

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20日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590492

研究課題名（和文） 鉄欠乏性貧血由来ヘリコバクター・ピロリの新規病原因子の解明

研究課題名（英文） Elucidation of the pathological factor of *Helicobacter pylori* isolated from iron deficient anemia patient

研究代表者

大崎 敬子（OSAKI TAKAKO）

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：90255406

研究成果の概要（和文）：

鉄欠乏性貧血（IDA）患者において *Helicobacter pylori* 感染との関与が指摘されている。IDA に対する菌側病原因子を検索し、発症のメカニズムを明らかにすることを目的として、小児 IDA 患者由来 *H. pylori* と対照患者由来株の性状比較を行った。

DNA マイクロアレイ法による *H. pylori* の全遺伝子の発現比較の結果、本菌の鉄関連遺伝子のうち *frpB1*, *frpB2*, *ceuE* の発現が IDA 患者由来株で有意に低かった。さらに、鉄制限培地中の培養を実施して遺伝子発現を解析したところ、*frpB1*, *pfr* 遺伝子の発現誘導は全ての菌株において顕著でそれぞれの菌株が鉄制限状態の遺伝子応答をしていることが確認されたが、IDA 患者由来株は他の鉄関連遺伝子の発現誘導が認められず、対照患者由来株では *frpB2*, *fecA1*, *fecA2* などの発現誘導が認められた。これらの結果は IDA 由来株が鉄取り込み機構において、対照患者由来株と異なる遺伝子制御または別の分子を使っている可能性を示唆するものであった。また、IDA 患者由来株において全ての菌株が VacA 毒素産生性を有しており、空胞化毒素が消化管における宿主の鉄吸収に影響し宿主に鉄欠乏状態を導く可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

Many case reports and epidemiological studies suggest that *Helicobacter pylori* infection causes iron deficiency anemia (IDA), especially in children and adolescents. By DNA microarray analysis, we could compare expression of whole genes between IDA-related and control *H. pylori* strains. Seventeen genes with a significantly lower expression were shown. These include two genes, *frpB1*, *frpB2* and *ceuE*, which are related to iron uptake and storage. We performed a microarray analysis comparing gene expression under iron-limited and iron-sufficient conditions. The expression of iron storage related gene, *pfr*, was lower under the limited condition for iron in all strains. IDA strains showed high expression of only *frpB1*, however control strains showed higher expression of *fecA1*, *fecA2*, *frpB2*. These results were also obtained from analysis of each gene expression by real time RT-PCR. The present study showed that different mechanisms between IDA strains and control strains for iron uptake system.

The expression of *vacA* gene, protein production of VacA in IDA strains was also higher than that in control strains. All IDA strains had cytotoxic effect on AGS cells, but only one control strain had. It is likely that the *vacA* gene plays some role in iron uptake system in *H. pylori* or host.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
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：*Helicobacter pylori*、鉄欠乏性貧血

1. 研究開始当初の背景

H. pylori が起こす、消化器外の疾患として鉄欠乏 (ID) および鉄欠乏性貧血 (IDA) が注目されていた。しかし、特に小児期に発症する IDA については、宿主側の要因だけでは発症を裏付ける説明として不十分であった。鉄剤投与による治療のみでは貧血の再発を繰り返すが、*H. pylori* の除菌治療により貧血状態の改善と再発が見られなくなったとの複数の報告があった。そこで、IDA 発症における *H. pylori* の役割、特に新規病原因子を明らかとすることが必要と考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、IDA 発症要因としての *H. pylori* の病原因子の同定とそのメカニズムの解明とした。本研究期間内にはまず、IDA 患者由来株を対照患者由来株と比較することより異なる性質を見出すこととした。DNA マイクロアレイ法により本菌の遺伝子発現を網羅的に解析し、得られた結果から、鉄取り込みに関わる遺伝子について着目して発現を比較した。また、本菌の病原因子で、特に IDA 由来株で発現の高い *VacA* については、その IDA 発症に対する役割を解明すべく検討を行うこととなった。

3. 研究の方法

(1) IDA 関連菌株

東北大学医学部小児科外来および東北厚生年金小児科外来を受診した患者で内視鏡施行例のうち、分離された *H. pylori* の中から、臨床データにより IDA 発症者由来株 4 株と性別年齢をマッチさせた貧血のない患者由来株 4 株を対照とした。PCR により *vacA* 遺伝子タイプを決定した。

(2) 培養条件

液体培養には 7% 血清添加 *Brucella* 培地 (BHS) を用いて微好気 37°C で培養を行った。鉄制限条件として 5% 馬血清添加 BHS 培地に 50 μ M Deferoxamine mesylate (DFM) を添加し、培養を行った。さらに、鉄欠乏条件として chelex 処理にて鉄を除去した *Brucella* 培地に β -cyclodextrin 添加して培養に用いた。

(3) DNA マイクロアレイ法による *H. pylori* IDA 発症者由来株の全遺伝子発現解析

IDA 患者由来 *H. pylori* 4 株および対照患者由来 4 株を BHS 培地で培養した。対数増殖期の各菌より総 RNA を抽出した。得られた総 RNA は RT 反応を行って、cDNA を作成した。マイクロアレイ法 (Roche NimbleGen 社) にて IDA 由来菌株と対照菌株の遺伝子発現を比較した。さらに、鉄制限培地で培養した各菌株

より同様の方法で、マイクロアレイを実施し、それぞれの菌株の鉄非制限培養条件の遺伝子発現と比較した。

(4) *VacA* 毒素産生性

H. pylori IDA 患者由来株および対照株を BHS 培地で培養し、上清を MEM 培地で 2 段階希釈した。10% FCS 添加 MEM 培地にて単層培養した AGS 細胞に添加した。細胞変性効果の認められた最終希釈倍数の逆数を毒素価とした。*vacA* 遺伝子のタイプは、*vacA* 遺伝子 s 型、m1、m2 特異的プライマーを用いた PCR によって決定した。

(5) 生体由来鉄の利用能

Brucella 培地を chelex で処理し、鉄を除去した。 β -cyclodextrin および鉄源として、各濃度のヘミン、トランスフェリン、ラクトフェリンを加え、*H. pylori* 各菌株の増殖を比較した。*H. pylori* 接種後、48 時間および 72 時間の増殖を比濁法 (OD₅₉₅) により比較した。

(6) Caco-2 細胞の鉄取り込み能に対する *H. pylori* の作用

鉄取り込み能を有する Caco-2 細胞を用いて *H. pylori* と混合培養し、影響をみた。平板培養法による *H. pylori* の生菌数、cell counting kit (同仁) により Caco-2 細胞数を測定した。鉄の取り込みは放射性同位元素 (⁵⁵Fe) を用いて測定した。

4. 研究成果

(1) DNA マイクロアレイ法による *H. pylori* IDA 患者由来株の全遺伝子発現解析

DNA マイクロアレイ法により、*H. pylori* IDA 患者由来株と、対照株の全遺伝子発現を比較したところ、37 遺伝子に 3 倍以上の有意な発現亢進が認められた。これらのなかには、*hopO*、*hopP* などの外膜蛋白をコードする遺伝子が含まれていた。また、病原性関連遺伝子のうち細胞空胞化毒素遺伝子 (*vacA*) の発現が IDA 患者由来株で対照患者由来株と比較して、3.1 倍以上高かった。さらに、IDA 患者由来株の発現が有意に低下していた 17 遺伝子が存在した。

表 1 には鉄関連遺伝子群の遺伝子発現解析の結果を示したが、IDA 患者由来 *H. pylori* は鉄イオン輸送タンパクである *frpB1*、*ceuE* 遺伝子の発現が対照株と比べて有意に低かった。IDA 患者由来の株が対照株より 2 倍以上亢進している鉄関連遺伝子は認められなかった。*frpB1* 遺伝子について、リアルタイム PCR 法で発現比較を行った。その結果、マイクロアレイ法と同様に、IDA 患者由来 *H. pylori* は、対照株と比べて有意に低かった。

表 1. IDA 患者由来株と対照株の鉄関連遺伝子発現の比較

	遺伝子発現		
	IDA strains	strains/Control	P value
HP0653	<i>pfr</i>	1.002	0.019
HP0687	<i>feoB</i>	1.420	0.015
HP0686	<i>fecA1</i>	0.923	0.021
HP0807	<i>fecA2</i>	0.719	0.203
HP1400	<i>fecA3</i>	0.823	0.009
HP0888	<i>fecE</i>	0.716	0.053
HP0889	<i>fecD</i>	0.978	0.171
HP0876	<i>frpB1</i>	0.215	0.022
HP0915	<i>frpB2</i>	0.649	0.001
HP0916	<i>frpB3</i>	0.938	0.398
HP1512	<i>frpB4</i>	1.094	0.290
HP1561	<i>ceuE</i>	0.022	<0.001
HP1562	<i>ceuE</i>	1.121	0.035
HP1341	<i>tonB</i>	0.669	0.99

(2)毒素産生

IDA 患者由来株に *vacA* 遺伝子の高発現が認められたことから、タンパク産生レベルで比較を行った。各菌株の培養時における空胞化毒素産生性について比較した。すなわち、培養上清中に産生された毒素活性を AGS 細胞に対する細胞毒性価として調べた。その結果、図 1 に示したように、IDA 患者由来の菌株は 4 株とも毒素産生性を認め、対照患者由来の菌株は 4 株中 1 株に毒素産生性が認められた。この結果から、*H. pylori* の産生する VacA 毒素が IDA の発症に関与している可能性が考えられた。

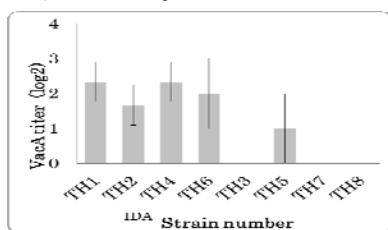


図 1.

H. pylori IDA 患者由来株および対照患者由来株の VacA 毒素産生

また、*vacA* 遺伝子のタイプを PCR 法にて確認したところ、IDA 由来 4 株は s1、m1 タイプであり、強毒株であることが確認された

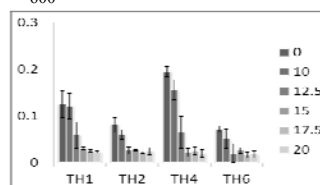
(3)鉄制限培地での増殖

IDA 患者由来 *H. pylori* では鉄取り込み関連遺伝子群の遺伝子発現が対照株と比べて低いことから、鉄制限が *H. pylori* に及ぼす作用を明らかにする目的で、鉄制限環境下による増殖能を比較した。(図 2)

0.5%β-cyclodextrin 添加 Brucella 液体培地に、12.5-20μM DFM(鉄のキレート剤)を加え

た場合に、対照患者由来株 1 株 (TH5)を除く、すべての *H. pylori* は増殖が阻害された。鉄制限による増殖抑制は菌株の由来による差は認められなかった。

(A) OD₆₀₀



(B)

OD₆₀₀

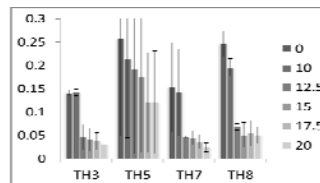


図 2. *H. pylori* IDA 患者由来株 (A)と対照患者由来株 (B) の鉄欠乏培地での増殖

(4)*H. pylori* の鉄利用

DFM で作成した鉄欠乏培地にヘミン、ヘモグロビン、トランスフェリンを添加した培地での増殖を IDA 由来株と、対照株と比較した。鉄結合性蛋白として、ヘミン、ヘモグロビンでは増殖が回復せず、トランスフェリン 100 μg/mL 添加培地では、DFM 無添加対照と同じレベルにまで回復した。従って、*H. pylori* はヘム型の鉄利用は少なく、トランスフェリン結合性の鉄を利用できることが明らかとなった。しかし、IDA 患者由来株と対照患者由来株の間で増殖能の有意な差は認められなかった。

(5) 鉄制限、非制限培養条件下での *H. pylori* 鉄関連遺伝子の発現比較

鉄制限培養として、5%の血清および 50μM DFM 添加 Brucella 液体培地に *H. pylori* を接種し、培養した。増殖が可能な *H. pylori* (IDA 患者由来 2 株、対照患者由来 2 株) で鉄制限培養条件での遺伝子発現を DNA マイクロアレイ法で解析した。結果は非制限培養時の *H. pylori* 鉄関連遺伝子の発現との比較として示した(表 2)。

鉄貯蔵タンパクである *pfr* 遺伝子の発現は IDA 由来の 1 株を除き、両群ともに鉄制限培地での増殖時に非制限培地と比べて 0.1 から 0.3 倍に減少していた(表 2)。また、鉄イオン輸送タンパクである *frpB1* 遺伝子の発現は 6.0-11.8 倍増加した。この結果は *H. pylori* の培養時に鉄欠乏の状態となり、遺伝子発現が変化したことを示す結果と考えられた。

対照患者由来 *H. pylori* において、発現亢進の認められた鉄関連遺伝子、*fecA1*, *fecA2*,

frpB3 は IDA 患者由来の *H. pylori* には発現亢進が観察されなかった(表 2)。

表 2. 鉄制限培養における *H. pylori* の鉄関連遺伝子群の発現 (発現に変化の見られた遺伝子)

Gene number		Iron restricted conditions/ Iron sufficient conditions			
		IDA strains		Control strains	
		TH4	TH6	TH3	TH7
HP0653	<i>pfr</i>	2.2	0.09	0.08	0.08
HP0686	<i>fecA1</i>	-	-	19.4	8.1
HP0807	<i>fecA2</i>	-	-	2.5	2.3
HP0876	<i>frpB1</i>	9.4	11.8	11.0	6.0
HP0916	<i>frpB3</i>			2.5	2.2
HP1341	<i>tonB</i>			2.2	

(6) リアルタイム PCR 法による *H. pylori* 鉄関連遺伝子発現の解析

鉄制限状態での DNA マイクロアレイによる全遺伝子発現解析の結果から、鉄制限によって発現低下(*pfr*)や発現亢進の認められた遺伝子 (*frpB1*, *frpB3*, *fecA1*, *fecA2*)について、鉄制限培地と非制限培地中の発現をリアルタイム RT-PCR 法で遺伝子発現を解析した。

H. pylori を鉄制限培地で培養したところ、鉄貯蔵に働く遺伝子、*pfr* の著明な発現低下 (20 分の 1 から 40 分の 1 程度) が認められた。また、鉄の取り込みに関わる遺伝子のうち、*frpB1* は 20 倍程度の亢進が認められた。これらの結果には、菌株の由来による有意な差は認められなかった。しかし、*fecA1*, *fecA3*, *frpB3* の 3 遺伝子については対照株の遺伝子発現の亢進は観察されたが、IDA 患者由来株では認められないか低い結果となった (図 3 に *fecA1* の結果のみ示した)。マイクロアレイによる解析と同様の結果となった。

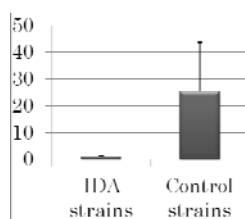


図 3. *H. pylori fecA1* 遺伝子の鉄制限培地中での発現 (% : 鉄制限培地/鉄非制限培地)

以上のことから、*H. pylori* の鉄取り込みと貯蔵に働く遺伝子のうち、*pfr*、*frpB1* については対照株と IDA 患者由来株では同様に働き、どちらの菌株も鉄欠乏状態の遺伝子応答が起きていることが明らかになった。さらに、*fecA1*, *fecA3*, *frpB3* の遺伝子の発現が誘導されない IDA 患者由来株ではそれらの遺伝子の役割が不明であった。この原因は明らかではないが、IDA 患者由来株において、

FecA1, *FecA3*, *FrpB3* は鉄欠乏時の鉄の取り込みに関与しない可能性が示唆された。従って *H. pylori* IDA 由来株と、対照患者由来株では鉄の取り込みに働く分子の構成が異なっていると考えられた。

(7) *H. pylori* の上皮細胞の鉄取り込みに対する作用

宿主の鉄取り込み能に対する *H. pylori* の影響を見る系の確立を目的として、培養細胞でありながら小腸同様の鉄の取り込み能を有する Caco-2 細胞と *H. pylori* の相互作用について検討した。Caco-2 細胞と *H. pylori* の培養上清を添加したところ、18 時間後には接種菌の 0.8-から 3.5 倍の生菌数であった。しかし、単独培養では、生菌数は 10 分の 1 から 100 分の 1 に低下した。*H. pylori* の生存に必要な栄養を細胞から供給している可能性が考えられた。

また、Caco-2 細胞に *H. pylori* の培養上清を添加したところ、VacA 産生による差は認めずに、すべての菌株上清に細胞数を減少させる作用があった。さらに、鉄の取り込み能について解析した結果、取り込みの低下が確認された。しかしながら、菌株の由来 (IDA または非 IDA) により、細胞数低下の程度に差を認めなかった。今後それらの機序を解明する必要が示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- Osaki T, Matsuki T, 他 8 名. Comparative analysis of gastric bacterial microbiota in Mongolian gerbils after long-term infection with *Helicobacter pylori*. Microbial Pathogenesis, 査読有, 2012, 53 : 12-18. 2012
- Yonezawa H, Osaki T, 他 9 名 The destructive effects of butyrate on the cell envelope of *Helicobacter pylori*. J Med Microbiol. 査読有, 61:582-589. 2012
- Yonezawa H, Osaki T, 他 7 名. Analysis of outer membrane vesicle protein involved in biofilm formation of *Helicobacter pylori*. Anaerobe 査読有, 2011, 17, 388-390.
- Bai CL, Osaki T, 他 6 名. In vitro and in vivo effects of the Mongolian drug Amu-ru 7 on *Helicobacter pylori* growth and viability. Microbiol Immunol. 査読有, 54 : 508-515, 2010.
- Zaman C, Osaki T, 他 4 名 : Analysis of the microflora in the stomach of Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol 査読有, 25(Suppl.1) : S11-S14, 2010
- Hanawa T, Osaki T, 他 5 名 : In Vitro Antibacterial Activity of Phx-3 against *Helicobacter pylori*. Biol Pharm Bull 査読有, 33 : 188-191. 2010.

7. Oshio I, Osaki T, 他 5 名. Vertical *Helicobacter pylori* transmission from Mongolian gerbil mothers to pups. J Med Microbiol. 査読有, 58:656-662. 2009.
8. Kawaguchi K, Matsuo J, Osaki T, Kamiya S, Yamaguchi H. Prevalence of *Helicobacter* and *Acanthamoeba* in natural environment. Lett Appl Microbiol. 査読有, 48:465-471. 2009
9. Yonezawa H, Osaki T, 他 6 名: Outer membrane vesicles of *Helicobacter pylori* TK1402 are involved in biofilm formation. BMC Microbiol. 査読有, 9: 197, 2009. [学会発表] (計 40 件)
- ①口演
1. 大崎敬子, 米澤英雄, 他5名, Interaction between *Helicobacter pylori* and Caco-2 cells in the co-culture system, 第85回日本細菌学会総会, 長崎, 2012年3月27日-29日
2. 米澤英雄, 大崎敬子, 他 4 名 The influence of biofilm formation of *Helicobacter pylori* on clarithromycin resistance. (1 と同じ)
3. 北条 史, 大崎敬子, 他 4 名 Analysis of symbiotic conditions between *Helicobacter pylori* and protozoa. (1 と同じ)
4. 大崎敬子, 米澤英雄, 他 4 名, *Helicobacter pylori* の環境中での生存条件についての検討, 第 45 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会, 岐阜, 2012 年 1 月 12-13 日
5. 菊地正悟, 上田純子, 柳生聖子, 林櫻松, 奥田真珠美, 前川講平, 福田能啓, 大崎敬子, 米澤英雄, 神谷 茂わが国小児の *Helicobacter pylori* 感染源の検索, 第 22 回日本疫学会学術総会, 東京, 2012 年 1 月 26 日から 28 日
6. Osaki T, Kato S, 他 6. The characterization of *Helicobacter pylori* strains isolated from the iron deficiency anemia patients. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, September 6-16, 2011.
7. Hojo F, Osaki T, 他 3 名 In Vivo antibacterial activity of PHX-3 against *Helicobacter pylori*: (6 と同じ)
8. Yonezawa H, Osaki T, 他 4 名 Oral bacteria affects the virulence of *Helicobacter pylori*: (6 と同じ)
9. Kikuchi S, Okuda M, Ueda J, Osaki T, 他 6 名. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in a rural area of Japan, the XXIVth International Workshop of the Helicobacter Study Group, Dublin, Ireland, September 11-13, 2011
10. Okuda M, Kikuchi S, Ueda J, Osaki T, 他 6 名. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of Japan, (9 と同じ)
11. Osaki T, Kato S, 他 5 名. Analysis of iron transport and storage gene in *Helicobacter pylori* isolated from iron deficiency anemia patients. The 16th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter, and Related Organisms, Vancouver, August 28 - September 1, 2011
12. Kamiya S, Zaman C, Yonezawa H, Hojo F, Osaki T. Analysis for microbial ecology between *Helicobacter pylori* and gastric microbiota in Mongolian gerbil. (11 と同じ)
13. 大崎敬子, 加藤晴一, 他 5 名: *Helicobacter pylori* と Caco-2 細胞の混合培養時の相互作用について, 第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会, 富山, 平成 23 年 6 月 24 日-25 日.
14. 北条 史, 大崎敬子, 他 2 名: *in vivo* における Phx-3 の抗 *Helicobacter pylori* 活性について, (13 と同じ)
15. 米澤英雄, 大崎敬子, 他 3 名: *Helicobacter pylori* のバイオフィルム形成とクラリスロマイシン耐性, (13 と同じ)
16. Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, 他 6 名 Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children and their Family -sasayama study-. The 8th Japan-Korea Joint Symposium on *Helicobacter* infection. May 28, 2011. Seoul.
17. 大崎敬子, 岡田忠司, 李城杓, 神谷 茂, 月見草エキスおよびフコイダン複合物の抗 *Helicobacter pylori* 作用, 第 84 回日本感染症学会総会, 東京, 平成 23 年 4 月 21-22 日.
18. 大崎敬子, 他 4 名: 本邦の *Helicobacter pylori* 感染における環境由来感染の可能性について, 第 15 回日本小児 *H. pylori* 研究会, 滋賀, 平成 23 年 3 月 5 日.
19. Zaman C, Osaki T, 他 4 名. Effect of *Lactobacillus* spp. on colonization of *H. pylori* in gastric mucosa of mongolian gerbil. (13 と同じ)
20. 米澤英雄, 大崎敬子, 他 3 名: *Helicobacter pylori* 感染に及ぼす口腔内細菌の影響. (13 と同じ)
21. Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Mutual interaction between *Helicobacter pylori* and oral bacteria. 45th Annual Joint Panel Meeting on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel, Kyoto, Dec. 6-8, 2010.
22. Kamiya S, Yonezawa H, Woo T, Kurata S, Zaman C, Hanawa T, Kato S & Osaki T: Biofilm formation by *Helicobacter pylori* and

- its pathogenesis. The 33rd International Congress on Microbial Ecology in health and Disease, Greece, Sep. 6-10, 2010.
23. 米澤英雄, 大崎敬子, 他 5 名 : *Helicobacter pylori* のバイオフィルム形成における CsrA の機能解析. 第 24 回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会, 東京, 平成 22 年 7 月 9 日.
 24. 大崎敬子, 加藤晴一, 他 3 名 : 鉄欠乏性貧血患者より分離された *Helicobacter pylori* の鉄利用能と関連遺伝子群の解析. 第 16 回日本ヘリコバクター学会総会, 京都, 平成 22 年 6 月 24-25 日.
 25. 米澤英雄, 大崎敬子, 他 3 名 : *Helicobacter pylori* のバイオフィルムにおける遺伝子発現制御の解析. (24 と同じ)
 26. 大崎敬子, 加藤晴一, 他 2 名 : 鉄欠乏性貧血患者より分離された *Helicobacter pylori* の性状解析. 第 84 回日本感染症学会総会, 京都, 平成 22 年 4 月 5-6 日.
 27. 大崎敬子, 加藤晴一, 他 6 名 : 鉄欠乏性貧血由来 *Helicobacter pylori* の DNA マイクロアレイ法による解析. 第 83 回日本細菌学会, 横浜, 平成 22 年 3 月 27-29 日.
 28. Zaman C, Osaki T, 他 4 名 : Growth inhibition of *Helicobacter pylori* by gastric microflora of Mongolian gerbils. The 10th Japan-Korea International Symposium on Microbiology, Yokohama, March 25-26, 2010.
 29. 大崎敬子, Cynthia Zaman, 神谷 茂 : *Helicobacter pylori* 感染スナネズミにおける抗 *H. pylori* 作用を示す胃内細菌叢の解析. 小児ヘリコバクター研究会, 東京, 平成 22 年 3 月 13 日.
 30. Zaman C, Osaki T, 他 4 名 : Mutual correlation between gastric flora and *Helicobacter pylori* gastric mucosa of Mongolian gerbil. 第 43 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会, 東京, 平成 22 年 1 月 21-22 日.
 31. 米澤英雄, 大崎敬子, 他 4 名 : *Helicobacter pylori* バイオフィルム形成によるクラリスロマイシン処理への影響. 第 38 回杏林医学学会総会, 東京, 平成 21 年 11 月 21 日.
 32. 米澤英雄, 大崎敬子, 他 3 名 : *Helicobacter pylori* TK1402 株バイオフィルム形成が及ぼすウレアーゼ発現機構の解析. 第 92 回日本細菌学会関東支部総会, 東京, 平成 21 年 11 月 5-6 日.
 33. Osaki T, Yonezawa H, 他 4 名 : The role of quorum sensing in *Helicobacter pylori*-Nickel iron uptake and outer membrane proteins. 15th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter, and Related Organisms, Niigata, Sep. 2-5, 2009.
 34. Yonezawa H, Osaki T, 他 4 名 : Biofilm forming ability of *Helicobacter pylori* strain TK1402 and its role in pathogenesis. (33 と同じ)
 35. 大崎敬子, 米澤英雄, 他 5 名 : *Helicobacter pylori luxS* 変異株におけるニッケル取り込みと外膜蛋白の構成について. 第 15 回日本ヘリコバクター学会学術集会, 東京, 平成 21 年 6 月 25-26 日.
 36. Cynthia Zaman, 大崎敬子, 他 4 名 : スナネズミ胃正常細菌叢の解析とそれらの *Helicobacter pylori* との相互作用. (35 と同じ)
 37. 米澤英雄, 大崎敬子, 他 4 名 : *Helicobacter pylori* TK1402 株バイオフィルム形成におけるウレアーゼの発現の解析. (35 と同じ)
 38. 大崎敬子, 蔵田 訓, 他 3 名 : *Helicobacter pylori* 感染に抑制作用を示す細菌叢の解析. 第 83 回日本感染症学会総会, 東京, 平成 21 年 4 月 23-24 日.
 - 39,40 省略
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
大崎 敬子 (OSAKI TAKAKO)
杏林大学・医学部・講師
研究者番号 : 90255406
 - (2) 研究分担者
なし
 - (3) 連携研究者
神谷 茂 (KAMIYA SHIGERU)
杏林大学・医学部・教授
研究者番号 : 10177587

花輪 智子 (HANAWA TOMOKO)
杏林大学・医学部・講師
研究者番号 : 80255405

蔵田 訓 (KURATA SATOSHI)
杏林大学・医学部・助教
研究者番号 : 00383670

米澤 英雄 (YONEZAWA HIDEO)
杏林大学・医学部・助教
研究者番号 : 60453528
 - (4) 研究協力者
加藤 晴一 (KATO SEIICHI)
杏林大学・医学部・非常勤講師