

平成 21年 5月 20日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390125
 研究課題名（和文） A 群レンサ球菌による炎症惹起メカニズムとオートファジーの調節機構の解析
 研究課題名（英文） Induction mechanism of Inflammation and autophagy by group A *Streptococcus* infection.
 研究代表者
 中川 一路（NAKAGAWA ICHIRO）
 東京大学・医科学研究所・准教授
 研究者番号：70294113

研究成果の概要：

咽頭や口腔粘膜での病原性細菌の病原性の発揮には、宿主組織への付着により生体組織に定着することから開始する。そのため、生体を広く覆う上皮や粘膜といった組織は、これらの菌の侵入を感知する最前線の組織であり、かつ最大の防御組織となっている。近年、多くの細菌種がこのような上皮組織の細胞内に侵入することが知られているが、その動態はほとんど明らかとされていない。特に、貪食系の細胞ではない上皮細胞内に取り込まれた菌が、エンドソーム・リソソームの融合システムでのみ効率的に分解されるのか否かについてはほとんど明らかとされていなかった。申請者は、宿主細胞が細胞内の菌体成分認識分子である Nalp のある分子が、細胞質内に侵入した菌の認識に重要で、かつ炎症反応の惹起の切り替えにこのシステムが機能していることを見いだした。通常の菌体成分の認識機構である Nod2 は炎症反応の惹起に重要であるが、Nod1, Nod2 そのものはオートファジーの誘導には必須ではなく、炎症反応を惹起しない Nalp4, Nalp10 がオートファジーの誘導に必須であることを明らかとした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2008年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学(含真菌学)

キーワード：A 群レンサ球菌 細胞内侵入性 菌体成分 炎症反応

1. 研究開始当初の背景

咽頭や口腔粘膜での病原性細菌の病原性の発揮には、宿主組織への付着により生体組織に定着することから開始する。そのため、生体を広く覆う上皮や粘膜といった組織は、これらの菌の侵入を感知する

最前線の組織であり、かつ最大の防御組織となっている。近年、多くの細菌種がこのような上皮組織の細胞内に侵入することが知られているが、その動態はほとんど明らかとされていない。特に、貪食系の細胞ではない上皮細胞内に取り込まれた菌が、工

ンドソーム・リソソームの融合システムでのみ効率的に分解されるのか否かについてはほとんど明らかとされていなかった。申請者は、非貪食系のこのような宿主細胞内に取り込まれたA群レンサ球菌が、通常のエンドソーム・リソソーム系以外に、細胞内の小器官などを分解する自食作用(オートファジー)を利用するという分解メカニズムを明らかとした(Nakagawa et al. Science, 2004)。その後、オートファジーから回避する赤痢菌(Ogawa et al, 2005)やIFN- γ により貪食細胞で分解を行う結核菌など(Guiterrez et al, 2005, Singh, et al, 2006)の報告が相次いでいる。

レンサ球菌種の分類学上の Type species (代表種/分類基準種)であり、かつ咽頭部粘膜が初発感染部位と考えられるA群レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*)は、近年、劇症型A群レンサ球菌感染症(TSLS)の起原菌として注目を集めている。TSLSはA群レンサ球菌による重度の敗血症、DIC様の病態を特徴とし、病態の進行が急激で死亡率も高いため、有効な治療法や予防法の確立が求められている。

そこで、本研究では、細菌の細胞質内への侵入に伴う炎症反応の惹起を、従来細胞内の検知システムと考えられていたNod1, Nod2レセプター以外のNod-like receptor群に着目し、A群レンサ球菌の侵入に伴う初期炎症反応の惹起するシステムを明らかにするとともに、細胞内への侵入に伴って誘導される細胞死の誘導メカニズムについて解析を加える(図1)。さらに、オートファジーによって分解される菌は、細胞質内で分解されることから従来のMHCクラスIIによる抗原提示だけでなく、クラスI分子を介した抗原提示を導く可能性が示唆される。そのため、これらの可能性も含め、免疫担当細胞活性化のレパトアに対するオートファジーの影響についても検討を加える。

3. 研究の方法

1. 菌体成分認識分子発現ベクターの構築と網羅的ノックダウンシステム

細菌のパターン認識を行う細胞側レセプターとして細胞外のTLR遺伝子および細胞内のnod遺伝子ファミリーが注目されているが、その詳細は明らかとされていない。そこで、各TLR遺伝子、TLR遺伝子の細胞内結合タンパクであるMyD88遺伝子、nod1遺伝子(グラム陰性菌のレセプター) nod2遺伝子(グラム陽性菌のレセプター)の変異細胞を作製してオートファゴソームの形成が起きるかどうかについて検討を加える。さらに、ヒトゲノム計画により発見されつつあるNod-like レセプター(NLR)遺伝子についてもヒト上皮細胞ライブラリーや単球由来の

ライブラリーを用いて発現系を構築する。これらの発現系については、miRNAの発現システムを用いたshRNAの発現系(miR-RNAi: Invitrogen社)を用いて、各遺伝子のノックダウンシステムを網羅的に構築する。

2. 菌体成分認識分子の変異体やノックダウンによるA群レンサ球菌感染細胞でのオートファジーの形成率の測定

上記1で作製した各遺伝子の各ドメインを欠失させた変異体の発現系も構築する。これらの変異体およびmiRNA-RNAi発現系を用いて、A群レンサ球菌細胞でのオートファジーの形成について、共焦点レーザー顕微鏡を用いた観察により、オートファゴソームの形成率、および細胞内の菌数を測定することにより、これらの菌体成分認識分子によるオートファジー形成への関与を数値化する。この方法はすでに申請者により報告されている方法に準じて行う(Nakagawa et al, 2004)。

3. 初期炎症反応の測定

A群レンサ球菌の感染細胞による初期炎症反応についての基礎的なデータを取得する。すなわち、HeLa細胞や293細胞といった上皮系の株化細胞株や、ヒト口腔粘膜・咽頭粘膜由来の上皮細胞や、マクロファージ様の株化細胞でのA群レンサ球菌での免疫反応を、IL-1 β やIL-8の産生についてはELISA法で、またNK-kBの活性化の測定については蛍光EMSA法とLuciferaseアッセイを駆使して測定する。

4. A群レンサ球菌感染細胞での菌体成分認識分子の変異体の初期炎症反応に対する影響の測定

上記3のアッセイ系を用いて各遺伝子や、その変異体、あるいはmiR-RNAiを遺伝子導入することにより測定する。この遺伝子導入については、通常はリポフェクション法を用いて行うが、遺伝子導入が困難な細胞(初代培養系の細胞やマクロファージ様の細胞株)では、pAdベクターを用いたアデノウイルス発現系、pMXベクターを用いたレトロウイルス発現系を作製してその遺伝子導入を行う。

5. A群レンサ球菌の菌体成分の抽出と炎症反応への関与

TLRの様々な機能解析の結果から、TLRを介した菌体成分の認識は、極めて厳密にコントロールされている。本研究では、炎症反応あるいはオートファジーを誘導する因子としてA群レンサ球菌の感染システムを利用するが、さらに、これらの反応に対する菌体成分を厳密に決定するために、菌体成分の様々な因子を精製して同様の反応を計

測する。そのために、平成19年度の備品として、BioLogic DuoFlow 10Fシステム(BioRad社)を申請する。

6. 菌体成分認識分子変異マウス細胞の調整とノックアウト細胞の作製

上記3で得られた知見をもとに、TLR遺伝子やNod遺伝子については、すでに報告されているノックアウトマウスを用いて、これらの細胞から各細胞(MEF細胞や上皮細胞、あるいは腹腔マクロファージ)を調整し、これらの細胞を用いてオートファジーの誘導能について解析を行う

7. A群レンサ球菌感染による細胞死誘導機構とオートファジーの関連についての解析

A群レンサ球菌は細胞内に侵入することにより細胞死を誘導する(Nakagawa et al, 2001, 2004)。しかし、その細胞死について必要な菌体側の分子については明らかとされていない。ところが、A群レンサ球菌感染により誘導されるオートファジーは、細胞内に侵入した菌が存在しても、オートファジー不全細胞では、アポトーシスの誘導は著しく抑制されることが予備実験より明らかとなっている。そこで、このアポトーシスが菌体成分由来因子により誘導され、その結果アポトーシスが誘導されるのか、あるいはオートファジーが誘導された結果細胞死に陥るのかは明らかとされていない。そこで、平成19年度の研究結果で明らかになったオートファジー誘導に関わる遺伝子群とその変異体、ノックアウト細胞を用いてA群レンサ球菌により誘導される細胞死について詳細な解析を加える。

8. 外来性遺伝子発現A群レンサ球菌の構築(次に、オートファジーにより捕獲されたA群レンサ球菌がどのような経路を経て抗原提示に至るのかについて解析を行う。A群レンサ球菌の表層抗原(Mタンパクあるいはフィブロネクチン結合タンパク質)のLPTGXモチーフおよび膜貫通領域を利用して、FLAGタグあるいはMycタグを融合タンパク質として発現させる。また、OVAといった既知の抗原遺伝子をMタンパクなどの融合タンパク質として発現させる。この発現には、A群レンサ球菌のrecAプロモーターを利用した発現ベクター(Nakagawa et al, 2001)を利用する。

9. 外来性抗原のオートファジーによる抗原提示能の比較

オートファジー不全細胞(atg5ノックアウト細胞)あるいは、Atg5-loxPマウス由来の腹腔マクロファージと、通常のマウス由来の細胞を用いて、上記2で作製した変異菌体(生菌では細胞死を誘導する可能性があるため、熱処理を加えた死菌を用いることも検討する)を貪食あるいは捕獲させる。その後、これ

らの細胞に、抗原由来ペプチドと各MHC拘束性に細胞障害性を発揮するCytotoxic細胞を用いて、それぞれの細胞に対する細胞障害性をLDHの放出をベースとしたELISA法にて測定することにより、測定する。さらに、Atg5-loxPマウスを用いたin vivoでのこれらの変異菌体の感染実験を行うことにより、マウス血液中のサイトカイン値の測定、あるいは、抗原特異的なT細胞レパトアをFACSを用いて測定することにより、オートファジーによる抗原提示の関与により、生体での免疫反応にどのような変化がでるのかについて検討を加える。以上の研究項目により、自然免疫系での分解システムとして考えられるオートファジーが炎症反応に対してどの程度関与しているのか、あるいは獲得免疫系での活性化細胞のレパトアに影響があるのか否かについての解析が可能であると考えられる。

4. 研究成果

A群レンサ球菌の感染率と細胞内での生存率

A群レンサ球菌の宿主細胞への感染率と、感染後の宿主細胞内での生存率を求めるために、細胞内の細菌数を計測した。その結果、本菌*S. pyogenes*SSI-1の細胞への侵入率はHeLa細胞に対しては10%程度、Kyse細胞、MEF細胞に対しては1%程度であった。本菌はKyse細胞と野生型のMEF-Atg5^{+/+}細胞感染後では12時間、HeLa細胞に感染後は24時間まで細胞内に生菌が検出された。オートファジーが欠損しているMEF-Atg5^{-/-}でも同様に時間経過とともに検出される菌数が減少し、12時間以降は検出されなかった。続いて、MEF細胞(Atg5^{+/+}およびAtg5^{-/-})について、*S. pyogenes* SSI-1感染後の時間経過による細胞数の変動を計測した。その結果、MEF-Atg5^{+/+}細胞では、菌の感染により細胞数が著しく減少したが、オートファジーが起こらないMEF-Atg5^{-/-}細胞では細胞数の変化が小さく、MEF-Atg5^{+/+}細胞とは異なる結果が得られた(p < 0.05)。

MEF-Atg5^{-/-}細胞ではオートファジーによるA群レンサ球菌の除去が行われなくてもかわらず、宿主細胞内から回収できた菌の数が減少していたことから、*S. pyogenes* SSI-1はオートファジーによる除去が行われるか否かに関わらず、宿主細胞から脱出していると考えられる。このようにレンサ球菌の細胞内生存率が宿主細胞によって異なる結果が得られることは、*Streptococcus agalactiae*(B群レンサ球菌)を用いた細胞内生存率の計測において、宿主細胞にマクロファージを用いた場合は感染後12時間の時点で感染前の菌数の15%が生存しているが、脳血管内皮細胞を用いた場合には

同じ時間で0.5%にまで減少するということが報告されており (Quach, D. *et al.* 2008), 本菌でも同様の傾向が見られた。しかし, 同じA群レンサ球菌であっても, 本研究と同様に野生型と欠損型のMEF細胞を用いた細胞内生存数の実験を行った場合JRS4株ではその細胞内生存数は異なり, 今回の結果ではMEF細胞に感染後3時間目では野生型の細胞を宿主に用いた場合においても, 欠損型の細胞を用いた場合においても 1×10^4 cfu から 1×10^2 cfu程度の菌が生存していたのみだったが, JRS4を用いた場合では 1×10^6 cfu が生存しており (Nakagawa, I. *et al.* 2004), 株によって宿主内における菌の生存率が大きく異なることが明らかとなった。そして, オートファジーが起こる条件下においても, オートファゴソームが確認される感染3時間目以降, 24時間程度16まで細胞内において存在が確認されたことから, 本菌はオートファジーに対抗して生存するための機構を有していると考えられた。同じA群レンサ球菌のSF310株において, 周囲の温度変化やpHに反応してそのゲノムレベルで大きく遺伝子発現を変えることが報告されており (Smoot, L.M. *et al.* 2001; Barnett, T.C. *et al.* 2007), A群レンサ球菌は, 宿主細胞内で用いる遺伝子セットを変えることで適応しているものと考えられる。これまでに結核菌や大腸菌を用いた解析で, 菌のmRNA発現量とタンパク質の発現量に相関があることが示され (Wang, R. *et al.* 2005; Cox, R.A. 2007; Sidders, B. *et al.* 2007), A群レンサ球菌においてもmRNAの発現量を測定することでタンパク質レベルでの関係を調べることができることが知られている (Chausse M.A. *et al.* 2008)。すなわち, 本菌の細胞内における生存機構を解明するためには, 本菌が宿主細胞に侵入した後, 経時的に変化する細胞内環境, 及びオートファジーの有無によりゲノムレベルでの遺伝子発現の変化を解析することが必要となる。細胞内における本菌のゲノムレベルでの遺伝子発現変化については報告がないことから, 特にマイクロアレイを用いた全ORFの発現解析が有効であると考えられる。しかし, 本菌は, 感染後細胞内の菌数が減少してしまうことから, これまでの方法では困難であった (data not shown)。そこで, 本研究では, 宿主細胞内に存在する少数の菌からRNAを抽出し, マイクロアレイを行う系の確立を行った。マイクロアレイ実験系の確立

細胞内に侵入した本菌の遺伝子発現を解析するには, 宿主細胞内から本菌のRNAを効果的に抽出する必要がある。しかし, 細胞内に少数のみ存在している本菌からRNA抽出し, マイクロアレイ解析を行う方法はこれまでに報告されていない。そこで, 本菌と同様に

細胞内侵入能を持つ*Mycobacterium tuberculosis*を用いて, 宿主細胞に感染している状態の菌からRNAを回収しているRohde *et al.* (2007)に従ってGTC bufferによる真核細胞由来のRNAを除去する方法を検討した。このGTC bufferは細胞膜, 及びRNaseを失活させる作用を持っているが, 本菌のようなグラム陽性菌の細胞壁には作用しない (Mangan, J.A. *et al.* 2002)。このbufferを処理させた後に各細胞 (4×10^4 cells) と本菌 (4×10^6 cfu) の混合試料からRNAを抽出したところ, 宿主にHeLa細胞を用いた場合では7.5 mlを, MEF細胞とKyse細胞を用いた場合では15 mlを用いた処理により宿主由来17のRNAをほぼ除くことが出来るとが分かった。そこで, 以降は上記のGTC bufferを処理した感染サンプルから, RNAを抽出することとした。本研究においては, 上記方法で各サンプルからRNAを抽出し, 増幅させた後に逆転写, 蛍光標識を行い, マイクロアレイ上のプローブにハイブリダイゼーションを行った。また, 本研究におけるマイクロアレイ用サンプルの調製を保証するために, 本菌から抽出したRNAを逆転写したサンプルに対してreal time PCRを行った結果と, 同じRNAを他のサンプルと同様に増幅させた後逆転写を行い, マイクロアレイプローブにハイブリダイゼーションを行って得られた結果とを比較した。その結果, これらの結果に相関が得られたため ($r = 0.76$), 今回用いたマイクロアレイ用試料の調製方法および解析方法は (Sidders, B. *et al.* 2007), 抽出したRNAにおける各mRNAの存在比を反映していると考えられる。予備実験として, 真核細胞を破碎した後, 真核細胞と原核細胞の混合試料からRNAを抽出し, そこから更に真核細胞由来のRNAであるpoly(A) RNAとribosomal RNAを除去することで, 本菌のみのmRNAを得る方法も試行した (Miura K. *et al.* 2008)。しかし実際に行った所, 原核細胞由来のRNAが, 真核細胞のRNAと比較すると少量しか回収できなかったため, 採用しなかった (Data not shown)。そのため, RNAを抽出後ではなく, 抽出前に宿主と細菌を分取することが, A群レンサ球菌では重要であると考えられる。今回検討を行った方法, すなわちGTC bufferを用いてRNAを回収し, 増幅する定量的なマイクロアレイ解析法は, *Listeria monocytogenes* や*Staphylococcus aureus*のような細胞侵入能を持つグラム陽性菌 (Rich, K.A. *et al.* 2003; Bigham, R.J. *et al.* 2008) においても容易に適用が可能であると考えられることから, 幅広い細胞内侵入性のグラム陽性細菌の細胞内動態解析への応用が期待される。

A 群レンサ球菌の真核細胞内での遺伝子発現

A 群レンサ球菌の宿主細胞内におけるゲノムレベルでの遺伝子発現から生存機構を解明するために、*S. pyogenes* SSI-1 の宿主細胞内での経時的な応答をマイクロアレイで解析した。そのために感染後1時間から4時間まで1時間おきに、宿主細胞に感染した本菌からRNAを回収し解析した。宿主にはヒト由来の培養細胞 (HeLa, Kyse) を用いた。コントロールには、感染前の対数増殖期 (OD₆₀₀ = 0.6) に増殖した本菌を用い、感染0時間のサンプルとした。感染1時間目から4時間目まで1時間毎に回収した本菌の遺伝子のうち、各時間において高い発現18を示したものの上位200個を比較した (200個でその時間に発現している遺伝子総発現量のおよそ60%に相当する発現量)。その結果、HeLa細胞を宿主に用いた際には128個の遺伝子が、Kyse細胞を宿主に用いた際には72個の遺伝子が感染後の全ての時間で共通に高い発現を示していた (表3, 4)。両細胞での結果に共通して発現が高かった遺伝子は52個であったが、特に細胞内での生存に重要な遺伝子を抽出するために、感染0時間でも発現の高かった遺伝子を除外すると19個であった (表5)。感染前後で共通して発現の高かった遺伝子には、リボソームタンパク質 [30S リボソームタンパク質S17 (SPs0051), S14 (SPs0055), 及び50Sリボソームタンパク質L18 (SPs0058), B (SPs0065) など] や転写制御因子 [転写開始因子IF-1 (SPs0064), Cro/C1 ファミリーに属する転写制御因子 (SPs0411), DNAポリメラーゼIII (SPs0002) など] が多く見られた。感染後でのみ、高発現を示していた19個のうち、既知のものは酸化還元酵素 (SPs0481), 転写抑制因子 (SPs0601), RNA結合タンパク質 (SPs1286) などであり、14個 (74%) は未知のタンパク質であった。各細胞内で発現が高かった遺伝子についても、HeLa細胞を用いた際の128個中76個 (59.4%), Kyse細胞を用いた際の72個中42個 (58.3%) は未知のタンパク質であった。また、両細胞での結果に共通して細胞内で高い発現を続ける病原遺伝子はなかった。続いて、感染による発現変化を見てみると、感染0時間の本菌と比較して、感染後1時間目においてその発現を0時間と比べて1.5倍以上変化させていた遺伝子数は全ORFの43% (1861個のうちの約800個) に及んでおり、2時間目と比較すると、オートファジーによる作用を受けていると考えられる3時間目、および3時間目と比較して4時間目においても10%程度の遺伝子が発現を変化させていた。全ての感染時間に共通して高い発現を示した遺伝子は、本菌の生存において重要な遺伝子であると考えられる。本菌におい

ては転写、翻訳に関わる遺伝子が他の遺伝子に比べて重要であることが分かった。また、細胞に侵入した後、初期応答段階にあると思われる感染1時間目と比べて2時間目で発現が上昇した遺伝子を抽出したところ、HeLa細胞とKyse細胞を各々宿主とした本菌で共通して発現が増加した遺伝子は80個であったが、転写・翻訳に関わるものが28個 (35%)、更にそのうちの16個はリボソームタンパク質の遺伝子だった。COGによる機能分類がなされている遺伝子 (55個) に限れば、およそ半分 (51%) は転写・翻訳に関するものであったことから、本菌の細胞内生存機構においては転写・翻訳に関わる遺伝子が重要であることが示された (表6)。A群レンサ球菌において、このように病原因子以外の遺伝子が感染に関与している例としては、最近になって炭水化物代謝に関わる遺伝子が知られるようになってきたが (Shelburne, S.A. *et al.* 2008), 今回の結果からも、本菌の感染及び細胞内における生存を理解するためには、これまで病原性への関与がないと考えられてきた細菌の生理機能をさらに解明していくことが重要だと考えられる。

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8件)

1. Maruyama, F., Nozawa, T., Aikawa, C., Sakurai, A., Nakagawa, I. Cost effective DNA sequencing and template preparation from bacterial colonies and plasmids. *J. Biosci. Bioeng.* (2009) 107: 471-473.
2. Lapirottanakul, J., Nakano, K., Nomura, R., Hamada, S., Nakagawa, I., Ooshima, T. Demonstration of mother-to-child transmission of *Streptococcus mutans* using multilocus sequence typing. *Caries Res.* (2008). 42: 466-474.
3. Ogawa, M., Nakagawa I., Yoshikawa Y., Chakraborty, T., Sasakawa S. *Streptococcus*, *Shigella* and *Listeria*-induced autophagy. *Method Enzymol.* (2008). In press.
4. Ishimaru A., Yamada, M., Nakagawa I., Sugano, S. Analysis of volatile metabolites from cultured bacteria by gas chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J. Breath Res.* (2008). In press.
5. Sakurai A., Okahashi, N., Mayuyama, F., Ooshima T., Hamada S., Nakagawa I. *Streptococcus pyogenes* degrade

extracellular matrix in chondrocyte via MMP-13. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373: 450-454. (2008).

6. Tamai, K., Tanaka, K., Nara A., Yamamoto, A., Nakagawa I., Yoshimori, T., Ueno Y., Shimosegawa T., Sugamura K. Involvement of Hrs in Destruction of Group A *Streptococcus* (GAS): Regulation of Autophagosome Maturation *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 360:721-727. (2007).

7. Kano, K., Lapirottanakul J, Nomura R, Nemoto H, Alaluusua S, Gronroos L, Vaara M, Hamada S, Ooshima T, Nakagawa I. *Streptococcus mutans* Exhibits Clonal Variation as Revealed by Multilocus Sequence Typing. *J. Clin. Microbiol.* 45: 2616-2625. (2007).

8. Kato T, Kawai S., Nakano K, Inaba H., Kuboniwa M, Nakagawa I., Tsuda K., Omori H, Ooshima, T., Yoshimori T, Amano A. Virulence of *Porphyromonas gingivalis* is altered by substitution of fimbria gene with different genotype. *Cell Microbiol.* 9:753-65. (2007).

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 丸山史人 他 比較ゲノム解析に基づく *Streptococcus mutans* の進化, 多様化機構の解明
第 81 回日本細菌学会総会 2008. 3. 26 国立京都国際会館

2. 丸山史人 他 比較ゲノム・トランスクリプトーム解析に基づく *Streptococcus mutans* および *S. pyogenes* ゲノム進化機能の解析
第 2 回細菌学若手コロッセウム Aug, 08 神奈川

3. 中川一路 他 レンサ球菌のゲノム解析に基づく進化と多様性獲得機構の解析
日本進化学会 Aug, 08 東京

4. 丸山史人 他 比較ゲノム・トランスクリプトーム解析に基づく *Streptococcus mutans* および *S. pyogenes* ゲノム進化機能の解析
特定領域「ゲノム」4 領域合同班会議 Sep. 08 兵庫

5. 大野雅幸 他 Group A *Streptococcus* transcriptome dynamics inside human cell reveals bacterial adaptation and survival against innate immune system
The 8th Awaji International forum on infection and immunity Aug, 08 兵庫

6. 野澤孝志 他 Identification of minimum structure of pathogen-associated molecular pattern and the recognition mechanism in autophagy induction against group A streptococci

The 8th Awaji International forum on infection and immunity Aug, 08 兵庫

7. 丸山史人 他 *Streptococcus mutans* および *S. pyogenes* ゲノム・トランスクリプトームからみた種分化機構の解明
ゲノム微生物学会 Mar 09 東京

8. 丸山史人 他 *Streptococcus mutans* および *S. pyogenes* ゲノム・トランスクリプトームからみた種分化機構の解明
日本細菌学会総会 Mar 09 名古屋

9. 大野雅幸 他 A 群レンサ球菌の全ゲノム発現解析に基づく細胞内生存機構の解明
日本細菌学会総会 Mar 09 名古屋

10. 野澤孝志 他 A 群レンサ球菌感染時にオートファジーを誘導する NLR ファミリーと相互作用する宿主因子の機能解析
日本細菌学会総会 Mar 09 名古屋

11. 相川知宏 他 オートファジー誘導による A 群レンサ球菌感染上皮細胞の細胞死制御機構の解析
日本細菌学会総会 Mar 09 名古屋

〔図書〕(計 0 件)

該当なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

該当なし

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 一路 (NAKAGAWA ICHIRO)
東京大学・医科学研究所・准教授
研究者番号: 70294113

(2) 研究分担者

丸山 史人 (MARUYAMA FUMITO)
東京大学・医科学研究所・特任研究員
研究者番号: 30423122

(3) 連携研究者

なし