

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590521

研究課題名(和文)細菌のATP分泌機構の解析

研究課題名(英文)Mechanism of bacterial ATP secretion.

研究代表者

水之江 義充(Mizunoe, Yoshimitsu)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：20157514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：細菌のATP分泌機構を解析した。使用した腸球菌属23菌種中、最も大量にATPを分泌するEnterococcus mundtiiを用い、グルコースがATP分泌に必須の成分であること、解糖系がATPの分泌に重要な役割を果たしていることを示した。菌体内ATPを枯渇させた静止菌体にグルコースを添加すると、対数増殖期の菌体は定常期の菌体よりも多くのATPを分泌した。定常期では、ATPを分泌しないとされていた大腸菌や黄色ブドウ球菌などを含む6菌種全てが対数増殖期にATPを分泌していた。以上より、種々の細菌が増殖期依存的にATPを分泌し、細菌間または細菌-宿主間の相互作用を担っていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：ATP modulates immune cell functions. We recently reported that Enterococcus gallinarum, isolated from mice and humans, secretes ATP. We have since found and characterized several ATP-secreting bacteria. Of the tested enterococci, Enterococcus mundtii secreted the greatest amount of ATP after overnight culture. Glucose, not amino acids and vitamins, was essential for ATP secretion from E. mundtii. Analyses of energy-deprived cells demonstrated that glycolysis is the most important pathway for bacterial ATP secretion. Furthermore, exponential-phase E. mundtii and Enterococcus faecalis cells secrete ATP more efficiently than stationary-phase cells. Other bacteria, including Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, and Staphylococcus aureus, also secrete ATP in exponential but not stationary phase. These results suggest that various gut bacteria, including commensals and pathogens, might secrete ATP at any growth phase and modulate immune cell function.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学(含真菌学)

キーワード：ATP グルコース 解糖系 増殖期 細菌

1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎は大腸の粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異的炎症性腸疾患である。特定疾患(難病)に認定されており、国内における患者数は2008年では10.4万人で、若年層を中心に毎年増加の一途を辿っている。治療法としては、重症度に応じて、薬物による内科的治療(5-アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤)や大腸の全摘手術が行われる。症状には一旦寛解がみられるものの、多くの症例で再発を繰り返し、長期化すると大腸がんの発生率も上がることが知られている。発症には遺伝的要因と環境要因とが指摘されており、粘膜免疫系に異常が認められるとの報告もなされている(Hibi T. et al. J. Gastroenterol. 2006)。この腸管免疫系の異常をもたらす原因のひとつとして、腸内細菌叢を形成する菌の中にCD4+T細胞の機能を亢進あるいは抑制するものの存在が報告されているが、起因菌や発症機序の詳細についてはいまだ不明である(Sarkis K. et al. Nature 2008)。

近年、腸管粘膜固有層に存在するCD4+T細胞の新しいサブセット、Th17細胞の関与に注目が集まっている。潰瘍性大腸炎では、正常時と比較してTh17細胞から炎症誘導性サイトカインであるIL-17が多く産生されていることが報告され、疾患への関与が示唆されている(Kobayashi T. et al. Gut 2008)。さらに腸管に投与されたATPがTh17細胞の分化を誘導し、炎症を引き起こすことが示された(Atarashi K. et al. Nature 2008)。このATPは腸内細菌が産生していることが示唆されたがその詳細は不明であった。

2. 研究の目的

アデノシン三リン酸(ATP)は生体におけるエネルギー通貨として長らく認識されてきたが、英国のBurnstockらを中心とする多くのグループの精力的な研究の結果、現在ではエネルギー通貨としてだけでなく、神経伝達物質としての働きなど様々な作用を持つことが報告されている。また、腸内細菌由来のATPが腸管粘膜固有層におけるTh17細胞の分化を誘導した結果、マウスの大腸炎を悪化させる可能性が示唆された。しかしながら、腸管内のどの細菌がATPを分泌しているかは不明であった。

我々は、マウスの腸内細菌叢よりATPを分泌する細菌を単離し、腸球菌の一種*Enterococcus gallinarum*と同定した。同菌はヒトの糞便からも検出され、マウスから単離された菌株と同様にATPを分泌した。炎症性腸疾患の原因究明のためにも細菌によるATP分泌機構の解明は重要であると考えられるが、これまで細菌のATP分泌に関する報告はほとんどなされていない。そこで、本研究では細菌によるATP分泌機構について解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) 菌株と培地

使用菌株は*Enterococcus*属菌23株、*Pseudomonas aeruginosa*、*Escherichia coli*、*Staphylococcus aureus*各々1株ずつである。細菌の培養にはRPMI 1640培地、Nutrient Broth (NB)培地、Luria Bertani (LB)培地、Tryptic Soy Broth (TSB)培地、Heart Infusion (HI)培地、Brain Heart Infusion (BHI)培地を使用した。

(2) 培養条件

各種細菌をBHI培地で37°C、16時間、好気条件下で振盪培養後、培養液を遠心分離し、回収した菌体をRPMI 1640培地で再懸濁した。懸濁液を660 nmにおける吸光値(OD660)が0.1になるようにRPMI 1640培地へ接種し、37°C、16時間、好気条件下で振盪培養した。嫌気培養を行う場合は、嫌気ジャーならびにアネロパックを用いて37°C、16時間振盪培養した。細菌の増殖はデジタル比色計簡易ODモニターを用いて計測した。細菌のATP分泌への培地の影響を調べるため、NB培地、LB培地、TSB培地、HI培地、BHI培地、調整RPMI1640培地を使用した。調整RPMI1640培地は市販のRPMI 1640培地の構成成分に従って作製するとともに、アミノ酸類を添加しないRPMI(アミノ酸類欠損RPMI)培地、ビタミン類を添加しないRPMI(ビタミン類欠損RPMI)培地、グルコースを添加しないRPMI(グルコース欠損RPMI)培地を作製した。また、ATP分泌へのグルコースの影響を確認するため、NB培地、LB培地、TSB培地、HI培地、BHI培地に0.2% (w/v) もしくは1% (w/v) グルコースを添加した培地を作製した。

(3) 菌体内外のATP濃度の測定

振盪培養後の菌液を4°C、4,000 × g、10分間遠心分離し、上清を孔径0.2 μmのメンブレンフィルターを用いて滅菌した。この溶液100 μLを同量のBac Titer-Glo ATP measurement reagentと混合し、ルミノメーターを用いて化学発光値を測定した。標準ATP溶液の化学発光値をもとにして作成した検量線を用いて、菌体外ATP濃度を算出した。菌体内ATP濃度は、培養液とBac Titer-Glo ATP measurement reagentを直接混合することでATP濃度を測定し、その値より菌体外ATP値を差し引くことにより算出した。

(4) 静止菌体を用いた菌体内外ATP産生量の経時変化と解糖系阻害の影響

BHI培地で振盪培養した対数増殖期(OD660: 0.6)と定常期(16時間培養)の*Enterococcus mundtii* NBRC 100490Tを遠心分離(4°C、4,000 × g、10分)により回収した。その後、PBSで二回洗浄し、遠心分

離 (4°C、4,000 × g、10 分) により得られた菌体ペレットを PBS に再懸濁した。次に、菌体内 ATP を枯渇させるため、菌懸濁液に 0.5 mM のジニトロフェノールを加え、37°C で 30 分間処理し、静止菌体を作製した。ジニトロフェノール処理後、3 回 PBS で洗浄し、遠心分離 (4°C、4,000 × g、10 分) により得られた菌体ペレットをグルコース欠損 RPMI 1640 培地に再懸濁した。静止菌体懸濁液にグルコースを添加し、37°C で 2 時間培養し、菌体内外の ATP 濃度を経時的に測定した。

また、解糖系を阻害するために、グルコース添加 60 分後に 10 μM のヨード酢酸を *E. mundtii* NBRC 100490T の静止菌体へ加え、その後の菌体内外の ATP 濃度を経時的に測定した。

(5) 細菌の生死判定

E. mundtii NBRC 100490T の対数増殖期の静止菌体を LIVE/DEAD® BacLight bacterial viability kit™ によって染色し、蛍光顕微鏡で観察することにより、細菌の生死判定を行った。70% イソプロパノール処理をした細菌を死菌サンプルとして用いた。

(6) キャピラリー電気泳動時間飛行型質量分析 (CE-TOFMS) による代謝物の定量

E. mundtii NBRC 100490T の対数増殖期静止菌体をグルコース欠損 RPMI 1640 培地で再懸濁した後、グルコースを加え、37°C で 10 分間インキュベートした。その後、懸濁液上清と菌体を回収し、代謝物の定量に用いた。菌体内外の代謝産物の解析は、ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ (HMT) へ委託し、CE-TOFMS により代謝産物の濃度を測定した。

(7) 統計解析

計測データは Student の t 検定 (Microsoft Excel 2007) により解析し、P 値 < 0.05 を有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) 腸球菌による ATP の分泌

我々はマウス、ヒトに常在する腸球菌の一種 *E. gallinarum* が ATP を分泌することを報告した。本研究ではまず、*E. gallinarum* 以外の腸球菌による ATP 分泌の可能性を検証するため、National Institute of Technology and Evaluation Biological Resource Center (NBRC) より入手可能な菌株を含む 22 株の腸球菌の ATP 分泌能を調べた。その結果、新たに 7 株の ATP を分泌する腸球菌 *Enterococcus cecorum* NBRC 100674T、*Enterococcus faecium* NBRC 100485T、*Enterococcus gilvus* NBRC 100696T、*E. mundtii* NBRC 100490T、*Enterococcus saccharolyticus* NBRC 100493T、*Enterococcus sulfureus* NBRC 100680T、

Enterococcus thailandicus NBRC 101867T を発見した。中でも *E. mundtii* NBRC 100490T は以前報告した *E. gallinarum* よりも安定して大量の ATP を分泌することが判明したので、本菌を細菌の ATP 分泌機構の解析に使用した。

(2) ATP 分泌における培地の影響

現在まで我々は、細菌による ATP 分泌の評価に RPMI 1640 培地のみを使用してきた。ATP 分泌への培地成分の影響を調べるため、RPMI 1640 培地に加えて、一般的に細菌培養に使用される NB 培地、LB 培地、TSB 培地、HI 培地、および BHI 培地を使用した。*E. mundtii* NBRC 100490T を各培地にて 37°C、16 時間振盪培養した後、菌体外 ATP を測定したところ、RPMI 1640 培地以外の培地では菌体外 ATP は検出されなかった。このことから、RPMI 1640 培地のみに含まれる培地成分が細菌による ATP 分泌に必須であることが示唆された。

RPMI 1640 培地は完全合成培地であり、全ての構成成分が判明しているため、自由に改変することが可能である。そこで、*E. mundtii* NBRC 100490T による ATP 分泌に最も重要な成分を特定するため、調整 RPMI 培地 (アミノ酸類欠損 RPMI、ビタミン類欠損 RPMI、グルコース欠損 RPMI) を作製した。各種培地にて *E. mundtii* NBRC 100490T を 37°C、16 時間振盪培養したところ、グルコース欠損 RPMI のみ ATP 分泌がみられなかった。アミノ酸類欠損 RPMI 培地では ATP 分泌に影響を認めず、ビタミン類欠損 RPMI 培地では多少の影響を認めるのみであった。これらの結果から、グルコースが ATP 分泌に最も重要な成分であることが強く示唆された。

さらに、*E. mundtii* NBRC 100490T による ATP 分泌へのグルコースの重要性を明確にするため、NB 培地、LB 培地、TSB 培地、HI 培地、BHI 培地にそれぞれ 0.2% (w/v) もしくは 1% (w/v) のグルコースを添加し、37°C、16 時間振盪培養した。その後、菌体外 ATP を測定したところ、全ての培地で *E. mundtii* NBRC 100490T による ATP 分泌を認めた。これらの結果から、グルコースが細菌による ATP 分泌を促していることが示された。

(3) ATP 分泌への酸素の影響

一般的に、ATP はグルコースなどの糖を基質として解糖系、TCA 回路、電子伝達系で合成される。これらの ATP 合成経路のうち TCA 回路と電子伝達系は酸素の影響を受けやすい。そこで、ATP 分泌への酸素の影響を確かめるため、*E. mundtii* NBRC 100490T を好気培養ならびに嫌気培養し、ATP 分泌量を比較した。その結果、好気培養と嫌気培養で ATP 分泌量に差は認められなかった。以上より、本菌による ATP 分泌には酸素は不要であり、酸素の有無によって活性が影響を受け

ない解糖系が重要な役割を果たしていることが示唆された。

(4) 静止菌体を用いたグルコース依存的 ATP 分泌

ATP 分泌における解糖系の重要性を明らかにするため、F₁F₀-ATPase による ATP 合成を阻害するジニトロフェノールを添加して、菌体内 ATP を枯渇させた状態（静止菌体）の *E. mundtii* NBRC 100490T を作製し、菌体内外の ATP 量の変化を計測した。対数増殖期の *E. mundtii* NBRC 100490T から作製した静止菌体にグルコースを添加すると、ただちに菌体内 ATP の増加を認めた（図 1A）。一方、菌体外 ATP はグルコース添加 5 分後より徐々に増加した（図 1C）。興味深いことに、解糖系の阻害剤であるヨード酢酸をグルコース添加 60 分後に加えると、菌体内 ATP は速やかに減少し、菌体外 ATP の増加は停止した（図 1A、C）。これらの結果から、細菌の ATP 分泌に解糖系が重要な役割をしており、さらに、解糖系により産生された ATP が菌体外へ分泌されている可能性が示唆された。

次に、定常期の *E. mundtii* NBRC 100490T から作製した静止菌体を用いて、菌体内外の ATP 量の変化を計測した。グルコース添加後ただちに菌体内 ATP は増加し、対数増殖期の静止菌体の菌体内 ATP よりも高い水準まで増加した（図 1B）。しかしながら、菌体外 ATP の量は対数増殖期の静止菌体よりも少なかった（図 1D）。以上より、ATP の分泌は増殖の時期によって変動し、対数増殖期の細菌は定常期の細菌よりも多くの ATP を分泌することが示された。

これらの実験で検出された菌体外 ATP は溶菌によって漏出したものであるのか、それとも何らかの分泌機構（トランスポーターなど）により選択的に分泌されているのかを明らかにする必要がある。ここでは、前者の可能性を検証するため、グルコース添加前後 2 時間での生菌数を測定した。その結果、どちらも生菌数に差はなかった。また、LIVE/DEAD® BacLight bacterial viability kit™を用いて対数増殖期の静止菌体を染色したが、死菌はほとんど認められなかった。さらに、ATP 以外の代謝産物（ADP、AMP、NAD⁺）が菌体外に漏出しているか否かを調べたところ、菌体内には ADP や AMP は ATP の約 2/3、NAD⁺ は約 1.5 倍存在したが、菌体外にはこれらの代謝産物は検出されなかった。これらの結果より、今回使用した実験条件において細菌は正常な状態にあり、菌体外 ATP が溶菌に起因するものではないことが示された。

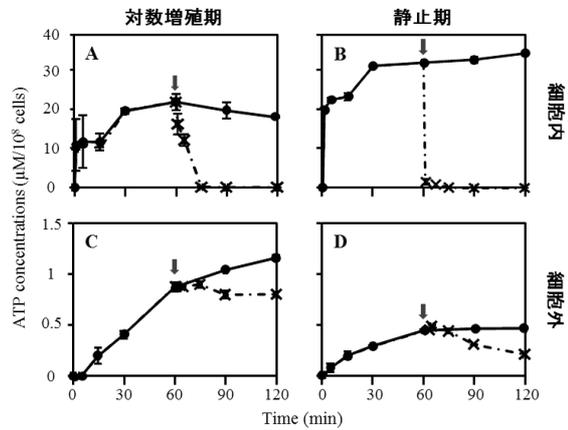


図 1 グルコース添加後の菌体内外 ATP 量

(5) 増殖期依存的な細菌の ATP 分泌

細菌による ATP 分泌はこれまで、一晚培養した後の培養上清を使用して評価されてきたが、対数増殖期の細菌が定常期の細菌よりも多くの ATP を分泌することを先の実験で示した（図 1）。そこで、ATP 分泌能がないと評価されてきた細菌も、ある特定の増殖期には ATP を分泌する可能性を考慮し、*E. mundtii* NBRC 100490T、*E. faecalis* CG110、*E. faecium* NBRC 100485T、*Pseudomonas aeruginosa* Ishii、*Escherichia coli* MC4100、*Staphylococcus aureus* JCM2874 の増殖とそれに伴う菌体外 ATP の産生を調べた（図 2）。*E. mundtii* NBRC 100490T は対数増殖期から定常期前期まで、大量の ATP を分泌していた。驚いたことに、*E. faecium* NBRC 100485T は、対数増殖期後期から定常期前期までは *E. mundtii* NBRC 100490T よりも大量の ATP を分泌することが判明した。*E. faecalis* CG110 は一昼夜培養では菌体外 ATP が検出されないにも関わらず、量こそ少ないが、対数増殖期に ATP を分泌した。*P. aeruginosa* Ishii、*E. coli* MC4100、*S. aureus* JCM2874 も同様に対数増殖期にのみ ATP を分泌した。さらに、これらの細菌はグルコース欠損 RPMI 1640 では ATP を分泌しなかった。これらの結果より、様々な細菌がグルコース存在下では増殖期依存的に ATP を分泌する能力を持つことが明らかとなった。

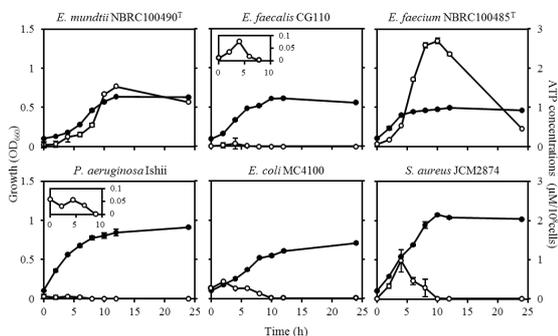


図 2 細菌の増殖 (●) と菌体外 ATP 濃度 (○)

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 18 件)

1. Kinoshita T, Mori Y, Hirano K, Sugimoto S, Okuda K, Matsumoto S, Namiki T, Ebihara T, Kawata M, Nishiyama H, Sato M, Suga M, Higashiyama K, Sonomoto K, Mizunoe Y, Nishihara S, Sato C: Immuno-electron microscopy of primary cell cultures from genetically modified animals in liquid by atmospheric scanning electron microscopy. *Microsc Microanal.* 20(2): 470-84. Apr. 2014 (査読あり) doi: 10.1017/S1431927614000178.
2. Okuda K, Zendo T, Sugimoto S, Iwase T, Tajima A, Yamada S, Sonomoto K, Mizunoe Y: Effects of Bacteriocins on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(11): 5572-9, Nov. 2013 (査読あり) doi: 10.1128/AAC.00888-13.
3. Iwase T, Tajima A, Sugimoto S, Okuda K, Hironaka I, Kamata Y, Takada K, Mizunoe Y: A simple assay for measuring catalase activity: a visual approach. *Sci Rep.* 3: 3081, Oct. 2013(査読あり) doi: 10.1038/srep03081.
4. Hironaka I, Iwase T, Sugimoto S, Okuda K, Tajima A, Yanaga K, Mizunoe Y: Glucose triggers ATP secretion from bacteria in a growth-phase-dependent manner. *Appl Environ Microbiol.* 79(7): 2328-35, Apr. 2013 (査読あり) doi: 10.1128/AEM.03871-12.
5. Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Mizunoe Y: *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. *J Bacteriol.* 195(8): 1645-55, Apr. 2013 (査読あり) doi: 10.1128/JB.01672-12.
6. Vengadesan K, Macon K, Sugimoto S, Mizunoe Y, Iwase T, Narayana SV: Purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the *Staphylococcus epidermidis* extracellular serine protease Esp. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 69(Pt 1): 49-52, Jan. 2013 (査読あり) doi: 10.1107/S1744309112047124.
7. Kawamura N, Piao H, Minohara M, Matsushita T, Kusunoki S, Matsumoto H, Ikenaka K, Mizunoe Y, Kira JI: *Campylobacter jejuni* DNA-binding protein from starved cells in Guillain-Barré syndrome patients. *J Neuroimmunol.* 240-241: 74-8. Dec. 2011 (査読あり) doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.09.004.
8. Sugimoto S, Iwase T, Sato F, Tajima A, Shinji H, Mizunoe Y: Cloning, expression and purification of extracellular serine protease Esp, a biofilm degrading enzyme, from *Staphylococcus epidermidis*. *J Appl Microbiol.* 111(6):1406-15. Dec. 2011 (査読あり) doi: 10.1111/j.1365-2672.2011.05167.x.
9. Park B, Iwase T, Liu GY: Intranasal application of *S. epidermidis* prevents colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in mice. *PLoS One.* 6(10): e25880, Oct. 2011(査読あり) doi: 10.1371/journal.pone.0025880
10. Shinji H, Yosizawa Y, Tajima A, Iwase T, Sugimoto S, Seki K, Mizunoe Y: Role of FnBPA and FnBPB on in vitro cellular and in vivo septic infections by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 79(6): 2215-23, Jun. 2011(査読あり)doi: 10.1128/IAI.00133-11.
11. Nishikori S, Esaki M, Yamanaka K, Sugimoto S, Ogura T: Positive cooperativity of the p97 AAA ATPase is critical for essential functions. *J Biol Chem.* 286(18): 15815-20, May, 2011 (査読あり) doi: 10.1074/jbc.M110.201400.

〔学会発表〕(計 31 件)

1. 水之江義充: バイオフィーム感染症の予防・治療法の開発. 第 48 回緑膿菌感染症研究会. 長崎県長崎市 2014/3/24 ~ 25
2. 杉本真也, 奥田賢一, 千葉明生, 佐藤主税, 水之江義充: 大気圧走査電子顕微鏡によるバクテリアの多細胞的形態“バイオフィーム”の液中高分解能観察. 第 36 回日本分子生物学会. 兵庫県神戸市 2013/12/3 ~ 6
3. 水之江義充: 細菌の多細胞的振る舞い“バイオフィーム”の形成機構の解明と制圧に向けた試み. (特別講演) 第 23 回日本病態生理学会. 東京都港区 2013/8/2 ~ 4

4. Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Chiba S, Mizunoe Y: *Staphylococcus epidermidis* esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. FEMS 2013: 5th congress of European microbiologists. Leipzig, Germany. 2013/7/21 ~ 25
5. 奥田賢一, 杉本真也, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 水之江義充: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌バイオフィームに対するバクテリオシンの殺菌効果. 第 27 回 Bacterial Adherence & Biofilm. 東京都文京区 2013/7/12
6. 水之江義充: バイオフィーム感染症の制圧をめざして. 第 36 回日本骨・関節感染症学会. 神奈川県横浜市 2013/7/5 ~ 6
7. 水之江義充, 岩瀬忠行: 細菌間干渉・細菌宿主相互作用: 常在菌による黄色ブドウ球菌の排除 (ワークショップ). 第 86 回日本細菌学会総会. 千葉県千葉市. 2013/3/18 ~ 20
8. Hironaka I, Iwase T, Sugimoto S, Okuda K, Tajima A, Yanaga K, Mizunoe Y: Bacterial ATP secretion. Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology. Bremen Germany. 2013/3/10 ~ 13
9. 杉本真也, 奥田賢一, 佐藤主税, 水之江義充: MRSA のバイオフィームマトリクスタンパク質の網羅的解析と時空間的動態 (シンポジウム). 第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 東京都港区 2012/10/10 ~ 12
10. 水之江義充: バイオフィーム研究の最新のアプローチ. 第 23 回尿路感染症研究会. 東京都港区 2012/10/10
11. Sugimoto S, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Mizunoe Y: Quality control of staphylococcal biofilms by excreted molecular chaperones DnaK and ClpB. EMBO/EMBL Symposium, Quality Control ~ From Molecules to Organelles. Heidelberg, Germany. 2012/9/19 ~ 22
12. 水之江義充: 黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成メカニズムの解析(特別講演). 第 79 回日本細菌学会北海道支部学術総会 北海道帯広市 2012/8/28 ~ 29
13. 水之江義充: 黄色ブドウ球菌の定着とバ
- イオフィーム形成(トピックレクチャー). 第 3 回 MRSA フォーラム 東京都新宿区 2012/7/14
14. Sugimoto S, Iwamoto T, Sato F, Tajima A, Iwase T, Shinji H, Mizunoe Y: Proteomic survey for *Staphylococcus aureus* biofilm matrix proteins: extracellular AAA+ chaperone ClpB contributes to the biofilm formation. 9th international congerence an AAA proteins 熊本県熊本市 2011/11/6 ~ 11
15. Mizunoe Y, Iwase T, Tajima A, Sugimoto S, Sato F, Shinji H: Commensal bacterium *Staphylococcus epidermidis* serine protease esp eliminates *Staphylococcus aureus* nasal colonization via biofilm destruction. International union of Microbiological Societies 2011 Congress 北海道札幌市 2011/9/6 ~ 10
16. Sugimoto S, Iwase T, Sato F, Tajima A, Shinji H, Yoshizawa Y, Mizunoe Y: Efficient and economic extracellular production and purification of *Staphylococcus epidermidis* Esp using a *Brevibacillus choshinensis* secretion system. International union of Microbiological Societies 2011 Congress 北海道札幌市 2011/9/6 ~ 10
17. 水之江義充: 細菌の形成するバイオフィーム. 第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会 東京都港区 2011/4/21 ~ 22
- 〔図書〕(計 3 件)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
水之江 義充 (MIZUNOE, Yoshimitsu)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20157514
- (2) 研究分担者
田嶋 亜紀子 (TAJIMA, Akiko)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号: 70317973
- 岩瀬 忠行 (IWASE, Tadayuki)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号: 80385294
- 杉本 真也 (SUGIMOTO, Shinya)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号: 60464393