

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	病原性細菌のゲノム情報を応用した細菌感染特異的オートファジー誘導による感染防御法の開発
研究機関・ 部局・職名	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
氏名	中川 一路

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成25年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	82,000,000	82,000,000	0	82,000,000	82,000,000	0	0
間接経費	24,600,000	24,600,000	0	24,600,000	24,600,000	0	0
合計	106,600,000	106,600,000	0	106,600,000	106,600,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	24,584,657	27,923,453	20,977,882	0	73,485,992
旅費	218,765	2,187,328	1,913,864	0	4,319,957
謝金・人件費等	0	89,266	0	0	89,266
その他	1,822,253	1,104,713	1,177,819	0	4,104,785
直接経費計	26,625,675	31,304,760	24,069,565	0	82,000,000
間接経費計	3,993,806	13,373,299	7,232,895	0	24,600,000
合計	30,619,481	44,678,059	31,302,460	0	106,600,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
蛍光測定ミニフルオロメーター	TBS-380 E6090	1	577,500	577,500	2011/3/10	東京医科歯科大学
GS junior Bench Top system		1	14,698,950	14,698,950	2011/3/30	東京医科歯科大学
NimbleGen MS 200 Microarray Scanner		1	7,875,000	7,875,000	2011/3/30	東京医科歯科大学
NimbleGen Hybridization System 4		1	1,050,000	1,050,000	2011/3/30	東京医科歯科大学
サーバー	Power Edge T410	1	732,000	732,000	2011/8/22	東京医科歯科大学
セルアナライザー		1	9,269,400	9,269,400	2011/11/8	東京医科歯科大学
DELL カスタマイズサーバー	Power Edge T410	1	999,900	999,900	2012/3/1	東京医科歯科大学
超低温フリーザー	MDF-U33V- PJ-	1	1,501,500	1,501,500	2012/8/22	東京医科歯科大学
全自動洗浄機	G7883LAB	1	1,348,662	1,348,662	2012/9/11	東京医科歯科大学
顕微鏡デジタル	AxioCam MRc5	1	787,500	787,500	2013/3/18	東京医科歯科大学

5. 研究成果の概要

細菌感染特異的に誘導されるオートファジーを利用して効率的な細菌感染制御法を開発する目的で、A群レンサ球菌の網羅的なゲノム解析を通じた病原性獲得機構の解明、細菌感染特異的に誘導されるオートファジーの分子機構の解析を行った。その結果、レンサ球菌属では、ファージの獲得によって菌の病原性が変化すること、ファージの獲得はCRISPRにより制御されることが明らかとなった。また、細菌感染特異的に制御されるオートファジーの誘導には、菌の特定の因子により宿主細胞内のRab9A、Rab23などが活性化されることが必要であることが明らかとなった。

本研究によって明らかとなった新規流行株の予測をさらに大規模に行うことが可能であれば、新規流行株に対応した特異性の高い効果的なワクチンの開発や、抗生物質に頼っている現在の治療法についても耐性菌の出現が少ない特異的な治療法の開発につながるだけでなく、罹患患者数の減少、医療費の削減といった社会的・経済的な問題解決にも繋がると考えている。

課題番号	LS041
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	病原性細菌のゲノム情報を応用した細菌感染特異的オートファジー誘導による感染防御法の開発
	Development of a new therapeutic strategies by bacterial-induced autophagy based on the genome information
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
	Tokyo Medical and Dental University・Graduate School of Medical and Dental Science・Professor
氏名 (下段英語表記)	中川 一路
	Ichiro Nakagawa

研究成果の概要

(和文):

細菌感染特異的に誘導されるオートファジーを利用して効率的な細菌感染制御法を開発する目的で、A 群レンサ球菌の網羅的なゲノム解析を通じた病原性獲得機構の解明、細菌感染特異的に誘導されるオートファジーの分子機構の解析を行った。その結果、レンサ球菌属では、菌の病原性が変化に関わるファージの獲得は CRISPR により制御されること、また、細菌感染特異的に制御されるオートファジーの誘導には、菌の特定の因子により宿主細胞内の Rab9A, Rab23 などが活性化されることが必要であることが明らかとなった。これらの結果は、細菌種特異的な防御機構を制御できることを示しており、細菌感染症に対する新たな治療法の糸口となる。

(英文):

Group A streptococcus (GAS), also known as *Streptococcus pyogenes*, is a gram-positive, β -hemolytic bacterium that is also a fermentative and facultative anaerobe. GAS causes a variety of diseases in humans, including acute infections (i.e., pharyngitis, pyogenic skin infections, toxic shock syndrome, and severe necrotizing fasciitis) and post-infectious sequelae (glomerulonephritis and rheumatic fever). Moreover, GAS is one of the most highly prevalent bacterial pathogens and has a global distribution. The relative incidence of GAS disease varies with both locale and season.

様式21

S. pyogenes possesses clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/Cas systems that can restrict horizontal gene transfer (HGT) including phage insertion. Therefore, it was of interest to examine the relationship between CRISPR and acquisition of prophages in *S. pyogenes*. Although two distinct CRISPR loci were found in *S. pyogenes*, some strains lacked CRISPR and these strains possess significantly more prophages than CRISPR harboring strains. We also found that the number of spacers of *S. pyogenes* CRISPR was less than for other streptococci. The demonstrated spacer contents, however, suggested that the CRISPR appear to limit phage insertions. In addition, we found a significant inverse correlation between the number of spacers and prophages in *S. pyogenes*. It was therefore suggested that *S. pyogenes* CRISPR have permitted phage insertion by lacking its own spacers. Interestingly, in two closely related *S. pyogenes* strains (SSI-1 and MGAS315), CRISPR activity appeared to be impaired following the insertion of phage genomes into the repeat sequences. Detailed analysis of this prophage insertion site suggested that MGAS315 is the ancestral strain of SSI-1. As a result of analysis of 35 additional streptococcal genomes, it was suggested that the influences of the CRISPR on the phage insertion vary among species even within the same genus. Our results suggested that limitations in CRISPR content could explain the characteristic acquisition of prophages and might contribute to strain-specific pathogenesis in *S. pyogenes*.

Autophagy mediates the degradation of cytoplasmic contents in the lysosome and plays a significant role in immunity. We identified the small GTPases Rab9A and Rab23 as novel autophagy regulators during Group A streptococcus (GAS) infection. Rab9A was recruited to GAS-containing autophagosome-like vacuoles (GcAVs) after autophagosomal maturation and its activity was required for GcAV enlargement and eventual lysosomal fusion. GcAV enlargement appeared to be related to homotypic fusion of GcAVs with Rab9A. Rab23 was recruited to GAS-capturing forming autophagosomes. Knockdown of Rab23 expression decreased both LC3- and Atg5-positive GAS formation and caused the accumulation of LC3-positive structures that did not associate with intracellular GAS. It was suggested, therefore, that Rab23 is required for GcAV formation and is involved in GAS targeting of autophagic vacuoles. Furthermore, knockdown of Rab9A or Rab23 expression impaired the degradation of intracellular GAS. Therefore, our data reveal that the Rab9A and Rab23 GTPases play crucial roles in autophagy of GAS. However, neither Rab9A nor Rab23 were localized to starvation-induced autophagosomes. Not only Rab9A but also Rab23 was dispensable for starvation-induced autophagosome formation. These findings demonstrate that specific Rab proteins function at distinct steps during autophagy in response to GAS infection.

1. 執行金額 106,600,000 円
(うち、直接経費 82,000,000 円、間接経費 24,600,000 円)
2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成25年3月31日
3. 研究目的

病原性細菌の進化は、ヒトという環境に適応して自らの生息環境を広げるために絶え間なく起きている。このような環境の変化に対応するため、細菌は、自らの遺伝子を長い年月の間に進化させる同時に、外来性の遺伝子、すなわち自らが持っているだけでなく、外界から遺伝子を取り込むことによりその遺伝子レパートリーを広げてきたと考えられている。このような病原性細菌の進化の過程は、そのゲノム情報を広範囲に比較検討することにより、これまでその細菌が進んできた進化の過程を垣間見ることができる。上記の A 群レンサ球菌を例に挙げても、同じレンサ球菌属で保存されている遺伝子領域は 60%程度に過ぎず、残りの 40%は、その菌に特異的な遺伝子が存在している。すなわち、このような種特異的な遺伝子群の機能に着目することにより、その種特異的な感染の特異性を明らかにすることができる。実際、このような遺伝子群には、ワクチン候補となるような表層抗原群が多数含まれているが、このような表層抗原は、外界からの様々な刺激により菌株特異的な変異が起りやすく、現時点ではワクチン候補としては現実的ではない。そのため、その菌の生育に必要不可欠であり、かつ宿主の認識機構に特異的なターゲットを選択することが効果的な治療法を開発するための必要条件である。本研究では、病原性細菌の進化について、特にある種にのみ保存されている遺伝子群をバイオインフォマティクスの観点から明らかにすると共に、その機能を詳細に解明すること、および、そのような細菌種に特異的な感染におけるオートファジーの誘導機構を解明することを目的とする。

4. 研究計画・方法

本研究では、病原性細菌の進化について、特にある種にのみ保存されている遺伝子群をバイオインフォマティクスの観点から明らかにすると共に、その機能を詳細に解明すること、および、そのような細菌種に特異的な感染におけるオートファジーの誘導機構を解明することを目的として、以下の点について解析する。そのため、本研究では、病原細菌の遺伝子発現の環境因子に着目した解析と、宿主応答、特にオートファジーの誘導メカニズムの解析を下記の研究テーマについて解析を行っていく。

1. レンサ球菌属での全ゲノム解析と比較ゲノム解析

病態の異なるA群レンサ球菌の臨床分離株（90株）を行い、既にゲノムが明らかとなっている菌株も含めてその比較ゲノム解析を行う。

- (1) A群レンサ球菌に保存されているプロファージ領域の解析および各病原性遺伝子の分布
- (2) CRISPR領域の解析は、各菌株が保持しているCas遺伝子群の分布およびスペーサー領域を集中的に解析する。特に、スペーサー領域については、各スペーサー領域をntデータベース、ウイルスデータベースなどに総当たりで検索することにより、CRISPR/Casシステムがどのような外来性遺伝子を排除するのかについて解析を行う。
- (3) 各菌株の系統解析については、従来知られているemmタイピングだけでなく、上記のスペーサー解析、病原遺伝子のSNPs解析なども含めて統合的に系統解析を行う。

2. 細菌感染特異的オートファジーに必須な遺伝子群の解析。

現在までに用いているA群レンサ球菌感染細胞でのオートファジーや、既知のオー

トファジー誘導分子群について、細菌感染特異的な誘導メカニズムに関与している特異的因子の抽出を行う。これは各遺伝子のドメイン欠失体の強発現系やノックダウン発現系を用いて、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。また、これらの動態をより詳細に観察するため、それぞれの感染の時空間的な遺伝子発現の動態について、リアルタイムPCRを用いた解析により、より詳細に遺伝子発現を解析する。

3. 宿主細胞内での遺伝子発現の網羅的解析系

宿主細胞内での菌の動態を明らかにするため、細菌全ORFを網羅的に解析することが可能なcDNAアレイ、タイリングアレイを作成して、各菌の細胞内での遺伝子発現を時空間的に解析する。候補となった病原遺伝子（群）については、遺伝子破壊株の作成、あるいはレギュロンの制御発現系を用いて、これらの遺伝子群の*in vitro*での発現様式を解析する。また、細菌の遺伝子制御メカニズムを統御すると考えられる二成分制御系やレギュレーターについてもその遺伝子破壊株を作成することにより、宿主細胞内での動態を詳細に明らかにする。

4. 病原遺伝子破壊株を用いたオートファジー誘導メカニズムの解明

細菌感染特異的に誘導されるオートファジーに関与する分子群の変異体やドメイン欠失体を用いて、生理的に誘導されるオートファジーとの分子メカニズムとの比較検討を行いながら、誘導に関わる細菌側の因子・細胞側の因子の同定を行う。また、細胞側の因子は、そのKOマウスの作成に着手する。細菌感染特異的なオートファジーの誘導による感染防御能の解析

5. レンサ球菌属によるオートファジーの誘導因子の同定

これは、現在までに明らかとなっているオートファジーの誘導因子だけでなく、各菌の生体内での遺伝子発現に基づいたプロファイリングにより得られた因子を応用して、感染のどの時期にもっとも効果的にオートファジーを誘導して菌の排除を行えるのか、また各段階での免疫誘導機構（炎症反応の誘導、サイトカインの誘導、多型核白血球の誘導など）や、自然免疫レセプターとの関連にも留意しながら、オートファジーの菌体成分による誘導についての解析を行う。また、情動的に得られた知見を元にして、レンサ球菌だけでなく、他属の感染症への応用を念頭に、他菌種の感染モデル、特に腸内感染症や皮膚感染症を引き起こす菌についてもその防御機構を明らかにする。

5. 研究成果・波及効果

本研究により、以下の成果を得た。

(1) A群レンサ球菌の多株比較ゲノム解析

A群レンサ球菌の病原性の獲得には、外来性遺伝子であるファージの関与が極めて大き

いことが明らかとなった。これまで、A群レンサ球菌の疫学的な解析では、表層抗原であるMタンパク質の遺伝子型を用いたemmタイピングが用いられてきたが、A群レンサ球菌のゲノム内に保持されているプロファージおよびファージに対する免疫機構であるCRISPR領域に着目することにより、これまで知られていたのとは全く異なる系統解析が可能となった。CRISPR/Casシステムは、これまでファージなどの外来性遺伝子の排除メカニズムの点だけが強調されてきたが、単に排除するだけではなく、特定の菌に特定のファージのみを感染させる制御機構として機能していることが明らかとなり、スペーサー領域を解析することで、現在流行している株から将来に流行する可能性のある株を予測することが可能となると考えている。

(2) 全ゲノム発現プロファイルによる感染特異的遺伝子群の同定

A群レンサ球菌では細胞内に侵入時に大きくその発現プロファイルが代わり、特定の遺伝子群のみの発現が増加することが明らかとなった。これは、宿主細胞への付着・侵入・細胞内でのそれぞれのステージにおいて大きくその遺伝子発現を変化させることが明らかとなった。そのため、その各ステージ特異的な遺伝子発現を抑制する、あるいは、その遺伝子のみをターゲットとした新規治療薬の開発が可能となると考えられる。残念ながら、本研究では、A群レンサ球菌感染で最も問題となる劇症型疾患の原因となる因子については同定ができなかった。これは、劇症型感染症由来株では、ゲノム上に散在する多数の遺伝子発現制御因子に変異が入っており、単一の因子あるいは遺伝子群のみでは説明ができないことが原因である。また、遺伝子発現制御因子に関わる因子が多いため、支配下になる遺伝子数が数百に上るため、現時点では原因となる特定の遺伝子を明らかにするには至っていない。この点については、今後、劇症型株で見られる変異を導入することにより1因子ごとに解析していく予定としている。

(3) 細菌感染特異的オートファジーの誘導に関わる因子の同定

細菌感染特異的に誘導されるオートファジーについては、これまで様々な報告があるが、特定の菌に特化した誘導システムについては見つかっていない。飢餓誘導におけるオートファジーについては、その分子メカニズムが明らかになってきているが、細菌感染とはその誘導メカニズムが大きく異なると推察される。そこで、本研究では、「細胞内に侵入するが、オートファジーの誘導が起こらない」細菌の変異株の分離を行うことで、それに変わる宿主細胞内の因子を明らかとすることを目的とした。その結果、細菌感染時のオートファゴソーム形成に関わる宿主因子として新たにRab9A, Rab23を同定した。Rab9Aは、代替性オートファジー形成に必須な因子として既に報告されているが、Atg5欠損細胞で認められる因子であるため、正常な細胞におけるオートファゴソーム形成についてはその関連性は明らかとなっていなかった。また、Rab23については、その詳細なメカニズムについては明らかとなっていない。これらのRabタンパク質は、細菌感染に特異的なオートファジー誘導に関わり、特にオートファゴソーム形成の初期および末期にオートファゴソームに局在し、またドミナントネガティブ変異体の発現により細胞

様式21

内での菌の分解が著しく阻害されることから、細菌感染の誘導時に必須な因子としての機能が明らかとなった。これらの因子の制御機構を明らかとすることで、細菌感染特異的なオートファジーを誘導が可能となり、新たな感染症治療法の開発に繋がると考えている。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 16 件	(掲載済み一査読有り) 計 15 件 1. Nozawa T, Furukawa N, Aikawa C, Watanabe T, Haobam B, et al. (2011) CRISPR Inhibition of Prophage Acquisition in <i>Streptococcus pyogenes</i> . PLoS ONE 6(5): e19543. doi:10.1371/journal.pone.0019543 2. Nakano K, Hokamura K, Taniguchi N, Wada K, Kudo C, Nomura R, Kojima A, Naka S, Muranaka Y, Thura M, Nakajima A, Masuda K, <u>Nakagawa I</u> , Speziale P, Shimada N, Amano A, Kamisaki Y, Tanaka T, Umemura K, Ooshima T. The collagen-binding protein of <i>Streptococcus mutans</i> is involved in haemorrhagic stroke. Nat Commun. 27;2:485. (2011) 3. Nagahama M, Itohayashi Y, Hara H, Higashihara M, Fukatani Y, Takagishi T, Oda M, Kobayashi K, <u>Nakagawa I</u> , Sakurai J. Cellular vacuolation induced by <i>Clostridium perfringens</i> epsilon-toxin. FEBS J. 278(18):3395-407. (2011) 4. Watanabe T, Maruyama F, Nozawa T, Aoki A, Okano S, Shibata Y, Oshima K, Kurokawa K, Hattori M, <u>Nakagawa I</u> , Abiko Y. Complete genome sequence of the bacterium <i>Porphyromonas gingivalis</i> TDC60, which causes periodontal disease. J Bacteriol. 193(16):4259-60. (2011) 5. Yamato K, Egawa N, Endo S, Ui-Tei K, Yamada T, Saigo K, Hyodo I, Kiyono T, <u>Nakagawa I</u> . Enhanced specificity of HPV16 E6E7 siRNA by RNA-DNA chimera modification. Cancer Gene Ther. 18: 587-97 (2011) 6. Nozawa, T., Furukawa, N., Aikawa, C., Watanabe, T., Haobam, B., Kurokawa, K., Maruyama, F., <u>Nakagawa I</u> . CRISPR inhibitor of prophage acquisition in <i>Streptococcus pyogenes</i> . PLoS One. 6:6(5): e19543. (2011) 7. T. Izumo, F. Izumi, <u>Nakagawa I</u> , Y. Kitagawa, H. Shibata, S. Hamada, Y. Kiso. Influence of <i>Lactobacillus pentosus</i> S-PT84 ingestion on the mucosal immunity of healthy or <i>Salmonella</i> Typhimurium-infected mice. Biosci. Microflora. 30: 27-35, (2011) 8. S. Endo, K. Yamato, S. Hirai, T. Morikawa, K. Fukuda, H. Suzuki, M. Abei, I. <u>Nakagawa I</u> . Hyodo. Potent in vitro and in vivo antitumor effects of MDM2 inhibitor nutlin-3 in gastric cancer cells. Cancer Sci. 102: 605-613 (2011) 9. Okura M, Takamatsu D, Maruyama F, Nozawa T, <u>Nakagawa I</u> , Osaki M, Sekizaki T, Gottschalk M, Kumagai Y, Hamada S. "Genetic Analysis of Capsular Polysaccharide Synthesis Gene Clusters from All Serotypes of <i>Streptococcus suis</i> : Potential Mechanisms for the Generation of Capsular Variation." Appl Environ Microbiol. 79(8):2796-806 (2013) 10. Minegishi K, Aikawa C, Furukawa A, Watanabe T, Nakano T, Ogura Y, Ohtubo Y, Kurokawa K, Hayashi T, Maruyama F, <u>Nakagawa I</u> , Eishi Y. "Complete Genome Sequence of <i>Propionibacterium acnes</i> Isolate from sarcoidosis patient." Genome Announc. 1(1). pii: e00016-12. (2013) 11. Ogawa M, Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, <u>Nakagawa I</u> , Mochizuki M. "Broad-range
----------------	---

	<p>real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis." Jpn J Ophthalmol. 56(6):529-35 (2012)</p> <p>12. Nozawa T, Aikawa C, Goda A, Maruyama F, Hamada S, <u>Nakagawa I</u> "The small GTPases Rab9A and Rab23 function at distinct steps in autophagy during Group A <i>Streptococcus</i> infection." Cell Microbiol. 14(8):1149-65. (2012)</p> <p>13. Aikawa C, Furukawa N, Watanabe T, Minegishi , Furukawa A, Eishi Y, Oshima K, Kurokawa K, Hattori M, Nakano K, Maruyama F**, <u>Nakagawa I</u> and Ooshima T "Complete Genome Sequence of the serotype k <i>Streptococcus mutans</i> LJ23." J Bacteriol.194(10):2754-5.(2012)</p> <p>14. Okada K, Roobthaisong A, <u>Nakagawa I</u>, Hamada S, Chantaroj S. "Genotypic and PFGE/MLVA analyses of <i>Vibrio cholerae</i> O1: geographical spread and temporal changes during the 2007-2010 cholera outbreaks in Thailand." PLoS One Vol.7(1):e30863 (2012)</p> <p>15. Aoki A, Shibata Y, Okano S, Maruyama F, Amano A, <u>Nakagawa I</u>, Abiko Y. "Transition metal ions induce carnosinase activity in PepD-homologous protein from <i>Porphyromonas gingivalis</i>." Microb Pathog. 52(1):17-24 (2012)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>1. Watanabe T., Nozawa T., Aikawa, C, Amano A., Maruyama F., Nakagawa I., CRISPR regulation of intra-species diversification by limiting IS transposition and inter-cellular recombination. Mol. Biol. Evol. In press</p>
<p>会議発表 計 30 件</p>	<p>専門家向け 計 30 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 渡辺孝康, 古川那由太, 野澤孝志, 相川知宏, Bijaya Haobam, 遠藤亜希子, 丸山史人, 中川一路. 2011. 歯周病原性細菌 <i>Porphyromonas gingivalis</i> のゲノム解析および多様性解析による種分化機構の解明. 2011.3.15. 第5回ゲノム微生物学会. 東北学院大学土樋キャンパス (宮城県) 2. 古川那由太, 野澤孝志, 相川知宏, 渡辺孝康, Bijaya Haobam, 遠藤亜希子, 丸山史人, 中川一路. 2011. A群レンサ球菌の多重溶原性獲得機構の解析. 2011.3.15. 第5回ゲノム微生物学会 東北学院大学土樋キャンパス (宮城県) 3. Chihiro Aikawa, Takashi Nozawa, Takayasu Watanabe, Bijaya Haobam, Nayuta Furukawa, Fumito Maruyama and Ichiro Nakagawa. 2011. NLRX1 promotes the GAS induced-autophagy in epithelial cells. 111th General Meeting, American Society for Microbiology. 2011.5.21. New Orleans, Louisiana, USA 4. 郷田 瑛, 野澤 孝志, 相川 知宏, 渡辺 孝康, Bijaya Haobam, 古川 那由太, 丸山 史人, 中川 一路. 2011. A群レンサ球菌感染誘導オートファジーにおけるユビキチンシステムの機能解析. 第5回細菌学若手コロッセウム. 2011.8.8. 高知大学農学部キャンパス (高知県) 5. 相川 知宏, 野澤 孝志, 郷田 瑛, 渡辺 孝康, Bijaya Haobam, 古川 那由太, 丸山 史人, 中川 一路. 2011. A群レンサ球菌感染によるオートファジーと細胞死の生理機能解析. 第5回細菌学若手コロッセウム. 2011.8.8. 高知大学農学部キャンパス (高知県)

6.	Nayuta Furukawa, Takashi Nozawa, Chihiro Aikawa, Takayasu Watanabe, Bijaya Haobam, Akiko Endo, Fumito Maruyama, Ichiro Nakagawa. 2011. Antisense RNA from prophage inhibits prokaryotic acquired immunity in group A streptococci. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. 2011.9.6. Sapporo, Japan.
7.	Chihiro Aikawa, Takashi Nozawa, Takayasu Watanabe, Bijaya Haobam, Nayuta Furukawa, Fumito Maruyama and Ichiro Nakagawa. 2011. NLRX1 promotes the GAS induced-autophagy in epithelial cells. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. 2011.9.6. Sapporo, Japan.
8.	Takayasu Watanabe, Nayuta Furukawa, Takashi Nozawa, Chihiro Aikawa, Bijaya Haobam, Akiko Endo, Fumito Maruyama, Ichiro Nakagawa. 2011. Elucidation of diversification mechanism of periodontogenic bacterium <i>Porphyromonas gingivalis</i> by analyzing genomic and diversity features. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. 2011.9.6. Sapporo, Japan.
9.	細見晋吾. 2011. A 群レンサ球菌ゲノムの種内多様性解析. 第5回日本ゲノム微生物学会若手の会研究会. 2011.9.29. ろうきん研究所富士センター (静岡県)
10.	相川 知宏, 野澤 孝志, 郷田 瑛, 渡辺 孝康, Bijaya Haobam, 古川 那由太, 丸山 史人, 中川 一路. 2011. A 群レンサ球菌感染によるオートファジーと細胞死の生理機能解析. 第94回日本細菌学会関東支部会総会. 2011.10.6. 北里大学白金台キャンパス (東京)
11.	古川那由太, 野澤孝志, 相川知宏, 渡辺孝康, 郷田瑛, Bijaya Haobam, 遠藤亜希子, 丸山史人, 中川一路. 2011. プロファージ由来 antisense RNA による細菌の獲得免疫機構の抑制に関する研究. 第94回日本細菌学会関東支部会総会. 2011.10.6. 北里大学白金台キャンパス (東京)
12.	郷田 瑛, 野澤 孝志, 相川 知宏, 渡辺 孝康, Bijaya Haobam, 古川 那由太, 丸山 史人, 中川 一路. 2011. A 群レンサ球菌感染誘導オートファジーにおけるユビキチンシステムの機能解析. 第94回日本細菌学会関東支部会総会. 2011.10.6. 北里大学白金台キャンパス (東京)
13.	渡辺孝康, 古川那由太, 野澤孝志, 相川知宏, Bijaya Haobam, 遠藤亜希子, 丸山史人, 中川一路. 2011. <i>Porphyromonas gingivalis</i> 国内臨床分離株の比較ゲノム解析と発現解析. 第94回日本細菌学会関東支部会総会. 2011.10.6. 北里大学白金台キャンパス (東京)
14.	野澤孝志□"バクテリオファージによる宿主細菌への獲得免疫の付与"□第85回日本細菌学会総会, 2012年3月27日-29日, 長崎ブリックホール・長崎新聞社(長崎県)
15.	相川知宏, 野澤孝志, 郷田瑛, 渡辺孝康, Bijaya Haobam, Roobthaisong Amonrattana, 古川那由太, 細見晋吾, 丸山史人, 中川一路□"A群レンサ球菌感染によるオートファジー誘導と制御機構の解析"□第85回日本細菌学会総会, 2012年3月27日-29日, 長崎ブリックホール・長崎新聞社(長崎県)
16.	渡辺孝康, 古川那由太, 野澤孝志, 相川知宏, Bijaya Haobam, 遠藤亜希子, 丸山史人, 中川一路□"非遺伝子領域および可動性因子に着目した <i>Porphyromonas gingivalis</i> の種内多様性解析"□第85回日本細菌学会総会, 2012年3月27日-29日, 長崎ブリックホール・長崎新聞社(長崎県)
17.	細見晋吾, 相川知宏, 丸山史人, 中川一路□"ファージとその防御機構に着目した A 群レンサ球菌ゲノムの種内多様性"□第6回日本ゲノム微生物学会年会, 2012年3月10日-12日, 立教大学池袋キャンパス(東京都)

	<p>18. 郷田瑛、細見晋吾、渡辺孝康、野澤孝志、相川知宏、丸山史人、道泰之、原田清、中川一路□"顎骨骨髓炎における細菌叢の高解像度解析"□細菌学会関東支部会, 2012年10月10-12日, ホテル日航東京 (東京)</p> <p>19. 遠藤亜希子、渡辺孝康、細見晋吾、野澤孝志、相川知宏、荒川真一、梅田誠、丸山史人、和泉雄一、中川一路□"全ゲノム解析と多株比較ゲノム解析により見えたTannerella forsythiaの生存戦略"□細菌学会関東支部会, 2012年10月10-12日, ホテル日航東京 (東京)</p> <p>20. 渡辺孝康、野澤孝志、相川知宏、遠藤亜希子、丸山史人、中川一路□"可動性因子が生み出す Porphyromonas gingivalis 種内多様性機構の解明"□日本ゲノム微生物学会若手の会研究会, 2011年9月27-28日, ろうきん研修所富士センター (静岡県)</p> <p>21. 遠藤亜希子、渡辺孝康、細見晋吾、野澤孝志、相川知宏、荒川真一、梅田誠、丸山史人、和泉雄一、中川一路□"比較ゲノム解析とCRISPR解析から見えたTannerella forsythiaの生存戦略"□日本ゲノム微生物学会若手の会研究会, 2011年9月27-28日, ろうきん研修所富士センター (静岡県)</p> <p>22. 細見晋吾、渡辺孝康、相川知宏、野澤孝志、丸山史人、中川一路□"ファージとその防御機構に着目したA群レンサ球菌ゲノムの多様化機構"□日本ゲノム微生物学会若手の会研究会, 2011年9月27-28日, ろうきん研修所富士センター (静岡県)</p> <p>23. 野澤孝志、相川知宏、郷田瑛、丸山史人、中川一路□"Rab タンパク質による A 群レンサ球菌感染誘導オートファジーの制御機構"□第54回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2012年9月14-16日, 奥羽大学(福島県)</p> <p>24. 渡辺孝康、野澤孝志、相川知宏、遠藤亜希子、丸山史人、中川一路□"可動性因子が生み出す Porphyromonas gingivalis 種内多様性機構の解明"□第54回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2012年9月14-16日, 奥羽大学(福島県)</p> <p>25. 遠藤亜希子、渡辺孝康、細見晋吾、野澤孝志、相川知宏、荒川真一、梅田誠、丸山史人、中川一路、和泉雄一□"多株ゲノム解析により見えたTannerella forsythiaの生存戦略"□第54回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2012年9月14-16日, 奥羽大学(福島県)</p> <p>26. 渡辺孝康、遠藤亜希子、野澤孝志、相川知宏、丸山史人、中川一路□"可動性遺伝因子による歯周病原性細菌の種内多様性創出"□第6回細菌学若手コロッセウム, 2012年8月8日-10日, 八王子セミナーハウス(東京都)</p> <p>27. 野澤孝志、細見晋吾、相川知宏、丸山史人、中川一路□"ファージとその防御</p>
--	---

	<p>機構に着目したA群レンサ球菌ゲノムの種内多様性"□第2回NGS現場の回研究会, 2012年5月23日-25日, ホテル阪急エキスポパーク(大阪府)</p> <p>28. Takashi Nozawa, Chihiro Aikawa, Akira Goda, Fumito Maruyama, Ichiro Nakagawa□"The small GTPases Rab9A and Rab23 function at distinct steps in autophagy during Group A Streptococcus infection"□第11回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2012年9月11-14日, 淡路夢舞台国際会議場 (兵庫県)</p> <p>29. Chihiro Aikawa, Takashi Nozawa, Takayasu Watanabe, Akira Goda, Takashi Ode, Fumito Maruyama, Ichiro Nakagawa□"Discovery of Streptococcus pyogenes genes contributing to evasion of autophagic degradation system"□第11回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2012年9月11-14日, 淡路夢舞台国際会議場 (兵庫県)</p> <p>30. Takayasu Watanabe, Nayuta Furukawa, Takashi Nozawa, Chihiro Aikawa, Bijaya Haobam, Akiko Endo, Fumito Maruyama, Ichiro Nakagawa□"Elucidation of diversification mechanism of periodontogenic bacterium Porphyromonas gingivalis by analyzing genomic and diversity features"□asm2012 (アメリカ微生物学会総会), 2012年6月16日-19日, (アメリカ・サンフランシスコ)</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計3件</p>	<p>1. 疾病の成り立ち及び回復過程の促進2 微生物学 (医歯薬出版) 2011年11月 ISBN978-4-563-42814-6</p> <p>2. 疾病の成り立ち及び回復過程の促進2 微生物学 (医歯薬出版) 2012年4月 [第2版] ISBN978-4-563-42814-6</p> <p>3. 口腔微生物学・免疫学 (医歯薬出版) 2012年4月 (第3版) ISBN978-4-263-45636-1</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.tmd.ac.jp/grad/bac/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1. 1 微生物ゲノム研究のフロンティア 2011年5月20日 東京大学農学部レンサ球菌属の比較ゲノム解析: 外来性遺伝子の獲得とゲノム進化機構 学生・一般人</p> <p>2. システム生体防御 2011年6月14日 東京大学医科学研究所 細菌感染のダイナミズム 学生</p> <p>3. 第4回感染病態研究会 2011年8月6日 ホテル阪急エキスポパーク A群レンサ球菌感染におけるオートファジー制御機構 一般人</p> <p>4. ゲノム微生物学会ワークショップ 2011年8月21日 東北大学さくらホール レンサ球菌属の比較ゲノム解析: 外来性遺伝子の獲得とゲノム進化機構 学生・一般人</p>

	<p>5. COEセミナー 2011年10月24日 東京医科歯科大学 比較ゲノム解析に基づくレンサ球菌属の外来性遺伝子獲得と進化機構の解析 学生</p> <p>6. 日本細菌学会ワークショップ「近縁多数ゲノム比較からの発見」 2011年3月27日 長崎新聞文化ホール Evolutionary strategies of group A Streptococci from comparative genomic analysis 学生・一般人(200名)</p> <p>7. Sequence based Surveillance and Detection of Hospital Acquired Infections 日本感染症学会 2012年4月25日 長崎 一般・学会員</p> <p>8. 高速シーケンサーによるゲノム配列決定および比較解析に基づくA群レンサ球菌の病原性獲得機構の解明 2012年8月17日 東京・日本歯科医師会館 学生</p> <p>9. Genome analysis of genus Streptococci タイ・バンコク NIH-Chulalongkorn 大学セミナー 2012年9月26日 タイ・ノンタブリ・NIH 学生・一般人</p> <p>10. システム生体防御 2012年10月12日 東京大学医科学研究所 細菌感染のダイナミズム 学生</p> <p>11. オートファジーによる生体防御 第60回日本化学療法学会西日本支部会 2012年11月6日 福岡 一般・学会員</p> <p>12. ゲノムから見た細菌感染 2012年11月9日 東京大学医科学研究所 細菌感染のダイナミズム 学生</p>
新聞・一般雑誌等掲載計0件	なし
その他	なし

7. その他特記事項

レンサ球菌属のゲノム解析による新規流行株の予測については、本研究による解析が非常に順調に進んだため、世界的な流行を予測するために、東アジア・東南アジアにおける流行の解析を行いたいと考えている。幸いなことに、タイのNIHおよびチュラロンコン大学でレンサ球菌株が潤沢に保存されており、これらの施設との共同研究が開始できることとなったため、今後は世界的な新規流行株の予測に役立てたいと考えている。