

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：84408

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04237

研究課題名(和文) マウスiPS-卵母細胞培養系を用いた感染性流産患者の母体遺伝的背景の解析

研究課題名(英文) Maternal Genetic Background of Infectious Preterm Birth

研究代表者

柳原 格 (Yanagihara, Itaru)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター(研究所)・免疫部門・部長

研究者番号：60314415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,600,000円

研究成果の概要(和文)：流産起因細菌ウレアプラズマのゲノム配列を決定し、新規病原因子を同定した。感染性流産児の主な合併症は呼吸器並びに神経系障害である。早産原因細菌であるウレアプラズマに有効なアジスロマイシンを含む母体抗菌薬治療は、早産児の重症新生児慢性肺疾患の頻度を低下させた。ウレアプラズママウス感染精子による受精卵への影響について解析した。

流産を起こした243例の胎盤病理とメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子C677T多型の関連を調べた。その結果、遺伝型TT及びC/Tの母体は重度の絨毛間、脱落膜の血栓と関連することが示された。不育症関連ANX A5の転写制御機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国における流産原因菌のウレアプラズマの疫学、病原性、薬剤耐性、ゲノム配列などを報告してきた。これら解析の目的は臨床的な流産、早産のメカニズムを明らかにし、不可逆的な早産合併症である新生児慢性肺疾患や、神経障害を如何に減少させることにある。今回の我々の臨床研究における解析結果は、1)重症新生児慢性肺疾患の頻度を低下される母体への抗菌薬投与プロトコルを検証し、早産合併症制御法を確立したこと、そして2)母親の遺伝的背景が流産胎盤病理と関連することを見出したことにある。このことは新たな不育症への治療の手がかりを示すもので葉酸治療の有効性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：A cross-sectional study on 243 patients presenting with pregnancy loss for the degree of intervillous fibrin, intervillous thrombosis (IT), decidual fibrin, and decidual thrombosis (DT), and their MTHFR C677T genotype were determined. There were significantly more T allele carriers and TT genotype cases among patients with severe IT, and those with severe IT and DT (OR 2.6, P=0.032). The CC genotype was protective against the studied pathological grades. This study is the first study showing that the MTHFR TT genotype and T allele are associated with severe intervillous and decidual pathologies in patients with pregnancy loss. The severity and incidence of infantile bronchopulmonary dysplasia (BPD) were assessed after maternal antibiotic treatments. The frequency of severe BPD in the ampicillin-sulbactam with azithromycin group was significantly lower than that in the other group, even when adjusted for gestational age at the time of rupture of membrane, with an odds ratio of 0.02.

研究分野：周産期感染症、構造生物学

キーワード：早産 流産 ウレアプラズマ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人の流早産胎盤の疫学的な解析で組織学的絨毛膜羊膜炎と、胎盤におけるウレアプラズマの存在が関連することを見出し (Ped Res, 2010)、その後日本人由来のウレアプラズマの全ゲノム配列決定 (Genome Announc, 2014) を行い、ウレアプラズマの薬剤耐性に関する構造学的解析 (Antimicrob Agents Chemother, 2015) の中で、すでに多くの薬剤に感受性の低下したウレアプラズマが国内で分離されている事を明らかにした。一方で、ウレアプラズマの胎盤における炎症を引き起こす主要な因子としてリポタンパク質の MBA (multiple-banded antigen) を明らかにし、マウス早産モデルを作製した (J Reprod Immunol, 2013)。ウレアプラズマは細菌であるが、その粒子径は非常に小さく、我々の電顕の解析でも 100~500 nm 程度である。妊娠マウスへの胎児障害を各種ナノ粒子を用いて解析したところ、70nm ほどのシリカ粒子は、胎盤に集積し、胎児発育制限や胎児死亡を起こし分子サイズによる生殖毒性を報告した (Nat Nanotechnol, 2011)。その後の解析で、70 nm のシリカ粒子は、PI3K/Akt/eNos を制御し、血管の拡張を引き起こすことが示された (Fundam Clin Pharmacol, 2016)。一方、MBA による胎盤炎症は水酸化フラレンによって制御することが可能で、マウスにおいて早産を抑制した (Am J Obstet Gynecol, 2015)、また LPS を用いた早産モデルマウスにはチオレドキシニンによって早産が予防された (Ped Res, 2016)。一方、母体の遺伝的な解析として Annexin A5 のプロモーターにおける遺伝子多型が日本人における反復性流産と関連することを見出していた (Mol Hum Reprod, 2011)。

2. 研究の目的

ウレアプラズマの感染のメカニズム、宿主側の反応メカニズムを明らかにし、感染性早産の制御をおこなう。その事で早産児の主な合併症である新生児慢性肺疾患の制御を行う。ウレアプラズマの生殖細胞、受精への影響を調べるために感染精子を用いて体外受精を行い、その後発生を検討する。その後 ES/iPS 卵母細胞を用いて、多くの受精卵の解析を行う。不育症の遺伝的背景を明らかにするため、アネキシン A5 のプロモーターの構造学的解析並びにメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子の多型と胎盤における病理変化の検討を行う。

3. 研究の方法

- 1) ウレアプラズマの宿主細胞との相互作用を観察するため、超高感度の蛍光顕微鏡を用いて細胞内侵入性、ファゴリソソーム、オートファジーに関する細胞内膜系との関連を調べる。また、細胞膜系と相互作用するウレアプラズマ側の因子を同定する。
- 2) ウレアプラズマの受精卵への影響を調べるために、マウス ES/iPS 細胞から生殖資源細胞様細胞さらには卵母細胞への分化誘導系を用いてウレアプラズマの感染の影響を調べる。
- 3) 日本人由来ウレアプラズマの全ゲノム解析をさらにを行い、将来的な治療標的となる可能性のある標的遺伝子を単離し、機能解析を行う。
- 4) 不育症の治療についての知見を得るため、母体 MTHFR の多型と胎盤病理の関係について、胎盤病理の絨毛間フィブリン、絨毛間血栓、脱落膜フィブリン、脱落膜血栓の 4 因子を指標とした新たな評価基準を作製する。
- 5) 不育症の原因遺伝子アネキシン A5 のプロモーターの構造解析を行い、変異がプロモーター活性に及ぼす影響について考察する。
- 6) 母体への抗菌薬投与プロトコルにウレアプラズマに有効性のあるアジスロマイシンを加えた場合、早産児の慢性肺疾患にどのように影響するのか検討した。

4. 研究成果

- 1) *U. parvum* は、クラスリン依存的にエンドサイトーシスで取り込まれ宿主細胞内に侵入し細胞内の核周辺に集積し増殖した。宿主細胞内で少なくとも 10 日以上生存した。さらに、オートファジー関連するヒト培養細胞変異株等を用いた解析等で、*U. parvum* は宿主の分解膜系を障害し、オートファジー経路も一部逸脱することが示された。さらにウレアプラズマは、細胞外にエクソソームマーカーと共に放出され、別の宿主細胞に感染することが示された。ウレアプラズマはコレステロールの合成酵素を持たず、宿主の膜を利用して増殖するが、我々の明らかにしたこのメカニズムは、ウイルスの挙動によく似たものであった。最小生物のウレアプラズマの宿主細胞に大きく依存した栄養獲得の為の戦略の一端が明らかとなった (MicrobiologyOpen, 2017)。

我々が明らかにしたウレアプラズマゲノムから予測された遺伝子の役 4 割は機能が推定できなかった。そこで、ウレアプラズマの機能未知遺伝子を発現させた酵母を用い、酵母の生育を阻害する遺伝子を単離した。この遺伝子産物は、*Ureaplasma parvum* vacuolating factor (UpVF) と名付けた。UpVF を HeLa 細胞に一過性に発現させると、細胞死を起こした。次に、HeLa 細胞に EGFP-UpVF を安定発現する細胞株を作製し、ER stress について調べたところ ER stress 関連タンパク質の Bip, IRE1 α , P-eIF2 α の発現量がコントロールの EGFP 単独発現細胞よりも増加していた。さらに、ER stress に関連する miRNA の発現レベルについて調べたところ、特定の

miR が *U. parvum* 感染細胞と、EGFP-UpVF 発現細胞で発現上昇しているのが示された。これら miR の inhibitor を用いて発現を抑制すると、アポトーシスのマーカーである PARP と caspase 3 の cleavage が確認され、アポトーシスが起きていた。このことは、細胞の不死化が誘導され、ウレアプラズマ感染が癌化、もしくは発癌の何らかのメカニズムのエンハンサーとして機能する可能性を示唆した。そこで、UpVF を発現させた細胞における抗癌剤 (アクチノマイシン D、シスプラチン、パクリタキセル) 抵抗性について調べた。*U. parvum* 感染 HeLa 細胞をアクチノマイシン D 処理に抵抗性を示した。さらに EGFP-UpVF 発現細胞は、アクチノマイシン D、シスプラチン、パクリタキセルのいずれにおいても抵抗性を示した。一方、放射線抵抗性についても同様に UpVF を発現している HeLa 細胞は抵抗性を示した。さらに nude マウスに UpVF を発現する細胞の xenograft を行った後に、抗癌剤を投与して調べたところ、EGFP-UpVF 発現細胞を移植した nude マウスはより早期に腫瘍が増大していた。EGFP-UpVF 発現細胞は、マウス in vivo においても抗がん剤に対する抵抗性を獲得したと考えられる。これらの結果からウレアプラズマはヒトにおける子宮頸がんのエンハンサーとして働きうることが示唆された。

2) マウス ES/iPS 細胞から卵母細胞への分化誘導系を用いてウレアプラズマ感染の受精卵への影響についての解析を開始した。その前段階として、感染マウス精子を用いた体外受精への影響を調べた。その結果、マウス感染精子はウレアプラズマの量、時間依存的にその運動性を失った。また、感染精子を用いた受精卵のグレーディングは低下し、その後の発生を障害した。これらのことから、ウレアプラズマは男性不妊や、増え続ける生殖補助療法の分野にも影響を及ぼしていることが示唆された。

3) 日本人由来の *U. parvum* serovar 3 の OMC-P162 株の全ゲノム配列を決定した。全長は 0.73Mb の一本の環状ゲノムで以前報告した SV3F4 ゲノム (*U. parvum* serovar 3) より 4.7kb 大きかった。GC コンテントはおよそ 25.5 % と他のウレアプラズマと大差なかった。特記すべきは、特徴的なメチル化酵素の存在であった。このメチル化酵素と推測遺伝子と隣接する遺伝子同一オペロンを形成しており、制限酵素である可能性が示唆された。この制限酵素は、生化学的な解析で CATG の A と T の間を平滑末端で切断する新規の制限酵素であった。さて、次世代シーケンスのデータを用いて in silico で OMC-P162 株のメチル化解析を行ったところ、m6A のみ検出され、m5C は検出できなかった。しかしながら、ホモロジー検索ではこのメチル化酵素は m5C と予測された (PlosOne, 2018)。

4) 不育症あるいは流産胎盤を検査しているとしばしば血栓や、フィブリンの沈着を認める。これまでこの病理変化について評価基準がなかった。そこで 243 例の流産胎盤を解析し、絨毛間フィブリン、絨毛間血栓、脱落膜フィブリン、脱落膜血栓を指標とした新たな病理診断基準を提唱した。さらに、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 C677T 多型は血中ホモシスチン濃度を上昇させ脳梗塞や冠動脈疾患のリスク因子となることが海外では報告されていたので、C677T 多型と、胎盤病理所見について関連を検証した。その結果、遺伝型 TT 及び C/T の母体は重度の絨毛間フィブリンと血栓の形成、並びに脱落膜の血栓と関連することが示された。また、遺伝型 CC の患者は胎盤に病理学的な変化を起こしにくいことが示された。酸接種については 2 分脊椎のリスク回避のための薬剤として知られていた。特に比較的葉酸接種の多い日本人については、あまり注目されてこなかったが C677T が不育症のリスクとなる可能性及び葉酸投与による治療の可能性を示す結果となった。今回は、1 施設の 243 例の検討であり、今後のさらなる解析が必要である (J Obstet Gynaecol Res, 2019)。

5) 日本人の不育症患者から annexin A5 プロモーターの SNP が関連することを以前報告した。特に M2 と呼ばれるハプロタイプを有する患者では、annexin A5 のプロモーター活性が低下すると考えられる。そのメカニズムを明らかにするために、藤田保健衛生大学との共同研究で annexin A5 プロモーター内に存在する G-quadruplex 構造について円偏光 2 色性を計測し、生化学的なプロモーター活性を定量した。その結果、M2 ハプロタイプは、野生型に比べて G-quadruplex 構造の形成が不十分で、プロモーター活性が低下していることが示された。このことは、M2 ハプロタイプが胎盤における annexin A5 の機能が低下することで、局所での血栓形成傾向が増し抗リン脂質抗体症候群などを引き起こし不育症につながる可能性を示すものであった (J Hum Genet, 2019)。

6) 感染性流産児の主な合併症は呼吸器並びに神経系障害である。早産原因細菌であるウレアプラズマに有効な ampicillin-sulbactam (SBT/ABPC), azithromycin の母体抗菌薬治療は、以前の piperacillin あるいは cefmetazole + clindamycin の投与プロトコルに比べて、早産児の重症新生児慢性肺疾患の頻度を低下させた (J Obstet Gynaecol Res, 2019)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mehandjiev TR, Tenno NM, Yanagihara I, et al.,	4. 巻 45
2. 論文標題 Impact of maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on intervillous and decidua pathology with pregnancy loss.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 78-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.13798	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 Matsuoka K, Yanagihara I, Takeuchi M, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Fatal overwhelming postsplenectomy due to Streptococcus pneumoniae serotype 10A with atypical polysaccharide capsule in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: A case report. J Infect Chemother	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 192-196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1016/j.jiac.2018.07.015	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 Wu HN, Nakura Y, Yanagihara I et al.,	4. 巻 13
2. 論文標題 Type II restriction modification system in Ureaplasma parvum OMC-P162 strain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0205328
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1371/journal.pone.0205328	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 Fuwa K, Seki M, Hirata Y, Yanagihara I, Nakura Y, Takano C, Kuroda K, Hayakawa S.	4. 巻 79
2. 論文標題 Rapid and simple detection of Ureaplasma species from vaginal swab samples using a loop-mediated isothermal amplification method.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aji.12771	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 Okano H, Baba M, Kawato K, Hidese R, Yanagihara I, Kojima K, Takita T, Fujiwara S, Yasukawa K.	4. 巻 125
2. 論文標題 High sensitive RNA detection by one-step RT-PCR using the genetically engineered variant of DNA polymerase with reverse transcriptase activity from hyperthermophilies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biosci Bioeng.	6. 最初と最後の頁 275-281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc	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 Yasukawa K, Iida K, Okano H, Hidese R, Baba M, Yanagihara I, Kojima K, Takita T, Fujiwara S.	4. 巻 492
2. 論文標題 Next-generation sequencing-based analysis of reverse transcriptase fidelity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 147-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc	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 Okano H, Baba M, Yamasaki T, Hidese R, Fujiwara S, Yanagihara I, Ujiye T, Hayashi T, Kojima K, Takita T, Yasukawa K.	4. 巻 487
2. 論文標題 High sensitive one-step RT-PCR using MMLV reverse transcriptase, DNA polymerase with reverse transcriptase activity, and DNA/RNA helicase.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 128 - 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc	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 Nishiumi F, Ogawa M, Nakura Y, Hamada Y, Nakayama M, Mitobe J, Hiraide A, Sakai N, Takeuchi M, Yoshimori T, Yanagihara I.	4. 巻 6
2. 論文標題 Intracellular fate of Ureaplasma parvum entrapped by host cellular autophagy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Microbiologyopen	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mbo3.441	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 Inagaki H, Ota S, Nishizawa H, Miyamura H, Nakahira K, Suzuki M, Nishiyama S, Kato T, Yanagihara I, Kurahashi H	4. 巻 64
2. 論文標題 Obstetric complication-associated ANXA5 promoter polymorphisms may affect gene expression via DNA secondary structures.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 459-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0578-4.	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18件(うち招待講演 3件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Michinobu Yoshimura, Fumiko Nishiumi, Heng Ning Wu, Yukiko Nakura, Itaru Yanagihara
2. 発表標題 Pathogenesis of Ureaplasma infection in perinatal and neonatal medicine
3. 学会等名 The Joint Congress of the 7th Meeting of the Asian Organization for Mycoplasmology (AOM) and the 45th Meeting of Japanese Society of Mycoplasmology (JSM)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Heng Ning Wu, Yukiko Nakura, Michinobu Yoshimura, Itaru Yanagihara
2. 発表標題 Type restriction modification system in Ureaplasma parvum OMC-P162 strain
3. 学会等名 The Joint Congress of the 7th Meeting of the Asian Organization for Mycoplasmology (AOM) and the 45th Meeting of Japanese Society of Mycoplasmology (JSM)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 名倉由起子、清水可奈子、河原和美、竹内真、吉田好雄、柳原格
2. 発表標題 高病原性オウム病病原体の遺伝子解析
3. 学会等名 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jeany Meza, Maui Nishio, Kaori Tsukakoshi, Itaru Yanagihara, Kenichiro Hata, Kazuhiko Nakahashi, Kazunori Ikebukuro
2. 発表標題 Screening of DNA aptamers against synthetic lipopeptide UPM-1 for Ureaplasma detection
3. 学会等名 日本核酸化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江頭政和、富野広道、川端祥平、七條了宣、飯田千晶、江頭智子、水上朋子、高柳俊光、柳原格
2. 発表標題 気管内ウレアプラズマ(U)検出に母体および児へのAZM投与が及ぼす影響について
3. 学会等名 第63回日本新生児育成医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江頭政和、富野広道、川端祥平、七條了宣、飯田千晶、江頭智子、水上朋子、高柳俊光、柳原格
2. 発表標題 母児へのウレアプラズマ(U)介入前後における超早産児の臨床像の比較検討
3. 学会等名 第63回日本新生児育成医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyoshi Yasukawa, Hiroyuki Okano, Misato Baba, Kei Iida, Ryota Hidese, Itaru Yanagihara, Kenji Kojima, Teisuke Takita, Shinsuke Fujiwara
2. 発表標題 Next-generation sequencing-based analysis of reverse transcriptase fidelity
3. 学会等名 BICON
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷口裕二、柳原格、名倉由起子、松崎素道、福本隼平、喜屋武向子、鬼頭克也、永宗喜三郎、高島康弘
2. 発表標題 トキソプラズマ国内分離株のブタにおける病原性
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 呉恒寧、名倉由起子、吉村芳修、柳原格
2. 発表標題 ウレアプラズマUP162株の全ゲノム解析
3. 学会等名 第44回日本マイコプラズマ学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西海史子、柳原格
2. 発表標題 Ureaplasma parvum 感染細胞からのU. parvum放出と二次感染メカニズムの解明
3. 学会等名 第44回日本マイコプラズマ学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳原格
2. 発表標題 ウレアプラズマとヒトの流早産
3. 学会等名 第44回日本マイコプラズマ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉村芳修、名倉由起子、柳原格
2. 発表標題 血球貪食症候群を伴った患者由来胎盤からの微生物検索
3. 学会等名 第37回近畿腸管微生物研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳原格
2. 発表標題 死亡妊婦からのオウム病病原体の検出
3. 学会等名 第35回日本クラミジア研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊東和俊、松岡圭子、名倉由起子、河津由紀子、佐藤真穂、川田博昭、明田幸宏、竹内真、柳原格
2. 発表標題 ワクチン含有血清型肺炎球菌による脾臓摘出術後重症感染症で死亡した22q11.2欠失症候群の検討
3. 学会等名 第49回日本小児感染症学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳原格、吉村芳修、清水可奈子、名倉由起子、河原和美、竹内真、今村好章、吉田好雄
2. 発表標題 妊婦、胎児死亡例の胎盤におけるオウム病病原体遺伝子の同定
3. 学会等名 第63回日本病理学会コンパニオンミーティング（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazumasa Fuwa, Chika Takano, Mitsuko Seki, Kazumichi Kuroda, Yoshiyasu Hirata, Itaru Yanagihara, Satoshi Hayahkawa
2. 発表標題 Rapid and simple detection of Ureaplasma species from vaginal swab samples using Loop-Mediated Isothermal Amplification method
3. 学会等名 Pediatric Academic Society Meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Michinobu Yoshimura, Shin-ichi Yoshida, Itaru Yanagihara
2. 発表標題 Vibrio vulnificus bacteriolysis was caused by hydrogen Peroxide.
3. 学会等名 U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 19th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ana Joy Padua, Jose Nevado Jr, Erlidia Llamas-Clark, Yukiko Nakura, Itaru Yanagihara
2. 発表標題 Epidemiologic, Microbiologic and Genetic Characterization of Ovarian Cancer among Filipino Patients in Philippine General Hospital
3. 学会等名 EMBO/EMBL symposium
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪母子医療センター研究所免疫部門
<https://www.wch.opho.jp/research/developmental/index.html>
 大阪母子医療センター研究所免疫部門
<http://www.mch.pref.osaka.jp/research/developmental/index.html>

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	林 克彦 (Hayashi Katsuhiko) (20287486)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	西海 史子 (Nishiumi Fumiko) (60599596)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター (研究所)・免疫部門・流動研究員 (84408)	
研究分担者	呉 恒寧 (Wu Heng-Ning) (80648139)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター (研究所)・免疫部門・研究技術員 (84408)	
研究分担者	吉村 芳修 (Yoshinobu Yoshimura) (90771197)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター (研究所)・免疫部門・研究員 (84408)	