

機関番号：32610
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590455
 研究課題名(和文) 一酸化窒素のヘリコバクター・ピロリ感染後の胃十二指腸病変発症における役割
 研究課題名(英文) Role of nitric oxide in gastroduodenal pathogenesis following *Helicobacter pylori* infection
 研究代表者
 神谷 茂 (KAMIYA SHIGERU)
 杏林大学・医学部・教授
 研究者番号：10177587

研究成果の概要(和文)：一酸化窒素(Nitric Oxide:NO)と*Helicobacter pylori*感染との関連性を明らかにするためin vitroおよびin vivo実験を行った。Nitriteはnitrateに比べ強い抗*H. pylori*作用をもつことが明らかにされた。Nitrate投与群およびnitrate非投与群スナネズミでの定着*H. pylori*菌数に差異は認められなかった。Nitrate投与群の血漿および胃液におけるnitrate量およびnitrite量は、非投与群に比べ有意に高値を示した。*H. pylori*感染スナネズミにおいて、nitrate投与群では非投与群と比べ胃腺拡張の低下が認められた。これらの結果より、nitrateを含む食品の摂取が*H. pylori*の胃粘膜に対する感染効果を調節する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To examine correlation between nitric oxide (NO) generation and *Helicobacter pylori* infection, in vitro experiment and in vivo experiment using Mongolian gerbil were performed. Nitrite was shown to indicate stronger bactericidal effect on *H. pylori* than nitrate. There was no significant difference in the number of *H. pylori* colonized between nitrate treated and untreated gerbils. Concentrations of nitrate and nitrite in plasma and gastric juice were significantly higher in nitrate-treated gerbils than those in untreated ones. Cystic dilatation score was significantly lower in nitrate-treated gerbils than that in untreated gerbils. These results suggest that uptake of nitrate-containing food might regulate inflammatory changes of gastric mucosa following *H. pylori* infection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：細菌学(真菌学含む)

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学(含真菌学)

キーワード：ヘリコバクター・ピロリ、一酸化窒素、感染、胃炎

1. 研究開始当初の背景

一酸化窒素(Nitric Oxide:NO)は可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化して cyclic GMP を合成させることによりシグナル伝達に関与する。血管拡張作用、血管新生、血管透過性亢進、神経伝達物質としての作用、突然変異作用、炎症惹起作用、細胞防御作用、発癌

作用、免疫調節作用、抗微生物作用(抗菌作用、抗ウイルス作用)など極めて多彩な活性を有することが知られている。生体内ではNOはNO合成酵素(NOS)によりL-アルギニンと酸素から合成されるが、生体に生息あるいは感染する細菌もNO生成に関与する。食餌中の硝酸塩(nitrate)は消化管より吸収され、血

流に入り、唾液腺により濃縮され口腔内の細菌による還元作用により亜硝酸(nitrite)に変換され、胃酸下でNO生成が行なわれるため、NO供給源として重要である。

*Helicobacter pylori*は胃炎(急性・慢性)を惹起するとともに胃・十二指腸潰瘍の再発因子として作用する。また、1994年本菌感染が胃癌の確実性発癌因子(definite carcinogen)クラス1となることがWHOにより認定されている。加えて本菌感染が胃MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)リンパ腫の発症に関与するとともに本菌の除菌が同リンパ腫を縮退化・良性化させることも報告されている。日本人の*H. pylori*感染率は先進国の中では高率を示しており、また世界有数の胃癌発生国であることよりこれまでに*H. pylori*と胃癌に関する多数の研究が行われてきた。*H. pylori*感染とNOに関する研究が多方面において行われてきた。Wilson et al. の最初の報告(Gastroenterology 111:15245-15233, 1996)に引き続き多くの研究結果は*H. pylori*がマクロファージ由来細胞株や胃上皮細胞におけるiNOS(inducible NO合成酵素)の発現を促すことを示している。本菌感染患者の胃生検材料においてもiNOS発現の亢進が報告されている(Rieder et al., Int J Med Microbiol 293:403-412, 2003)。Bussiere et al. は本菌感染がマクロファージでのNO産生亢進を(J Biol Chem 280:2409-2412, 2005)、Wang et al. は*H. pylori*感染ヒト胃粘膜でのNO産生亢進を報告している。一方、Elfvin et al. は*H. pylori*感染スナネズミ胃粘膜でのNO産生低下を報告している(Scand J Gastroenterol 2007, 1-7, iFirst article 電子版)。本研究ではNOの*H. pylori*感染後の胃十二指腸病変に及ぼす効果を検討した。

2. 研究の目的

生体におけるNOの供給源となるnitrateおよびnitriteの*H. pylori*に及ぼす効果をin vitroおよびin vivoにおいて検討を加えるのが本研究の目的となる。In vitro実験ではnitrateおよびnitrite存在下での*H. pylori*増殖を評価した。In vivo実験では本菌の感染モデルとして頻用されるスナネズミを使用して、nitrate含有飲用水およびnitrate非含有飲用水を摂取させ、*H. pylori*持続感染におけるその効果を検討した。

3. 研究の方法

(1) in vitro実験

0.13-900mMの異なる濃度のnitrateおよびnitriteを調整し、in vitroでの*H. pylori*増殖に及ぼす効果を調べた。*H. pylori*の増殖は7%ウマ血清加ブルセ

ラブロス培地で37°C、2日間、微好気培養を行った。

(2) in vivo実験

①スナネズミ感染モデルとnitrate投与

スナネズミ(MGS/sea株、8週齢、雄)は*H. pylori*株感染前10日間および感染後3か月にわたり、NO供給源として飼育用飲用水にnitrateを1mmole/kgあたりに添加した。対照群ではnitrateを含まない蒸留水を飲用水として使用した。*H. pylori*TK1402株、 $1-2 \times 10^9$ cfuを経口接種した。TK1402株はスナネズミへの定着性が良くin vitroバイオフィーム形成能が高いことが明らかにされている。

②nitrate, nitrite, およびiNOSの測定

感染3ヶ月目にスナネズミをペントバルビタール麻酔し安楽死させた。スナネズミの解剖を行い、胃粘液を採取した。胃粘液にEDTA液を加え遠心上清を採取した。本上清および血清を用いてnitrateおよびnitrite量をNoxアナライザー(Eicom社、ENO-20、京都)を用いて測定した。同時に胃粘膜材料よりRNAを抽出して、iNOS遺伝子プライマーを用いたRT-PCR法によりiNOS遺伝子の転写レベルを評価した(Gobert et al., J Immunol 168:6002-6006, 2002の方法に基づく)。

③*H. pylori*感染による病態発現の評価

感染後の胃粘膜の病理学的観察(Update Sydney分類)を行った。定着した*H. pylori*の菌数は胃粘液をハンクス液にて希釈し、*H. pylori*選択培地を用いて微好気培養後測定した。同時に、本菌の16S rRNAをターゲットとしたプライマーを用いたリアルタイムRT-PCR法(Applied Biosystem 7500を使用)によっても*H. pylori*を半定量した。血清を採取し、抗*H. pylori*抗体価を測定した。

4. 研究成果

(1) in vitroでのnitrateおよびnitriteの*H. pylori*増殖に及ぼす効果

11mM以上の濃度のnitrate添加は*H. pylori*の増殖を対照(nitrate無添加)の1/2以下(OD₆₀₀にて評価)に抑制した(図1)。これに対して、0.13 mM以上の濃度のnitriteは*H. pylori*の増殖を対照の1/2以下に抑制した。これらの結果よりnitrateに比べnitriteが強い抗*H. pylori*作用をもつことが明らかとなった。

(2) in vivoでのnitrate投与の*H. pylori*感染に及ぼす効果

Nitrate投与群および対照群(蒸留水投与群)での定着*H. pylori*菌数はいずれも 10^4 CFU/g mucus以上を示し、nitrate投与群において低値であったが、両者に統計学的有意差は認められなかった(図2)。また、nitrate投与*H. pylori*感染群と同非投与*H. pylori*感染群における抗*H. pylori*抗体価に有意な

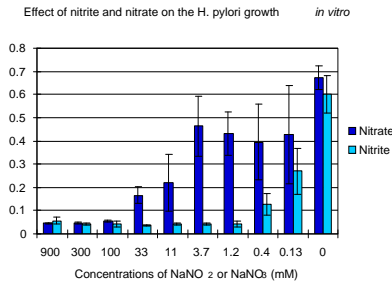


図1. Nitrateおよびnitriteの*H. pylori*増殖に及ぼす効果

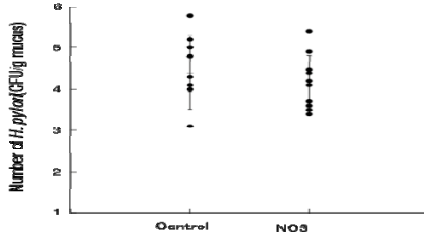


図2. Nitrate投与群および非投与群スナネズミでの*H. pylori*定着菌数

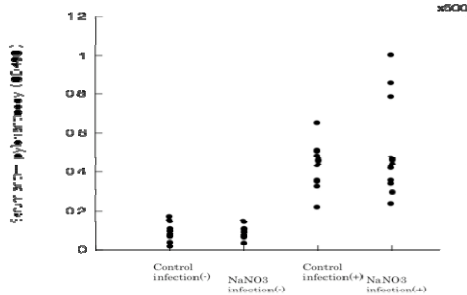


図3. nitrate投与および非投与スナネズミにおける血清中抗*H. pylori*抗体価

差は認められなかった(図3)。*H. pylori*非感染スナネズミではnitrate投与群およびnitrate非投与群での抗*H. pylori*価は陰性であった(図3)。

nitrate投与群の血漿および胃液中におけるnitrate量およびnitrite量は、対照群に比べ有意に高値を示した(図4, 5)。*H. pylori*感染により、胃粘膜内誘導型NO合成酵素(iNOS)の発現が亢進されていることがリアルタイムRT-PCR法により明らかにされた(図6)。nitrate投与群のiNOS発現量はnitrate非投与群のそれよりも高値を示したが、両群間に統計学的有意差は認められなかった。*H. pylori*非感染スナネズミではnitrate投与群、非投与群においてiNOS発現は認められなかった。

病理学的解析の結果、*H. pylori*感染は好中球および単球の浸潤を引き起こす

ことが認められた。nitrate投与群および非投与群の好中球浸潤スコアはそれぞれ2.18, 2.09を示した(表1)。nitrate投与群および非投与群の単球浸潤スコアはそれぞれ0.82, 0.73

を、萎縮スコアはそれぞれ0.91, 0.63を示した(表1)。これらのスコアに統計学的有意差は認められなかった。また、腸上皮化生は両群いずれにおいても検出されなかった。nitrate投与群ではnitrate非投与群に比べ胃腺拡張の低下が認められた(図7)。

胃粘膜中の優勢菌であるlactobacilliの菌数を*H. pylori*感染および非感染、nitrate投与および非投与スナネズミ間で比較した(図8)。定着lactobacilli数は

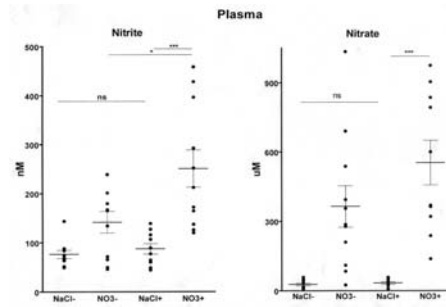


図4. nitrate投与および非投与スナネズミにおける血漿nitrate量およびnitrite量

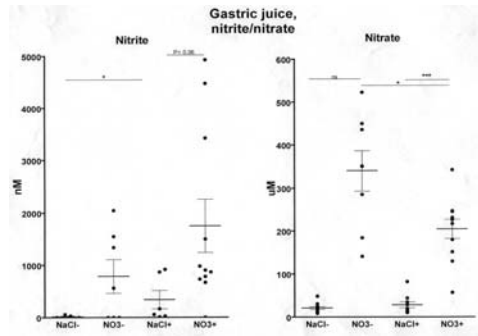


図5. nitrate投与および非投与スナネズミにおける胃液中nitrate量およびnitrite量

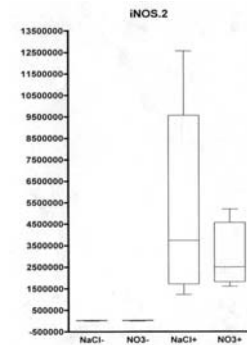


図6. 胃粘膜内iNOS発現量の比較

表1. nitrate投与および非投与スナネズミにおける*H. pylori*感染の病理学的変化

Finding	Nitrate (-)	Nitrate (+)	P
Neutrophil infiltration	2.09±0.94	2.18±0.75	P=0.81
Monouclear cell infiltration	0.73±0.65	0.82±0.75	P=0.76
Intestinal metaplasia	0	0	
Atrophy	0.63±0.67	0.91±0.83	P=0.48

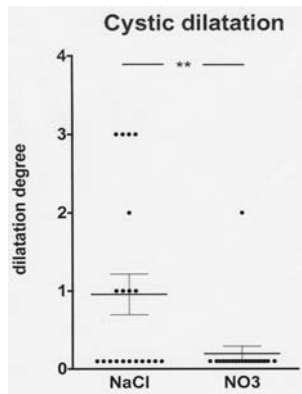


図7. *H. pylori*感染スナネズミ胃粘膜内の胃腺拡張

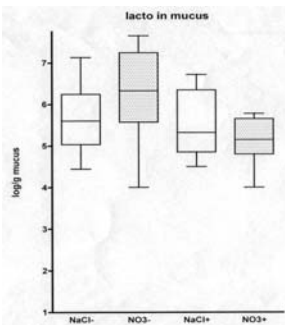


図8. 胃粘液中のlactobacilli菌数

nitrate 投与 *H. pylori* 感染スナネズミにおいて低下する傾向がみられたが、統計学的に有意な差ではなかった。

本研究より胃粘膜内に生成されたNOは胃粘膜内に持続感染する*H. pylori*の増殖を阻害し、除菌する作用は見られなかったものの、定着菌数を抑える効果が認められた。加えてnitrateの投与は*H. pylori*感染に伴う胃腺拡張の低減化を引き起こした。これらの実験結果はnitrateを含む食品の摂取が*H. pylori*の胃粘膜に対する感染効果を調節する可能性を示唆しており、今後の更なる検討が必要となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計29件)

1. Yonezawa H, Osaki T, Woo T, Kurata S, Zaman C, Hojo F, Hanawa T, Kato S, Kamiya S: Analysis of outer membrane vesicle protein involved in biofilm formation of *Helicobacter pylori*. 査読有, Anaerobes 2011 (in press)
2. Oguri S, Matsuo J, Hayashi Y, Nakamura S, Hanawa T, Fukumoto T, Mizutani Y, Yao T, Akizawa K, Suzuki H, Shimizu C, Matsuno K, Kamiya S, Yamaguchi H: Ciliates promote the transfer of the gene encoding the extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-2 between *Escherichia coli* strains. J Antimicrob Chemother, 査読有, 66(3):527-530, 2011
3. Sobko T, Marcus C, Govoni M, Kamiya

S: Dietary nitrate in Japanese traditional foods lowers diastolic blood pressure in healthy volunteers. Nitric Oxide, 査読有, 22(2):136-140, 2010

4. Niikura M, Kamiya S, Nakane A, Kita K, Kobayashi F: IL-10 plays a crucial role for the protection of experimental cerebral malaria by coinfection with nonlethal malaria parasites. Int J Parasitol, 査読有, 40(1):101-108, 2010

5. Hanawa T, Osaki T, Manzoku M, Kawakami H, Tomoda A, Kamiya S: *In vitro* antibacterial activity of Phx-3 against *Helicobacter pylori*. Biol Pharm Bull, 査読有, 33(2):188-191, 2010

6. Miyazaki Y, Kamiya S, Hanawa T, Fukuda M, Kawakami H, Takahashi H, Yokota H: Effect of probiotic bacterial strains of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Enterococcus* on enteroaggregative *Escherichia coli*. J Infect Chemother, 査読有, 16(1):10-18, 2010

7. Kurata S, Taguchi H, Sasaki T, Fujioka Y, Kamiya S: Antimicrobial and immunomodulatory effect of clarithromycin on macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. J Med Microbiol, 査読有, 59(6):693-701, 2010

8. Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S: Analysis of the microflora in the stomach of Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol, 査読有, 25(Suppl. 1):S11-S14, 2010

9. Yonezawa H, Osaki T, Kurata S, Zaman C, Hanawa T, Kamiya S: Assessment of in vitro biofilm formation by *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol, 査読有, 25(Suppl. 1):S90-S94, 2010

10. Bai CL, Osaki T, Yonezawa H, Hanawa T, Zaman C, Kurata S, Kamiya S, Tanaka H: The in vitro and in vivo effects of the Mongolian drug Amu-ru 7 on *Helicobacter pylori* growth and viability. Microbiol Immunol, 査読有, 54(9):508-515, 2010

11. Matsuo J, Oguri S, Nakamura S, Hanawa T, Fukumoto T, Hayashi Y, Kawaguchi K, Mizutani Y, Yao T, Akizawa K, Suzuki H, Simizu C, Matsuo K, Kamiya S, Yamaguchi H: Ciliates rapidly enhance frequency of conjugation between *Escherichia coli* strains through bacterial accumulation in vesicles. Res Microbiol, 査読有, 161(8):711-719, 2010

12. Kawaguchi K, Matsuo J, Osaki T, Kamiya S, Yamaguchi H: Prevalence of helicobacter and acanthamoeba in natural environment.

Lett Appl Microbiol, 査読有, 48(4):465-471, 2009

13. Oshio I, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Zaman C, Kurata S, Kamiya S: Vertical *Helicobacter pylori* transmission from Mongolian gerbil mothers to pups. J Med Microbiol, 査読有, 58(5):656-662, 2009
14. Sekine H, Taguchi H, Watanabe H, Kawai S, Fujioka Y, Goto H, Kobayashi H, Kamiya S: Immunological analysis and pathological examination of gnotobiotic mice monoassociated with *Mycoplasma pneumoniae*. J Med Microbiol, 査読有, 58(6): 697-705, 2009
15. Yonezawa H, Osaki T, Kurata S, Fukuda M, Kawakami H, Ochiai H, Hanawa T, Kamiya S. Outer membrane vesicles of *Helicobacter pylori* TK1402 are involved in biofilm formation. BMC Microbiol, 査読有, 9:197, 2009
16. Lazar V, Miyazaki Y, Hanawa T, Ditu L-M, Marutescu L, Chifiriuc M-C, Bleotu C, Kamiya S: The influence of some probiotic supernatants on the growth and virulence features expression of several selected enteroaggregative *E. coli* clinical strains. Roman Arch Microbiol Immunol, 査読有, 68(4):207-214, 2009
17. Osaki T, Mabe K, Hanawa T, Kamiya S: Urease-positive bacteria in stomach induce false positive reaction on urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. J Med Microbiol, 査読有, 57(7):814-819, 2008
18. Yamaguchi H, Kamiya S, Uruma T, Osaki T, Taguchi H, Hanawa T, Fukuda M, Kawakami H, Goto H, Friedman H & Yamamoto Y *Chlamydia pneumoniae* growth inhibition in cells by steroid receptor antagonist RU486 mifepristone. Antimicrob Agents Chemother, 査読有, 52(6):1991-1998, 2008
19. Niikura M, Kamiya S, Kita K & Kobayashi F.: Coinfection with nonlethal murine Malaria parasites suppresses pathogenesis caused by *Plasmodium berghei* NK65. J Immunol, 査読有, 180(10):6877-6884, 2008
20. Kizaki T, Takemasa T, Sakurai T, Izawa T, Hanawa T, Kamiya S, Haga S, Imaizumi K, Ohno H: Adaptation of macrophages to exercise training improves innate immunity. Biochem Biophys Res Commun, 査読有, 372(1):152-156, 2008
21. 嘉手苅崇, 下田博司, 大崎敬子, 神谷茂: 月見草エキスおよびフコイダンの抗ピロリ菌作用に関する新知見, Food Style 21, 査読無, 15(3)72-75, 2011
22. 加藤晴一, 大崎敬子, 中山佳子, 藤村 茂,

神谷 茂: DNA マイクロアレイ法による鉄欠乏性貧血関連 *Helicobacter pylori* 遺伝子の検討, ヘリコバクター学会雑誌, 査読無, 11(2):27-30, 2010

23. 神谷 茂, 蔵田 訓, 佐々木次雄, 柳田修, 跡見 裕: *Helicobacter pylori* とマイコプラズマの重複感染, Helicobacter Research, 査読無, 14(1):33-38, 2010
24. 神谷 茂: *Helicobacter pylori* 感染症に対するプロバイオティクスの効果, 腸内細菌学雑誌, 査読無, 24(1):1-12, 2010
25. 神谷 茂: *H. pylori* の病原機序, medicina, 査読無, 47(10):1722-1725, 2010
26. 神谷 茂: Helicobacter pylori Q & A No. 135, キノロン製剤の *Helicobacter pylori* 除菌への応用と問題点を教えて下さい. Helicobacter Res, 査読無, 13(3):240-241, 2009
27. 米澤英雄, 神谷 茂: バイオフィルム形成と細胞外マトリックス, 臨床と微生物, 査読無, 36(5):411-416, 2009
28. 大崎敬子, ザマン シンシア, 米澤英雄, 花輪智子, 蔵田 訓, 田口晴彦, 朝原 崇, 松木隆広, 野本康二, 神谷 茂: *Helicobacter pylori* 感染スナネズミの胃内細菌叢についての解析, 無菌生物, 査読無, 39(2):85-87, 2009
29. 白 翠蘭, 大崎敬子, 米澤英雄, 蔵田 訓, 花輪智子, 田中秀幸, 神谷 茂: *Helicobacter pylori* 菌に対するアムール7の効果, 無菌生物, 査読無, 39(2):88-91, 2009

[学会発表] (計17件)

1. 神谷 茂: ヘリコバクター・ピロリ感染症の病態と存在診断, 医療技術セミナー“スキルアップ”第91回セミナー, 平成23年2月27日, 東京
2. 神谷 茂: 世界の感染症の動向と国際技術協力の意義, JICA 臨床検査技術コース講義, 平成23年1月17日, JICA 東京
3. 神谷 茂: 腸内フローラとプロバイオティクス-常在菌の疾病予防および治療への応用-, 大分県北部地区小児科医会, 日本医師会生涯教育講座, 平成22年11月9日(別府)
4. Kamiya S, Yonezawa H, Woo T, Kurata S, Zaman C, Hanawa T, Kato S, Osaki T: Biofilm formation by *Helicobacter pylori* and its pathogenesis. The 33rd International Congress on Microbial Ecology in health and Disease, 6-10 Sept., 2010, Greece
5. 神谷 茂: ヘリコバクター・ピロリ感染症の基礎と臨床, 山梨県医師会, 日本医師会生涯教育講座, 平成22年9月4日(甲府)
6. 神谷 茂: バイオフィルム感染症-病態発現メカニズムと新たな治療法の開発, 日本整形外科学会教育研修講演(第103回ICD講習会), 平成22年6月19日, 京王プラザ

ホテル、東京

7. 神谷 茂：プロバイオティクスの医学における可能性、日本大学大学院歯学研究科特別セミナー（平成21年11月27日、東京）

8. 神谷 茂：プロバイオティクスにおける医学への可能性、北海道大学保健学部特別講義（平成21年10月8日、札幌）

9. 神谷 茂：プロバイオティクスの医学における可能性、高知大学大学院医学研究科特別セミナー（平成21年9月10日、高知）

10. 神谷 茂：プロバイオティクスの医学における可能性、神奈川県保険医協会学術部研究会講演（平成21年7月23日、東京）

11. 神谷 茂：プロバイオティクスの医学における可能性、東京内科会消化器セミナー「腸機能とプロバイオティクス」（平成21年6月6日、東京）

12. 神谷 茂、白 翠蘭、大崎敬子、米澤英雄、蔵田 訓、花輪智子、田中秀幸：モンゴル薬アムール7の*Helicobacter pylori*に対する効果、第13回日本小児*H. pylori*研究会（平成21年3月7日、名古屋）

13. 神谷 茂：島二中で学んだ事と医学研究への道、島田市立島田第二中学校創立50周年記念式典記念講演（平成20年11月6日、島田市民会館、静岡）

14. Kamiya S, Hanawa T, Zaman C, Yonezawa H, Bai CL, Osaki T: Quorum sensing in *Helicobacter pylori* infection. The 9th Korea-Japan International Symposium on Microbiology 2008, (16-17, Oct., 2008, Seoul, Korea)

15. Sobko T, Midvedt T, Kamiya S: Effect of luminal bacteria on the circulatory and gastrointestinal nitrate metabolism. XVI Symposium of the International Association on Gnotobiology, XXXI Congress of the Society of Microbial Ecology and Diseases (28-30, May, 2008, Stockholm, Sweden)

16. Kamiya S: Animal models for gastrointestinal pathological and functional studies. The PC Trexler lecture, XVI Symposium of the International Association on Gnotobiology, XXXI Congress of the Society of Microbial Ecology and Diseases (28-30, May, 2008, Stockholm, Sweden)

17. 神谷 茂：感染症とプロバイオティクス、日本生菌製剤協会第20回通常総会、特別講演（平成20年5月26日、東京）

〔図書〕（計8件）

1. 神谷 茂：腸管感染症、菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫編集、「消化器疾患 最新の治療 2011-2012」、南江堂、p177-181, 2011

2. 神谷 茂：カンピロバクター感染症、木村 哲、喜田 宏編集、改訂版「人畜共通感

染症」、医薬ジャーナル社、p275-281, 2011

3. 神谷 茂：細菌性赤痢、今日の消化器疾患治療指針第3版（編集：幕内雅敏、菅野健太郎、工藤正俊）、p457-460, 2010、医学書院

4. 神谷 茂：ヘリコバクター・ピロリ感染症、改訂版、分子予防環境医学（分子予防環境医学研究会編集）、p263-271, 2010, 本の泉社

5. 神谷 茂：腸内フローラ、腔内フローラの生理的役割、医科プロバイオティクス学、古賀泰裕編集、シナジー、94-106, 2009

6. 神谷 茂：144章、*Helicobacter pylori*感染症、pp991-995、155章、ノカルジア症、pp1040-1043、156章、放線菌症（アクチノミセス症）、pp991-995/164章、レプトスピラ症、pp1099-1102、165章、回帰熱、pp1103-1106、166章、ライム病ボレリア症、pp1106-1110、ハリソン内科学第1巻、第3版（日本語版監修、福井次矢、黒川清）、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2009年

7. 神谷 茂：腸管感染症に対するプロバイオティクス、プレバイオティクスの効果、アンチエイジング・ヘルスフード-抗加齢・疾病予防・健康長寿延長への応用-、水島 裕監修、青木晃、白澤卓二、矢澤一良、米井嘉一編集、サイエンスフォーラム社、p329-337, 2008年

8. 神谷 茂：熱ショック蛋白質 Key Words 感染症、第2版、山口恵三、戸塚恭一編集、先端医学社、p226-228, 2008年

〔その他〕

ホームページ

<http://www.kyorin-u.ac.jp/univ/user/medicine/did/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神谷 茂 (KAMIYA SHIGERU)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：10177587

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

大崎 敬子 (OSAKI TAKAKO)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：90255406

花輪 智子 (HANAWA TOMOKO)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：80255405

蔵田 訓 (KURATA SATOSHI)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：00383670

米澤 英雄 (YONEZAWA HIDEO)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：60453528