

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：30109

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15985

研究課題名(和文) 薬剤耐性菌に対するバクテリオファージを用いた薬剤感受性制御基盤の構築

研究課題名(英文) Construction of Platform for Antibiotics-sensitivity Control by Bacteriophages against Antimicrobial-resistant Bacteria

研究代表者

藤木 純平 (Fujiki, Jumpei)

酪農学園大学・獣医学群・講師

研究者番号：30805114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細菌だけに感染するウイルス「バクテリオファージ(ファージ)」によって薬剤耐性菌の薬剤感受性を制御する方策について検討した。

緑膿菌に対するファージの分離を試みた結果、lipopolysaccharide (LPS) を受容体とする複数のファージが分離された。また、LPS認識ファージに対し緑膿菌が大規模な染色体欠失を伴って耐性化する場合に、本欠失領域に薬剤排出ポンプをコードする遺伝子が含まれることを突き止めた。このような緑膿菌は薬剤排出ポンプの基質である抗菌薬への感受性が増加した。今後、ファージセラピーにおいて、ファージ耐性菌が発生しても抗菌薬で対抗できるアプローチとして応用したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗菌薬の効かない薬剤耐性菌が人や動物の健康を脅かす中で、薬剤耐性菌を殺菌できるファージセラピーに対する期待は非常に高い。一方で、細菌は抗菌薬に耐性化した様にファージに対しても耐性化してしまう。すなわち、効果的なファージセラピーの展開には、ファージ耐性菌の制御が鍵である。そのアプローチとして、ファージ耐性化自体を阻止することも重要であるが、耐性化してしまったとしても治療上有利に細菌を制御する方策も大切である。本成果は、細菌がファージに耐性化してしまったとしても、これまで効きにくかった抗菌薬が効きやすくなるシステムを見出したものであり、ファージセラピーの社会実装に向けて新たな選択肢を提示できた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we assessed the approach to control antibiotics-sensitivity of antimicrobial-resistant bacteria by bacteriophages (phages).

As the result of Pseudomonas phages isolation, we isolated multiple phages which recognize lipopolysaccharide (LPS) of *P. aeruginosa*. In addition, we clearly demonstrated that when *P. aeruginosa* acquires LPS-targeting phage resistance via large chromosomal deletions, these fluctuating deleted regions contain the gene encoding multi drug efflux pump. This kind of phage-resistance resulted in restoration of sensitivity toward antibiotics which are substrates for the multi drug efflux pump. This approach would contribute to developing phage therapy, notably in occurrence of phage-resistant variants.

研究分野：ウイルス学・感染症学

キーワード：ファージセラピー バクテリオファージ 細菌特異的ウイルス ファージ耐性 薬剤耐性 緑膿菌 ト  
レードオフ Fitness-cost

## 1. 研究開始当初の背景

細菌感染症の治療には現在まで広く抗菌薬が使用されてきた。また、獣医・畜産分野では、動物の成長促進・飼料効率の改善のために抗菌薬が飼料添加物としても用いられてきた。一方で、抗菌薬の使用量と薬剤耐性菌の出現には正の相関が認められることから<sup>1</sup>、薬剤耐性アクション・プラン(厚生労働省、2016年)では抗菌薬の適正使用、及び使用削減が求められている。また、近年の薬剤耐性菌の顕在化を受けて、2013年には主要8カ国首脳会議(G8)が「ヒト・動物の垣根を越えた世界規模での取り組み」に基づく薬剤耐性菌に関する共同声明<sup>2</sup>を公表し、2015年の世界保健総会では「薬剤耐性菌に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、薬剤耐性対策が世界的に着目されている。特に、ヨーロッパ諸国に比して日本の抗菌薬使用量は多く、その使用量は人体薬として年間約500トン、獣医・畜産分野においては約1500トンにも及び、新たな薬剤耐性菌の出現に潜在的なリスクを有している。さらに、産業動物医療やその飼養における抗菌薬の使用が、多剤耐性菌出現の温床となることが指摘され<sup>2</sup>、「農場から食卓」、つまり「家畜からヒト」への薬剤耐性菌の拡散が危惧されている。したがって、獣医療・ヒト医療を含む包括的な“**One World, One Health**”の観点からも、抗菌薬を代替する治療戦略を構築することは喫緊の課題である。

抗菌薬に替わる細菌感染症の治療法として、細菌のみに感染し死滅させるウイルス“バクテリオファージ(ファージ)”を用いたファージ療法が知られている。ファージは宿主細菌表面上の受容体に結合後、菌体内において増殖することで、溶菌酵素(エンドライシン)によるファージの菌体外放出に伴い溶菌作用を引き起こす。ファージは既存の抗菌薬とは異なる作用機序を有することから、薬剤耐性菌に対する有効性が知られている<sup>3</sup>。一方で、ファージ耐性化の主なメカニズムは、ファージが認識し結合する受容体に変異が生じ、ファージが受容体に結合出来なくなることである。

この様にファージのウイルスとしての感染メカニズムを応用したファージ療法は、これまで主に東欧や旧ソ連諸国で活発に研究され、特にロシアやジョージアでは製剤化され臨床的に応用されてきた<sup>4</sup>。しかし、日本や米国、西欧諸国は抗菌薬を用いた治療戦略に主軸を置いてきたため、ファージ療法の認知度は低い。

## 2. 研究の目的

これまで薬剤耐性に対するアプローチは、ファージを含む抗菌性物質のスクリーニング、或いは薬剤耐性関連分子を標的とした化合物のスクリーニングに頼ってきた。しかしながら、細菌は新たな抗菌薬に対しても新たな耐性を獲得するため、新規候補物質の探索を繰り返す必要がある。すなわち、既存のアプローチのみでは効果的な薬剤耐性菌制御の限界が想定される。そこで本研究では、ファージを用いて薬剤耐性菌の抗菌薬感受性を制御することを目的とした。薬剤耐性獲得に関与する主要な細菌表面の分子として“薬剤排出ポンプ”が広く知られており、単一の分子種が複数の薬剤耐性に寄与する。そこで、薬剤排出ポンプを受容体として認識し結合するファージを選別し、薬剤耐性菌にファージ耐性を引き起こすことを試みた。つまり、薬剤耐性菌はファージで殺菌されるが、ひとたびファージ耐性菌になってしまっても薬剤排出ポンプが変異することで抗菌薬感受性を回復させるアプローチである。これらを通し、“進化生物学的な表現型のトレード・オフ機構”<sup>5</sup>、すなわち、ファージ感受性と抗菌薬感受性のトレード・オフ関係に基づく新規抗菌戦略の基盤形成を目指した。

## 3. 研究の方法

標的細菌として、ヒトおよびイヌから分離された大腸菌、緑膿菌臨床分離株を用いた。特に大腸菌は薬剤排出ポンプがキノロン耐性に大きく寄与することが報告されている HUE1 株を用い<sup>6</sup>、緑膿菌はこれまでにキノロン耐性が示唆された Pa12 株を用いた。これらの標的細菌に対するファージを分離し、その溶菌性状について検証した。また、ファージと標的細菌を共培養することでファージ耐性変異株を分離し、親株との比較ゲノム解析から受容体分子を推定した。HUE1 株に対する大腸菌ファージでは、薬剤排出ポンプのノックアウト HUE1 株<sup>6</sup>に対する感染性を検証した。

#### 4. 研究成果

##### (1) HUE1 株に対する大腸菌ファージの分離

HUE1 株と農場や下水処理場由来排水を用いて新規ファージの分離を試みた結果、2 種類の大腸菌ファージが得られた ( $\Phi$ L27 および  $\Phi$ F5-20)。これらのファージの全ゲノム解析の結果から、 $\Phi$ L27 は *Mioviridae*, *Felixounavirus*、 $\Phi$ F5-20 は *Mioviridae*, *Tequatrovirus* に分類されることが分かった。また、HUE1 株の全ゲノム配列を解読し決定した。続いて  $\Phi$ L27 および  $\Phi$ F5-20 と HUE1 株を共培養することでファージ耐性変異株を分離し、親株との比較ゲノム解析に供した。その結果、リポ多糖 (lipopolysaccharide: LPS) の糖鎖長調節に関わる遺伝子に変異が検出されたが、薬剤排出ポンプなどの薬剤耐性関連遺伝子には変異は認められなかった。薬剤排出ポンプをノックアウトした HUE1 株に対する  $\Phi$ L27、 $\Phi$ F5-20 の感染性を検証したが、親株との間に顕著な差は認められなかった。さらに環境サンプルから HUE1 株に対する新規ファージの分離を継続したが、薬剤排出ポンプを認識すると考えられるファージは得られなかった。

##### (2) Pa12 株に対する緑膿菌ファージの分離と性状

これまでに Pa12 株を宿主菌として分離された緑膿菌ファージ ( $\Phi$ S12-3,  $\Phi$ R12) について全ゲノム解析を実施し系統解析を行った。その結果、これらのファージは *Mioviridae*, *Pbunavirus* に分類されることが分かった。また、他の緑膿菌臨床分離株を用いて分離したファージ ( $\Phi$ R26,  $\Phi$ S50) も同様に *Mioviridae*, *Pbunavirus* に分類されることが分かった。また、Pa12 株の全ゲノム配列を解読し決定した。続いて  $\Phi$ S12-3 と Pa12 株を共培養することでファージ耐性変異株 (Pa12 M1, M4, M6) を分離した。Pa12 M1, M4, M6 は  $\Phi$ S12-3 への感受性を消失しており (図 1A)、特に  $\Phi$ S12-3 の菌体への吸着効率が著しく減少していたことから (図 1B)、受容体の変異が強く示唆された。そこで、これらファージ耐性変異株と親株との比較ゲノム解析を実施した結果、HUE1 株で観察されたものと同様に LPS の糖鎖長調節に関わる遺伝子に変異が検出された。また、緑膿菌 LPS を抽出し銀染色に供した結果、親株とファージ耐性変異株では LPS の長鎖領域泳動像に明瞭な差異が認められた。したがって、LPS 糖鎖長が緑膿菌ファージの感染性を厳密に規定していることが示唆された。

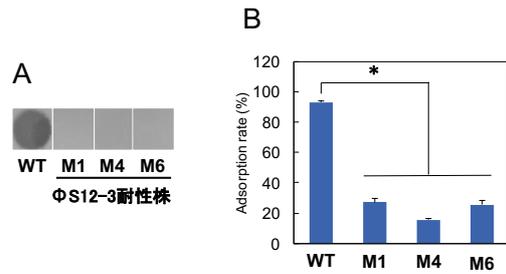


図 1. Pa12 ファージ耐性変異株 (M1, M4, M6) のファージ感受性 (A) と  $\Phi$ S12-3 の吸着効率 (B)

##### (3) Pa12 brown mutant (brmt) 株に対するファージの感受性

ファージ耐性緑膿菌のうち、特徴的な茶褐色を示す変異株を brown mutant (brmt) と呼ぶ。緑膿菌ゲノムが大規模に欠失し、LPS の O 抗原とコア多糖の接続を担う *galU*、および *galU* に隣接する色素代謝酵素 *hmgA* を同時に欠失することで引き起こされる表現型の変化である<sup>7</sup>。また、*galU* 欠失変異株は、O 抗原そのものを失うことが報告されている<sup>8</sup>。(2) までで、 $\Phi$ S12-3 の感染性が O 抗原の糖鎖長に依存することが強く示唆されたことから、Pa12 株で brmt を取得しファージ感受性を検証した。その結果、Pa12 brmt は  $\Phi$ S12-3 に対して耐性を獲得したことが分かった。続いて、分離された Pa12 brmt 5 株 (Pa12 brmt1-brmt5) の全ゲノム配列を解読したところ、いずれの耐性株も大規模な染色体欠失を有しており、その長さは最短で約 138 kbp から最長で約 409 kbp に及んだ。これは緑膿菌全ゲノムの 2.2% から 6.4% に相当した (図 2A-E)。また、いずれの染色体欠失領域も *galU* を含んでおり、これが  $\Phi$ S12-3 耐性の直接的な要因であることが推定された (図 3)。ここで我々は Pa12 brmt1-brmt5 が大きく失った染色体領域に着目した。特に、この欠失領域を “Bacteriophage-induced *galU* Deficiency (BigD) 領域” と名付け、BigD 領域にどのような遺伝子が存在するか探索することで、ファージ耐性化した際に緑膿菌が失う性質を明らかに出来ないか精査した。BigD 領域がどのような遺伝子によって構成されるか検証を進めた結果、*galU* の近傍に薬剤排出ポンプ (MexXY) をコードする遺伝子が位置することを見出した (図 3)。キノロン系抗菌薬は MexXY の基質として知られることから、Pa12 brmt 株の抗菌薬感受性を評価した結果、ファージ耐性化に伴うキノロン系抗菌薬感受性の回復が観察された (図 4)。

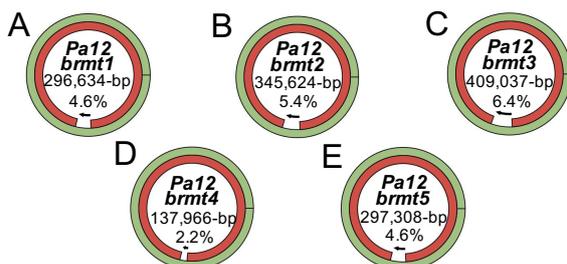


図 2. Pa12 brmt 株 (Pa12 brmt1-brmt5) の染色体欠失領域 (A-E)

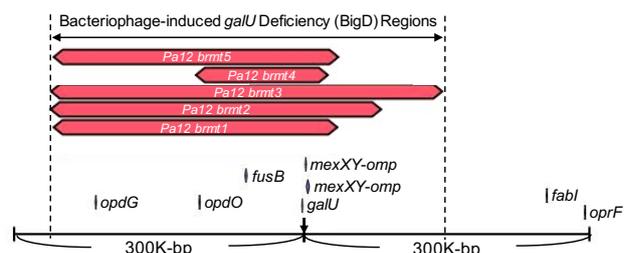


図 3. Bacteriophage-induced *galU* Deficiency (BigD) 領域の遺伝子構成

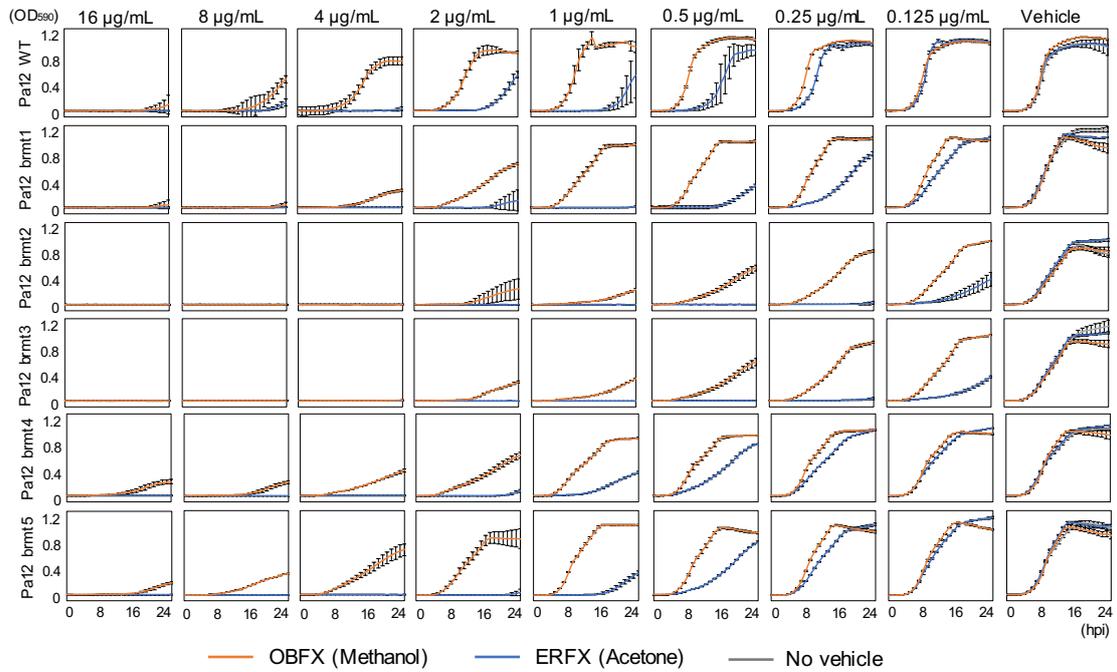


図 4. Pa12 brmt 株 (Pa12 brmt1-brmt5) のキノロン系抗菌薬感受性

(4) Pa12 brmt 株に対する新規ファージの分離とファージカクテル

Pa12 brmt 株を殺菌できるファージの分離を試みた結果、新規緑膿菌ファージ ( $\Phi$ Brmt) を得た (図 5)。 $\Phi$ Brmt と Pa12 株を共培養することでファージ耐性変異株を分離し、親株との比較ゲノム解析に供した結果、線毛の構成を担う複数の遺伝子に変異の蓄積が検出された。すなわち Pa12 brmt を殺菌できるファージは、線毛を受容体とするファージであることが強く示唆された。そこで、LPS 認識ファージ ( $\Phi$ S12-3) および線毛認識ファージ ( $\Phi$ Brmt) からなるファージカクテルを Pa12 株に接種し経時的な増菌を評価したところ、それぞれのファージ単独では接種 8 時間程度からファージ耐性化が観察されたが、ファージカクテルの場合には接種 48 時間後まで持続的に Pa12 株の増殖を抑制した (図 6)。

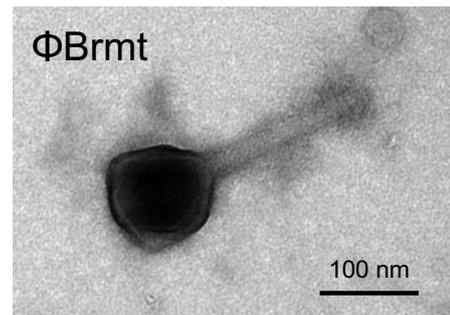


図 5.  $\Phi$ Brmt の電子顕微鏡観察像

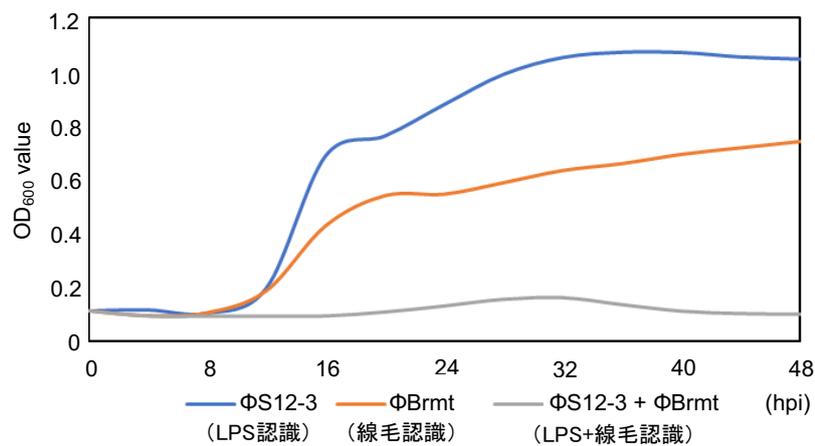


図 6. LPS 認識ファージ ( $\Phi$ S12-3) および線毛認識ファージ ( $\Phi$ Brmt) の Pa12 に対する殺菌効果

(5) 総括

以上の結果から、環境サンプル中から薬剤排出ポンプを認識するファージを分離することは極めて難しいことが分かった。一方で LPS を認識する複数のファージを得ることができた。さらに、緑膿菌に対し BigD 領域で示した特定の耐性化を引き起こすことで、ファージの耐性化に際して抗菌薬感受性を回復させるトレードオフ・システムの基盤を見出すことができた。特に、環境中に普遍的に存在し、より多くの

ポピュレーションを構成すると考えられる LPS 認識ファージによって抗菌薬感受性を制御できる可能性を見出すことが出来たと言える。加えて、異なる受容体を認識するファージの組み合わせは、緑膿菌ファージ耐性化の根本的な抑止に有用である知見が得られた。また、2021 年度より、酪農学園大学・獣医学類・附属動物医療センターではファージセラピーの臨床試験を開始した。今後、本研究で得られた知見を基にファージセラピーを展開し、①:ファージ耐性化自体の抑止→ファージカクテルの適用、②:ファージ耐性菌が発生してしまう場合の制御→ファージセラピーにとって有利なトレードオフの誘導、を鍵とした薬剤耐性緑膿菌感染症の制圧に貢献したい。

<引用文献>

1. Tetsuo Asai, Akemi Kojima, Kazuki Harada, Kanako Ishihara, Toshio Takahashi, Yutaka Tamura. Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2005 Dec;58(6):369-72.
2. Ricardo Castillo Neyra 1, Jose Augusto Frisancho, Jessica L Rinsky, Carol Resnick, Karen Colleen Carroll, Ana Maria Rule, Tracy Ross, Yaqi You, Lance B Price, Ellen Kovner Silbergeld. Multidrug-resistant and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hog slaughter and processing plant workers and their community in North Carolina (USA). *Environ Health Perspect*. 2014 May;122(5):471-7.
3. Shigenobu Matsuzaki, Jumpei Uchiyama, Iyo Takemura-Uchiyama, Masanori Daibata. Perspective: The age of the phage. *Nature*. 2014 May 1;509(7498):S9.
4. Sara Reardon. Phage therapy gets revitalized. *Nature*. 2014 Jun 5;510(7503):15-6.
5. Daniel H Goldhill, Paul E Turner. The evolution of life history trade-offs in viruses. *Curr Opin Virol*. 2014 Oct;8:79-84.
6. Toyotaka Sato, Shin-Ichi Yokota, Ikuo Uchida, Torahiko Okubo, Msaru Usui, Masahiro Kusumoto, Masato Akiba, Nobuhiro Fujii, Yutaka Tamura. Fluoroquinolone resistance mechanisms in an *Escherichia coli* isolate, HUE1, without quinolone resistance-determining region mutations. *Front Microbiol*. 2013 May 24;4:125.
7. Mengyu Shen, Huidong Zhang, Wei Shen, Zhenyu Zou, Shuguang Lu, Gang Li, Xuesong He, Melissa Agnello, Wenyan Shi, Fuquan Hu, Shuai Le. *Pseudomonas aeruginosa* MutL promotes large chromosomal deletions through non-homologous end joining to prevent bacteriophage predation. *Nucleic Acids Res*. 2018 May 18;46(9):4505-4514.
8. Yuhui Yang, Wei Shen, Qiu Zhong, Qian Chen, Xuesong He, Jonathon L Baker, Kun Xiong, Xiaoling Jin, Jing Wang, Fuquan Hu, Shuai Le. Development of a Bacteriophage Cocktail to Constrain the Emergence of Phage-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 2020 Mar 4;11:327.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Munby Montgomery, Fujiki Jumpei, Aoki Kotaro, Kawaguchi Chika, Nakamura Keisuke, Nakamura Tomohiro, Sasaki Michihito, Sato Toyotaka, Usui Masaru, Sawa Hirofumi, Yokota Shin-ichi, Tamura Yutaka, Iwano Hidetomo	4. 巻 9
2. 論文標題 Whole-Genome Sequence of Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli HUE1, Isolated in Hokkaido, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e01135-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.01135-20	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 Fujiki Jumpei, Furusawa Takaaki, Munby Montgomery, Kawaguchi Chika, Matsuda Yumie, Shiokura Yusei, Nakamura Keisuke, Nakamura Tomohiro, Sasaki Michihito, Usui Masaru, Iwasaki Tomohito, Gondaira Satoshi, Higuchi Hidetoshi, Sawa Hirofumi, Tamura Yutaka, Iwano Hidetomo	4. 巻 64
2. 論文標題 Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa veterinary isolates to Pbnavirus PB1 like phages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 778 ~ 782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12846	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 Nakamura Keisuke, Fujiki Jumpei, Furusawa Takaaki, Nakamura Tomohiro, Gondaira Satoshi, Sasaki Michihito, Usui Masaru, Higuchi Hidetoshi, Sawa Hirofumi, Tamura Yutaka, Iwano Hidetomo	4. 巻 10
2. 論文標題 Complete Genome Sequence of a Veterinary Pseudomonas aeruginosa Isolate, Pa12	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e01135-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00398-21	査読の有無 無
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 Nakamura Keisuke, Fujiki Jumpei, Nakamura Tomohiro, Furusawa Takaaki, Gondaira Satoshi, Usui Masaru, Higuchi Hidetoshi, Tamura Yutaka, Iwano Hidetomo	4. 巻 306
2. 論文標題 Fluctuating Bacteriophage-induced galU Deficiency Region is Involved in Trade-off Effects on the Phage and Fluoroquinolone Sensitivity in Pseudomonas aeruginosa	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 198596 ~ 198596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2021.198596	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中村圭佑、藤木純平、古澤貴章、マンビ・モンゴメリ、中村暢宏、臼井優、権平智、樋口豪紀、田村豊、岩野英知
2. 発表標題 P. aeruginosa 溶菌性 PB1-like ファージの宿主受容体分子の探索
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤木純平、マンビ・モンゴメリ、中村暢宏、権平智、佐々木道仁、臼井優、樋口豪紀、澤洋文、田村豊、岩野英知
2. 発表標題 Fitness costによって誘導されるP. aeruginosa変異株のファージ感受性トレードオフ
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 藤木純平、古澤貴章、マンビ・モンゴメリ、川口千佳、松田由美恵、佐々木道仁、臼井優、樋口豪紀、澤洋文、田村豊、岩野英知
2. 発表標題 P. aeruginosaにおけるファージ耐性はFitness costとしてファージ感受性をシフトする
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiki J, Furusawa T, Montgomery Munby, Nakamura T, Usui M, Iwasaki T, Gondaira S, Higuchi H, Tamura Y, Iwano H
2. 発表標題 Trade-off effects on phage sensitivity induced by phage resistance has a potential for strategic phage cocktails construction in phage therapy.
3. 学会等名 Phage Futures Europe (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	藤木純平, 古澤貴章, マンビ・モンゴメリ, 中村暢宏, 権平智, 佐々木道人, 臼井優, 樋口豪紀, 澤洋文, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題	ファージ耐性化のFitness costは <i>P. aeruginosa</i> のファージ感受性にトレードオフを誘導する
3. 学会等名	第85回日本細菌学会北海道支部会学術総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	藤木純平, 古澤貴章, マンビ・モンゴメリ, 川口千佳, 松田由美恵, 権平智, 臼井優, 樋口豪紀, 岩野英知
2. 発表標題	表皮疾患由来 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> に対する広域スペクトル溶菌性ファージの探索
3. 学会等名	第92回日本生化学会大会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	藤木純平, 中村圭佑, 古澤貴章, 中村暢宏, 権平智, 臼井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題	薬剤耐性菌感染症へのファージ療法の応用 -ファージに耐性化させて抗生物質感受性を回復させる-
3. 学会等名	JAPAN XR Science Forum in Paris
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	中村圭佑, 藤木純平, 中村暢宏, 古澤貴章, 権平智, 臼井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題	0抗原の糖鎖長に基づく <i>P. aeruginosa</i> のPB1-likeファージ耐性機構の解明
3. 学会等名	第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 中村圭佑, 藤木純平, 中村暢宏, 古澤貴章, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 緑膿菌のファージ耐性brown mutantで見られた抗菌薬感受性のトレードオフ
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会第1回研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤木純平, 中村圭佑, 中村暢宏, 古澤貴章, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 ファージ耐性化によるP. aeruginosa抗菌薬感受性のトレード・オフ
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤木純平, 中村暢宏, 中村圭佑, 古澤貴章, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 緑膿菌のファージ耐性化メカニズムとファージセラピーにおけるその制御
3. 学会等名 第56回 緑膿菌感染症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤木純平, 中村圭佑, 中村暢宏, 古澤貴章, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 緑膿菌のゲノム解析で紐解くファージ耐性化メカニズムとファージセラピーへの応用
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------