

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：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390103

研究課題名(和文)肺炎レンサ球菌の菌体表層タンパクによる自然免疫回避機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of immune evasion system of *Streptococcus pneumoniae*

研究代表者

浜田 茂幸 (HAMADA, Shigeyuki)

大阪大学・微生物病研究所・特任教授

研究者番号：60028777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：肺炎レンサ球菌は肺炎の主な起因菌であり、高い致死性を有する。本研究では、肺炎レンサ球菌がヒトの自然免疫を回避する機構について解析を行った。その結果、肺炎レンサ球菌の α -enolase が好中球の neutrophil extracellular trap の形成とそれに伴う細胞死を誘発することを見出した。そして、菌体表層タンパクである PfbA が直接的に好中球による貪食回避に働くことを明らかにした。さらに、肺炎レンサ球菌は血中において赤血球に侵入し自然免疫機構や抗生物質による殺菌を回避することが示唆された。

研究成果の概要(英文)： *Streptococcus pneumoniae* is a common causative agent of pneumonia with high morbidity and mortality rates. In this study, we analyzed how *Streptococcus pneumoniae* evades host innate immunity. We revealed that pneumococcal α -enolase induce neutrophil extracellular trap formation and NETosis. Utilizing several biochemical assays and a recombinant procedure, a pneumococcal cell wall anchoring protein, PfbA, was found to function as an anti-phagocytic factor. In addition, we elucidated that *S. pneumoniae* invades human erythrocytes and escapes from neutrophil- and antibiotics-mediated killing.

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：肺炎レンサ球菌 免疫回避 菌体表層タンパク 貪食細胞

1. 研究開始当初の背景

肺炎レンサ球菌 *Streptococcus pneumoniae* は、肺炎や中耳炎の主たる起因菌で、口腔・咽頭・上気道等より分離される。本菌は、髄膜炎や敗血症などの致死性の高い疾患を惹き起こすことがあり、一般に高齢者人口の増加や薬剤耐性菌の出現により、肺炎レンサ球菌感染症の患者は増加する。

肺炎レンサ球菌感染症において、感染部位に多量の好中球が浸潤し、激しい炎症反応が引き起こされる。しかしながら、肺炎レンサ球菌は宿主の免疫応答を回避し、しばしば敗血症や髄膜炎といった侵襲性の疾患を惹起する。このことから、肺炎レンサ球菌は宿主の自然免疫機構を回避するメカニズムを備えることが推測された。

申請者は、グラム陽性菌の菌体表層タンパクの細胞壁への架橋反応に関わる酵素分子である sortase A の欠失によりレンサ球菌の抗貪食能が低下することを発見した (M. Yamaguchi *et al. Microbes Infect.*, 8: 2791-2796.)。また、別の研究グループは肺炎レンサ球菌の細胞壁分解酵素による自己融解産物が、好中球のサイトカイン産生を阻害することを報告した (A. Martner *et al. Infect. Immun.*, 77: 3826-3837, 2009)。これらの所見を勘案すると、肺炎レンサ球菌の菌体表層タンパクは自然免疫の回避に重要な役割を演じることが推察された。さらに、申請者は肺炎レンサ球菌の新規菌体表層タンパク PfbA が抗貪食能に寄与することを見出した (M. Yamaguchi *et al. J. Biol. Chem.*, 283: 36272-36279, 2008)。

2. 研究の目的

市中肺炎の主な原因菌である肺炎レンサ球菌は菌血症・敗血症から最も頻繁に分離される菌種の一つである。肺炎レンサ球菌による肺炎では、感染局所に多量の好中球が浸潤する。しかし、同菌はしばしば免疫機構を回避し、さらに深部へと感染を拡大させる。肺炎レンサ球菌の免疫回避機構については、莢膜が大きな役割を担うことが知られているが、それ以外にも様々な機構を介して宿主免疫機構を回避する。本研究では、好中球と相互作用を持つ肺炎レンサ球菌の菌体表層タンパクならびにサイトカイン分解酵素に着目し、本菌の自然免疫回避機構への関与について明らかにすることを目的とした。

肺炎レンサ球菌の貪食回避機構として、2種類が予測される。すなわち、食細胞に結合することで直接作用する場合と、各種サイトカインや補体などに作用し、間接的に影響を及ぼす場合である。本研究では、肺炎レンサ球菌が貪食細胞に及ぼす影響を解析するため、貪食細胞に結合する分子の同定、ならびに各種サイトカインの分解を行う分子の同定を試みた。同定された分子について、抗貪食能に及ぼす影響、貪食細胞の活性化に及ぼす影響、作用する宿主分子の同定、宿主分子

との相互作用解析、および肺炎レンサ球菌臨床分離株における分布などについて検討を行った。

3. 研究の方法

好中球または単球に結合し、貪食を抑制させる肺炎レンサ球菌の分子を検索した。同定した貪食細胞結合分子について、肺炎レンサ球菌臨床分離株における発現分布を確認し、臨床病態との相関関係の評価を行った。当初の予定では、サイトカイン分解する肺炎レンサ球菌由来酵素の検索を行う予定であった。しかし、肺炎レンサ球菌は、A群レンサ球菌と異なり、高いタンパク分解酵素活性を示さず *in silico* における相同性検索においても既報のサイトカイン分解酵素と相同性を有する分子が検出されなかったことから、自然免疫回避に関わる菌体表層分子 PfbA の機能解析および肺炎レンサ球菌と赤血球の相互作用の解析によって、血中での同菌の動態解明を行った。

4. 研究成果

(1) 好中球結合分子の検索と機能解析

好中球様細胞表面層画分と結合する肺炎レンサ球菌 菌体表層タンパクの同定

肺炎レンサ球菌の菌体表層・培養上清画分と、好中球様に分化させた THP-1 細胞のビオチン標識表面層画分をリガンドプロット分析により反応させたところ、肺炎レンサ球菌菌体表層タンパクとの結合が認められた。当該タンパクは、質量分析の結果、 α -enolase (SpR1036) と同定された。

肺炎レンサ球菌の菌体における α -enolase 局在の解析

得られた α -enolase の配列をもとに、組換えタンパクおよび抗血清を調製した。抗 α -enolase 抗血清を用いたウェスタンブロット分析の結果、菌体表層画分および培養上清画分の両方から、ウサギ抗 α -enolase 抗血清と反応する 47.1 kDa のバンドが検出された。

また、生菌体における α -enolase の局在を確認するため、蛍光免疫染色を行い、共焦点レーザー蛍光顕微鏡下で菌体を観察した。抗 α -enolase 抗血清を反応させた菌体では、菌体表層の全面に渡り、 α -enolase が検出された。一方、非免疫血清を反応させた菌体では反応は認められなかった。以上の結果より、 α -enolase は肺炎レンサ球菌の菌体表層および培養上清に存在することが明らかとなった。

α -enolase 添加による好中球の形態変化および細胞傷害の解析

α -enolase を添加した際の好中球の形態変化を観察するため、走査型電子顕微鏡による観察を行った。培養上清に組換え α -enolase を添加し、反応させた後の好中球を検鏡した結果、非添加の検体と異なり、一部の好中球

の細胞構造が破壊され、網状構造物の漏出が認められた。 α -enolase 添加および非添加群のそれぞれの電子顕微鏡像から、各々20視野を無作為に選び、細胞構造の破壊が認められる好中球の割合を算定したところ、培養上清に100 nM α -enolase を添加した群では、約50%の細胞で構造の破壊が認められた。蛍光顕微鏡による観察から、これらの網状の構造物が、DNA を主体とする Neutrophil Extracellular Traps であることが示された。

次に、 α -enolase のヒト好中球への細胞傷害性をLDH遊離試験にて測定した。その結果、添加しない場合と比較して、 α -enolase を10 nM以上添加したとき、好中球のLDH量は有意に増加した。また、好中球の培養上清中に添加する α -enolaseの量依存的に、好中球より遊離するLDH量が増加することが示された。これらの結果から、 α -enolase は好中球に対して細胞傷害性を有し、Neutrophil Extracellular Traps を伴う細胞死を誘導することが示唆された。

さらに、ヒト末梢血中に肺炎レンサ球菌を混和し α -enolase を添加することで、 α -enolase がヒト血液の殺菌能におよぼす影響を検索した。その結果、 α -enolase の添加によりヒト末梢血中における肺炎レンサ球菌の生存率は低下することが示された。

好中球表層の α -enolase 受容体の検出

α -enolase と結合する好中球表層のタンパクを検索するため、 α -enolase 固相化カラムを用いたブルダウン実験と質量分析を行った。解析の結果、当該タンパクは機能未知である myoblast antigen 24.1D5 であった。myoblast antigen 24.1D5 と α -enolase の反応性をリガンドプロット法で検討した結果、myoblast antigen 24.1D5 は α -enolase と結合することが示された。

好中球における myoblast antigen 24.1D5 の局在を免疫蛍光染色法により観察した結果、myoblast antigen 24.1D5 の好中球表層での発現が認められた。

(2) 菌体表層タンパク PfbA による貪食回避機構の解明

PfbA の立体構造解析

組換え PfbA について、多波長異常分散法を用いて結晶構造解析を行った。その結果、PfbA が β -シートがヘリックス状につながる特殊な立体構造(β -ヘリックス)を取ることが明らかとなった。類縁の菌種で病原性の高い黄色ブドウ球菌、A群レンサ球菌、およびB群レンサ球菌において、PfbA と相同性の高いタンパクの存在は報告されていない。また、ゲノムデータベースを用いた検索においても、類似遺伝子は検出されない。その一方で、肺炎レンサ球菌の菌株では、PfbA は保存されている。したがって、PfbA は肺炎球菌に特異性の高い分子であり、同菌の病態を特徴付ける分子である可能性が考えられる。

PfbA が好中球による貪食回避に果たす役割の解析

肺炎レンサ球菌 野生株もしくは *pfbA* 遺伝子欠失株とヒト好中球の混和液を血液寒天培地に播種し、生育したコロニー数から抗貪食能を検討した。その結果、肺炎レンサ球菌 *pfbA* 遺伝子欠失株の生存率は、野生株に対して約50%低下した。しかしながら、サイトカラシン D で好中球を前処理した群やプロテアーゼインヒビター添加群では、野生株と *pfbA* 遺伝子欠失株の生存率に有意な差は認められなかった。

次に、ヒト末梢血から好中球を分離し、タイムラプス顕微鏡システムにより、好中球が肺炎レンサ球菌を貪食する過程を経時的に観察した。その結果、好中球に接触した *pfbA* 遺伝子欠失株は、1分間以内に捕獲され、ファゴソームに取り込まれる過程が観察された。一方、野生株では好中球による捕獲像は認められなかった。

さらに、PfbA もしくは BSA を固相化した蛍光マイクロビーズと非固相化マイクロビーズについて、好中球による取り込みの差をフローサイトメトリー解析により比較した。その結果、PfbA の固相化により、好中球による蛍光ビーズの取り込みは抑制されることが示された。

これらの結果から、PfbA は貪食を直接的に回避する分子として働くことが示された。

(3) 赤血球侵入による自然免疫回避機構の発見

赤血球が肺炎レンサ球菌の増殖に与える影響の解析

肺炎レンサ球菌培養液に赤血球を添加すると、生育菌数は培養2時間後に約50%以下に低下したが、培養6時間後には10倍以上まで増加した。さらに、鉄イオンキレート剤存在下では、赤血球に添加した黄色ブドウ球菌の増殖は有意に阻害されたのに対し、肺炎レンサ球菌の生育菌数は100倍以上に増加した。一方、赤血球非添加時において、鉄イオンキレート剤は黄色ブドウ球菌の増殖を有意に阻害したが、肺炎レンサ球菌の増殖には影響を及ぼさなかった。

赤血球鉄イオンによる肺炎レンサ球菌の増殖阻害機構の解析

鉄イオンによってフリーラジカルが産生されることから、赤血球の鉄イオンによる酸化ストレスが菌の増殖を阻害すると仮説を立てた。酸化ストレス阻害剤の存在下で赤血球添加時の肺炎レンサ球菌 生育菌数を算定した。その結果、鉄イオンキレート剤または酸化ストレス阻害剤の添加により、培養2時間後の生育菌数はそれぞれ10倍以上に増加した。これらの結果から、肺炎レンサ球菌は黄色ブドウ球菌と異なり、生育に鉄イオンを必要としないことが示された。また、赤血球の

鉄イオンが産生する酸化ストレスは、肺炎レンサ球菌の増殖を阻害することが示唆された。一方、赤血球存在下での長時間の培養においては、酸化ストレスによる殺菌効率よりも、菌の増殖能は上回ることが示唆された。

肺炎レンサ球菌の赤血球侵入能の発見

次に、走査型電子顕微鏡と共焦点蛍光レーザー顕微鏡による観察を行ったところ、肺炎レンサ球菌は赤血球に付着・侵入することが示された。抗生物質を用いた侵入試験から、対数増加期の肺炎レンサ球菌では、約10%の菌が赤血球に侵入し、抗生物質による殺菌を逃れることが示された。また、肺炎球菌の赤血球侵入試験の結果から、野生株と比較して *lytA* 遺伝子欠失株の侵入率は3倍以上に増加し、*srtA* 遺伝子欠失株の侵入率は39%まで低下した。一方、*ply* 遺伝子欠失株については有意差が認められなかった。さらに、リピッドラフト形成阻害剤、アクチン重合阻害剤存在下では約50%まで侵入率が低下した。これらの結果から、肺炎レンサ球菌の赤血球侵入機構に、菌体表層タンパクとリピッドラフトならびにアクチンリモデリングは重要な役割を果たすことが示唆された。また、肺炎レンサ球菌の溶血毒素は赤血球への侵入に影響を与えないことが示唆された。

赤血球が肺炎レンサ球菌の自然免疫回避能に及ぼす影響

補体非働化ヒト血清を加えた好中球殺菌試験では、肺炎レンサ球菌の菌数に差は認められなかったが、新鮮ヒト血清添加時には、培養3時間後に赤血球添加群が赤血球非添加群と比較して生存菌数が3倍以上に増加した。また、 H_2O_2 による殺菌能は赤血球の添加により80%以上抑制された。

以上の結果から、赤血球の鉄イオンから生じるフリーラジカルにより一部の肺炎レンサ球菌は殺菌されるが、殺菌を逃れた菌は赤血球に侵入し、宿主の免疫機構や抗生物質による殺菌を回避する可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計25件)

Okura M, Lachance C, Osaki M, Sekizaki T, Maruyama F, Nozawa T, Nakagawa I, Hamada S, Rossignol C, Gottschalk M, Takamatsu D. **2014**. Development of a two-step multiplex PCR assay for typing of capsular polysaccharide synthesis gene clusters of *Streptococcus suis*. *J Clin Microbiol* 52: 1714-1719. 査読有. doi: 10. 1128/JCM. 03411-13.

Beulin DS, Yamaguchi M, Kawabata S, and Ponnuraj K. **2014**. Crystal structure of PfbA, a surface adhesion of *Streptococcus pneumoniae*, provides hints into its interaction with

fibronectin. *Int J Biol Macromol* 64: 168-173. 査読有. doi: 10. 1016/j. ijbiomac. 2013. 11. 035.

Yamaguchi M, Terao Y, Mori-Yamaguchi Y, Domon H, Sakaue Y, Yagi T, Nishino K, Yamaguchi A, Nizet V, and Kawabata S. **2013**. *Streptococcus pneumoniae* invades erythrocytes and utilizes them to evade human innate immunity. *PLoS One* 8: e77282. 査読有. doi: 10. 1371/journal. pone. 0077282.

Okura M, Takamatsu D, Maruyama F, Nozawa T, Nakagawa I, Osaki M, Sekizaki T, Gottschalk M, Kumagai Y, Hamada S. **2013**. Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters from all serotypes of *Streptococcus suis*: potential mechanisms for generation of capsular variation. *Appl Environ Microbiol* 79: 2796-2806. 査読有. doi: 10. 1128/AEM. 03742-12.

Honda-Ogawa M, Ogawa T, Terao Y, Sumitomo T, Nakata M, Ikebe K, Maeda Y, and Kawabata S. **2013**. Cysteine proteinase from *Streptococcus pyogenes* enables evasion of innate immunity via degradation of complement factors. *J Biol Chem* 288: 15854-15864. 査読有. doi: 10. 1074/jbc. M113. 469106.

Sumitomo T, Nakata M, Higashino M, Terao Y, and Kawabata S. **2013**. Group A streptococcal cysteine protease cleaves epithelial junctions and contributes to bacterial translocation. *J Biol Chem* 288: 13317-13324. 査読有. doi: 10. 1074/jbc. M113. 459875.

Ogawa T, Terao Y, Honda-Ogawa M, Hashimoto S, Ikebe K, Maeda Y, and Kawabata S. **2013**. MicroRNA fragments derived from *Streptococcus pyogenes* enable activation of neutrophil phagocytosis: *in vitro* study. *Microbes Infect* 15: 212-218. 査読有. doi: 10. 1016/j. micinf. 2012. 11. 009.

Murakami J, Terao Y, Morisaki I, Hamada S, and Kawabata S. **2012**. Group A *Streptococcus* adheres to pharyngeal epithelial cells with salivary proline-rich proteins via GrpE chaperone protein. *J Biol Chem* 287: 22266-22275. 査読有. doi: 10. 1074/jbc. M112. 350082.

Mori Y, Yamaguchi M, Terao Y, Hamada S, Ooshima T, and Kawabata S. **2012**. α -enolase of *Streptococcus pneumoniae* induces formation of neutrophil extracellular traps. *J Biol Chem* 287: 10472-10481. 査読有. doi: 10. 1074/jbc. M111. 280321.

Kimura KR, Nakata M, Sumitomo T, Kreikemeyer B, Podbielski A, Terao Y, and Kawabata S. **2012**. Involvement of T6 pili in biofilm formation by serotype M6 *Streptococcus pyogenes*. *J Bacteriol* 194: 804-812. 査読有. doi: 10. 1128/JB. 06283-11.

Sumitomo T, Nakata M, Yamaguchi M, Terao Y, and Kawabata S. 2012. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. *J Med Microbiol* 61: 101-108. 査読有. doi: 10.1099/jmm.0.033688-0.

Nakata M, Kimura KR, Sumitomo T, Wada S, Sugauchi A, Oiki E, Higashino M, Kreikemeyer B, Podbielski A, Okahashi N, Hamada S, Isoda R, Terao Y, and Kawabata S. 2011. Assembly mechanism of FCT region type 1 pili in serotype M6 *Streptococcus pyogenes*. *J Biol Chem* 286: 37566-37577. 査読有. doi: 10.1074/jbc.M111.239780.

Ogawa T, Terao Y, Okuni H, Ninomiya K, Sakata H, Ikebe K, Maeda Y, and Kawabata S. 2011. Biofilm formation or internalization into epithelial cells enable *Streptococcus pyogenes* to evade antibiotic eradication in patients with pharyngitis. *Microb Pathog* 51: 58-68. 査読有. doi: 10.1016/j.micpath.2011.03.009.

Ogawa T, Terao Y, Sakata H, Ohkuni H, Ninomiya K, Ikebe K, Maeda Y, and Kawabata S. 2011. Epidemiological characterization of *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with multiple onsets of pharyngitis. *FEMS Microb Lett* 318: 143-151. 査読有. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02252.x.

[学会発表] (計 36 件)

中田匡宣, 住友倫子, 浜田茂幸, 川端重忠. *Streptococcus pyogenes* が産生する FCT3 型線毛の発現調節機構の解析. ワークショップ「細菌の環境シグナル受容体と遺伝子調節ネットワーク」第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 26 ~ 28 日, 東京都江戸川区・タワーホール船堀.

住友倫子, 中田匡宣, 寺尾豊, 川端重忠. A 群レンサ球菌は宿主カルパインの活性化を介して上皮バリアを突破する (Group A *Streptococcus* translocates across an epithelial barrier via calpain activation). 第 55 回歯科基礎医学会学術大会, 2013 年 9 月 20 ~ 22 日, 岡山市・岡山コンベンションセンター.

住友倫子, 中田匡宣, 寺尾豊, 川端重忠. A 群レンサ球菌の上皮バリア突破機構に関する宿主プロテアーゼの解析. 第 22 回 Lancefield レンサ球菌研究会, 2013 年 6 月 28 ~ 29 日, 東京都港区・ホテル島根イン青山.

Sumitomo T, Nakata M, Higashino M, Terao Y, and Kawabata S. Group A streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves epithelial junctions and contributes to bacterial translocation. 113th General Meeting of American Society for Microbiology. May 18-21, 2013. Colorado Convention Center, Denver, CO, USA.

中田匡宣, 住友倫子, 寺尾豊, 浜田茂幸, 川端重忠. Cell wall anchoring mechanism of FCT region type 3 pili in *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus pyogenes* が産生する FCT3 型線毛の細胞壁架橋機構の解析). 第 86 回日本細菌学会総会, 2013 年 3 月 18 ~ 20 日, 千葉市・幕張メッセ.

Sumitomo T, Nakata M, Higashino M, Terao Y, and Kawabata S. Group A streptococcal cysteine protease cleaves epithelial junctions and contributes to bacterial translocation. The 11th Korea-Japan International Symposium on Microbiology 2012. September 13-14. Buyeo Lotte Resort, Buyeo, Korea.

中田匡宣, 住友倫子, 東野美晴, 岡橋暢夫, 浜田茂幸, 寺尾豊, 川端重忠. Assembly mechanism of T6 pili in serotype M6 *Streptococcus pyogenes*. 第 85 回日本細菌学会総会, 2012 年 3 月 27 ~ 29 日, 長崎市・長崎ブリックホール.

寺尾豊, 川端重忠. *Streptococcus pyogenes* inhibits to form complement membrane attack complex. ワークショップ「感染防御応答の多次元シグナルネットワーク」第 85 回日本細菌学会総会. 2012 年 3 月 27 ~ 29 日, 長崎市・長崎ブリックホール.

住友倫子, 中田匡宣, 寺尾豊, 川端重忠. A 群レンサ球菌の分泌型システインプロテアーゼである SpeB は上皮細胞間接着分子を分解する. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会・総会. 2011 年 9 月 30 日 ~ 10 月 2 日, 岐阜市・長良川国際会議場.

大塚信太郎, 山口雅也, 寺尾豊, 川端重忠. 赤血球存在下における肺炎レンサ球菌の免疫回避能. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会・総会. 2011 年 9 月 30 日 ~ 10 月 2 日, 岐阜市・長良川国際会議場.

Sumitomo T, Nakata M, Higashino M, Terao Y, and Kawabata S. Streptococcal pyrogenic exotoxin B contributes to cleavage of epithelial junctions. XVIII Lancefield International Symposium, September 4-8, 2011. Hotel Hilton Villa Igiea Palermo, Palermo, Italy.

Yamaguchi M, Terao Y, Yagi T, Nishino K, Yamaguchi A, and Kawabata S. *Streptococcus pneumoniae* evades human innate immunity through invasion of erythrocytes. XVIII Lancefield International Symposium, September 4-8, 2011. Hotel Hilton Villa Igiea Palermo, Palermo, Italy.

[図書] (計 4 件)

岡田和久, 浜田茂幸. 2013. 「タイでコレラに挑む」羊土社, 感染・炎症・免疫. 43 (3): 42-54.

川端重忠 . 2013 . 序 - 注目される劇症型細菌感染症の現状と理解 - . 特集 1 「いわゆるヒト喰いバクテリアと劇症型感染症」. 医薬ジャーナル社 化学療法の領域 . 29 (7): 26-27 .

住友倫子 , 川端重忠 . 2013 . 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症に寄与する細菌因子 . 特集 1 「いわゆるヒト喰いバクテリアと劇症型感染症」. 化学療法の領域 . 29 (7): 48-55 .

中田匡宣 , 川端重忠 . 2013 . 病原性レンサ球菌の二成分制御系シグナル伝達機構 . 特集 「細菌の病原遺伝子の発現調節機構」. 化学療法の領域 . 29 (1): 42-50 .

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.biken.osaka-u.ac.jp/act/act_RCC-BactInfect.php

6 . 研究組織

(1)研究代表者

浜田 茂幸 (HAMADA, Shigeyuki)
大阪大学・微生物病研究所・特任教授
研究者番号 : 60028777

(2)研究分担者

川端 重忠 (KAWABATA, Shigetada)
大阪大学・歯学研究科・教授
研究者番号 : 50273694

寺尾 豊 (TERAO, Yutaka)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号 : 50397717