21505594.2021.1982501	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 Yamaguchi M, Kinjo Y, Nizet V	4. 巻 11
2. 論文標題 Editorial: Host-pathogen Interactions During Pneumococcal Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 752959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.752959	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 住友倫子, 川端重忠.	4. 巻 848
2. 論文標題 インフルエンザに合併する細菌性肺炎の重要性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 歯界月報	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yamaguchi M, Takemura M, Higashi K, Goto K, Hirose Y, Sumitomo T, Nakata M, Uzawa N, Kawabata S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of BgaA as a pneumococcal virulence factor elucidated by molecular evolutionary analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 582437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.582437	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 Hirose Y., Yamaguchi M., Takemoto N., Miyoshi-Akiyama T., Sumitomo T., Nakata M., Ikebe T., Hanada T., Yamaguchi T., Kawahara R., Okuno R., Otsuka H., Matsumoto Y., Terashima Y., Kazawa Y., Nakanishi N., Uchida K., Akiyama Y., Iwabuchi K., Nakagawa C., Yamamoto K., Nizet V., Kawabata S.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genetic characterization of Streptococcus pyogenes emm89 strains isolated in Japan from 2011 to 2019.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infect. Microbe Dis.	6. 最初と最後の頁 160-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IM9.0000000000000038	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 Yamaguchi M., Myo Win H. P., Higashi K., Ono M., Hirose Y., Motooka D., Okuzaki D., Aye M. M., Htun M. M., Thu H. M., Kawabata S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Epidemiological Analysis of Pneumococcal Strains Isolated at Yangon Children's Hospital in Myanmar via Whole-genome Sequencing-based Methods.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microb. Genomics	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) 10.1099/mgen.0.000523	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 Kataoka K., Kawabata S., Koyanagi K., Hashimoto Y., Miyake T., Fujihashi K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Respiratory FimA-specific secretory IgA antibodies upregulated by DC-ta-getting nasal double DNA adjuvant are essential for elimination of Porphyromonas gingivalis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 634923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.634923	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 Hirose Y., Yamaguchi M., Sumitomo T., Nakata M., Hanada T., Okuzaki D., Motooka D., Mori Y., Kawasaki H., Coady A., Uchiyama S., Hiraoka M., Zurich R.H., Amagai M., Nizet V., Kawabata S.	4. 巻 34
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes upregulates arginine catabolism to exert its pathogenesis on the skin surface.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 108924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108924	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

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 大野誠之, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 住友倫子, 池辺忠義, 河原隆二, 奥野ルミ, 松本裕子, 秋山由美, 川端重忠.
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析に基づくemm89型化膿レンサ球菌感染症の劇症化因子の探索.
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamaguchi M.
2. 発表標題 Molecular Evolutionary and Microbiological Approach to Investigate Pneumococcal Infection.
3. 学会等名 International Turkish Japanese Dentistry Congress 2nd Ankara-Osaka University Dental Workshop Scientific Program (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口雅也, 内橋俊大, 川端重忠.
2. 発表標題 シングルセル解析を用いた口腔細菌叢のゲノムプロファイリング.
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 高原悠樹, 住友倫子, 山口雅也, 中田匡宣, 川端重忠.
2. 発表標題 肺炎球菌のニューモライシン依存的な鼻粘膜バリア傷害と脳への伝播機構の関連.
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤松由佳子, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 細胞外マトリックスを用いた交互積層細胞コート法による三次元肺組織モデルの構築.
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東孝太郎, 山口雅也, 中田匡宣, 武部克希, 住友倫子, 鈴木守, 川端重忠.
2. 発表標題 化膿レンサ球菌の不活性型ヒアルロン酸分解酵素の結晶構造解析と活性型変異体の構造予測.
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田悠夢, 山下隼人, 東孝太郎, 山口雅也, 川端重忠, 阿部真之.
2. 発表標題 高速原子間力顕微鏡によるグラム陽性菌表層構造および自己融解酵素作用過程の解析.
3. 学会等名 第73回日本細菌学会関西支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野誠之, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 東孝太郎, 秋山徹, 住友倫子, 池辺忠義, 川端重忠.
2. 発表標題 emm89型化膿レンサ球菌における侵襲性に相関する変異の探索と立体構造予測解析.
3. 学会等名 第73回日本細菌学会関西支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野誠之, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 東孝太郎, 秋山徹, 住友倫子, 池辺忠義, 山口貴弘, 河原隆二, 奥野ルミ, 大塚仁, 松本裕子, 賀澤優, 中西典子, 秋山由美, 中川力, 川端重忠.
2. 発表標題 K-mer関連解析を用いたemm89型化膿レンサ球菌による侵襲性感染症の発症機構の解明.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamaguchi M.
2. 発表標題 Exploring pneumococcal virulence factors via molecular evolutionary analysis.
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 Takahara Y, Sumitomo T, Kono M, Yamaguchi M, Nakata M, Hotomi M, Kawabata S.
2. 発表標題 Nasal epithelial barrier dysfunction involved in non-hematogenous pneumococcal dissemination to brain tissue.
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 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 ウイルス感染に合併する細菌性肺炎の病態増悪機構.
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高原悠樹, 住友倫子, 河野正充, 山口雅也, 中田匡宣, 保富宗城, 川端重忠.
2. 発表標題 肺炎球菌のニューモライシンによる鼻粘膜上皮バリアの障害と脳伝播機構の解析.
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 山口雅也, 川西邦夫, 小林桃子, 元岡大祐, 奥崎大介, 川端重忠.
2. 発表標題 老化により肺炎球菌感染症が重症化する機構のマウスモデルを用いた探索.
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 住友倫子.
2. 発表標題 レンサ球菌感染症の重症化機構の解明 新たな感染制御法の開発を目指して .
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 窪田星子, 中田匡宣, 広瀬雄二郎, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 血清型M49型Streptococcus pyogenes のCvfAは病原因子の発現と温度依存性の線毛産生に關与する.
3. 学会等名 第62回齒科基礎医学会学术大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 住友倫子.
2. 発表標題 インフルエンザに合併する細菌性肺炎の重症化機構.
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学术総会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高原悠樹, 住友倫子, 河野正充, 山口雅也, 中田匡宣, 保富宗城, 川端重忠.
2. 発表標題 肺炎球菌のニューモライシンに依存する非血行性脳伝播機構の解析.
3. 学会等名 第73回日本細菌学会関西支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 窪田星子, 中田匡宣, 広瀬雄二郎, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 reptococcus pyogenesのCvfAと温度依存性の線毛産生機構の解析.
3. 学会等名 第73回日本細菌学会関西支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東孝太郎, 山口雅也, 中田匡宣, 武部克希, 住友倫子, 鈴木守, 川端重忠.
2. 発表標題 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結晶構造解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野誠之, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 東孝太郎, 竹本訓彦, 秋山徹, 住友倫子, 池辺忠義, 山口貴弘, 河原隆二, 奥野ルミ, 大塚仁, 松本裕子, 寺島祐司, 賀澤優, 中西典子, 内田薫, 秋山由美, 岩淵香織, 中川力, 山本一成, 川端重忠.
2. 発表標題 emm89型化膿レンサ球菌による侵襲性感染症のゲノム配列に基づく発症機構の解明.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤松由佳子, 赤木隆美, 住友倫子, 川端重忠, 明石満.
2. 発表標題 交互積層細胞コーティング技術を用いた三次元肺上皮・気道モデルの構築.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口雅也, Hpoo Pwint Myo Win, 大野誠之, 東孝太郎, 広瀬雄二郎, Mya Mya Aye, Moh Moh Htun, Hlaing Myat Thu, 川端重忠.
2. 発表標題 ミャンマーで分離された肺炎球菌のシーケンス情報を用いた遺伝子プロファイリングとパンゲノム解析.
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 住友倫子.
2. 発表標題 細胞接着分子を標的とする病原性レンサ球菌の感染戦略.
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高原悠樹, 住友倫子, 河野正充, 山口雅也, 中田匡宣, 保富宗城, 川端重忠.
2. 発表標題 鼻咽腔に定着する肺炎球菌が非血行性に脳へ伝播する機構の解析.
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 大野誠之, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 東孝太郎, 竹本訓彦, 秋山徹, 住友倫子, 池辺忠義, 川端重忠.
2. 発表標題 emm89型化膿レンサ球菌による侵襲性感染症の発症因子の遺伝統計学的探索
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 東 孝太郎, 山口雅也, 中田匡宣, 武部克希, 住友倫子, 鈴木守, 川端重忠.
2. 発表標題 結晶構造解析に基づく化膿レンサ球菌におけるヒアルロン酸分解酵素の分子機構解明
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計12件

1. 著者名 山口雅也, 川端重忠.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 13
3. 書名 微生物, イラストでわかる歯科医学の基礎 第4版	

1. 著者名 住友倫子, 川端重忠.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 6
3. 書名 感染, イラストでわかる歯科医学の基礎 第4版	

1. 著者名 山口雅也, 川端重忠.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 7
3. 書名 口腔感染症, イラストでわかる歯科医学の基礎 第4版	

1. 著者名 Yamaguchi M, Takemura M, Higashi K, Goto K, Hirose Y, Sumitomo T, Nakata M, Uzawa N, Kawabata S.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Frontiers Media SA	5. 総ページ数 11
3. 書名 Role of BgaA as a pneumococcal virulence factor elucidated by molecular evolutionary analysis; Evolutionary Mechanisms of Infectious Diseases. In Evolutionary Mechanisms of Infectious Diseases.	

1. 著者名 川端重忠, 大原直也, 小松澤均, 寺尾豊	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 332
3. 書名 口腔微生物学・免疫学 第5版	

1. 著者名 川端重忠.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 微生物の歴史と発展, 口腔微生物学・免疫学 第5版	

1. 著者名 川端重忠.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 3
3. 書名 微生物の基礎, 口腔微生物学・免疫学 第5版	

1. 著者名 住友倫子, 川端重忠.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 真菌, 口腔微生物学・免疫学 第5版	

1. 著者名 中田匡宣, 川端重忠.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 微生物の遺伝学, 口腔微生物学・免疫学 第5版	

1. 著者名 山口雅也, 川端重忠.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 グラム陽性球菌と感染症, 口腔微生物学・免疫学 第5版	

1. 著者名 Yamaguchi M, Kinjo Y, Nizet V.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Frontiers Media SA	5. 総ページ数 157
3. 書名 Host-pathogen Interaction During Pneumococcal Infections.	

1. 著者名 山口雅也, 川端重忠	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 第111編 第3章 肺炎と微生物叢。(ヒト常在菌叢と生理機能・全身疾患)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学 大学院歯学研究科 微生物学講座
<https://web.dent.osaka-u.ac.jp/mcrbio/>

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	山口 雅也 (Yamaguchi Masaya) (00714536)	大阪大学・大学院歯学研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	住友 倫子 (Sumitomo Tomoko) (50423421)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授 (16101)	
研究分担者	中田 匡宣 (Nakata Masanobu) (90444497)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授 (17701)	

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