

令和元年6月3日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05619

研究課題名(和文) バイオフィルムマトリクス成分の新機能の開拓

研究課題名(英文) Exploration for novel functions of biofilm matrix components

研究代表者

杉本 真也 (Sugimoto, Shinya)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60464393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,700,000円

研究成果の概要(和文)：バイオフィルムが医療器具やヒトの組織の表面に形成された場合、慢性的な難治性感染症を引き起こす。本研究では、分子シャペロンやRNAなどのマトリクス成分に着目し、黄色ブドウ球菌や大腸菌によるバイオフィルム形成のメカニズムの解明を試みた。まず、黄色ブドウ球菌のバイオフィルムで重要な役割を果たすマトリクス成分(RNA、分子シャペロン、分泌タンパク質Eapなど)の性状や機能を明らかにした。また、DnaKによる菌体外アミロイド線維Curliの形成制御機構を解明し、効果的なバイオフィルム阻害法を考案した。これらの結果は、バイオフィルム感染症に対する予防法・治療法開発の研究基盤になり得るものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞外での分子シャペロンやRNAの機能を明らかにした本研究は、これらに関する既存の概念を書き換えるものであり、学術的意義が高い。また、黄色ブドウ球菌などのバイオフィルム形成メカニズムの一端を解明できたことは、昨今問題となっている難治性のバイオフィルム感染症に対する予防・治療法開発の研究基盤になり得るものであり、社会的にも意義深いものである。

研究成果の概要(英文)：Biofilms can cause chronic infectious diseases upon their formation on medical devices and human tissues. In this study, we aimed to elucidate the mechanisms of biofilm formation in *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and other bacteria. We uncovered characteristics and functions of biofilm matrix components such as molecular chaperones and RNA in biofilms formed by *S. aureus* and other bacteria. In parallel, we found that DnaK chaperone controls the homeostasis of Curli biogenesis at multiple stages to organize the biofilm matrix. Based on these findings, we developed an efficient strategy to inhibit the biofilm formation. These results provide significant insights for developing anti-biofilm therapies.

研究分野：微生物学、分生生物学、生化学

キーワード：バイオフィルム マトリクス 分子シャペロン RNA イメージング 相互作用 相補性 アミロイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

バイオフィームがカテーテルやペースメーカーなどの医療器具の表面に形成されると、抗菌薬や免疫系・貪食細胞系の働きに高度の耐性を示すため、慢性的な難治性感染症を引き起こす。そのため、バイオフィーム感染症の的確な予防法・治療法の開発が社会的に求められている。バイオフィームは、菌体とそれを包み込むマトリクス(バイオフィームマトリクス)により構成される。バイオフィームマトリクスの成分としては、菌体外多糖、タンパク質、菌体外 DNA が知られており、生育環境や遺伝的背景の違いによって組成が異なる。バイオフィームマトリクスの組成は、バイオフィームの性質(強固さや量)に深く関係しており、その全容の解明は、個々の菌株のバイオフィームの性状や形成メカニズムの解明において重要である。そこで我々は、バイオフィームマトリクスの回収法と構成成分の同定法を確立し、バイオフィーム感染症の主要な起炎菌である黄色ブドウ球菌のバイオフィームマトリクスを解析した。その結果、通常、細胞の内部で機能すると考えられている分子シャペロンや低分子 RNA がマトリクス中に存在し、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成に重要であることを発見した。これらのことから、我々は詳細な分子メカニズムを解明することで、細菌の生態(バイオフィーム)と分子シャペロンおよび RNA を繋ぐ新たなパラダイムの発見につながる可能性を想起した。

2. 研究の目的

本研究では、分子シャペロンや RNA などのバイオフィームマトリクス成分に着目し、黄色ブドウ球菌や大腸菌のバイオフィーム形成のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 黄色ブドウ球菌臨床分離株のバイオフィーム形成能とマトリクス成分の解析

慈恵医大病院で分離された 47 種類の黄色ブドウ球菌臨床分離株について、バイオフィーム形成に最適な培地条件を調べた。本研究では、Brain Heart Infusion (BHI) 培地、グルコース添加 BHI (BHIG) 培地、NaCl 添加 BHI (BHIN) 培地、Tryptic Soy Broth (TSB) 培地、グルコース添加 TSB (TSBG) 培地、NaCl 添加 TSB (TSBN) 培地を用いた。バイオフィームの形成は、96 穴ポリスチレンプレートを用いて静置培養で実施し、プレートの底面に形成されたバイオフィームをクリスタルバイオレットで染色後、プレートリーダーを用いて吸光度を測定した。また、それらの培地を用いて形成されたバイオフィームの重要な成分を明らかにするために、DNase I、RNase A、Proteinase K、Dispersin B (菌体外多糖分解酵素) に対する感受性を調べた。さらに、1.5 M NaCl 溶液を用いたマトリクスの抽出法(Chiba, Sugimoto *et al.* *Microb. Biotechnol.* 2015)を用いて、上記の臨床分離菌株のマトリクス成分を解析した。

(2) 菌体外核酸の塩基配列の決定と機能解析

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)臨床分離株である MR10 株のバイオフィームマトリクスに低分子 RNA が含まれており、バイオフィームの構造維持に重要であることを発見した。そこで、それら低分子 RNA の塩基配列を、次世代シーケンサー(NGS)を用いて解析した。また、ゲノム DNA と菌体外 DNA についても NGS で塩基配列を決定した。次に、高分解能共焦点レーザー顕微鏡を用いて、蛍光標識した低分子 RNA と菌体外多糖の局在を観察した。菌体外多糖の局在の観察には、蛍光標識した wheat germ agglutinin (WGA)を用いた。さらに、低分子 RNA がバイオフィームの内部へ取り込まれる機構を明らかにするために、菌体外多糖などの生体高分子と RNA の直接的な相互作用を、プルダウン法や表面プラズモン共鳴法を用いて解析した。

(3) 黄色ブドウ球菌のマトリクスタンパク質 Eap と相補的に機能するタンパク質の探索

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)臨床分離株である MR23 株は、タンパク質を主成分とするバイオフィームを形成し、マトリクス中に分泌タンパク質である Eap を多量に含むことを明らかにしている(Sugimoto *et al.* *J. Bacteriol.* 2013)。また、Eap はバイオフィーム形成促進効果を有するため、MR23 株のバイオフィーム形成において Eap が重要な役割を果たすと予想された。しかし、MR23 株において *eap* 遺伝子を欠損させてもバイオフィーム形成量は低下しなかった。このことより、MR23 株には Eap 以外にも重要な役割を果たすタンパク質が存在すると推察された。そこで、種々の遺伝子欠損株を作製し、バイオフィーム形成量が低下する遺伝子欠損株の探索を行なった。また、バイオフィームの構造を共焦点レーザー顕微鏡や大気圧走査電子顕微鏡(ASEM)(Sugimoto *et al.* *Sci. Rep.* 2016)を用いて観察した。

(4) DnaK の変異体解析

これまでに我々は、細胞質分子シャペロンである DnaK がバイオフィームマトリクス中に存在し、バイオフィーム形成を促進することを見出している。本研究では、DnaK の生理活性とバイオフィーム促進効果との相関性を明らかにするため、ドメイン欠損変異体および部位特異的な変異体を作製し、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成に対する促進効果を調べた。

(5) DnaK による菌体外アミロイド線維 Curli の形成制御機構

これまでの研究で、分子シャペロン DnaK が大腸菌のマトリクス成分である Curli の形成に必須であることを見出していたが、その作用機序は不明であった。そこで、大腸菌 K-12 野生株と *dnaK* 欠損株について Curli の産生に関わる遺伝子の発現をマイクロアレイやリアルタイム PCR で解析した。次に、Curli の産生に関わる転写制御因子 (RpoS および CsgD) の大腸菌細胞内での量と質 (可溶性度) を解析した。また、CsgD や CsgA に関して、無細胞タンパク質合成システムである PURE System を用いて、これらの凝集体形成に与える DnaK シャペロンシステム (DnaK-DnaJ-GrpE) の効果を調べた。さらに、super folder GFP (sfGFP) を C 末端側に融合した CsgA (CsgA-sfGFP) を用いて細胞内での CsgA の局在と凝集体形成を観察した。

(6) DnaK を標的としたバイオフィーム阻害剤の開発

大腸菌のバイオフィーム形成において重要なマトリクス成分である Curli の産生には、分子シャペロン DnaK が必須である。以前、我々は DnaK の機能を *in vitro* において阻害することが報告されたミリセチンを用いて、大腸菌 K-12 株のバイオフィーム形成と Curli の産生を抑制できることを報告している (Arita-Morioka, Sugimoto *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015)。本研究では、ミリセチン類縁体を用い、より効果的な化合物の探索を行なった。大腸菌 K-12 株および病原性大腸菌 O157 を用い、YESCA 培地を用いて 30℃ で 7 日間培養し、96 穴ポリスチレンプレートの壁面に形成されたバイオフィームをクリスタルバイオレットで染色し、バイオフィームの形成量を評価した。

4. 研究成果

(1) 黄色ブドウ球菌臨床分離株のバイオフィーム形成における菌体外 DNA の重要性

47 種類の黄色ブドウ球菌臨床分離株のバイオフィーム形成条件を検討した結果、ほとんどの株においてグルコースを添加した培地 (BHIG や TSBG) においてバイオフィーム形成量が増加することを確認した。また、少数ではあるが、BHIN 培地で最もバイオフィームを形成する株も存在した。次に、バイオフィームの酵素感受性やマトリクス成分を解析したところ、多くのバイオフィームは DNase I に感受性を示し (バイオフィーム形成が阻害され、いったん形成されたバイオフィームも破壊された) それらのマトリクス中には共通して菌体外 DNA が含まれることを確認した。これらの結果は、菌体外 DNA が最も普遍的かつ重要な役割を果たすことを示している (Sugimoto *et al.* *Sci. Rep.* 2018)。

(2) 菌体外核酸の塩基配列と機能

MRSA 臨床分離株である MR10 のバイオフィームマトリクスに含まれる低分子 RNA の塩基配列を次世代シーケンサーで解析した。その結果、黄色ブドウ球菌に由来する特定の RNA がバイオフィームマトリクスに含まれることがわかった。また、ゲノム DNA と菌体外 DNA についても塩基配列を決定したところ、得られた菌体外 DNA の配列はゲノム DNA と酷似していた。よって、菌体外 DNA は溶菌等によりゲノム全長が菌体外へ放出され、バイオフィームマトリクス内に取り込まれている可能性が高いと考えられる。

また、高分解能共焦点レーザー顕微鏡を用いて、低分子 RNA の局在を観察した。その結果、RNA が菌体外多糖と共同在することを見出した。次に、菌体外多糖と低分子 RNA の直接的な相互作用を表面プラズモン共鳴法で解析したところ、精製した菌体外多糖と低分子 RNA が直接結合することが示された。さらに、菌体外多糖の産生に必須である *icaA* 遺伝子欠損株では、マトリクスに含まれる RNA が顕著に減少した。これらの結果より、低分子 RNA のバイオフィームへの取り込みには菌体外多糖が重要な役割を果たしていると考えられる。

(3) マトリクスタンパク質 Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG の機能

MRSA 臨床分離株 MR23 を親株として、様々な遺伝子欠損株を作製し、それらのバイオフィーム形成量を調べた。その結果、Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG がバイオフィーム形成量を規定する上で Redundant に機能すること、SasG は細胞壁に共有結合した状態でバイオフィーム形成に寄与すること、SasG は DNA に結合し、その分解を抑制すること、*eap* と *sasG* の二重遺伝子欠損株はカイコに対する病原性が低下することを見出した。次に、共焦点レーザー顕微鏡を用いてバイオフィームの構造を観察した。その結果、野生株や $\Delta sasG$ 株では分厚く凹凸の大きいバイオフィームが観察されたのに対し、 Δeap 株では厚く平坦なバイオフィームが観察され、 $\Delta eap \Delta sasG$ 株では薄く平坦なバイオフィームが観察された。さらに、ASEM を用いてバイオフィーム形成の初期段階を観察した結果、野生株や $\Delta sasG$ 株では高度に凝集した菌の集塊が固体表面に付着しており、 Δeap 株や $\Delta eap \Delta sasG$ 株では分散した状態で表面に付着している様子が観察された。これらの結果は、Eap が菌の凝集を強く誘導することで、複雑なバイオフィームの構造形成に寄与することを示唆している。以上より、Eap と SasG はバイオフィームの形成量の点では相補的に機能するが、バイオフィームの立体構造構築の点では異なる

機能を有することがわかった (Yonemoto *et al. Infect. Immun.* 2019)。

(4) バイオフィーム形成における菌体外 DnaK の作用機序

DnaK ドメイン欠損変異体および部位特異的変異体を発現・精製し、バイオフィーム形成量の低い黄色ブドウ球菌臨床分離株の培養液に添加することでバイオフィーム形成促進効果を調べた。その結果、N 末端のヌクレオチド結合ドメイン (NBD) のみでバイオフィーム形成促進活性を示し、C 末端の基質結合ドメイン (SBD) はバイオフィーム形成促進活性を示さなかった。また、部位特異的変異体の解析結果から、DnaK は ATPase 活性と基質結合活性に依存せず、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を促進することがわかった。また、NBD は黄色ブドウ球菌の菌体に比較的強く結合するが、SBD はほとんど結合しないことが分かった。さらに、DnaK がポリスチレンプレートの表面にはほとんど結合しなかったことから、DnaK は菌の固体表面への付着ではなく、従来の分子シャペロンとしての機能とは全く異なる様式で菌体同士の接着を促していると考えられる。

(5) 菌体外アミロイド線維 Curli の形成制御における DnaK のマルチ機能

マイクロアレイ解析やリアルタイム PCR によって遺伝子発現を解析した結果、*dnaK* 欠損株では Curli の産生に関わる Curli-specific gene (*csg*) 遺伝子群 (*csgABCDEFGHIJ*) の転写量が低下していた。そこで、主に *csgDEFG* オペロンの発現を正に制御する定常期特異的なシグマ因子 RpoS の総タンパク質量と可溶性タンパク質量を解析した。その結果、*dnaK* 欠損株では可溶性の RpoS タンパク質量が顕著に減少することが分かった。また、*dnaK* 欠損株では *csgBAC* オペロンの発現を正に制御する CsgD の可溶性タンパク質量も大幅に減少した。PURE System を用いた試験管内タンパク質合成・凝集体形成実験からも CsgD のフォールディングに DnaK シャペロンシステム (DnaK/DnaJ/GrpE) が重要であることが支持された。次に、CsgA-sfGFP レポーター株を用いて CsgA の細胞内における局在と凝集体形成を可視化したところ、大腸菌 K-12 野生株では菌の縁に蛍光が観察され、大部分の CsgA-sfGFP が N 末端のシグナル配列が切断された状態でペリプラズムに局在することがわかった。一方、*dnaK* 欠損株では、細胞質に凝集体と思われる輝点が多数観察された。PURE System を用いた解析から、DnaK は CsgA の凝集を抑制するが、GroEL/ES や SecB は抑制しないことがわかった。これらのことから、CsgA はリボソームで合成された後、細胞質で凝集しないように DnaK によって保護されていると考えられる。また、変異体解析、表面プラズモン共鳴解析、およびペプチドスキャン解析の結果、DnaK は CsgA のシグナル配列のうち、特に N 末端の数アミノ酸残基を認識して結合することで、細胞質における CsgA の凝集を抑制することが示された。以上より、Curli の形成には、細胞質分子シャペロン DnaK が多面的に機能することが重要であることが明らかとなった (Sugimoto *et al. Commun. Biol.* 2018)。

(6) ミリセチン類縁体によるバイオフィーム阻害法の開発

ミリセチンとその類縁体について、大腸菌 K-12 株のバイオフィーム形成に与える影響を調べた結果、緑茶に多く含まれるカテキンの一種エピガロカテキンガレート (EGCG) が、ミリセチンよりも効果的にバイオフィーム形成を抑制できることを見出した。また、EGCG は病原性大腸菌 O157 のバイオフィーム形成も抑制した。透過電顕で菌体外構造体を観察したところ、EGCG は低濃度で Curli の産生を抑制することが示された。また、Curli の産生に関わる遺伝子及びタンパク質の発現を確認したところ、EGCG の添加時に *csgA* (Curli の構造遺伝子) および *csgD* (転写制御因子) の mRNA 量が減少し、それに伴って CsgA と CsgD のタンパク質量も減少することが分かった。また、EGCG の添加で Curli の産生に必須な *rpoS* (定常期特異的シグマ因子) の転写は影響を受けないが、RpoS のタンパク質量が減少することが分かった。さらに、スペクチノマイシン・チェイス実験の結果より、EGCG の添加時には ClpXP に依存した RpoS の分解が亢進していることが分かった。以上より、ミリセチンよりも効果的に Curli に依存した大腸菌のバイオフィーム形成を抑制する EGCG を見出し、その作用機序の一端を解明した (Arita-Morioka, Sugimoto *et al. Sci. Rep.* 2018)。

5. 主な発表論文等

{ 雑誌論文 } (計 11 件)

Shinya Sugimoto, Ken-ichi Arita-Morioka, Yoshimitsu Mizunoe, Kunitoshi Yamanaka, Teru Ogura. Thioflavin T as a fluorescence probe for monitoring RNA metabolism at molecular and cellular levels. **Nucleic Acids Research**, 43 (14): e92 (2015).

Shinya Sugimoto, Ken-ichi Okuda, Reina Miyakawa, Mari Sato, Ken-ichi Arita-Morioka, Akio Chiba, Kunitoshi Yamanaka, Teru Ogura, Yoshimitsu Mizunoe, Chikara Sato. Imaging of bacterial multicellular behaviour in biofilms in liquid by atmospheric scanning electron microscopy.

Scientific Reports, 6: 25889 (2016).

Shinya Sugimoto. High sensitive method for monitoring RNA metabolism. **Journal of Environmental Biotechnology**, 16 (1): 45–50 (2016).

水之江 義充, 千葉明生, 岩瀬 忠行, 杉本 真也. バイオフィーム細胞外マトリクスの分離・解析. **化学療法の領域**, 31 (11): 2158-2165 (2015).

杉本 真也. 遺伝子発現の揺らぎを瞬時に可視化する新手法の開発. **化学と生物**, 55 (8): 573–579 (2017).

Shinya Sugimoto, Fumiya Sato, Reina Miyakawa, Akio Chiba, Shinichi Onodera, Seiji Hori, Yoshimitsu Mizunoe. Broad impact of extracellular DNA on biofilm formation by clinically isolated Methicillin-resistant and -sensitive strains of *Staphylococcus aureus*. **Scientific Reports**, 8 (1): 2254 (2018).

Shinya Sugimoto, Ken-ichi Arita-Morioka, Akari Terao, Kunitoshi Yamanaka, Teru Ogura, Yoshimitsu Mizunoe. Multitasking of Hsp70 chaperone in the biogenesis of bacterial functional amyloids. **Communications Biology**, 1: 52 (2018). (Selected as Editor's Picks)

Ken-ichi Arita-Morioka, Kunitoshi Yamanaka, Yoshimitsu Mizunoe, Yoshihiko Tanaka, Teru Ogura, Shinya Sugimoto. Inhibitory effects of Myricetin derivatives on curli-dependent biofilm formation in *Escherichia coli*. **Scientific Reports**, 8 (1): 8452 (2018).

杉本 真也. 細菌から発見されたセルロースの新規な修飾. **実験医学**, 36 (11): 1880–1881 (2018).

杉本 真也. こんなところにも!? バイオフィーム研究の魅力. **実験医学**, 36 (16): 2823 (2018).

Keigo Yonemoto, Akio Chiba, Shinya Sugimoto, Chikara Sato, Mitsuru Saito, Yuki Kinjo, Keishi Marumo, and Yoshimitsu Mizunoe. Redundant and distinct roles of secreted protein Eap and cell wall-anchored protein SasG in biofilm formation and pathogenicity of *Staphylococcus aureus*. **Infection and Immunity**, 87 (4): e00894-18 (2019). (Selected as a cover illustration).

[学会発表](計 20 件)

杉本 真也、有田 健一、水之江 義充、山中 邦俊、小椋 光. 蛍光プローブチオフラビン T による分子レベル・細胞レベルの RNA 代謝の高感度モニター. **第 29 回 バイオフィーム学会学術集会**, 2015

杉本 真也、千葉 明生、米本 圭吾、水之江 義充. バイオフィームマトリクスに含まれる細胞外核酸の実体解明. **新学術領域研究「ゲノム支援」拡大班会議**, 2015

杉本 真也、有田-森岡 健一、山中 邦俊、小椋 光、水之江 義充. 細胞外アミロイド産生におけるコシャペロン非依存的な分子シャペロン DnaK の機能. **第 38 回日本分子生物学会**, 2015

杉本 真也、奥田 賢一、宮川 玲奈、佐藤 真理、千葉 明生、水之江 義充、佐藤 主税. 大気圧走査電子顕微鏡によるバイオフィームの液中高分解能観察. **第 49 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会**, 2016

杉本 真也、奥田 賢一、宮川 玲奈、佐藤 真理、千葉 明生、佐藤 主税、水之江 義充. 高分解能液中電顕観察から見てきたバイオフィーム内部におけるメンブランベシクルの産生と多彩な機能. **第 89 回日本細菌学会総会**, 2016

杉本 真也. バイオフィームの基礎研究. **第 5 回感染症治療戦略会議**, 2016

杉本 真也、有田-森岡 健一、山中 邦俊、小椋 光、水之江 義充. 分子シャペロン DnaK によるバイオフィームの形成制御メカニズム. **第 13 回 21 世紀大腸菌研究会**, 2016

Shinya Sugimoto, Ken-ichi Okuda, Reina Miyakawa, Mari Sato, Akio Chiba, Chiba Sato, Yoshimitsu Mizunoe. High resolution imaging of aqueous biofilms by atmospheric scanning electron microscopy. **ASM Microbe 2016**, 2016

杉本 真也. 蛍光プローブチオフラビン T による分子レベル・細胞レベルの RNA 代謝の高感度モニター. **環境バイオテクノロジー学会 2016 年度大会シンポジウム**, 2016

Shinya Sugimoto, Ken-ichi Okuda, Reina Miyakawa, Mari Sato, Akio Chiba, Yoshimitsu Mizunoe, Chikara Sato. Imaging of bacterial biofilms in solution by atmospheric scanning electron microscopy. **日本顕微鏡学会第 59 回シンポジウム**, 2016

杉本 真也、宮川 玲奈、寺尾 明莉、有田 健一、山中 邦俊、小椋光、水之江義充. 細胞外

アミロイド線維形成タンパク質の細胞内品質管理機構. **第 39 回日本分子生物学会年会**, 2016

千葉 明生、宮川 玲奈、杉本 真也、米本 圭吾、水之江 義充. MRSA 臨床分離株のバイオフィルム形成能とマトリクス成分の解析. **第 90 回日本細菌学会総会**, 2017

Shinya Sugimoto. Imaging of bacterial biofilms in solution by atmospheric scanning electron microscopy. **Pasteur-Jikei Joint Symposium**, 2017

杉本 真也、奥田 賢一、佐藤真理、水之江義充、佐藤 主税. 大気圧走査電子顕微鏡によるバイオフィルムの液中高分解能観察. **第 58 回日本組織細胞化学総会・学術集会**, 2017

杉本 真也、有田-森岡 健一、山中 邦俊、小椋 光、水之江 義充. ミリセチン類縁体による菌体外アミロイド線維依存的バイオフィルムの制御. **第 91 回日本細菌学会総会**, 2018

Shinya Sugimoto, Ken-ichi Arita-Morioka, Akari Terao, Kunitoshi Yamanaka, Teru Ogura, Yoshimitsu Mizunoe, Yuki Kinjo. Regulation of bacterial amyloid biogenesis by molecular chaperones and proteases. **International symposium Proteins: From the Cradle to the Grave**, 2018

Shinya Sugimoto, Ken-ichi Arita-Morioka, Akari Terao, Kunitoshi Yamanaka, Teru Ogura, Yoshihiko Tanaka, Yuki Kinjo, Yoshimitsu Mizunoe. Regulation of Bacterial Amyloid Biogenesis by Multitasking Molecular Chaperone DnaK. **8th ASM Conference on Biofilms**, 2018

Akio Chiba, Shinya Sugimoto, Yuki Kinjo, Yoshimitsu Mizunoe. Extracellular RNA Contributes to Robust Biofilm Organization. **8th ASM Conference on Biofilms**, 2018

杉本 真也、山中 邦俊、小椋 光、水之江 義充. 8 型分泌装置に依存する Curli 形成の制御機構の解明. **第 15 回 21 世紀大腸菌研究会**, 2018

杉本 真也、山中 邦俊、小椋 光、水之江 義充、金城 雄樹. バイオフィルム形成に重要なバクテリア細胞外アミロイド形成の制御機構. **第 41 回日本分子生物学会年会**, 2018

〔図書〕(計 1 件)

千葉 明生, 杉本 真也. 手洗いと表皮常在微生物. **食と微生物の事典**. 日本: 朝倉書店 388-389, 2017 年

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: バイオフィルム抑制及び/又は除去剤

発明者: 杉本 真也、水之江 義充

権利者: 東京慈恵会医科大学

種類: 特許

番号: 特願 2018-89821

出願年: 2018 年

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.jikei.ac.jp/academic/course/11_saikin.html

<http://square.umin.ac.jp/saikin/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 千葉 明生

ローマ字氏名: Akio Chiba

研究協力者氏名: 米本 圭吾

ローマ字氏名: Keigo Yonemoto