

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03486

研究課題名(和文)腸管出血性大腸菌の出現機構の全容解明—制御法開発のための基盤構築

研究課題名(英文)Analysis of emerging process of enterohemorrhagic escherichia coli

研究代表者

小椋 義俊 (Yoshitoshi, Ogura)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：40363585

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：腸管出血性大腸菌(EHEC)は、志賀毒素(Stx)や3型分泌系(T3SS)など様々な病原因子を保持している。ウシが保菌動物であるが、ウシ腸内である選択圧の元に病原因子を蓄積させ出現していると考えられている。我々はその選択圧を細菌捕食性原生生物であると想定している。本研究では、ウシから経時的に大腸菌を分離して病原因子の有無を解析したところ、Stxが大腸菌のウシへの定着に役立つことを示唆する結果を得た。また、ウシの各消化管内では、大腸菌と原生生物が共存していることも明らかにした。さらに、大腸菌がウシ腸内で蓄積している遺伝子を網羅的に同定した。本成果は、EHEC出現機構の解明につながると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EHEC感染症では、牛肉やウシ糞便で汚染された野菜などが主な感染源となるが、牛生レバーの提供禁止や食肉加工工程における汚染防止対策の徹底にも拘わらず、毎年3,000人程度の感染者が発生している。EHECの予防には、ウシからEHECを排除することが最も効果的であるが、EHECがウシにほぼ無害であること、ウシのEHEC陽性率が極めて高いことなどから、抗菌薬などによる除菌は現実的ではない。本研究では、ウシ腸内でEHECが出現する機構の解明につながる成果を得た。今後さらに研究を続ける必要はあるが、将来的にはウシ腸内でEHECの出現を抑える手法を開発し、安全な食肉を提供することが可能になると期待される。

研究成果の概要(英文)：Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) harbors various virulence factors such as Shiga toxin (Stx) and type 3 secretion system (T3SS). Cattle are the main carrier of the pathogen, and it is believed that the virulence factor accumulates and emerges under selective pressure in the bovine intestine. We hypothesize the selective pressure to be a bacteria-predatory protist. In this study, we isolated E. coli from cattle over time and analyzed the presence or absence of virulence factors, and obtained results suggesting that Stx helps colonize E. coli in cattle. We also clarified that E. coli and protozoa coexist in each gut of cattle. Furthermore, we comprehensively identified the gene clusters that Escherichia coli accumulated in the bovine intestine. This result is expected to lead to the elucidation of the emerging process of EHEC.

研究分野：細菌学

キーワード：腸管出血性大腸菌 志賀毒素 3型分泌装置 進化 原生生物 ゲノム

1. 研究開始当初の背景

腸管出血性大腸菌 (EHEC) は、臨床的に特に問題となる大腸菌で、出血性大腸炎だけでなく、溶血性尿毒症症候群(HUS)や脳症などの重篤な合併症を引き起こす。様々な血清型を示す EHEC が存在するが、O157 による症例が最も多く、O26、O111、O103、O145、O121 など増加傾向にある。EHEC の主な病原因子は、志賀毒素(Stx)と LEE 領域にコードされた 3 型分泌系 (T3SS) であるが、他にも多くの病原因子を有する。各血清型の EHEC は、共通祖先から分岐後に、独立して同じセットの病原因子をファージによる水平伝播で獲得することで平行進化してきたことが明らかとなっている。

EHEC はウシが主なキャリアであり、基本的にはウシに無害であるが、ウシにはなぜ EHEC が常在しているのか、EHEC はどのような大腸菌からどのようにして出現してきたかは不明である。以前、申請者らは、ウシ常在大腸菌 (575 株)、ヒト常在大腸菌 (362 株) のゲノムを比較した結果、(1)ウシ常在大腸菌とヒト常在大腸菌は系統的に異なっていること、(2)ウシ常在菌系統の様々な亜系統の大腸菌から EHEC の出現が起こっていることを明らかにした。また、(3)Stx や LEE 陽性株には、他の多くの病原因子も蓄積していることがわかった。LEE 領域の T3SS により分泌されるタンパク質 (effector)は、LEE 領域の 7 つに加えて、LEE 領域以外に 21 種類 (non-LEE effector)同定されているが、それらは LEE 陽性株のみに存在することが明らかとなった。non-LEE effector はファージを介して EHEC に持ち込まれているが、LEE 陽性株のみに獲得され、維持される機構や選択圧が存在すると考えられる。また、LEE や Stx とは機能的関連が知られていなかった溶血毒 (*ehxA*)、プロテアーゼ (*espP*)、赤血球凝集素 (*hes*) など、その他の多くの既知病原因子が LEE 陽性株や Stx 陽性株に偏って分布しており、これらの病原因子の LEE や Stx との機能的関連が示唆された。

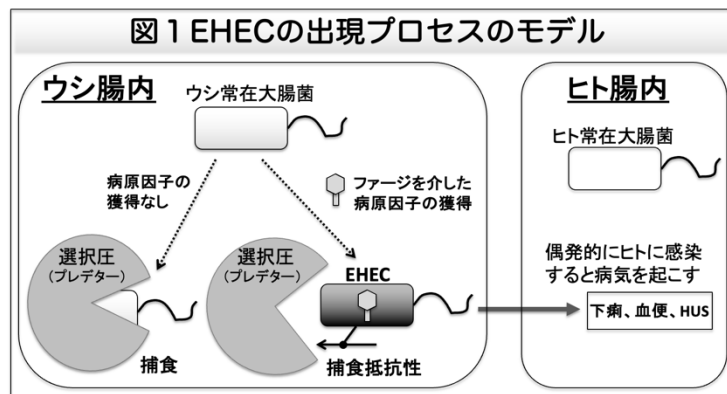
図 3 に申請者らが提唱する EHEC の出現プロセスのモデルを示すが、ウシ腸内では、ある選択圧の元にファージなどを介して大腸菌に病原因子が次々と蓄積し、その病原因子群が協調して働くことがウシ腸内での大腸菌の生存に有利になっていると考えられる。申請

者らは、その選択圧としてウシの腸内に生息し、細菌を捕食している原生生物であると想定している。

一方で、既知病原因子を全く持たないウシ常在大腸菌も多数存在することから、本当にウシ腸内で病原因子を有することが有利になっているのか? という疑問も存在する。また、以前の解析では、既知病原因子の分布しか解析していないが、既知の病原因子と共に蓄積している他の遺伝子も原生生物への抵抗性やヒトへの病原性に重要かもしれないため、その同定も必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、EHEC の出現機構の解明であり、そのために解決すべき課題は以下の 3 つである。



(1) 病原因子を有することがウシ腸内での生育に有利になることの検証

(2) 病原因子を蓄積させる選択圧の解明（原生物仮説の検証）

(3) 既知病原因子と共に蓄積している遺伝子の同定と機能解析

これらの課題を解決して EHEC 出現機構を解明することで、EHEC の出現を抑制する手法の開発が可能となり、EHEC 感染症の予防につながると期待される。

3. 研究の方法

(1) 病原因子を有することがウシ腸内での生育に有利になることの検証

これまでの研究で、ウシ腸内に常在する大腸菌には、志賀毒素や T3SS をはじめ多くの病原因子が蓄積することが明らかとなっており、これらの病原因子の蓄積が、ウシ腸内での大腸菌の生息に有利となっている可能性が考えられる。そこで、ウシから経時的に大腸菌を分離し、クローンの識別と病原因子の有無を調べることで、病原因子獲得がウシへの安定的な定着に役立っているかどうかを解析した。宮崎県住吉牧場で飼育している黒毛和牛 10 頭とホルスタイン 10 頭から 1 ヶ月おきに 9 ヶ月間、直腸便を採材した。各便サンプルから 24 株ずつ大腸菌を分離し、志賀毒素 1 型 (*stx1*)、2 型(*stx2*)、3 型分泌装置(*eaeA*:マーカー遺伝子)の有無を PCR で調べた。

(2) 病原因子を蓄積させる選択圧の解明（原生物仮説の検証）

ウシの消化管のどの部位に大腸菌が生息しているか、また、各消化管にはどのような原生物が生息しているかを解析した。食肉検査所の協力を得て、脱臼により病畜として処理される 3 頭のウシ（ホルスタイン 2 頭と黒毛和牛 1 頭）の解体作業に立ち会い第 1 胃、第 2 胃、第 3 胃、第 4 胃、小腸、大腸から内容物を採材した。各サンプルからビーズ法により DNA を抽出した。16S の V3-V4 領域を増幅し、illumina MiSeq でシーケンスを行った。ホルスタインの 1 頭については、HiSeq を用いてメタゲノムショットガンシーケンスを行った。

各消化管内容物から原生物の分離を行った。抗菌薬（Amp, GM,）を加えたチョコレート液（NaCl ; 100mg, KCl ; 4mg, CaCl₂ ; 6mg, /L 滅菌水）に検体を懸濁し、大腸菌（コロニーを回収して 60°C で 1 時間加熱処理したもの）を加えて、暗所で数日室温に放置した。経時的に実体顕微鏡で観察し、原生物の増殖を観察した。

(3) 既知病原因子と共に蓄積している遺伝子の同定と機能解析

ウシ常在大腸菌には、Stx や LEE と共に多数の病原因子が蓄積しており、それらの病原因子が強調して働くことでウシ腸内での生存に役立っている可能性が考えられる。また、その結果としてヒトへの病原性を進化させていることが示唆されている。これまでは既知の病原因子にのみ着目していたため、今回、Stx 陽性株や LEE 陽性株に蓄積する遺伝子を網羅的に同定した。これまでにシーケンス済みの 574 株のウシ常在大腸菌を用いてパンゲノムワイド関連解析(Pan-genome-wide association study : Pan-GWAS)を行った。アセンブル後のドラフトゲノム配列について、Prokka による遺伝子のアノテーションを行い、Roary によるパンゲノム解析の後、Scoary を用いた Pan-GWAS 解析により Stx 陽性株や LEE 陽性株に偏って分布する遺伝子の同定を行った。

4. 研究成果

(1) 病原因子を有することがウシ腸内での生育に有利になることの検証

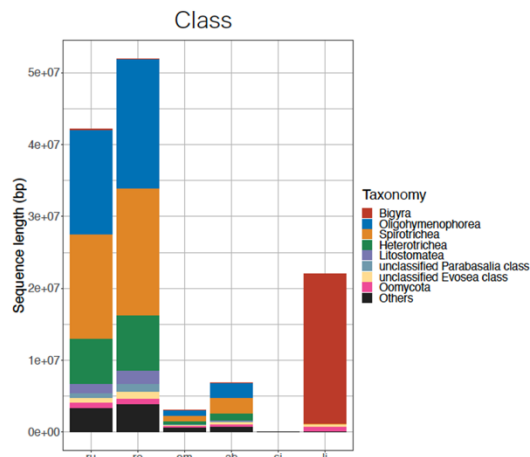
黒毛和牛については、すべての牛から *stx1*、*stx2*、*eaeA* のいずれかを保持する大腸菌が分離されたが、乳牛では半分の 5 頭から分離された。病原因子陽性の大腸菌が全く検出されなかった牛から、翌月には *eaeA* 陽性の大腸菌が優勢に検出されるなど、病原因子の有無やその陽性パターンがダイナミックに変化していることが明らかになった。Stx2 陽性株については、一度定着を始め

ると継続して分離される傾向にあった。今後はゲノムシーケンスまでを行い、系統関係や他の病原因子の有無についても検討を行う予定である。

(2) 病原因子を蓄積させる選択圧の解明（原生物仮説の検証）

16S 菌叢解析の結果、いずれのウシにおいても第1胃、第2胃、第3胃、第4胃の菌叢は類似度が高かったが、小腸と大腸はそれぞれ菌叢が大きく異なっていた。各サンプルについて、大腸菌の存在割合を調べたところ、第1胃には、3頭とも0.002%前後の割合で大腸菌が検出された。第2胃と第3胃では第1胃より割合は低くなったが、第4胃と少量においては大腸菌の割合が増加した。最も大腸菌が多かった個体では、第4胃で0.17%、小腸で21%の大腸菌が検出された。大腸における大腸菌の割合は、3頭のウシのそれぞれで0.002%、0.021%、0.032%の存在割合であった。これらのことから、ウシの消化管のほぼすべてで大腸菌は検出されるものの小腸に最も多い傾向があることがわかった。

メタゲノムシーケンスのデータから既知の原生物のゲノムにマップされるリードを抽出し、その割合を解析したところ、第1胃と第2胃では複数の原生物がより多く検出された。一方で、大腸からは *Bigyra* 科の原生物が優勢に検出された右図。



各消化管から原生物の分離を試みた。消化管内容物の懸濁液中には、原生物様の形態をした細胞が多数観察されたが、大腸菌の死菌を餌にした培養では、増殖が見られなかった。酸素分圧などの培養条件を検討する必要があると考えられた。

(3) 既知病原因子と共に蓄積している遺伝子の同定と機能解析

Stx に関連のある遺伝子の抽出では、95 株の Stx 陽性株と 141 株の Stx 陰性株を対象として、統計的有意性を示す 342 遺伝子が同定された。そのうち、121 遺伝子が機能未知であった。機能既知遺伝子の多くは、ファージやプラスミドの機能遺伝子であったが、既知病原因子としてエンテロヘモリジンと serine protease EspP が含まれていた。

LEE 領域と関連する遺伝子の抽出では、48 株の LEE 陽性株と 141 株の LEE 陰性株を対象として、334 遺伝子が同定された。それらの統計的有意性上位の 118 遺伝子について、表に示した。これらの遺伝子の中には、予想通り T3SS 構成遺伝子や effector が含まれていた。また、effector はファージのカーゴ遺伝子（揺りかご遺伝子とも呼ばれるファージが運んでいるファージ機能とは関係ない遺伝子）として大腸菌に持ち込まれているが、興味深いことに GWAS 解析でもファージのカーゴ遺伝子と考えられるものが多数検出されており、そのうち機能が推定されていない遺伝子が 12 個含まれていた（表中の赤で示した）。これらの中には、新たな病原性遺伝子が含まれている可能性が考えられる。事実、No.35 はアノテーション上では membrane protein として記載されており、明確な機能は推定されていないが、最近の論文では lipid A の修飾を行うことで宿主の炎症反応を抑制することが明らかにされている（Ogawa et al, Cellular Microbiology, 2018）。

今後は抽出した新規病原遺伝子候補 12 遺伝子に加えて、パンゲノムワイド関連解析で優位性を示した機能未知遺伝子の網羅的な機能解析を行う予定である。

No.	Annotation	genomic location	Functional category	LEE positive		LEE negative	
				+	-	+	-
1	T3SS intimin	LEE	T3SS	48	0	0	141
2	T3SS structure protein EscC	LEE	T3SS	48	0	0	141
3	T3SS structure protein SepQ	LEE	T3SS	48	0	0	141
4	T3SS structure protein EscD	LEE	T3SS	48	0	0	141
5	T3SS translocator EspD	LEE	T3SS	48	0	0	141
6	T3SS structure protein EscS	LEE	T3SS	48	0	0	141
7	T3SS secretion switching protein SepD	LEE	T3SS	48	0	0	141
8	T3SS structure protein EscJ	LEE	T3SS	48	0	0	141
9	T3SS structure protein EscN	LEE	T3SS	48	0	0	141
10	T3SS component	LEE	T3SS	48	0	0	141
11	T3SS chaperone CesT	LEE	T3SS	48	0	0	141
12	T3SS chaperone CesD2	LEE	T3SS	48	0	0	141
13	transcription regulator Ler	LEE	T3SS	48	0	0	141
14	T3SS structure protein EscV	LEE	T3SS	48	0	0	141
15	T3SS structure protein EscF	LEE	T3SS	48	0	0	141
16	hypothetical protein	phage	phage cargo	47	1	0	141
17	T3SS secreted effector Map	LEE	T3SS	47	1	0	141
18	T3SS structure protein EscR	LEE	T3SS	47	1	0	141
19	T3SS component	LEE	T3SS	47	1	0	141
20	T3SS structure protein EscT	LEE	T3SS	47	1	0	141
21	T3SS chaperone CesD	LEE	T3SS	47	1	0	141
22	T3SS component	LEE	T3SS	47	1	0	141
23	hypothetical protein	phage	phage cargo	47	1	0	141
24	T3SS secreted effector EspG	LEE	T3SS effector	46	2	0	141
25	T3SS secreted effector NleH	LEE	T3SS effector	46	2	0	141
26	T3SS secretion switching protein SepL	LEE	T3SS	45	3	0	141
27	T3SS translocator EspA	LEE	T3SS	45	3	0	141
28	T3SS component	LEE	T3SS	45	3	0	141
29	regulator Mpc	LEE	T3SS	44	4	0	141
30	phage minor tail protein	phage	phage function	47	1	5	136
31	T3SS structure protein EscU	LEE	T3SS	43	5	0	141
32	T3SS component	LEE	T3SS	42	6	0	141
33	phage tail assembly protein	phage	phage function	47	1	8	133
34	phage minor tail protein	phage	phage function	47	1	8	133
35	membrane protein	phage	phage cargo	41	7	0	141
36	hypothetical protein	phage	phage cargo	40	8	0	141
37	negative regulator GrIR	LEE	T3SS	40	8	0	141
38	positive regulator GrIA	LEE	T3SS	40	8	0	141
39	phage endopeptidase	phage	phage function	48	0	14	127
40	phage minor tail protein	phage	phage function	44	4	5	136
41	phage regulatory protein	phage	phage function	43	5	4	137
42	phage minor tail protein	phage	phage function	43	5	4	137
43	outer membrane protein	phage	phage cargo	39	9	0	141
44	phage major tail protein	phage	phage function	40	8	1	140
45	T3SS component EscG	LEE	T3SS	38	10	0	141
46	phage regulatory protein CII	phage	phage function	44	4	7	134
47	transposase	IS	IS function	42	6	4	137
48	TciA/TerB-like protein	phage	phage cargo	40	8	2	139
49	phage regulatory protein CIII	phage	phage function	46	2	12	129
50	phage kil protein	phage	phage function	45	3	10	131
51	T3SS secreted effector Cif	phage	T3SS effector	37	11	0	141
52	T3SS secreted effector NleI/NleG	phage	T3SS effector	37	11	0	141
53	T3SS secreted effector EspL	phage	T3SS effector	37	11	0	141
54	terminase small subunit	phage	phage function	37	11	0	141
55	phage antiterminator Q	phage	phage function	39	9	2	139
56	T3SS secreted effector NleB	phage	T3SS effector	36	12	0	141

57	Type III secretion system LEE muramidase	LEE	T3SS	36	12	0	141
58	hypothetical protein	phage	unpredicted	38	10	2	139
59	T3SS component	LEE	T3SS	35	13	0	141
60	T3SS secreted effector EspJ	phage	T3SS effector	35	13	0	141
61	repressor protein	phage	phage function	37	11	2	139
62	T3SS secreted effector OspB	phage	T3SS effector	34	14	0	141
63	phage DNA packaging protein	phage	phage function	35	13	1	140
64	hypothetical protein	phage	phage function	35	13	1	140
65	hypothetical protein	phage	phage function	40	8	7	134
66	hypothetical protein	phage	phage cargo	33	15	0	141
67	phage prohead protease	phage	phage function	44	4	15	126
68	single stranded DNA-binding protein	phage	phage function	42	6	11	130
69	IS630 transposase	IS	IS function	40	8	8	133
70	phage portal protein	phage	phage function	44	4	16	125
71	phage head-tail adaptor protein	phage	phage function	44	4	16	125
72	phage prohead protease	phage	phage function	39	9	7	134
73	hypothetical protein	phage	phage function	39	9	7	134
74	phage terminase large subunit	phage	phage function	39	9	7	134
75	phage portal protein	phage	phage function	39	9	7	134
76	phage tail assembly protein	phage	phage function	39	9	7	134
77	hypothetical protein	phage	phage cargo	32	16	0	141
78	T3SS secreted effector EspM	phage	T3SS effector	32	16	0	141
79	mRNA interferase toxin of the HigB-HigA1	phage	phage function	32	16	0	141
80	phage minor tail protein	phage	phage function	39	9	8	133
81	recombination endonuclease	phage	phage function	45	3	21	120
82	9-O-acetyl-N-acetylneuraminic acid deac	phage	unpredicted	31	17	0	141
83	T3SS secreted effector NleE	phage	T3SS effector	31	17	0	141
84	T3SS secreted effector NleG	phage	T3SS effector	31	17	0	141
85	hypothetical protein (phage protein?)	phage	phage function	31	17	0	141
86	phage host specificity protein	phage	phage function	40	8	10	131
87	phage head-DNA stabilization protein	phage	phage function	43	5	16	125
88	phage DNA packaging protein	phage	phage function	38	10	7	134
89	DNase	phage	phage function	38	10	7	134
90	phage head-tail joining protein	phage	phage function	42	6	15	126
91	T3SS secreted effector NleG	phage	T3SS effector	30	18	0	141
92	integrase	phage	phage function	37	11	7	134
93	phage tail protein	phage	phage function	37	11	7	134
94	phage terminase small subunit	phage	phage function	37	11	7	134
95	phage major tail protein	phage	phage function	37	11	7	134
96	outer membrane protein Lom	phage	phage function	31	17	1	140
97	T3SS secreted effector NleG	phage	T3SS effector	29	19	0	141
98	phage minor tail protein	phage	phage function	37	11	8	133
99	phage head-tail adaptor	phage	phage function	36	12	7	134
100	hypothetical protein	phage	unpredicted	34	14	5	136
101	hypothetical protein	phage	phage function	32	16	3	138
102	T3SS secreted effector EspW	phage	T3SS effector	28	20	0	141
103	hypothetical protein	phage	phage cargo	28	20	0	141
104	phage early gene regulator N	phage	phage function	36	12	8	133
105	phage minor tail protein	phage	phage function	27	21	0	141
106	hypothetical protein	phage	phage cargo	27	21	0	141
107	copper/zinc-superoxide dismutase	phage	phage cargo	27	21	0	141
108	hypothetical protein	phage	unpredicted	48	0	43	98
109	hypothetical protein	phage	unpredicted	28	20	1	140
110	T3SS secreted effector NleG	phage	T3SS effector	27	21	1	140
111	T3SS secreted effector NleF	phage	T3SS effector	25	23	0	141
112	T3SS secreted effector EspZ	phage	T3SS effector	25	23	0	141
113	hypothetical protein	phage	phage cargo	25	23	0	141
114	T3SS secreted effector NleG	phage	T3SS effector	25	23	0	141
115	adherence factor Eta1	plasmid	adhesin	25	23	0	141
116	T3SS translocated intimin receptor Tir	LEE	T3SS	25	23	0	141
117	T3SS secreted effector EspH	LEE	T3SS effector	25	23	0	141
118	T3SS translocator EspB	LEE	T3SS effector	25	23	0	141

 3型分泌装置 (T3SS)	 T3SS エフェクター	 ファージ機能遺伝子
 ファージカーゴ遺伝子(ファージが運んできた遺伝子)	 その他	

表 パンゲノムワイド関連解析の結果のまとめ

(4)結果のまとめと考察

本研究により、ウシ腸内では、Stx や T3SS といった EHEC の主要病原因子をもつ大腸菌とそれらを持たない大腸菌がダイナミックに入れ替わっていることが明らかとなった。一方で、Stx を持つ大腸菌が定着すると一定期間は継続して分離されることもわかったことから、Stx の存在がウシ腸内での大腸菌の生育に優位となっていることを支持する結果となった。また、大腸菌自体はウシのすべての消化管から検出されており、原生動物も小腸以外の消化管には存在することがわかった。今後は、ウシ消化管内容物からの原生動物を分離して、試験管内での共存実験により、Stx や T3SS の役割について検討する必要がある。また、GWAS 解析により Stx や T3SS 陽性大腸菌に蓄積している遺伝子が同定され、その中には新規の病原性関連遺伝子が含まれていると考えられる。これらの遺伝子について機能解析を行うことで、EHEC の出現機構やヒトへの病原機構の全容解明につながると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Xie Hui, Ogura Yoshitoshi, Suzuki Yoshihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Persistence of Antibiotic-Resistant Escherichia coli Strains Belonging to the B2 Phylogroup in Municipal Wastewater under Aerobic Conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 202 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics11020202	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 Suzuki Yoshihiro, Hiroki Hayate, Xie Hui, Nishiyama Masateru, Sakamoto Shinsuke H., Uemura Ryoko, Nukazawa Kei, Ogura Yoshitoshi, Watanabe Toru, Kobayashi Ikuo	4. 巻 240
2. 論文標題 Antibiotic-resistant Escherichia coli isolated from dairy cows and their surrounding environment on a livestock farm practicing prudent antimicrobial use	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hygiene and Environmental Health	6. 最初と最後の頁 113930 ~ 113930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijheh.2022.113930	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 Nishida Ruriko, Nakamura Keiji, Taniguchi Itsuki, Murase Kazunori, Ooka Tadasuke, Ogura Yoshitoshi, Gotoh Yasuhiro, Itoh Takehiko, Toyoda Atsushi, Mainil Jacques Georges, Pi?rard Denis, Seto Kazuko, Harada Tetsuya, Isobe Junko, Kimata Keiko, その他 15 名	4. 巻 7
2. 論文標題 The global population structure and evolutionary history of the acquisition of major virulence factor-encoding genetic elements in Shiga toxin-producing Escherichia coli O121:H19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbial Genomics	6. 最初と最後の頁 716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/mgen.0.000716	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 Nakae Koji, Ooka Tadasuke, Murakami Koichi, Hara-Kudo Yukiko, Imuta Naoko, Gotoh Yasuhiro, Ogura Yoshitoshi, Hayashi Tetsuya, Okamoto Yasuhiro, Nishi Junichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Diversification of Escherichia albertii H-Antigens and Development of H-Genotyping PCR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 737979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.737979	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 Nakamura Keiji, Tokuda Chikashi, Arimitsu Hideyuki, Etoh Yoshiki, Hamasaki Mitsuhiro, Deguchi Yuichiro, Taniguchi Itsuki, Gotoh Yasuhiro, Ogura Yoshitoshi, Hayashi Tetsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of a homogeneous time-resolved FRET (HTRF) assay for the quantification of Shiga toxin 2 produced by <i>E. coli</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e11871 ~ e11871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.11871	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 Auvray Frederic, Perrat Alexandre, Arimizu Yoko, Chagneau Camille V., Bossuet-Greif Nadge, Massip Clmence, Brugre Hubert, Nougayrde Jean-Philippe, Hayashi Tetsuya, Branchu Priscilla, Ogura Yoshitoshi, Oswald Eric	4. 巻 7
2. 論文標題 Insights into the acquisition of the pks island and production of colibactin in the Escherichia coli population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbial Genomics	6. 最初と最後の頁 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/mgen.0.000579	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 Nakamura Keiji, Ogura Yoshitoshi, Gotoh Yasuhiro, Tetsuya Hayashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Prophages integrating into prophages: A mechanism to accumulate type III secretion effector genes and duplicate Shiga toxin-encoding prophages in Escherichia coli	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 1009073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1009073	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 Okuno Miki, Arimizu Yoko, Miyahara Seina, Wakabayashi Yuki, Gotoh Yasuhiro, Yoshino Shuji, Harada Tetsuya, Seto Kazuko, Yamamoto Takeshi, Nakamura Keiji, Hayashi Tetsuya, Ogura Yoshitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Escherichia cryptic clade I is an emerging source of human intestinal pathogens	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12915-023-01584-4	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 Iguchi Atsushi, Takemura Taichiro, Ogura Yoshitoshi, Nguyen Thi Thu Huong, Kikuchi Taisei, Okuno Miki, Tokizawa Asako, Iwashita Hanako, Pham Hong Quynh Anh, Doan Thi Hang, Tran Na Ly, Tran Thi Luong, Nguyen Thi Hang, Tran Thi Hien, Pham Tuyet Ngoc Linh, Dao Trung Duc, Vu Thi My Hanh, Nguyen Thi Nga, Vu Hieu	4. 巻 17
2. 論文標題 Genomic characterization of endemic diarrheagenic Escherichia coli and Escherichia albertii from infants with diarrhea in Vietnam	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 e0011259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0011259	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小椋義俊
2. 発表標題 感染制御基盤の構築を目指した病原性大腸菌の大規模比較ゲノム研究
3. 学会等名 感染症学会、化学療法学会合同学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小椋義俊
2. 発表標題 大腸菌の宿主適応と病原性進化
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 小椋義俊
2. 発表標題 Escherichia属細菌の動物適応がもたらすヒト病原性
3. 学会等名 第96回日本細菌学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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
研究 分担者	小林 郁雄 (Kobayashi Ikuo) (20576293)	宮崎大学・農学部・准教授 (17601)	
研究 分担者	梶谷 嶺 (Kajitani Rei) (40756706)	東京工業大学・生命理工学院・助教 (12608)	

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
---------	---------