

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04369

研究課題名(和文) レンサ球菌のニッチ拡大に伴う宿主-菌体相互作用の解析

研究課題名(英文) Analysis of interaction between streptococci and host during bacterial dissemination

研究代表者

中田 匡宣 (Masanobu, Nakata)

大阪大学・歯学研究科・准教授

研究者番号：90444497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：口腔内レンサ球菌であるStreptococcus sanguinisと、肺炎や髄膜炎の起原菌である肺炎レンサ球菌はミティス群レンサ球菌に属する。本菌群は全身疾患病巣から頻りに分離される。本研究でS. sanguinisが産生する線毛構成タンパク質を解析した結果、新規の線毛サブユニットを発見し、バイオフィルム形成に關与することを明らかにした。また、培養温度の変化が肺炎球菌分泌タンパク質のプロファイルと肺胞上皮細胞への菌体付着に影響することが示唆された。さらに、マウス感染モデルにおいて、培養温度の変化は宿主血流での菌体生存能に影響を与えることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで申請者らが世界で初めて発見した口腔内レンサ球菌Streptococcus sanguinisの線毛について、新たな構成タンパク質を発見し、特定の条件においてバイオフィルム形成を促進することを明らかにした。これらの結果は類似する線毛の解析と生物学的特性の更なる理解に貢献すると考えられる。一方、肺炎球菌は主に高齢者に肺炎や髄膜炎などの侵襲性疾患を起こすため、超高齢社会を迎えた我が国において社会的問題となっている。本研究で明らかにした環境温度の変化により発現量が調節される細菌因子群は肺炎球菌感染症に対する治療標的となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Streptococcus sanguinis, a member of commensal oral streptococci, and Streptococcus pneumoniae, responsible for pneumonia and meningitis, belong to the mitis group of streptococci. Members of this streptococcal group are frequently isolated from lesions associated with systemic disease. In this study, results of pilus component analysis led to detection of a new pilus subunit involved in biofilm formation. Furthermore, data obtained by analysis of S. pneumoniae suggested that a change in culture temperature has impact on the profile of proteins secreted from the bacterium, as well as the ability of the organism to adhere to lung epithelial cells. Examinations of a mouse infection model also revealed that culture temperature alteration had effects on bacterial survival rate in mouse blood.

研究分野：細菌学

キーワード：レンサ球菌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

口腔内レンサ球菌である *Streptococcus sanguinis* や肺炎レンサ球菌を含む mitis 群レンサ球菌は全身性疾患の病巣から頻繁に分離される。*S. sanguinis* は、他の口腔内レンサ球菌と比較して、多様な細胞壁架橋型の表層タンパク質を産生する。感染性心内膜炎の病巣から高頻度に分離されることから、口腔内を離れた際に *S. sanguinis* の潜在性の病原性が発揮され、様々な分泌タンパク質の機能が宿主心組織への定着を可能にすると推察されてきた。一方、口腔内や上気道に生息する肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、乳幼児と高齢者を中心に、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、敗血症、髄膜炎などの粘膜感染症や侵襲性感染症を惹起する。申請者らは *S. sanguinis* の病原性に着目し、口腔レンサ球菌が産生する線毛を世界で初めて発見した (Okahashi, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. 391:1192-1196.)。また、ミティス群レンサ球菌が産生する複数の病原因子や免疫回避機構を明らかにし、治療薬開発の礎となる研究に携わってきた。しかし、気道から血流に伝播する際に変化する環境因子に対してミティス群レンサ球菌がどのように応答するかについて不明であった。また、口腔を含む上気道から伝播し、遠隔臓器で付着因子として機能する分泌タンパク質の機能の詳細も不明であった。

### 2. 研究の目的

*S. sanguinis* が免疫回避とともに心組織に定着する機構は完全には解明されていない。そこで、*S. sanguinis* が産生する線毛を含む細胞壁架橋型表層タンパク質の関与の解明を目的とした。また、肺炎球菌が気道から血液中へ侵入する際に変化する環境因子として環境温度に着目し、培養温度の変遷が肺炎球菌の分泌タンパク質プロファイルならびに病原性に関連する表現型に影響するかについて検討した。

### 3. 研究の方法

(1) *S. sanguinis* が産生する細胞壁架橋型表層タンパク質に関する解析

#### ① 組換えタンパク質、抗血清、および遺伝子欠失株の作製

これまでに *S. sanguinis* SK36 株で明らかになっている線毛サブユニット PilA, PilB, PilC のヒスチジンタグ融合組換えタンパク質を作製し、アフィニティークロマトグラフィーにより精製した。それぞれの組換えタンパク質をマウスおよびウサギに免疫することによりマウス抗血清とウサギ抗血清を得た。同様に、後述の PilX についても組換えタンパク質と抗血清の作製を行った。pilA, pilB, pilC, pilX および線毛サブユニット特異的なトランスペプチダーゼをコードする *srtB* のそれぞれについて、インフレーション欠失株と復帰変異株を作製した。

#### ② 細胞壁画分における線毛サブユニットの検出

37°C で対数増殖期まで培養し、菌体をリン酸緩衝液で洗浄した。続いて、40% (w/vol) のスクロースを含むリン酸緩衝液に懸濁し、ムタノリジン抽出を行った。細胞壁画分と抗血清を用いた線毛発現解析により、線毛サブユニットタンパク質を検出した。

#### ③ PilX の解析

線毛遺伝子領域に位置し、表層タンパク質をコードする未知の遺伝子に着目し、pilX と名付けた。線毛関連遺伝子と pilX の共転写を検討するため、野生株から全 RNA を抽出し、全 RNA から合成した cDNA を鋳型として RT-PCR を行った。PilX が線毛構成成分であるかを検討するため、細胞壁画分と抗血清を用いる免疫沈降とウェスタンブロット解析を行った。

#### ④ バイオフィーム形成試験

THY 液体培地で一晚培養した菌液を 0.4% グルコース含有 C 培地で 100 倍希釈し、96 穴ポリスチレンプレートに播種した。37°C で 24 時間の培養により、バイオフィームを形成させた。PBS で 2 回洗浄し、0.2% Crystal violet で染色した。PBS で 2 回洗浄後、100  $\mu$ l の 1% SDS 溶液で

懸濁し、吸光度 ( $A_{550}$ ) を測定した。

(2)環境温度の変化が及ぼす肺炎球菌の病原性の変化に関する解析

① 培養温度の違いがタンパク質分泌に及ぼす影響の解析

血清型 4 型菌株を 37°C もしくは 28°C で対数増殖期まで培養し、菌体をリン酸緩衝液で洗浄した。ムタノリジン抽出を 37°C で 2 時間行った後、15,000 x g での遠心分離により得られた上清を細胞壁画分とした。細胞壁画分に含まれるタンパク質を SDS-PAGE により分離し、アクリルアミドゲルをクマシープリリアントブルーで染色した。培養温度の違いにより、検出量が異なるバンドを切り出し、質量分析によりタンパク質を同定した。

② 培養温度がエノラーゼの分泌に与える影響の解析

①で調製した細胞壁画分と抗レンサ球菌エノラーゼ抗血清 (Sumitomo T., *et al.*, *Sci. Rep.* 2016. 7:20069.) を用いてウェスタンブロット解析を行い、培養温度の違いにより検出量が異なるかについて検討した。

37°C もしくは 28°C で培養した菌体を洗浄後、96 穴プレートに 4°C で一晩のコートニングを行った。Tween-20 含有リン酸緩衝液 (PBST) で洗浄した後、ブロッキングを行い、ヒトプラスミノゲンと室温で 2 時間反応させた。PBST で洗浄した後、抗プラスミノゲンモノクローナル抗体および HRP 標識抗マウス IgG 抗体と反応させた。3, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジンの添加により生じた発色の吸光度を指標として、菌体に結合したプラスミノゲン量を検討した。

エノラーゼの転写レベルを検討するため、37°C もしくは 28°C で培養した菌体から全 RNA を精製し、cDNA を合成した。SYBR Green を用いるリアルタイム PCR 解析を行い、培養温度の違いがエノラーゼ遺伝子の転写レベルに与える影響を精査した。

③ ヒト血液中における細菌生存試験

37°C もしくは 28°C で菌株を対数増殖期まで培養した後、リン酸緩衝液で洗浄し、懸濁した。ヘパリン処理したヒト末梢血 180  $\mu$ l と約 500 コロニー形成単位 (CFU) を含む 20  $\mu$ l の菌液を混和した。37°C で 1 時間の培養を行った後、混和液を寒天培地に播種し、37°C で 24 時間の培養を行った。そして、生育コロニー数から生存率を算出した。

④ ヒト肺胞上細胞株への菌体付着試験

24 穴細胞培養用プレートに A549 細胞を播種し、コンフルントに至るまで培養した。細胞数に対して CFU が 10 となるよう肺炎球菌を感染させた。37°C で 2 時間の培養を行った後、リン酸緩衝液で洗浄し、純水で細胞を溶解した。細胞溶解液の希釈系列を作製し、寒天培地に播種した。37°C で 24 時間の培養により生育したコロニーの数から菌体付着率を算出した。

⑤ マウス感染実験

37°C もしくは 28°C で菌株を対数増殖期まで培養し、CD1 マウス (5 週齢、雌) の尾静脈から  $10^6$  CFU の菌体を感染させた。感染 3 時間後に尾静脈より採血を行い、寒天培地に播種した。37°C で 24 時間の培養により生育したコロニーを計数した。

#### 4. 研究成果

(1) *S. sanguinis* が産生する細胞壁架橋型表層タンパク質に関する解析

野生株の細胞壁画分を用いたウェスタンブロット解析では、PilX は高分子ラダーバンドとして検出された。しかし、線毛特異的なトランスペプチダーゼをコードする *srtB* の欠失により、単一バンドとして検出された。RT-PCR 解析により、*pilX* は他の線毛サブユニット遺伝子とともに転写されることが示唆された。野生株の細胞壁画分と抗 PilA 抗血清を用いて免疫沈降し、ウェスタンブロット解析を行った結果、抗 PilB 抗血清、抗 PilC 抗血清、および抗 PilX 抗血清と反

応する高分子ラダーバンドが検出された。一方、非免疫血清を用いて免疫沈降を行った検体では検出されなかった。これらの結果から、PilX は既知の線毛サブユニットと連結する新規の線毛サブユニットであることが示唆された。また、*pilX* 欠失株のバイオフィーム形成能は野生株および復帰変異株と比較して低下したことから、PilX は *S. sanguinis* のバイオフィーム形成を促進することが示唆された。これらの結果は、グラム陽性近縁細菌が産生する線毛の生物学的特性に対する更なる理解につながると考えられる。

## (2) 肺炎球菌の環境温度による表現型と病原性の変化に関する解析

血清型 4 型 肺炎球菌菌株を 37°C もしくは 28°C で対数増殖期まで培養し、抽出した細胞壁画分に含まれるタンパク質を SDS-PAGE により展開したところ、培養温度の違いにより検出量に差が認められる複数のバンドを認めた。質量解析を行った結果、複数の因子が挙げられた。そのうち、細胞内では糖代謝に関わるエノラーゼに着目した。抗レンサ球菌エノラーゼ抗体を用いた解析から、菌体培養温度の上昇に伴い、細胞壁画分における検出量が増加した。また、エノラーゼとの結合が報告されてきたプラスミノゲンと全菌体の結合も菌体培養温度の上昇に伴い増加した。しかし、エノラーゼ遺伝子の転写量は培養温度に影響を受けなかった。対数増殖期まで培養した菌体のヒト末梢血での生存率を検討した結果、菌体培養温度の上昇により、菌体の生存率は上昇した。一方、A549 細胞への菌体付着率は、菌体培養温度の上昇により、低下した。さらに、感染マウスの血中では、37°C で培養した菌体はより高い生存率を示した。これらの結果から、肺炎球菌は環境温度を感知してエノラーゼ等の因子群の分泌量を変化させ、生体内に適應することが示唆された。肺炎球菌は肺炎や髄膜炎などの侵襲性疾患を主に高齢者に起こすため、超高齢社会を迎えた我が国において社会的問題となっている。環境温度の変化により分泌量が調節される細菌因子群は肺炎球菌感染症に対する治療標的候補となる可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Nakata M, Sumitomo T, Patenge N, Kreikemeyer B, Kawabata S.	4. 巻 113
2. 論文標題 Thermosensitive pilus production by FCT type 3 Streptococcus pyogenes controlled by Nra regulator translational efficiency.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Microbiology	6. 最初と最後の頁 173 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/mmi.14408	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, Nakata M, Hirose Y, Morisaki H, Kataoka H, Kuwata H, Kawabata S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Streptococcal H2O2 inhibits IgE-triggered degranulation of RBL-2H3 mast cell/basophil cell line by inducing cell death.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0231101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231101	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 Yamaguchi M, Hirose Y, Takemura M, Ono M, Sumitomo T, Nakata M, Terao Y, Kawabata S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Streptococcus pneumoniae evades host cell phagocytosis and limits host mortality through its cell wall anchoring protein PfbA.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2019.00301	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, Okuzaki D, Motooka D, Hamamoto H, Hanada T, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S.	4. 巻 85
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes transcriptome changes in inflammatory environment of necrotizing fasciitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied and Environmental Microbiology	6. 最初と最後の頁 e01428-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AEM.01428-19	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 Sankar S , Yamaguchi M , Kawabata S , Ponnuraj K.	4. 巻 39
2. 論文標題 Streptococcus pneumoniae surface adhesin PfbA exhibits host specificity by binding to human serum albumin but not bovine , rabbit and porcine serum albumins.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Protein Journal	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10930-019-09875-y	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 Yamaguchi M, Goto K, Hirose Y, Yamaguchi Y, Sumitomo T, Nakata M, Nakano K, Kawabata S.	4. 巻 2
2. 論文標題 Identification of evolutionarily conserved virulence factor by selective pressure analysis of Streptococcus pneumoniae.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0340-7	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, Goto K, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Competence-induced protein Ccs4 facilitates pneumococcal invasion into brain tissue and virulence in meningitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Virulence	6. 最初と最後の頁 1576 ~ 1587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21505594.2018.1526530	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 Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, Motooka D, Nakamura S, El Hussien MA, Katayama J, Maeda Y, Nakata M, Hamada S, Standley DM, Hayama M, Shikina T, Inohara H, Kikutani H.	4. 巻 143
2. 論文標題 Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1163 ~ 1175.e15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.07.006	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 Kurosawa M, Oda M, Domon H, Isono T, Nakamura Y, Saitoh I, Hayasaki H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes CAMP factor promotes calcium ion uptake in RAW264.7 cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 617 ~ 623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12647	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 Radhakrishnan D, Yamaguchi M, Kawabata S, Ponnuraj K.	4. 巻 120
2. 論文標題 Streptococcus pneumoniae surface adhesin PfbA and its interaction with erythrocytes and hemoglobin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Macromolecules	6. 最初と最後の頁 135 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijbiomac.2018.08.080	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 Domon H, Nagai K, Maekawa T, Oda M, Yonezawa D, Takeda W, Hiyoshi T, Tamura H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Neutrophil Elastase Subverts the Immune Response by Cleaving Toll-Like Receptors and Cytokines in Pneumococcal Pneumonia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.00732	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 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 325
2. 論文標題 Pneumococcal DNA-binding proteins released through autolysis induce the production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor 4.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cellular Immunology	6. 最初と最後の頁 14 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellimm.2018.01.006	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 Ota C, Morisaki H, Nakata M, Arimoto T, Fukamachi H, Kataoka H, Masuda Y, Suzuki N, Miyazaki T, Okahashi N, Kuwata H.	4. 巻 86
2. 論文標題 Streptococcus sanguinis noncoding cia-Dependent Small RNAs negatively regulate expression of type IV pilus retraction ATPase PilT and biofilm formation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 pii: e00894-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00894-17	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, Mori Y, Nakamura Y, Honda-Ogawa M, Nakagawa S, Yamaguchi M, Matsue H, Terao Y, Nakata M, Kawabata S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Streptococcal Cysteine Protease-Mediated Cleavage of Desmogleins Is Involved in the Pathogenesis of Cutaneous Infection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2018.00010	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 Kriebel K, Hieke C, Muller-Hilke B, Nakata M, Kreikemeyer B.	4. 巻 9
2. 論文標題 Oral Biofilms from Symbiotic to Pathogenic Interactions and Associated Disease ?Connection of Periodontitis and Rheumatic Arthritis by Peptidylarginine Deiminase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.00053	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 Isenring J, Kohler J, Nakata M, Frank M, Jans C, Renault P, Danne C, Dramsi S, Kreikemeyer B, Oehmcke-Hecht S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus endocarditis isolate interferes with coagulation and activates the contact system.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Virulence	6. 最初と最後の頁 248 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21505594.2017.1393600	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 Kurosawa M, Oda M, Domon H, Isono T, Nakamura Y, Saitoh I, Hayasaki H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes CAMP factor promotes bacterial adhesion and invasion in pharyngeal epithelial cells without serum via PI3K/Akt signaling pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbes and Infection	6. 最初と最後の頁 9~18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micinf.2017.09.007	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 Ogawa-Honda M, Sumitomo T, Mori Y, Hamd DT, Ogawa T, Yamaguchi M, Nakata M, Kawabata S.	4. 巻 292
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes endopeptidase O contributes to evasion from complement-mediated bacteriolysis via binding to human complement factor C1q.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 4244-4254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.749275	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 Yamaguchi M, Nakata M, Sumioka R, Hirose Y, Wada S, Akeda Y, Sumitomo T, Kawabata S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Zinc metalloproteinase ZmpC suppresses experimental pneumococcal meningitis by inhibiting bacterial invasion of central nervous systems.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virulence	6. 最初と最後の頁 1516~1524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21505594.2017.1328333	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55件(うち招待講演 5件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 中田匡宣.
2. 発表標題 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 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 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 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 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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 Streptococcus pyogenes emm 89型の侵襲性に寄与する因子の検索.
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 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 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 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

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

1. 発表者名 中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 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 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 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 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 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 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

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

1. 発表者名 住友倫子, 中田匡宣, 山口雅也, 川端重忠.
2. 発表標題 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 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 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 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 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 第13回細菌学若手コロッセウム in みやぎ蔵王
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土門久哲, 永井康介, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾豊.
2. 発表標題 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 第13回細菌学若手コロッセウム in みやぎ蔵王
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤花奈, 山口雅也, 川端重忠.
2. 発表標題 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 大阪大学歯学会第128回例会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 肺炎球菌の -ガラクトシダーゼBgaAは敗血症の病原因子として働く.
3. 学会等名 大阪大学歯学会第128回例会
4. 発表年 2019年

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

1. 発表者名 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 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 第51回レンサ球菌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 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 第92回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 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 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多-小川真理子, 住友倫子, Dalia Hand, 毛利泰士, 山口雅也, 中田匡宣, 川端重忠.
2. 発表標題 Involvement of two-component regulatory system TCS08 in pneumococcal pneumonia pathogenesis.
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 Component analysis of cell-wall anchored pili in <i>Streptococcus sanguinis</i> .
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 <i>Streptococcus pyogenes</i> 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 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住友倫子.
2. 発表標題 Influenza virus-induced dysfunction of pulmonary epithelial barrier promotes secondary bacterial infection.
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 化膿レンサ球菌による温度依存性の線毛産生.
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 広瀬雄二郎, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 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 第93回日本感染症学会総会
4. 発表年 2019年

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

1. 発表者名 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 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 第60回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirose Y, Yamaguchi M, Goto K, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S.
2. 発表標題 Pneumococcal Ccs4 facilitates its invasion into brain tissue and develops meningitis.
3. 学会等名 ASM Microbe 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年



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

1. 発表者名 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 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 第6回 口腔微生物研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 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 第6回 口腔微生物研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 Component analysis of cell-wall anchored pili of Streptococcus sanguinis.
3. 学会等名 第60回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 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 第60回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 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 第60回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 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 第50回 レンサ球菌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 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 第50回 レンサ球菌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口雅也, 中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 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 第38回 近畿腸管微生物研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 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 第92回 日本感染症学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤花奈, 山口雅也, 川端重忠, 仲野和彦.
2. 発表標題 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 第56回 小児歯科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 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 第91回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 肺炎球菌のbeta-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 第91回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 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 第91回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 化膿レンサ球菌における温度感受性の線毛発現機構.
3. 学会等名 第59回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡橋暢夫, 中田匡宣, 住友倫子, 桜井敦朗, 桑田啓喜, 川端重忠.
2. 発表標題 口腔レンサ球菌が産生する過酸化水素は上皮細胞に対する細胞傷害性を有する.
3. 学会等名 第59回 歯科基礎医学会学術大会59回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sumitomo T., Mori Y., Nakamura Y., Ogawa-Honda M., Yamaguchi M., Terao Y., Nakata M., Kawabata S.
2. 発表標題 Streptococcal cysteine protease-mediated cleavage of desmogleins contributes to development of cutaneous infection.
3. 学会等名 IUMS 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirose Y., Yamaguchi M., Goto K., Sumitomo T., Nakata M., Kawabata S.
2. 発表標題 Streptococcus pneumoniae Ccs4 that is involved in invasion into brain across blood-brain barrier impacts its virulence in meningitis.
3. 学会等名 LISSSD 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamaguchi M., Hirose Y., Goto K., Sumitomo T., Nakata M., Kawabata S.
2. 発表標題 Streptococcus pneumoniae evades host innate immunity through parallel beta-helix protein PfbA.
3. 学会等名 LISSSD 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 住友倫子, 中田匡宣, 山口雅也, 川端重忠.
2. 発表標題 A型インフルエンザウイルス感染に伴い表在化するGP96は化膿レンサ球菌の上皮細胞への付着を亢進させる.
3. 学会等名 第65回 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 住友倫子, 中田匡宣, 山口雅也, 川端重忠.
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染によるSnail1 の発現誘導は化膿レンサ球菌の上皮バリア突破を亢進させる.
3. 学会等名 第59回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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 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 第59回 歯科基礎医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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 肺炎球菌の CbpJ が肺炎発症に果たす役割の解析.
3. 学会等名 第70回 日本細菌学会関西支部総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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 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 2017年度 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中田匡宣, 住友倫子, 山口雅也, 川端重忠.
2. 発表標題 化膿レンサ球菌の線毛発現機構.
3. 学会等名 第49回 近畿腸管微生物研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口雅也, 中田匡宣, 広瀬雄二郎, 後藤花奈, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 化膿レンサ球菌のヒアルロン酸分解酵素HyIAの分子系統解析と病原性に果たす役割の解析.
3. 学会等名 第49回 レンサ球菌研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Nakata M, Kawabata S.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 10
3. 書名 Group A Streptococcus Methods and Protocols (Editors: Proft T, Loh J)	

1. 著者名 中田匡宣, 川端重忠	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 8
3. 書名 化学療法の領域. レンサ球菌の病原因子, 特集「改めて考えるレンサ球菌感染症」	

〔産業財産権〕

[ その他 ]

大阪大学大学院歯学研究科 口腔細菌学教室  
<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	川端 重忠  (Kawabata Shigetada)  (50273694)	大阪大学・歯学研究科・教授    (14401)	
研究分担者	岡橋 暢夫  (Okahashi Nobuo)  (40150180)	大阪大学・歯学研究科・准教授    (14401)	
研究分担者	住友 倫子  (Sumitomo Tomoko)  (50423421)	大阪大学・歯学研究科・講師    (14401)	
研究分担者	山口 雅也  (Yamaguchi Masaya)  (00714536)	大阪大学・歯学研究科・助教    (14401)	