

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

全国調査に基づいた劇症型レンサ球菌感染症の病態に関する研究

分担研究者 太田美智男、研究協力者 長谷川忠男  
名古屋大学大学院 医学系研究科 分子病原細菌学

研究要旨 約 2000 病院施設に平成 12 年から 14 年発症の劇症型レンサ球菌感染症の全国アンケートを昨年度に引き続き行った。昨年度に得られた症例を含め、詳細な臨床データが得られた男 35 名、女 25 名、不明 1 名、計 61 症例について検討を行った。年齢分布では 60 歳以上の高齢者に発症数、死亡率がともに高く認められた。基礎疾患、前駆症状はこれまでの報告に比して高頻度に有することが判明した。入院時所見については、死亡症例では生存症例に比して有意に体温が低く、白血球数の増加が顕著に認められなかった。このことから好中球を中心とする生体防御機構の誘導の有無が予後に重要な役割を果たしていることが示唆された。生存症例ではペニシリン系抗生物質とクリンダマイシンの大量投与が多く使用されていたが、外科的処置の有無とあわせて今後の検討課題であると考えられた。

A. 研究目的

劇症型レンサ球菌感染症(toxic shock-like syndrome, TSLs)は、数時間～数日という極短期間のうちに病状が悪化するため治療が遅れ、死亡率が 30-40%と高く、また、運良く生存しても慢性腎不全などの重い後遺症を残すことが多いと報告されている。この疾患の早期診断と適切な治療法の開発が望まれているがいまだ十分なものは存在しない。現在の日本におけるこの疾患の発生状況を把握し、入院時の身体学的所見、検査データの解析、さらに行われた診断、治療法を検証し、今までの診断基準、治療指針を改善に努め、最終的にはこの疾患による死亡者数を減少させることが重要である。そこで昨年度に

引き続き全国の基幹病院に劇症型レンサ球菌感染症のアンケートを実施するとともに、発症が確認された施設に対して調査依頼を行い病態の解明を試みた。

B. 研究方法

全国約 2000 の救急指定、あるいは特定疾患指定病院に往復はがきにより、平成 12 年から平成 14 年に発症した劇症型レンサ球菌感染症の有無と、患者の年齢、性別、死亡・生存、臨床症状の概略のアンケートを実施した。感染症有りとの返答を得た施設に対してはさらに詳細なアンケート、即ち、患者の既往歴、前駆症状、発症から入院までの経過、血液データ、抗生物質の

種類、量を含めた治療方法のアンケートを行った。さらにアンケート以外にも発症の確認がとれた場合には直接その施設に上記のアンケートの依頼を行った。得られたデータに対しては昨年度までに得られたアンケートを含めて統計学的検討を行った。

### C. 研究結果

全国で男性 35 人、女性 25 人、不明 1 名の詳細な臨床データを得た。A 群レンサ球菌による症例が 55、B 群が 2、G 群による症例が 4 であった。A 群のうち 27 例 (49%) が死亡症例であり、B 群は全例死亡、G 群は全例生存症例であった。男女比では、男性 18 人(51%)、女性 11 人(44%)、総数では 29 人(48%) が死亡症例であった。発症年齢では 60 歳台が最も多い 19 人であり、70 歳以上も 15 人と合わせて 56%を占め、かつその死亡率はそれぞれ 12 人(63%)、9 人(60%)とそのほかの年齢分布に比して総数、死亡率とも顕著に高くこの疾患が高齢者にとって非常に危険な疾患であることが示された。死亡症例 23 人(79%)、生存症例 22 人(69%)と従来の報告に比して高いことが認められた。同様に前駆症状についても死亡症例 26 人(90%)、生存症例 29 人(91%)と非常に高率に認められその内容は発熱などの感冒様症状と区別が困難なものが多く認められた。入院時所見については、体温、死亡症例 36.9℃、生存症例 38.3℃、血圧は死亡症例 100mmHg、生存症例 123mmHg と各々有意に差が認められたが、心拍数には差が認められなかった。発赤、腫脹などの体表面の所見は死亡

症例 20 人(69%)、生存症例 28 人(88%)に認められたが、中枢神経症状は逆に死亡症例 17 人(59%)、生存症例 10 人(31%)と、予後への関与が考えられた。血液データ所見では赤血球数は死亡症例 393 万、生存症例 418 万と有意さはなかったが、白血球数は死亡症例では 9450 と若干の増加が見られたのみであるが、生存症例では 15466 と有意に高く、CRP の有意さがないこと (それぞれ 23.5, 23.1) と考え合わせると非常に興味深い結果であった。血小板数は死亡症例で有意に低く (11.7 万、17.3 万) 凝固系の予後への関与が考えられた。GOT, GPT, total bilirubin、LDH などの肝機能検査データは死亡症例のほうが全体に高い傾向にあったが有意差は認めなかった。腎機能に関して BUN は有意差がなかったがクレアチニンは有意に死亡症例で悪化しており (死亡症例 3.15、生存症例 1.93) 予後に関連していた。次に治療に関して、デブリードメント、アンプテーションなどの外科的処置の予後に与える影響であるが、死亡症例では 6 人 (21%)、生存症例では 13 人(41%)という結果であった。生存症例に使用された抗生物質はペニシリン系抗生物質、クリンダマイシンの大量併用療法を行った症例が多かったが、同じ組み合わせでなくなった症例も認められた。

### D. 考察

今回行った全国調査によれば、死亡数が約半数に達し、過去の報告に比してその割合は減少しておらず、このことはこれまでの研究成果が実際の臨床

の場に生かされていないか、菌の病原性が増大しているか、あるいはこれまで原因不明の死亡として処理されていた症例が今までの啓蒙活動によって確定診断がつき、死亡数が増加した可能性が考えられる。またこれもいままでこの劇症型レンサ球菌感染症は働き盛りの基礎疾患のない人が突然発症するとの印象ももたれていたが、今回の調査では高齢者で発症数、死亡率がともに高く、そのことは基礎疾患のありの割合が高いことと相関している。前駆症状も一般の感冒様症状で発症している例が多く、この疾患が死亡率の高いことを考えると高齢者に対して感冒と考えられる症例に対してペニシリン系の抗生物質を予防的に投与することが望ましい可能性がある。予後因子は結果のところ述べていたようにいくつかの項目が有意差を持って認められたが、もっとも興味深く新しい知見は白血球数の差である。可能性として菌に対する好中球を中心とする生体防御機構が弱い人が亡くなった可能性と、菌自体の防御機構阻止能力が予後を決定した可能性がある。事実末梢血液所見のみでなく筋壊死組織、肺の病変など一般の細菌感染症で認められる白血球浸潤がない症例もあり、菌が白血球の遊走を阻止している可能性が大いに考えられる。外科的処置の予後に与える影響であるが、死亡症例では全身状態を考慮し、不可能な症例があり現時点において外科的処置が予後を左右するか否かの結論は出すことはできず、今後の検討課題である。抗生物質使用に関しては従来提唱されている抗生物質の使

用が普及している印象を持ったが、いまだに様々な使用があるのが現実であり、このことも症例の蓄積を重ねる必要があると考えられる。

#### E. 結論

劇症型レンサ球菌感染症による死亡率はいまだ減少の兆しがみられず、この疾患のさらなる啓蒙を医療機関に今回の研究成果に基いて進めていくことが死亡率を低下させるための現時点での有効な手段であり、臨床研究ならびに基礎研究を継続していくことが重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  - (1) Hasegawa, T., Torii, K., Hashikawa, S., Iinuma, Y. and Ohta, M. Cloning and characterization of the deoxyribonuclease *sdα* gene from *Streptococcus pyogenes*. Curr. Microbiol. 45:13-17, 2002.
  - (2) Hasegawa, T., Torii, K., Hashikawa, S., Iinuma, Y. and Ohta, M. Cloning and characterization of two novel DNases from *Streptococcus pyogenes*. Arch. Microbiol. 177:451-456, 2002.
2. 学会発表
  - (1) 長谷川忠男、橋川真之介、鳥居啓三、太田美智男 A 群レンサ球菌の二次元電気泳動法により同定した蛋白質分解酵素、アミラーゼ様酵素の解析 第 75 回日本細菌学会総会 横浜

- 平成 14 年 4 月
- (2) 中村匡宏、長谷川忠男、橋川真之介、鳥居啓三、太田美智男 *S. pyogenes* における二成分制御系遺伝子欠損株を用いた病原因子発現調節の解析 第 75 回日本細菌学会総会 横浜 平成 14 年 4 月
- (3) 橋川真之介、飯沼由嗣、鳥居啓三、長谷川忠男、太田美智男 劇症型レンサ球菌感染症を起こした G 群ならびに C 群レンサ球菌株の分析 第 75 回日本細菌学会総会 横浜 平成 14 年 4 月
- (4) 長谷川忠男 シンポジウム 細菌毒素の多彩な構造・機能とその生体への応用 A 群レンサ球菌における毒素蛋白質の環境ストレスによる発現の変化と transcription termination の関与 第 39 回日本細菌学会中部支部総会 愛知 平成 14 年 10 月
- (5) 太田美智男、飯沼由嗣、馬場尚志、橋川真之介、横田美紀、長谷川忠男、鳥居啓三、川村久美子 劇症型 A 群レンサ球菌感染症の病態に関する考察 第 39 回日本細菌学会中部支部総会 愛知 平成 14 年 10 月
- (6) 橋川真之介、飯沼由嗣、鳥居啓三、長谷川忠男、太田美智男 愛知県で STSS を起こした A 群レンサ球菌 M1 株の分析 第 39 回日本細菌学会中部支部総会 愛知 平成 14 年 10 月
- (7) 松本昌門、山崎貢、松井博範、鈴木康元、鳥居啓三、長谷川忠男、太田美智男 臨床分離 A 群レンサ球菌のテトラサイクリン耐性保有状況 第 14 回日本臨床微生物学会総会 名古屋 平成 15 年 1 月
- (8) 長谷川忠男 人喰いバクテリア感染 (劇症型レンサ球菌感染症) について 市民公開講座：新興・再興感染症 第 14 回日本臨床微生物学会総会 名古屋 平成 15 年 1 月
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
平成14年度分担研究報告書

劇症型 A 群レンサ球菌感染症におけるプロテアーゼによる  
アポトーシス誘導機構とその治療戦略

分担研究者 赤池 孝章 熊本大学医学部微生物学教室 助教授

研究要旨：劇症型 A 群レンサ球菌感染症は、A 群レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) による重度の敗血症と DIC 様の病態を特徴とする致死率の高い感染症である。A 群レンサ球菌は、菌体外に放出されるチオールプロテアーゼ (streptococcal pyrogenic exotoxin B, SpeB) とセリン型プロテアーゼである菌体表層プロテアーゼ (C5a-ペプチダーゼ) の少なくとも2種類のプロテアーゼを産生しており、これらのプロテアーゼにより本菌の強い血管侵襲と組織破壊能が発現されるものと思われる。そこで、劇症 A 群レンサ球菌感染症の病態発現に関与することが示唆されている SpeB によるアポトーシスの誘導メカニズムを解析し、劇症化への関与について検討した。*in vitro* において、SpeB は proMMP-9 を活性型 MMP-9 (Gelatinase B) に限定分解した。さらに、活性化された MMP-9 は細胞表面の TNF family に属する Fas リガンド (FasL) を processing し、可溶型 FasL (sFasL) を放出した。また、劇症型 A 群レンサ球菌感染症モデルマウスにおいても、肺組織でアポトーシス陽性細胞が著明に増加しており、肺胞洗浄液中の MMP-9, -2 の発現上昇を認めた。さらに、同モデルの血清 sFasL および TNF- $\alpha$  レベルは高値を示していた。加えて、MMP 阻害剤投与により劇症感染モデルマウスの病態改善効果を認めたことから、MMP を介した組織破壊およびアポトーシスの誘導が病態増悪に関与していることが明らかになった。

A. 研究目的

劇症型 A 群レンサ球菌感染症は、A 群レンサ球菌 (*S. pyogenes*; GAS) による重度の敗血症、DIC 様の病態を特徴とする。*S. pyogenes* は、菌体外に放出されるチオールプロテアーゼ (SpeB プロテアーゼ) と、セリン型プロテアーゼである菌体表層プロテ

アーゼ (streptococcal cell surface protease, C5a-ペプチダーゼ) の少なくとも2種類のプロテアーゼを発現している。近年、SpeB プロテアーゼがヒトの単核球由来の細胞に対し、アポトーシスをもたらすことが明らかにされている。我々が経験した劇症レンサ球菌感染症の一例において、骨髄

と末梢血液像における白血球による著明なレンサ球菌の貪食像と著明な細胞変性効果が認められ、本症例の分離株はヒト好中球のアポトーシスを著明に促進した。

これらの知見は、SpeB プロテアーゼによる急激なアポトーシスが劇症レンサ球菌感染症の発症要因の一つである可能性を示唆している。細菌感染症におけるアポトーシスの誘導メカニズムの解明は、A群レンサ球菌感染症のみならずその他の細菌感染病態を理解する上でも重要である。そこで、本年度は、SpeB プロテアーゼによるアポトーシスの誘導機序について検討するとともに、劇症感染モデルを作製し、matrix metalloproteinase (MMP)に注目して病態の解析を行った。

## B. 研究方法

### 1. 組換え SpeB および proMMP-9 の作製

GAS プロテアーゼとして、組換え SpeB プロテアーゼを用いて、同プロテアーゼによるアポトーシス誘導機構を解析した。渡邊、大国先生(日本医大)より供与していただいた pSK-SPC を用いて SpeB cDNA を調製、pET-3 に組み込むことにより発現ベクターを作製し、*E. coli* Rosetta (DE3)/pLyS に SpeB プロテアーゼを発現誘導させ、recombinant SpeB 蛋白を精製した。また、ヒト proMMP-9 cDNA は Dr. G. Goldberg (Washington Univ.) より供与していただき、バキュロウイルスベクター

pBacPAK9 に組み込み、High Five 昆虫細胞に感染・発現させ、培養上清より recombinant proMMP-9 蛋白を精製した。これらの組換え SpeB ならびに proMMP-9 を用いて、SpeB による proMMP-9 の活性化について検討した。

### 2. MMP を介した可溶型 Fas リガンド (sFasL) の放出

SW480 ヒト大腸がん培養細胞は、膜型 FasL を細胞表面に高発現している。SW480 細胞を一晩培養後、SpeB 処理した proMMP-9 を培養液中に添加し、12 時間後に培養上清を回収してウエスタンブロット法により sFasL を検出した。

### 3. 劇症感染モデルの作製とアポトーシス誘導機構

大阪大学の川端、浜田先生らの報告に準じ、ddY マウスに A 型インフルエンザウイルス (H3N2 愛知株) 噴霧感染させ、36 時間後に GAS SSI-1 株 (東邦大、村井教授より分与) を経鼻接種し、劇症感染モデルを作製した。同モデルマウスの肺組織を TUNEL 染色にてアポトーシスを検出し、また肺胞洗浄液の MMP (gelatinase) 活性を gelatin zymography で同定した。さらに、血清中の sFasL および TNF- $\alpha$  を ELISA 法にて測定した。

### 4. 劇症感染モデルにおける治療の試み

劇症化への MMP およびアポトーシスの役割について解析するために、同劇症感染病態モデルに、感染後、1 日おきに計 3 回、MMP 阻害剤である SI-27 を腹腔内投与し、マウスの生存

率と体重減少に対する効果について検討した。また MMP 阻害剤とは別に、抗インフルエンザ剤と抗生剤による治療を行い、劇症化のメカニズムについて考察した。

### C. 研究結果

#### 1. SpeB プロテアーゼ proMMP-9 の活性化

MMP-9 はゼラチナーゼ群に属し、好中球やマクロファージなどの炎症細胞に発現している。我々はこれまで、細菌性プロテアーゼによる MMP の活性化機構について報告してきた。そこで今回、SpeB による proMMP-9 の活性化について検討した。その結果、SpeB により proMMP-9 は限定分解により活性型 MMP-9 となり、ゼラチナーゼ活性を発現することが示された。さらに興味あることに、SpeB プロテアーゼ自身にゼラチナーゼ活性を有することが明らかになった。これらの結果は、GAS 感染症の劇症化に伴うような組織破壊において、SpeB プロテアーゼが重要な役割を果たしていることを示唆するものと思われた。

#### 2. MMP を介したアポトーシス誘導機構

最近、活性型 MMP が細胞からの FasL や TNF- $\alpha$  を遊離させ、アポトーシスを促進することが指摘されている。そこで今回、膜型 FasL を高発現している SW480 細胞を SpeB プロテアーゼで活性化した MMP-9 で処理したところ、培養上清中に sFasL が検出された。また、同様にゼラチナ

ーゼ活性を有する SpeB プロテアーゼ単独処理においても、sFasL が検出された。この知見は、SpeB プロテアーゼが、直接的、あるいは MMP を介して間接的に sFasL を細胞外に放出することによりアポトーシスを誘導する可能性を示している。

#### 3. 劇症感染モデルにおける MMP の活性化とアポトーシス

劇症感染モデルマウスの肺組織の TUNEL 染色において、炎症細胞および肺胞上皮細胞に著明なアポトーシス誘導が認められた。同モデルの肺胞洗浄液中には、活性型 MMP-9、-2 の発現上昇を認めており、さらに血清 sFasL および TNF- $\alpha$  レベルが顕著に増加していた。すなわち、*in vitro* で示されたのと同様に、生体内においても劇症化の過程で MMP の活性化ならびにそれに伴う sFasL、TNF- $\alpha$  の放出が起こっており、これらがアポトーシス誘導の trigger になっていることが示唆された。

#### 4. 劇症感染モデルにおける治療の試み

以上の結果を踏まえ、本感染モデルへの MMP 阻害剤の治療実験を行った。その結果、MMP 阻害剤 SI-27 は、感染マウスの生存率と体重減少を有意に改善させ、GAS 劇症化が改善する傾向が認められた。さらに、抗インフルエンザ剤および抗生剤による治療法についても検討した。抗インフルエンザ剤単独または抗生剤単独投与でも劇症化の軽減効果が認められたが、両薬剤併用療法では同モデルの致死率が著明に改善し、アポトーシスも著し

く減少していた。

#### D. 考察

これまでの我々の研究から、種々の細菌感染病態において、NOの抗アポトーシス作用が感染防御に重要であることが明かとなっている。前回、誘導型 NO 合成酵素欠損マウスにおいて敗血症病態が著明に増悪したことから、GAS 劇症感染においても NO が重要な感染防御作用を有していることが示された。一方、このような NO の抗アポトーシス作用は、GAS 感染病態におけるアポトーシス誘導の重要性を間接的に示唆するものである。

近年、ある種の MMP が細胞からの sFasL や TNF- $\alpha$  の遊離を促進することが指摘されている。以前より我々は、SpeB プロテアーゼやその他の細菌性プロテアーゼが MMP を活性化することを確認していたが、今回新たに、MMP-9 による sFasL 放出機序が明らかとなった。このことにより、GAS プロテアーゼが MMP の活性化を介してアポトーシス誘導するという新規な経路が存在することが示された。このようなアポトーシス誘導機構は、これまでの報告してきた細菌性プロテアーゼによる宿主細胞内の c-IAP1 の分解とともに、細菌感染によるアポトーシス誘導の新たな機序と考えられる。

さらに今回、上記 MMP の活性化ならびに sFasL や TNF- $\alpha$  の放出が、劇症モデルマウスにおいて生体内で証明された。また、MMP 阻害剤が GAS 劇症感染モデルにおいて病態を改善させたことは、GAS プロテアーゼによ

る MMP の活性化、さらにアポトーシス誘導が本劇症感染症の病態に強く関与することを示唆している。また、最近 Fas がアポトーシスのシグナル伝達以外に、ネクローシス誘導や炎症促進にも関与していることが明らかにされつつある。従って、GAS 劇症感染症における広範な壊死が、SpeB による MMP の活性化や sFasL、TNF- $\alpha$  による過剰なアポトーシスのみならず、ネクローシス誘導による可能性も考えられる。

以上の知見は、抗アポトーシス作用を持つニトロソ $\alpha_1$ -PI などの NO 供与体ならびに E-64 や MMP 阻害剤などの抗プロテアーゼ製剤の劇症型 A 群レンサ球菌感染病治療への応用の可能性を示唆している。また、インフルエンザウイルス感染が誘因となる GAS 劇症感染には、抗インフルエンザ剤と抗生剤の併用療法が治療効果を発揮することも確認された。

#### E. 結論

本年度の研究により、SpeB プロテアーゼによるアポトーシス誘導メカニズムとして、MMP の活性化とそれにとまなう sFasL や TNF- $\alpha$  の関与が示唆された。また、マウスの劇症型 A 群レンサ球菌感染モデルにおいても MMP の病態形成への関与が示唆された。今後さらに、劇症 A 群レンサ球菌感染におけるプロテアーゼの関わる病原性発現の分子メカニズムの解明と劇症感染症の治療法の開発を試みる予定である。



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Alam, M. S., Akaike, T., Miyamoto, Y., Okamoto, S., Kubota, T., Tamura, F. and Maeda, H. Host defense role of nitric oxide in murine salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities. *Infect. Immun.*, 70: 3130-3142 (2002).
- 2) Okamoto, T., Valacchi, G., Gohil, K., Akaike, T., and van der Vliet, A. S-Nitrosothiols inhibit cytokine-mediated induction of MMP-9 in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 27: 463-473 (2002).
- 3) Akaike, T., Okamoto, S., Sawa, T., Yoshitake, J., Tamura, F., Ichimori, K., Miyazaki, K., Sasamoto, K., and Maeda, H. 8-Nitroguanosine formation in viral pneumonia and its implication for pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100: 685-690 (2003).
- 2) 赤池孝章. 感染とNO. *麻酔*, 50 (増刊), S24-S30 (2002).
- 4) 田村文雄, 赤池孝章, 前田 浩. インフルエンザウイルスとA群レンサ球菌複合感染モデルマウスにおけるオセタミビルとセフジニルの併用効果. *新薬と臨床*, 52, 2003 (印刷中).
- 5) 田村文雄, 赤池孝章, 前田 浩. インフルエンザと抗生剤. *インフル*

エンザ, 11, 2003 (印刷中).

- 6) 赤池孝章. NOによる感染防御と病態形成のメカニズム. 「感染症研究の新戦略-第25回阿蘇シンポジウム記録-」(柳 雄介, 植田浩次, 高月 清, 西村泰治 編), 南山堂(東京) p. 97-105 (2002).
- 7) 赤池孝章. 感染症の病態を操る分子-NO-. *医学のあゆみ*, 204, 2003 (印刷中).

### 2. 学会発表

- 1) Maeda, H., Hayashida, K., Akta, T., and Akaike, T. Vascular permeability enhancement in solid tumor by activation of pro-MMP and bradykinin generation. KININ 2002, The 16th International Conference, May 16-31, 2002 (Charleston, SC, U.S.A.).
- 2) Miyamoto, Y., Akaike, T., Akuta, T., Kawabata, S., Hamada, S., and Maeda, H. Bradykinin degradation by a metallopeptidase from *Streptococcus pyogenes*. KININ 2002, The 16th International Conference, May 16-31, 2002 (Charleston, SC, U.S.A.).
- 3) 岡本真一郎, 吉武 淳, 赤池孝章, 宮本洋一, 菅 守隆, 前田 浩. インフルエンザおよびA群レンサ球菌複合感染病態におけるNOの役割. 第75回日本細菌学会総会, 平成14年4月4~6日(横浜).
- 4) 田村文雄, 赤池孝章, 宮本洋一,

菅 守隆、前田 浩. 細菌性プロテアーゼによるアポトーシス誘導と病態発現メカニズム. 第75回日本細菌学会総会, 平成14年4月4~6日(横浜).

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大国寿士	レンサ球菌属	矢野郁也 内山竹彦 熊沢義雄	病原微生物学	東京化学同人	東京	2002	101 - 104
大国寿士 他	STSS レンサ球菌性毒素性ショック症候群	中山宏明 多田 功 南嶋洋一	現代感染症事情 改訂版	医歯薬出版	東京	2003	印刷中
赤池孝章	NO による感染防御と病態形成のメカニズム	柳 雄介 植田浩次 高月 清 西村泰治	感染症研究の新戦略-第25回阿蘇シンポジウム記録-	南山堂	東京	2002	97 - 105

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawabata, S., et al.	A novel, anchorless streptococcal surface protein that binds to human immunoglobulin	Biochem. Biophys. Res. Commun.	296・5	1329 - 1333	2002
Terao, Y., et al.	Molecular characterization of a novel fibronectin-binding protein of <i>Streptococcus pyogenes</i> strains isolated from toxic shock-like syndrome patients	J. Biol. Chem.	277・49	47428 - 47435	2002
Okahashi, N., et al.	Infection by <i>Streptococcus pyogenes</i> induces the receptor activator of NF-kappaB ligand expression in mouse osteoblastic cells	Infect. Immun.	71・2	948 - 955	2003
Okamoto, S., et al.	Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of <i>Streptococcus pyogenes</i> infection in mice	J. Virol.	77・7	4104 - 4112	2003
Nakagawa, I., et al.	Genome sequence of an M3 strain of <i>Streptococcus pyogenes</i> reveals a large-scale genomic rearrangement in invasive strains and new insights into phage evolution	Genome Res.		印刷中	2003
Watanabe, Y., et al.	Cysteine protease activity and histamine release from the human mast cell line HMC-1 stimulated by recombinant streptococcal pyrogenic exotoxin B/ streptococcal cysteine protease	Infect. Immun.	70・7	3944 - 3947	2002
Chen, L., et al.	Continuous exposure of mice to superantigenic toxins induces a high-level protracted expansion and an immunological memory in the toxin-reactive CD4 <sup>+</sup> T cells	J. Immunol.	168・8	3817 - 3824	2002
Kato, H., et al.	The percentage of superantigen-reactive T cells in peripheral blood significantly decreases before massively increasing in patients with neonatal TSS-like exanthematous disease in the early acute phase	J. Infect. Chemother.	8・1	111 - 114	2002
Arimura, Y., et al.	A co-stimulatory molecule on activated T cells, H4/ICOS, delivers specific signals in T(h) cells and regulates their responses	Int. Immunol.	14・6	555 - 566	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamoto, T., et al.	Expression and function of the co-stimulator H4/ICOS on the activated T cells of rheumatoid arthritis patients	J. Rheumatol.		印刷中	2003
Matusda Y., et al.	Early diagnosis of toxic shock syndrome by detection of T-cell-receptor Vβ2-positive T cells	Emerg. Infect. Dis.		印刷中	2003
Monze, M., et al.	Species specific response to bacterial superantigen	J. Tokyo Wom. Med. Univ.		印刷中	2003
Miyoshi-Akiyama, T., et al.	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> -derived mitogen (SDM), a novel bacterial superantigen. Characterization of its biological activity and predicted tertiary structure	Mol. Microbiol.		印刷中	2003
Miyoshi-Akiyama, T., et al.	Quantitative and qualitative comparison of virulence traits including murine lethality among <i>emm</i> -type group A streptococci	J. Infect. Dis.		印刷中	2003
Ikebe, T., et al.	Dissemination of the phage-associated novel superantigen gene <i>speL</i> in recent invasive and noninvasive <i>Streptococcus pyogenes</i> M3/T3 isolates in Japan	Infect. Immun.	70・6	3227 – 3233	2002
Ikebe, T., et al.	Changing prevalent T serotypes and <i>emm</i> genotypes of <i>Streptococcus pyogenes</i> isolates from streptococcal toxic shock-like syndrome (TSLs) patients in Japan	Epidemiol. Infect.		印刷中	2003
Hasegawa, T., et al.	Cloning and characterization of the deoxyribonuclease <i>sdα</i> gene from <i>Streptococcus pyogenes</i>	Curr. Microbiol.	45・1	13 – 17	2002
Hasegawa, T., et al.	Cloning and characterization of two novel DNases from <i>Streptococcus pyogenes</i>	Arch. Microbiol.	177・6	451 – 456	2002
Alam, M. S., et al.	Role of nitric oxide in host defense in murine salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities	Infect. Immun.	70・6	3130 – 3142	2002
Okamoto, T., et al.	S-Nitrosothiols inhibit cytokine-mediated induction of MMP-9 in airway epithelial cells	Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.	27・4	463 – 473	2002
Akaike, T., et al.	8-Nitroguanosine formation in viral pneumonia and its implication for pathogenesis	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.	100・2	685 – 690	2002
赤池孝章	感染と NO	麻酔	50 増刊	S24 – S30	2002
田村文雄 他	インフルエンザウイルスと A 群レンサ球菌複合感染モデルマウスにおけるオセタミビルとセフジニルの併用効果	新薬と臨床	52	印刷中	2003
田村文雄 他	インフルエンザと抗生剤	インフルエンザ	11	印刷中	2003
赤池孝章	感染症の病態を操る分子－NO－	医学のあゆみ	204	印刷中	2003

20020624

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.51－P.52の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。