

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10019

研究課題名(和文) 腸管出血性大腸菌毒素SubABによる自然免疫抑制を介した病原性発現機構の解明

研究課題名(英文) Molecular analysis for pathogenesis of SubAB produced by Enterohemorrhagic Escherichia coli through the inhibitory effects on host innate immunity

研究代表者

津々木 博康 (Tsutsuki, Hiroyasu)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教

研究者番号：40586608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Subtilase cytotoxin(SubAB)は、腸管出血性大腸菌(EHEC)が産生する毒素であり、宿主に小胞体ストレスを介した細胞毒性を示す。本研究では、これまでほとんど分かっていなかった宿主自然免疫に及ぼすSubABの影響を解析した。その結果、マクロファージによるIL-1の産生、およびインフラマソームの活性化をSubABが抑制することを見出した。さらに、マウス感染モデルを用い解析を行った結果、SubABはマウス糞便中の生菌数を有意に増加させた。以上の結果から、SubABが宿主の自然免疫応答を抑制することでEHECの定着を促進する因子であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸管出血性大腸菌(EHEC)の主な病原因子は志賀毒素であり、血清型O157が最も知られているが、O111やO104など様々な血清型のEHECも集団食中毒を起こしている。近年、新たな毒素SubABを産生するO113などが臨床患者から検出される事例が増加している。これまでEHEC感染病態におけるSubABの役割は不明であり、制御法は開発されていない。本研究提案は、EHEC感染病態におけるSubABの役割を解明することで、新たな治療戦略の立案に役立つ。未知の炎症機構の発見にも繋がり、細菌学研究にとどまらず、病態生理・感染症学分野を含む臨床応用研究領域に全く新しい知見を与えることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Subtilase cytotoxin (SubAB), a toxin produced by Enterohemorrhagic Escherichia coli, induces cytotoxicity through Endoplasmic reticulum (ER) stress. Here we investigated the molecular mechanisms of inhibitory effects of SubAB on host innate immunity. We found that SubAB inhibited IL-1 production and inflammasome activation in macrophages. As a result of mouse infection model, SubAB increased the number of pathogenic bacteria in mouse feces. These data suggested that SubAB enhance EHEC colonization through inhibition of host innate immunity.

研究分野：細菌学

キーワード：腸管出血性大腸菌 Subtilase cytotoxin 自然免疫 インフラマソーム 小胞体ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 腸管出血性大腸菌と病原因子について

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症において、これまで病原因子として志賀毒素 (Stx) のみが重要視され、その病原性を制御するために多くの研究が行われてきた。しかし、欧州における O104 株の事例 (2011 年) では Stx 産生菌が定着因子を有することで病原性が亢進することが示唆された。このように、Stx だけでなく、他の病原因子が関与することで EHEC の病原性が高まることが示唆されており、そのような病原因子の同定と機能解析は EHEC 感染における予防と治療のために急務とされている。

(2) Subtilase cytotoxin (SubAB) について

SubAB はオーストラリアにおいて溶血性尿毒症症候群 (HUS) など合併症を伴う集団食中毒を引き起こした EHEC O113 株が産生する新規の毒素として同定された。SubAB は、その作用として小胞体 (ER) に存在するシャペロン蛋白質 BiP を切断することで細胞に ER ストレスを与え、細胞死を誘導する^{1,2)}。また、SubAB はマウスに対して、腸管出血を伴う致死を誘導する³⁾ことから、EHEC の重要な病原因子と考えられる。日本でも EHEC O113 株が検出されており、今後集団食中毒を引き起こす可能性がある EHEC O113 株およびその病原因子として SubAB が重要視されている。しかしながら、EHEC 感染病態における SubAB の役割は不明であり、その機能解明は新興感染症の予防や治療戦略構築のために重要な課題である。これまで SubAB の細胞致死活性を明らかにするなかで、SubAB が大腸菌の宿主免疫機構回避に寄与することを見出した⁴⁾。そこで SubAB が毒素としての細胞致死作用のみならず、エフェクター様の因子として宿主の自然免疫を破綻させ、EHEC の病原性を亢進するのではないかと考えるに至った。

2. 研究の目的

本研究では、SubAB が宿主自然免疫、特に炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) -1 β 、IL-18 の成熟に関わるインフラマソームの活性化に及ぼす SubAB の影響を解析することを目的とし、マウスマクロファージ細胞株を用いた実験系を構築し、その詳細な分子機序の解明を行った。さらにマウス感染モデルを樹立し腸管細菌感染病態において SubAB がどのような役割を担っているのか、その分子基盤を明らかにし、当該感染症の新しい診断・治療法および重症化抑制に向けた研究を推進した。

3. 研究の方法

(1) SubAB によるインフラマソーム抑制に関わるシグナル伝達経路の同定: マウスマクロファージ細胞株 J774.1 細胞に EHEC O113 株感染、あるいはリコンビナント SubAB 存在下で LPS 処理を行った。一定時間処理の後、培養上清中の IL-1、IL-18 を ELISA 法にて測定した。また、培養上清中の caspase-1 および caspase-11 の活性化を SDS-PAGE とウェスタンブロット (WB) にて解析した。細胞を可溶化し WB にて各種シグナル伝達関連タンパク質の発現、リン酸化などを評価した。インフラマソームの活性化を評価するため、NLRP3 と caspase-1 による複合体形成を免疫沈降にて解析し、SubAB の影響を調べた。

(2) SubAB によるインフラマソーム抑制に関連する ER ストレスセンサー蛋白質経路の同定: J774.1 細胞に siRNA をトランスフェクションし、ER ストレスセンサーを遺伝子ノックダウンし、どのセンサータンパク質が SubAB のインフラマソーム抑制シグナルに関与するか評価した。また、阻害剤を用いた解析を併せて行った。

(3) SubAB 産生菌を用いたマウス感染モデルの構築: マウス感染実験に用いるため、組換え SubAB を一過性に発現かつマウスのみ感染する大腸菌様細菌モデルを作製した。SubAB 遺伝子、あるいは不活性変異体 SubAB (mSubAB) 遺伝子を *Citrobacter rodentium* に導入し、一過性 SubAB 産生菌および mSubAB 産生菌を作製した。これらの菌は、PBS に懸濁し、C57BL/6 マウスに経口投与した。

4. 研究成果

(1) IL-1 産生抑制機構

O113 SubAB 破壊株を J774.1 細胞に 16 時間感染させ、回収した培養上清を ELISA にて、解析したところ、IL-1、IL-18 の産生が認められた。一方、O113 野生株を感染させた細胞では O113 SubAB 破壊株を感染させた細胞と比べて IL-1、IL-18 の放出が有意に抑制された。これらの結果から、SubAB が O113 感染における IL-1 および IL-18 産生を抑制することが明らかとなった。

(2) NLRP3 インフラマソームの活性化抑制機構

O113 SubAB 破壊株を J774.1 細胞に感染させ、培養上清を WB にて解析したところ、IL-1 や IL-18 の成熟に必須である caspase1 が活性化され、活性型 caspase1 (p20) が検出された。SubAB はこの活性型 caspase1 を減少させた。またそのメカニズムとして SubAB が ER ストレスセンサータンパク質に依存した ER ストレス応答を介して caspase11 の活性化を抑制することが示唆された。さらに、免疫沈降の結果、インフラマソーム複合体構成因子の一種である NLRP3 と、caspase1

の結合が SubAB によって阻害された。また、ER ストレスセンサー蛋白質の阻害剤を処理すると、SubAB による IL-1 の産生阻害の回復が認められた。これらの結果から、SubAB が ER ストレスを誘導し、マクロファージのインフラマソームの活性化を抑制することが培養細胞を用いた解析で明らかとなった。

(3) マウス感染モデルを用いた SubAB の解析

腸管病原性細菌感染病態において SubAB が宿主の自然免疫を抑制するかはこれまで不明であった。そこで本研究ではマウス感染モデルを樹立し、*in vivo*における SubAB の機能解析を試みた。SubAB および mSubAB 産生菌をマウスに経口投与した結果、PBS 投与群 (Mock)、mSubAB 産生菌投与群と比べ、SubAB 産生菌投与群において 7 日目以降、有意な体重減少が観察された。投与 15 日目までに SubAB 産生菌投与群すべてのマウスにおいて 20%の体重減少 (人道的エンドポイント) が観察された。SubAB 産生菌を投与したマウスでは大腸において感染日数に依存して BiP の切断が観察されたことから、マウス大腸において SubAB が酵素活性を示すことが確認された。投与 11 日目のマウス糞便中の生菌数を解析したところ、SubAB 産生菌を投与したマウス群は他の群に比べて糞便中の生菌数が有意に高かった。大腸における IL-18 の産生は SubAB 産生菌を投与したマウス群において抑制されていた。非産生菌投与群と mSubAB 産生菌投与群では大腸において IL-1 および IL-18 の成熟に必要な caspase1 が活性化され、活性型 caspase1 (p20) が検出された。しかしながら SubAB 産生菌投与群では p20 のバンドが検出されなかった。以上の結果から、SubAB が *in vivo*においてもインフラマソームの活性化を抑制することが考えられた。グラム陽性菌の孔形成毒素がインフラマソームを活性化するという報告があるが⁶⁾、インフラマソームを抑制する細菌毒素は我々が知る限り報告がない。インフラマソームの活性化は病原微生物の感染によって誘導され、多くの場合、菌の排除に重要な宿主防御機構である。SubAB によるインフラマソームの活性化阻害は細菌による新たな生存戦略と考えられる。本研究では、SubAB による自然免疫機構の抑制に関する知見を得たが、より広範な宿主免疫応答、すなわち獲得免疫など様々な宿主応答を SubAB が調節している可能性がある。SubAB が宿主の様々な感染防御機構にどのような影響を及ぼすのか、今後さらに詳細な解析を行いたい。

< 引用文献 >

- Paton, A. W. et al., (2004) J Exp Med., 200(1) :35-46
- Paton, A. W. et al., (2006) Nature, 443(7111) : 548-52
- Furukawa, T. et al., (2011) Microb Pathog 50(3-4):159-67
- Tsutsuki, H. et al., (2012) Infect Immun., 80(11):3939-51.
- Franchi, L. et al., (2012) Nature Immunology 13(4):325-32

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Zhang Tianli, Fang Jun, Tsutsuki Hiroyasu, Ono Katsuhiko, Islam Waliul, Sawa Tomohiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Synthesis of Pegylated Manganese Protoporphyrin as a Catalase Mimic and Its Therapeutic Application to Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1199 ~ 1206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00152	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 Harada Ayaka, Ichimaru Hiroaki, Kawagoe Takayuki, Tsushida Masayuki, Niidome Yasuro, Tsutsuki Hiroyasu, Sawa Tomohiro, Niidome Takuro	4. 巻 92
2. 論文標題 Gold-Treated Silver Nanoparticles Have Enhanced Antimicrobial Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 297 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20180232	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 Tsutsuki Hiroyasu, Zhang Tianli, Harada Ayaka, Rahman Azizur, Ono Katsuhiko, Yahiro Kinnoyuke, Niidome Takuro, Sawa Tomohiro	4. 巻 525
2. 論文標題 Involvement of protein disulfide isomerase in subtilase cytotoxin-induced cell death in HeLa cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1068 ~ 1073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.008	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 Harada Ayaka, Tsutsuki Hiroyasu, Zhang Tianli, Lee Ruda, Yahiro Kinnoyuke, Sawa Tomohiro, Niidome Takuro	4. 巻 68
2. 論文標題 Preparation of Biodegradable PLGA-Nanoparticles Used for pH-Sensitive Intracellular Delivery of an Anti-inflammatory Bacterial Toxin to Macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 363 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00917	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 該当する

1. 著者名 Tsutsuki Hiroyasu, Kasamatsu Shingo, Kunieda Kohei, Ida Tomoaki, Sawa Tomohiro, Sasakawa Nobuyuki, Akaike Takaaki, Ihara Hideshi	4. 巻 526
2. 論文標題 8-Nitro-cGMP modulates exocytosis in adrenal chromaffin cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 225 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.045	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 Yahiro Kinnosuke, Nagasawa Sayaka, Ichimura Kimitoshi, Takeuchi Hiroki, Ogura Kohei, Tsutsuki Hiroyasu, Shimizu Takeshi, Iyoda Sunao, Ohnishi Makoto, Iwase Hirotarō, Moss Joel, Noda Masatoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Mechanism of inhibition of Shiga-toxigenic Escherichia coli SubAB cytotoxicity by steroids and diacylglycerol analogues	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 4:22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-017-0007-4	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 該当する

1. 著者名 Ichimaru Hiroaki, Harada Ayaka, Yoshimoto Soichiro, Miyazawa Yuta, Mizoguchi Daigou, Kyaw Kaung, Ono Katsuhiko, Tsutsuki Hiroyasu, Sawa Tomohiro, Niidome Takuro	4. 巻 34
2. 論文標題 Gold Coating of Silver Nanoplates for Enhanced Dispersion Stability and Efficient Antimicrobial Activity against Intracellular Bacteria	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 10413 ~ 10418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.8b00540	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 Khan Shahzada, Fujii Shigemoto, Matsunaga Tetsuro, Nishimura Akira, Ono Katsuhiko, Ida Tomoaki, Ahmed Khandaker Ahtesham, Okamoto Tatsuya, Tsutsuki Hiroyasu, Sawa Tomohiro, Akaike Takaaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Reactive Persulfides from Salmonella Typhimurium Downregulate Autophagy-Mediated Innate Immunity in Macrophages by Inhibiting Electrophilic Signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1403 ~ 1413.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2018.08.007	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 該当する

1. 著者名 Sawa Tomohiro, Ono Katsuhiko, Tsutsuki Hiroyasu, Zhang Tianli, Ida Tomoaki, Nishida Motohiro, Akaike Takaaki	4. 巻 72
2. 論文標題 Reactive Cysteine Persulphides: Occurrence, Biosynthesis, Antioxidant Activity, Methodologies, and Bacterial Persulphide Signalling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv Microb Physiol.	6. 最初と最後の頁 1~28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ampbs.2018.01.002	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 Zhang Tianli, Ono Katsuhiko, Tsutsuki Hiroyasu, Ihara Hideshi, Islam Waliul, Akaike Takaaki, Sawa Tomohiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Enhanced Cellular Polysulfides Negatively Regulate TLR4 Signaling and Mitigate Lethal Endotoxin Shock	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2019.02.003	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 Harada Ayaka, Ichimaru Hiroaki, Kawagoe Takayuki, Tsushida Masayuki, Niidome Yasuro, Tsutsuki Hiroyasu, Sawa Tomohiro, Niidome Takuro	4. 巻 92
2. 論文標題 Gold-Treated Silver Nanoparticles Have Enhanced Antimicrobial Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 297~301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20180232	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15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、八尋 錦之助、小野 勝彦、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、野田 公俊、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌毒素Subtilase cytotoxinが誘導する自然免疫抑制シグナルの解析
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 津々木 博康、張 田力、小野 勝彦、八尋 錦之助、居原 秀、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌毒素SubABによる自然免疫抑制を介した病原性発現機構の解析
3. 学会等名 第19回日本NO学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、八尋 錦之助、小野 勝彦、伊豫田 淳、大西 真、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌毒素Subtilase cytotoxinの病原性発現におけるレドックス調節機構
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 津々木博康、張 田力、八尋 錦之助、小野 勝彦、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 Subtilase cytotoxinによる宿主自然免疫抑制を介した病原性発現機構の解析
3. 学会等名 第19回分子予防環境医学研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、八尋 錦之助、小野 勝彦、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、野田 公俊、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 マウス感染モデルを用いた腸管出血性大腸菌毒素Subtilase cytotoxinの機能解析
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、小野 勝彦、八尋 錦之助、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、赤池 孝章、野田 公俊、澤 智裕
2. 発表標題 Subtilase cytotoxin (SubAB)による宿主の自然免疫抑制機構の解析
3. 学会等名 第65回トキシシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津々木 博康
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌毒素Subtilase cytotoxinによる宿主自然免疫抑制機構の解明
3. 学会等名 第27回内毒素LPS研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、八尋 錦之助、小野 勝彦、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌毒素Subtilase cytotoxinによるNLRP3インフラマソームの活性化抑制機構
3. 学会等名 第71回日本細菌学会九州支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsutsuki H., Zhang T., Ono K., Ihara H., Akaike T., Sawa T.
2. 発表標題 PROTECTION OF MICE AGAINST LETHAL ENDOTOXIN SHOCK BY NOVEL PERSULFIDE DONORS BASED ON N-ACETYL-L-CYSTEINE.
3. 学会等名 10th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、小野 勝彦、八尋 錦之助、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、野田 公俊、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌が産生する毒素Subtilase cytotoxinによるNLRP3インフラマソームの活性化抑制機構
3. 学会等名 第17回日本NO学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、小野 勝彦、八尋 錦之助、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、野田 公俊、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌毒素Subtilase cytotoxinによる小胞体ストレスを介したNLRP3インフラマソームの活性化抑制機構
3. 学会等名 第28回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 津々木博康、張 田力、小野 勝彦、八尋 錦之助、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、赤池 孝章、野田 公俊、澤 智裕
2. 発表標題 Subtilase cytotoxin (SubAB)による小胞体ストレスを介したNLRP3インフラマソーム抑制機構の解析
3. 学会等名 第64回トキシシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、八尋 錦之助、小野 勝彦、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 マウス感染モデルを用いた腸管出血性大腸菌毒素Subtilase cytotoxinの機能解析
3. 学会等名 第 70 回 日本細菌学会九州支部総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 津々木博康、張 田力、八尋 錦之助、小野 勝彦、伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、野田 公俊、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 マウス感染モデルを用いた腸管出血性大腸菌毒素Subtilase cytotoxinの解析
3. 学会等名 第17回分子予防環境医学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津々木 博康、張 田力、八尋 錦之助、小野 勝彦、 伊豫田 淳、勢戸 和子、大西 真、野田 公俊、赤池 孝章、澤 智裕
2. 発表標題 Functional in vivo analysis of Subtilase cytotoxin by means of murine infection model
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 津々木博康、澤 智裕、居原 秀	4. 発行年 2018年
2. 出版社 公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団/医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 生体の科学 (特集 タンパク質・核酸の分子修飾)	

〔産業財産権〕

〔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
連携研究者	澤 智裕 (Sawa Tomohiro) (30284756)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授 (17401)	

