

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07548

研究課題名(和文)バルトネラ由来新規分泌タンパク質BafAによる血管新生促進機構の解明と創薬応用

研究課題名(英文) Mechanism of BafA-induced angiogenesis and its application to drug discovery

研究代表者

塚本 健太郎 (Tsukamoto, Kentaro)

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：80434596

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、バルトネラ属細菌に特徴的に見られる血管新生亢進作用のメカニズムを解明するため、菌が分泌する細胞増殖因子BafAの機能解析を行った。BafAの組換えタンパク質を大腸菌発現系で作製して活性を調べたところ、BafAはヒトの血管内皮増殖因子の受容体であるVEGFR2に結合することで下流の細胞増殖シグナルを活性化することがわかった。また、細胞増殖促進作用だけでなく、動物個体レベルにおいて血管新生を促進する作用があることも明らかにした。BafAはバルトネラ属細菌の多くに共通して存在しており、本属菌を特徴付ける重要な因子であるといえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

バルトネラ感染症においてしばしばみられる血管増殖性病変に関して、血管新生を促す菌由来因子の存在が長年指摘されていたがその実体は不明であった。本研究によりこの因子がBafAであることを突き止め、その作用機序まで明らかにすることができた。これらの成果は、バルトネラ属細菌の感染性・病原性についての理解を深めることに繋がる。また、BafAは細菌由来としては初めて発見された血管新生因子であり、細菌学分野だけでなく血管関連の基礎研究から再生医療や血管新生療法で用いる治療薬としての創薬応用も期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the function of BafA, a mitogenic factor secreted by Bartonella spp., to elucidate the mechanism of the angiogenesis induced by Bartonella infection. Recombinant BafA proteins activated downstream cell proliferation signals by binding to VEGFR2, one of the receptors for human vascular endothelial growth factor. In addition to the activity to promote endothelial cell proliferation, BafA was also shown to induce angiogenesis in vivo. Most Bartonella species harbor the gene encoding BafA, suggesting that BafA is an important factor in characterizing this genus Bartonella.

研究分野：細菌学

キーワード：バルトネラ Bartonella 猫ひっかき病 細菌性血管腫 BafA オートトランスポーター 血管新生 血管内皮細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) バルトネラ属細菌はグラム陰性好気性の小桿菌であり、*Bartonella henselae* (猫ひっかき病)、*B. quintana* (塹壕熱)、*B. bacilliformis* (カリオン熱)の3菌種がヒトの病原細菌として重要である。これらの菌はヒトに感染すると、標的細胞である血管内皮細胞に侵入し細胞増殖を促進させ、感染部位の血管新生を惹起する。実際、猫ひっかき病では菌の感染部位に血管の異常な増生が見られる。また、エイズなどの免疫不全患者が*B. henselae*や*B. quintana*に感染すると細菌性血管腫や肝臓紫斑病などの血管増殖性疾患を発症する。こうした血管内皮細胞に対する細胞増殖促進能および血管新生促進能は病原性バルトネラに極めて特徴的な性質であり、他の細菌で同様の性質は見られない。血管内皮細胞を増殖させることは、菌にとって自身の増殖の場を広げることに繋がり(バルトネラ属細菌は通性細胞内寄生菌である)感染宿主内での菌の増殖や病原性にも大きく寄与している。従って、バルトネラ属細菌の病原性に関する研究では血管内皮細胞に対する増殖促進機序に焦点を当てたものが多い。この細胞増殖促進の作用機序についてはこれまでの研究から、マクロファージからの血管増殖因子(VEGFやサイトカイン)の産生亢進、型分泌装置およびエフェクタータンパク質によるアポトーシス抑制、菌が分泌する何らかの分子による直接作用、が考えられている。については分子レベルで解析が進んでおり既に多くの研究報告がある。一方、の菌由来細胞増殖因子については分子の特定に至った報告はなかった。

(2) 我々はこれまでに*B. henselae*についてゲノムワイドな探索を行い、血管内皮細胞の増殖を促進させるために必須となる遺伝子を見いだした。続いて、この遺伝子がコードするタンパク質“BafA”を精製し、BafAタンパク質自体に直接血管内皮細胞を増殖させる活性があることを明らかにした。菌由来血管内皮細胞増殖因子は約20年前から存在が指摘されつつも実体が掴めていなかったが、世界で初めてその特定に成功したといえる。

(3) BafAは配列情報からオートトランスポーター(V型分泌装置)であると推測された。オートトランスポーターにはN末端領域のパッセンジャードメインが菌体外に分泌されて生理活性を示すものがあり、BafAも同様と考えられる。実際、BafAではパッセンジャードメインに相当するN末端約500残基が細胞増殖促進活性を持つ。しかし、この領域にヒト血管内皮増殖因子(VEGF)などとの相同性はなく、類似するタンパク質も他にない。このことから、BafAには特有の細胞増殖促進機構が備わっている可能性があるが、その作用の詳細は関与する宿主因子も含めてわかっていなかった。また、高病原性である*B. bacilliformis*の血管内皮細胞に対する増殖促進能は*B. henselae*よりも高いことから、BafAの分泌量や活性の強さは病原性に直接関わると予想されるが、推測の域をでていない。病原性との関連性を明らかにするためには、BafAが菌の細胞への付着・侵入過程にどの程度寄与し、病原性に影響するのか実験的に証明する必要がある。一方で、BafAの細胞増殖促進作用は創薬に応用できる可能性があるが、作用機序や分子動態が不明の現状では有用性や安全性を評価することができない。バルトネラ感染症におけるBafAの病原因子としての位置付けを明確にし、加えて、細菌由来有用物質として応用利用の可能性を拡げていくためにも、BafAの作用機序の解明は必要不可欠といえる。

2. 研究の目的

本研究では、BafAの血管内皮細胞に対する増殖促進機構の解明し、病原性との関連を明確にすることを目的とした。さらに、細胞レベルと動物個体レベルの両方でBafAの標的特異性、有効性を評価し、BafAを有効成分とした新たな血管新生促進剤の開発に繋げることを目指した。そのための具体的な実施項目として下記の(1)~(4)を設定した。

- (1) BafAによって活性化される血管内皮細胞内シグナルの解明と細胞表面受容体の同定
- (2) BafAの活性部位の特定および菌の細胞侵入能との関連性の明確化
- (3) BafAの細胞特異性・宿主特異性の決定、動物個体を用いた活性評価
- (4) *B. bacilliformis*のBafAオルソログの特定および活性評価

本研究以前のバルトネラ属細菌の病原性に関する研究は、型分泌装置、エフェクタータンパク質、アドヘシンなど既に同定された分子を対象としたものが主流であった。一方で新規の病原因子はこれまで10年以上報告されていなかった。特に菌が分泌する細胞増殖因子は長年不明とされてきた。申請者が発見したBafAは、こうした停滞しつつあるバルトネラ研究の現状を打破する為の起爆剤となる研究材料である。また、BafAは新たな虚血性疾患治療薬の開発に繋がる将来性をもつ。従って、本研究の成果は細菌学の範疇にとどまらず、血管研究分野や心血管関連疾患の医療にも波及していくことが期待できる。

3. 研究の方法

(1) BafAによって活性化される血管内皮細胞内シグナルの解明と細胞表面受容体の同定
血管内皮細胞の生存・増殖に関わる主要なシグナル伝達経路としてPI3K/Akt経路、Ras/Raf/MEK/ERK経路がある。BafA処理した細胞について上記パスウェイ構成分子の活性化

(リン酸化レベル) を調べ、またこれらの阻害剤が BafA の作用に及ぼす影響について調べた。細胞表面受容体については、BafA に相互作用する蛋白質を共免疫沈降法で調べた。また、受容体候補分子が見つかった後は、表面プラズモン共鳴により直接の相互作用を調べ、また、該当分子のノックダウンや抗体による阻害実験によって BafA に対する細胞応答が変化することを確認した。

(2) BafA の活性部位の特定および菌の細胞侵入能との関連性の明確化

BafA の欠失変異体が大腸菌発現系により作製し、活性に必須な領域の特定を試みた。また、BafA の分子内には付着因子の相同ドメインがあることから、血管内皮細胞への付着や細胞侵入にも関与する可能性がある。そこで、*B. henselae* の野生型株および BafA 破壊株について血管内皮細胞への細胞侵入性について調べた。

(3) BafA の細胞特異性・宿主特異性の決定、動物個体を用いた活性評価

ヒト臍帯静脈内皮細胞の他、ヒトの他組織由来細胞やマウス由来細胞を用いて BafA の細胞特異性について検討した。また、動物個体レベルで BafA が血管新生作用を示すかどうかマウスを用いたマトリゲルプラグアッセイにより評価した。

(4) *B. bacilliformis* の BafA オルソログの特定および活性評価

南米高地のバルトネラ感染症であるカリオン病の原因菌 *B. bacilliformis* にも BafA のオルソログが存在するかどうか調べた。また、そのリコンビナントタンパク質を作製して、血管内皮細胞に対する増殖促進作用、管腔構造形成作用、および VEGFR2 シグナルの活性化について検討した。

4. 研究成果

(1) BafA によって活性化される血管内皮細胞内シグナルの解明と細胞表面受容体の同定

BafA をヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に作用させ、経時的に MEK1/2、ERK1/2、Akt のリン酸化レベルを調べた結果、VEGF 処理した細胞と同様に MEK および ERK のリン酸化は確認されたが、Akt はリン酸化されなかった (図 1)。BafA 処理した細胞と VEGF 処理した細胞ではこれらシグナル分子の挙動が極めて類似していたため、その上流にある受容体分子も共通しているのではないかと推測し、VEGF 受容体の一つである VEGFR2 のリン酸化も調べたところ、BafA 処理によって VEGFR2 のリン酸化されることがわかった。そこで次に、MEK 阻害剤 U0126、VEGFR2 阻害剤の Ki8751 を前処理した HUVEC に BafA を作用させたところ、いずれの阻害剤を処理した細胞でも BafA による細胞増殖促進効果が減弱した。さらに VEGFR2 をノックダウンさせた細胞や抗 VEGFR2 抗体を処理した細胞でも BafA の効果が低下した。また、BafA 処理した細胞のライセートから抗 His タグ抗体を用いて免疫沈降を行った結果、His 付加した BafA に付随して VEGFR2 が共沈した (図 2)。さらに BafA と VEGFR2 の分子同士が、直接相互作用するかどうか、表面プラズモン共鳴によって調べた結果、BafA は VEGFR2 に結合し、その親和性は VEGF よりも高いことがわかった。以上のことから、BafA は受容体である VEGFR2 に結合し、それによって下流の細胞増殖シグナルである MEK/ERK 経路を活性化することが明らかとなった。

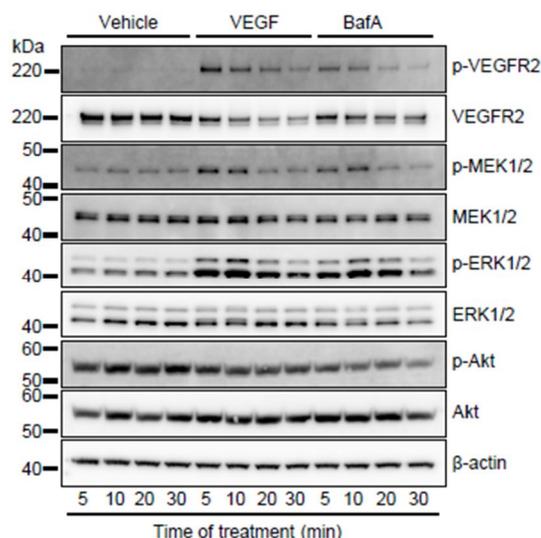


図 1. BafA による VEGFR2-ERK シグナルのリン酸化
BafA を HUVEC に処理した後、細胞を回収し、ウェスタンブロットティングで VEGFR2、MEK1/2、ERK1/2、Akt のおよび ERK1/2 のリン酸化レベルを調べた。BafA 処理によって VEGF 処理と同様に VEGFR2、MEK1/2、および ERK1/2 のリン酸化 (p-) がみられたが、Akt のリン酸化レベルはいずれの処理によっても変化しなかった。

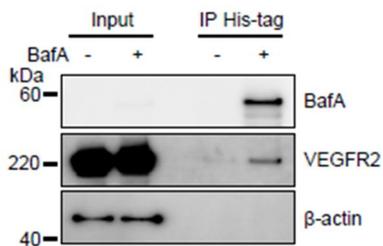


図 2. BafA と VEGFR2 の共免疫沈降

BafA を HUVEC に処理した後、細胞を溶解し、抗 His タグ抗体ビーズを用いて免疫沈降を行った。N 末端に His タグが付加された BafA と共に VEGFR2 のバンドが見られたことから、BafA と VEGFR2 が結合していることが示唆された。

(2) BafA の活性部位の特定および菌の付着能・細胞侵入能との関連性の明確化

BafA が示す細胞増殖促進作用に分子内のどの領域が必須であるか調べるため、複数の欠失変異体を作製し、それらの HUVEC に対する作用を調べた。その結果、BafA のパッセンジャードメインのうち、N 末端および C 末端のいずれも約 100 残基欠失させることで HUVEC に対する増殖促進効果が消失した。また、BafA の有無によって菌の細胞侵入性が変わるかどうか調べた結果、野生型株と BafA 破壊株では HUVEC への菌の添加 24 時間後の細胞内に侵入した菌数に差がないことが示された。今回の結果では、BafA の細胞侵入性への影響がみられなかったが、付着性やより短時間での細胞内菌数をさらに検討する必要があると思われる。

(3) BafA の細胞特異性・宿主特異性の決定、動物個体を用いた活性評価

BafA が HUVEC 以外の細胞に増殖促進効果を示すかどうか検討した結果、HeLa229、CHO-K1、MRC-5、HEK293、MS1、bEnd.3 のいずれの細胞株に対しても増殖促進効果を示さなかった (HeLa229、CHO-K1、MRC-5 の結果を図 3 に示す)。また、BafA の受容体結合特異性について調べた結果、ヒト VEGFR2 以外にマウス VEGFR2 にも結合することが示された。以上のことから、BafA は VEGFR2 が発現している血管内皮細胞に特異的に作用することが示唆された。次に、動物個体レベルで BafA が血管新生を誘導するかどうかマトリゲルプラグアッセイで検討した結果、BafA を含有させたマトリゲルをマウス皮下に移植すると血管新生が惹起され、マトリゲル内のヘモグロビン含量が有意に増加した。

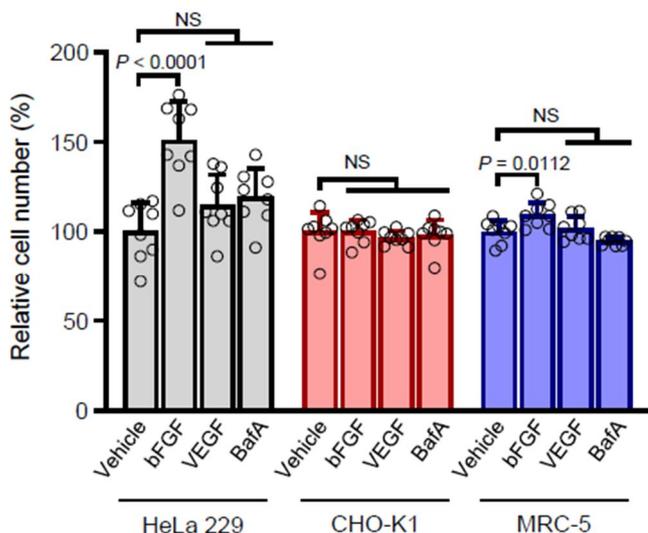


図3. BafAの細胞特異性

bFGF、VEGF、BafAを種々の細胞株に作用させて、細胞数をカウントして細胞増殖促進作用を評価した。bFGFがHeLa229細胞に対して活性を示したが、BafAはいずれの細胞に対しても作用を示さなかった。

(4) *B. bacilliformis* のゲノム中に BafA をコードする遺伝子が存在するかどうか調べたところ、*B. henselae* 由来 BafA と約 30%の相同性を示す 2 つのオートトランスポーター遺伝子が見つかった。いずれもリコンビナントタンパク質を作製して活性を調べたところ、下流側のオートトランスポーターに *B. henselae* 由来のものと同様に血管内皮細胞の増殖を促進させる活性があり (図 4) その分子機序としてはヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) の受容体の一つである VEGFR2 を介した細胞内シグナル伝達経路を活性化させることがわかった。ただし、その活性の強さは *B. henselae* 由来 BafA よりも弱く、この要因は VEGFR2 への結合親和性の低さにあることが明らかになった。

本研究により、BafA のもつ血管内皮細胞に特異的な細胞増殖促進作用および血管新生誘導作用について、細胞表面受容体を特定しその分子機序を明らかにすることができた。BafA は単独で血管新生を惹起することから、バルトネラ感染症にみられる血管増殖性病変の形成において主要な役割を担っていることが示唆される (Tsukamoto et al. Nature Communications. 2020)。一方、BafA の有無は菌の生存や細胞内侵入には影響しなかったことから、菌が感染し定着する

際の役割は低いことが示唆された。また、BafA をコードする遺伝子は *Bartonella* 属の細菌に広く保存されており、そのうち *B. bacilliformis* について BafA オルソログを特定し、活性の差異を明らかにした (Tsukamoto et al. mSphere. 2022)。*Bartonella* 属細菌がもつこれら BafA ファミリータンパク質はいずれも VEGFR2 を介して作用するが、その結合様式の詳細まではわかっていない。今後、BafA がどのようにして VEGFR2 を認識し活性化するのか、各種変異体の作製や構造生物学的な手法を用いて解析を進めて行く予定である。

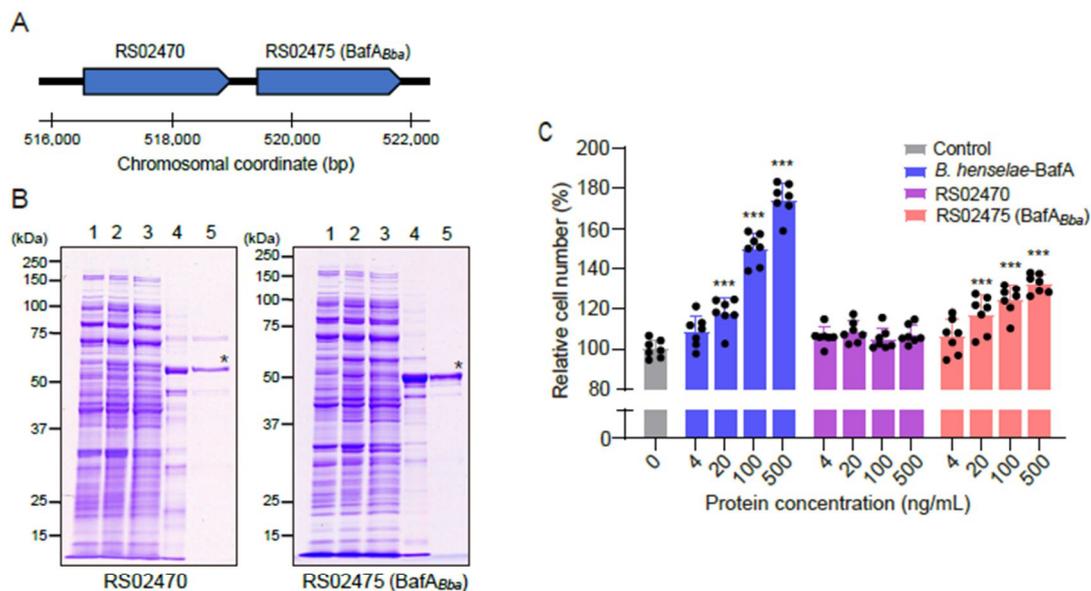


図 4. *B. bacilliformis* 由来 BafA (BafA_{Bba}) の同定および血管内皮細胞に対する細胞増殖促進活性

(A) *B. bacilliformis* ゲノム中の BafA 候補遺伝子。*B. bacilliformis* のゲノム内には *B. henselae* 由来 BafA に相同的な配列をもつ 2 つの遺伝子 (RS02475 と RS02470) が見つかると、下流側の RS02475 が活性を保持していた (= BafA_{Bba})。 (B) 大腸菌発現系による組換えタンパク質の作製。レーン 1, 全菌体画分 (発現誘導前) ; レーン 2, 全菌体画分 (発現誘導後) ; レーン 3, 菌体ライセート ; レーン 4, Ni アフィニティークロマトグラフィー溶出画分 ; レーン 5, ゲル濾過クロマトグラフィー溶出画分。 (C) 血管内皮細胞に対する細胞増殖促進活性。RS02475 の添加では濃度依存的な細胞増殖が見られた (***, $P < 0.001$)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Tsukamoto Kentaro, Shinzawa Naoaki, Kawai Akito, Suzuki Masahiro, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Yamaguchi Hisateru, Kameyama Toshiki, Inagaki Hidehito, Kurahashi Hiroki, Horiguchi Yasuhiko, Doi Yohei	4. 巻 11
2. 論文標題 The Bartonella autotransporter BafA activates the host VEGF pathway to drive angiogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3571
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-17391-2	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 Teruya Shihono, Hiramatsu Yukihiro, Nakamura Keiji, Fukui-Miyazaki Aya, Tsukamoto Kentaro, Shinoda Noriko, Motooka Daisuke, Nakamura Shota, Ishigaki Keisuke, Shinzawa Naoaki, Nishida Takashi, Sugihara Fuminori, Maeda Yusuke, Horiguchi Yasuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Bordetella Dermonecrotic Toxin Is a Neurotropic Virulence Factor That Uses CaV3.1 as the Cell Surface Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e03146-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/mBio.03146-19	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 Kohda Tomoko, Tsukamoto Kentaro, Torii Yasushi, Kozaki Shunji, Mukamoto Masafumi	4. 巻 64
2. 論文標題 Translocation domain of botulinum neurotoxin A subtype 2 potently induces entry into neuronal cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 502-511
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1348-0421.12796	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 Tsukamoto Kentaro, Kumadaki Kayo, Tatematsu Kaoru, Suzuki Natsumi, Doi Yohei	4. 巻 7
2. 論文標題 The Passenger Domain of Bartonella bacilliformis BafA Promotes Endothelial Cell Angiogenesis via the VEGF Receptor Signaling Pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 e0008122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/msphere.00081-22	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 Kawai Akito, Suzuki Masahiro, Tsukamoto Kentaro, Minato Yusuke, Doi Yohei	4. 巻 65
2. 論文標題 Functional and Structural Characterization of Acquired 16S rRNA Methyltransferase NpmB1 Conferring Pan-Aminoglycoside Resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e0100921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.01009-21	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 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 塚本健太郎
2. 発表標題 バルトネラ由来オートトランスポーターBafA: 細菌の生存戦略に寄与する新たな病原因子
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊懷香葉、土井洋平、塚本健太郎
2. 発表標題 BartoneIIa属細菌が有する血管内皮細胞増殖促進作用の菌種間差異
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 鈴木菜つみ、熊懷香葉、土井洋平、塚本健太郎
2. 発表標題 BartoneIIa elizabethae由来血管新生因子の同定
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 塚本健太郎、土井洋平
2. 発表標題 Bartonella henselaeが産生するオートトランスポーター-BafAの血管内皮増殖促進機構
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 塚本健太郎
2. 発表標題 細菌が産生する血管新生因子の発見とその実用化に向けた検討
3. 学会等名 第52回藤田学園医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木菜つみ、土井洋平、塚本健太郎
2. 発表標題 細菌性血管腫起因菌バルトネラ・エリザベセイの血管内皮細胞に対する作用
3. 学会等名 第52回藤田学園医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木匡弘、塚本健太郎、港雄介、土井洋平
2. 発表標題 細菌膜タンパク質に由来する菌体遊離性病原因子
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 塚本健太郎, 河合聡人, 鈴木匡弘, 堀口安彦, 土井洋平
2. 発表標題 BafA, a novel Bartonella secreted protein, promotes endothelial cell angiogenesis.
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 塚本健太郎, 河合聡人, 鈴木匡弘, 木戸屋浩康, 高倉伸幸, 堀口安彦, 土井洋平
2. 発表標題 Bartonella感染症の病態形成に寄与する新規病原因子の同定
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本健太郎, 河合聡人, 鈴木匡弘, 堀口安彦, 土井洋平
2. 発表標題 Bartonella henselae由来分泌タンパク質BafAの血管新生促進活性
3. 学会等名 56回日本細菌学会中部支部総会・第53会ピブリオンシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本健太郎, 河合聡人, 鈴木匡弘, 堀口安彦, 土井洋平
2. 発表標題 バルトネラ属細菌が産生する新規血管新生促進因子の同定
3. 学会等名 第66回トキシシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本健太郎, 河合聡人, 鈴木匡弘, 土井洋平
2. 発表標題 猫ひっかき病起因菌が産生する新規血管新生因子
3. 学会等名 第51回藤田学園医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本健太郎, 河合聡人, 鈴木匡弘, 堀口安彦, 土井洋平
2. 発表標題 バルトネラ属細菌由来血管新生促進因子の同定と機能解析
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊懐香葉, 土井洋平, 塚本健太郎
2. 発表標題 Bartonella属細菌が産生するBafAタンパク質ファミリーの生理活性の比較
3. 学会等名 第67回トキシシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚本健太郎
2. 発表標題 バルトネラ由来血管新生オートトランスポーターの生物活性と創薬利用の可能性
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 バルトネラ属細菌に由来するペプチド	発明者 塚本健太郎	権利者 学校法人藤田学園
産業財産権の種類、番号 特許、2022-033895	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

藤田医科大学医学部 微生物学講座・感染症科 http://www.fujita-hu.ac.jp/~microb/index.html 藤田医科大学 プレスリリース https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv0000006dd9.html

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
研究協力者	土井 洋平 (Doi Yohei)		
研究協力者	河合 聡人 (Kawai Akito)		
研究協力者	鈴木 匡弘 (Suzuki Masahiro)		
研究協力者	新澤 直明 (Shinzawa Naoaki)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	堀口 安彦 (Horiguchi Yasuhiko)		
研究協力者	木戸屋 浩康 (Kidoya Hiroyasu)		
研究協力者	高倉 伸幸 (Takakura Nobuyuki)		
研究協力者	熊懷 香葉 (Kumadaki Kayo)		
研究協力者	鈴木 菜つみ (Suzuki Natsumi)		
研究協力者	立松 薫 (Tatematsu Kaoru)		

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