

令和 3 年 4 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22710

研究課題名（和文）分子進化情報を活用した耐性化の可能性が低い新たな感染制御法の確立

研究課題名（英文）Investigation of novel infection control strategy based on bacterial evolutionary information

研究代表者

山口 雅也（Yamaguchi, Masaya）

大阪大学・歯学研究科・講師

研究者番号：00714536

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、細菌の進化過程を解析し、それを活用した、薬剤標的の新たな探索手法の確立を試みた。

肺炎球菌の菌体表層タンパク質について解析し、nanAとbgaAが進化的な保存性が高いことが示された。bgaA遺伝子について解析を行い、BgaAは宿主の血管傷害を引き起こすとともに血液凝固を活性化させることで病原因子として働く可能性が示された。また化膿レンサ球菌において、351株の情報を用いたゲノムワイド関連解析の結果、劇症型感染症と有意に相関する一塩基多型と遺伝子が検出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BgaAにおいて進化的に変異が制限されているコドンに着目したところ、タンパク質の構造を崩さない変異が選択されていることが示唆された。すなわち進化の保存性から酵素の機能に重要な部位が推定できる可能性が示された。

また化膿レンサ球菌において、病態と相関する遺伝的多様性が明らかになったことで、侵襲性感染症の予防や治療につながる礎となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted to establish novel strategy for identification of drug targets based on bacterial evolutionary analysis.

Our evolutionary analysis showed that among the examined pneumococcal genes, nanA and bgaA had high proportions of codon that were under significant negative selection. In addition, our in vitro and in vivo analyses indicated that BgaA works as a virulence factor via inducing vascular injury and blood coagulation.

Concerning Streptococcus pyogenes, our genome-wide association study using 351 genomes of S. pyogenes detected several genes and single nucleotide polymorphisms involved in the invasiveness.

研究分野：細菌学

キーワード：肺炎球菌 化膿レンサ球菌 分子進化 低分子阻害剤 ゲノムワイド関連解析

## 1. 研究開始当初の背景

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。耐性菌の増加により治療の選択肢が狭まっており、2050年には世界で1,000万人が感染症で死亡すると予測されている(O'Neill J. *AMR Review*, 2016)。これまで、新たな抗菌薬が登場して数年以内に耐性菌が出現しており、収益性の問題から多くの製薬会社が抗菌薬開発から撤退している(CDC, *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2013)。このようなことから、新たな抗菌薬の開発とともに、革新的な治療法・予防法の研究が世界的に求められている。

本研究では、すべての生物にあてはまる、進化がもたらす現象に着目する。ゲノム情報をもとに、遺伝子配列と、そこから翻訳されるコドン配列情報を用いて、分子系統関係と進化の選択圧を評価する。選択圧により変異が許容されていない分子は、菌の生存に重要な役割を果たしていると考えられる。選択された菌の分子について、感染時の応答変化の網羅的解析を行うとともに、薬剤標的としての可能性を検索する。これらの結果を統合することにより、ゲノム情報の比較から重要な病原因子を選出することが可能となる。また、変異が許容されていないため、必然的に薬剤標的とした場合の耐性化が生じにくいことが期待される。

## 2. 研究の目的

近年、耐性菌による感染症の蔓延が世界的な問題となっている。耐性化が強く懸念されている病原細菌の一つに、肺炎球菌が挙げられる(WHO, *WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics*, 2017)。日本においても、肺炎は2011年から死因の第3位に上昇した。肺炎球菌は、*mitis* 群に分類される口腔レンサ球菌で肺炎の主たる原因菌である。健康な小児の常在細菌として検出される一方で、高齢の重症肺炎患者の約半数から分離される。社会の高齢化が進むにつれて、感染者数は今後さらに増加することが予測される。また、同じレンサ球菌に属する、化膿レンサ球菌による劇症型感染症も大きな問題となっている。2010年まで、日本における症例数は年間100例ほどであったが、2016年には494例、2017年には速報値で573例と急激な増加傾向にある。しかし、これらの菌が重篤な疾患を引き起こす機構には不明な部分が多い。また、病態成立機構の詳細な解明には、ヒト臨床サンプルを用いた分子生物学的解析が必要であるが、そのような解析手法は確立されていない。

肺炎球菌は、遺伝を担うのがDNAであるという証明にも使われた細菌で、外来遺伝子を取り込む機構を持つ。一方で、化膿レンサ球菌は近年ゲノム編集技術に使われているCRISPR/Cas9 systemを持っており、外来遺伝子を排除する能力が高い細菌である。外来遺伝子に対して対照的な2つの病原レンサ球菌について、菌体表層に局在する分子群の進化過程における重要性を明らかにするとともに、*in vivo* 感染モデルの微量サンプルの解析手法を確立する。微量解析手法の確立は、ヒト臨床サンプルを用いた解析を行う礎となると考えられる。

## 3. 研究の方法

肺炎球菌に関して、全ゲノムが解読された28株について、グラム陽性菌に共通する細胞壁架橋モチーフであるLPXTG配列を持つタンパク質14種類を選出した。これらのタンパク質をコードする遺伝子群を選出し、多重配列整列プログラムMAFFTと遺伝子配列編集プログラムJalviewを用いて、菌株間で共通する比較可能なコドン領域を選出した。比較可能なコドン領域について、遺伝子置換モデル選択プログラムKakusan4にて進化モデルを選択し、ベイズ法による系統樹探索ソフトウェアMrBayesにて分子系統樹をそれぞれ作成した。得られた系統関係の情報と比較可能なコドン領域の配列の情報から、分子進化解析ソフトウェアHyPhyを用いて、各コドンについて正または負の選択下にあるかを統計的に算出した。その結果、LPXTGモチーフを持つタンパク質をコードする遺伝子群では、*nana*と*bgaA*が、10%以上のコドンが負の選択下にあることが示された。そこで進化的な保存性が高いが、病原性に果たす役割が不明であるβ-ガラクトシダーゼをコードする*bgaA*に着目し、解析を行った。*bgaA*遺伝子について分子系統解析を行うとともに、BgaAの立体構造において進化的に保存されている残基の位置と種類を検討した。さらに、肺炎球菌TIGR4株を親株として、相同組換えにて*bgaA*遺伝子欠失株を作製した。得られた*bgaA*遺伝子欠失株と野生株を用いて、ヒトおよびマウス全血中での菌体増殖能を検討した。また、肺上皮由来細胞A549および脳微小血管内皮細胞hBMECを用いて付着侵入試験を行った。次に野生株と*bgaA*欠失株を用いて、それぞれマウスに経静脈感染を行うことで敗血症モデルとした。

化膿レンサ球菌に関して、2011~2019年に日本で分離された*emm* 89型の劇症型感染症由来株89株、および非劇症型感染症由来株72株のゲノム配列情報を解析に使用した。ゲノムから、データベースに登録された遺伝子を特定するプログラムARIBAによりMLST分類、薬剤耐性遺伝子、病原因子の探索を行った。MLSTデータベースとしてpubMLST、薬剤耐性遺伝子データベースとしてCARD、また病原因子データベースとしてVFDBをそれぞれ使用した。さらに、日

本で分離された *emm* 89 型の 161 株に加えて、海外で分離された劇症型由来株 120 株、および非劇症型由来株 70 株の全ゲノム配列について、Multilocus sequence typing (MLST) の決定を行った。さらにパンゲノム解析プログラム Roary を用いてコアゲノムならびにパンゲノムを算出したのち、細菌ゲノムワイド関連解析プログラム Pyseer により病態と関連する一塩基多型と遺伝子の探索を行った。

#### 4. 研究成果

分子系統解析を行ったところ、他のレンサ球菌種では、一部の株が *bgaA* オルソログを持ち、多様性があるのに対して、肺炎球菌はほぼすべての株が *BgaA* を持つとともに多様性が低いことが示された。さらに、*BgaA* において進化的に変異が制限されているコドンに着目したところ、ループ構造上のプロリン残基が多く存在した。プロリンは主鎖が取れる角度が制限されているため、構造を rigid にする働きを持つ。すなわち、タンパク質の構造の安定性に寄与していると考えられる。また、活性中心を構成する残基についても進化的な保存性が高く、ポケットの構造を崩さない変異が選択されていることが示唆された。

*bgaA* 遺伝子の欠失させたところ、対数増殖期の肺炎球菌の菌体における  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性が 85%低下した。また、*bgaA* 遺伝子の欠失は、THY 培地中での菌の増殖に影響を与えなかった。得られた *bgaA* 遺伝子欠失株と野生株を用いたヒトおよびマウス全血中での菌体増殖能測定の結果、野生株と比較して *bgaA* 欠失株の増殖能は有意に低下した。付着侵入試験から、各細胞への菌体の付着率は、*bgaA* 欠失により有意に低下した。さらにマウス経静脈感染の結果、*bgaA* 欠失株感染群が、野生株感染群と比較してマウスの致死率が有意に低下した。一方で、感染後 24 時間ならびに 36 時間後にマウスの血液、脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓の菌数を比較したところ、両群に有意差は認められなかった。そこで、感染 36 時間後のマウス各臓器について HE 染色を行い、組織像を比較したところ、野生株感染群では、*bgaA* 欠失株感染群と比較して、肺や肝臓、腎臓において、顕著な血管の傷害が認められた。さらに、感染 36 時間後のマウス血液について凝固に関わる因子としてフィブリノーゲン量とプロトロンビン時間、血小板凝集能を測定した。その結果、プロトロンビン時間は非感染群、野生株感染群、*bgaA* 欠失株感染群で有意な差は認められなかった。一方で、フィブリノーゲン量は野生株感染群で、非感染群および *bgaA* 欠失株感染群よりも有意に増加した。また、野生株感染群は非感染群、*bgaA* 欠失株感染群として血小板凝集能が低下していた。

これらの結果から、*bgaA* の欠失により、*in vitro* のモデルにおいて菌の血液中での生存能、ならびに肺胞上皮細胞および血管内皮細胞への付着・侵入能が低下することが示唆された。また、*BgaA* はマウス生体内における菌の伝播には寄与しないが、宿主の血管傷害を引き起こすとともに血液凝固を活性化させることで病原因子として働く可能性が示された。

次に化膿レンサ球菌に関して、MLST 解析の結果、日本の 161 株のうち、89 株が sequence type (ST) ST101 に、また 63 株が ST646 に分類された。残り 9 株のうち 3 株が ST101、4 株が ST646 と一塩基異なる新規遺伝子型で、2 株は新規遺伝子型であった。

薬剤耐性遺伝子の解析では、サルファ剤の標的分子であるジヒドロプロテロイン酸合成酵素をコードする *folP* はすべての株で耐性となる変異を獲得していた。多剤トランスポーター遺伝子 *imrP* はほぼすべての株に存在した。また少数であるが一部の株にテトラサイクリン耐性遺伝子 *tetM* が存在した。

VFDB に基づく病原因子の遺伝子分布から、フィブロネクチン結合タンパクをコードする *fbp54*、ストレプトリジン O をコードする *slo*、外毒素をコードする *speB* などの遺伝子はすべての株が保有していた。一方で *speC* 遺伝子やデオキシリボヌクレアーゼをコードする *mf2* 遺伝子などは、一部の株で欠失していた。

世界の株を加えた MLST 解析の結果、全 351 株のうち 246 株が ST101 に分類された。日本において ST101 に次いで多い ST646 は海外で認められなかった。パンゲノム解析の結果、351 株の持つ遺伝子が 4041 種類の遺伝子に分類された。そのうち、1049 遺伝子がコア遺伝子に、2992 遺伝子がアクセサリ遺伝子に分類された。ゲノムワイド関連解析の結果、5 個の遺伝子の存在と、鉄イオントランスポーターをコードする遺伝子である *yfiZ* および *fhuD* における一塩基多型が、劇症型感染症と有意に関連した。

以上の結果から、*emm* 89 型株の ST は地域により異なる分布を示すことが明らかとなった。また、5 遺伝子の存在と、2 種類の遺伝子に存在する一塩基多型がそれぞれ劇症型感染症に相関することが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 10件）

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 H202 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 Otsuki M, Wada M, Yamaguchi M, Kawabata S, Maeda Y, Ikebe K.	4. 巻 6
2. 論文標題 Evaluation of decontamination methods of oral biofilms formed on screw-shaped, rough and machined surface implants: an ex vivo study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Implant Dent	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40729-020-00212-y	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, Takemura M, Higashi K, Goto K, Hirose Y, Sumitomo T, Nakata M, Uzawa N, Kawabata S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of BgaA as a pneumococcal virulence factor elucidated by molecular evolutionary analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Microbiol	6. 最初と最後の頁 582437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.582437	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., Takemoto N., Miyoshi-Akiyama T., Sumitomo T., Nakata M., Ikebe T., Hanada T., Yamaguchi T., Kawahara R., Okuno R., Otsuka H., Matsumoto Y., Terashima Y., Kazawa Y., Nakanishi N., Uchida K., Akiyama Y., Iwabuchi K., Nakagawa C., Yamamoto K., Nizet V., Kawabata S.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genetic characterization of Streptococcus pyogenes emm89 strains isolated in Japan from 2011 to 2019.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infect. Microbe Dis.	6. 最初と最後の頁 160-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IM9.0000000000000038	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 Yamaguchi M., Myo Win H. P., Higashi K., Ono M., Hirose Y., Motooka D., Okuzaki D., Aye M. M., Htun M. M., Thu H. M., Kawabata S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Epidemiological Analysis of Pneumococcal Strains Isolated at Yangon Children's Hospital in Myanmar via Whole-genome Sequencing-based Methods.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microb. Genomics	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) 10.1099/mgen.0.000523	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 Kataoka K., Kawabata S., Koyanagi K., Hashimoto Y., Miyake T., Fujihashi K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Respiratory FimA-specific secretory IgA antibodies upregulated by DC-ta-getting nasal double DNA adjuvant are essential for elimination of Porphyromonas gingivalis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 634923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.634923	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., Sumitomo T., Nakata M., Hanada T., Okuzaki D., Motooka D., Mori Y., Kawasaki H., Coady A., Uchiyama S., Hiraoka M., Zurich R.H., Amagai M., Nizet V., Kawabata S.	4. 巻 34
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes upregulates arginine catabolism to exert its pathogenesis on the skin surface.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 108924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108924	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 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 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 2019年
3. 雑誌名 Mol. Microbiol.	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 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 2020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

〔学会発表〕 計39件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 赤松由佳子, 赤木隆美, 住友倫子, 川端重忠, 明石満.
2. 発表標題 交互積層細胞コーティング技術を用いた三次元呼吸器モデルの構築.
3. 学会等名 第19回再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口雅也, 川端重忠.
2. 発表標題 ミャンマーで分離された肺炎球菌のゲノム情報に基づいた分子疫学解析
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 住友倫子.
2. 発表標題 レンサ球菌感染症の重症化機構の解明 新たな感染制御法の開発を目指して .
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 窪田星子, 中田匡宣, 広瀬雄二郎, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 血清型M49型Streptococcus pyogenes のCvfAは病原因子の発現と温度依存性の線毛産生に關与する.
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 住友倫子.
2. 発表標題 インフルエンザに合併する細菌性肺炎の重症化機構.
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高原悠樹, 住友倫子, 河野正充, 山口雅也, 中田匡宣, 保富宗城, 川端重忠.
2. 発表標題 肺炎球菌のニューモライシンに依存する非血行性脳伝播機構の解析.
3. 学会等名 第73回日本細菌学会関西支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 窪田星子, 中田匡宣, 広瀬雄二郎, 山口雅也, 住友倫子, 川端重忠.
2. 発表標題 Streptococcus pyogenesのCvfAと温度依存性の線毛産生機構の解析.
3. 学会等名 第73回日本細菌学会関西支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東孝太郎, 山口雅也, 中田匡宣, 武部克希, 住友倫子, 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結晶構造解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野誠之, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 東孝太郎, 竹本訓彦, 秋山徹, 住友倫子, 池辺忠義, 山口貴弘, 河原隆二, 奥野ルミ, 大塚仁, 松本裕子, 寺島祐司, 賀澤優, 中西典子, 内田薫, 秋山由美, 岩淵香織, 中川力, 山本一成, 川端重忠.
2. 発表標題 emm89型化膿レンサ球菌による侵襲性感染症のゲノム配列に基づく発症機構の解明.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Yukako Akamatsu, Takami Akagi, Tomoko Sumitomo, Shigetada Kawabata, Mitsuru Akashi.
2. 発表標題 交互積層細胞コーティング技術を用いた三次元肺上皮・気道モデルの構築.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口雅也, Hpoo Pwint Myo Win, 大野誠之, 東孝太郎, 広瀬雄二郎, Mya Mya Aye, Moh Moh Htun, Hlaing Myat Thu, 川端重忠.
2. 発表標題 ミャンマーで分離された肺炎球菌のシーケンス情報を用いた遺伝子プロファイリングとパンゲノム解析.
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 住友倫子.
2. 発表標題 細胞接着分子を標的とする病原性レンサ球菌の感染戦略.
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021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 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(Temperature-dependent pilus production of <i>Streptococcus pyogenes</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 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 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 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 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 $\alpha$ -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 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 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 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

〔図書〕 計2件

1. 著者名 山口雅也, 川端重忠 (監修: 落合邦康)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 325 (うち7ページ)
3. 書名 第III編 第3章 肺炎と微生物叢. (ヒト常在菌叢と生理機能・全身疾患)	

1. 著者名 Nakata M., Kawabata S.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Humana	5. 総ページ数 417 (うち10ページ)
3. 書名 Detection of Fibronectin-Binding Proteins of Streptococcus pyogenes Using Ligand Blot Analysis. In: Proft T., Loh J. (eds) Group A Streptococcus. Methods in Molecular Biology	

〔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/>  
 科研費研究成果トピックス  
[https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/37\\_topics/index.html](https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/37_topics/index.html)

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	住友 倫子  (Sumitomo Tomoko)  (50423421)	大阪大学・歯学研究科・講師   (14401)	
研究分担者	中田 匡宣  (Nakata Masanobu)  (90444497)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授   (17701)	
研究分担者	広瀬 雄二郎  (Hirose Yujiro)  (90788407)	大阪大学・歯学研究科・特任研究員   (14401)	

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			
米国	カリフォルニア大学サンディエゴ校			
インド	マドラス大学			
その他の国・地域	台湾大学			