

令和 2 年 4 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H05103

研究課題名(和文)肺炎球菌の進化過程で保存された病原因子の検索とワクチン抗原の開発

研究課題名(英文) Identification of pneumococcal evolutionarily conserved virulence factors

研究代表者

山口 雅也 (Yamaguchi, Masaya)

大阪大学・歯学研究科・助教

研究者番号：00714536

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,500,000円

研究成果の概要(和文)：肺炎球菌は、健常な小児の口腔から分離される一方で、肺炎や敗血症、細菌性髄膜炎の主な原因菌の一つとして知られている。本研究では、肺炎球菌が病態を形成する機構を解明するため、菌体表層に局在するタンパク質群に着目し、分子進化学ならびに分子生物学的手法による解析を行った。過剰な病原性の獲得は、種にとって増殖の場を失うという意味で不利に働く。肺炎球菌は、病原性を増悪させる分子だけでなく減弱させる分子を獲得し、両者の協調作用が種の繁栄につながっている可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果から、ゲノム情報の比較から強く進化が制限されている分子を算出することで、病原因子を推測できることが示唆された。本手法は他の細菌にも適用可能であり、薬剤標的となりうる重要な病原因子を迅速に選出する新たな創薬戦略となりうるものである。

また、肺炎球菌の複数の分子が病原性に果たす役割を解析した結果から、肺炎球菌は、病原性を増悪させる分子だけでなく減弱させる分子を獲得し、両者の協調作用が種の繁栄につながっている可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Streptococcus pneumoniae is a pathogen that poses one of the greatest threats to human health, including pneumonia, sepsis, and meningitis. In this study, we focused on evolutionarily selective pressures on pneumococcal proteins localized on the bacterial cell surface. Our results indicate that evolutionarily conserved cell surface proteins function as a virulence factor in pneumococcal infection. Furthermore, molecular evolutionary analysis was shown to be a powerful system that reflects the importance of virulence factors in human clinical conditions, since calculations are performed based on bacterial genome diversity following transmission of infection in an uncontrolled population.

研究分野：細菌学

キーワード：肺炎球菌 細菌 感染症 分子進化 ワクチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本において肺炎は長らく疾患別死亡原因の第4位であったが、2011年より第3位に上昇した。肺炎球菌は肺炎の主たる原因菌であり、高齢の重症肺炎患者の約半数から分離される。肺炎球菌に対しては莢膜多糖を抗原とするワクチンが認可され、一定の成果を挙げているが、ワクチン導入後も細菌性髄膜炎の主な原因菌であることや、ワクチンに含まれない血清型の分離頻度が上昇することが報告されている。これらのことから、社会の高齢化が進むにつれて、肺炎球菌の感染者数は今後さらに増加することが予測される。

申請者はこれまでに病原レンサ球菌の病態発症機構の解析を行ってきた。まず、肺炎球菌の全ゲノム情報を利用して、新規菌体表層タンパク PfbA が上皮細胞への付着・侵入とヒト血中での菌の生存に寄与していることを報告した (Yamaguchi M. *et al.* **J. Biol. Chem.**, 283: 36272-36279. 2008; Beulin D.S. *et al.* **Int. J. Biol. Macromol.**, 64: 168-173. 2014)。さらに、肺炎球菌の α -enolase によって、好中球が Neutrophil extracellular traps (NETs) と呼ばれる DNA を骨格とする網状の構造物を放出すること、それに伴う細胞死である NETosis が誘導されることを示した (Mori Y. *et al.* **J. Biol. Chem.**, 287: 10472-10481. 2012)。加えて、肺炎球菌が赤血球へ侵入し、宿主の免疫機構を回避することを明らかにした (Yamaguchi M. *et al.* **PLoS One**, 8: e77282. 2013)。また、オーストラリアで近年アウトブレイクした化膿レンサ球菌の M4 血清型株は、他の血清型において主要な病原因子の一つであるヒアルロン酸莢膜を合成する遺伝子群を失い、ヒアルロン酸分解酵素が活性型となっていることを発見した (Henningham A. *et al.* **J. Biol. Chem.**, 289: 32303-32315. 2014)。ヒアルロン酸莢膜は貪食からの回避に寄与するのに対し、活性型ヒアルロン酸分解酵素はオートファジーによる殺菌回避に寄与することが示唆された。さらに、肺炎球菌と B 群レンサ球菌の相同性の高い分子について分子進化解析と機能解析を行い、分子進化解析により進化的に変異が制限されている分子を検出することで、従来のバイオインフォマティクス解析より高い精度で、種に重要な病原因子を検出できる可能性を示した (Yamaguchi M. *et al.* **Sci. Rep.** 6. 28852. 2016)。

肺炎球菌感染症の重篤度と宿主の炎症応答が深く関わっていることが明らかになりつつある。近年、NLRP3 インフラマソーム応答の阻害が肺炎球菌感染によるマウスの生存率を有意に改善することが示された (Monn J.S. *et al.* **Nat. Med.** 22: 1002-1012. 2016)。インフラマソームに関連する炎症性サイトカインである IL-1 β は、他の起因菌と比較して肺炎球菌性髄膜炎で有意に高いことが報告されている (Grandgirard D. *et al.* **Mediators Inflamm.** 2013: 312476. 2013)。一方で、肺炎球菌感染時に宿主の microRNA が過剰な炎症応答を防いでいることが示された (Griss K. *et al.* **J. Infect. Dis.** 214: 288-299. 2016)。しかし、肺炎球菌と炎症応答における詳細な分子機構には不明な点が多い。そこで、本研究では肺炎球菌の菌体表層タンパク質群について網羅的な進化解析を行い、炎症応答を含む病態発症機構に果たす役割を解析するとともに、ワクチン抗原としての可能性を検索する。

2. 研究の目的

肺炎球菌は口腔常在菌として検出される一方で、肺炎や髄膜炎などの致死的な炎症性疾患を引き起こす。近年、肺炎球菌感染症に罹患する患者数は増加傾向にある。本研究では、分子進化解析に基づき、肺炎球菌の宿主への定着と免疫機構の回避に関与する病原因子を検索することとした。進化的に保存された分子が疾患を引き起こす機序を明らかにするとともに、感染防御抗原を開発する礎とすることを目指した。

一般的に、新薬の候補のスクリーニングには約 2 億 6 千万ドルと 2 年半の時間が、臨床試験を行うための評価に約 5 億 6 千万ドルと 3 年の時間が必要と言われている (Paul S.M. *et al.* **Nat. Rev. Drug Discov.** 9: 203-214. 2010)。本研究では、進化的に変化が許容されていない、つまりその分子の機能が、限定された菌株ではなくその種において、菌の生存に重要な役割を果たすことが予測される分子を選出する。我々は、分子進化解析が通常の相同性検索による機能予測で判別できなかった活性型酵素と不活性型酵素を判別することを示した (Yamaguchi M. *et al.* **Sci. Rep.** 6. 28852. 2016)。今までに世界的にこのような解析は行われていない。ベイズ統計を利用した分子進化解析は理論上すべての生物種に適用可能であり、低コストかつ有効な薬剤標的のスクリーニング手段となりうる。

3. 研究の方法

全ゲノムが解読された肺炎球菌 28 株について、細胞壁に局在すると予測される 30 種類のタンパク質をコードする遺伝子群を選出し、分子系統樹をそれぞれ作成した。得られた遺伝子配列群と系統樹から、ベイズ推定に基づく分子進化解析を行った。その結果、自己溶解酵素をコードする *lytA*、機能未知のコリン結合タンパク質をコードする *cbpJ* などの 4 遺伝子について、10% 以上のコドンが負の選択下にあることが示された。これらの遺伝子のうち、*cbpJ* がコードする分子の機能や病原性に果たす役割が不明であり、病原性に関わる既知の機能ドメインも存在しなかった。そこで、*cbpJ* 遺伝子欠失株を作製し、マウス経鼻感染モデルにて病原性に果たす役割を検討した。その結果、それぞれの遺伝子の欠失により肺炎球菌の病原性が減弱することが示唆された。

一方で、負の選択下にあるコドンの割合が低い *pfbA* について同様の検討を行った。*pfbA* 遺伝子について系統解析ならびに相同性検索を行ったところ、*pfbA* 遺伝子が肺炎球菌特異的に分布していることが示された。肺炎球菌 TIGR4 株の野生株と *pfbA* 遺伝子欠失株を用いて好中球殺菌試験を行ったところ、PfbA が好中球による貪食の回避に働き、菌の生存に寄与することが示唆された。次に、TLR2 もしくは TLR4 遺伝子と NF- κ B 転写応答配列の下流に分泌型アルカリホスファターゼ遺伝子を組込んだ HEK293 細胞を用いてレポーターアッセイを行った。その結果、PfbA が TLR2 を介して NF- κ B を活性化することが示唆された。さらに、TLR2/4 の阻害ペプチドにて処理した好中球による殺菌試験では、コントロールペプチド処理群と比較して、*pfbA* 欠失株の生存率は有意に増加するが、野生株では変化が認められなかった。また、マウス敗血症モデルにおいて、*pfbA* 欠失株感染群は野生株感染群と比較して、有意に高い致死率ならびに血清中の TNF- α 量を示した。一方で、肺および肝臓における菌数は、*pfbA* 欠失株感染群が有意に低かった。

4. 研究成果

今回の研究では、菌体の表面に局在するタンパク質群について分子進化解析を行った。菌の表面にあるタンパク質は、外部の環境の影響を受けやすい部位に存在する。分子進化解析の結果、肺炎球菌の主要な病原因子の一つとして知られている自己融解酵素 *LytA* と、詳しい機能がわかっていないタンパク質である *CbpJ* の 2 つが、特に進化上変異が制約されている割合が高いことが示された。そこで *CbpJ* について、細胞や動物を用いた感染モデルでの実験を行った。その結果、これまで病原性に及ぼす影響が明らかとなっていなかったタンパク質 *CbpJ* が、肺炎球菌の肺感染時の病原因子として働くことを明らかにした (Yamaguchi M. *et al. Commun. Biol.* 2. 96. 2019)。この研究成果の社会への影響を表す Altmetrics Score は 52 で、全分野の論文 14,562,071 報において上位 3% (381,698 番目) に位置している (2020 年 4 月 7 日時点)。また、Nature Research Microbiology Community の "Behind the paper" 執筆対象論文に選出されるとともに、*Commun. Biol.* 誌における 2019 年 3 月の Trending paper の一つとして取り上げられた。さらに、Communications Biology 2 year anniversary collection の一報に選ばれた。

また、進化的な保存性は低いが、肺炎球菌に広く存在している菌体表層タンパク質である PfbA に関する解析を行った。その結果、PfbA は感染時の過剰な免疫応答を抑制することで宿主の死亡率を低下させる、病原因子とは逆の性質を持つことが示唆された (Yamaguchi M. *et al. Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 9. 301. 2019)。これらの結果から、進化の過程で変異が抑制されている分子を探索することで、効率的に病原因子を発見できる可能性が示された。

今回の手法では、ゲノム情報から進化の過程で変異が許容されなかった分子を選出することから、薬剤標的とした場合に変異による病原菌の耐性化が生じにくいことが期待される。また、本手法は他の細菌にも適用可能であり、薬剤標的となりうる重要な病原因子を迅速に選出する新たな創薬戦略となりうるものである。

今後はさらに大規模なゲノム解析を行うとともに、他の菌種についても本手法を適用した解析を進めていきたいと考えている。

病原細菌は感染過程でヒトの免疫などにより淘汰を受ける

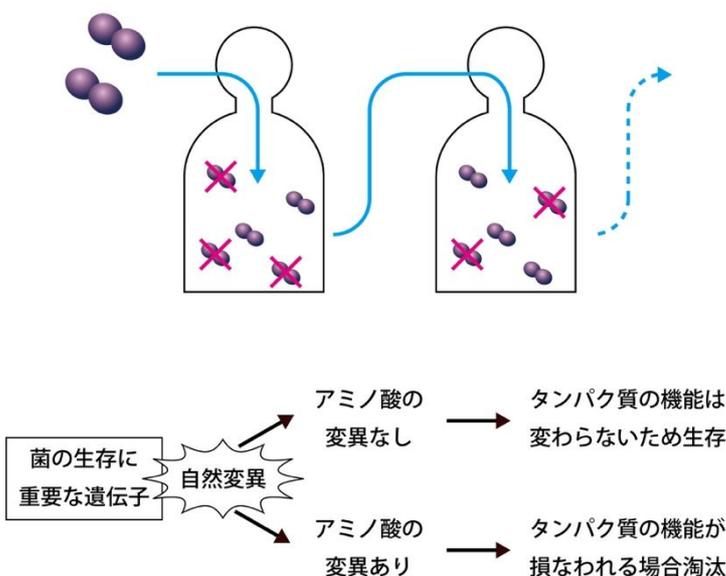


図1 本研究の着眼点.

近年、薬剤耐性菌による感染症が国際社会の脅威となっている。肺炎球菌は耐性化が強く懸念されている細菌の一つで、肺炎や敗血症の主な原因菌である。一方で、肺炎球菌は健康な子どもの口からも分離され、重篤な感染症を起こす機構は明らかになっていない。肺炎球菌の進化過程で変異しなかった分子は、感染時の菌の生存に重要なのではないかと考え、そのような分子の探索と機能の解析を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

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 Front. Cell. Infect. Microbiol.	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 Appl. Environ. Microbiol.	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 Protein J.	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 Masaya, Goto Kana, Hirose Yujiro, Yamaguchi Yuka, Sumitomo Tomoko, Nakata Masanobu, Nakano Kazuhiko, Kawabata Shigetada	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 Yujiro, Yamaguchi Masaya, Goto Kana, Sumitomo Tomoko, Nakata Masanobu, Kawabata Shigetada	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 Kurosawa Mie, Oda Masataka, Domon Hisanori, Isono Toshihito, Nakamura Yuki, Saitoh Issei, Hayasaki Haruaki, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Terao Yutaka	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 Deepthi, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Ponnuraj Karthe	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 該当する

1. 著者名 Domon Hisanori, Nagai Kosuke, Maekawa Tomoki, Oda Masataka, Yonezawa Daisuke, Takeda Wataru, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Terao Yutaka	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 Hirose Yujiro, Funahashi Yasuhito, Matsukawa Yoshihisa, Majima Tsuyoshi, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Gotoh Momokazu, Yamamoto Tokunori	4. 巻 20
2. 論文標題 Comparison of trophic factors secreted from human adipose-derived stromal vascular fraction with those from adipose-derived stromal/stem cells in the same individuals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytotherapy	6. 最初と最後の頁 589 ~ 591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2018.02.001	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 Masaya	4. 巻 60
2. 論文標題 Synergistic findings from microbiological and evolutionary analyses of virulence factors among pathogenic streptococcal species	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 36 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2018.02.004	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 Hisanori, Nagai Kosuke, Maekawa Tomoki, Oda Masataka, Yonezawa Daisuke, Takeda Wataru, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Terao Yutaka	4. 巻 in press
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 Front. Immunol.	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) なし	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 Yujiro, Funahashi Yasuhito, Matsukawa Yoshihisa, Majima Tsuyoshi, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Gotoh Momokazu, Yamamoto Tokunori	4. 巻 in press
2. 論文標題 Comparison of trophic factors secreted from human adipose-derived stromal vascular fraction with those from adipose-derived stromal/stem cells in the same individuals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytotherapy	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) 10.1016/j.jcyt.2018.02.001	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 Tomoko, Mori Yasushi, Nakamura Yuumi, Honda-Ogawa Mariko, Nakagawa Seitaro, Yamaguchi Masaya, Matsue Hiroyuki, Terao Yutaka, Nakata Masanobu, Kawabata Shigetada	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 Front. Cell. Infect. Microbiol.	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 Yamaguchi Masaya	4. 巻 in press
2. 論文標題 Synergistic findings from microbiological and evolutionary analyses of virulence factors among pathogenic streptococcal species	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Oral Biosci.	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) doi.org/10.1016/j.job.2018.02.004	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 Nagai Kosuke, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Oda Masataka, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Yonezawa Daisuke, Arai Yoshiaki, Yokoji Mai, Tabeta Koichi, Habuka Rie, Saitoh Akihiko, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Terao Yutaka	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 Cell. Immunol.	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 Kurosawa Mie, Oda Masataka, Domon Hisanori, Isono Toshihito, Nakamura Yuki, Saitoh Issei, Hayasaki Haruaki, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Terao Yutaka	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 Infect.	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 Beulin Darwin Selvi Jemima, Radhakrishnan Deepthi, Suresh Sharanya C., Sadasivan Chittalakottu, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Ponnuraj Karthe	4. 巻 284
2. 論文標題 Streptococcus pneumoniae surface protein PfbA is a versatile multidomain and multiligand-binding adhesin employing different binding mechanisms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS J.	6. 最初と最後の頁 3404 ~ 3421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.14200	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 Oda Masataka, Domon Hisanori, Kurosawa Mie, Isono Toshihito, Maekawa Tomoki, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Terao Yutaka	4. 巻 7
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes Phospholipase A2 Induces the Expression of Adhesion Molecules on Human Umbilical Vein Endothelial Cells and Aorta of Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front. Cell. Infect. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2017.00300	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 Masaya, Nakata Masanobu, Sumioka Ryuichi, Hirose Yujiro, Wada Satoshi, Akeda Yukihiko, Sumitomo Tomoko, Kawabata Shigetada	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 -

1. 著者名 山口雅也, 川端重忠	4. 巻 90
2. 論文標題 病原レンサ球菌の感染過程における莢膜糖鎖と糖鎖分解酵素の役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 80-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900080	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	4. 巻 61
2. 論文標題 病原レンサ球菌における糖鎖と糖鎖分解酵素	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 大阪大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 1-4
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 -

〔学会発表〕 計53件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

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 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 Streptococcus pyogenes 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 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 Streptococcus sanguinis.
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 Hamd, 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 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 β -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 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 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 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 竹村萌, 山口雅也, 住友倫子, 中田匡宣, 鷓澤成一, 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 山口雅也.
2. 発表標題 Identification of pneumococcal virulence factors based on selective pressure analysis.
3. 学会等名 2019年「先進ゲノム支援」拡大班会議
4. 発表年 2019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 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 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 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 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, Streptococcal Biology. (国際学会)
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 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 五大学・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 五大学・微生物研究会.
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 分子進化解析に基づく肺炎球菌のコリン結合タンパク質群の選択圧の評価.
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 のコリン結合タンパク質CbpJは好中球による殺菌の回避に寄与する.
3. 学会等名 第71回日本細菌学会関西支部総会.
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 Li Y., Nakata M., Okahashi N., Yamaguchi M., Sumitomo T., Kawabata S.,
2. 発表標題 Component analysis of cell-wall anchored pili of <i>Streptococcus sanguinis</i> .
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 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, 広瀬雄二郎, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠.
2. 発表標題 <i>Streptococcus pneumoniae</i> 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 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
2. 発表標題 肺炎球菌の進化的に保存された病原因子の検索
3. 学会等名 2018年度「先進ゲノム支援」拡大班会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口雅也
2. 発表標題 分子系統解析を利用したStreptococcus agalactiaeのシアル酸分解酵素の機能解析
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会（招待講演）
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 LISSSD2017 (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 LISSSD2017 (国際学会)
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 IUMS2017 (国際学会)
4. 発表年 2017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 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 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 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 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 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 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 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は肺炎発症に寄与する
3. 学会等名 第5回 五大学・微生物研究会
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 永井康介, 土門久哲, 前川知樹, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾 豊
2. 発表標題 自己溶菌に伴い放出される肺炎球菌の菌体内病原因子の同定と分子解析
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 土門久哲, 前川知樹, 永井康介, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾 豊
2. 発表標題 肺炎の重症化に伴い誘導される宿主由来エラスターゼの病原性解析
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 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

1. 発表者名 山口雅也, 広瀬雄二郎, 明田幸宏, 住友倫子, 川端重忠
2. 発表標題 肺炎球菌のメタロプロテアーゼZmpCは中枢系への菌の侵入を抑制する
3. 学会等名 第91回日本感染症学会総会・学術講演会 第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Masaya Yamaguchi, Shigetada Kawabata	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Wiley-Blackwell	5. 総ページ数 21
3. 書名 Streptococcal Enolase and Immune Evasion, In Moonlighting proteins: Novel virulence factors in bacterial infections.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>口腔細菌学教室 山口雅也助教 https://www.hs.ura.osaka-u.ac.jp/yamaguchimasaya/ 大阪大学 大学院歯学研究科 口腔細菌学教室 http://web.dent.osaka-u.ac.jp/~mcrbio/ 科研費研究成果トピックス https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/37_topics/data/14401-00714536.pdf</p>

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