

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19643

研究課題名(和文)細菌性髄膜炎の発症につながる新規細菌伝播経路と感染制御法の探索

研究課題名(英文) Exploration of a novel dissemination route for development of therapeutic strategies against bacterial meningitis

研究代表者

川端 重忠 (Kawabata, Shigetada)

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号：50273694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：鼻腔内に定着する細菌は、血行性に血液脳関門を介して髄膜へ伝播し、細菌性髄膜炎を発症させると推察されている。本研究では、肺炎球菌が鼻腔から非血行性に脳内へ到達するかについて解析を行った。中耳炎由来の肺炎球菌 EF3030株をマウスの鼻腔内に感染させ、肺炎球菌性髄膜炎感染モデルとした。脳組織ホモジネート中の菌数の測定と病理組織解析により、肺炎球菌は細胞溶解毒素 Pneumolysin の産生に依存して、脳の嗅球から大脳、小脳に向かって侵入するという現象を発見した。

以上の結果から、鼻粘膜上皮に定着した肺炎球菌は嗅神経経路を介して脳組織へ非血行性に伝播することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細菌性髄膜炎の治療では、髄液移行性が高い抗菌薬の静脈内投与が推奨されている。しかし、致死率や後遺症発生率は依然として高い。本研究では、鼻腔内に定着した肺炎球菌が嗅神経経路を介して脳組織へ非血行性に伝播する現象を証明した。本研究結果は、抗菌薬投与方法の見直しや鼻粘膜投与型ワクチンの開発など、細菌性髄膜炎の発症機構に基づく予防・治療法の提案につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Bacterial meningitis is considered to be caused by bacteremia, and then leads to blood-brain barrier disruption and dissemination of bacteria into the central nervous system. To investigate the mechanism by which *Streptococcus pneumoniae*, a colonizer of the nasopharynx, spreads to brain tissue, we utilized strain EF3030, clinically isolated from otitis media, for construction of a murine infection model. While neither bacteremia nor pneumonia was observed in this model, pneumococci were isolated from the frontal olfactory bulb, caudal cerebrum, and cerebellum. Notably, deletion of the *ply* gene encoding pneumolysin markedly compromised the ability of the organisms to disseminate into brain tissue. Taken together, our findings indicate that pneumolysin allows *S. pneumoniae* to disseminate from the nasopharynx into brain tissue in a non-hematogenous manner via the olfactory nerve pathway.

研究分野：細菌学

キーワード：レンサ球菌 細菌性髄膜炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細菌性髄膜炎はくも膜下腔内の急性化膿性感染症であり、緊急対応を要する疾患“neurological emergency”として位置づけられている。新規抗菌薬療法や迅速検査法の開発にもかかわらず、本疾患による死亡率は世界的に依然として高い。生存者には高頻度に重篤な後遺症が残るため、極めて予後が不良な中枢神経系感染症である。鼻咽腔や口腔の常在細菌が血流を介して髄腔内に到達し、脳実質に炎症が波及すると推察されている。また、観血的歯科処置などに起因する歯源性菌血症が本疾患に関与する症例も数多く報告されており、感染性心内膜炎と同様に歯科診療に際しても注意を要する疾患の一つである。しかし、上気道粘膜から血流中に侵入する細菌の脳組織への組織指向性を決定づける因子、ならびに、極めて堅牢な物理バリアである血液脳関門を細菌が突破し、急激に血管原性浮腫を形成する機構は不明であり、病態生理に基づく新たな迅速検査法や治療法の開発が望まれている。

我々はこれまで、口腔鼻咽頭領域に定着するレンサ球菌が、局所バリアの破綻および宿主免疫の回避を経て、遠隔組織で侵襲性疾患を惹起する分子機構を明らかにしてきた (Yamaguchi *et al.*, 2017. *Virulence*, 8: 1576; Honda-Ogawa *et al.*, 2017. *J Biol Chem*, 292: 4244; Sumitomo *et al.*, 2016. *Sci Rep*, 6: 20069; Nakata *et al.*, 2011. *J Biol Chem*, 286: 37566)。しかし、培養細胞を用いた血液脳関門モデルと敗血症マウスモデルによる解析の過程において、血管壁を裏打ちする脳血管内皮細胞に感染性を示さない多数の髄膜炎由来菌株を認めていた。また、堅牢なバリアである血液脳関門の突破に寄与する決定的な細菌因子はこれまで同定されていなかった。

### 2. 研究の目的

細菌性髄膜炎は、致死率が 20% 前後の予後不良な感染性神経疾患である。特に、肺炎球菌性髄膜炎では、生存者の約 30% に感音性難聴などの脳神経障害や認知機能障害、片麻痺などの後遺症を残す。本疾患は、鼻咽頭粘膜に常在する細菌が血行性に髄膜へ播種することで発症すると推察されているが、患者血液検体の約 40% において細菌が検出されないことが報告されている。我々は、細菌性髄膜炎の発症にはしばしば上気道炎が先行するという報告と、肺炎球菌性髄膜炎の致命率は急性中耳炎や副鼻腔炎の合併と相関することを示す疫学データに着目し、鼻咽腔に定着した肺炎球菌は血液脳関門を介さず、嗅上皮中の嗅神経の軸索もしくは周囲腔を介して直接的にくも膜下腔に到達すると考えた。

本研究では、肺炎球菌が嗅上皮中の嗅神経の軸索を介して、直接的に脳内の嗅球や脳幹に到達するメカニズムを培養細胞モデルおよびマウスモデルで解析するとともに、肺炎球菌が産生する病原因子による鼻粘膜バリア傷害と細菌伝播機構の関連を検証した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 使用菌株

中耳炎由来の肺炎球菌 EF3030 株 (血清型19F) もしくは 菌血症由来の肺炎球菌 TIGR4 株 (血清型4) を使用した。また、コンピテント刺激ペプチドを用いた相同組換えにより、各株の Pneumolysin (PLY) をコードする *ply* 遺伝子欠失株を作製した。

## (2) マウス感染実験

6 週齢の Balb/c 雌マウス (日本エスエルシー) の鼻腔内に肺炎球菌 ( $10^7$  cfu) を感染させた。感染 1, 3, 7, 14, 21, 28 日後に, 鼻腔組織, 嗅球, 大脳, 小脳, および肺を採取し, 各組織ホモジネートと血液中における菌数を測定し, 細菌の脳内伝播を評価した。

## (3) 免疫組織化学染色, ヘマトキシリン・エオジン染色

経鼻感染 3 日後に採取した脳組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液に浸漬させ, 4℃ で一晩固定した。パラフィン包埋したサンプルから切片を作製し, 脱パラフィン処理と抗原賦活化処理を行った。ブロッキング処理した後, 一次抗体として, 肺炎球菌莢膜型別用免疫血清 19 型 (デンカ生研), または抗嗅覚マーカータンパク質 (和光純薬) と反応させた。洗浄後, 二次抗体として, Alexa Fluor 488 標識抗ウサギ IgG 抗体 (Thermo Fisher Scientific) または Alexa Fluor 594 標識抗ヤギ IgG 抗体と反応させた。DAPI (Thermo Fisher Scientific) により核を蛍光染色した。また, 脱パラフィン後のサンプルは洗浄し, ヘマトキシリン染色液とエオジン染色液で染色した。封入後, 蛍光顕微鏡で観察した。

## (4) 肺炎球菌による上皮バリアの傷害

正常ヒト鼻粘膜上皮細胞の細胞数に対して, 菌体が 1:10 になるように培養液に加え, 2 時間感染させた。未付着菌体を PBS で 3 回洗浄した後, 10% FBS 含有 MEM を添加し, さらに培養した。所定時間感染後の細胞を PBS で 3 回洗浄した後, 6% 2-メルカプトエタノール含有 Laemmli ゲルローディングバッファーで溶解した。細胞ライセートを SDS-PAGE で展開し, PVDF 膜へ転写した。ブロッキング操作後, 抗ヒト E-カドヘリン抗マウス抗体 (Thermo Fisher Scientific) を反応させた。二次抗体として, HRP 標識抗マウス IgG 抗体 (Thermo Fisher Scientific) を用い, ECL 試薬 (Thermo Fisher Scientific) と医療用レントゲンフィルムにより検出を行った。

肺炎球菌の菌体もしくは培養上清をプロテアーゼ阻害剤 (Sigma) で処理した後, 細胞間接着分子である E-カドヘリンの組換え体 (R&D) と反応させた。組換え体の分解は抗 E-カドヘリン抗体 (R&D systems) を用いたウエスタンブロット法で解析した。

## 4. 研究成果

### (1) 肺炎球菌は PLY 依存的に非血行性に脳組織へ伝播する

中耳炎由来の肺炎球菌 EF3030 株をマウスの鼻腔内に感染させ, 脳および肺組織ホモジネートの菌数測定を行った。感染 1 日後の肺組織からは感染菌数の 0.1% 程度の生菌数が検出されたが, 感染 3 日以降の肺組織への肺炎球菌の定着は認められなかった。また, 感染 3 日後におけるマウス肺の病理組織解析より, 肺炎の病態は観察されなかった。感染 1 日~28 日後のマウス血液中において, 肺炎球菌は検出されなかった。これらの結果から, 肺炎球菌は非血行性に脳組織に伝播することが示唆された。

Pneumolysin (PLY) は肺炎球菌が産生するコレステロール依存性の細胞溶解毒素であり, 肺胞-毛細血管バリアを破綻させることにより, 肺炎の重症化に寄与することが報告されている (Lim *et al.*, 2007. *Immunity*, 27: 349)。そこで, EF3030 株を親株として, *ply* 遺伝子欠失株を作製し, PLY が肺炎球菌の脳への伝播に及ぼす影響を検討した。感染 1, 3, 7, 14, 21, 28 日後において, 野

生株と *ply* 欠失株の鼻腔内への定着菌数に有意差は認められなかったが、嗅球、大脳、および小脳への伝播能は *ply* 遺伝子の欠失により著しく低下した。また、病理組織解析結果より、経鼻感染させた肺炎球菌は、脳の前頭部（嗅球）から小脳に向かって侵入することが明らかになった。そこで、組換え PLY を経鼻投与した 24 時間後に、マウスに *ply* 欠失株を経鼻感染させた結果、野生株と同程度の脳伝播能が認められた。以上の結果から、鼻粘膜上皮に定着する肺炎球菌は、PLY 依存的に嗅神経経路を介して、脳組織に伝播することが示唆された。

## (2) 肺炎球菌の菌体表層分子は E-カドヘリンを分解する

正常ヒト鼻粘膜上皮細胞に肺炎球菌を感染させ、感染細胞における細胞間接着分子の発現を解析した結果、鼻粘膜上皮のバリア機能を担う E-カドヘリンの発現量の低下を認めた。そこで、肺炎球菌の培養上清画分もしくは菌体表層画分と E-カドヘリンの細胞外ドメインに対する組換え体を反応させ、E-カドヘリンの分解を検討した。複数の臨床分離株について、菌体表層画分による E-カドヘリンの分解が認められた。菌体表層画分による E-カドヘリンの分解はプロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche) の添加により抑制された。以上の結果から、肺炎球菌は菌体表層に発現する分子のプロテアーゼ活性により上皮バリアの機能維持に重要な E-カドヘリンを分解し、鼻粘膜上皮バリアを破綻させることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Domon H, Hiyoshi T, Maekawa T, Yonezawa D, Tamura H, Kawabata S, Yanagihara K, Kimura O, Kunitomo E, Terao Y.	4. 巻 63
2. 論文標題 Antibacterial activity of hinokitiol against both antibiotic-resistant and-susceptible pathogenic bacteria that predominate in the oral cavity and upper airways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiol. Immunol.	6. 最初と最後の頁 213-222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1348-0421.12688	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, 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 Okamoto M, Ali M, Komichi S, Watanabe M, Huang H, Ito Y, Miura J, Hirose Y, Mizuhira M, Takahashi Y, Okuzaki D, Kawabata S, Imazato S, Hayashi M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Surface pre-reacted glass filler contributes to tertiary dentin formation through a mechanism different than that of hydraulic calcium-silicate cement.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Clin. Med.	6. 最初と最後の頁 E1440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm8091440	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 <i>Streptococcus pyogenes</i> controlled by <i>Nra</i> regulator translational efficiency.	5. 発行年 2020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 <i>Streptococcus pneumoniae</i> 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

1. 著者名 Yamaguchi M, Goto K, Hirose Y, Yamaguchi Y, Sumitomo T, Nakata M, Nakano K, Kawabata S.	4. 巻 2
2. 論文標題 Identification of evolutionarily conserved virulence factor by selective pressure analysis of <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun. Biol.	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 Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, Motooka D, Nakamura S, El Hussien MA, Katayama J, Maeda Y, Nakata M, Hamada S, Standley DM, Hayama M, Shikina T, Inohara H, Kikutani H.	4. 巻 143
2. 論文標題 Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Allergy Clin. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1163-1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.07.006	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 Radhakrishnan D, Yamaguchi M, Kawabata S, Ponnuraj K.	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 Int. Biol. Macromol.	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 Kurosawa M, Oda M, Domon H, Isono T, Nakamura Y, Saitoh I, Hayasaki H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y.	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 Microbiol. Immuno.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirose Y, Funahashi Y, Matsukawa Y, Majima T, Yamaguchi M, Kawabata S, Gotoh M, Yamamoto T.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Domon H, Nagai K, Maekawa T, Oda M, Yonezawa D, Takeda W, Hiyoshi T, Tamura H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y.	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 Front. Immunol.	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 Ota C, Morisaki H, Nakata M, Arimoto T, Fukamachi H, Kataoka H, Masuda Y, Suzuki N, Miyazaki T, Okahashi N, Kuwata H.	4. 巻 86
2. 論文標題 Streptococcus sanguinis noncoding cia-Dependent Small RNAs negatively regulate expression of type IV pilus retraction ATPase PilT and biofilm formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infect. Immun.	6. 最初と最後の頁 e00894-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00894-17	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 Nagai K, Domon H, Maekawa T, Oda M, Hiyoshi T, Tamura H, Yonezawa D, Arai Y, Yokoji M, Tabeta K, Habuka R, Saitoh A, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y.	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) 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 -

1. 著者名 Kurosawa M, Oda M, Domon H, Isono T, Nakamura Y, Saitoh I, Hayasaki H, Yamaguchi M, Kawabata S, Terao Y.	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 Microb. 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Isenring J, Kohler J, Nakata M, Frank M, Jans C, Renault P, Danne C, Dramsi S, Kreikemeyer B, Oehmcke-Hecht S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus endocarditis isolate interferes with coagulation and activates the contact system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Virulence	6. 最初と最後の頁 248-261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21505594.2017.1393600	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 Ogawa T, Hirose Y, Honda-Ogawa M, Sugimoto M, Sasaki S, Kibi M, Kawabata S, Ikebe K, Maeda Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Composition of salivary microbiota in elderly subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18677-0	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 Kriebel K, Hieke C, Muller-Hilke B, Nakata M, Kreikemeyer B.	4. 巻 9
2. 論文標題 Oral biofilms from symbiotic to pathogenic interactions and associated disease-Connection of Periodontitis and Rheumatic arthritis by peptidylarginine deiminase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.00053	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 Sumitomo T, Mori Y, Nakamura Y, Honda-Ogawa M, Nakagawa S, Yamaguchi M, Matsue H, Terao Y, Nakata M, Kawabata S.	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 -

〔学会発表〕 計42件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 4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 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 Streptococcus pyogenes).
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 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 <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 -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, 鶴澤成一, 川端重忠.
2. 発表標題 肺炎球菌の -ガラクトシダーゼBgaAI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 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重症化機構.
3. 学会等名 第73回日本細菌学会東北支部総会 (招待講演)
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



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 2019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ヒドロゲナーゼ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 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 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長瀬賢史、住友倫子、中田匡宣、川端重忠、岡本成史
2. 発表標題 インフルエンザウイルスとStreptococcus sanguinis の共感染による肺炎発症メカニズムの解析.
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 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 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, 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, 川端重忠, 仲野和彦
2. 発表標題 肺炎球菌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働く
3. 学会等名 第56回小児歯科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口雅也, 広瀬雄二郎, 後藤花奈, 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 $\alpha$ -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 (Role of pneumococcal $\alpha$ -helix protein PfbA in the evasion of phagocytosis)
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, 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 Sumitomo T
2. 発表標題 Streptococcus pyogenes translocates across epithelial barrier via intercellular junction degradation
3. 学会等名 The 14th Japan-Korea International Symposium on Microbiology 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Nakata M, Kawabata S.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 10
3. 書名 Group A Streptococcus Methods and Protocols (Editors: Proft T, Loh J)	

〔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ホームページ <a href="https://web.dent.osaka-u.ac.jp/mcrbio/index.html">https://web.dent.osaka-u.ac.jp/mcrbio/index.html</a>
--

## 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	中田 匡宣  (Nakata Masanobu)  (90444497)	大阪大学・歯学研究科・准教授    (14401)	
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	山口 雅也  (Yamaguchi Masaya)  (00714536)	大阪大学・歯学研究科・助教    (14401)	