

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：82801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08346

研究課題名(和文) 結核菌の生菌特異的な宿主細胞に対する細胞傷害活性の解析

研究課題名(英文) Analysis of the host cell death induced by the infection of Mycobacterium tuberculosis bacilli

研究代表者

瀧井 猛将 (Taki i, Takemasa)

公益財団法人結核予防会 結核研究所・抗酸菌部・主任研究員

研究者番号：80244573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では結核菌生菌特異的な宿主細胞傷害活性について活性因子の精製と細胞死の解析を行った。細胞傷害活性は感染細胞の培養上清の濾液中にも認められることから各種カラムを用いた細胞傷害活性因子の精製を進め、LC-MS/MSの結果からMascot検索し、RD1領域にコードされているESX-1から分泌される因子が推定された。RD1欠損株では細胞傷害活性が減弱したことからRD1領域が細胞傷害活性に重要な役割を果たしていることが示された。結核菌生菌による細胞死の解析では、パイロトーシスの特徴であるcaspase-1依存性であり、炎症性サイトカインの産生を伴う細胞死であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結核菌は他の病原体のような毒素や宿主細胞に侵入するための酵素類や運動性を持たず、その病原性についての詳細は未だ不明な点が多い。本研究では研究者が見出した結核菌感染による細胞死は生菌特異的に起こること、および、病原性のない結核ワクチン(BCG)では細胞死が誘導されないことから、結核菌の病原性の解明に繋がることを期待出来る。

得られた成果は、新たなワクチンの抗原や抗結核薬の薬剤標的として医薬品開発への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study the partial purification of cytotoxic factors was conducted from the culture filtrate of M. tuberculosis bacilli (MTB) infected human lung fibroblasts. From the mascot research using the data of LC/MS/MS analysis the several factors secreted from ESX-1, type VII secretion system encoded in RD1 region on the genome of MTB, were predicted. BCG vaccine strains, which were known to lose RD1 region, and RD1 MTB showed partial cytotoxicity to human fibroblasts. These results suggested that RD1 region would be responsible to the toxicity. Next, the mechanism of the host cell death caused by MTB infection was investigated. The cytotoxicity was inhibited by caspase-1 specific inhibitor and the amount of inflammatory cytokines in the supernatants of MTB infected cells suggested that the mechanism of the host cell death induced by MTB could be pyroptosis.

研究分野：細胞生物学

キーワード：結核菌 細胞傷害活性 型分泌装置 カスパーゼ パイロトーシス 炎症性サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

結核菌強毒株 *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv と種々のヒト由来細胞株を共培養すると生菌特異的に宿主細胞死が誘導される株 (A549;肺上皮細胞, MRC-5;肺線維芽細胞) があることを見出している(*J Interferon Cytokine Res.*, 2001). この細胞死は生菌特異的であることから, 結核菌の病原性との関連が示唆された. また, 本活性は菌の宿主細胞内での生存数に相関があり, 抗菌薬の薬剤感受性試験法や新規抗結核薬のスクリーニング法への応用も報告している(*Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 2005). さらに感染宿主細胞からの IL-1 産生と宿主細胞内での菌の生存と抗酸化関連分子関連と Th1 型サイトカインの誘導との関連についても検討している.

抗酸菌は宿主細胞が産生する酸化物質に対して抵抗する様々な仕組みを備えている. その中でもカタラーゼ(KatG)やスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)のような活性酸素種を無毒化する酵素がよく知られている(Takii, *Kekkaku*, 2015). 宿主細胞傷害活性と宿主細胞内での菌の生存について関連を調べるために, 菌の抗酸化酵素の活性と感染宿主細胞からのサイトカイン産生能を測定した. ウシ型結核菌の弱毒株 BCG の中には亜株が存在していることが知られている(Behr, *et al.*, *Science*, 1999). また, 亜株間で免疫誘導活性に違いがあることを我々の研究で明らかにしていることから(Hayashi, *et al.*, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2009), BCG 亜株間でのカタラーゼ活性と SOD 活性を検討したところ SOD 活性には大きな差がなく, カタラーゼ活性に差が認められ, 宿主細胞内での生存についても抗酸化活性が高い亜株の方が宿主細胞内での生存数は多く, IL-1, IL-12, TNF- α 等の Th1 サイトカインの産生誘導能と宿主細胞生存能に相関が見られた. 一方, 免疫抑制系のサイトカインである IL-10 の誘導には逆相関が見られたことから, 宿主細胞内の生存能は単に感染宿主からの Th1 型サイトカイン産生誘導だけではなく, 細胞傷害性 T 細胞へ抗原提示能も増強されることが示唆された(*Microbiol. Immunol.*, 2015). 以上のように, 本現象は単に感染細胞だけでなく, 組織レベル, 個体レベルに対する菌の毒性とも関係することが予想され, その機構の詳細を解明することは, 結核の病原性の解明に繋がると考えている.

2. 研究の目的

細胞傷害活性はヒト型結核菌(*M. tuberculosis*)やウシ型結核菌(*Mycobacterium bovis*)では強く, *M. bovis* の弱毒ワクチン株である BCG では弱い. ゲノム解析結果, BCG ワクチン株には共通して RD1 領域が欠損していることが知られている (Behr, *et al.*, *Science*, 1999). RD1 領域には結核菌のVII型分泌装置の1つである ESX-1 がコードされている. また, 同じVII型分泌装置の ESX-5 と合わせて結核菌の病原性に関する因子の分泌に関与していると考えられており, 結核菌生菌によるヒト線維芽細胞株に対する細胞傷害活性におけるVII型分泌装置の関与について

検討を行った。先行研究(*J Interferon Cytokine Res.*, 2001)では臨床分離株の株間で細胞傷害活性に差が観られたことから 結核菌の臨床分離株のゲノム解析からの病原性因子の探索も試みた。

また、近年細胞死にはアポトーシスやネクローシスに加えて第三の細胞死として炎症性サイトカインの産生を伴う細胞死であるパイロトーシスが他の感染症で報告されていることから、結核菌感染による宿主細胞死についてパイロトーシスを解析する阻害剤を用いて再検討した。

3. 研究の方法

(1) 菌株と遺伝子欠損株の作製： *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 25618, ATCC から購入した。*M. tuberculosis* H₃₇Rv ΔRD1 株は Dr. David Sherman (Univ. of Washington) から供与を受けた。各菌株は Middlebrook 7H9 Broth / 0.25 % Tween 80 / 10% ADC 培地にて培養した。ESX-5 欠損株の作製には pKO(Kan)(Addgene)ベクターによる遺伝子相同組換え法を用いた。

(2) 細胞傷害性およびパイロトーシスの解析：宿主細胞死はクリスタルバイオレット染色法で行った。細胞傷害活性は細胞毒性測定キット（同仁化学）で測定した。mRNA 発現は RNase protection assay (BD Pharmingen) で測定した。インターロイキン(IL)-6, IL-8 遺伝子の活性化はレポーター遺伝子を用いて測定した。caspase-1, 3 活性の阻害にはペプチドを用いた。培養上清中のサイトカイン量は ELISA 法 (BD Biosciences) で測定した。各種の測定方法は製品に添付された方法に従って行った。

(3) ゲノム解析

ゲノム DNA の抽出は、Isoplant (ニッポンジーン) を用いて行い、NGS 解析用のライブラリーは QIASeqFX kit (QIAGEN) で作成した。ゲノム情報 (FASTQ ファイル) は NGS 装置 (MiSeq, Illumina 社製) で取得した。ゲノム情報の解析は TGS-TB (国立感染症研究所), もしくは CLC Genomics Workbench で行った。

(4) 細胞傷害活性因子の精製：ヒト肺由来線維芽細胞株 MRC-5 細胞, もしくはヒト末梢血を M-CSF でマクロファージに分化誘導した M-Mφ に *M. tuberculosis* H₃₇Rv を MOI 10-50 で感染させ, 3-4 日間培養後, 培養液を 0.22μm のフィルターでろ過し, 菌体の混入を除いた。培養濾液を ODS(C-18) カラム (TOSOH TSKgel Octadecyl-2PW) にアセトニトリル 0-75% の勾配で 1 分毎に分画し, 各画分を MRC-5 の細胞傷害活性を指標に活性画分を特定した。各画分に含まれるタンパク性因子を MS ライブラリーにより推定した。各画分の抗菌活性についてはコロニーアッセイにより活性を検定した。

4. 研究成果

結核菌による細胞傷害活性は感染した宿主細胞の培養液の濾過にも認められることから、感染細胞の培養濾液から傷害活性物質の精製を進めた。LC-MS/MS の結果から Mascot 検索し、濾

液中には抗菌ペプチド類や結核菌のVII型分泌装置によって排出される基質成分が含まれていることが示唆された。

培養濾液は結核菌に対して弱い抗菌活性をもつことから、抗菌ペプチドが含まれていることは結果と符合する。宿主細胞死はワクチン株 BCG では弱いことから、BCG で欠損しているVII型分泌装置(ESAT-6 secretion system 1, ESX-1)による病原因子により誘導されることが推察された(*J Interferon Cytokine Res.*, 2001)。RD1 結核菌を用いたところ細胞傷害活性の抑制が見られたが、完全には回復しないことから別の経路の関与が示唆された。他の分泌装置の ESX-5 も病原因子の輸送に関係していることが報告されていることから、現在、ESX-5 の遺伝子欠損株を用いた研究が現象の解明に有用であると考えられ作製中である。

パイロトーシスの特徴は caspase-1 依存的な細胞死と細胞死に伴う炎症性サイトカイン産生である。結核菌が感染した線維芽細胞株の細胞死は caspase-1 阻害剤により阻害され、細胞死と並行して炎症性サイトカインの IL-6, IL-8 の産生が誘導されていたことから、パイロトーシスが誘導されることが示唆された。

サルモネラ感染におけるパイロトーシスの研究では、パイロトーシスは感染の場の消去と免疫系を活性化することで感染防御に働くと考えられている。結核菌感染においても MRC-5 以外のヒト肺由来細胞株や上皮細胞株 A549 でも観察されることから、肺胞近傍での炎症反応の増強と持続的な炎症反応による慢性期の病態に関与していることが推察される。

1,000 株を超える日本を中心にアジア地域で分離された結核菌のゲノム解析を行っている中で、ある地域で流行している菌株に特異的なゲノム変異があることや薬剤耐性関連遺伝子に今までに報告のない変異を見出した (Iwamoto, *et al.*, *PLoS One*, 2019, Takii, *et al.*, *Sci. Rep.*, 2020)。一方、地域流行株の解析(Izumi, *et al.*, *BMJ Open*, 2019)から、高伝播性の株の存在も推定され、これらの株の遺伝子変異と細胞生物学的な病原性との関連については、今後解析を予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Minakata Tomokazu, Nakano Yoshio, Tamura Shinobu, Kazuki Yamanishi, Hayakawa Kana, Hayakawa Takahiro, Oota Takayuki, Fuzimoto Tokuzou, Yamano Yukiko, Takii Takemasa	4. 巻 59
2. 論文標題 Tuberculous Spondylitis Caused by Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 733 ~ 737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.3288-19	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 Maeda Ryo, Ito Tatsuya, Tagami Tatsuaki, Takii Takemasa, Ozeki Tetsuya	4. 巻 42
2. 論文標題 Development of Dried Emulsion/Mannitol Composite Microparticles through a Unique Spray Nozzle for Efficient Delivery of Hydrophilic Anti-tuberculosis Drug against Alveolar Macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1846 ~ 1853
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b19-00368	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 Takii Takemasa, Seki Kouhei, Wakabayashi Yasutaka, Morishige Yuta, Sekizuka Tsuyoshi, Yamashita Akifumi, Kato Kengo, Uchimura Kazuhiro, Ohkado Akihiro, Keicho Naoto, Mitarai Satoshi, Kuroda Makoto, Kato Seiya	4. 巻 9
2. 論文標題 Whole-genome sequencing-based epidemiological analysis of anti-tuberculosis drug resistance genes in Japan in 2007: Application of the Genome Research for Asian Tuberculosis (GReAT) database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49219-5	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 Izumi Kiyohiko, Murase Yoshiro, Uchimura Kazuhiro, Kaebeta Aya, Ishihara Keiko, Kaguraoka Sumi, Takii Takemasa, Ohkado Akihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Transmission of tuberculosis and predictors of large clusters within three years in an urban setting in Tokyo, Japan: a population-based molecular epidemiological study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e029295 ~ e029295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-029295	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 Iwamoto Tomotada, Murase Yoshiro, Yoshida Shiomi, Aono Akio, Kuroda Makoto, Sekizuka Tsuyoshi, Yamashita Akifumi, Kato Kengo, Takii Takemasa, Arikawa Kentaro, Kato Seiya, Mitarai Satoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Overcoming the pitfalls of automatic interpretation of whole genome sequencing data by online tools for the prediction of pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0212798	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 Takadama Shunsuke, Nakaminami Hidemasa, Takii Takemasa, Noguchi Norihisa	4. 巻 94
2. 論文標題 Identification and detection of USA300 methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones with a partial deletion in the ccrB2 gene on the type IV SCCmec element	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 86 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.016	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 Masafumi Takeno, Shinya Kitagawa, Junpei Yamanaka, Mayumi Teramoto, Haruka Tomita, Naohiro Shirai, Saotomo Itoh, Shigeaki Hida, Kazuichi Hayakawa, Kikuo Onozaki, Takemasa Takii	4. 巻 41(6)
2. 論文標題 5-Hydroxy-2-methylpyridine Isolated from Cigarette Smoke Condensate Aggravates Collagen-Induced Arthritis in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 877-884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00982	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 前田伸司、藤原永年、山本三郎、瀧井猛将	4. 巻 92(5)
2. 論文標題 反復配列(VNTR)分析を利用した結核菌とBCG推定の可能性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 感染症学雑誌	6. 最初と最後の頁 705-709
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 Iwamoto Tomotada, Murase Yoshiro, Yoshida Shiomi, Aono Akio, Kuroda Makoto, Sekizuka Tsuyoshi, Yamashita Akifumi, Kato Kengo, Takii Takemasa, Arikawa Kentaro, Kato Seiya, Mitarai Satoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Overcoming the pitfalls of automatic interpretation of whole genome sequencing data by online tools for the prediction of pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0212798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0212798	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 Kohno K, Itoh S, Hanai A, Takii T, Fujiwara T, Onozaki K, Tsuji T, Hida S.	4. 巻 497(2)
2. 論文標題 Identification of matrix metalloproteinase 9-interacting sequences in staphylococcal superantigen-like protein 5.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 713-718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.02.138	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 村瀬良朗、大角晃弘、渡辺ゆう、神楽岡澄、石原恵子、誉田千晶、内村和弘、前田伸司、瀧井猛将、石川信克	4. 巻 92(5)
2. 論文標題 都市部における来日外国人と地域住民間の結核感染動態に関する分子疫学研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 結核	6. 最初と最後の頁 431-439
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 Itoh S, Takii T, Onozaki K, Tsuji T, Hida S	4. 巻 485
2. 論文標題 Identification of the blood coagulation factor interacting sequences in staphylococcal superantigen-like protein 10	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 201-208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.02.053.	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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 中山真央, 安田直美, 谷口恵一, 長谷川倫宏, 大原直也, 伊藤佐生智, 肥田重明, 小野寄菊夫, 瀧井猛将
2. 発表標題 結核菌感染によるヒト肺由来線維芽細胞の細胞死とインフラマソーム活性化の関連性の解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山真央, 安田直美, 谷口恵一, 長谷川倫宏, 大原直也, 伊藤佐生智, 肥田重明, 小野寄菊夫, 瀧井猛将
2. 発表標題 結核菌によるヒト肺由来線維芽細胞株における細胞死の解析
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山真央, 安田直美, 谷口恵一, 長谷川倫宏, 田中崇裕, 櫻田紳策, 大原直也, 伊藤佐生智, 肥田重明, 小野寄菊夫, 瀧井猛将
2. 発表標題 結核菌によるヒト肺線維芽細胞の細胞死の解析
3. 学会等名 第31回微生物シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takemasa Takii, Saotomo Itoh, Shigeaki Hida and Kikuo Onozaki
2. 発表標題 The cell death of lung fibroblasts by live Mycobacterium tuberculosis bacilli infection specifically induces inflammatory cytokines
3. 学会等名 FEMS 2019 meeting, 8th Congress of European Microbiologist (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧井 猛将
2. 発表標題 結核分子疫学研究における全ゲノム解析の役割
3. 学会等名 第94回日本結核病学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiichi Taniguchi, Yuji Miyatake, Saki Suda, Daisuke Hayashi, Shouta Ogawa, Haruka Tomita, Miki Tokuda, Saburo Yamamoto, Kikuo Onozaki, Takemasa Takii
2. 発表標題 Comparable study between BCG Tokyo 172 type I and type II against Oxidative Stress
3. 学会等名 Keystone Symposia, Tuberculosis: Translating Scientific Findings for Clinical and Public Health Impact (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧井 猛将、御手洗 聡、岩本 朋忠、吉田 志緒美、五十嵐 ゆり子、近松 絹代、青野 昭男、慶長 直人、大角 晃弘、黒田 誠、加藤 誠也
2. 発表標題 アジア結核菌ゲノムデータベース (Genome Research for Asian Tuberculosis; GReAT) の構築
3. 学会等名 第93回日本結核病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Horita, Saotomo Itoh, Naoya Ohara, Tetsuya Yagi, Kenji Ogawa, Shinji Maeda, Kei Nishimori, Nagatoshi Fujiwara, Yasutaka Goto, Toshio Yamazaki, Shigeaki Hida, Kikuo Onozaki, Takemasa Takii
2. 発表標題 Contribution of arginine deiminase pathway to the acid tolerance response in Mycobacterium avium substrains avium and hominissuis
3. 学会等名 ASM Microbe 2018 (General Meeting of American Society for Microbiology) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安田直美、若林靖貴、宮林亜希子、前田伸司、藤原永年、大角晃弘、山本三郎、瀧井猛将
2. 発表標題 結核菌遺伝子型別法の結核菌と BCG の鑑別への応用
3. 学会等名 第30回微生物シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Maeda, Nagatoshi Fujiwara, Saburo Yamamoto and Takemasa Takii
2. 発表標題 Retrospective Study for Estimation of Mycobacterium bovis BCG Based on Variable Number Tandem Repeated Location
3. 学会等名 International BCG Symposium, BCG 110 years after its conception (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧井猛将、宮竹佑治、谷口恵一、伊藤佐生智、大原直也、前山順一、林 大介、山本三郎、肥田重明、小野崎菊夫
2. 発表標題 Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172 sub-type間での酸化ストレス応答の差違の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧井猛将、谷口恵一、長谷川倫宏、森重雄太、田中崇裕、櫻田紳策、小野寄菊夫
2. 発表標題 結核菌生菌特異的な宿主細胞傷害活性の解析
3. 学会等名 第29回微生物シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森重雄太、瀧井猛将
2. 発表標題 MALDI-TOF MSを用いた迅速かつ簡便な結核菌のピラジナミド感受性試験法
3. 学会等名 第29回微生物シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keiichi Taniguchi, Yuji Miyatake, Saki Suda, Daisuke Hayashi, Shouta Ogawa, Haruka Tomita, Miki Tokuda, Saburo Yamamoto, Kikuo Onozaki, Takemasa Takii
2. 発表標題 Comparable study between BCG Tokyo 172 type I and type II against Oxidative Stress
3. 学会等名 The 52nd US-Japan Mycobacteria Panel Meeting 2018 in Niigata, Japan. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧井猛将、御手洗聡、森重雄太、加藤健吾、山下明史、関塚剛史、大角 晃弘、慶長直人、黒田誠、加藤誠也
2. 発表標題 2007 年に全国から収集した結核菌株の全ゲノム解析
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 白崎かおり、中山 真彰、橘 理人、山本三郎、瀧井猛将、岡部真裕子、阿戸 学、上岡 寛、大原 直也
2. 発表標題 BCG Rv3405c による Rv3406 の遺伝子発現抑制機構の解析
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 山下明史、岩本朋忠、関塚剛史、村瀬良朗、加藤健吾、瀧井猛将、御手洗聡、吉田志緒美、加藤誠也、黒田誠
2. 発表標題 TGS-TB に実装した結核菌薬剤耐性マーカーの in silico 検出ツールの感受性予測精度の検証
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 瀧井猛将、堀田康弘、大原直也、小川賢二、八木哲也、前田伸司、藤原永年、山崎利雄、西森 敬
2. 発表標題 Mycobacterium avium の酸性環境下での適応能に関する研究
3. 学会等名 第91回結核病学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村瀬良朗、大角晃弘、関塚剛史、渡部ゆう、神楽岡澄、石原恵子、誉田千晶、辰巳由里子、黒田誠、瀧井猛将、石川信克
2. 発表標題 複合オフィスビルで発生した結核集団発生事例における結核菌の全ゲノム解析
3. 学会等名 第28回微生物シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 安田直美、前田伸司、山本三郎、瀧井猛将
2. 発表標題 結核菌の型別検査で実施されているVNTR法とマルチプレックス法を組み合わせた結核 / BCG鑑別の試み
3. 学会等名 第171回日本結核病学会関東支部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀧井猛将、御手洗聡、岩本朋忠、慶長直人、吉田志緒美、土方美奈子、高木明子、関航平、若林靖貴、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、加藤健吾、関塚剛史、山下明史、黒田 誠、加藤誠也
2. 発表標題 アジアの結核菌のゲノムデータベース "GReAT" の構築Construction of the Asian Tuberculosis whole genome sequence database, named as "GReAT"(Genome Research for Asian Tuberculosis)
3. 学会等名 第90回日本細菌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akifumi Yamashita, Kengo Kato, Tomotada Iwamoto, Tsuyoshi Sekizuka, Yoshiro Murase, Takemasa Takii, Satoshi Mitarai, Seiya Kato, Makoto Kuroda
2. 発表標題 Prediction Tool for Drug-resistant Genetic Marker Based on Whole Genome Sequence of TB (結核菌全ゲノム薬剤耐性マーカー検出と感受性予測法の構築)
3. 学会等名 第90回日本細菌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川翔大、山本龍二、堀田康弘、中山 真彰、大原直也、瀧井猛将
2. 発表標題 Mycobacterium aviumの酸性環境下でのアルギニンデヒドロゲナーゼの活性化機構の解析
3. 学会等名 第87回実験結核研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村庄平, 白崎かおり, 中山真彰, 藤原永年, 和田崇之, 瀧井猛将, 山本三郎, 岡部真裕子, 阿戸学, 小崎弘貴, 竜門亜矢子, 大原直也
2. 発表標題 BCG Tokyo 172-1に存在するサブポピュレーションI型とII型に関する新たな知見
3. 学会等名 第87回実験結核研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田秀雄, 小林一司, 小松美和, 岩崎智子, 高田恵理, 渡瀬博俊, 広松恭子, 大角晃弘, 村瀬良朗, 瀧井猛将, 石川信克
2. 発表標題 留置場における初発結核患者死亡から1年後に発覚した結核の集団感染事例
3. 学会等名 第92回結核病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村瀬良朗, 前田伸司, 岩本朋忠, 瀧井猛将, 御手洗聡
2. 発表標題 核菌型別分析における精度保証
3. 学会等名 第92回結核病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀧井猛将, 御手洗聡, 岩本朋忠, 慶長直人, 吉田志緒美, 土方美奈子, 高木明子, 関航平, 若林靖貴, 近松絹代, 青野昭男, 村瀬良朗, 加藤健吾, 関塚剛史, 山下明史, 黒田 誠, 加藤誠也
2. 発表標題 Asian tubercle whole genome sequence database, "Genome Research for Asian Tuberculosis, GReAT"
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 瀧井猛将	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本結核病学会	5. 総ページ数 7
3. 書名 結核分子疫学における全ゲノム解析の役割	

1. 著者名 瀧井猛将	4. 発行年 2019年
2. 出版社 臨床と微生物	5. 総ページ数 2
3. 書名 BCG 110 years after its conception (Institute Pasteur de Lille)に参加して	

1. 著者名 瀧井猛将(分担)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 公益財団法人 結核予防会 結核研究所	5. 総ページ数 9
3. 書名 結核分子疫学調査の手引き 第一版	

〔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