

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02654

研究課題名(和文) ボツリヌス菌の病原性関連遺伝子領域に存在する機能未知遺伝子群の解析

研究課題名(英文) Investigation of genes of unknown function exist in the toxin gene related region of *C. botulinum*

研究代表者

藤永 由佳子 (Fujinaga, Yukako)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60252954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ボツリヌス菌は、ボツリヌス神経毒素と無毒成分の複合体であるボツリヌス神経毒素複合体を産生することにより、ボツリヌス症を引き起こす。無毒成分中の HA(Hemagglutinin)は神経毒素の腸管吸収を著しく高めることで神経毒素の病原性に寄与している。一方で、ha遺伝子を持たないボツリヌス菌も存在しているが、そのような菌はこれまでのところ例外なく orfx1~3 および p47遺伝子をha遺伝子の代わりに持っている。これらの遺伝子産物はHAのようにボツリヌス症の病態形成に重要であると考えられているが、それらの機能については未知である。そこで本研究では遺伝子産物の生物活性の解析を主に行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

A2型ボツリヌス菌やE型ボツリヌス菌などHA遺伝子を持たない菌もHA遺伝子を持つ菌と同様にヒトに乳児ボツリヌス症や食中毒を起こす菌として知られており、これらはHA遺伝子の代わりにorfx1~3およびp47遺伝子を有する。そこでこれらの機能未知遺伝子がボツリヌス症の病態形成に関与している可能性について検討することは学術的に意義がある。

研究成果の概要(英文)： *C. botulinum* produces botulinum neurotoxin complex which is composed of botulinum neurotoxin (BoNT) and non-toxic proteins, and causes botulism. Hemagglutinin component (HA) of non-toxic proteins is known to increase the oral toxicity of BoNT by enhancing the toxin absorption across the epithelial barrier of intestine. There exist ha genes negative strains, and all of these strains have orfx1~3, and p47 genes instead of ha genes. The biological function of these genes are unknown. In this study, we investigated the biological functions of these genes mainly using recombinant proteins of these gene products.

研究分野：細菌学

キーワード： *Clostridium botulinum* botulinum neurotoxin hemagglutinin

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Clostridium botulinum(ボツリヌス菌)、および *C. butylicum*, *C. baratii* の一部などの類縁菌は、ボツリヌス神経毒素(BoNT)を産生する(産生する神経毒素の血清型により A~G 型菌がある)。BoNT は末梢神経からの神経伝達物質の分泌を抑制することにより、ヒトを含めた各種の動物に致死性の高いボツリヌス症を引き起こす。中でも A、B、E、および F 型菌はヒトにボツリヌス症を引き起こす。ヒトのボツリヌス症の場合、主な病型は、BoNT が経口されて引き起こされる食餌性ボツリヌス症と、経口摂取された本菌芽胞が腸内で発芽増殖し毒素を産生して引き起こされる腸管ボツリヌス症である。両者とも BoNT は主に腸管から宿主体内に侵入して、血中に移行し、末梢神経に到達して病原性を発揮する。本菌は、BoNT を常に無毒性のタンパク質と複合体を形成した状態で産生する。これまでに多くの研究がなされている A 型(サブタイプ A1 型)菌および B 型(サブタイプ B1 型)菌の場合、BoNT に加えて無毒成分として、non-toxic non-HA (NTNHA)、hemmagglutinin (HA)1、HA2、HA3 の 4 つの異なるタンパク質を産生する。A1 型および B1 型菌は、神経毒素にこれら 4 つの無毒成分がすべて会合した L 毒素と NTNHA のみが会合した M 毒素を産生する。これらの無毒成分は病原性発現に重要な役割を果たしていることが当研究室および国内外の研究により明らかになっている(Fujinaga et al., Current Topics in Microbiology and Immunology, 364,45-59,2013)。NTNHA は神経毒素を消化液による分解から保護する機能、HA は糖鎖結合による腸管上皮細胞への結合活性と E-cadherin 結合による細胞間バリア破壊活性を有しており、これらの機能により神経毒素に高い経口毒性を付与する。これらの無毒成分をコードする遺伝子は神経毒素遺伝子の近傍にクラスターとして存在する。一方、E 型や F 型菌などは HA1、HA2、HA3 をコードする遺伝子を持たず、M 毒素のみを産生することが知られている。近年、数十菌株以上において、ボツリヌス神経毒遺伝子近傍の遺伝子配列データが解析されているが、ha 遺伝子群をもたない菌株は、例外なく ha 遺伝子群の代わりに、その位置に、p47、orfX1、orfX2、orfX3 遺伝子を有していることが知られている(Hill et al., Current Topics in Microbiology and Immunology, 364, 1-20, 2013)。また p47、orfX1、orfX2、orfX3 の遺伝子産物である P47、ORFX1、ORFX2、ORFX3 は、これらの菌株により産生されていることが知られている(Lin, et al., Appl. Environ. Microbiol., 76,40-47, 2010; Kalb, et al., Toxins, 9, E193,2017)。これらのことより、本菌の病原性に重要な役割を話している可能性が高いと考えられるが、それらの機能は全く未知である。本研究課題では、これらのタンパク質の病態生理学的な役割・機能を解析する。

2. 研究の目的

本研究課題では、ボツリヌス E 型菌、F 型菌、A2 型菌などの ha 遺伝子群をもたない菌が例外なく有している機能未知遺伝子群である p47、orfX1、orfX2、orfX3 の遺伝子産物の機能を明らかにすることを目的とする。本菌はこれらのタンパク質を発現していることは知られているが、HA のように M 毒素と安定な複合体を形成しているわけではないことが知られている。また HA タンパク質との相同性は全くない。また、現在までにファミリー分類、機能ドメイン、リピート、機能サイトを解析する統合データベース(InterPro など)で検索を行っても、機能のアノテーションが不可能である。本研究課題の目的は、これらのタンパク質の機能をボツリヌス菌の生態・生理および本菌の病原性の 2 つの面から精査し明らかにすることである。

3. 研究の方法

機能未知遺伝子群である p47、orfX1、orfX2、orfX3 の遺伝子産物の機能をボツリヌス菌の生態・生理および本菌の病原性の 2 つの面から精査することにより明らかにする。具体的には、ボツリヌス菌の遺伝子操作により、orfX1、orfX2、orfX3、p47 をそれぞれ欠損させた欠損株を作製し解析する方法と、それぞれのタンパク質の大腸菌発現系を用いたリコンビナントタンパク質を作成し解析する方法を行う。

4. 研究成果

(1) 機能未知遺伝子群を欠損させたボツリヌス菌株の作成

まず Clostron 遺伝子破壊技術を用いた遺伝子欠損株の作製を試みたが、極性効果等遺伝子の機能解析に悪影響が及ぶことが判明したため、Clostron 遺伝子破壊技術の使用は断念した。その後、ボツリヌス菌遺伝子破壊に適切な技術の模索を行っていたところ、第 93 回日本細菌学会総会において、(当時) 広島大学 成谷宏文准教授による *Clostridium perfringens* の遺伝子破壊技術に関する発表から、ボツリヌス菌遺伝子破壊へ応用できる可能性を見出し、共同研究を行うことにした。そこで、*C. perfringens* において遺伝子編集が可能なスーサイドベクター pXM (Nariya, et al., Unpublished) を用いて、機能未知遺伝子群をゲノム上にコードしている *Clostridium botulinum* 7103-H, iwanai 株の遺伝子欠損を試みた。pXM は *Clostridium-Escherichia coli* shuttle vector であり、薬剤耐性遺伝子 *catP* およびキシロース存在下でのみ発現する *mazF* を有している。*mazF* 発現により細菌は致死となるため、プラスミドが抜け出たクローンを取得するための選択マーカーとして機能する。ボツリヌス菌株は、当教室に存在し、機能未知遺伝子群を有する *C. botulinum* A 型 7103 株 (乳児ボツリヌス症由来株) および *C. botulinum* E 型 Iwanai 株を使用した。

A 型 7103-H 株に関する検討

過去の文献 (Y Zhou, EA Johnson, et al., 1993.) を参考に遺伝子導入等の条件を検討した結果、遺伝子導入に成功した。また、用いる菌体は DNase 等の発現が高まる前の対数増殖期中期程度が適切であることが判明した。遺伝子導入後、薬剤プレートに生育したクローンを用いてダイレクトコロニー PCR を行い、pXM とゲノム間で設計通りに相同組換えが起こったクローンを取得した。しかし、そのクローンの中にはゲノム内にプラスミド全長が組み込まれていないものも含まれていた。これは 7103-H 由来ヌクレアーゼ等の影響であると考えられ今後の改善点として、EP 時のヌクレアーゼ阻害剤添加が考えられた。現在までに、取得したクローンを用いて遺伝子欠損を試みているが、コロニーの生育が大腸菌などと比較して遅く数日かかることなどから、欠損株の取得には至っていない。*mazF* の発現に問題はないかなど遺伝子欠損の障壁となっている要因の特定および改善を行っている。

E 型 Iwanai 株に関する検討

遺伝子導入等に関して文献情報が乏しかったため、7103-H と同条件で遺伝子導入を試みたが、いずれの条件においてもプラスミドを遺伝子導入することはできなかった。

今後は、7103-H 株において遺伝子欠損の障壁となるような要因を特定し、遺伝子破壊を行うことを目指す。同様に相補株を作製し、*in vitro* における機能未知遺伝子の機能解析を行うとともに、マウスモデルを用いた感染実験を行いたい。

(2) 機能未知遺伝子産物の病原性の解析

orfX1、2、3、p47 遺伝子産物をそれぞれ大腸菌発現系によりリコンビナントタンパク質の調製を行った。生物活性を精査するため、試行錯誤を行い、orfX1、2 および p47 タンパク質については、高純度の精製品を調整した。orfX3 タンパク質は、不溶性画分に存在したため、可溶化のための様々な条件検討を行なったが、精製が困難であった。現在トランケート型の発現・精製などを試みている。

取得したリコンビナントタンパク質 orfX1、orfX2、p47 に関しては *in vitro* 上皮バリアモデルを用いて TER (transepithelial resistance) 値の測定を行った。それぞれリコンビナント単体を apical 側 (200, 500 nM) および basolateral 側 (20, 50 nM) に添加し、経時的に TER 値を測定した (~48 h)。その結果、TER 値に変化は認められなかった。また、リコンビナントタンパク質それぞれを混合し、apical 側 (50 nM ずつ) および basolateral 側 (50 nM ずつ) に添加して同様に TER 値を測定したが、TER 値に変化は認められなかった。これより、培養細胞株 Caco-2 においては、これらの機能未知遺伝子産物は上皮バリアに対して影響を及ぼさない可能性が示された。

(3) 腸管ポツリヌス症のマウスモデルの作成

乳児ポツリヌス症および成人腸管ポツリヌス症といった intestinal toxicoinfection 型の病型から分離されたポツリヌス菌の中には、機能未知遺伝子群を有するポツリヌス菌が多く含まれていることから、腸管感染の成立にこれら機能未知遺伝子が関与している可能性を考えた。そこで、腸管ポツリヌス症のマウスモデルの作成を試みた。1970 年代~80 年代初頭に米国 H. Sugiyama らの group のみが腸管ポツリヌス症のマウスモデルについて報告している。彼らの方法を参考に、Balb/c マウスに Ampicillin などの抗生剤を 2 週間程度全投与し、腸内細菌叢を攪乱したマウスに、生成した *C.botulinum* A 型 62A 株の芽胞 (10^6) をゾンデにて強制経口投与することにより、腸内での本菌の増殖および毒素産生、宿主のポツリヌス症発症、致死を引き起こすマウスモデルの確立に成功した。糞便中の本菌 CFU (colony forming unit) および神経毒素量の定量的解析および経時的解析は全く前例がなかったが、今回の研究で方法論が確立された。これらの解析から、本マウスモデルは、特に腸内でのポツリヌス菌の増殖および産生する毒素量の点において、ヒトの腸管感染型ポツリヌス症の感染病態との類似性が高いことが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Matsumura Takuhiro, Fujinaga Yukako	4. 巻 2032
2. 論文標題 Functional Analysis of Botulinum Hemagglutinin (HA)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 191 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0430-4_20	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 Amatsu Sho, Fujinaga Yukako	4. 巻 2132
2. 論文標題 Botulinum Hemagglutinin: Critical Protein for Adhesion and Absorption of Neurotoxin Complex in Host Intestine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 183 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0430-4_19	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 Matsumura Takuhiro, Amatsu Sho, Misaki Ryo, Yutani Masahiro, Du Anariwa, Kohda Tomoko, Fujiyama Kazuhito, Ikuta Kazuyoshi, Fujinaga Yukako	4. 巻 12
2. 論文標題 Fully Human Monoclonal Antibodies Effectively Neutralizing Botulinum Neurotoxin Serotype B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 302 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins12050302	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 Shuzui Eri, Kim Mee-Hae, Azuma Keisuke, Fujinaga Yukako, Kino-oka Masahiro	4. 巻 127
2. 論文標題 Maintenance of an undifferentiated state of human-induced pluripotent stem cells through botulinum hemagglutinin-mediated regulation of cell behavior	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 744 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2018.11.014	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 MATSUMURA Takuhiro	4. 巻 74
2. 論文標題 Mechanism of intestinal absorption of botulinum neurotoxin complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nippon Saikingaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 167 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3412/jsb.74.167	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 Kim Mee-Hae, Matsubara Yoshifumi, Fujinaga Yukako, Kino-oka Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 A Simple and Robust Method for Culturing Human-Induced Pluripotent Stem Cells in an Undifferentiated State Using Botulinum Hemagglutinin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biotechnology Journal	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/biot.201700384	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 Amatsu Sho, Matsumura Takuhiro, Yutani Masahiro, Fujinaga Yukako	4. 巻 62
2. 論文標題 Multivalency effects of hemagglutinin component of type B botulinum neurotoxin complex on epithelial barrier disruption	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 80 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12565	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 Fujinaga Yukako, Popoff Michel R.	4. 巻 147
2. 論文標題 Translocation and dissemination of botulinum neurotoxin from the intestinal tract	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicon	6. 最初と最後の頁 13 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxicon.2017.10.020	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 -

〔学会発表〕 計31件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 藤永由佳子
2. 発表標題 腸管で生きるためのボツリヌス菌の戦略: 乳児ボツリヌス症の研究から
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 阿松翔、藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌス毒素複合体の無毒成分HAによる細胞増殖促進機構の解析
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 小林伸英、北村真悠、齋藤和輝、油谷雅広、阿松翔、松村拓大、藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌス菌が産生するメンブレンベシクルに対する宿主応答の解析
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 森本ちよの、阿松翔、北村真悠、松村拓大、藤永由佳子
2. 発表標題 組み換えボツリヌス神経毒素複合体の作製と腸管吸収におけるHAの機能解析
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 北村真悠、松村拓大、阿松翔、油谷雅広、森本ちよの、藤永由佳子
2. 発表標題 B型ボツリヌス毒素を中和するヒト型モノクローナル抗体の作用機序の解明
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 松村拓大
2. 発表標題 乳児ボツリヌス症と乳児突然死症候群(SIDS)との関連性
3. 学会等名 第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林伸英、松村拓大、油谷雅広、阿松翔、藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌス菌が産生するメンブレンベシクルによる宿主調節機構の解析
3. 学会等名 第57回日本細菌学会中部支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌス菌の腸内感染を制御する腸内因子の解析
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤永由佳子
2. 発表標題 研究をとおして得た経験-PIになる前になった後-
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村拓大、阿松翔、油谷雅広、藤永由佳子
2. 発表標題 乳児ボツリヌス症と乳児突然死症候群(SIDS)との関連性
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 阿松翔、藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌス毒素複合体のヘマグルチニンがアドヘレンスジャンクションへ移行するための輸送経路の解析
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 小林伸英、松村拓大、油谷雅広、阿松翔、藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌス菌が産生する膜小胞と宿主の相互作用の解析
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 篠原弘樹、永井秀和、藤永由佳子、小林朋子、鳥居恭司
2. 発表標題 リコンビナントボツリヌスHAの作製とアジュバンド効果
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 藤永由佳子、油谷雅広
2. 発表標題 乳児ボツリヌス症の発症を制御する腸内細菌とその機構の解析
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 阿松翔、金美海、松村拓大、紀ノ岡正博、藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌス毒素複合体の無毒成分ヘマグルチニン(HA)を利用したiPS細胞の大量培養技術と最小化HAの開発
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤永由佳子
2. 発表標題 乳児ボツリヌス症の最新の知見ー毒素解析から病態に迫る
3. 学会等名 第31回日本小児口腔外科学会総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Amatsu S., Matsumura T., Fujinaga Y.
2. 発表標題 Molecular engineering of Nano-HA, a minimal protein that inhibits E-cadherin-mediated cell-cell adhesion derived from Clostridium botulinum hemagglutinin.
3. 学会等名 56th IBRCC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤永由佳子
2. 発表標題 乳児ボツリヌス症 -病態形成機構および臨床的研究-
3. 学会等名 第72回日本細菌学会九州支部総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿松翔、藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌスHAはどのようにしてアドヘレンスジャンクションへたどり着くのか
3. 学会等名 第66回トキシシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujinaga Y.
2. 発表標題 Mechanism of pathogenesis of botulinum neurotoxin complex and its application.
3. 学会等名 CLOSETPAT11 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤永由佳子、小林伸英
2. 発表標題 腸管M細胞の生理的機能と外来病原体の侵入における役割
3. 学会等名 2019年度北陸腸内細菌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林伸英、木村俊介、中村有孝、藤永由佳子、長谷耕二
2. 発表標題 腸管M細胞の成熟と抗原トランスサイトーシスの分子機構の解析
3. 学会等名 第18回生命科学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤永由佳子、油谷雅広
2. 発表標題 乳児ボツリヌス症の発症を制御する腸内環境因子の探索
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村拓大、阿松翔、油谷雅広、藤永由佳子
2. 発表標題 Fully human monoclonal antibodies effectively neutralizing botulinum neurotoxin serotype B.
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿松翔、松村拓大、油谷雅広、藤永由佳子
2. 発表標題 E-cadherin機能阻害作用を維持した最小化したボツリヌス菌由来ヘマグルチニンの開発
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤永由佳子
2. 発表標題 ボツリヌス症の分子病態とボツリヌス毒素
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumura T, Amatsu S, Yutani M, Fujinaga Y
2. 発表標題 Human-Derived monoclonal antibodies effectively neutralize botulinum neurotoxin.
3. 学会等名 TOXINS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumura T, Amatsu S, Yutani M, Sugawara Y, Kohda T, Misaki R, Fujiyama K, Ikuta K, Fujinaga Y
2. 発表標題 Therapeutic and preventive effect of fully human monoclonal antibodies against type B botulinum intoxication.
3. 学会等名 55th Interagency Botulism Research Coordinating Committee(IBRCC) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿松翔、松村拓大、油谷雅広、藤永由佳子
2. 発表標題 B型ボツリヌス毒素複合体を構成するHA成分の多価性が上皮細胞間バリア破壊活性に与える影響
3. 学会等名 第55回日本細菌学会中部支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤永由佳子
2. 発表標題 細菌毒素の巧妙な体内侵入機構から学ぶ
3. 学会等名 第28回腫瘍病理セミナー 金沢女性がん研究者フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿松翔、松村拓大、油谷雅広、藤永由佳子
2. 発表標題 E-cadherin機能阻害活性を維持した最小化ボツリヌス菌ヘマグルチニン由来物質の開発
3. 学会等名 第65回トキシシンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ヘマグルチニン複合体タンパク質及びその用途	発明者 藤永由佳子、阿松翔、紀ノ岡正博	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-226370	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	松村 拓大 (Matsumura Takuhiro) (00456930)	金沢大学・医学系・講師 (13301)	
研究分担者	油谷 雅広 (Yutani Masahiro) (20648810)	金沢大学・医学系・助教 (13301)	

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