

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09552

研究課題名(和文) 口腔連鎖球菌の病原性に関与する溶血毒素の分子進化

研究課題名(英文) Molecular evolution of hemolysins involved in oral streptococcal pathogenicity

研究代表者

長宗 秀明(NAGAMUNE, Hideaki)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(生物資源産業学域)・教授

研究者番号：40189163

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：口腔連鎖球菌4菌群での溶血毒素(HL)とその関連分子の遺伝子分布解析の結果、ストレプトリジンS類縁体(SLS)はアンギノサス群連鎖球菌(AGS)のみに、コレステロール依存性細胞溶解毒素(CDC)はAGSとミチス群連鎖球菌(MGS)の2群に分布していた。CDCはMGSでは構造の多様化が著しく、HL活性と宿主細胞間の接着促進活性を持つ分子種(ExD-CDC)やリパーゼ活性を示す細胞付着因子ミチレクチン(MLC)へと進化を遂げていることが判明した。またMGSではMLCとExD-CDC等のCDCの同時保有率が高く、これら分子は協同的にこれらを保有するMGS株の病原性を高め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

近年の分類学や菌種同定技術の発達により、従来は弱毒菌とされてきた口腔連鎖球菌の菌種の中にも、ヒトに種々の感染症を起こす菌株群が頻見されることが分かってきている。しかしなぜ、同菌種の弱毒性株と病原性が異なるかについては、詳細な解析がほとんど進んでいなかった。今回、多くの病原菌の主要病原因子と認識されているHLに着目し、その分布や機能的分子進化の観点から解析を進め、HL分子種の獲得・重複・機能的多様化が起こることで口腔連鎖球菌が病原性化する方向に進化することを見いだしたことが本研究の大きな学術的意義である。またその知見はこれら菌群による感染症の臨床治療にも有用な情報となるため、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：Analysis on the gene distribution of hemolysin (HL) and its related molecules in four groups of oral streptococci revealed that streptolysin S-related toxin (SLS) and cholesterol-dependent cytolysin family (CDC) were distributed in only anginosus group streptococci (AGS) and in two groups of AGS and mitis group streptococci (MGS), respectively. It was also revealed that CDC particularly showed significant structural diversity in MGS and evolved into hybrid molecules, such as ExD-CDC showing both hemolytic activity and facilitating activity of adhesion between host cells and a cell-adhesion factor with lipase activity, mitilectin (MLC). Furthermore, the coexistence of MLC and CDC including ExD-CDC was frequently found in MGS species. Therefore, it was suggested that these evolved HL molecules collaboratively increase the pathogenicity of MGS strains possessing both MLC and CDC such as ExD-CDC.

研究分野：細菌学

キーワード：口腔連鎖球菌 溶血毒素 病原性 分子進化 細胞付着因子

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒト口腔や上気道に見出され、従来ビリダンス連鎖球菌と呼ばれた菌群は、ヒトに強い病原性を示して近年の日本人死亡原因の上位を占めている肺炎起因菌である肺炎球菌(Sp<sub>n</sub>)を除き、ほとんどの菌種が近年まで低病原性菌と認識されてきた。しかし *S. intermedius* (SI) 等のアンギノサス群連鎖球菌 (AGS) は重篤な膿瘍感染症や難治性歯周病など ( ), また Sp<sub>n</sub> が属するミチス群連鎖球菌 (MGS) では、*S. tigurinus* が心内膜炎 ( ), *S. mitis* (SM) も肺炎から劇症性感染症など ( ) 様々な感染症を起こし、さらには近年のゲノム解析技術の発達で、重症肺炎の起因菌の中には SM に加えて、Sp<sub>n</sub> に非常に近縁な *S. pseudopneumoniae* (SP<sub>pn</sub>) 株も少なからず Sp<sub>n</sub> と誤同定され含まれていることも明らかになってきた。一方で、これら感染症の起因菌種の多くが著名な病原因子であるコレステロール依存性細胞溶解毒素 (CDC) やストレプトリジン S (SLS) 類似毒素などの溶血毒素 (HL) を持つことが、我々等の研究結果で明らかとなっている ( - )。しかもこれら菌群に分布する HL には、A 群溶連菌等が持つ既知の HL と異なる分子構造やドメイン構成を持つものや、ヒト細胞特異的に作用して SI 感染症に関与するインターメディリシン (ILY) のような CDC まで見出されてきている ( , , - )。

従って、口腔連鎖球菌が持つ HL について、それが分子進化で構造的・機能的に多様化した分子種も含めてその分布の全体像や、既知の HL と異なる構造の新規 HL 候補/関連分子はどのような分子特性を持つのか、さらにそれら分子種がそれらを保有する口腔連鎖球菌が示す病原性にどのように関連するかを詳細に研究することは、口腔連鎖球菌の持つ真の病原性を理解するために非常に有意義であると考えられた。これが本研究を推進する背景となった。

### 2. 研究の目的

我々はこれまで、主に AGS や MGS に属する菌種が産生する毒素や酵素等の病原因子に関する研究を進めてきている。本研究においては、( 1 ) これら菌群を含む口腔連鎖球菌における HL の多様な分子進化の様相とそれら多様化した分子の分布像を把握し、( 2 ) ゲノム解析で見出されてはいるが、まだ詳細な分子の機能情報が得られていない新規タイプの HL や HL 候補/関連分子の分子特性を明らかにし、( 3 ) さらにこれら多様化した HL や HL 候補/関連分子を保有する口腔連鎖球菌におけるそれら分子種の発現と病原性との関連性を解析して、HL や HL 候補/関連分子を介して口腔連鎖球菌が発揮する真の病原性の解明に迫ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

( 1 ) HL 及び新規 HL 候補/関連分子組換え体の調製：SP<sub>pn</sub> で報告された機能未知の HL 候補/関連分子遺伝子の産物は、後述の結果を考慮しミチレクチン mitilectin (MLC) と命名した。

MLC は、SP<sub>pn</sub> 基準株 (ATCC BAA-960) 及び川崎病児口腔から分離された SM の Nm-65 株のゲノム DNA から PCR によって増幅した *m/c* 遺伝子を N 末 His タグ化組換え体発現プラスミドに組み込み大腸菌で発現させ、His Trap カラムで精製し使用した。また His タグの N 末側に Cys 残基を持つ MLC 全長体や 4 種のドメイン欠失変異体及び F5\_F8\_type\_C ドメイン (レクチンドメイン: ExD) 推定活性残基点変異体はこの発現系を元に作製し、同様に精製し使用した ( 図 1 )。

その他の HL 組換え体は、当該遺伝子を保有する連鎖球菌等の菌株ゲノム DNA から MLC と同様に発現系を構築して精製・使用した。

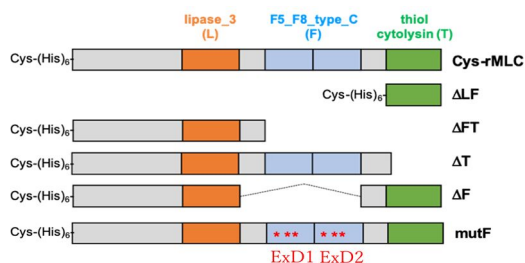


図1: 本研究で用いた MLC 組換え体

( 2 ) MLC の検出と定量： *m/c* 遺伝子保有株の MLC 産生は、その培養上清を SDS-PAGE 後にマウスで作製した抗 MLC 血清を用いたイムノプロットで確認した。また菌体を固相化して菌体表面の MLC についても抗 MLC 血清を用いた ELISA により定量した。

( 3 ) 溶血活性・リパーゼ活性・ヒト培養細胞毒性：HL 及び MLC 組換え体の溶血活性は、健康人から提供された保存血及び購入した動物の保存血から赤血球懸濁液を調製し、既報 ( ) に従って測定した。リパーゼ活性は Lipase Activity Assay Kit (Cayman) を用い、その使用説明書に従って測定した。ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-2 に対する細胞毒性は、10% の非働化ウシ胎児血清を添加した EMEM 中で同細胞と各種組換え体を 5%CO<sub>2</sub> 存在下 37 °C で一定時間反応後、細胞生存率を Cell Counting Kit-8 (Dojindo) で測定した。

( 4 ) MLC 組換え体及び MLC 保有株のヒト細胞結合性：N 末側に Cys 残基を持つ MLC 全長組換え体、4 種の MLC ドメイン欠失変異体、及び MLC の ExD 推定活性残基点変異体を Alexa Fluor 488 マレイミドで標識し、同モル濃度/同比修飾度となるよう HSC-2 培養用培地に希釈し HSC-2 と 30 分反応後、洗浄して新鮮な培養用培地中で一晚培養して、細胞の蛍光像を IN Cell Analyzer 6000 (GE Healthcare) あるいは蛍光顕微鏡 (Olympus IX71) で観察・撮影し、さらに蛍光強度を

マイクロプレートリーダー Infinite M200 (TECAN) で定量した。また, SPpn 基準株, SM の Nm-65 株とその *mhc* 遺伝子欠損株を細胞膜蛍光標識色素 PKH67 で標識し, *moi*=100 で 3 時間 HSC-2 と反応して洗浄後, 上述の方法と同様にして蛍光の観察と定量を行った。なお, 蛍光標識化菌体を未免疫マウス血清あるいは抗 MLC 血清と 1 時間前処理した場合の観察と定量も行った。

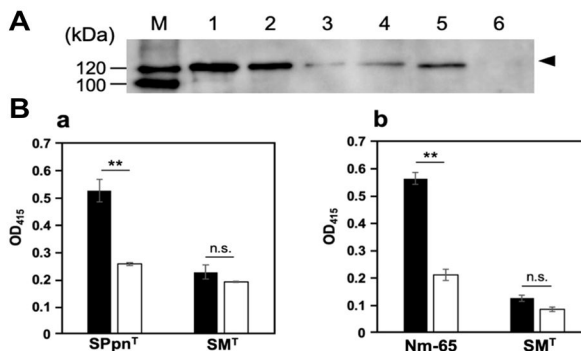
(5) レクチノリシンホモログによるヒト細胞間の接着促進: 川崎病患児歯垢から分離した SM の Nm-76 株に由来し, 4 ドメイン型 CDC の N 末端に追加のレクチドメイン (ExD) を持つレクチノリシン (LLY) ホモログだが LLY と異なる遺伝子産物の CDC (ExD-CDC) について, 点変異導入でドメイン 2 と 3 間に 1 箇所の SS 結合を形成させ膜孔形成に必要な立体構造変化を阻害した変異体 (ExD-CDC(ss)), 及びその ExD 欠損変異体 (ExD-ExD-CDC(ss)) を作製した。カルセイン-AM (Dojindo) で標識したヒト単球系細胞 THP-1 にこれら変異体を結合させ, その THP-1 細胞を 48 穴培養プレートで培養した HepG2 に 1 時間作用後, 血清不含の DMEM で 3 回洗浄して HepG2 の蛍光観察を行い, さらに細胞を SDS で可溶化してその蛍光強度 (励起 477nm, 蛍光 530nm) を蛍光マイクロプレートリーダーで測定した。

(6) ゲノム解析・遺伝子系統解析・分子立体構造モデリング: Nm-65 株の全ゲノム解析として, 454 GS FLX (Roche) と MinION (Oxford Nanopore Technologies) による解析結果からハイブリッドアセンブルで完全長のゲノム配列を取得し, アノテーションは DFAST により実施した。HL 及び HL 候補/関連分子遺伝子の検索は, ヒト口腔連鎖球菌及び関連菌種株の自主解析情報及び NCBI データベースを BLASTN で検索して得た塩基配列を Molecular Evolutionary Genetics Analysis ver.X (MEGA X) で近隣結合法により系統樹を作成し, 枝分れの信頼性はブートストラップ法 (ブートストラップ値: 1000) で評価した。MLC のタンデム ExD の立体構造モデルは LLY の X 線結晶構造データ (PDB\_ID: 3LE0) を元に Insight II-Discover + homology module を用いて構築した。

#### 4. 研究成果

(1) HL 及び新規 HL 候補/関連分子 MLC の遺伝子分布解析: CDC 型の HL は, 口腔連鎖球菌の 4 菌群中では, AGS の 1 菌種と MGS の 5 菌種以外にはミュータンス群やサリバリウス群には見いだされず, SLS 型の HL は AGS の 2 菌種/5 亜菌種に局限して分布していた。SPpn で報告された CDC 型の HL と相同性なドメインを持つ新規 HL 候補/関連分子である MLC の遺伝子は, 口腔連鎖球菌では MGS 中の 3 菌種においてのみ存在が確認された。*mhc* 遺伝子保有率は, 特に SM では 25% (144 株中), SPpn では 55.6% (90 株中) に上った。しかも, *mhc* 遺伝子を保有する株の CDC 型 HL 遺伝子の保有率は, SM で 100% (36 株中), SPpn で 95.1% (50 株中), SPn では 100% (16 株中) と, ほとんどが両遺伝子の保有株であった。また, 抗血清を用いて *mhc* 遺伝子保有株の培養上清と菌体表層における MLC の存在を確認した結果, MLC は実際に生合成され, 分泌型と菌体表層結合型として確認された (図 2)。

図 2: MLC 発現の確認。A: 培養上清中の MLC の検出。レーン 1-3 は MLC 全長組換え体標準品の希釈列, レーン 4, 5, 6 は各々 SPpn 基準株 (*mhc*<sup>+</sup>), Nm-65 株 (*mhc*<sup>+</sup>), SM 基準株 (*mhc*<sup>-</sup>) の培養上清。B: ELISA による菌体表層 MLC の検出。黒は抗 MLC 血清, 白は未免疫血清で反応。



なお *mhc* 遺伝子は, 近縁の CDC 遺伝子で見られた糖による発現調節は見られず ( ), また遺伝子発現調節に関わる特徴的なコンセンサス配列も確認されなかった。ところで CDC 型 HL の検索過程で, 連鎖球菌属近縁の口腔細菌の一種, *Gemella beruigeri* において新規 CDC のベルゲリオリシン (BLY) 遺伝子を見だし, その組換え体の解析を行った結果, BLY はコレステロールを受容体とする典型的な 4 ドメイン型 CDC であることも確認した。

(2) MLC の機能解析: MLC には遺伝子構造から 3 つの機能ドメイン, リパーゼドメイン, F5\_F8\_type\_C ドメイン (ExD), CDC の細胞膜結合ドメイン 4 (D4) を含むことが推定された (図 1)。そこで MLC 組換え体を用いて, HL 活性やリパーゼ活性について解析を行った。その結果, MLC は溶血活性や細胞障害活性は示さなかったが, リパーゼ活性は確認され, MLC が酵素として機能することが判明した (図 3A)。また MLC には LLY のレクチドドメインと相同性を示す ExD がタンデムに存在することから, 宿主細胞結合性を検討した結果, MLC 全長体は顕著なヒト細胞結合性を示したが, タンデム ExD を欠く変異体にはその結合性が無かった。また D4 はその結合性に寄与しないことも確認された (図 3B)。

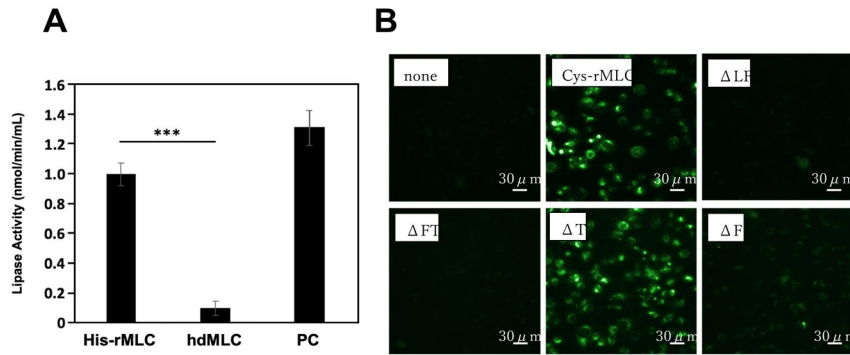


図 3: MLC のリパーゼ活性とヒト細胞結合性. A: リパーゼ活性. 左から順に MLC 組換え体, その熱処理標品, キット添付のリパーゼ標準品. B: 蛍光標識化 MLC 組換え体を反応させた HSC-2 細胞の蛍光顕微鏡像. 各図に挿入した名称は図 1 の組換え体の名称を示す.

さらにタンDEM ExD の分子モデリングにより, 2 つの ExD (図 4 の紫と青のドメイン) が機能的な構造を取ることやそのレクチン活性中心を成す残基が機能的に保存されていること, また 2 つの ExD 間に柔軟なヒンジリンカー構造(緑)があることが確認された(図 4). また, タンDEM ExD の推定レクチン活性部位の Ala 置換変異体(図 1 の mutF)では, ヒト細胞結合性が失われたことから, このタンDEM ExD がヒト細胞への結合部位であり, そのレクチン活性によって結合性が発現することが確認された. このような機能解析の結果と前項におけるその遺伝子分布の解析結果が, この分子を MLC と命名した理由である.

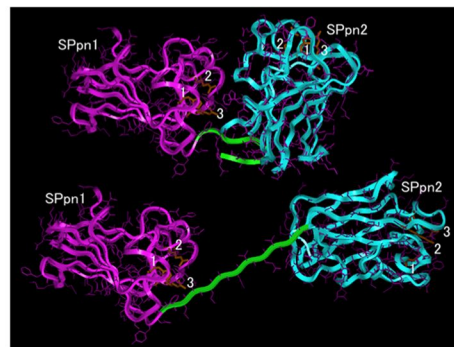


図 4: MLC のタンDEM ExD ドメインの分子モデル

(3) MLC 保有株の宿主細胞付着因子としての MLC: MLC 保有株の SPpn 基準株と SM の Nm-65 株について, ヒト細胞 HSC-2 への結合性を観察した結果, これら 2 株は MLC を持たない SM 基準株に比べて HSC-2 への強い結合性を示した(図 5 A).

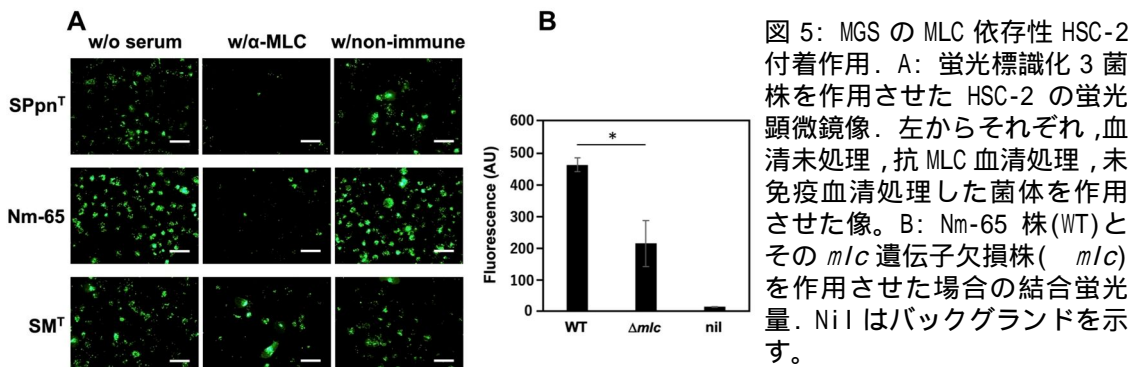


図 5: MGS の MLC 依存性 HSC-2 付着作用. A: 蛍光標識化 3 菌株を作用させた HSC-2 の蛍光顕微鏡像. 左からそれぞれ, 血清未処理, 抗 MLC 血清処理, 未免疫血清処理した菌体を作用させた像. B: Nm-65 株(WT)とその *mlc* 遺伝子欠損株(*mlc*)を作用させた場合の結合蛍光量. Nil はバックグラウンドを示す.

また, これら MLC 保有株を抗 ExD マウス血清で処理すると未免疫血清処理に比べて著しく結合性が低下し, これら 2 株の HSC-2 結合性への MLC の寄与が示された(図 5 A). さらに, Nm-65 株の *mlc* 遺伝子欠損株の HSC-2 結合性は野生株の 1/2 を下回った(図 5 B). 従って MLC は, それを保有する株の宿主細胞への付着因子として機能することが判明した.

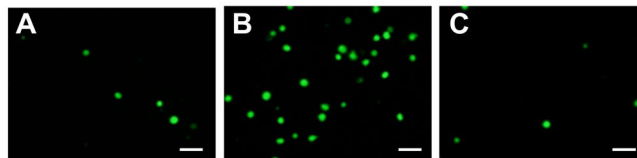


図 6: ExD-CDC(ss)によるヒト細胞間の接着促進作用. A: 未処理 THP-1, B: ExD-CDC(ss)処理した THP-1, C: ExD-ExD-CDC(ss)処理した THP-1 を反応時の結果.

(4) ExD-CDC のヒト細胞間接着促進機能: MLC が MLC 保有株のヒト細胞付着因子となることから, 類似の ExD を持つ ExD-CDC (ヒト細胞指向性 HL) でも同様な作用が示唆された. そこで, 細胞膜結合能と膜孔前駆体形成能のみを持つ変異体 ExD-CDC(ss), あるいはその ExD 欠失変異体を細胞表面に結合した THP-1 について, HepG2 への接着性を検討した. その結果, ExD-CDC(ss)を結合した THP-1 では顕著に HepG2 への接着性が高まり, その増大した接着性は



ExD を欠損すると失われたことから、ExD 依存性であった (図 6)。

(5) 総括: 本研究で、HL の中でも CDC は MGS において、分子進化による機能や構造の多様性獲得の著しさが鮮明になった。SM と SPpn では、少なくとも機能が異なるものが 3 種、すなわち典型的 4 ドメイン型 CDC (コレステロールを受容体とし、作用の動物種依存性無し)、N 末端にレクチンドメインを持つ 5 ドメイン型 CDC (ヒト型 CD59 に高親和性で、コレステロールに低親和性で結合してヒトに高指向性を示す: 遺伝子重複あるいは水平伝播を経て、異なる 2 遺伝子として存在)、及び今回明らかになった MLC が広く分布しており、株毎にこれらの分子種を異なる組み合わせで持っている。さらに興味深いことには、MLC の保有株はほぼ全ての株が、4 ドメイン型 CDC から 5 ドメイン型 CDC を合わせ持つことが、今回初めて明らかになった。MLC は、推定された 3 つの機能の内のリパーゼ活性とレクチン活性の 2 つの機能を備えた多機能性分子であり、溶血活性や細胞障害性は示さず、毒素から接着因子/定着因子として機能進化した分子であった。従って、MLC 保有株は CDC を合わせ持つ事を考え合わせると、MLC は菌体と宿主細胞の接触頻度を高めて HL 作用を補助することで MLC 保有株の病原性の向上に寄与している可能性が考えられ、HL の分子進化と MGS の病原性の関係を理解する上で新しい概念が提起された。なおリパーゼ活性については、菌体外で宿主血液中の中性脂質を資化し菌の増殖を助けているのか、宿主細胞に取り込まれて何らかの作用を及ぼすのかは不明であり、さらなる検討が必要である。また上述したように、MGS においては CDC 型の HL が HL から接着因子として分子進化していることが見出されたが MGS に分布し MLC と類似の ExD を持つ ExD-CDC(ss)にもヒト細胞間の接着を大きく亢進する能力があることが確認された。従って、ExD-CDC 分子を産生する SM 株が血中に侵入すると、血管内や血管壁での細胞凝集や血栓形成を促進する可能性があり、しかも ExD-CDC 産生株の多くが MLC も保有するので相乗的な効果も考えられた。今回用いた ExD-CDC は、感染症の可能性が高いとされるが原因不明の川崎病の患者から分離した株に由来する HL であり、川崎病の病態を考えると、川崎病と ExD-CDC 保有株との関連性は非常に興味深く社会的インパクトの大きい課題であり、その解明を目指し MLC や ExD-CDC と血管内皮細胞の相互作用の検討を進めている。

以上 本研究で HL は毒素から毒素作用と付着機能を合わせ持つ分子や付着機能と資化性酵素活性を合わせ持った分子へと進化を遂げ、それらを持つ口腔連鎖球菌、中でも MGS の病原性の強化に寄与していることが示唆された。今後、ExD-CDC や MLC の ExD が認識する糖鎖構造や標的分子を明らかにするとともに、それらの保有菌がヒトに示す病原性の分子メカニズムの全貌を明らかにしていきたい。

#### < 引用文献 >

- Whiley, R. A. *et al.*, Phenotypic differentiation of *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* strains within the “*Streptococcus milleri* group”, *J. Clin. Microbiol.*, **28**, 1990, 1497-1501
- Zbinden A. *et al.*, *Streptococcus tigurinus* sp. nov., isolated from blood of patients with endocarditis, meningitis and spondylodiscitis, *Int J. Syst. Evol. Microbiol.* **62**, 2012, 2941-2945
- 岩田洋平ら, *Streptococcus mitis* による劇症性連鎖球菌感染症の 1 例, *日本皮膚科学会雑誌*, **115**, 2005, 591-595
- Nagamune, H. *et al.*, A novel cytotoxin specific for human cells, secreted by *Streptococcus intermedius* UNS46 isolated from human liver abscess, *Infect. Immun.*, **64**, 1996, 3093-3100
- Tabata, A. *et al.*, Novel twin streptolysin S-like peptides encoded in the *sag* operon homologue of beta-hemolytic *Streptococcus anginosus*, *J. Bacteriol.*, **195**, 2013, 1090-1089
- Tabata, A. *et al.*, A streptolysin S homologue is essential for  $\beta$ -haemolytic *Streptococcus constellatus* subsp. *constellatus* cytotoxicity, *Microbiology*, **160**, 2014, 980-991
- Tabata, A. *et al.*, The diversity of receptor recognition in cholesterol-dependent cytolysins, *Microbiol. Immunol.*, **58**, 2014, 155-171
- Morales, M., *et al.*, Insights into the evolutionary relationship of LytA autolysin and Ply pneumolysin-like genes in *Streptococcus pneumoniae* and related streptococci, *Genome Biol. Evol.*, **7**, 2015, 2747-61
- Tomoyasu, T. *et al.*, Positive- and Negative-control pathways by blood components for intermedilysin production in *Streptococcus intermedius*, *Infect. Immun.* **85**, 2017, e00379-17

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Atsushi Tabata, Hisashi Ohkuni, Yasuhiko Itoh, Yoshitaka Fukunaga, Toshifumi Tomoyasu, Hideaki Nagamune	4. 巻 10
2. 論文標題 Complete genome sequence of Streptococcus mitis strain Nm-65, isolated from a patient with Kawasaki disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e01239-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/MRA.01239-20	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 Airi Matsumoto, Atsushi Tabata, Kazuto Ohkura, Hiroki Oda, Chihiro Kodama, Hisashi Ohkuni, Ayuko Takao, Ken Kikuchi, Toshifumi Tomoyasu, Hideaki Nagamune	4. 巻 65
2. 論文標題 Molecular characteristics of an adhesion molecule containing cholesterol dependent cytolysin-motif produced by mitis group streptococci	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 61-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1348-0421.12868	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 Atsushi Tabata, Hisashi Ohkuni, Haruka Hino, Takuya Saigo, Chihiro Kodama, Qing Tang, Toshifumi Tomoyasu, Yoshitaka Fukunaga, Yasuhiko Itoh, Hideaki Nagamune	4. 巻 85
2. 論文標題 Cytotoxic property of Streptococcus mitis strain producing two different types of cholesterol-dependent cytolysins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infection, Genetics and Evolution	6. 最初と最後の頁 104483
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.meegid.2020.104483	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 Miho Kobayashi, Madoka Nishimura, Mina Kawamura, Norio Kamemura, Hideaki Nagamune, Atsushi Tabata	4. 巻 64
2. 論文標題 Change in membrane potential induced by streptolysin O, a pore forming toxin: flow cytometric analysis using a voltage sensitive fluorescent probe and rat thymic lymphocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 10-22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1348-0421.12748	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 Atsushi Tabata, Takuya Yamada, Hiromi Ohtani, Kazuto Ohkura, Toshifumi Tomoyasu, Hideaki Nagamune	4. 巻 11
2. 論文標題 -Hemolytic <i>Streptococcus anginosus</i> subsp. <i>anginosus</i> causes streptolysin S-dependent cytotoxicity to human cell culture lines in vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Microbiology	6. 最初と最後の頁 1609839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20002297.2019.1609839	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18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田端厚之, 大國寿士, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 ゲノム情報から紐解く <i>Streptococcus mitis</i> Nm-65株の潜在的病原性
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 白井里菜, 田端厚之, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 S. <i>anginosus</i> が産生するストレプトリジンSに対するTHP-1の応答反応の検討
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 松本愛理, 田端厚之, 大倉一人, 児玉千紘, 大國寿士, 高尾亞由子, 菊池賢, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 ミチス群レンサ球菌が産生するコレステロール依存性細胞溶解毒素モチーフを持つ細胞接着分子の特性
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 児玉千紘, 田端厚之, 友安俊文, 高尾亞由子, 前田伸子, 長宗秀明
2. 発表標題 S. infantisが産生するコレステロール依存性細胞溶解毒素 infantilysinの特性解析
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 松本愛理, 田端厚之, 高尾亞由子, 菊池賢, 友安俊文, 前田伸子, 長宗秀明
2. 発表標題 ミチス群レンサ球菌が産生するコレステロール依存性細胞溶解毒素様の細胞接着分子
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 児玉千紘, 唐卿, 田端厚之, 高尾亞由子, 友安俊文, 前田伸子, 長宗秀明
2. 発表標題 Streptococcus infantisが産生するinfantilysinの分子特性
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 小林未歩, 田端厚之, 大國壽士, 高尾亞由子, 友安俊文, 前田伸子, 長宗秀明
2. 発表標題 Streptococcus mitisが産生する5ドメイン型CDCに対するヒト好中球様細胞の応答反応
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 松本愛理, 田端厚之, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 S. pseudopneumoniaeが産生するコレステロール依存性細胞溶解毒素様分子の特性解析
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 松本愛理, 田端厚之, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 Streptococcus pseudopneumoniaeが産生するコレステロール依存性細胞溶解毒素様の細胞接着分子
3. 学会等名 第66回トキシシンポジウム in 熊本
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 友安俊文, 富永明子, 出口真里, 有本江里, 田端厚之, 高尾亞由子, 前田伸子, 長宗秀明
2. 発表標題 Streptococcus intermediusが分泌する病原因子の特性解析
3. 学会等名 第66回トキシシンポジウム in 熊本
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田拓矢, 田端厚之, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 S. anginosus由来 Streptolysin Sホモログに対する宿主ヒト培養細胞の応答反応
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田端厚之, 松本愛理, 藤本あい, 児玉千紘, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 咽頭口腔レンサ球菌が産生する溶血毒素とその多様性
3. 学会等名 第12回細菌学若手コロッセウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本愛理, 田端厚之, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 Streptococcus pseudopneumoniaeが保有するコレステロール依存性細胞溶解毒素様分子の解析
3. 学会等名 第12回細菌学若手コロッセウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本あい, 田端厚之, 高尾亞由子, 大國寿士, 友安俊文, 前田伸子, 長宗秀明
2. 発表標題 Streptococcus mitisが産生する新規5ドメイン型コレステロール依存性細胞溶解毒素の作用特性の多様性に関する研究
3. 学会等名 第12回細菌学若手コロッセウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 児玉千紘, 田端厚之, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 Streptococcus infantisが産生するInfantilysinの作用特性の解明
3. 学会等名 第12回細菌学若手コロッセウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富永明子, 友安俊文, 田端厚之, 長宗秀明
2. 発表標題 グループIIIに属するコレステロール依存性細胞溶解毒素のCD59認識性の比較
3. 学会等名 第65回トキシシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本あい, 田端厚之, 高尾亞由子, 大國寿士, 友安俊文, 前田伸子, 長宗秀明
2. 発表標題 Streptococcus mitisが産生する新規5ドメイン型コレステロール依存性細胞溶解毒素の作用特性
3. 学会等名 第65回トキシシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本愛理, 田端厚之, 友安俊文, 長宗秀明
2. 発表標題 S. pseudopneumoniaeが保有するコレステロール依存性細胞溶解毒素様分子の解析
3. 学会等名 第65回トキシシンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	田端 厚之 (TABATA Atsushi)  (10432767)	徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(生物資源産業学域)・講師  (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	友安 俊文  (TOMOYASU Toshifumi)  (20323404)	徳島大学・大学院社会産業理工学研究部（生物資源産業学 域）・准教授     (16101)	

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