

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08470

研究課題名(和文)サルモネラのNF- κ B活性化制御タンパク質群の包括的機能解析研究課題名(英文)A comprehensive analysis of the Salmonella type III effectors targets the NF- κ B signaling pathway

研究代表者

羽田 健 (Haneda, Takeshi)

北里大学・薬学部・講師

研究者番号：00348591

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者はこれまでにサルモネラIII型エフェクターを網羅的に解析し、宿主の炎症誘導に関わるNF- κ B活性化を制御する機能をもつ7つのタンパク質(Signal regulated effectors, SreABCDEFG)を同定した。本研究ではSreABCDEFGの機能を明らかにすることを試みた結果、SreAおよびSreBがzinc metalloprotease活性により感染細胞質中でNF- κ B p65を消化することによってNF- κ B活性化を制御することが示唆された。しかしながら、SreAおよびSreBによるNF- κ B活性化制御の感染における役割をマウスモデルで証明するに至らなかった。

研究成果の概要(英文)：We have identified the signal regulated effectors (Sres) which inhibit TNF-induced NF- κ B activation. In this study, we tried to determine the role of Sres in Salmonella pathogenesis. SreA, SreB, and SreC are highly homology to one another and have the consensus zinc metalloprotease HEXXH motif. We showed that SreA, SreB, or SreC directly cleaved NF- κ B p65, but the protease activity of SreC is lower than that of SreA or SreB. These results suggest that because of their redundant role in cleaving p65, the effect of SreC could be masked by SreA and SreB. Therefore, SreC may not be necessary to block NF- κ B signaling in Salmonella infection. Unfortunately, we found no significant differences in the level of CFU in different tissues and intestinal inflammation in mice orally inoculated with *S. Typhimurium* wild-type or *sreAB*, or *sreABC* mutants.

研究分野：細菌学

キーワード：サルモネラ III型エフェクター NF- κ B 炎症制御

1. 研究開始当初の背景

食中毒原因菌であるサルモネラは腸管出血性大腸菌や赤痢菌などと同様に腸管病原細菌でありながら、菌血症や敗血症などの全身感染を引き起こす。このような本菌特有の病原性発現には2つのIII型分泌機構(T3SS)とT3SSから分泌される種々のタンパク質(III型エフェクター)が重要な役割を果たす。研究代表者らは、エフェクターによる炎症制御機構に注目し、エフェクターSpvCが感染初期の本菌による過剰な炎症誘導を制御することで、感染局所での殺菌作用を逃れ、全身拡散を可能にすることを示した¹。また、研究代表者らは、サルモネラの既知のIII型エフェクターを網羅的に解析し、宿主の炎症や細胞死に関わるNF- κ B活性化を制御する機能をもつ7つのタンパク質(Signal regulated effectors, SreABCDEFG)を同定した。

2. 研究の目的

本研究はサルモネラによるNF- κ B活性化制御機構および炎症制御機構の分子メカニズムを明らかにすることを目的とし、サルモネラIII型エフェクターSreABCDEFGの機能を明らかにすることを試みた。

3. 研究の方法

①サルモネラ (*Salmonella enterica* serovar Typhimurium, *S. Typhimurium*) の各種遺伝子欠失株の作製

S. Typhimurium 野生株 ATCC 14028 株ナリジクス酸耐性株 SH100 を用いて、lambda red recombinase 法により遺伝子欠失株を作製した²。また、P22 ファージを用いた形質導入によって、複数の遺伝子の欠失株を作製した。

②NF- κ B レポーターアッセイ

24-well plate に HeLa 細胞を 1×10^5 cells/well となるように調整し、24 時間後に pGL4.32 および pGL4.74 (promega) をトランスフェクションし、さらに 37°C で 24 時間培養した。*S. Typhimurium* 野生株または伝子欠失株の overnight culture を 0.3 M NaCl LB に 50 倍希釈になるように植え替えた後、37°C で 2.5 時間、振盪培養した。次に、この培養液から、遠心分離 (14680 rpm、1 分間) により上清を除去し、滅菌 PBS で 2 回洗浄した後、moi=50 となるように希釈した菌液を細胞に添加し 37°C で 1 時間感染させた。培地を除去し滅菌 PBS で 3 回洗浄後、100 μ g/mL gentamycin-10% FBS DMEM を入れ、37°C で 1 時間培養した。培地を除去し 10 μ g/mL gentamycin-10% FBS DMEM を入れ、感染後 4 時間まで培養した後、Dual-Luciferase® Reporter Assay System (promega) を用いて NF- κ B 活性化を測定した。

③免疫蛍光染色法による NF- κ B 活性化の確認

各 well に 13 mm 丸カバーグラスを入れた

24-well plate に HeLa 細胞 (1.0×10^4 cells/well) を調整した。pEGFP-C1 (Clontech) にクローニングした *sre* 遺伝子または点変異体を Fugene (promega) を用いたトランスフェクションにより HeLa 細胞に導入した。NF- κ B 活性化経路を活性化するために Human TNF- α (PEPROTECH, INC) を終濃度 10 ng/mL となるように添加して 30 分後に、培養細胞を滅菌 PBS で 1 回洗浄し 10%ホルマリン緩衝液を 500 μ L 入れて氷上で 15 分間放置した。滅菌 PBS で 1 回洗浄後、1% Triton X-100 を 500 μ L 入れ、氷上で 5 分間放置した。滅菌 PBS で 3 回洗浄後、各 well から取り出した丸カバーグラスを滅菌 PBS で 100 倍希釈した抗 p65 抗体に浸し、室温で 1 時間放置した。滅菌 PBS で 3 回洗浄後、滅菌 PBS で 50 倍希釈した Alexa Fluor 594 goat anti-Rabbit IgG (Molecular probes) に浸し、遮光した状態で室温、1 時間放置した。滅菌 PBS で 3 回および dH₂O で 1 回洗浄後、VECTA SHIELD with DAPI (Vector Laboratories) で核を染色し、蛍光顕微鏡 (ZEISS VertA1) を使用して観察した。

④細胞分画

6-well plate に HeLa 細胞 (2×10^5 /well) を準備し、上記と同様に NF- κ B 活性化経路を活性化した後、TrypLE™ Select (1 \times) (Gibco) を用いて細胞を剥離した。その後、Holdenらの方法を用いて、細胞質画分と核画分に分画した³。

⑤GST 融合タンパク質の発現および精製

sre 遺伝子または点変異体を pGEX-6P-1 にクローニングした。overnight culture を Ap 含有 LB 培地 100 mL に 100 倍希釈となるように植菌し、OD=0.6 になるまで 30°C で振盪培養した。IPTG (SIGMA) を終濃度 0.5 mM になるように添加し、さらに 30°C で 4 時間振盪培養した後、遠心 (4°C、6000 rpm、15 分間) して集菌した。CellLytic™ B Cell Lysis Reagent (SIGMA) に懸濁し 4°C で 90 分間放置した後、超音波処理を行い遠心 (4°C、6000 rpm、15 分間) して上清を回収した。上清を 0.45 μ m フィルター (Millex) を用いてフィルトレーションした後、Glutathione Sepharose™ 4B (GE Healthcare) を添加し室温で 30 分間放置した。遠心 (4°C、500 rpm、5 分間) して上清を除去し滅菌 PBS で 3 回洗浄した後、10 mM Elution Buffer (50 mM Tris-HCl、10 mM reduced glutathione、pH 8.0) を用いて溶出した。

⑥NF- κ B p65 精製タンパク質の発現および精製

10 cm dish (Greiner Bio-One) に HEK293T 細胞 (1×10^6 /dish) を準備した。pME-FLAG-p65 をトランスフェクションした後、滅菌 PBS で 1 回洗浄し、TNE Buffer (20 mM Tris-HCl pH7.4、150 mM NaCl、0.5% TritonX-100) を 1 mL 添加して細胞をはがした。氷上で 15 分間放置し細胞を溶解させた後、遠心 (4°C、14000 rpm、

30 分間) して上清を回収した。ANTI-FLAG M2 Affinity Gel (SIGMA) を添加し 4°C で一晚転倒混和した後、遠心 (4°C、3000 rpm、2 分間) して上清を除去した。滅菌 PBS で 3 回洗浄した後、100 µg/mL 3×FLAG Peptide を添加して 4°C で 1 時間振盪させ、遠心 (4°C、3000 rpm、2 分間) して上清を回収した。

① *In vitro* cleavage assay

NF-κB p65 精製タンパク質および Sre 精製タンパク質をそれぞれ終濃度 50 nM または 30 nM となるように Reaction Buffer (10 mM Tris-HCl pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.5 mM DTT, 2.5 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, 0.5 mM ZnCl₂) 中に混合し、37°C で 3 時間放置した。また、EDTA を添加する場合は終濃度 10 mM となるようにした。

② マウスを用いた感染実験

動物実験は北里大学薬学部感染動物舎で行った。CBA/J (日本エスエルシー、メス、6 週齢) を購入し、1-3 週間飼育したものをを使用した。マウスの飼育は北里大学における動物実験に関する規定に基づき行った。また、*S. Typhimurium* のマウスへの感染実験は北里大学動物実験委員会で承認をうけている (承認番号 J96-1 および 17-52)。

CBA/J マウスに *S. Typhimurium* 野生株および III 型エフェクター欠失株を経口投与し、感染 4 日後および 7 日後に解剖を行い、結腸内容物、腸管膜リンパ節、脾臓および盲腸を摘出し、生菌数を算出した。盲腸は炎症スコアを測定した。Manja Barthel らの方法に基づき、粘膜下浮腫、多形核白血球または単球数、杯細胞数および上皮の整合性を観察し、それらをもとにスコアを作成した⁴。炎症スコア 0: 炎症なし、1-2: 炎症のサインは出ているが感染によるものではない、3-4: 軽度の炎症、5-9: 中度の炎症、10-13: 重度の炎症とした。

4. 研究成果

① *S. Typhimurium* の HeLa 細胞への感染において SreAB のみが NF-κB の活性化を制御する

研究代表者らは本研究の開始当初までに、HeLa 細胞に *S. Typhimurium* の既知の III 型エフェクター 38 個を個々にトランスフェクションにより導入し、NF-κB レポーターアッセイを行なった。その結果、TNF-α による NF-κB の活性化を制御するエフェクターを 7 個同定し、Signal regulated effectors (Sre) ABCDEFG と名付けた。本研究ではまず、*S. Typhimurium* の感染において、SreABCDEFG により NF-κB の活性化が制御されるのか否かを確かめるために、全ての Sre エフェクターの欠失株 (Δ sreABCDEFG) を作製し、HeLa 細胞に感染し、NF-κB レポーターアッセイを行った。その結果、野生株の感染よりも Δ sreABCDEFG 株を感染した HeLa 細胞で有意に

NF-κB 活性が誘導されていた (Fig 1A)。

次に HeLa 細胞への感染において、7 つの Sre のうち、どのエフェクターが NF-κB 制御に関わるのか明らかにすることを試みた。7 つの Sre のうち、SreABC および SreDEF はそれぞれ 3 つのエフェクター間で高いアミノ酸相同性を示すことから、同様の機能をもつことが予想された。そこで、新たに Δ sreABC、 Δ sreDEF および Δ sreG 株を作製し、HeLa 細胞へ感染したのち、NF-κB 活性を測定した。その結果、 Δ sreABC 株を感染した時のみ、野生型感染時よりも有意に高い NF-κB 活性化が見られた (Fig 1B)。これらのことから、7 つの Sre のうち、SreABC が *S. Typhimurium* の HeLa 細胞への感染時、NF-κB 活性化を制御していることが示唆された。

さらに、SreABC による NF-κB 活性化制御を詳細に解析するために、SreA、SreB または SreC の単独欠失株および、これら 3 つの Sre エフェクターのうち、2 つを欠失した二重欠失株を作製し、HeLa 細胞に感染した。その結果、 Δ sreA または Δ sreAB を感染した時、野生株と比べて有意に、NF-κB の活性化が認められ、 Δ sreAB と Δ sreABC との間に NF-κB の活性化に違いは見られなかった (Fig 1C)。さらに、 Δ sreAB 株に sreA、sreB または sreC を低コピープラスミド pMW118 にクローニングし、相補実験を行った結果、sreA または sreB の相補株では非感染細胞と同程度まで NF-κB 活性化が低下した (Fig 1D)。

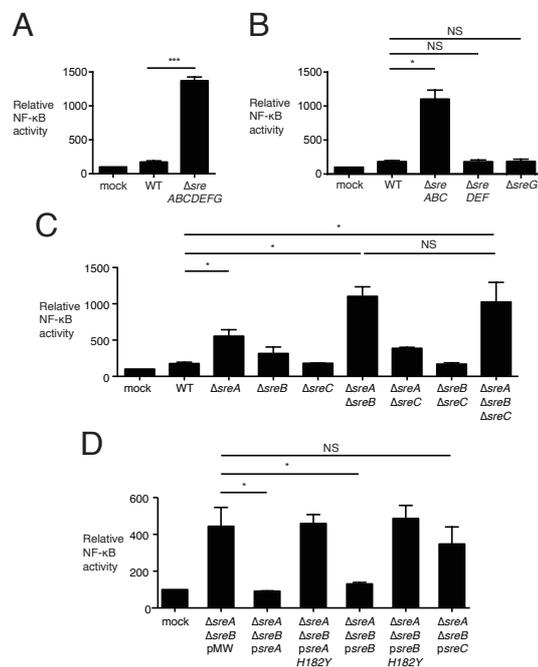


Figure 1 *S. Typhimurium* SreAB is HeLa cell infection inhibitor of NF-κB activation

(A-D) NF-κB レポータープラスミド pGL4.32 およびコントロールプラスミド pGL4.72 をトランスフェクションした HeLa 細胞に *S. Typhimurium* 野生株または各種 Sre エフェクターの欠失株を感染し、2 時間後の NF-κB 活性を測定した。グラフは非感染 (mock) の NF-κB 活性を 100 とした時の相対値を示す。***; p<0.01, *; p<0.05, NS; no statistically significant

SreABC はそれぞれが高いアミノ酸相同性を示すだけでなく、その配列中に zinc metalloprotease のコンセンサス配列 (HEXXH)

をもつ。腸管出血性大腸菌や腸管病原性大腸菌の III 型エフェクター NleC は SreABC とはアミノ酸相同性は示さないが、配列中に HEXXH をもつ。NleC は NF- κ B p65 を直接切断することで、p65 の核移行を阻害し、その結果、NF- κ B 活性化を抑制することが複数の研究グループにより明らかになっている⁵⁻⁹。このことから SreABC も NleC と同様に zinc metalloprotease 活性をもつことが予想された。そこで、*S. Typhimurium* の HeLa 細胞感染時に p65 が切断されるか否かを明らかにするために、HeLa 細胞に上記と同様に *S. Typhimurium* 野生株または各種 *sreABC* 欠失株を感染し、抗 NF- κ B p65 抗体を用いた免疫ブロッティングを行った。*sreA*、*sreB* または *sreC* の単独欠損株では p65 の切断が認められたのに対し、 Δ *sreABC* 株では p65 は切断されなかった (Fig 2A)。また *sreA*、*sreB* または *sreC* のうち、2 つが欠失した株を感染した場合、 Δ *sreAC* および Δ *sreBC* では p65 の切断が見られたのに対し、 Δ *sreAB* では見られなかった (Fig 2B)。次に p65 の切断が認められなかった Δ *sreAB* 株に低コピープラスミド pMW118 にクローニングした *sreA*、*sreB* または *sreC* を導入した株を感染した時では、*sreA* または *sreB* を導入した場合は p65 の切断が認められたが、*sreC* を導入しても切断は認められなかった (Fig 2C)。また、Figure 1D と同様に、zinc metalloprotease のコンセンサス配列に点変異をもつ SreAH182Y または SreBH182Y をクローニングした低コピープラスミドを導入した株では、p65 の切断が認められなかった (Fig 2C)。以上のことから、*S. Typhimurium* の HeLa 細胞への感染では、SreA および SreB がもつ zinc metalloprotease 活性により p65 が切断されることで、NF- κ B 活性化が制御されることが示唆された。

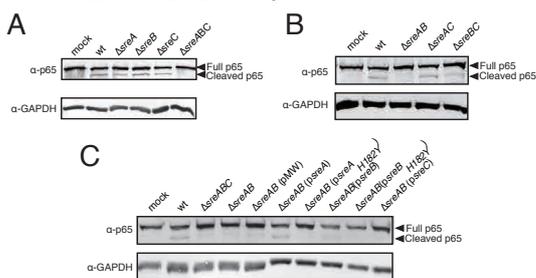


Figure 2 *S. Typhimurium* SreAb は HeLa 細胞感染時には p65 を切断することで NF- κ B の活性化を制御する (A-C) *S. Typhimurium* 野生株、各種 SreABC の欠失株または各種 SreABC の相補株を HeLa 細胞に感染させ、抗 p65 抗体および抗 GAPDH 抗体を用いて免疫ブロッティングを行った。矢印は未切断の p65 (Full p65) および切断後の p65 (Cleaved p65) を示す。

HeLa 細胞や HEK293 細胞に *sreA*、*sreB* または *sreC* をトランスフェクションすると、TNF- α や IL-1 β による NF- κ B 活性化が抑制されるが、その抑制の程度は *sreA* または *sreB* に比べて、*sreC* は弱いことが明らかとなっている (データ不記載)。このことから、SreC は zinc metalloprotease 活性をもつが、その活性は SreA および SreB よりも弱いことが予想された。そこで、HeLa 細胞に pEGFP-C1 にクローニングした *sreA*、*sreB* または *sreC* をト

ランスフェクションにより導入し、TNF- α を添加した後の NF- κ B p65 の核内での発現について抗 p65 抗体を用いた免疫蛍光染色法により調べた。その結果、SreA または SreB をトランスフェクションした HeLa 細胞では、核内の p65 の発現は認められなかったが、SreC をトランスフェクションした細胞では、空ベクターをトランスフェクションした細胞で認められる核内の p65 の発現よりも弱い、p65 の発現が認められた (Fig 3)。一方、SreA、SreB または SreC の点変異体をトランスフェクションした HeLa 細胞では空ベクターと同程度の p65 の核内での発現が認められた (Fig 3)。このことから、SreA、SreB および SreC は共に zinc metalloprotease 活性をもつが、SreC の酵素活性は SreA または SreB よりも弱いことが示唆された。

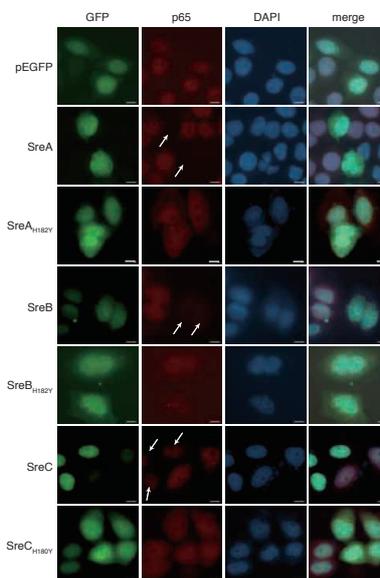


Figure 3 SreABC は NF- κ B p65 の核移行を阻害する pEGFP-SreA、SreAH182Y、SreB、SreBH182Y、SreC または SreCH180Y をトランスフェクションした HeLa 細胞に TNF- α を添加し、NF- κ B 活性化を誘導した細胞の抗 EGFP または抗 p65 抗体を用いた免疫蛍光染色法。スケールバーは 10 μ m、矢印は Sre エフェクターの作用により核移行が阻害された NF- κ B p65 を示す。

SreA、SreB および SreC の zinc metalloprotease 活性の違いをより詳細に解析するために、*sreA*、*sreB* または *sreC* をトランスフェクションした HeLa 細胞に TNF- α を添加した後、細胞を溶解し、細胞質画分と核画分に分離した後、各画分における p65 の切断を抗 p65 抗体による免疫ブロッティングを行った。その結果、SreA または SreB をトランスフェクションした HeLa 細胞の細胞質では、NleC をトランスフェクションした時と同程度に p65 が切断されていたのに対し、SreC のトランスフェクションでは NleC よりも切断された p65 のバンド強度が有意に弱かった (Fig 4A および 4B)。さらに SreA および SreB と SreC の酵素活性の違いを解析するために、GST 融合タンパク質として生成した各種エフェクターと FLAG 融合タンパク質として生成した p65 を混合し、Zn²⁺存在下で *in vitro* cleavage assay を行った。その結果、SreA、

SreB および SreC 共に、p65 を切断したが、Fig 4A と同様に、SreC の p65 の切断の程度は NleC や SreA、SreB と比較して弱かった (Fig 4C)。またこれらのエフェクターによる p65 の切断は金属キレート剤である EDTA 存在下では認められなかった (Fig 4C)。

以上のことから、*S. Typhimurium* の SreA、SreB および SreC は EPEC の NleC と同様に zinc metalloprotease 活性をもつが、SreC の酵素活性は SreA または SreB より弱く、HeLa 細胞の感染時には SreA および SreB のみが NF- κ B 活性化の制御に関わることが強く示唆された。

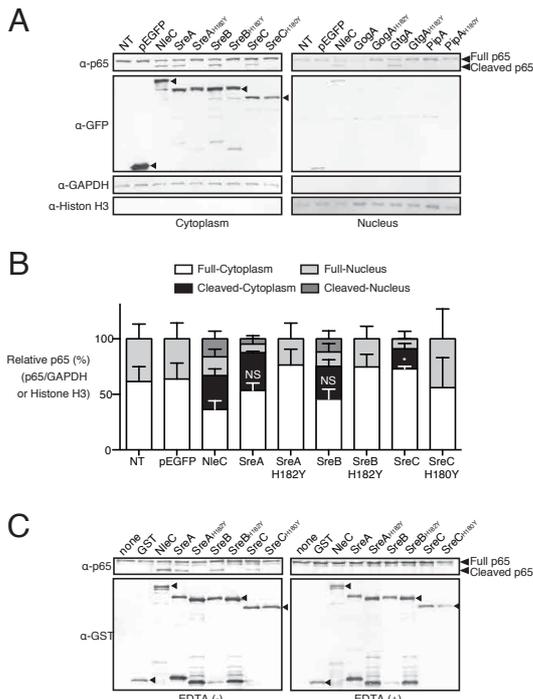


Figure 4 SreABC は zinc metalloprotease として機能し、NF- κ B p65 を直接切断することで p65 の核内への移行を阻害するが、SreC の酵素活性は SreA に比べて弱い

(A) 各種プラスミドをトランスフェクションした HEK293T 細胞を溶解し、細胞質と核に分画した後、抗 NF- κ B p65 抗体、抗 GFP 抗体、抗 GAPDH 抗体および抗 Histone H3 抗体を用いてウエスタンブロッティングを行った。

(B) (A) のバンド強度から細胞質または核画分における未切断の p65 (Full) と切断された p65 (Cleaved) の量を GAPDH (細胞質) または Histone H3 (核) との相対値で示した。NleC により細胞質で切断された p65 と SreABC により細胞質で切断された p65 を比較した。*; $p < 0.05$, NS; no statistically significant.

(C) Sre エフェクター GST 融合タンパク質および NF- κ B p65 精製タンパク質を混合して *In vitro* cleavage assay を行い、抗 NF- κ B p65 抗体および抗 GST 抗体を用いてイムノブロッティングを行った。

最近になって、2つのグループにより SreA、SreB および SreC が zinc metalloprotease 活性をもち、NF- κ B p65 を消化することにより NF- κ B 活性化を制御することが報告された^{10,11}。これらの報告では共にこれら3つのエフェクターが高いアミノ酸相同性をもち、同様の機能を有し、機能が重複するために三重欠失株 (Δ sreABC) のみを使用しており、SreABC 個々の III 型エフェクターの感染における役割は明らかになっていない。

SreAB の *S. Typhimurium* 感染における役割を明らかにするため、Sun らの報告¹¹と同様に *Nramp1*^{+/+}マウスに *S. Typhimurium* 野生

株、 Δ sreAB および Δ sreABC 株を感染し、感染4日および7日後の結腸内容物、腸間膜リンパ節および脾臓中の生菌数を調べた。また、盲腸の炎症の程度を調べた。その結果、感染4日では *S. Typhimurium* の各菌株を感染したマウスの各臓器および組織中の生菌数に違いは認められなかった (Fig 5A)。また、どのマウスの盲腸においても、炎症は認められなかった (Fig 5B)。各臓器および組織中の生菌数は感染7日後においても各菌株間に違いは認められなかった (Fig 5C)。感染7日後の盲腸では、各 *S. Typhimurium* 株感染により非感染の盲腸と比較して若干の炎症が認められたものの、 Δ SreAB および Δ SreABC とともに野生型と有意な炎症スコアの違いは認められず、盲腸におけるケモカインやサイトカインの発現も同程度であった (Fig 5D および 5E)。

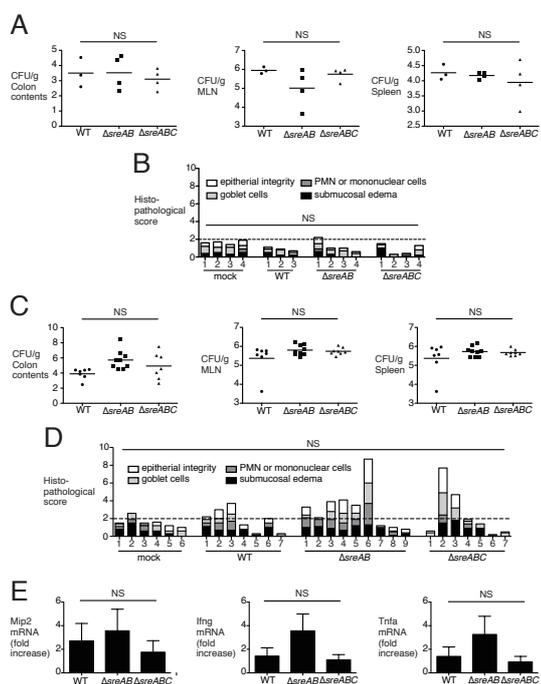


Figure 5 SreA および SreB による NF- κ B 活性化制御は *S. Typhimurium* の CBA/J マウスの感染に影響を与えない

CBA/J マウスに *S. Typhimurium* 野生株、sreAB 欠失株または sreABC 欠失株を感染させ、4日後の臓器または組織中の生菌数 (A) および盲腸の炎症スコア (B)。また、感染7日後の臓器または組織中の生菌数 (C)、盲腸の炎症スコア (D) および炎症性サイトカイン、ケモカインの発現量 (E)。NS; no statistically significant

以上、本研究では *S. Typhimurium* の III 型エフェクター SreA および SreB が zinc metalloprotease 活性により感染細胞質中で NF- κ B p65 を消化することによって NF- κ B 活性化を制御することが示唆された。また、SreC の zinc metalloprotease 活性は SreA または SreB の酵素活性よりも弱く、SreC による p65 の切断および NF- κ B 活性化制御は少なくとも *S. Typhimurium* の HeLa 細胞に対する感染には必要ないことが示された。しかしながら、SreA および SreB による NF- κ B 活性化制御の感染における役割をマウスモデルで証明するに至らなかった。

参考文献

1. Haneda, T. et al. Cell Microbiol 14, 485-499 (2012).
2. Datsenko, K. A. & Wanner, B. Proc Natl Acad Sci USA 97, 6640-6645 (2000).
3. Holden, P. & Horton, W. A. BMC Res Notes 2, 243-10 (2009).
4. Barthel, M. et al. Infect Immun 71, 2839-2858 (2003).
5. Shames, S. R. et al. Cell Microbiol 13, 1542-1557 (2011).
6. Sham, H. P. et al. Infect Immun 79, 3552-3562 (2011).
7. Pearson, J. S. Mol Microbiol 80, 219-230 (2011).
8. Muhlen, S. et al. J Biol Chem 286, 5100-5107 (2011).
9. Yen, H. et al. PLoS Pathog 6, e1001231 (2010).
10. Ramos-Marquès, E. et al. virulence 8, 719-740 (2017).
11. Sun, H. et al. PLoS Pathog 12, e1005484-29 (2016).

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1件)

①Mayuka Fujimoto, Ryosuke Goto, Takeshi Haneda, Nobuhiko Okada, and Tsuyoshi Miki *Salmonella* Typhimurium CpxRA two-component system contributes to gut colonization in *Salmonella*-induced colitis Infection and Immunity (査読あり) 2018

[学会発表] (計4件)

①松田茂樹、羽田健、岡田信彦 サルモネラ T3SS-1 非依存的炎症に関与するエフェクターの同定 第91回日本細菌学会総会(福岡) 2018. 3. 27-29

②羽田健 サルモネラ NF- κ B 制御エフェクターの機能解析 第100回日本細菌学会関東支部総会(東京) 2017. 9. 28-29

③松田茂樹、羽田健、岡田信彦 サルモネラ T3SS-1 非依存的炎症に関与するエフェクターの同定 第20回北里大学微生物アカデミー(十和田) 2017. 8. 24-25

④羽田健、竹村桃、岡田信彦 Modulation of NF- κ B activation by *Salmonella* effectors 第90回日本細菌学会総会(仙台) 2017. 3. 19-21

[図書] (計1件)

①岡田信彦、羽田健 サルモネラ III 型エフ

エクターによる炎症抑制機構 アレルギーの臨床 36: 60-65 2016

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/microbiology/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

羽田 健 (HANEDA, Takeshi)

北里大学・薬学部・微生物学教室・講師

研究者番号: 00348591