

第4回「口腔環境制御研究」カテゴリー集会 プログラム

会期：平成24年1月27日(金)

会場：長崎大学医学部良順会館 ボードインホール

第4回「口腔環境制御研究」カテゴリー集会

会期：平成24年1月27日（金）13:30-17:35

会場：長崎大学医学部良順会館2階 ボードインホール

時間	座長	演者	演題
13:30-13:35			イントロダクション
13:35-13:55	小松澤 均教授 (鹿児島大)	住友倫子 (大阪大)	A群レンサ球菌の上皮バリア突破機構の解析
13:55-14:15		平井公人 (岡山大)	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> におけるRNAシャペロン(Hfq)の蛋白質発現制御と病原性への関与
14:15-14:35		川嶋順子 (東北大)	プラークバイオフィルム構成細菌種におけるフッ化物感受性の違い- <i>Actinomyces</i> と <i>Streptococcus</i> の酸産生活性での比較-
14:35-14:55	前田博史准教授 (岡山大)	小林奈穂 (東京医歯大)	歯周病原細菌が動脈傷害後の新生内膜形成に及ぼす影響
14:55-15:15		宮内小百合 (新潟大学)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> 口腔感染による全身応答 - 血清中サイトカインプロファイルの変化 -
15:15-15:35		岩浅亮彦 (徳島大)	シェーグレン症候群発症機序におけるアロマターゼの役割
15:35-15:50		休憩	
15:50-16:10	石丸直澄教授 (徳島大)	佐伯 歩 (北海道大)	口腔レンサ球菌の野生株ならびにリポタンパク質欠損株のパターン認識受容体による認識とマウス脾臓細胞に対するマイトゲン活性
16:10-16:30		仁木麻由 (九州大)	Chemokine (C-C motif) ligand 20 の味神経応答への影響について
16:30-16:50	高橋信博教授 (東北大)	野中美那子 (長崎大)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> の新規 PorSS 依存性分泌型リシン特異的セリンプロテアーゼの解析
16:50-17:10		富山結布 (広島大)	乳酸菌 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 由来のバクテリオシンが口腔細菌に及ぼす影響
17:10-17:30		吉田裕真 (鹿児島大)	黄色ブドウ球菌におけるバクテリオシン耐性機構の解明
17:30-17:35			まとめ

A 群レンサ球菌の上皮バリア突破機構の解析

住友倫子，川端重忠

阪大院・歯・口腔細菌

【目的】咽頭や皮膚を初発感染部位とする A 群レンサ球菌 (Group A streptococci: GAS) は，物理的バリアである上皮細胞層を突破した後，組織内への侵入と増殖により，侵襲性疾患を惹き起こすと考えられている．また，化膿性病変を伴う GAS 感染症の病態から，宿主上皮細胞間接着の障害が GAS による感染成立に重要であると推測される．本研究では，GAS の組織侵入に寄与する新たな細菌側因子の同定とその機能に関する解析を試みた．

【方法】ヒト大腸粘膜上皮細胞 (Caco-2)，ヒト咽頭上皮細胞 (Detroit 562) およびヒト皮膚角化細胞 (HaCaT) をトランスウェルシステムで培養し，これを *in vitro* 上皮バリアモデルとして用いた．また，劇症型 GAS 感染症患者由来の NIH35 株 (M28型) のトランスポゾン挿入変異ライブラリーを作製し，GAS の上皮バリア通過に関与する因子を検索した．さらに，GAS 感染時における細胞間接着分子と GAS の相互作用について，共焦点レーザー顕微鏡観察およびウエスタンブロット法により解析した．

【結果と考察】トランスポゾン挿入変異ライブラリーを用いたスクリーニングから，溶血毒素であるストレプトリジン S (SLS) が GAS の上皮バリア突破および宿主上皮の細胞間接着分子の分解に関与することが示唆された．また，野生株の上皮バリア通過能および細胞間接着分子に対する分解能は，カルパイン阻害剤の添加により著しく低下した．一方，SLS 欠失株の上皮バリア通過能は，カルパイン阻害剤の有無に関係なく一定であった．興味深いことに，野生株感染細胞では細胞内プロテアーゼであるカルパインの細胞膜部位への移行が認められ，その部位におけるオクルディンおよび E-カドヘリンの分解が観察された．以上の結果から，GAS は細胞間接着分子の分解により上皮バリアを突破し，その突破機構には GAS の SLS，および宿主のプロテアーゼが関与することを明らかにした．

Aggregatibacter actinomycetemcomitans における RNA シャペロン (Hfq) の蛋白質発現制御と病原性への関与

平井公人¹, 前田博史¹, 峯柴 史^{1,4}, 田口裕子¹, 山部こころ^{1,3}, 苔口 進², 高柴正悟¹

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科¹ 歯周病態学分野,² 口腔微生物学分野,³ 国立療養所大島青松園,⁴ 日本学術振興会 特別研究員 (RPD)

【目的】Hfq は non-coding RNA と共に mRNA に作用し、蛋白質の発現を調節する RNA シャペロンとして知られている。そして、Hfq は約半数の細菌種に保存されている分子である。しかし、細菌種によっては RNA シャペロンとしての機能を保有していない場合もある。本研究では、*A. actinomycetemcomitans* (Aa) の *hfq* 欠損株を作成し、Hfq の蛋白質発現制御と病原性への関与について調べることを目的とした。

【方法】Aa ATCC 29523 株を使用し、相同性組み換え法によって *hfq* 欠損株を作成した。親株と欠損株の菌体を、二次元電気泳動によって展開し、各蛋白質スポットを ImageMasterTM (GE Healthcare) によって検出・定量した。さらに、Hela 細胞に対する上皮侵入試験を Meyer らの記載 (Infect. Immun., 1991) に準じて行い、野生株と欠損株の侵入能を比較した。

【結果】欠損株の蛋白質プロファイルを解析した結果、親株と比較して、複数の蛋白質発現に差のあることが分かった。各蛋白質スポットの総蛋白質量に占める割合を算出し、割合が 0.3% 以上のスポットにおいて両株を比較した場合には、11 の蛋白質スポットに 2 倍以上の発現量の差がみられた。また、上皮侵入試験において、細胞侵入した細菌数を算出した結果、*hfq* 欠損株では有意にその数が減少していた。

【結論】Aa の Hfq は蛋白質の発現制御に関与すること、さらに上皮侵入に関連した遺伝子の発現調節に関与している事が示唆された。

プラークバイオフィルム構成細菌種におけるフッ化物感受性の違い -*Actinomyces* と *Streptococcus* の酸産生活性での比較-

川嶋順子^{1,2}, 中條和子², 島内英俊¹, 高橋信博²

1.東北大学 大学院歯学研究科 口腔生物学講座 歯内歯周治療学分野

2.東北大学 大学院歯学研究科 口腔生物学講座 口腔生化学分野

Actinomyces は、口腔常在細菌種のひとつであり、健全なプラークバイオフィルムだけではなく、歯周疾患や根面齲蝕の病巣細菌叢から高頻度に検出されるため、各種口腔疾患との関連が示唆されている。現在、日本の全人口の約 3 割は 60 歳以上の高齢者であり、その半数以上は根面齲蝕の罹患経験をもつ。高齢化に伴う根面齲蝕のさらなる増加が危惧される。*Actinomyces* 等のバイオフィルム構成細菌の酸産生活性は直接の齲蝕誘発因子であり、糖代謝に由来する。*Actinomyces* は糖代謝により乳酸、酢酸、ギ酸を産生するばかりでなく、唾液の構成成分である重炭酸を固定してコハク酸を産生する。しかし、これまでの糖代謝および酸産生活性に関する研究は *Streptococcus* が主体となっており、*Actinomyces* については不明な点が多い。一方、フッ化物は、齲蝕予防を目的に世界中で広く利用されており、その齲蝕予防効果として、脱灰歯質の修復促進作用に加え、*Actinomyces* や *Streptococcus* 等の増殖と酸産生の抑制が知られている。しかし、実際の口腔内の環境を想定して両菌種の酸産生活性に対するフッ化物の影響を比較検討した報告はない。そこで、本研究では、代表的な口腔 *Actinomyces* および *Streptococcus* として *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces oris*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* の 4 菌種を用い、酸産生活性に対するフッ化物、環境 pH、および重炭酸の影響について比較検討した。培養した各菌を洗菌調整後、pH スタットでグルコースからの酸産生を測定した。その際、フッ化物濃度 (0 - 225ppm)、pH (7.0, 5.5)、および重炭酸濃度 (10 mM) を組合せ、酸産生への影響を検討した。全ての実験は嫌気条件で行った。さらに代謝産物の一部を定量した。その結果、*Actinomyces* は *Streptococcus* より酸産生活性が低いものの、フッ化物感受性は低く、重炭酸存在下でフッ化物感受性はさらに低くなることが明らかになった。このことから、齲蝕予防、とくに根面齲蝕予防へのフッ化物応用を検討する際には、*Actinomyces* のフッ化物に対する低感受性を考慮すべきと考えられる。

歯周病原細菌が動脈傷害後の新生内膜形成に及ぼす影響

小林奈穂

東京医科歯科大学

目的：近年、歯周病と循環器疾患の関連が指摘されてきている。歯周病患者では心血管疾患の発症リスクが上昇していることが報告されている。また、歯周病原細菌による菌血症が認められ、血管病変から複数の歯周病原細菌が検出されている。そこで本研究では、動脈傷害後の新生内膜形成に及ぼす歯周病原細菌の影響を解析した。

方法：野生型(WT)マウス、Toll 様受容体(TLR)2 ノックアウト(KO)マウス、TLR4KO マウスの背部皮下にチャンバーを埋入し、チャンバー内のスペースを感染巣として用いた。動脈傷害モデルは、大腿動脈を 0.38mm のコイルスプリングワイヤーで傷害し、作製した。また、感染群ではマウスの背部チャンバー内に、 10^8 CFU/mL の *P. gingivalis* 懸濁液 0.1ml を注入し、非感染群には PBS を同量注入した。術後 1、2 週で血管サンプルを得て、解析を行った。

結果：WT マウスにおいて、*P. gingivalis* 投与により感染群の抗 *P. gingivalis*-IgG 抗体価の有意な上昇が認められた。また、感染群・非感染群ともに新生内膜形成が確認され、感染群は対照群と比較し、内膜 / 中膜比 (I/M 比) の有意な上昇を示した。一方、TLR2KO マウスでは、感染群は非感染群と比較して、I/M 比に変化は見られなかった。TLR2KO マウスの感染群と WT マウスの感染群を比較すると、TLR2KO マウスは I/M 比は有意に減少していた。TLR4KO マウスについても、同様の結果を示した。

結論：本研究より、歯周病原細菌が動脈傷害後の新生内膜形成を促進し、TLRs が関与していることが示唆された。

Porphyromonas gingivalis 口腔感染による全身応答 - 血清中サイトカインプロファイルの変化 -

宮内小百合，前川知樹，青木由香莉，宮沢春菜，多部田康一，中島貴子，山崎和久

新潟大学研究推進機構超域学術院

歯周炎と動脈硬化性疾患の関連について、動脈硬化症を自然発症する Apolipoprotein E (ApoE)欠損マウスにおける検討では *Porphyromonas gingivalis* 感染によって動脈硬化病変の形成が促進されることが一致して報告される。我々の ApoE 欠損マウスにおける *P. gingivalis* W83 株の低侵襲的な口腔内投与による長期（32 週）にわたる観察では、感染群における動脈硬化病変の有意な進展に加えて血清中の脂質プロファイルが動脈硬化促進性に変動することが明らかになった。またそれに伴い肝臓、大動脈において脂質代謝関連遺伝子の発現変動が認められた。一方で我々の感染モデルにおいては各臓器における *P. gingivalis* は感染直後より PCR 法においても検出されないことより、歯周病原細菌と動脈硬化病変組織の直接的反応よりも、*P. gingivalis* に対する免疫応答（産生されるサイトカイン等）の介在が遠隔臓器へ影響する主要なメカニズムであることが考えられた。そこで血清中サイトカインプロファイルについてのサイトカインアレイ解析を行ったところ、感染群において IL-17, L-Selectin, TNF- α の有意な低下および ICAM-1, IGFBP-2, MMP-3, Thymus CK-1 (CXCL7)の有意な上昇が認められた。これらの分子が *P. gingivalis* の口腔感染において動脈硬化性病変を含め遠隔臓器へ影響する可能性が考えられ、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

シェーグレン症候群発症機序におけるアロマターゼの役割

岩浅亮彦

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部口腔分子病態学分野

多くの自己免疫疾患は女性優位に発症することが知られている。涙腺、唾液腺を標的とする自己免疫疾患であるシェーグレン症候群においても、閉経期以降の女性に発症のピークがある。従来、女性ホルモンが免疫システムに影響を与えるものと考えられてきたが、特定の臓器が自己免疫反応の標的となるメカニズムについての詳細は不明である。当教室では、生体内でのエストロゲン量が低下することによって、唾液腺細胞において Retinoblastoma-associated protein 48 (RbAp48) 分子を介したアポトーシスが誘導されることがシェーグレン症候群の発症の発端になることを報告した (Mol Cell Biol 26:2006, J Exp Med 205:2008)。本研究では、エストロゲン産生に異常をきたすアロマターゼ遺伝子欠損 (ArKO) マウスを用いて、エストロゲン産生異常と標的臓器における自己免疫病変との関連について検討した。ArKO マウスは涙腺、唾液腺に限局したシェーグレン症候群様の炎症性病変が観察され、その病変は加齢的に増悪することが判明した。さらに、ArKO マウスにおいて末梢リンパ節での樹状細胞数の増加および、血清中の自己抗体 (SSA,SSB,ssDNA) の産生量の増加を認めた。したがって、アロマターゼ欠損によるエストロゲンの産生異常が、標的臓器の細胞死あるいは局所免疫トレランスの破綻を誘導する可能性が示された。さらに現在、シェーグレン症候群モデルマウス (NFS/sld) へのアロマターゼインヒビター投与による自己免疫病態への影響について検討中である。

口腔レンサ球菌の野生株ならびにリポタンパク質欠損株のパターン認識受容体による認識とマウス脾臓細胞に対するマイトゲン活性

佐伯 歩, 柴田健一郎

北海道大学歯学研究科・口腔機能補綴学・口腔分子微生物学教室

我々はこれまで細菌・マイコプラズマ由来のリポタンパク質 (LP) の種々の生物活性ならびに Toll-like receptors (TLRs) による認識機構について研究してきた。本研究では、口腔連鎖球菌感染における LP の病因的役割を明らかにするために、全菌体の TLR2 による認識ならびにマウスの脾臓細胞 (SPC) に対するマイトゲン活性を調べたので、その成績を報告する。

口腔連鎖球菌として、*S. mutans* と *S. gordonii* の野生株 (WT) と LP 欠損株 (dLP) (昭和大・歯・細菌の五十嵐教授より分与) を用いた。SPC は C57BL/6 (TLR2^{+/+}) ならびに TLR2 欠損マウス (TLR2^{-/-}) から通法に基づき調製し、マイトゲン活性は³H-thymidine の取り込みで評価した。TLR2 あるいは NOD2 による認識は HEK 293 細胞に TLR2 あるいは NOD2 遺伝子を導入し、NF-κB のレポーター活性で測定した。

両菌種の WT 株は HEK293/TLR2 細胞の NF-κB の活性化を誘導し、また、THP-1 細胞を活性化して TNF-α の産生を誘導したが、dLP 株は共にこれらの細胞を活性化しなかった。しかしながら、両菌種の WT ならびに dLP 株は TLR2^{+/+} SPC だけでなく、TLR2^{-/-} SPC に対してもマイトゲン活性を示し、また、dLP 株も TLR2^{+/+} SPC に対してマイトゲン活性を示した。TLR2^{+/+} SPC と TLR2^{-/-} SPC をこれらの 4 菌体で刺激したところ、IL-6, IL-10, IFN-γ ならびに TNF-α の産生がみられたが、その産生誘導活性には菌種間ならびに菌株間の違い、また、SPC での TLR2 発現の有無による大きな違いはみられなかった。しかしながら、細胞表面に LP を有するが、細胞壁を持たないマイコプラズマ (*M. pneumoniae* と *M. salivarium*) は TLR2^{+/+} SPC に対してのみマイトゲン活性を示した。これらのことから、上記の連鎖球菌菌体のユニークなマイトゲン活性には細胞壁成分が関与していることが示唆された。そこで、細胞壁成分である LP (FSL-1)、lipoteichoic acid (LTA)、peptidoglycan (PGN) ならびに muramyl dipeptide (MDP) のマイトゲン活性を調べた。PGN と MDP は TLR2^{+/+} SPC と TLR2^{-/-} SPC の双方にマイトゲン活性を示したが、FSL-1 は TLR2^{+/+} SPC のみにマイトゲン活性を示した。PGN と MDP が TLR2^{-/-} SPC に対してマイトゲン活性を示したことから、これらの細胞壁成分が細胞内のセンサーで認識されているのではないかと考え、HEK293/NOD2 細胞の NF-κB を活性化するかどうかを調べた。その結果、MDP と PGN は HEK293/NOD2 細胞の NF-κB を活性化することがわかった。そこで、次に、4 菌株の全菌体が HEK293/NOD2 細胞の NF-κB を活性化するかどうかを調べた。両菌種の WT 株ならびに dLP 株は共に NOD2 を介して NF-κB を活性化し、その活性は WT 株に比べて dLP 株が強く、また、死菌よりも生菌で強く、さらに、これらの活性は ATP の添加で増強されることはなかった。

以上のことから、dLP 株の TLR2^{+/+} SPC に対するマイトゲン活性、また、WT ならびに dLP 株の TLR2^{-/-} SPC に対してマイトゲン活性には、LP 以外の細胞壁成分の NOD2 などの細胞内センサーによる認識が関与していることが示唆された。また、本研究結果は細胞外寄生細菌である口腔連鎖球菌が細胞内センサーで認識されるということを示唆している。

Chemokine (C-C motif) ligand 20 の味神経応答への影響について

仁木麻由，二ノ宮裕三

九州大学大学院歯学研究院・口腔機能解析学分野

Chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20)は、 β -ディフェンシンファミリーに属しており、ケモカインレセプターの一つである CCR6 レセプターを活性化するサイトカインとして知られている。CCL20 は、末梢血中のリンパ球やリンパ節、肝臓などに多く発現しており、リポポリサッカライド(LPS)投与によりその遺伝子発現は増加する。LPS 投与による免疫応答の活性化により、味神経損傷や、味機能の回復は促進されることが明らかになっている。味神経損傷に関しては、マクロファージや T 細胞の他に、インターフェロンなどの炎症性サイトカインも増加し味細胞死を引き起こす。しかし、正常な味覚機能にどのように形で免疫システムが関与しているかは知られていない。近年、正常マウス味細胞に、CCR6 レセプターが発現していることが明らかになった。しかも、その発現細胞は、II 型味細胞のマーカ分子の一つである TRPM5 チャネル分子と共発現するとされていることから、甘味、うま味、苦味受容に関与する可能性がある。

そこで本研究では、その CCR6 レセプターのリガンドである CCL20 投与により味神経応答がどのように変化するかを、種々の味物質による舌刺激に対する C57Bl/6 マウス鼓索神経の全線維束活動積分応答を基に解析した。その結果、CCL20 投与により、甘味物質およびうま味混合物質に対する応答が選択的に増強し、他の塩味、酸味、苦味応答には影響しないこと、その増強効果は投与後 10-20 分から見られ、少なくとも 1 時間は持続することが明らかになった。また、過去に見出されている CCR6 レセプターの II 型味細胞における選択的発現特性と矛盾しないことが示唆された。しかし、その生理機能や作用機序の詳細については今後のさらなる研究が必要である。

Porphyromonas gingivalis の新規 PorSS 依存性分泌型リシン特異的セリンプロテアーゼの解析

野中美那子

長崎大学医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
口腔病原微生物学分野

我々は、*P. gingivalis* において、Por Secretion System (PorSS) と名付けた新しいタンパク質分泌機構の存在を報告した。分泌されるタンパク質は C 末端側に保存された C-terminal domain (CTD) をもち、菌体表面にある二種類の LPS のうちの一つである A-LPS に結合して局在すると考えられる。本菌における CTD 含有タンパク質はゲノム解析より約 30 個推定されている。本菌は環境中のタンパク質を分解し、菌体内にペプチドを取り込み、栄養源とすることから、分泌型プロテアーゼは本菌の増殖や病原性に密接に関係すると考えられる。CTD 含有タンパク質の中では、プロテアーゼとして、これまでにジンジパイン (RGP および KGP) と CPG70 が報告されている。我々は、vesicle を除いた培養上清画分に PorSS 依存性に分泌されるタンパク質を調べたところ、その一つに PGN_1416 (putative lysyl endopeptidase) があることを見出し、その解析を進めた。相同組み換えにより PGN_1416 変異株を作製した。また、抗 PGN_1416 抗体を用いて、ウェスタン解析を行うと 74-kDa とスミアなバンドが野生株において特異的に検出された。スミアなバンドは、PorSS 欠損変異株および A-LPS 欠損変異株では見られないことから、PGN_1416 は PorSS 依存性に分泌され、菌体表面に局在すると示唆された。次に PGN_1416 がリシン特異的プロテアーゼ活性を有するかを明らかにするために、合成基質を用いて酵素活性を調べた。リシン特異的ジンジパイン (KGP) の関与を除外するためにその阻害剤を添加した条件下で、野生株と PGN_1416 変異株より外膜画分を調製しリシン特異的分解活性を測定したところ、アルカリ条件下で PGN_1416 変異株の活性は野生株に比べて、著明に活性が減少していた。また、プロテアーゼ活性を調べるために、野生株と PGN_1416 変異株の外膜画分を用いて、カゼインまたはゲラチンのザイモグラフィを行った。ゲルを展開後、タンパク質分解反応を調べたところ、野生株にのみ著明に分解されたバンドがそれぞれに見られた。これらの結果に加えアミノ酸配列や阻害剤の効果を検討すると、PGN_1416 はアルカリ条件下で強い活性を持つリシン特異的セリンプロテアーゼであることが示唆された。

乳酸菌 *Lactobacillus rhamnosus* 由来のバクテリオシンが口腔細菌に及ぼす影響

富山結布¹，黒瀬めぐみ¹，二川浩樹²

¹広島大学・歯学部4年（口腔生物工学），

²広島大学大学院医歯薬総合研究科 口腔生物工学分野

我々はう蝕や歯周病のリスクの軽減にプロバイオティクスを応用できないかと考えて研究を行っている。これまでに、う蝕罹患歴のない被験者の安静時全唾液から分離した *Lactobacillus rhamnosus* KO3 株(以下 L8020 菌)が、in vitro で mutans streptococci , *Porphyromonas gingivalis* (以下 P.g) , あるいは *Candida* に対して高い抗菌性を示し、また、L8020 を用いたヨーグルトを摂食することで mutans streptococci および歯周病関連細菌 4 菌種 (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, および *Fusobacterium spp*) について口腔内保菌を有意に減少させることを報告した(Nikawa ら J Invest Clin Dent 3, 1-10, 2011)。

本研究では L8020 菌のバクテリオシン候補物質として、塩基性抗菌性ペプチドと類似したアミノ酸配列をとる 2 つのペプチド kog1 , kog2 に着目し、その 2 次構造と抗菌性について検討を行い、また、kog1 , kog2 が P.g の LPS によって誘導されるマウスマクロファージ様細胞における炎症性サイトカインの産生に与える影響について検討したので報告する。

黄色ブドウ球菌におけるバクテリオシン耐性機構の解明

吉田裕真^{1,2}, 松尾美樹¹, 中村典史², 小松澤 均¹

1. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 口腔微生物学分野
2. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 口腔顎顔面外科学分野

黄色ブドウ球菌は鼻腔や口腔に常在し、種々の口腔・全身疾患を引き起こす病原菌である。我々は細菌特有の情報伝達系である二成分制御系(TCS)を介した薬剤耐性メカニズムについて研究をしてきており、これまでにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA) MW2株におけるTCS(BceRS)–薬剤排出ABCトランスポーター(BceAB、VraDE)によるバシトラシン(BC)耐性メカニズムを明らかにした。BCは細胞壁合成阻害剤であり、本来、枯草菌の産生する抗菌性物質(バクテリオシン)である。そこで我々は、種々の細菌が産生するバクテリオシン耐性におけるTCSの関連性について検討した。必須の遺伝子を除くすべてのTCS破壊株(15株)を用いて種々の細菌が産生するバクテリオシン(Class I, Class IIa~d)に対する感受性を網羅的に検証した結果、Class Iバクテリオシンに対する耐性には3つのTCS(BceRS, ApsRS, VraSR)の関与が認められた。また、Class II型バクテリオシンに対する耐性はApsRSのみの関与が明らかになった。このことより、我々が明らかにしたBceRSによる薬剤耐性システムは、BCのみならず、Class Iバクテリオシン耐性にも関与することが示唆された。本研究から、黄色ブドウ球菌はTCSにより、他菌の産生するバクテリオシンに耐性を担うことで生体内での定着・常在化を果たしていることが考えられた。将来展望としては、TCSのバクテリオシンの構造認識領域の解明、および、その知見に基づく本TCSシステムをターゲットとする抗菌剤の開発などが期待される。