

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07140

研究課題名(和文) 治療効果に宿主因子が寄与する新規抗生物質の作用機序解析

研究課題名(英文) Mechanism of action analysis of novel antibiotics in host factor contribution to therapeutic efficacy

研究代表者

浜本 洋 (Hiroshi, Hamamoto)

帝京大学・医真菌研究センター・准教授

研究者番号：90361609

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ライソシンEの抗菌活性を上昇させる宿主因子アポリポプロテインA-I (ApoA-I)の作用機序を詳細なステップについて明らかにすることに成功した。その結果から、ライソシンEは宿主因子と微生物因子の相互作用を利用して抗菌活性が上昇し、治療効果にも寄与していると考えられた。宿主環境下においてより高い活性を発揮するような化合物の報告はこれまでないため、ライソシンEは新しいクラスの抗菌治療薬であると判断できる。さらに、複数の抗菌化合物が様々な宿主因子によって活性が増強されることを明らかにし、本現象がライソシンEだけにとどまらないことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ライソシンEの高い治療効果を発揮する理由を明らかにすることができ、その臨床応用性について確認することができた。さらに宿主と微生物の相互作用を利用する、新しいクラスの抗菌薬の存在を明らかにすることができた。これまで宿主因子は抗菌活性を阻害する方向で考えられてきたため、宿主環境下においてより高い活性を示す抗菌治療薬の存在は想定されていない。従って、これまで注目されていない未知の抗菌化合物群の存在が期待でき、それを示唆するデータが得られてきている。本研究成果をもとに新しい手法の抗菌薬探索法を確立することが可能である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we succeeded in unraveling the mechanism of action of the host factor apolipoprotein A-I (ApoA-I), which enhances the antimicrobial activity of lysocin E, with a detailed step-by-step description of the mechanism of action. The results suggest that lysocin E utilizes the interaction between host and microbial factors to increase antimicrobial activity, which also contributes to therapeutic efficacy in mice systemic infection model. Since there have been no previous reports of antimicrobials that exhibit higher activity in the host environment, it can be concluded that lysocin E is a new class of antimicrobial agent. Furthermore, we found that the activity of several antimicrobial compounds was enhanced by various host factors, indicating that this phenomenon is not limited to lysocin E.

研究分野：化学療法学

キーワード：宿主と微生物の相互作用 新規抗生物質 ライソシンE アポリポプロテインA-I lipid II

1. 研究開始当初の背景

多剤耐性菌の蔓延は世界的な保健衛生に対する危機となっている。2018年2月にはWHOから黄色ブドウ球菌や緑膿菌など12種類の菌が多剤耐性化し、治療の選択肢が急速に狭くなっていると報告された。また、多剤耐性菌が原因の死者数は世界において2013年時点で70万人と見積もられているが、対策がされない場合、2050年には1000万人を上ると推定されており医療上の深刻な問題になるという警告がされている。そのため、多剤耐性菌に有効な新しいメカニズムに基づく新規治療薬の開発が喫緊の課題となっている。しかしながら、これまでの試験管内での抗菌活性を指標とした探索においては、天然物からの治療効果を示す新規抗生物質の同定は困難であると考えられている。従って、新しい手法による新規抗生物質の探索系の確立が必要とされている。我々は、治療効果を指標とした探索系が有用であると考え、コストが安く倫理的な問題がないカイコを用いた細菌感染モデルに着目した。抗生物質の治療効果を定量的に評価する系を確立し、実際に土壌細菌の培養上清を対象とした探索を行い、複数の新規抗生物質を同定した。その中でもライソシン E は、試験管内での黄色ブドウ球菌に対する既存の抗生物質と比較して抗菌活性はそれほど高くないが、マウス全身感染モデルでは10倍以上少ない用量で治療効果を示した。さらに、ライソシン E は様々な観点から安全性を評価する前臨床試験の結果も問題なく、その臨床応用性が期待されている。そのライソシン E の標的は、細胞膜上に存在する電子伝達系の補酵素メナキノンであることを明らかにしている。ライソシン E は、メナキノンを含む膜を選択的に破壊し、1分以内という極短時間で99.9%以上の菌が殺菌されるという強力な活性を有する。さらにこれまでの研究から、ライソシン E の抗菌活性が、ヒトやマウスなどの血清中に存在するアポリポプロテイン A-I (ApoA-I)によって促進されることを見いだしていた。この機構は、ライソシン E の治療効果にも寄与していることが明らかにしている。これらの結果から、ライソシン E の高い治療効果は、宿主環境下での抗菌活性の上昇に基づくと考えられるが、そのメカニズムの詳細については明らかにできていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、宿主因子によるライソシン E の抗菌活性の活性化メカニズムの詳細を明らかにすることを目的とする。また、ライソシン E のような宿主環境下で高い抗菌活性を示す抗生物質は、従来の試験管内での抗菌活性を指標としたアッセイ系では発見されにくいために、これまでの探索では見落とされている化合物群の存在が期待される。そこで、明らかにしたメカニズムを元に、宿主因子が治療効果に寄与する新規治療活性物質の同定法を確立する。

3. 研究の方法

(1) 相互作用解析：BLI法の場合は、アビジンセンサーチップを用いて、ビオチン化ライソシン E またはビオチン化メナキノンをセンサーチップ上に固定した。そのセンサーチップを、ApoA-I またはメナキノン溶液に浸し際の結合スピード、及び、さらに洗浄後の脱離スピードからキネティクス解析を行った。pull down assay は His-tag 付加した ApoA-I、もしくは、ビオチン化体ライソシン E を、ミセル化したメナキノン、lipid II、及びライソシン E の混合ミセルと混和させ、Dynabeads (His-Tag magnetic beads、もしくはストレプトアビジンビーズ)を用いて行った。定量は、UPLC/QToF-mass を用いて行った。

(2) リポソーム膜の調製：リポソームの調製は、10mLの丸底フラスコに30 μ lのPG(50mM、メタノール/クロロホルムに溶解)に、7.5 μ lのCL(50mM、同溶媒に溶解)500 μ Lのクロロホルムを加えた。この混合液に脂質(1.0mol% MK-4 および/または 0.1mol% lipid II)を加え、エバポレーションし、2.5mMカルセインを含む緩衝液で懸濁することでリポソームを調製した。また、脂質を含まないコントロールリポソームも同じプロトコルで調製した。このリポソーム懸濁液を5回凍結融解し、Sephadex G-50 カラムでろ過し、遊離カルセインを除去した。得られたリポソーム画分を緩衝液で5倍希釈し、各抗菌化合物を添加した後の蛍光強度(励起:310nm、蛍光:530nm)を分光蛍光光度計で測定した。各サンプルにTriton X-100を添加し、100%破砕した場合の蛍光値を推定した。

(3) 抗菌活性と膜破壊活性の測定：血清の場合は10%、ApoA-Iの場合は25 μ g/mL、その他の宿主因子については抗菌活性を示す濃度の1/10濃度を培地に加え、微量希釈法によって最小阻止濃度を求め、宿主因子を含まない培地での値と比較した。黄色ブドウ球菌の各抗菌薬による膜破壊活性は、LIVE/DEAD™ BacLight™ Bacterial Viability kit (Thermo Fisher Scientific)を用いて行った。

4. 研究成果

(1) ApoA-Iによるライソシン E の抗菌活性の上昇

これまでの研究より、ウシ血清から精製したApoA-I及びヒトリコンビナントApoA-Iがライソシン E の抗菌活性を上昇させることを明らかにしていた。また、マウスApoA-I遺伝子欠損マウスにおいて、ライソシン E の治療活性が低下することを明らかにしている。そこで、マウス

ApoA-IのライソシンEの抗菌活性に対する影響について検討した。その結果、マウスリコンビナント ApoA-Iもヒト及びウシ型と同等の活性を有することを明らかにした。一方、高濃度のヒトリコンビナント ApoA-I、及びウシ血清を培地に添加しても、黄色ブドウ球菌の増殖には影響しなかった。この結果より、ApoA-Iの培地への添加によるライソシンEに対する抗菌活性の上昇は、幅広い動物種で保存されていると考えられる。

(2) ApoA-IとライソシンEの相互作用解析

ApoA-IのライソシンEの抗菌活性を上昇させる機序を明らかにするため、通常培地下では抗菌活性が低下せず、かつ血清存在下での天然型(LE)で認められる抗菌活性の促進が低下するライソシンEの誘導体を探索した。東京大学大学院薬学系研究科の井上裕行教授らのグループとの共同研究によって合成された誘導体ライブラリーの中から、図1に示す脂肪酸鎖が天然物よりも短いLE-Buを同定した。最初の作業仮説として、LEとその標的であるメナキノンの複合体がApoA-Iと相互作用することで、LEの膜破壊活性が亢進し、抗菌活性が上昇すると考えた。そこで、LEとLE-Buについて、ApoA-Iとメナキノンのそれぞれの相互作用をBLI法により解析した。その結果、予想に反してLEとLE-Buのそれぞれの因子との相互作用は大きな差がなかった。また、ApoA-IとLEとメナキノンを混合すると、LEとメナキノンの両者で認められたる沈殿形成が促進されるものの、これはApoA-Iを用いたプルダウンアッセイにおいてはMKの量が増加しなかったこと、またApoA-Iとメナキノンの相互作用が予想にくらべ弱かったことから、本仮説はApoA-IによるLEの抗菌活性の増強を説明できないと考えられた。次に、ライソシンEの相互作用因子として、Santiagoらのグループによりlipid IIが報告された。lipid IIは細胞壁合成の中間体であり、ナイシンなど複数の抗生物質が直接の標的としている。lipid IIを培地に添加したところ、ライソシンEに対するApoA-Iの効果が消失した。つまり、ApoA-Iを添加した状態でも、lipid IIをさらに添加することによって、ライソシンEの抗菌活性が通常培地下と同等にまで戻ることがわかった。この結果から、LEのSub-MICにおいて、ApoA-IもしくはLE、あるいは両方がlipid IIと相互作用することが示唆された。そこで、LE及びLE-Buのlipid IIとの相互作用をpull down法により評価した。その結果、メナキノン存在下において、lipid IIによってLEのApoA-Iに対する結合量の増加が認められた(図2a)。この現象は、LE-Buでは起こらず、またlipid II以外の脂質でも認められなかった。さらに、メナキノン非存在下ではlipid IIに依存したLEのApoA-Iに対する結合量の増加は認められなかった。また、ライソシンEのlipid IIとメナキノンの結合は排他的であり、lipid IIの方がメナキノンよりもLEに対する結合能が高いことがわかった(図2b)。しかしながら、メナキノン合成酵素に関する遺伝子を欠損しメナキノンを全く合成しない*menA*遺伝子破壊株は、ライソシンEに対する抗菌活性が大きく減弱することがわかっている。メナキノン合成が欠失した株ではlipid IIがほとんど合成されていない可能性が指摘されていたが、lipid IIは細胞壁合成に必須な中間体であり、実際*menA*遺伝子破壊株でも野生型株と比較しlog phaseにおいて13%程度が存在していた。この*menA*遺伝子破壊株のlipid IIを標的とする抗菌薬ナイシンに対する感受性は野生型株と変化がなかった。従って、*menA*

遺伝子破壊株に対するライソシンEの抗菌活性の発揮においては、lipid IIではなくメナキノンが必須因子であると考えられた。この仮説は、人工リポソームを用いた膜破壊アッセイにおいて、ライソシンEがlipid IIではなくメナキノンを含む人工膜を選択的に破壊すること、及び、ライソシンEとlipid IIの細胞膜から出ている構造とは相互作用が認められないことから支持される。これらの結果から、ライソシンEは細胞膜中に存在するメナキノンによって膜上に誘導され、lipid IIはメナキノンと結合したライソシンEからメナキノンを引き剥がすことでライソシンEとApoA-Iとの相互作用を増強している

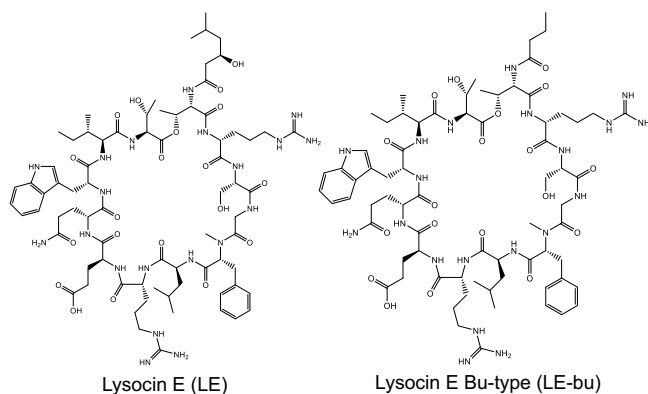


図1 ライソシンEと本研究で用いた誘導体の構造

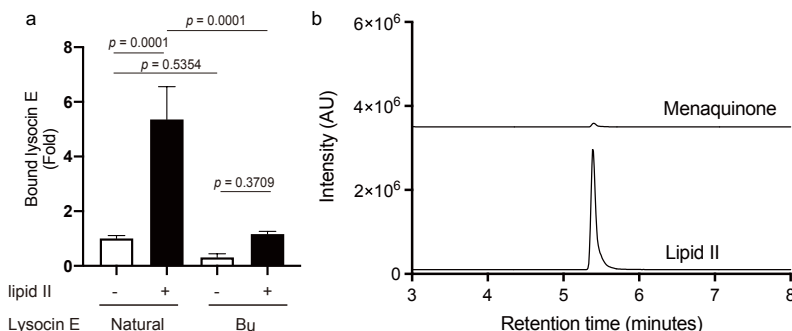


図2 ApoA-IとLEの相互作用のlipid IIによる促進(a)、及び、LEのlipid II及びメナキノンの相互作用の排他性(b)

と考えられる。さらに、ApoA-Iと各因子との相互作用を検討するため、ライソシンEの抗菌活性の増強活性が低下する変異体を検討したところ、ApoA-I Δ NMを見出した。lipid IIによるApoA-Iに対するLEの結合量の増加は、ApoA-I Δ NM変異体では認められなかった。また、lipid IIのApoA-Iに対する結合量も野生型に比べ Δ NM変異体では有意に減少していた。従って、ApoA-Iとlipid IIの相互作用も、本現象において必要であると考えられる。これらの結果から、図3に示すようなApoA-IによるライソシンEの抗菌活性の上昇メカニズムを明らかにすることができた。

(3) 他の抗菌薬に対するApoA-Iの効果

ApoA-Iによって抗菌活性が上昇するのはライソシンEに特有の現象であるか否か検証した。他のlipid II結合性抗菌薬について抗菌活性の評価培地に対する血清の添加の影響を評価したところ、ナイシン及び他1化合物の抗菌活性も血清によって上昇することを見出した。ナイシンの抗菌活性はApoA-I 25 μ g/mLの添加によって4倍上昇し、もう一つの化合物は100倍以上の上昇が認められた。ナイシンの場合においてもApoA-Iの添加依存にライソシンEと同様な膜破壊活性や、殺菌活性の上昇が認められた。さらにプルダウンアッセイにおいて、ApoA-Iへの結合量がlipid II添加依存に増加した(図4)。ナイシンと他1化合物は殺菌活性を示すが、lipid II結合性の静菌化合物については、ApoA-Iによる抗菌活性の促進は認められなかった。従って、ApoA-Iによる抗菌活性の上昇は、ライソシンEだけでなくlipid II結合性の殺菌性抗菌物質において共通の現象であると考えられる。

(4) 宿主因子によって抗菌活性が上昇する他の抗菌薬の同定

臨床で使用されている抗菌治療薬について、血清などの宿主成分によって抗菌活性が上昇するものが存在するか検討した。その結果、複数の宿主因子が抗菌活性を上昇させることを見出した。また、lipid II結合性抗菌化合物ではない他の複数の種類の抗菌薬において、宿主因子による活性の上昇が認められた。さらに、ApoA-Iの添加によって抗菌活性が上昇する土壌細菌の培養上清の有無を検討したところ、これまでのところ1つのサンプルについて抗菌活性が上昇することを見出した。これらの結果は、ライソシンEで見出された宿主と微生物の相互作用を利用した抗菌活性の亢進は特殊な事例ではないことを示している。また、これまで探索されなかった未知の化合物群の存在が示唆された。

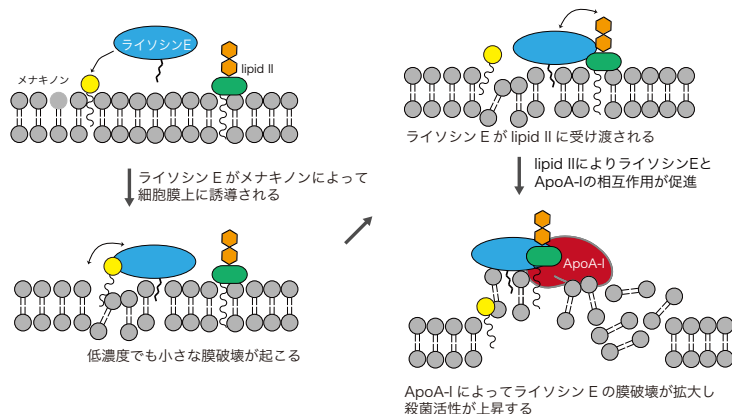


図3 推定されるApoA-IによるライソシンEの抗菌活性の活性化モデル

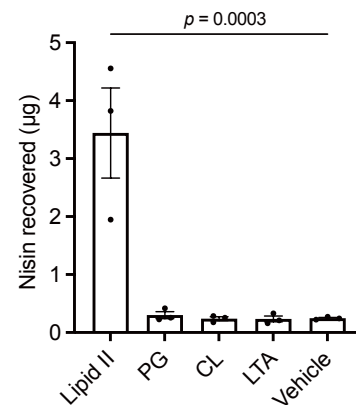


図4 ApoA-Iとナイシンの相互作用はlipid IIにより増強される

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 13件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Panthee Suresh, Paudel Atmika, Hamamoto Hiroshi, Uhlemann Anne-Catrin, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 The Role of Amino Acid Substitution in HepT Toward Menaquinone Isoprenoid Chain Length Definition and Lysocin E Sensitivity in <i>Staphylococcus aureus</i> | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology | 6. 最初と最後の頁 2076 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.02076 | 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 Paudel Atmika, Panthee Suresh, Hamamoto Hiroshi, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 A simple artificial diet available for research of silkworm disease models | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics | 6. 最初と最後の頁 177 ~ 180 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2020.03061 | 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 Takada Yuri, Itoh Hiroaki, Paudel Atmika, Panthee Suresh, Hamamoto Hiroshi, Sekimizu Kazuhisa, Inoue Masayuki | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Discovery of gramicidin A analogues with altered activities by multidimensional screening of a one-bead-one-compound library | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 4935 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18711-2 | 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 Yagi Akiho, Yamazaki Hiroyuki, Terahara Takeshi, Yang Taehui, Hamamoto Hiroshi, Imada Chiaki, Tomoda Hiroshi, Uchida Ryuji | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Development of an <i>in vivo</i> -mimic silkworm infection model with <i>Mycobacterium avium</i> complex | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics | 6. 最初と最後の頁 287 ~ 295 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2020.03099 | 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 Paudel Atmika, Panthee Suresh, Hamamoto Hiroshi, Grunert Tom, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 YjbH regulates virulence genes expression and oxidative stress resistance in <i>Staphylococcus aureus</i> | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Virulence | 6. 最初と最後の頁 470 ~ 480 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21505594.2021.1875683 | 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 Panthee Suresh, Paudel Atmika, Hamamoto Hiroshi, Ogasawara Akihiko Ano, Iwasa Toshihiro, Blom Jochen, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 113 |
| 2. 論文標題 Complete genome sequence and comparative genomic analysis of <i>Enterococcus faecalis</i> EF-2001, a probiotic bacterium | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Genomics | 6. 最初と最後の頁 1534 ~ 1542 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2021.03.021 | 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 Paudel Atmika, Hamamoto Hiroshi, Panthee Suresh, Matsumoto Yasuhiko, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Large-Scale Screening and Identification of Novel Pathogenic <i>Staphylococcus aureus</i> Genes Using a Silkworm Infection Model | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases | 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) 10.1093/infdis/jiaa004 | 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 Paudel Atmika, Panthee Suresh, Hamamoto Hiroshi, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 GPI0363 inhibits the interaction of RNA polymerase with DNA in <i>Staphylococcus aureus</i> | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 RSC Advances | 6. 最初と最後の頁 37889 ~ 37894 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9RA06844A | 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 Panthee Suresh, Paudel Atmika, Blom Jochen, Hamamoto Hiroshi, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Complete Genome Sequence of Weissella hellenica 0916-4-2 and Its Comparative Genomic Analysis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology | 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) 10.3389/fmicb.2019.01619 | 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 Hamamoto Hiroshi, Horie Ryo, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Pharmacokinetics of anti-infectious reagents in silkworms | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 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) 10.1038/s41598-019-46013-1 | 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 Mikami Kazuhiro, Sonobe Kazunari, Ishino Keiko, Noda Takumi, Kato Mami, Hanao Mami, Hamamoto Hiroshi, Sekimizu Kazuhisa, Okazaki Mitsuhiro | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Evaluation of pathogenicity and therapeutic effectiveness of antibiotics using silkworm & Nocardia infection model | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics | 6. 最初と最後の頁 73~77 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2021.01035 | 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 Hamamoto Hiroshi, Panthee Suresh, Paudel Atmika, Ishii Kenichi, Yasukawa Jyunichiro, Su Jie, Miyashita Atsushi, Itoh Hiroaki, Tokumoto Kotaro, Inoue Masayuki, Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Serum apolipoprotein A-I potentiates the therapeutic efficacy of lysocin E against Staphylococcus aureus | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 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) 10.1038/s41467-021-26702-0 | 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 Hamamoto Hiroshi、Panthee Suresh、Hashimoto Kana、Tsuchida Toshio、Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 An efficient method to screen for the soil bacteria producing therapeutically effective antibiotics | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics | 6. 最初と最後の頁 850 ~ 855 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00476-5 | 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 Miyashita Atsushi、Hamamoto Hiroshi、Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Applying the silkworm model for the search of immunosuppressants | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics | 6. 最初と最後の頁 139 ~ 142 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2021.01041 | 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 Panthee Suresh、Hamamoto Hiroshi、Nishiyama Yayoi、Paudel Atmika、Sekimizu Kazuhisa | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Novel Pathogenic Mucorales Identified Using the Silkworm Infection Model | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Fungi | 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) 10.3390/jof7110995 | 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11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 浜本洋、Suresh Panthee、Atmika Paudel、関水久 |
| 2. 発表標題 宿主-微生物相互作用によるライソシン E の治療効果の増強 |
| 3. 学会等名 第32回微生物シンポジウム |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 関水久、橋本佳奈、浜本洋 |
| 2. 発表標題 カイコを用いた抗菌・抗真菌薬の探索 |
| 3. 学会等名 第65回日本ブドウ球菌研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 浜本洋、関水久 |
| 2. 発表標題 新規抗MRSA薬としてのライソシンEの特長 |
| 3. 学会等名 第65回日本ブドウ球菌研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 浜本洋、石島早苗、Suresh Panthee、Atmika Paudel、関水久 |
| 2. 発表標題 Cryptococcus neoformansの病原性因子の網羅的探索 |
| 3. 学会等名 第64回日本医真菌学会総会・学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石島早苗、宮下惇嗣、浜本洋、関水久 |
| 2. 発表標題 酵母加熱死菌によるカイコの自然免疫の過度な活性化と殺傷 |
| 3. 学会等名 第64回日本医真菌学会総会・学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 関水和久、浜本洋 |
| 2. 発表標題 新規抗生物質「ライソシン」の開発 |
| 3. 学会等名 第2回 薬剤耐性(AMR)シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 浜本洋、Suresh Panhtee、石島早苗、関水和久 |
| 2. 発表標題 ナノボアシークエンサーを用いたCandida albicans TIMM1768株の全ゲノム解析 |
| 3. 学会等名 第40回関東医真菌懇話会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 ガブリスタディク ガブリミカエル、稲泉茜、西山晃史、山口雄大、尾関有里子、立石善隆、浜本洋、関水和久、松本壮吉 |
| 2. 発表標題 Antimycobacterial activities of Lysocin E against Mycobacterial species in vitro |
| 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 浜本洋、Panthee S.、Paudel A.、宮下惇嗣、関水和久 |
| 2. 発表標題 新規抗生物質ライソシンEは宿主と微生物の相互作用を利用して高い治療効果を示す |
| 3. 学会等名 第95回 日本細菌学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hamamoto H |
| 2. 発表標題 Silkworm as a model for drug development |
| 3. 学会等名 International Webinar in University of Mysore, Department of Studies in Sericulture Science (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 浜本洋、石島早苗、Suresh Panthee、Atmika Paudel、関水久 |
| 2. 発表標題 Cryptococcus neoformansの病原性因子の網羅的探索 |
| 3. 学会等名 第65回日本医真菌学会総会・学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 医真菌研究センターのホームページ https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/fungal_center/ 帝京大学プレスリリース https://www.teikyo-u.ac.jp/application/files/8116/3600/5531/news_20211104_22.pdf |
|---|

| | | |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 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 |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|