

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590486

研究課題名（和文）休眠期抗酸菌における薬剤抵抗性の分子メカニズム解明と  
薬剤標的の同定研究課題名（英文）Molecular mechanism of drug tolerance in dormant mycobacteria and  
identification of the drug target

研究代表者

松本 壮吉 (MATSUMOTO SOHKICHI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：30244073

研究成果の概要（和文）：結核の化学療法の問題点の一つとして、最主力結核薬であるイソニアジド（INH）が静止期や休眠期の菌を十分に殺菌できないことがあげられる。本研究では、静止期以降の抗酸菌体内で発現が増強するヒストン様蛋白質 MDP1 が、INH の活性化に必須な KatG の発現を抑制し、INH 耐性が誘導されることを明らかにした。休眠期結核菌の INH 耐性化に関わる主要因と考えられることから、MDP1 や KatG を標的とした結核治療の短期化の可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Tuberculosis is deadly infectious diseases found worldwide and remains a leading public health problem. Although isoniazid (INH) is a key drug for the treatment of tuberculosis (TB), tolerance against INH that causes prolonged treatment duration is a concern for effective TB chemotherapy. INH is a prodrug and is activated by the mycobacterial enzyme, KatG. We have shown that mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1), which is a histone-like protein conserved in mycobacteria, negatively regulates KatG transcription and leads to phenotypic tolerance to INH in mycobacteria. *Mycobacterium smegmatis* deficient for MDP1 exhibited increased expression of KatG and showed enhanced INH activation compared to the wild-type strain. Expression of MDP1 was increased in the stationary phase and conferred growth phase-dependent tolerance of *M. smegmatis* to INH. Regulation of KatG expression is conserved among *M. smegmatis* and *Mycobacterium tuberculosis* complex. Artificial reduction of MDP1 in *Mycobacterium bovis* BCG was shown to lead to increased KatG expression and susceptibility to INH. These data demonstrate the phenotypic tolerance mechanism to INH of mycobacteria by a histone-like protein.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学（含真菌学）6911

キーワード：感染症、結核、薬剤耐性、増殖、イソニアジド

## 1. 研究開始当初の背景

抗酸菌感染症は現在も甚大な健康被害を招来している。特に結核は年間 100 万人以上が死亡する最大級の細菌感染症である。結核菌は、人類の 1/3 に増殖や代謝を停止した休眠状態で潜伏感染しており、感染者の 10% において感染菌の再増殖（再燃）が生じ病気が発症する。結核菌はヒト以外の宿主や自然環境下で生息できないため、潜伏感染菌の殺傷は病気の制圧に繋がるが、現在まで休眠機構は不明で潜伏感染菌を殺傷することができない。発症時においても菌は一定の割合で静止期に入り休眠するため、結核治療は最短で 6 ヶ月を要する。休眠菌を殺傷できれば理論的に 2 週間で治療を完結できる。このような状況から抗酸菌の休眠機構を解明し対策を構築することが重要な課題となっている。

## 2. 研究の目的

現行の結核治療で最主力薬剤がイソニアジド (INH) とリファンピシンである。結核治療が長期化する主要な原因は、増殖停止結核菌に対して INH の効果が顕著に減衰することにある。この静止期以降に生じる、遺伝子変異を伴わない擬似的な薬剤耐性のメカニズムは、明かにされおらず、本研究ではその解明を目指した。

## 3. 研究の方法

### 薬剤感受性試験

速育型抗酸菌 *Mycobacterium smegmatis* mc<sup>2</sup>155 株 (WT) およびそれを親株とした MDP1 欠失株 (KO) ならびに補填株 (Comp) については、LB 液体培地にて OD<sub>600</sub> = 0.1 相当に調製した。その後、各種抗菌薬を添加した LB 培地に菌液を接種し 37°C で 48 時間培養した。培養後、LB 寒天培地に接種し、CFU を算出して薬剤非添加で培養した際の CFU と比較した。

### MDP1 欠失による遺伝子発現変化の解析

菌体より Total RNA を抽出し、マイクロアレイ解析およびリアルタイム RT-PCR 解析を行った。マイクロアレイはロシュ・ダイアグノスティック株式会社によるカスタムアレイを使用した。抽出した各菌株の RNA からの逆転写反応には High-Capacity Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) を用いた。SYBR Green によるリアルタイム PCR 解析は ABI 7500 Fast (Applied Biosystems) により行った。

### SDS-PAGE およびウエスタンブロット解析

各菌株菌体は PBS およびガラスビーズと混合したのち Mini Bead-beater にて破碎し、遠心後の上清を回収した。得られた抽出蛋白

質は SDS 含有 12% ポリアクリルアミドゲルにて分離後 PVDF メンブレンに転写した。MDP1 および KatG の検出には、抗 MDP1 マウスモノクローナル抗体および抗 KatG ウサギポリクローナル抗体を用いた。

## 4. 研究成果

MDP1 は抗酸菌の INH 感受性に関わる。

*M. smegmatis* WT, KO, Comp 株の INH に対する感受性を試験した結果、MDP1 の欠失により感受性が増強することがわかった。INH の標的や活性化酵素遺伝子の発現の変化を MDP1 の有無で比較した。その結果、イソニコチン酸アシルと NADH をカップリングし、INH を活性型に変換する katG の発現が MDP1 欠失により有意に増強することがわかった。リアルタイム RT-PCR の結果からも、MDP1 欠失により katG の発現が 2 倍程度増強することが確認された。以上のことから、MDP1 が KatG の転写を抑制し、INH が活性型に転じるのを抑制することにより薬剤抵抗性を獲得している可能性が示唆された。

MDP1 は KatG の発現を抑制し、INH の活性化を抑制する。

実際に MDP1 の有無により KatG 蛋白質の発現量に変化があるかを検討するために、ウエスタンブロット解析を行った。その結果、MDP1 KO 株においては KatG の発現増強が認められた。次に、KatG の発現増強により INH の活性化が促進されることを確認するために、NBT を基質とした活性染色を行った。その結果、MDP1 KO 株においては他の 2 株と比較して INH 依存的な活性酸素産生による NBT の還元が促進されることが明らかになった。

MDP1 の発現は経時的に増強し、それに伴い静止期以降の抗酸菌において、KatG の発現の減弱により擬似的薬剤抵抗性が生じる。

これまでの研究により、MDP1 は静止期や休眠期に発現が上昇することがわかっている。そこで、MDP1 の経時的な発現の変化が KatG の発現および菌の INH 感受性に影響を与えるかを *M. smegmatis* WT 株を用いて検討した。ウエスタンブロット解析により、対数増殖期と定常期の菌体における MDP1 および KatG の発現の変化を観察したところ、MDP1 が経時的に発現増強するのに反比例し、KatG の発現は経時的に減弱することが明らかになった。同様に、増殖期および定常期の菌体を用いて INH 感受性を比較したところ、定常期の菌体はより INH 抵抗性であることが確認された。以上のことから、静止期以降の INH 抵抗性は MDP1 の発現増加により KatG 発現

が抑制されることにより起こることが明らかになった。

#### 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 16 件)

- 1) Niki, M., Tateishi Y., Ozeki Y., Kirikae T, Lewin A., Inoue Y, Matsumoto M., Dahl JL., Ogura H., Kobayashi K., and Matsumoto S., 2012, A novel mechanism of growth phase-dependent tolerance to isoniazid in mycobacteria. J Biol Chem in press.(査読有り)
- 2) Kasahara, E., A. Sekiyama, M. Hori, K. Hara, N. Takahashi, M. Konishi, E. F. Sato, S. Matsumoto, H. Okamura, and M. Inoue. 2011. Mitochondrial density contributes to the immune response of macrophages to lipopolysaccharide via the MAPK pathway. FEBS Lett 585:2263-2268.(査読有り)
- 3) Ozeki, Y., Y. Hirayama, T. Takii, S. Yamamoto, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2011. Loss of anti-mycobacterial efficacy in mice over time following vaccination with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin. Vaccine 29:6881-6887.(査読有り)
- 4) Takatsuka, M., M. Osada-Oka, E.F. Satoh, K. Kitadokoro, Y. Nishiuchi, M. Niki, M. Inoue, K. Iwai, T. Arakawa, Y. Shimoji, H. Ogura, K. Kobayashi, A. Rambukkana, and S. Matsumoto. 2011. A Histone-Like Protein of Mycobacteria Possesses Ferritin Superfamily Protein-Like Activity and Protects against DNA Damage by Fenton Reaction. PLoS One 6:e20985.(査読有り)
- 5) Jalilian, B., A. R. Omar, M. H. Bejo, N. B. Alitheen, M. Rasoli, and S. Matsumoto. 2010. Development of avian influenza virus H5 DNA vaccine and MDP-1 gene of *Mycobacterium bovis* as genetic adjuvant. Genet Vaccines Ther 8:4. T.(査読有り)
- 6) Seto, S., S. Matsumoto, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Differential recruitment of CD63 and Rab7-interacting-lysosomal-protein to phagosomes containing *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages. Microbiol Immunol 54:170-174. (査読有り)
- 7) Suzuki, D., T. Nagata, G. Eweda, S. Matsumoto, M. Matsumoto, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Characterization of murine T-cell epitopes on mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) using DNA vaccination. Vaccine 28:2020-2025. (査読有り)
- 8) Sena, C. B., T. Fukuda, K. Miyanagi, S. Matsumoto, K. Kobayashi, Y. Murakami, Y. Maeda, T. Kinoshita, and Y. S. Morita. 2010. Controlled expression of branch-forming mannosyltransferase is critical for mycobacterial lipoarabinomannan biosynthesis. J Biol Chem 285:13326-13336. (査読有り)
- 9) Ozeki, Y., I. Sugawara, T. Udagawa, T. Aoki, M. Osada-Oka, Y. Tateishi, H. Hisaeda, Y. Nishiuchi, N. Harada, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2010. Transient role of CD4+CD25+ regulatory T cells in mycobacterial infection in mice. Int Immunol 22:179-189. (査読有り)
- 10) Kitamura, A., S. Matsumoto, and I. Asahina. Growth inhibition of HeLa cell by internalization of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Tokyo. 2009. Cancer Cell Int 9:30. (査読有り)
- 11) Nishiuchi, Y., A. Tamura, S. Kitada, T. Taguri, S. Matsumoto, Y. Tateishi, M. Yoshimura, Y. Ozeki, N. Matsumura, H. Ogura, and R. Maekura. *Mycobacterium avium* complex organisms predominantly colonize in the bathtub inlets of patients' bathrooms. 2009. Jpn J Infect Dis 62:182-186. (査読有り)
- 12) Okazaki, M., K. Ohkusu, H. Hata, H. Ohnishi, K. Sugahara, C. Kawamura, N. Fujiwara, S. Matsumoto, Y. Nishiuchi, K. Toyoda, H. Saito, S. Yonetani, Y. Fukugawa, M. Yamamoto, H. Wada, A. Sejimo, A. Ebina, H. Goto, T. Ezaki, and T. Watanabe. *Mycobacterium kyorinense* sp. nov., a novel, slow-growing species, related to *Mycobacterium celatum*, isolated from human clinical specimens. 2009. Int J Syst Evol Microbiol 59:1336-1341. (査読有り)
- 13) Seto, S., S. Matsumoto, I. Ohta, K. Tsujimura, and Y. Koide. Dissection of Rab7 localization on *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. 2009. Biochem Biophys Res Commun 387:272-277. (査読有り)
- 14) Tateishi, Y., Y. Hirayama, Y. Ozeki, Y. Nishiuchi, M. Yoshimura, J. Kang, A. Shibata,

- K. Hirata, K. Kitada, S. Kitada, R. Maekura, H. Ogura, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2009. Virulence of *Mycobacterium avium* complex strains isolated from immune-competent patients. *Microb Pathog* 46:6-12. (査読有り)
- 15) Wada, T., S. Fujihara, A. Shimouchi, M. Harada, H. Ogura, S. Matsumoto, and A. Hase. High transmissibility of the modern Beijing *Mycobacterium tuberculosis* in homeless patients of Japan. 2009. *Tuberculosis (Edinb)* 19:19. (査読有り)
- 16) T Hirayama, Y., M. Yoshimura, Y. Ozeki, I. Sugawara, T. Udagawa, S. Mizuno, N. Itano, K. Kimata, A. Tamaru, H. Ogura, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. Mycobacteria Exploit Host Hyaluronan for Efficient Extracellular Replication. 2009. *PLoS Pathog* 5:e1000643. (査読有り)

[学会発表] (計 38 件)

- 1) Y. Ozeki, I. Sugawara, T. Udagawa, H. Hisaeda, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. Transient role of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010 年 8 月 22-27 日 神戸
- 2) 松本壮吉, 結核菌の気道ヒアルロン酸を利用した感染と生体内増殖, 第 22 回微生物シンポジウム, 2010 年 9 月 3-4 日 大阪
- 3) Sohkichi Matsumoto, Mycobacteria exploit host hyaluronan for efficient extracellular replication, Sohkichi Matsumoto, International Society for Hyaluronan Sciences 8th International Congerence Hyaluronan 2010 年 6 月 6-11 日 京都
- 4) 松本壮吉, 結核菌の長生きのメカニズム; 休眠現象と潜在性結核, 第 27 回東海薬物治療研究会 2010 年 5 月 29 日 名古屋
- 5) 松本壮吉, 抗酸菌感染症における感染制御の進歩, 第 84 回日本感染症学会総会 2010 年 4 月 5-6 日 東京
- 6) 西内由紀子, 松本壮吉, 立石善隆, 生活環境由来 *Mycobacterium avium* complex の遺伝子多型解析, 第 83 回日本細菌学会総会 2010 年 3 月 27-29 日 横浜
- 7) 岡真優子, 平山幸雄, 立石善隆, 小林和夫, 松本壮吉, 潜在性結核の診断法の確立に向けた臨床への橋渡し研究; 第 1 報, 第 83 回日本細菌学会総会 2010 年 3 月 27-29 日 横浜
- 8) 尾関百合子, 菅原勇, 岡真優子, 小林和夫, 松本壮吉, 結核菌感染における制御性 T 細胞の関与, 第 83 回日本細菌学会総会 2010 年 3 月 27-29 日 横浜
- 9) 松本壮吉, Molecular mechanisms of latent tuberculosis infection (LTBI) and development of diagnosis of LTBI, 第 3 回日中科学フォーラム, 2010 年 3 月 15-16 日 中国湖北省武漢市
- 10) 岡真優子, 平山幸雄, 立石善隆, 小林和夫, 前倉亮治, 松本壮吉, 潜在性結核菌に対する液性免疫応答の解析, 第 8 回感染症沖縄フォーラム 2010 年 2 月 11-13 日 沖縄
- 11) 立石善隆, 岡真優子, 西内由紀子, 小林和夫, 前倉亮治, 松本壮吉, 感染マクロファージにおけるサイトカイン発現パターンの差異からみた肺 MAC 症の重症化機序の解明, 第 8 回感染症沖縄フォーラム 2010 年 2 月 11-13 日 沖縄
- 12) 低酸素状態での HIF-1a 安定化におけるグルコースの作用機構. 岡真優子, 今岡進, 小林和夫, 松本壮吉. 第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月 10 日 横浜
- 13) 休眠時における抗酸菌の遺伝子発現解析. 吉村満美子, 仁木誠, 立石善隆, 小林和夫, 松本壮吉. 第 62 回日本細菌学会関西支部総会 2009 年 11 月 14 日 大阪
- 14) 抗酸菌は宿主ヒアルロン酸を利用して細胞外増殖を行う. 平山幸雄, 吉村満美子, 尾関百合子, 田丸亜貴, 小倉壽, 小林和夫, 松本壮吉. 第 62 回日本細菌学会関西支部総会 2009 年 11 月 14 日 大阪
- 15) 結核菌感染における制御性 T 細胞の役割検討. 尾関百合子, 菅原勇, 岡真優子, 小林和夫, 松本壮吉. 第 62 回日本細菌学会関西支部総会 2009 年 11 月 14 日 大阪
- 16) 気道ヒアルロン酸を利用した, 結核菌の感染と増殖のストラテジー. 松本壮吉. 第 50 回日本熱帯医学学会大会 2009 年

- 10月22日 沖縄
- 17) A ferritin superfamily-like protein in mycobacteria. Mayuko Osada-Oka, Masaki Takatsuka, F Eisuke Sato, Yuriko Ozeki, Mamiko Yoshimura, Masayasu Inoue, Kazuo Kobayashi, Sohkichi Matsumoto. THE9TH AWAJI INTERNATIONAL FORUM 2009年9月8-11日 淡路島
  - 18) 肺 *Mycobacterium avium* complex 症患者由来 *M.avium* と豚由来 *M.avium* の血清型比較. 西内由紀子、田栗貴博、松本壮吉、立石善隆、北田清悟、田丸亜貴、鈴木定彦、前倉亮治。第84回日本結核病学会総会 2009年7月2-3日 札幌
  - 19) MLPA 法による多剤耐性結核菌の検出. 田丸亜貴、河原隆二、松本壮吉、鈴木定彦。第84回日本結核病学会総会 2009年7月2-3日 札幌
  - 20) 集団感染事例における VNTR 型と IS6110-RFLP パターンの比較. 田丸亜貴、松本壮吉。第84回日本結核病学会総会 2009年7月2-3日 札幌
  - 21) 抗結核菌薬スクリーニング系の確立と実践. 尾関百合子、原田誠、西内由紀子、山本三郎、小林和夫、松本壮吉。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 22) 抗酸菌の薬剤感受性における MDP1 の調節機構の解析. 仁木誠、吉村満美子、小林和夫、松本壮吉。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 23) DNA ワクチンを用いた *Mycobacterium* DNA-binding protein 1(MDP1)のマウス T細胞エピトープの同定. 鈴木大介、永田年、辻村邦夫、松本壮吉。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 24) 結核菌感染マクロファージにおける hypoxia-inducible factor-1alpha の作用機構. 岡真優子、小林和夫、松本壮吉。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 25) *Mycobacterium intracellulare* 由来血清型 7,12,13 型糖ペプチド脂質の構造類似性とオリゴ糖解析. 藤原永年、中田登、中崇、水野浄子、合田麗奈、牧野正彦、吉村満美子、松本壮吉、前田伸司。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 26) 生活環境に分布する *Mycobacterium avium* complex と臨床分離株の多型解析. 西内由紀子、松本壮吉、立石善隆、鈴木定彦。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 27) 結核菌の増殖に対するヒアルロン酸の作用. 平山幸雄、吉村満美子、尾関百合子、菅原勇、小林和夫、松本壮吉。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 28) 急速な臨床経過に合致した高病原性 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 菌株の同定. 立石善隆、平山幸雄、尾関百合子、西内由紀子、吉村満美子、小林和夫、松本壮吉。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 29) Tuberculosis, from biology to development of control strategies. 松本壮吉。第82回日本細菌学会総会 2009年3月12-14日 名古屋
  - 30) 急速な臨床経過に合致した高病原性 MAC 菌株の同定-臨床病態と細菌学的病原性との関連. 立石善隆、岡真優子、西内由紀子、吉村満美子、小林和夫、前倉亮治、松本壮吉。第7回感染症沖縄フォーラム 2009年2月12-14日 沖縄
  - 31) 抗酸菌の休眠誘導と遺伝子発現解析. 吉村満美子、仁木誠、岡真優子、尾関百合子、原田誠、田丸亜貴、立石善隆、西内由紀子、小林和夫、松本壮吉。第7回感染症沖縄フォーラム 2009年2月12-14日 沖縄
  - 32) *Mycobacterial* DNA-binding protein-1 の新機能-鉄の酸化活性と貯蔵性-. 岡真優子、高塚正樹、尾関百合子、吉村満美子、小林和夫、松本壮吉。第7回感染症沖縄フォーラム 2009年2月12-14日 沖縄
  - 33) SUZUKI Daisuke, NAGATA Toshi, MATSUMOTO Sohkiichi, KOIDE Yukiko. MDP1 タンパクのマウス T細胞エピトープの解析 / Characterization of murine T-cell epitopes in *Mycobacterial* DNA-binding protein 1. 日本免疫学会雑誌38巻、第38回日本免疫学会総会 2008年12月1-3日 京都
  - 34) 松本壮吉、尾関百合子、吉村満美子、藤原永年、西内由紀子、立石善隆、小林和夫。Mycobacterial DNA-binding protein 1

(MDP1)に見いだされた Ferritin-super family 蛋白質様活性。第 61 回日本細菌学会関西支部総会 2008 年 11 月 8 日 京都

- 35) MATSUMOTO Sohkiichi. Proteciton of DNA by mycobacterial DNA- binding protein 1(MDP1) by preventing the ironinduced Fenton reaction. 43th US-Japan, Cooperative Medical Science Program 2008 年 7 月 29-31 日 USA.
- 36) 仁木誠、吉村満美子、松本壮吉、和田 崇之、小林和夫。抗酸菌の薬剤感受性における MDP1 の調節機構の解析。結核、83 : 3. 第 83 回日本結核病学会 2008 年 4 月 24 日 東京
- 37) 平山幸雄、吉村満美子、尾関百合子、菅原勇、青木俊明、西内由紀子、小林和夫。ヒアルロン酸の結核病巣における産生と局在。結核、83 : 3. 第 83 回日本結核病学会 2008 年 4 月 24 日 東京
- 38) 松本壮吉、尾関 百合子、西内由紀子、藤原永年、吉村満美子、小林和夫。Mycobacterial DNA- binding protein 1 (MDP1)による増殖と細胞壁合成の同調メカニズム。結核、83 : 3. 第 83 回日本結核病学会 2008 年 4 月 24 日 東京

[図書] (計 3 件)

- 1) 松本 壮吉、分子生物学から見た結核研究の現在、四元秀毅、倉島篤行、結核 Up to Date 改訂 3 版 四元秀毅、倉島篤行編集、2010 年、南江堂、p183-189
- 2) 西内 由紀子、立石 善隆、山田 毅、松本 壮吉、人獣共通感染症、木村 哲、喜田 宏 編集、非結核性抗酸菌症 改訂版、医薬ジャーナル社、2011
- 3) Niki M and Matsumoto S. Host and bacterial factors that regulate *Mycobacterium tuberculosis* infection and persistence. Yamamoto S, Maeyama J, and Takii T editors. BCG vaccine and adjuvant, Japan anti-tuberculosis association, Tokyo, 2011

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称 : 免疫刺激 G9.1 の抗結核ブースターワ

クチン創出への応用

発明者 : 伊保 澄子、前山 順一、松本 壮吉、山本 三郎

権利者 : 国立大学法人福井大学、国立感染症研究所、公立大学法人大阪市立大学、日本ビーシージー製造株式会社

種類 : 用途特許

番号 : 特願 2011-080646

出願年月日 : 平成 23 年 3 月 31 日

国内外の別 : 国内

名称 : MDP1 による微生物を凝集および／または沈殿させる方法

発明者 : 松本 壮吉、山本 法明

権利者 : コニカミノルタホールディングス株式会社

種類 : 用途特許

番号 : PCT/JP2009/061819

出願年月日 : 平成 21 年 6 月 29 日

国内外の別 : 国際

○取得状況 (計 1 件)

名称 : 遅発育性抗酸菌ポリペプチド

発明者 : 山田 毅、松本 壮吉

権利者 : 大塚製薬株式会社、山田 毅、松本 壮吉

種類 : 物質特許

番号 : 特許第 4415200 号

取得年月日 : 平成 21 年 12 月 4 日

国内外の別 : 国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本 壮吉(MATSUMOTO SOHKICHI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
(研究者番号 30244073)

(2)研究分担者

仁木 満美子(NIKI MAMIKO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・助教  
(研究者番号 20438229)

(3)連携研究者

なし :