

平成 29 年 6 月 30 日現在

機関番号：35312

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461512

研究課題名(和文) 先進的リアルタイムイメージング法によるクオラムセンシング阻害剤の作用機序の解析

研究課題名(英文) Analyses of mechanism of action of a quorum sensing inhibitor by using real-time imaging system

研究代表者

狩山 玲子 (KARIYAMA, REIKO)

岡山学院大学・人間生活学部・准教授

研究者番号：40112148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：多剤耐性菌に対する新規治療法の開発は喫緊の課題となっている。そこで、新規化合物である緑膿菌クオラムセンシングのオートインデューサーアナログの効果について、先進的実験方法を用いて検討を行い、その作用機序の解析を行った。その結果、このアナログは抗菌薬と併用することにより抗菌薬の殺菌作用を増強する効果があることを見出した。また、この作用機序は、クオラムセンシング抑制効果ではなく、ストレス応答に重要な rpoS 遺伝子の発現を抑制し、抗菌薬抵抗性を低下させているためであることが明らかとなった。本研究で用いたアナログは、新たな感染症治療法の開発につながるリード化合物になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In order to advance the development of a new type of drug for the treatment of infectious diseases, we herein investigated the effects of a newly synthesized analogue of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing autoinducer named AIA-1 (autoinducer analogue) on antibiotic tolerance in *P. aeruginosa*. Newly developed in vivo and in vitro assays showed that AIA-1 alone did not exert any bactericidal effects and also did not affect the MICs of antibiotics. However, the combined use of AIA-1 and antibiotics exerted markedly stronger therapeutic effects against mouse infection than antibiotics alone. The new compound, AIA-1 did not alter the antibiotic susceptibility of *P. aeruginosa* by itself; however, its addition enhanced the antibacterial activity of antibiotics. AIA-1 reduced the antibiotic tolerance of *P. aeruginosa* by suppressing rpoS gene expression. In conclusion, AIA-1 may be a potent drug for clinical treatment of infections caused by antibiotic-resistant bacteria.

研究分野：医歯薬学

キーワード：難治性感染症 緑膿菌 治療 クオラムセンシング阻害剤 オートインデューサーアナログ 抗菌薬抵抗性 リード化合物 リアルタイムイメージング

## 1. 研究開始当初の背景

昨今、各種報道において、多剤耐性菌による院内感染事例が大きな社会問題として度々取り上げられている。多剤耐性緑膿菌感染症に対しては単剤による治療は困難であり、しばしば抗菌薬の併用療法が必要となる。このような問題への一つの解決策として、クオラムセンシング阻害剤(以下、QS阻害剤)の開発が、今世紀における感染症治療のブレイクスルーとして世界的に注目されている。遺伝子発現を制御する細胞密度依存的 QS 機構は、病原因子発現とバイオフィーム形成にも深く関わっており、この機構の解明は難治性感染症治療への活路を拓くものと期待される。緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌およびグラム陽性菌に関する QS 機構の研究は急速に進展しており、その拮抗剤・阻害剤の開発研究が精力的に実施されている。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学分野では、20 年来尿路バイオフィーム感染症に関する研究を推進し、細菌バイオフィームの臨床的意義とその制御法に関する橋渡し研究を推進することを重点課題と位置づけ、先進的 *in vitro* および *in vivo* 実験モデル系の開発(導入・改良)に取り組んできた。それらの一連の研究成果に基づいて、緑膿菌性尿路バイオフィーム感染症対策としての抗バイオフィーム剤の探索を行ってきた。

最先端機器である IVIS® Imaging System は、平成 18~21 年度に岡山大学鹿田キャンパス動物資源部門に設置された。Caliper Life Sciences 社から発光性細菌を購入し、「IVIS® Imaging System の感染症領域への応用性」について検討を重ねた。IVIS® Lumina を使用する発光性緑膿菌マウス大腿部感染モデル(急性感染症:感染後 10 時間での評価系)は、市販の発光性緑膿菌(Xen5 株)を用いて再現性のある実験系として確立し、経時的に発光量(フォトン数)を測定することで、抗菌薬の効果判定と生菌数測定とに関連性があることを明らかにした。

一連の研究成果のなかで特記すべきこととして、「カルバペネム系抗菌薬(ピアペネム)は QS 阻害剤(オートインデューサーアナログ)を併用することで抗菌活性が増強する」ことを初めて明確に捉えることができた。

以上の研究成果を踏まえて、難治性感染症に対する QS 阻害剤(オートインデューサーアナログ)の臨床応用に向けて、橋渡し研究を進展させることが重要であると考えた。

## 2. 研究の目的

多剤耐性菌に対する新規治療薬の開発は喫緊の課題となっている。細菌クオラムセンシング(QS:細胞密度依存的)機構を阻害する QS 阻害剤は、単に革新的な難治性感染症の治療法として注目されているだけでなく、作用機序の異なる従来の抗菌薬との併用で相乗効果も期待される。そこで本研究課題で

は、難治性感染症に対する QS 阻害剤の臨床応用に向けての橋渡し研究として、先進的リアルタイムイメージング法による実験モデル系と分子生物学的手法を駆使して、新規 QS 阻害剤(以下、オートインデューサーアナログ)の作用機序解明を目指す。具体的には、IVIS® Lumina を使用して、発光性緑膿菌(各種欠損変異株)によるマウス大腿部感染モデルにおいて、オートインデューサーアナログ(単独および各種抗菌薬との併用)の作用機序を解析する。さらに、分子生物学の実験(マイクロアレイ)など *in vitro* 実験においてもオートインデューサーアナログ(単独および各種抗菌薬との併用)の作用機序を解析する。高度化・複雑化した今日の医療現場には、多剤耐性緑膿菌が致死的となる患者は少なくなく、新規治療法の開発の意義は大きい。

## 3. 研究の方法

### (1) 緑膿菌 QS オートインデューサーアナログのマウス感染実験における抗菌薬併用効果の検討

#### 発光性緑膿菌の作製

IVIS® Lumina(以下、IVIS®)を用いる *in vivo* リアルタイムイメージング解析において、オートインデューサーアナログの作用機序解明を行うためには、発光強度がより高く安定な発光性緑膿菌が必要であった。そこで、緑膿菌 PA01 株を親株として、染色体上の *att* site に *lac* プロモーターとプラスミド pXen5 由来発光遺伝子、*luxCDABE* 遺伝子を挿入した株を作製した。

#### 薬剤感受性試験

微量液体希釈法により、抗菌薬およびオートインデューサーアナログの緑膿菌に対する MIC(最小発育阻止濃度)を測定した。

#### マウス大腿部感染実験

ICR 系マウスを用い、シクロホスファミドを感染 4 日前と前日に投与し、免疫不全状態を惹起させた。マウス左大腿部に約  $10^6$  CFU の緑膿菌を接種し、感染 2 時間後から 2 時間ごとに 4 回抗菌薬をマウス背部皮下に投与した。オートインデューサーアナログは腹腔内に投与した。IVIS® を使用して、感染から 2 時間ごとにイソフルラン麻酔下で経時的に観察した。感染 10 時間後にはマウス大腿部を切り出し、ホモジネート後組織内生菌数をコロニー形成能により評価した。

#### 殺菌試験

緑膿菌を対数増殖期まで培養し、抗菌薬とオートインデューサーアナログを加え、37 で振盪培養を行った。経時的に CFU を測定し、抗菌薬を加える直前を 100%として生存率を算出した。

#### 病原因子の産生試験

QS により直接発現が制御されている病原因子であるエラスターゼ、ラムノリピッド、ピオシアニンの産生能について、オートインデューサーアナログの添加による影響を検討した。

バイオフィーム形成およびバイオフィーム形成菌での抗菌薬感受性試験

ペグバイオフィームシステムを用いて、オートインデューサーアナログの添加によるバイオフィーム形成能への影響を検討した。さらにバイオフィーム形成後、オートインデューサーアナログを1時間作用させ、その後、ピアペネムを24時間作用させ、オートインデューサーアナログ作用前の菌数を100%として生存率を算出した。

#### (2) オートインデューサーアナログの緑膿菌に対する作用機序の解析

緑膿菌 QS 欠損株の作製

緑膿菌 PA01 株を親株として、QS オートインデューサーの産生に関与する *lasI* 遺伝子と *rhII* 遺伝子 2 重欠損株を in-flame deletion により作製した。

殺菌試験

QS 欠損株を用いてピアペネムによる殺菌試験を行った。

qRT-PCR による遺伝子発現の解析

緑膿菌 PA01 株を対数増殖期まで培養し、オートインデューサーアナログを加え、37 で8時間振盪培養後、total RNA を精製、逆転写反応により cDNA を合成し、リアルタイム PCR により QS 関連遺伝子の発現を検討した。

ウェスタンブロット法によるタンパク質の発現解析

pRT-PCR の実験と同様に培養した PA01 株の菌体を超音波処理により破碎し、SDS-PAGE による電気泳動後、抗 RpoS 抗体を用いてウェスタンブロットにより解析を行った。

#### (3) 緑膿菌 QS オートインデューサーアナログの抗菌薬耐性緑膿菌に対する併用効果の検討

抗菌薬耐性緑膿菌の作製、薬剤感受性試験および臨床分離株の解析

PA01 株を親株として、抗菌薬の取り込みに関与するポーリン OprD をコードする *oprD* 遺伝子の欠損株を作製した。また、ピアペネム、レボフロキサシン、トブラマイシンに耐性を示す緑膿菌臨床分離株を選択し、PCR、ウェスタンブロット等により薬剤耐性メカニズムの解析を行った。

マウス大腿部感染実験

*oprD* 欠損株に発光遺伝子を挿入した菌株を作製し、マウス感染実験を行った。

殺菌試験

QS 欠損株を用いてピアペネムに対する殺菌試験を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 緑膿菌 QS オートインデューサーアナログのマウス感染実験における抗菌薬併用効果の検討

発光性緑膿菌の作製

*lac* プロモーターの活性により、常に高い

発光強度を示す PA01 株由来の緑膿菌 PA01plac-lux 株の作製に成功した。

薬剤感受性試験

オートインデューサーアナログの緑膿菌に対する MIC は 128  $\mu$ g/ml と弱い抗菌活性を示した。また、1/4 MIC である 32  $\mu$ g/ml のオートインデューサーアナログを添加しても、ピアペネム、レボフロキサシン、トブラマイシンそれぞれの MIC に変化は見られなかった。

マウス大腿部感染実験

ピアペネム、トブラマイシン、それぞれ単独投与では、PA01plac-lux 株の増殖を抑制することは出来ない濃度であっても、オートインデューサーアナログを併用することにより、細菌の増殖を抑制することが IVIS<sup>®</sup> を使用して確認された。生菌数の測定でも、オートインデューサーアナログの併用群では、抗菌薬単独使用群と比較し、有意に生菌数は減少していた。

殺菌試験

ピアペネム単独使用の場合と比べ、32  $\mu$ g/ml のオートインデューサーアナログを併用した場合は24時間後の生存率が、約 1/100 と大きく低下することが明らかとなった。またトブラマイシンでは4時間後の生存率が約 1/10、レボフロキサシンでは約 1/1000 に低下した。

病原因子の産生試験

オートインデューサーアナログはエラストラーゼ、ラムノリピッド、ピオシアニン産生に影響を与えなかった。

バイオフィーム形成およびバイオフィーム形成菌での抗菌薬感受性試験

オートインデューサーアナログの添加によるバイオフィーム形成能への影響は認められなかった。しかしながら、バイオフィーム形成菌に対し、オートインデューサーアナログを作用させることにより、ピアペネム、トブラマイシン、レボフロキサシン、いずれの抗菌薬においても、抗菌薬単独と比較し、生存率は約 1/10 程度減少した。

#### (2) オートインデューサーアナログの緑膿菌に対する作用機序の解析

緑膿菌 QS 欠損株の作製

*lasI* 遺伝子と *rhII* 遺伝子、2 重欠損株の作製に成功した。

殺菌試験

QS 欠損株を用いてピアペネムによる殺菌試験を行ったが、親株と生存率にほとんど差は認められなかった。

qRT-PCR による遺伝子発現の解析

*lasR*, *rhIR*, *vqsR*, *qscR*, *rsmA*, *gacA*, *pqsA*, *rpoN*, *rpoS* などの遺伝子発現を qRT-PCR で解析したところ、*rpoS* 遺伝子以外の遺伝子の発現に差は認められなかった。しかしながら *rpoS* 遺伝子の発現はコントロールと比較し約 1/10 に抑制されていた。

ウェスタンブロット法によるタンパク質の発現解析

ウェスタンブロットにより RpoS タンパク質の発現を解析したところ、明らかに RpoS タンパク質の発現がオートインデューサーアナログの添加により減少していた。

### (3) 緑膿菌 QS オートインデューサーアナログの抗菌薬耐性緑膿菌に対する併用効果の検討

抗菌薬耐性緑膿菌の作製、薬剤感受性試験、および臨床分離株の解析

*oprD* 遺伝子欠損株の作製に成功した。この株は、ピアペネムの MIC が 8 µg/ml と耐性を示した。また TUH44、TUH81、TH5 の 3 株の薬剤耐性臨床分離株を用いて検討を行った。TUH44 はピアペネム、レボフロキサシン 2 剤耐性で、*oprD* にトランスポゾンの挿入が確認され、*gyrA* 遺伝子の変異も認められた。また TUH81 はピアペネム耐性で、薬剤排出ポンプが過剰発現している *nfxC* 型の耐性菌であることがウェスタンブロットにより確認された。TH5 はトブラマイシン耐性を示した。

マウス大腿部感染実験

ピアペネムの濃度を 12.5mg/kg に設定し投与したところ、単独投与では細菌の増殖を抑制出来なかったが、オートインデューサーアナログとの併用により、細菌の増殖は有意に抑制された。

殺菌試験

ピアペネム耐性菌については、3 菌株ともに MIC が 64 または 128 µg/ml であったが、オートインデューサーアナログとの併用により生存率は 1/100 以下に低下した。また、キノロン耐性 2 株もレボフロキサシンの MIC は 64 µg/ml であったが、併用により 1/10 以下に低下した。トブラマイシン耐性株についてもトブラマイシンの MIC は 64 µg/ml であったが、併用により 1/10 以下に低下した。

### (4) 考察

QS 機構は様々な病原因子の発現を制御していることから、新たな感染症治療薬の開発において注目すべき標的である。そこで我々は緑膿菌 QS のシグナル分子であるオートインデューサーのアナログを用いて抗菌薬との併用効果について検討を行った。その結果、このオートインデューサーアナログには抗菌薬の殺菌効果を増強させる効果があることが、マウス大腿部感染モデル実験で明らかとなり、*in vitro* の殺菌試験でもその効果が確認された。このオートインデューサーアナログを併用しても、抗菌薬の MIC は変化がないことから、感受性そのものには影響を与えていないことが明らかとなった。そのことから、オートインデューサーアナログは抗菌薬感受性ではなく、抗菌薬抵抗性に影響を与えていると推測される。抗菌薬抵抗性とは、抗菌薬存在下で細菌は増殖出来ないものの、死滅せずに生き残ることができる現象であり、抗菌薬が無くなると再び増殖を始めるために、慢性感染症や難治性感染症の原因として注

目されている。バイオフィームに対して抗菌薬が十分な効果を発揮出来ない理由としても、この抗菌薬抵抗性は重要である。オートインデューサーアナログの作用機序については、当初 QS を抑制するためだと予想していたが、本研究で用いた緑膿菌に対しては、QS 抑制効果は確認出来なかった。しかしながら、QS に関連する RNA ポリメラーゼ サブユニットの 1 つであり、定常期やストレス応答に重要な役割を果たす *rpoS* 遺伝子の発現が有意に抑制されていることが確認された。このことから、このオートインデューサーアナログは、*rpoS* 遺伝子を抑制することにより、細菌の抗菌薬抵抗性を低下させ、その結果、抗菌薬の殺菌効果を増強していると推察される。今後さらに詳細な作用機序を解析していく予定である。

### (5) 結語

緑膿菌 QS オートインデューサーアナログは抗菌薬との併用により、抗菌薬の殺菌作用を増強する効果があることを、*in vivo*、*in vitro* それぞれの実験系で確認することが出来た。この効果は、抗菌薬耐性緑膿菌に対しても有効であった。その作用メカニズムは、QS 抑制効果ではなく、RNA ポリメラーゼ 因子の 1 つである *rpoS* 遺伝子の発現を抑制することにより、抗菌薬抵抗性を低下させていることが推察された。今後さらに詳細なメカニズムを解析する予定である。

本研究で用いたオートインデューサーアナログは、新たな感染症治療法の開発につながるリード化合物になるとことが期待される。

### 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 9 件)

Amoh T., Murakami K., Kariyama R., Hori K., Viducic D., Hirota K., Igarashi J., Suga H., Parsek MR., Kumon H., Miyake Y.: Effects of an autoinducer analogue on antibiotic tolerance in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother, in press, 2017 (査読有)

<https://doi.org/10.1093/jac/dkx132>

Murakami K., Ono T., Viducic D., Somiya Y., Kariyama R., Hori K., Amoh T., Hirota K., Kumon H., Parsek MR., Miyake Y.: Role of *psI* genes in antibiotic tolerance of adherent *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agent Chemother, in press, 2017 (査読有)

<https://doi.org/10.1128/AAC.02587-16>

Amoh T., Murakami K., Kariyama R., Hori K., Irie Y., Viducic D., Hirota K., Igarashi J., Suga H., Kumon H., Miyake Y.:

A *Pseudomonas aeruginosa* Quorum-Sensing autoinducer analog enhances the activity of antibiotics against resistant strains. *J Med Invest*, 64 (1.2), 101-109, 2017 (査読有) <http://doi.org/10.2152/jmi.64.101>

Wada K., Uehara S., Yamamoto M., Sadahira T., Mitsuhashi R., Araki M., Kobayashi Y., Ishii A., Kariyama R., Watanabe T., Nasu Y., Kumon H.: Clinical analysis of bacterial strain profiles isolated from urinary tract infections: A 30-year study. *J Infect Chemother*, 22(7): 478-482, 2016 (査読有) <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.04.004>

狩山玲子、公文裕巳：泌尿器科領域における緑膿菌感染症の治療戦略 - 基礎的アプローチ、緑膿菌感染症研究会講演記録、49:39-41, 2015 (査読無)

村上圭史、狩山玲子、公文裕巳、三宅洋一郎：新規化合物が緑膿菌の抗菌薬抵抗性に及ぼす影響、緑膿菌感染症研究会講演記録、49:67-68, 2015 (査読無)

Sako S., Kariyama R., Mitsuhashi R., Yamamoto M., Wada K., Ishii A., Uehara S., Kokeguchi S., Kusano N., Kumon H.: Molecular epidemiology and clinical implications of metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urine. *Acta Med Okayama*, 68(2):89-99, 2014 (査読有) [http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/68\\_2\\_89.pdf](http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/68_2_89.pdf)

狩山玲子、堀賢司、光畑律子、村上圭史、和田耕一郎、石井亜矢乃、渡辺豊彦、三宅洋一郎、公文裕巳：マウスを用いた緑膿菌性尿路バイオフィーム感染症モデルの作製、*Bacterial Adherence & Biofilm*, 27:67-71, 2014 (査読無)

狩山玲子、堀賢司、村上圭史、光畑律子、和田耕一郎、石井亜矢乃、渡辺豊彦、三宅洋一郎、公文裕巳：新規マウス薬効評価系の構築に向けた緑膿菌性尿路バイオフィーム感染症モデルの作製、緑膿菌感染症研究会講演記録、48:64-67, 2014 (査読無)

[学会発表](計 20 件)

天羽崇、緑膿菌における新規化合物の抗菌薬抵抗性に対する作用機序の解析、第 90 回日本細菌学会総会、2017/3/19~2017/3/21、仙台国際センター(仙台市)

村上圭史、緑膿菌の抗菌薬抵抗性に及ぼす Autoinducer Analog の作用機序について、第 51 回緑膿菌感染症研究会、2017/2/10~2017/2/11、レンブラントホテル大分(大分市)

天羽崇、新規化合物の作用機序およびバイオフィームに対する効果、第 69 回日本細菌

学会中国・四国支部総会、2016/10/15~2016/10/16、かがわ国際会議場(高松市)

天羽崇、新規化合物によるレボフロキサシン及びトブラマイシン殺菌作用の増強効果、第 30 回日本バイオフィーム学会学術集会、2016/7/2、第一三共本社ビル(東京都中央区)

天羽崇、緑膿菌 AI 類似化合物は緑膿菌に対するピアペネムの殺菌効果を増強する、第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 2015/10/15~2015/10/17、奈良春日野国際フォーラム(奈良市)

村上圭史、緑膿菌 *psI* 遺伝子が抗菌薬抵抗性に及ぼす影響、第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 2015/10/15~2015/10/17、奈良春日野国際フォーラム(奈良市)

天羽崇、新規化合物による抗菌薬殺菌作用の増強効果について、第 68 回日本細菌学会中国・四国支部総会、2015/10/3~2015/10/4、岡山大学鹿田キャンパス MUSCAT CUBE(岡山市)

村上圭史、緑膿菌 AHL 類似化合物によるピアペネム殺菌作用の増強について、第 57 回歯科基礎医学学術集会について、2015/9/11~2015/9/13、朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター(新潟市)

天羽崇、新規化合物によるピアペネム殺菌作用の増強効果について、第 29 回日本バイオフィーム学会学術集会、2015/7/10~2015/7/11、ホテル竹島(蒲郡市)

村上圭史、新規化合物が薬剤耐性緑膿菌に対する殺菌効果に及ぼす影響、第 63 回日本化学療法学会総会、2015/6/4~2015/6/6、京王プラザホテル新宿(東京都新宿区)

天羽崇、緑膿菌の抗菌薬抵抗性に対する新規化合物の効果、第 88 回日本細菌学会総会、2015/3/26~2015/3/28、長良川国際会議場(岐阜市)

狩山玲子、緑膿菌感染症の領域別治療戦略：泌尿器科領域における緑膿菌感染症の治療戦略 - 基礎的アプローチ、第 49 回緑膿菌感染症研究会、2015/2/6~2015/2/7、昭和大学 50 年記念館(東京都品川区)

村上圭史、新規化合物が緑膿菌の抗菌薬抵抗性に及ぼす影響、第 49 回緑膿菌感染症研究会、2015/2/6~2015/2/7、昭和大学 50 年記念館(東京都品川区)

狩山玲子、OprD 欠損緑膿菌によるマウス大腿部感染モデルに対するクオラムセンシング阻害剤とピアペネムの併用効果、第 62 回日本化学療法学会西日本支部総会、2014/10/23~2014/10/25、岡山コンベンションセンター(岡山市)

村上圭史、緑膿菌におけるクオラムセンシング阻害剤が抗菌薬抵抗性に及ぼす影響、第 62 回日本化学療法学会西日本支部総会、2014/10/23~2014/10/25、岡山コンベンション

ンセンター（岡山市）

天羽崇、緑膿菌の抗菌薬抵抗性に対する新規化合物の効果、第 67 回日本細菌学会中国・四国支部総会、2014/10/4～2015/10/5、徳島文理大学薬学部 13 号館（徳島市）

堀賢司、新規マウス薬効評価系の構築に向けた発光性緑膿菌による尿路バイオフィルム感染症モデルの作製、第 62 回日本化学療法学会総会、2014/6/18～2014/6/20、ヒルトン福岡シーホーク（福岡市）

狩山玲子、新規マウス薬効評価系の構築に向けた緑膿菌性尿路バイオフィルム感染症モデルの作製、第 48 回緑膿菌感染症研究会、2014/1/24～2014/1/25、長崎県医師会館（長崎市）

堀賢司、マウスを用いた緑膿菌性尿路バイオフィルム感染症モデルの作製と各種抗菌薬の治療効果、第 61 回日本化学療法学会西日本支部総会、2013/11/6～2013/11/8、大阪国際会議場（大阪市）

狩山玲子、マウスを用いた緑膿菌性尿路バイオフィルム感染症モデルの作製、第 27 回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会、2013/7/12、東京ガーデンパレス（東京都文京区）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

狩山 玲子 (KARIYAMA, Reiko)  
岡山学院大学・人間生活学部・准教授  
研究者番号：40112148

### (2) 研究分担者

村上 圭史 (MURAKAMI, Keiji)  
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・助教  
研究者番号：10335804

和田 耕一郎 (WADA, Koichiro)  
岡山大学・大学病院・講師  
研究者番号：20423337

### (3) 連携研究者

公文 裕巳 (KUMON, Hiromi)  
岡山大学・医歯薬学総合研究科・特命教授  
研究者番号：30144760

菅 裕明 (Suga Hiroaki)  
東京大学・理学系研究科・教授  
研究者番号：00361668

### (4) 研究協力者

堀 賢司 (HORI, Kenji)  
光畑 律子 (MITSUHATA, Ritsuko)