

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390100

研究課題名(和文) エンテロトキシンファミリーのプレッシャーによる黄色ブドウ球菌感染戦略の解明

研究課題名(英文) Strategy of Staphylococcus aureus infection by pressure of staphylococcal enterotoxin family

研究代表者

中根 明夫 (NAKANE, AKIO)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30164239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円

研究成果の概要(和文)：黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原のTSST-1の新機能の観点から、黄色ブドウ球菌と宿主の攻防機序について解析し、以下の成果を得た。

(1) 飢餓誘導上皮細胞においてTSST-1はLC3-IIの蓄積とLC3B遺伝子の発現阻害によりオートファジーを抑制した。(2) TSST-1のオートファジー抑制はスーパー抗原活性非依存性であった。(3) オートファジーは上皮細胞内での黄色ブドウ球菌の生存・増殖に関与していることが示唆された。(4) スーパー抗原欠損TSST-1免疫で獲得される黄色ブドウ球菌感染抵抗性はIL-17A依存性であり、長期記憶免疫応答はIL-10によりマスクされた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the role of toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1), a superantigenic toxin produced by Staphylococcus aureus during infection.

(1) As the suppressive mechanism of autophagy by TSST-1, accumulation of LC3-II and the expression of LC3B were inhibited by TSST-1 in starvation-induced epithelial cells. (2) Suppression of autophagy by TSST-1 was independent of superantigenic activity. (3) The results of S. aureus infection in epithelial cells suggested that autophagy might be involved in intracellular survival and proliferation of S. aureus. (4) Vaccination of a superantigenic activity-deficient TSST-1 (mTSST-1) induced IL-17A-dependent protection against S. aureus infection in mice. On the other hand, long-term memory by vaccination was masked by IL-10.

研究分野：医歯薬学

キーワード：黄色ブドウ球菌 TSST-1 オートファジー 上皮細胞 ワクチン スーパー抗原 IL-17 感染

1. 研究開始当初の背景

さまざまな医療関連感染の病原体が問題となっているが、最も重大な原因微生物は HA-MRSA (病院獲得型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) である。さらに MRSA は一般社会にも拡大し、CA-MRSA (市中獲得型 MRSA) として大きな問題となっている。黄色ブドウ球菌は極端に高いビルレンスを発揮するわけではないが、持続感染を引き起こし、日和見感染的に重篤な病態を形成する厄介な病原体である。黄色ブドウ球菌に対するワクチン開発について多くの研究がなされているが、決め手に欠いている。

本研究らは、黄色ブドウ球菌が産生する多彩な外毒素の中でもスーパー抗原活性を有するエンテロトキシン (SE) ファミリー分子に注目し研究を進めている。本邦の HA-MRSA 分離株の多くが産生する SEC (staphylococcal enterotoxin C) と TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1) のスーパー抗原活性欠損無毒変異タンパク質をマウスに免疫すると、皮下免疫のみならず経鼻粘膜免疫でも黄色ブドウ球菌全身感染を予防できることを明らかにした。また、スーパー抗原活性とともに強い催吐活性を有する SEA の無毒変異タンパク質でスunksを免疫すると、SEA による嘔吐、すなわちブドウ球菌性食中毒の予防ワクチンとして有用であることを示した。さらに、SEA がスーパー抗原として T 細胞と反応するのみならず、上皮細胞や神経細胞に直接作用しうることを明らかにした。

本研究者らが見いだした SE ファミリーの感染における役割の中でも興味深い事実は、TSST-1 や SEC 免疫による黄色ブドウ球菌感染予防効果が、各毒素を抗体によって中和するのみならず、細菌本体の排除にも有効であることである。また、TSST-1 経鼻免疫マウスでは、鼻腔粘膜における黄色ブドウ球菌の付着を阻害し、スーパー抗原活性を介さない TSST-1 の機能の存在を窺わせた。そこで、TSST-1 あるいは SEC 遺伝子欠損黄色ブドウ球菌を作製し、マウスに全身感染を施行したところ、TSST-1 欠損株のビルレンスが低下した。さらに、TSST-1 は上皮細胞内のオートファゴソームの形成を抑制することを見いだした。一方、黄色ブドウ球菌に対する感染防御には $\gamma\delta$ T 細胞や Th17 細胞から産生される IL-17A が重要であることが報告され、本研究者らもその重要性を確認している。

2. 研究の目的

本研究では、臨床分離株が多く産生し、SE ファミリーの中でもスーパー抗原に特化している TSST-1 を中心に、SE の新しい機能を同定することにより、黄色ブドウ球菌と宿主の攻防メカニズムを解明することを目的とする。本研究で得られる知見は、HA-MRSA や CA-MRSA の感染制御に大きく貢献するものである。

3. 研究の方法

- (1) 黄色ブドウ球菌: *Staphylococcus aureus* 834 株 (野生型 TSST-1 産生臨床株) Δ tst 株 (834 株の TSST-1 欠損変異株), RN4220 (TSST-1 非産生, 非病原株), RN+TSST-1 (RN4220 の TSST-1 過剰発現株) を用いた。これらを、tryptic soy broth あるいは tryptic soy agar (TSA) で 37 °C, 16 時間培養した。その後菌体を回収し、phosphate-buffered saline (PBS) に懸濁後、分光光度計 (波長 550 nm) で濃度を調整した。
- (2) TSST-1 変異タンパク質の作製: Site-directed mutation 法により、TSST-1 分子上の T 細胞レセプターと MHC Class II の結合部位を変異させ、スーパー抗原活性欠損変異タンパク質を作製した。
- (3) TSST-1 遺伝子欠損菌株の作製: シャトルカセットベクターを設計・構築し、スーパー抗原遺伝子をノックアウトした isogenic mutant 株 (Δ tst 株) を作製した。
- (4) TSST-1 過剰発現菌株の作製: *tst* 遺伝子を含む遺伝子組換えプラスミドを *S. aureus* RN4220 株 (TSST-1 非産生, 非病原株) に electroporation により導入し、TSST-1 過剰発現株 (RN+TSST-1) を作製した。TSST-1 の発現は、Western blotting により確認した。
- (5) 細胞レベルの黄色ブドウ球菌感染: HeLa 229 細胞に黄色ブドウ球菌野生型あるいは変異菌株を m.o.i. 10 ないし 100 で添加し、菌の接着、侵入の解析、細胞内菌数の解析の解析を行なった。細胞内菌数は、感染細胞を洗浄後、0.5% 3-[(3-cholamidopropyl) dimethylammonio] -1-propane sulfonate (CHAPS) で破壊した。これを TSA に接種し、細胞内菌数を計測した。
- (6) マウスの感染実験: C57BL/6 マウスは SPF 環境で飼育し、実験は弘前大学の動物実験ガイドラインに従って行なった。6-10 週齢の雌について、 5×10^7 CFU ないし 1×10^8 CFU の黄色ブドウ球菌を静脈内に投与し、生存率および臓器中の菌数を分析した。一部の試験では、 5×10^5 CFU の *Listeria monocytogenes* あるいは 1×10^6 CFU の *Candida albicans* を静脈内に投与し、生存率および臓器中の菌数を分析した。
- (7) TSST-1 変異タンパク質と T 細胞レセプター・MHC class II 分子の結合: 遺伝子組換え T 細胞レセプター及び MHC class II 分子を作製し、TSST-1 変異タンパク質との親和性を BIACORE 2000 を用いて表面プラズモン共鳴により測定した。
- (8) オートファジーの評価: HeLa229 細胞を TSST-1 処理あるいは黄色ブドウ球菌感染させ、オートファジーマーカー (LC3), リソソームマーカー (LAMP2, LysoTracker) の分布と発現量について

共焦点レーザー顕微鏡を用いて解析した。一部の実験では、透過型電子顕微鏡 JEM 1250 で観察した。

- (9) mTSST-1 ワクチン免疫とその効果の評価：T 細胞レセプターの結合部位のうち、N 末端から 135 番目のヒスチジンをアラニンに置換しスーパー抗原活性を欠損させた遺伝子組換え変異 TSST-1 (mTSST-1) をワクチン抗原として、C57BL/6 マウスに alum adjuvant とともに皮下免疫した。一部の実験では IL-17A 遺伝子欠損マウスを用いた。

4. 研究成果

- (1) TSST-1 スーパー抗原活性部位の検索：TSST-1 のスーパー抗原の活性部位を同定するために TSST-1 の各部位のアミノ酸をアラニンやグリシンに置換した変異遺伝子組換え標品を作製し、スーパー抗原活性と T 細胞レセプター及び MHC クラス II 分子への結合親和性を測定した。その結果、T 細胞レセプターへの結合は N 末端 135 番目のヒスチジン、MHC クラス II 分子への結合は 37 番目のアスパラギンが必須であることが明らかとなった。
- (2) TSST-1 のオートファジー抑制関連分子：TSST-1 による飢餓誘導上皮細胞 (HeLa229 株) における誘導抑制について関与する分子を知るために、TSST-1 処理上皮細胞を用いて解析したところ、TSST-1 は LC3-II の蓄積のみならず、LC3-I の量と LC3B 遺伝子の発現を阻害することが示された。
- (3) TSST-1 のオートファジー抑制におけるスーパー抗原活性の関与：TSST-1 のオートファジー抑制におけるスーパー抗原活性の必要性を知るために、スーパー抗原活性を有する SE ファミリーの代表である SEA, SEB, SEC について抑制効果を検討したが、TSST-1 とは異なり他の SEs にはオートファゴソーム形成抑制作用が認められなかった。一方、スーパー抗原を欠損させた mTSST-1 ではオートファジー抑制活性が認められた。これらの結果から、TSST-1 のオートファジー抑制にスーパー抗原活性が関与しないことが示唆された。
- (4) TSST-1 依存性オートファジーの黄色ブドウ球菌感染における関与 (Δ tst 株)：TSST-1 遺伝子を欠損した変異株 (Δ tst 株) を HeLa229 細胞に感染させると、野生株感染と比較して栄養飢餓やラパマイシンにより誘導されるオートファゴソーム数が多かった。一方、細胞内の生菌数は野生株に比べ変異株で少なく、オートファジーは上皮細胞内での黄色ブドウ球菌の生存・増殖に関与していることが示唆された。
- (5) TSST-1 依存性オートファジーの黄色ブドウ球菌感染における関与 (TSST-1 過剰

発現株)：さらに、主要な病原遺伝子を保有しない黄色ブドウ球菌 RN4220 株に *tst* 遺伝子あるいはスーパー抗原活性を欠損した *tst* (*mts*) 遺伝子を導入し、これらの分子を過剰発現させた株を作製して検討を行った。これらの株を HeLa229 細胞に感染させた場合、RN4220 野生株感染に比べ、TSST-1 過剰発現株 (RN+TSST-1) と mTSST-1 過剰発現株 (RN+mTSST-1) はともに、オートファゴソーム数は減少していた。また、RN4220 野生株に比べ、RN+TSST-1 と RN+mTSST-1 はともに、細胞内での増殖が低下していた。(4)の結果と総合すると、黄色ブドウ球菌にとってオートファゴソームは増殖あるいは生存の場である可能性が示唆された。

- (6) mTSST-1 の黄色ブドウ球菌感染に対するワクチン効果のメカニズム：mTSST-1 (スーパー抗原欠損 TSST-1) で免疫したマウスでは黄色ブドウ球菌感染に対し抵抗性を獲得することのメカニズムとして、特異抗原である TSST-1 刺激により $\gamma\delta$ T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞から産生される IL-17A が必須な役割を果たしていることが示唆された。mTSST-1 で免疫したマウスでは、黄色ブドウ球菌のみならずリステリア (*L. monocytogenes*) やカンジダ (*Candida albicans*) に対しても感染抵抗性が付与された。しかし、免疫後の長期記憶の時期に各菌を感染させた場合、感染抵抗性は見られなくなった。その原因を探求したところ、記憶細胞が消失したわけではなく、IL-17 の代わりに IL-10 を産生するため感染抵抗性が抑制されること、抗 IL-10 抗体の投与により各菌の感染抵抗性と IL-17 産生が回復することが見いだされた。これらのワクチン効果は、TSST-1 あるいは TSST-1 産生黄色ブドウ球菌刺激後にみられることから、TSST-1 特異的に産生された IL-17 によるバイスタンダー効果である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

Narita K, Hu D-L, Asano K, Nakane A. Vaccination with non-toxic mutant toxic shock syndrome toxin-1 induces IL-17-dependent protection against *Staphylococcus aureus* infection. *Pathog Dis*, 査読有, 73(4), 2015, ffv023 (on line journal). doi.org/10.1093/femspd/ftv023

Asano K, Asano Y, Ono HK, Nakane A. Suppression of starvation-induced autophagy by recombinant toxic shock syndrome toxin-1 in epithelial cells. *PLoS One*, 査読有, 9(11),

2014, e113018 (on line journal). doi:10.1371/journal.pone.0113018

Sato'o Y, Omoe K, Naito I, Ono HK, Nakane A, Sugai M, Yamagishi N, Hu D-L. Molecular epidemiology and identification of a *Staphylococcus aureus* clone causing food poisoning outbreaks in Japan. *J Clin Microbiol*, 査読有, 52(7), 2014, 2637-2740. doi:10.1128/JCM.00661-14

Hu D-L, Nakane A. Mechanism of staphylococcal enterotoxin-induced emesis. *Eur J Pharmacol*, 722(1), 査読有, 2014, 95-107. doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.050

Omoe K, Hu D-L, Ono HK, Shimizu S, Takahashi-Omoe T, Nakane A, Uchiyama T, Imanishi K. Emetic potentials of newly identified staphylococcal enterotoxin-like toxins. *Infect Immun*, 査読有, 81(10), 2013, 3627-3631. doi:10.1128/IAI.00550-13

Feng M-H, Cui J-C, Nakane A, Hu D-L. Vaccination with plasmid DNA encoding a mutant toxic shock syndrome toxin-1 ameliorates toxin-induced lethal shock in mice. *Tohoku J Exp Med*, 査読有, 231(1), 2013, 1-9. doi:org/10.1620/tjem.231.1

Sakamoto Y, Narita K, Nakane A. Reduced IL-1 β production in diet-induced obese mice impairs host defense against skin *Staphylococcus aureus* infection. *Hirosaki Med J*, 査読有, 64(1), 2013, 29-40. http://hdl.handle.net/10129/4900

Sato'o Y, Omoe K, Ono HK, Nakane A, Hu D-L. A novel comprehensive analysis method for *Staphylococcus aureus* pathogenicity islands. *Microbiol Immunol*, 査読有, 57(2), 2013, 91-99. doi: 10.1111/1348-0421.12007

Abe Y, Hu D-L, Omoe K, Fukuda I, Nakane A. Comparative prevalence of antibiotic resistance, staphylococcal cassette chromosome *mec* and superantigenic toxin genes in coagulase-negative *Staphylococci*. *Hirosaki Med J*, 査読有, 63(2-4), 2012, 143-153. http://hdl.handle.net/10129/4816

Osanai A, Hu D-L, Nakane A. *Caenorhabditis elegans* avoids staphylococcal superantigen toxins via 5-hydroxytryptamine-dependent pathway. *Can J Microbiol*, 査読有, 58(11), 2012, 1268-1277. doi: 10.1139/w2012-107

Maina E-K, Hu D-L, Asano K, Nakane A. Inhibition of emetic and superantigenic activities of staphylococcal enterotoxin A by synthetic peptides. *Peptides*, 査読有, 38(1), 2012, 1-7. doi:10.1016/j.peptides.2012.08.013

Ono HK, Nishizawa M, Yamamoto Y, Hu D-L, Nakane A, Shinagawa K, Omoe K. Submucosal mast cells in the gastrointestinal tract are a target of staphylococcal enterotoxin type A. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 査読有, 64(3), 2012, 392-402. doi:org/10.1111/j.1574.695X.2011.00924.x

Maina EK, Hu D-L, Tsuji T, Omoe K, Nakane A. Staphylococcal enterotoxin A has potent superantigenic and emetic activities but not diarrheagenic activity. *Int J Med Microbiol*, 査読有, 302(2), 2012, 88-95. doi:10.1016/j.ijmm.2012.01.003

Hu D-L, Maina EK, Omoe K, Inoue F, Yasujima M, Nakane A. Superantigenic toxin genes coexist with specific staphylococcal cassette chromosome *mec* genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Tohoku J Exp Med*, 査読有, 225(3), 2011, 161-169. doi:org/10.1620/tjem.225.16

Li S-J, Hu D-L, Maina EK, Shinagawa K, Omoe K, Nakane A. Superantigenic activity of toxic shock syndrome toxin-1 is resistant to heating and digestive enzymes. *J Appl Microbiol*, 査読有, 110(3), 2011, 729-736. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04927.x

[学会発表](計35件)

Asano K, Nakane A. Autophagy suppressing activity of TSST-1 promotes *Staphylococcus aureus* infection. 第87回日本細菌学会総会 2015年3月28日, 長良川国際会議場(岐阜市)

Ono HK, Nakane A. Characterization of superantigenic activity and stability of novel staphylococcal emetic toxin. ワークショップ「細菌毒素のフロントライン～基礎から臨床まで～」第87回日本細菌学会総会 2015年3月26日, 長良川国際会議場(岐阜市)

中根明夫. 細菌感染症に対する宿主応答に関する研究 個体レベルの解析. 特別講演, 平成26年度第24回学会賞受賞者特別講演会, 2015年1月29日, 北里大学(東京都)

Asano K, Nakane A. Adipose tissue-derived stem cells attenuate staphylococcal enterotoxin-induced toxic shock. *Hirosaki International Symposium on Transplant 2014*, 2014年10月31日, Medical Communication Center, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki (Aomori, Japan)

Asano K, Nakane A. Contribution of toxic shock syndrome toxin-1 on autophagy and *Staphylococcus aureus* persistence. *ISSSI 14, International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections*, 2014年8月27日, Palmer House Hilton (Chicago, Illinois, USA)

Narita K, Hu D-L, Asano K, Nakane A. Vaccination with nontoxic toxic shock syndrome toxin-1 induces IL-17-dependent bystander protection against different infections. *ISSSI 14, International Symposium on Staphylococci &*

Staphylococcal Infections, 2014 年 8 月 27 日, Palmer House Hilton (Chicago, Illinois, USA)

Ono HK, Sato'o Y, Naito I, Hisatsune J, Omoe K, Sugai M, Nakane A. Identification and characterization of a novel staphylococcal emetic toxin encoded in *Staphylococcus aureus* core genome. ISSSI 14, International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections, 2014 年 8 月 27 日, Palmer House Hilton (Chicago, Illinois, USA)

Hu D-L, Okamura M, Ono HK, Nakane A, Imanishi K-I. Elucidation of biological characteristics and emetic activities of newly identified staphylococcal enterotoxins. IUMS (International Union of Microbiological Societies Congress) 2014, 2014 年 7 月 30 日, Palais des Congres (Montréal, Canada)

浅野クリスナ, 中根明夫. オートファジー抑制および黄色ブドウ球菌の上皮細胞感染における毒素性ショック症候群毒素-1 の関与. 第 25 回日本生体防御学会学術総会, 2014 年 7 月 10 日, 東北大学さくらホール (仙台市)

成田浩司, 胡 東良, 浅野クリスナ, 中根明夫. IL-17-dependent bystander protection against *S. aureus* infection by immunization with mutant TSST-1. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 28 日, タワーホール船堀 (東京都)

中根明夫, 浅川賞受賞講演, 細菌感染症に対する宿主応答に関する研究 個体レベルの解析. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 28 日, タワーホール船堀 (東京都)

廣瀬昌平, 小野久弥, 胡 東良, 中根明夫. Staphylococcal enterotoxin A internalized into mucin secreting goblet cells. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 28 日, タワーホール船堀 (東京都)

小野久弥, 佐藤祐介, 久恒順三, 菅井基行, 重茂克彦, 中根明夫. 黄色ブドウ球菌ゲノム中に存在する新規嘔吐毒の生物活性. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 28 日, タワーホール船堀 (東京都)

浅野クリスナ, 中根明夫. 毒素性ショック症候群毒素-1 によるスーパー抗原活性非依存的オートファジー抑制. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 28 日, タワーホール船堀 (東京都)

中根明夫, 浅野クリスナ. 脂肪組織由来関葉系幹細胞による黄色ブドウ球菌エンテロトキシン誘導毒素性ショックの低減. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 28 日, タワーホール船堀 (東京都)

Narita K, Sakamoto Y, Nakane A. Reduced IL-1 β production in obese mice impairs host defense against skin *Staphylococcus aureus* infection. The 12th Japan-Korea International

Symposium on Microbiology 2014, 2014 年 3 月 25 日, Tower Hall Funabori (Tokyo, Japan)

Ono HK, Omoe K, Hirose S, Hu D-L, Imanishi K, Nakane A. Emetic potential of newly identified staphylococcal enterotoxin-like toxins in cynomolgus monkey and house musk shrew. The 12th Japan-Korea International Symposium on Microbiology 2014, 2014 年 3 月 25 日, Tower Hall Funabori (Tokyo, Japan)

Asano K, Nakane A. Superantigenic-independent activity of toxic shock syndrome toxin-1 in suppression of autophagy. Workshop "Modulation of host resistance by pathogenic bacteria and strategies for vaccine development". 第 42 回日本免疫学会学術集会, 2013 年 12 月 11 日, 幕張メッセ国際会議場 (千葉市)

浅野クリスナ, 中根明夫. 毒素性ショック症候群毒素-1 の新規機能としてのオートファジー抑制. 第 86 回日本細菌学会総会, 2013 年 3 月 26 日, 幕張メッセ国際会議場 (千葉市)

胡東良, 小野久弥, 中根明夫. 食中毒、毒素性ショックおよび感染におけるブドウ球菌エンテロトキシンの多機能性の評価. 第 86 回日本細菌学会総会, 2013 年 3 月 26 日, 幕張メッセ国際会議場 (千葉市)

②① 長内理大, 中根明夫. 黄色ブドウ球菌毒素性ショック症候群毒素の構造・活性相関. 第 86 回日本細菌学会総会, 2013 年 3 月 26 日, 幕張メッセ国際会議場 (千葉市)

②② 成田浩司, 坂本勇一, 中根明夫. 肥満マウスにおける IL-1 β 産生減少にともなう皮膚黄色ブドウ球菌感染防御機能の低下. 第 86 回日本細菌学会総会, 2013 年 3 月 26 日, 幕張メッセ国際会議場 (千葉市)

②③ Narita K, Hu D-L, Asano K, Nakane A. IL-17-dependent bystander protection against *Staphylococcus aureus* infection by vaccination with mutant TSST-1. ワークショップ「細菌感染症に対する獲得免疫とワクチン」, 第 41 回日本免疫学会学術集会 2012 年 12 月 6 日, 神戸国際会議場 (神戸市)

②④ Hu D-L, Maina EK, Omoe K, Inoue F, Yasujima M, Nakane A. Relationship of superantigenic toxin and *SCC mec* genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 15th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections, 2012 年 8 月 28 日, Domaine de Rockefeller University of Lyon (Lyon, France)

②⑤ 胡東良, Maina EK, 重茂克彦, 中根明夫. Vanilloid receptor plays an important role in staphylococcal enterotoxin A-induced emesis. 第 85 回日本細菌学会総会, 2012 年 3 月 27 日, 長崎ブリックホール (長崎市)

②⑥ Osanaï A, Asano K, Sashinami H, Hu D-L,

Nakane A. The Role of fibronectin-binding 2. protein, FbpA, of *Listeria monocytogenes* in adhesion to host cells. 第 85 回日本細菌学会 総会, 2012 年 3 月 27 日, 長崎ブリックホール (長崎市)

⑳ Maina EK, Hu D-L, Ono H, Nakane A. Identification of active regions of 3. emesis-inducing activity of staphylococcal 4. enterotoxin A. 第 85 回日本細菌学会総会, 5. 2012 年 3 月 27 日, 長崎ブリックホール(長崎市)

㉑ Narita K, Hu D-L, Asano K, Nakane A. Protective immunity induced by an immunization with mutant TSST-1 against *S. aureus* infection. 第 85 回日本細菌学会総会, 2012 年 3 月 27 日, 長崎ブリックホール(長崎市)

㉒ Hu D-L, Li S-J, Maina EK, Omoe K, Nakane A. Toxic shock syndrome toxin-1 is resistant to heating and digestive enzymes on the superantigenic activity. 第 34 回日本分子生物学会年会, 2011 年 12 月 14 日, パシフィコ横浜 (横浜市)

㉓ 長内理大, 中根明夫. 黄色ブドウ球菌のスーパー抗原は TCR-1、5-ヒドロキシトルリプタミン経路を介して線虫の忌避行動を誘発する。第 40 回日本免疫学会学術集会, 2011 年 11 月 28 日, 幕張メッセ国際会議場 (千葉市)

㉔ Nakane A. Interaction between staphylococcal superantigens and non-lymphoid cells during *Staphylococcus aureus* infection. International Symposium "Host-pathogen interactions". 2011 International Meeting of the Federation of Korean Microbiological Societies, 2011 年 10 月 13 日, Seoul KyoYuk MunHwa HoeKwan (Seoul, Korea)

㉕ Maina EK, Hu D-L, Nakane A. Staphylococcal enterotoxin A induces emetic but not diarrhea response during *Staphylococcus aureus* food Poisoning. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, 2011 年 9 月 7 日, Sapporo Convention Center (Sapporo, Japan)

㉖ Hu D-L, Li SJ, Maina EK, Omoe K, Nakane A. Superantigenic activity of toxic shock syndrome toxin-1 is relatively resistant to heating and digestive enzymes composed with staphylococcal enterotoxin A. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, 2011 年 9 月 7 日, Sapporo Convention Center (Sapporo, Japan)

㉗ Abe Y, Hu D-L, Omoe K, Nakane A. Comparative prevalence of the antibiotic resistance profiles and staphylococcal cassette chromosome *mec* and superantigenic toxin genes in coagulase negative *Staphylococci*. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, 2011 年 9 月 7 日, Sapporo

Convention Center (Sapporo, Japan)

㉘ Narita K, Hu D-L, Nakane A. IL-17A mediates the protective cellular immunity induced by an immunization with clumping factor A against *Staphylococcus aureus* infection. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, 2011 年 9 月 7 日, Sapporo Convention Center (Sapporo, Japan)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.bact.hirosaki-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中根 明夫 (NAKANE AKIO)
弘前大学 医学 (系) 研究科 (研究院)
研究者番号: 3 0 1 6 4 2 3 9

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

胡 東良 (HU DONG-LIANG)
北里大学 獣医学部
研究者番号: 1 0 3 3 3 7 8 3
成田 浩司 (NARITA KOUJI)
弘前大学 医学 (系) 研究科 (研究院)
研究者番号: 3 0 4 1 9 2 2 0
浅野 クリスナ (ASANO KRISANA)
弘前大学 医学 (系) 研究科 (研究院)
研究者番号: 7 0 5 9 8 6 2 2